

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### การติดเชื้อในผู้ป่วยตับแข็ง

การติดเชื้อแบคทีเรียเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยตับแข็ง จากรายงานทาง การแพทย์ที่เป็นภาษาสเปนตั้งแต่ปี พ.ศ. 2524 ถึง พ.ศ. 2529 พบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อของ ผู้ป่วยตับแข็งในโรงพยาบาลอยู่ที่ประมาณร้อยละ 17-61<sup>1-5</sup> ส่วนรายงานทางการแพทย์ที่เป็น ภาษาอังกฤษตั้งแต่ปี พ.ศ. 2524 ถึง พ.ศ. 2538 พบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อของผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่ ระหว่างร้อยละ 15-47<sup>6-8</sup> สาเหตุที่อุบัติการณ์ของแต่ละรายงานแตกต่างกันค่อนข้างมากเนื่องจากความ รุนแรงของภาวะตับแข็งของผู้ป่วยที่รวมอยู่ในรายงานมีความแตกต่างกันมาก ผู้ป่วยกลุ่มที่มีการทำงานของ ตับล้มเหลวค่อนข้างมาก (decompensated cirrhosis) จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อ มากกว่าเมื่อเทียบกับ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับยังดีอยู่ (compensated cirrhosis)<sup>1,5,6,8</sup> ผู้ป่วยเหล่านี้จำนวนหนึ่งจะเกิดการ ติดเชื้อตั้งแต่แรกเข้าโรงพยาบาล (community-acquired) แต่ยังมีผู้ป่วยร้อยละ 15-35 ที่เกิดการติดเชื้อ ขณะอยู่ในโรงพยาบาล (nosocomial infection) ตัวเลขนี้แตกต่างอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับอัตรา การติดเชื้อในโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่มีภาวะตับแข็งซึ่งมีรายงานว่าอยู่ในช่วงร้อยละ 5-7

ผู้ป่วยตับแข็งที่รับไว้ในโรงพยาบาลด้วยปัญหาเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนดูเหมือนว่า จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียมากขึ้น จากการศึกษาของ Deschenes และ Villeneuve<sup>7</sup> ใน ผู้ป่วยตับแข็ง 140 คนที่ไม่มีหลักฐานการติดเชื้อเมื่อแรกรับเข้าโรงพยาบาล และได้รับการติดตามดูว่ามี การติดเชื้อในโรงพยาบาลหรือไม่ พบว่าผู้ป่วย 28 คน (ร้อยละ20) มีการติดเชื้อในโรงพยาบาล ซึ่งจาก จำนวนผู้ป่วย 48 คน ที่รับไว้ในโรงพยาบาลด้วยปัญหาเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนพบว่า 16 คน (ร้อยละ33) เกิดการติดเชื้อเมื่อเทียบกับ 12 ใน 92 คน (ร้อยละ13) ที่รับไว้ในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุอื่น เมื่อคำนวณทางสถิติแล้วพบว่าการที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนและระดับอัลบูมินในซีรัมต่ำ แปรอิสระที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยกลุ่มนี้

## การติดเชื้อของผู้ป่วยตับแข็งที่รับไว้ในโรงพยาบาลด้วยปัญหาเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบน

มีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนที่รับไว้ในโรงพยาบาล 149 คน พบว่าเกิดการติดเชื้อ 32 คน ภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังจากรับไว้ในโรงพยาบาล ข้อมูลจากการศึกษาแบบไปข้างหน้าทั้งหมด 7 รายงาน<sup>10-16</sup> ในจำนวนนี้ 5 รายงานเป็นการศึกษาแบบ randomized controlled ซึ่งจะแสดงเฉพาะข้อมูลของกลุ่มที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ (กลุ่มควบคุม)<sup>10-12,14,15</sup> ดังตารางที่ 1 พบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้ออยู่ระหว่างร้อยละ 14-67

อุบัติการณ์รวมร้อยละ 44 (242/552) อุบัติการณ์ที่ต่ำที่สุดจากการศึกษาของ Pauwels และคณะเพราะได้ตัดผู้ป่วย Child C และผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากเส้นเลือดขดที่หลอดเลือดออกปอดในทางตรงกันข้าม การศึกษาของ Blaise และคณะซึ่งได้รวมผู้ป่วย Child C ไว้เป็นส่วนใหญ่มักจะพบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อสูงที่สุด (ร้อยละ 67) การศึกษาแบบย้อนหลังของ Bleichner และคณะ<sup>9</sup> พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อค่อนข้างต่ำในผู้ป่วย Child A (ร้อยละ 3) เทียบกับผู้ป่วย Child B (ร้อยละ 23) และ Child C (ร้อยละ 48) การศึกษาแบบไปข้างหน้าของ Bernad และคณะ<sup>13</sup> เปรียบเทียบผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดการติดเชื้อพบว่าผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อจะมี Child-Pugh score ระดับบิลิรูบินในซีรัมสูงกว่า และระดับอัลบูมินในซีรัมต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดการติดเชื้อเมื่อแรกรับเข้าในโรงพยาบาล

ตำแหน่งของการติดเชื้อจากรายงานแบบย้อนหลังพบว่าในบรรดาผู้ติดเชื้อ 32 คน สาเหตุของการติดเชื้อเกิดจาก spontaneous bacterial peritonitis (SBP) 21 คน เกิดจาก isolated bacteremia 5 คน เกิดจากการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ 3 คน (1 คน เกิดร่วมกับ SBP) เกิดจากปอดบวม (pneumonia) 2 คน และเกิดจากฝีในช่องท้อง (intraabdominal abscess) 1 คน

ชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่เพาะเชื้อได้จำนวน 43 ตัวอย่าง พบเป็นแบคทีเรียแกรมลบที่พบในลำไส้ เป็นส่วนใหญ่ (34 ตัวอย่างคิดเป็นร้อยละ 79) E.coli เป็นเชื้อที่พบบ่อยที่สุด (29/43 หรือ ร้อยละ 67)<sup>9</sup>

ข้อมูลจากการศึกษาแบบไปข้างหน้า (ตารางที่ 1). พบว่าตำแหน่งของการติดเชื้อที่พบบ่อยในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนคือ SBP และ/หรือ spontaneous bacteremia ตามด้วยปอดบวมและการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ข้อมูลจากการศึกษาของ Blaise และ Goulis แตกต่างออกไปโดยพบแบคทีเรียแกรมลบเพียงร้อยละ 54 (120/222) ซึ่งอาจอธิบายได้จากการศึกษาทั้งสองฉบับนี้พบปอดบวมมากทำให้แบคทีเรียแกรมบวกเด่นขึ้นมา<sup>12,16</sup>

การศึกษาแบบย้อนหลังในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เมื่อปี พ.ศ. 2544 พบอัตราการติดเชื้อในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนสูงถึงร้อยละ 30 ตำแหน่งของการติดเชื้อที่พบได้แก่ SBP bacteremia และการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ

### พยาธิสรีรวิทยาของการติดเชื้อในผู้ป่วยตับแข็ง

กลไกการเกิด SBP และ spontaneous bacteremia เชื่อว่าเกิดจากการเคลื่อนย้ายของแบคทีเรียผ่านผนังลำไส้เข้าสู่ต่อมน้ำเหลือง mesenteric และอวัยวะอื่น ๆ กระบวนการนี้เรียกว่า bacterial translocation

มีรายงานการศึกษาที่แสดงว่า bacterial translocation เพิ่มขึ้นในสภาวะที่เกี่ยวข้องกับการเกิดความเสี่ยงที่จะติดเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่า ภาวะล้มเหลวของการทำงานของหลาย อวัยวะ (multiple organ failure) เช่น hemorrhagic shock ลำไส้อุดตัน major burn injury และ serious trauma<sup>17</sup>

ลำไส้ น่าจะเป็นแหล่งของแบคทีเรียที่เรียกว่าแกรมลบที่ทำให้สามารถเพาะเชื้อได้จาก ascites ของ ผู้ป่วย SBP<sup>18</sup> และเมื่อให้ยาปฏิชีวนะแบบที่ไม่ดูดซึมก็ทำให้อุบัติการณ์ของ SBP ลดลง การที่พบว่า ผู้ป่วย SBP จำนวนครึ่งหนึ่งมี bacteremia และมีผู้ป่วยตับแข็งที่เกิด isolated bacteremia โดยไม่มีตำแหน่งการติดเชื้อชัดเจน (spontaneous bacteremia) บ่งชี้ว่าแบคทีเรียได้ผ่านเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตก่อนที่จะก่อให้เกิดการติดเชื้อใน peritoneal fluid

### bacterial translocation ในสัตว์ทดลอง

จากการสังเกตดังกล่าวข้างต้นนำไปสู่การศึกษาเกี่ยวกับ bacterial translocation ในสัตว์ทดลองที่เป็นตับแข็ง ซึ่งสัตว์ทดลองเหล่านี้จะถูกเกาะ chain ของต่อมน้ำเหลือง mesenteric (mesenteric lymph nodes ; MLN) นำมา homogenized และเพาะเชื้อ ถ้าผลการเพาะเชื้อเป็นบวกถือว่ามีภาวะ bacterial translocation ดังตารางที่ 2 พบ bacterial translocation ไปยัง MLN ประมาณครึ่งหนึ่งของหนูที่เป็นตับแข็ง (ร้อยละ 37-83) ซึ่งสูงกว่าในหนูปกติอย่างชัดเจน (ร้อยละ 0-10) อัตราส่วนของผลการเพาะเชื้อในเลือดและ ascites ที่เป็นบวกค่อนข้างแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา กล่าวคือพบ bacteremia ร้อยละ 0-32 และอัตราการเพาะเชื้อใน ascites ที่เป็นบวกร้อยละ 7-70 เหตุผลที่มีความแตกต่างกันนี้ยังไม่ทราบชัด อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนมากแสดงว่าสัตว์ทดลองที่มีผลการเพาะเชื้อจาก

ascites เป็นบวก็จะมีผลการเพาะเชื้อจาก MLN และเลือดเป็นบวก็เช่นกัน<sup>19-24</sup> มีการศึกษาหนึ่งได้ทำ DNA typing ของแบคทีเรียซึ่งเพาะเชื้อได้จาก MLN และ ascites มีความเหมือนกันถึงร้อยละ 80<sup>25</sup>

แบคทีเรียที่เพาะเชื้อได้จาก MLN ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม Enterobacteriaceae ซึ่งเป็น E. coli มากกว่าครึ่ง ในการศึกษาหนึ่ง<sup>20</sup> ทำการย้อม immunostain พบว่ามี E.coli antigen ใน neutrophil และ macrophage ในชั้น submucosa และ muscularis propria ของ cecum ของหนูทดลองที่เป็นตับแข็งและมี ascites ซึ่งไม่พบ E.coli antigen นี้ใน cecum ของหนูทดลองที่เป็นตับแข็ง และไม่มี ascites หรือหนูปกติ ดังนั้น intestinal macrophage น่าจะเป็นตัวนำแบคทีเรียจากลำไส้ไปยัง MLN แล้วเข้าสู่กระแสโลหิต (และตำแหน่งอื่น ๆ เช่น ascites) ผ่านทาง thoracic duct ดังที่มีผู้เคยรายงานไว้<sup>26</sup>

#### bacterial translocation ในมนุษย์

การศึกษาเกี่ยวกับ bacterial translocation ในมนุษย์กระทำในผู้ป่วยตับแข็งที่เข้ารับการผ่าตัด ทั้งแบบฉุกเฉินและไม่ฉุกเฉินด้วยสาเหตุต่าง ๆ โดยอาศัยการที่ผลการเพาะเชื้อจาก MLN และ/หรือการเพาะเชื้อจากตำแหน่งอื่น ๆ นอกจากลำไส้เป็นบวก็ถือว่ามี bacterial translocation เนื่องจากปัญหาด้านจริยธรรม การตัดต่อม้ามหรือมาเพาะเชื้อในมนุษย์จึงกระทำได้เพียง 1-2 ต่อมาจากบริเวณ mesentery ของ terminal ileum เท่านั้น ตารางที่ 2 ได้สรุปผลการศึกษาเกี่ยวกับ bacterial translocation ในมนุษย์ เอาไว้โดยได้แยกการศึกษาที่ทำให้ผู้ป่วย trauma ออกไป ความชุกของ bacterial translocation ไปยัง MLN อยู่ระหว่างร้อยละ 4 - 59 ความชุกจะสูงในผู้ป่วยที่มีลำไส้อุดตัน Crohn's disease และผู้ที่บริจาคอวัยวะ อัตราการเกิด translocation ในผู้ป่วยที่ไม่มีลำไส้อุดตันและ inflammatory bowel disease อยู่ที่ประมาณร้อยละ 5 ซึ่งอาจจะเท่ากับอัตราการเกิด translocation ในคนปกติ

การศึกษาเกือบทั้งหมดทำให้ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็งยกเว้นในการศึกษาของ Ferri และคณะ<sup>27</sup> ได้รวมผู้ป่วยตับแข็งที่เข้าผ่าตัดตับไว้ 10 ราย ซึ่งผลการเพาะเชื้อจาก MLN ก่อนการผ่าตัดให้ผลลบทั้งหมด ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3

Cirera และคณะ<sup>28</sup> ได้ศึกษาการเกิด bacterial translocation ในผู้ป่วยตับแข็งที่เข้ารับการผ่าตัด (ผ่าตัดเปลี่ยนตับหรือผ่าตัดตับ) จำนวน 101 ราย โดยใช้ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับแข็งและเข้ารับการผ่าตัด 35 รายเป็นกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยทุกรายจะถูกตัด MLN จาก mesentery ของ terminal ileum มาเพาะเชื้อ การเพาะเชื้อ enteric organism ได้จาก MLN ถือว่ามี bacterial translocation ซึ่งในการศึกษานี้ได้ให้นิยามของ enteric organisms ไว้ว่า organism ที่พบจากอุจจาระหรือ ileal aspirate ในคนปกติ และ

ไม่ได้หมายความว่า Enterobacteriaceae เท่านั้น แต่ยังรวมถึง Streptococcus, Enterococci, Neisseria, Bacteroides, Clostridium และ Candida ด้วยเกณฑ์วินิจฉัยดังกล่าว พบอัตราการเกิด overall translocation ในผู้ป่วยตับแข็ง 101 คน (ร้อยละ9) ซึ่งไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุม ผู้ป่วย 22 ราย ที่มีประวัติ SBP และได้รับ norfloxacin ก่อนการผ่าตัดมีอัตราการเกิด bacterial translocation ร้อยละ 4 (1/22) ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ norfloxacin (ร้อยละ10 หรือ 8/79) แต่ไม่มีนัยสำคัญ ในกลุ่มที่ไม่ได้รับ norfloxacin พบว่าการเกิด bacterial translocation ไปยัง MLN ค่อนข้างสูงในกลุ่มผู้ป่วย Child C (ร้อยละ31หรือ 4/13) เทียบกับร้อยละ 8 (3/37) และร้อยละ 3 (1/29) ในผู้ป่วย Child B และ Child A ตามลำดับ ซึ่งจากการคำนวณทางสถิติแล้วพบว่า Child-Pugh classification เป็นเพียงปัจจัยอิสระ ปัจจัยเดียวที่เกี่ยวข้องกับการเกิด bacterial translocation ในการศึกษาพบว่าการเพาะเชื้อ non-enteric organism ได้จาก MLN หลายชนิด และคิดว่าเป็นการปนเปื้อน ถ้าใช้เกณฑ์การเพาะเชื้อจาก MLN ที่เป็นบวกทั้งหมดแล้วจัดว่ามี bacterial translocation จะพบว่าอัตราการเกิด bacterial translocation ไปยัง MLN ในกลุ่มผู้ป่วย Child A, B และ C จะเท่ากับร้อยละ 21 ร้อยละ 16 และร้อยละ 38 ตามลำดับ และไม่มี ความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม แม้ว่าจะมีแนวโน้มการเกิด bacterial translocation ในกลุ่มผู้ป่วย Child C สูงกว่ากลุ่มอื่นก็ตาม

#### ผลของ bacterial translocation ในผู้ป่วยตับแข็ง

ผลการศึกษาหลักของ Cirera และคณะคือ bacterial translocation จะเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของตับแข็งมาก ซึ่งผลการศึกษานี้ก็สอดคล้องกับการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ว่า translocation จะเกิดขึ้นเฉพาะในสัตว์ทดลองที่เป็นตับแข็งและมี ascites มีระดับอัลบูมินในซีรัมต่ำและมีระดับบิลิรูบินในซีรัมสูง ซึ่งหมายถึงมีการทำงานของตับที่ไม่ดีเมื่อเทียบกับสัตว์ทดลองที่เป็นตับแข็งและไม่มี ascites<sup>20</sup> สัตว์ทดลองที่เป็นตับแข็งและมี ascites ยังมีภาวะภูมิคุ้มกันที่ต่ำดังที่มีการศึกษาโดยการใส่เชื้อ Streptococcus pneumoniae ลงในหลอดลมของหนูทดลองที่เป็นตับแข็งและมี ascites แล้วพบว่าเกิด bacteremia สูงกว่าหนูทดลองที่เป็นตับแข็งแต่ไม่มี ascites หรือหนูทดลองปกติ<sup>29</sup> การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าหนูทดลองที่เป็นตับแข็งและมี ascites จะมีระดับของ total hemolytic complement ต่ำกว่าหนูทดลองที่เป็นตับแข็งแต่ไม่มี ascites

การที่ bacterial translocation จะก่อให้เกิดโรคเช่น SBP bacteremia หรือ การติดเชื้อหลังผ่าตัด จะต้องอาศัยการลดลงของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายด้วย ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ bacteria อาจจะไปถึง MLN แต่ก็จะถูกกำจัดก่อนที่จะแบ่งตัวและแพร่กระจายไปยังเลือดหรือตำแหน่งอื่น ๆ

แม้ว่าการศึกษาในมนุษย์ส่วนมากจะบ่งชี้ว่า bacterial translocation มีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อหลังผ่าตัด แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มี bacterial translocation ก็ไม่ได้เกิดการติดเชื้อ (ตารางที่ 2) ยิ่งกว่านั้นผลการเพาะเชื้อจาก MLN ไม่ได้สอดคล้องกับเชื้อที่ทำให้เกิดการติดเชื้อหลังผ่าตัด ที่แสดงให้เห็นว่า bacterial translocation และการติดเชื้อหลังผ่าตัดเป็นการแสดงออกของภาวะภูมิคุ้มกันที่ต่ำซึ่งแตกต่างกัน การศึกษาของ Cirera และคณะ<sup>28</sup> พบว่า bacterial translocation ไม่สามารถทำนายการติดเชื้อหลังผ่าตัดและยังเกี่ยวข้องกับอัตราการติดเชื้อหลังผ่าตัดที่ต่ำกว่าอีกด้วย อย่างไรก็ตามการที่ไม่มีความเกี่ยวข้องกันนี้อาจเกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนตับ

เมื่อ bacterial translocation ก่อให้เกิดโรค อัตราตายของผู้ป่วยตับแข็งจะสูงขึ้น<sup>30</sup> และยังมีหลักฐานที่บ่งชี้ด้วยว่าการเกิด bacterial translocation โดยไม่ต้องมีการติดเชื้อก็อาจทำให้ภาวะตับแข็งแย่ลงได้ การศึกษาในหนูที่เป็นตับแข็งและมี ascites แสดงให้เห็นว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด bacterial translocation ไปยัง MLN และการลดลงของการหดตัวของเส้นเลือด<sup>31</sup> ซึ่งจะเห็นได้จาก mean arterial pressure (in vivo) และ perfusion pressure of the superior mesenteric arterial bed (in vitro) ของหนูที่เป็นตับแข็งและมี ascites ร่วมกับมี bacterial translocation ไปยัง MLN จะมีค่าต่ำกว่าของหนูที่ไม่มี translocation การเปลี่ยนแปลงนี้เกี่ยวข้องกับการเพิ่มการสร้าง tumor necrotic factor alpha และ endothelial nitric oxide วิธีการรักษาบางอย่างที่ก่อให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดมากขึ้น เช่น การให้ nitrate<sup>32</sup> หรือ total paracentesis โดยไม่ให้อัลบูมิน<sup>33</sup> ล้วนแต่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มของอัตราตายในผู้ป่วยตับแข็งทั้งสิ้น การเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนดังกล่าวนี้เหมือนกับที่พบในภาวะ multiple organ failure ซึ่งเชื่อว่า bacterial translocation ก็มีส่วนเกี่ยวข้อง ถึงแม้ยังมีข้อมูลบางส่วนขัดแย้งว่า bacterial translocation น่าจะเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงทางระบบไหลเวียนมากกว่า<sup>34</sup>

จากการศึกษาของ Cirera และคณะ<sup>28</sup> ไม่พบความแตกต่างระหว่าง systemic หรือ portal hemodynamic หรืออัตราการตายระหว่างผู้ป่วย 8 รายที่มี bacterial translocation กับผู้ป่วย 71 รายที่ทำการเพาะเชื้อจาก MLN เป็นลบ ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่มี portosystemic shunt (ผู้ป่วย 5 ราย มี intrahepatic portosystemic shunt และ 3 รายมี surgical shunt) ผู้ป่วยมะเร็งตับอาจมี arteriovenous shunt, volume status ขณะผ่าตัดที่ลดลงและการใช้ propranolol รวมทั้ง vasoactive drugs อื่น ๆ อีกเหตุผลหนึ่งซึ่งมีความสำคัญได้แก่ การประเมินอัตราการเกิด translocation และอัตราการเพาะเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่าความน่าจะเป็นจริง อัตราการเกิด bacterial translocation ของผู้ป่วยตับแข็งที่มี ascites ในการศึกษาของ Cirera และคณะ<sup>28</sup> พบได้เพียงร้อยละ 20 (5/25) ซึ่งแตกต่างจาก bacterial translocation ที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองเพราะการตัดต่อมน้ำเหลือง mesenteric ในมนุษย์จะตัดเพียง 1

ต่อม ทำให้ความชุกของ bacterial translocation ในการศึกษาที่ทำในมนุษย์ต่ำกว่าความเป็นจริง การตัดต่อมน้ำเหลือง mesenteric มากขึ้นจะทำให้ผลการเพาะเชื้อที่เป็นบวกมากขึ้นด้วย ตามผลที่ได้จากการศึกษาที่ตัดต่อมน้ำเหลือง mesenteric 2 ต่อม

แบคทีเรียที่เพาะเชื้อได้จาก MLN ของมนุษย์ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม Enterobacteriaceae (ร้อยละ 56) ในจำนวนนี้พบ E.coli (ร้อยละ 45) มากที่สุดซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิด spontaneous infection ในผู้ป่วยตับแข็งซึ่งพบได้บ่อยที่สุด ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกันทั้งการศึกษาที่ทำในสัตว์ทดลองและทำในมนุษย์ แต่ผลการศึกษาของ Cirera และคณะ<sup>28</sup> แตกต่างออกไป กล่าวคือ enteric organism ที่เพาะเชื้อได้จาก MLN อยู่ในกลุ่ม Enterobacteriaceae เพียง ร้อยละ 25 และครึ่งหนึ่งเป็น E.coli ซึ่งถ้านำเอาแบคทีเรียที่เพาะเชื้อทั้งหมดมาพิจารณาโดยรวมด้วยจะยิ่งทำให้ตัวเลขนี้ต่ำลงไปอีก เป็นที่น่าสังเกตว่า การศึกษาของ Cirera และคณะสามารถแยก Clostridium และ Streptococcus spp. ได้มากกว่าครึ่ง ทั้ง ๆ ที่เชื้อเหล่านี้ translocate ได้น้อยมากในสัตว์ทดลองและเป็นสาเหตุของ SBP น้อยกว่าร้อยละ 25<sup>18</sup> เหตุผลที่มีความแตกต่างนี้ยังไม่ทราบชัดและไม่สามารถอธิบายได้ด้วย sampling error เพราะการศึกษาในมนุษย์ส่วนใหญ่ก็ใช้ต่อมน้ำเหลืองเพียงต่อมเดียว Cirera อธิบายว่า การเกิด ascites เป็นอาการแสดงที่ไม่ดีในสัตว์ทดลองมากกว่าในมนุษย์และ Enterobacteriaceae จะ translocate ในขั้นตอนสุดท้ายก่อนจะเกิด SBP ซึ่งถ้าเป็นจริง การเพาะเชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae น่าจะพบได้มากที่สุดในการศึกษา Child C แต่จากผลการศึกษาของ Cirera และคณะกลับไม่พบ Enterobacteriaceae ในต่อมน้ำเหลือง mesenteric ของผู้ป่วย Child C เลย

อย่างไรก็ตามผลการศึกษาที่สำคัญของ Cirera ก็คือ bacterial translocation เกิดขึ้นได้มากในผู้ป่วยตับแข็งที่มีอาการรุนแรง การเกิด bacterial translocation จะเป็นผลมาจาก decompensated cirrhosis หรือทำให้เกิด decompensation ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

ผู้ป่วยตับแข็งมีการขาดกลไกการต่อต้านแบคทีเรียซึ่งทำให้ไวต่อการเกิด bacterial translocation, bacteremia และการติดเชื้อ ระบบ reticuloendothelial (RES) เป็นระบบหลักในการต่อต้านแบคทีเรียและการติดเชื้ออื่น ๆ ที่มาทางกระแสโลหิต RES ที่สำคัญในระดับได้แก่ Kupffer cell ในผู้ป่วยตับแข็งกระบวนการ phagocytosis ของ RES จะต่ำลง มีการศึกษาที่แสดงว่าผู้ป่วยตับแข็งที่มีกระบวนการ phagocytosis ลดต่ำลงจะเกิด spontaneous bacteremia และ SBP ในอัตราที่สูงกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของ RES ปกติ<sup>51</sup> กลไกที่ทำให้การทำงานของ RES ลดต่ำลงในผู้ป่วยตับแข็งได้แก่ การเกิด portosystemic และ intrahepatic shunting และการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ RES และ/หรือความสามารถในการกำจัดแบคทีเรีย

ในคนปกติเลือดที่ไหลผ่านตับจะไหลเข้า sinusoid และได้รับการทำความสะอาดโดย Kupffer cell แต่ในผู้ป่วยตับแข็งเลือดส่วนหนึ่งจะถูก shunt ออกจากตับผ่านทาง portosystemic และ intrahepatic shunt ทำให้ลดการทำงานของ RES ไปได้ ซึ่งมีการศึกษาของ Rimola สนับสนุนความสัมพันธ์ระหว่างการทำงานของ RES และการไหลเวียนเลือดในตับ<sup>20</sup>

มีหลักฐานว่ามีการลดลงของความสามารถในการกำจัดแบคทีเรียโดย phagocytic cell (Kupffer cell, neutrophil, monocyte) ในผู้ป่วยตับแข็ง<sup>29,52-55</sup> การศึกษาในหนูทดลองพบว่าหนูทดลองที่มีตับแข็งและ ascites จะเกิด bacteremia บ่อยกว่าและมีระบบ hemolytic complement ต่ำกว่าหนูทดลองที่ไม่มีตับแข็งและ ascites<sup>29</sup> ในผู้ป่วยตับแข็งจะพบระดับของ C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> และ hemolytic complement function ต่ำ<sup>56,59</sup> ซึ่งเชื่อว่าการสร้าง complement ที่ต่ำลดลง ในการศึกษาแบบไปข้างหน้ารายงานว่าพบว่าการมีระดับ C<sub>3</sub> complement ต่ำและมี decompensated cirrhosis เป็นปัจจัยอิสระในการทำนายการเกิดภาวะติดเชื้อและอัตราการตาย<sup>57</sup>

กล่าวโดยสรุปคือ ผู้ป่วยตับแข็งมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียด้วยเหตุผลหลายประการคือ

1. การลดลงของ reticuloendothelial phagocytic activity<sup>58-61</sup>
2. การลดลงของการทำงานของ polymorphonuclear cell<sup>62</sup>
3. การลดลงของ cell-mediated immunity<sup>63</sup>
4. การลดลงของการทำงานของ chemoattractant<sup>64,65</sup>
5. การลดลงของ opsonic activity<sup>66-67</sup>
6. การเกิด portosystemic shunting<sup>68</sup>
7. การเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียในลำไส้<sup>69</sup>

### ผลของการติดเชื้อในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบน

#### ผลต่ออัตราการตาย

การที่ผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อสูงขึ้นเชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยได้แก่ การทำงานของ RES ลดลงไปอีกหลังเกิดภาวะช็อค<sup>70,71</sup> และ bacterial translocation ก็เกิดมากขึ้นเมื่อมีเลือดออกจากทางเดินอาหาร ยิ่งกว่านั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้มักต้องผ่านเหตุการณ์หลายอย่างซึ่งเสี่ยงต่อการติดเชื้อ เช่น การให้น้ำเกลือทางหลอดเลือดดำหรือการสวนปัสสาวะ การเกิดปอดบวมจากการสำลักหลังจากใส่ balloon tamponade เกิดขึ้นได้ร้อยละ 10-25, การเกิด



bacteremia ชั่วคราวพบได้หลังจากการทำหัตถการส่องกล้องโดยเฉพาะการทำ sclerotherapy และ band ligation<sup>73-76</sup> อย่างไรก็ตามการเกิด bacteremia นี้ไม่มีความสำคัญทางคลินิกและการศึกษาเหล่านี้สรุปว่าความเสี่ยงของการติดเชื้อถูกกำหนดโดยปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเลือดออกมากกว่าตัวหัตถการเอง

จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า 2 รายงานพบอัตราการตายในผู้ป่วยตับแข็งที่มี bacteremia สูงถึงร้อยละ 33<sup>1,77</sup> ในการศึกษาแบบย้อนหลังที่รวมผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารไว้ด้วยพบอัตราการตายร้อยละ 48<sup>9</sup> ในการศึกษาแบบไปข้างหน้า (ตารางที่ 1) พบอัตราการตายอยู่ระหว่างร้อยละ 9 (ผู้ป่วยความเสี่ยต่ำ) ถึง 35 อัตราตายโดยรวมร้อยละ 23 การศึกษาที่เปรียบเทียบอัตราการตายในกลุ่มที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อแสดงให้เห็นชัดเจนว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อมีอัตราการตายที่สูงกว่าซึ่งหนึ่งในสามเกิดจากภาวะ sepsis<sup>1,8,9</sup> (ตารางที่ 1)

#### ผลต่อการเกิดเลือดออกจากเส้นเลือดขอดที่หลอดอาหารซ้ำ

การศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อทำให้เกิดเลือดออกจากทางเดินอาหารซ้ำ คือ การศึกษาของ Bernard และคณะ<sup>13</sup> รวบรวมผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบน 64 คน ในจำนวนนี้ 23 คนเกิดการติดเชื้อแบคทีเรีย เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียได้รับเลือดจำนวนมากกว่า (6 ยูนิตเทียบกับ 3.3 ยูนิต), เกิดเลือดออกซ้ำจากเส้นเลือดขอดในหลอดอาหารมากกว่า (ร้อยละ 44 เทียบกับร้อยละ 10) และเสียชีวิตภายใน 4 สัปดาห์มากกว่า (ร้อยละ 48 เทียบกับร้อยละ 15) จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าการติดเชื้อแบคทีเรียเป็นปัจจัยอิสระเพียงอย่างเดียวที่จะทำนายการเกิดเลือดออกซ้ำ ในขณะที่ Child-Pugh score เป็นปัจจัยทำนายการเสียชีวิต อีกการศึกษาหนึ่งมีผู้ป่วยตับแข็ง 163 คนรับไว้ในโรงพยาบาลเนื่องจากมีเลือดออกจากทางเดินอาหาร 76 คน ไม่สามารถควบคุมภาวะเลือดออกได้ (หมายถึง ไม่สามารถหยุดเลือดได้ตั้งแต่แรกหรือมีเลือดออกซ้ำในระยะเวลาไม่นาน) ซึ่งพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียสูงขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าการติดเชื้อและ Child-Pugh score เป็นปัจจัยอิสระที่จะทำนายการที่ไม่สามารถควบคุมภาวะเลือดออกได้<sup>16</sup>

## การติดเชื้อและ endotoxemia

endotoxin เป็น lipopolysaccharide ที่เป็นส่วนประกอบของผนังชั้นนอกของแบคทีเรียแกรมลบ ในผู้ป่วยตับแข็งพบความเข้มข้นของ endotoxin สูงทั้งใน portal และ systemic circulation<sup>78</sup> ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจากการเพิ่ม translocation ของ endotoxin จากลำไส้ไปยัง portal circulation เมื่อรวมกับภาวะที่ phagocytic function ของ RES ลดลงและการมี portosystemic shunt ทำให้ endotoxin สามารถเข้าสู่ systemic circulation ได้ ความเข้มข้นของ endotoxin มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะตับแข็ง<sup>78</sup>

### บทบาทของ endothelin

endothelin ประกอบด้วย homologous, 21-amino acid peptides ได้แก่ endothelin-1, endothelin-2 และ endothelin-3<sup>70</sup> ผลทางชีววิทยาของ endothelin จะกระตุ้นผ่านทาง G-protein-coupled receptor 2 ชนิดคือ endothelin A และ endothelin B receptor<sup>80</sup> endothelin receptor สามารถพบได้ในเซลล์ตับทุกเซลล์ ได้แก่ stellate cell, endothelial cell, Kupffer cell และ hepatocyte อย่างไรก็ตามการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงพบ endothelin receptor มากใน hepatic stellate cell<sup>81</sup> ซึ่งทำให้เชื่อว่าเซลล์นี้เป็นเป้าหมายหลักของ endothelin ในตับ hepatic stellate cell จะถูกกระตุ้นขณะที่ตับเกิดอันตรายและจะเกิดการหดตัว ดังนั้น hepatic stellate cell จึงมีบทบาทสำคัญในการควบคุมภาวะ intrahepatic portal hypertension ในผู้ป่วยตับแข็ง<sup>82</sup>

ความเข้มข้นของ endothelin (ส่วนใหญ่คือ endothelin-1) ใน splanchnic circulation สูงขึ้นในผู้ป่วยตับแข็ง<sup>83,84</sup> ซึ่งเป็นผลมาจากการปล่อย endothelin จากตับ ข้อมูลจากการทดลองพบว่าตับแข็งจะสร้าง endothelin-1 เพิ่มขึ้นและเพิ่มการตอบสนองของ hepatic stellate cell<sup>85-86</sup> ซึ่งตามการศึกษานี้เซลล์ที่ตอบสนองต่อการสร้าง endothelin-1 ที่มากขึ้นขณะเกิดอันตรายต่อตับก็คือ endothelial cell และ stellate cell<sup>85,86</sup> ดังนั้น paracrine และ autocrine effect ของ endothelin-1 น่าจะมีบทบาทสำคัญใน sinusoidal environment การหดตัวของ stellate cell ที่ตอบสนองต่อ endothelin นั้นทำให้เกิดการเพิ่มของ portal pressure ในการศึกษาทดลอง และการให้ endothelin-receptor antagonist, bosentan และ TAK-044 ช่วยลด portal pressure<sup>87-89</sup> Moiler และคณะแสดงให้เห็นว่า hepatosplanchnic release ของ endothelin-1 มีความสัมพันธ์กับ hepatic venous pressure gradient ในผู้ป่วยตับแข็ง

ตัวกระตุ้นการหลั่ง endothelin-1 คือ bacterial endotoxin และ cytokine ที่หลั่งออกมาจากการกระตุ้นของ endotoxin การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าหลั่งให้ endotoxin ระดับของ endothelin-1 mRNA ใน endothelial cell และความเข้มข้นของ endothelin ในพลาสมาเพิ่มขึ้นถึง 10 เท่า<sup>90</sup> Pannen และคณะ<sup>91</sup> ได้ให้ lipopolysaccharide แล้วพบว่ามีการเพิ่มความต้านทานต่อ portal flow ผ่านทางการกระตุ้น endothelin และผลนี้ถูกยับยั้งโดยการให้ bosentan Yamamoto และคณะ<sup>92</sup> พบว่าหนูที่เกิด endotoxemic shock เป็นผลจาก endothelin ร่วมกับ cyclo-oxygenase product ในการเพิ่ม portal venous resistance ขณะที่เกิด endotoxemia การให้ bosentan และ cyclo-oxygenase inhibitor (indomethacin) ป้องกันการเพิ่ม portal venous resistance ได้ thromboxane A<sub>2</sub> และ prostaglandin F 2<sub>α</sub> ซึ่งเป็น cyclo-oxygenase product มีฤทธิ์ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดซึ่งผ่านการกระตุ้นโดย endothelin<sup>93</sup> นี่จึงอาจเป็นกลไกอีกอันหนึ่งของ endothelin ในการเพิ่ม portal pressure

endothelin สามารถกระตุ้นให้เกิดเลือดออกจากเส้นเลือดขดที่หลอดอาหารได้โดยผ่านทาง การเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่แย่งในผู้ป่วยตับแข็ง<sup>94</sup> endothelin-1 ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดผ่านทาง prostacyclin<sup>95</sup> ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่สำคัญ<sup>96</sup> พบว่า prostacyclin ที่มีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยตับแข็งจะถูกปล่อยออกมาขณะมี endotoxemia<sup>97</sup> ดังนั้น prostacyclin อาจยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยตับแข็ง ขณะมีการติดเชื้อโดยผ่านทาง การออกฤทธิ์ของ endotoxin โดยตรงหรือผ่านทาง endothelin ที่ปล่อยออกมาจากการกระตุ้นของ endotoxin ก็ได้

#### บทบาทของ nitric oxide

nitric oxide สร้างมาจาก L-arginine โดย nitric oxide synthase ซึ่งมี 3 isoforms ซึ่ง 2 ชนิด เป็น constitutive enzyme (eNOS และ nNOS) และอีก 1 ชนิด เป็น inducible nitric oxide synthase (iNOS)<sup>98</sup> iNOS เป็นเอนไซม์ที่สร้างขึ้นมาใหม่และจะพบมากเมื่อมีการตอบสนองต่อ endotoxin และ cytokine ที่ปล่อยออกมาจากการกระตุ้นโดย endotoxin<sup>98</sup> ในผู้ป่วยตับแข็ง การสร้าง nitric oxide ปริมาณมากเกี่ยวข้องกับภาวะที่มี hyperdynamic circulation<sup>99</sup> และการเพิ่มขึ้นของ nitrite และ nitrate ในซีรัมก็สัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นของ endotoxin<sup>78</sup>

กลไกของ nitric oxide ที่ส่งผลให้เกิดเลือดออกจากเส้นเลือดขดในหลอดอาหาร อาจอธิบายผ่านทางฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือด<sup>100</sup> Riddell และคณะ<sup>101</sup> พบว่าการให้สารที่ยับยั้ง nitric oxide สามารถแก้ไขความผิดปกติของการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ Laffi และคณะ<sup>102</sup> พบว่าเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยตับแข็ง

มีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด superoxide dismutase จะช่วยเสริมฤทธิ์นี้ ในขณะที่ตัวยับยั้ง nitric oxide synthase (L-NAME และ L-NMMA) จะลดฤทธิ์อันนี้ เป็นการช่วยยับยั้งบทบาทของ nitric oxide มากขึ้น

กล่าวโดยสรุป การเกิด endotoxemia หรือ clinical sepsis ทำให้ผู้ป่วยได้รับ endotoxin ที่มีความเข้มข้นสูง ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเส้นเลือดขดที่หลอดเลือดขนาดใหญ่และมีความดันที่ผนังเส้นเลือดสูง endotoxin จะทำให้เกิดการเพิ่มของ portal pressure โดยกระตุ้น endothelin และอาจจะกระตุ้น vasoconstrictive cyclo-oxygenase products ทำให้ hepatic stellate cell หดตัว และเพิ่ม intrahepatic vascular resistance นอกจากนี้ nitric oxide และ prostacyclin ที่กระตุ้นโดย endotoxin ร่วมกับ prostacyclin ที่กระตุ้นโดย endothelin สามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด กระบวนการนี้ส่งผลให้ primary hemostasis ที่เส้นเลือดขดแย่งลง ปัจจัยรวมทั้งสองประการก่อให้เกิดภาวะเลือดออกจากเส้นเลือดขดที่หลอดเลือดอาหาร ดังแผนภาพที่ 1

**ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด SBP ในผู้ป่วยตับแข็งที่มี ascites และไม่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบน**

ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิด SBP ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่เคยเป็น SBP มีโอกาสเกิด SBP ซ้ำที่ 1 ปีร้อยละ 40-70<sup>103,104</sup>
2. ผู้ป่วยที่ไม่เคยเป็น SBP และมีระดับบิลิรูบินสูง และ/หรือระดับโปรตีนใน ascites ต่ำในการศึกษาหนึ่งพบว่าโอกาสการเกิด SBP ใน 1 ปี ของผู้ป่วยที่มีบิลิรูบินมากกว่า 2.5 mg/dl. เท่ากับร้อยละ 43<sup>30</sup> แต่อุบัติการณ์นี้อาจมากเกินความจริงเพราะผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนในการศึกษานี้ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ อีกการศึกษาหนึ่งพบว่าผู้ป่วยตับแข็งที่รับไว้ในโรงพยาบาลและมีระดับโปรตีนใน ascites ต่ำ (น้อยกว่า 10 กรัม/ลิตร) เกิด SBP ร้อยละ 15<sup>105</sup> Llach และคณะ<sup>106</sup> พบว่าโอกาสการเกิด SBP ที่ 1 ปี ในผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับยาปฏิชีวนะเมื่อเกิดเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบน เท่ากับร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับร้อยละ 40 ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ<sup>30</sup> ความเสี่ยงของการเกิด SBP ในผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติ SBP และมีระดับโปรตีนใน ascites สูงค่อนข้างน้อยมาก

## การให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยตับแข็งที่มี ascites และไม่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบน

### 1. Selective intestinal decontamination (SID) ด้วย norfloxacin รับประทาน

การศึกษาแบบ randomized-controlled สามรายงานได้ศึกษาถึงประโยชน์ของ norfloxacin ในผู้ป่วยตับแข็งที่มี ascites

การศึกษาแรก Gines และคณะ<sup>107</sup> ศึกษาผู้ป่วยที่เคยเป็น SBP พบว่าการให้ continuous norfloxacin วันละ 400 มก. ลดโอกาสการเกิด SBP ที่ 1 ปี จากร้อยละ 68 ในกลุ่ม placebo เหลือ ร้อยละ 20 ในกลุ่มที่ได้รับ norfloxacin และพบอีกว่าโอกาสการเกิด SBP ซ้ำจากแบคทีเรียแกรมลบชนิดต่าง ลดลงจากร้อยละ 60 เหลือเพียงร้อยละ 3

การศึกษาที่สอง Soriano และคณะ<sup>108</sup> ศึกษาผู้ป่วยตับแข็งที่มีโปรตีนใน ascites น้อยกว่า 15 กรัม/ลิตร บางรายเคยเป็น SBP พบว่าการให้ norfloxacin วันละ 400 มก. ตลอดการอยู่โรงพยาบาลช่วยลดการเกิด SBP จากร้อยละ 22 ในกลุ่มควบคุมเหลือเพียงร้อยละ 0 ในกลุ่มที่ได้รับ norfloxacin

การศึกษาที่สาม Grange และคณะ<sup>109</sup> ศึกษาผู้ป่วยตับแข็งที่มีโปรตีนใน ascites น้อยกว่า 15 กรัม/ลิตร และไม่เคยเป็น SBP พบว่าการให้ norfloxacin วัน 400 มก. เป็นเวลา 6 เดือนช่วยลดการเกิด SBP ที่ 6 เดือนจากร้อยละ 9 ในกลุ่มที่ได้รับ placebo เหลือร้อยละ 0 ในกลุ่มที่ได้รับ norfloxacin อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์ของ SBP จากแบคทีเรียแกรมลบในสองกลุ่มไม่ต่างกันคือร้อยละ 0 ในกลุ่มที่ได้รับ norfloxacin และร้อยละ 5 ในกลุ่มที่ได้รับ placebo เนื่องจากระยะเวลาในการศึกษานี้ค่อนข้างสั้น ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม placebo และกลุ่มที่ได้รับ norfloxacin ต่ำ และอัตราการเกิด SBP จากแบคทีเรียแกรมลบในกลุ่มควบคุมต่ำทำให้การใช้ norfloxacin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจน

### 2. ยาปฏิชีวนะอื่น ๆ Rolachon และคณะ<sup>110</sup> ทำการศึกษาแบบ placebo-controlled โดยให้ ciprofloxacin สัปดาห์ละ 750 มก. เป็นเวลา 6 เดือน พบว่ามีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์ของ SBP ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีโปรตีนใน ascites ต่ำ (ร้อยละ 4 ในผู้ป่วยที่ได้รับ ciprofloxacin และ ร้อยละ 22 ในกลุ่ม placebo) การศึกษานี้รวมทั้งผู้ป่วยที่เคยและไม่เคยเป็น SBP

Singh และคณะ<sup>111</sup> ศึกษาประสิทธิภาพของ co-trimoxazole (double-strength tablet, สัปดาห์ละ 5 วัน) ในผู้ป่วยตับแข็งที่มี ascites พบอุบัติการณ์ของ SBP ในกลุ่มที่ได้รับยาร้อยละ 3 และร้อยละ 27 ในกลุ่มควบคุม ในการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยน้อย (กลุ่มละ 30 คน) และรวมผู้ป่วยที่เคยและไม่เคย

เป็น SBP, มีโปรตีนใน ascites ต่ำหรือสูงไว้ด้วยกัน ทำให้การแปลผลค่อนข้างยาก และทำให้น่าสงสัยว่า จะนำผลการศึกษานี้ไปใช้ได้หรือไม่

3. การศึกษาอื่น ๆ Bernard และคณะ<sup>112</sup> ทำการศึกษาแบบ meta-analysis ของการศึกษาแบบ randomized-controlled 4 รายงาน ที่เกี่ยวข้องกับ การใช้ quinolone หรือ co-trimoxazole เป็นเวลานานในผู้ป่วยตับแข็งที่มี ascites ผลการศึกษานี้ชี้ว่าการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการเกิด SBP ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิต หลังจากติดตามไป 5 เดือนพบว่าอัตราการรอดชีวิตใน ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาเป็นร้อยละ 82 เทียบกับร้อยละ 73 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา อย่างไรก็ตามการศึกษานี้รวม ผู้ป่วยที่เคยและไม่เคยเป็น SBP ได้ด้วยกัน มีการศึกษาถึงความคุ้มค่าในการให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยกลุ่มนี้ 2 รายงาน<sup>113,114</sup> พบว่าการให้ยาปฏิชีวนะระยะยาวในผู้ป่วยตับแข็งที่มี ascites จะช่วยลดค่าใช้จ่ายเมื่อเทียบกับรอให้เกิด SBP แล้วจึงรักษาซึ่งสรุปได้ว่าการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิด SBP ช่วยลดความสิ้นเปลืองในการให้ยาปฏิชีวนะ

มีความกังวลว่าเมื่อให้ยาปฏิชีวนะไปนาน ๆ จะก่อให้เกิดเชื้อดื้อยาซึ่งอาจแพร่กระจายไปในชุมชนหรือในโรงพยาบาล แบคทีเรียกลุ่มนี้อาจก่อให้เกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันต่ำและทำให้ไม่มียาปฏิชีวนะที่สามารถรักษาได้ แม้ว่าการใช้ fluoroquinolone เพื่อป้องกันการติดเชื้อจะช่วยลดแบคทีเรียแกรมลบในลำไส้ แต่ขณะเดียวกันก็มีการเพิ่มของแบคทีเรียแกรมบวก โดยเฉพาะ Staphylococcus aureus, enterococci และยังก่อให้เกิดแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อ fluoroquinolone ด้วย เช่น Pseudomonas aeruginosa และแบคทีเรียในกลุ่ม Enterobacteriaceae<sup>101,103,115-121</sup> ในประเทศที่มีความชุกของแบคทีเรียที่ดื้อต่อ fluoroquinolone สูง การให้ quinolone เพื่อป้องกันการเกิด SBP ยังมีข้อสงสัยเพราะแบคทีเรียที่ดื้อ quinolone เหล่านี้อาจปะปนอยู่ในอุจจาระของผู้ป่วยที่จะได้รับ quinolone แล้วก็ได้ มีรายงานการเพิ่มขึ้นของแบคทีเรียที่ดื้อต่อ quinolone ในอุจจาระของผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับ norfloxacin ระยะยาว รวมถึง รายงานการเกิด SBP จากแบคทีเรียที่ดื้อต่อ quinolone ก็เพิ่มขึ้นเช่นกัน<sup>122</sup> Campillo และคณะ<sup>122</sup> พบว่าการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะเกิดจากแบคทีเรียแกรมบวกสูงถึงร้อยละ 79 โดยเฉพาะ methicillin-resistant staphylococcus aureus เมื่อเทียบกับร้อยละ 67 ของการติดเชื้อในผู้ป่วยตับแข็งที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะเกิดจากแบคทีเรียแกรมลบ ด้วยเหตุผลดังกล่าวการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกัน SBP ควรจำกัดอยู่เฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อ SBP เท่านั้น ความรู้เกี่ยวกับความชุกของแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะมีความสำคัญเพื่อที่จะตัดสินใจได้ถูกต้องว่า ควรจะใช้ norfloxacin ในการป้องกันการเกิด SBP ในประเทศนั้น ๆ หรือไม่ การศึกษาใดๆที่เกี่ยวข้องกับ

ผลของการป้องกันการติดเชื้อโดยใช้ quinolone ควรจะมีการเฝ้าติดตามการเกิดแบคทีเรียที่ดื้อต่อ quinolone อย่างใกล้ชิดด้วยเช่นกัน

### อัตราการรอดชีวิตหลัง SBP

อัตราการรอดชีวิตหลังเกิด SBP ก่อนข้างสั้น โอกาสรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปีเท่ากับร้อยละ 30-50 และ ร้อยละ 25-30 ตามลำดับ<sup>103,104,123,124</sup> อัตราการรอดชีวิตหลังผ่าตัดเปลี่ยนตับจะสูงขึ้นอย่างชัดเจน<sup>125,126</sup> ดังนั้นผู้ป่วยที่รอดชีวิตจาก SBP จึงควรพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับทุกราย

International Ascites Club แนะนำให้ใช้ norfloxacin วันละ 800 มก. ในผู้ป่วยตับแข็งที่รอดชีวิตจาก SBP ทุกราย แต่ผู้ป่วยตับแข็งที่ยังไม่เคยเป็น SBP และในโปรตีนใน ascites สูงกว่า 10 กรัม/ลิตร ยังไม่มีความจำเป็นต้องให้ norfloxacin

สำหรับผู้ป่วยตับแข็งที่ยังไม่เคยเป็น SBP และมีโปรตีน ascites ต่ำกว่า 10 กรัม/ลิตร ยังไม่มีข้อสรุปในการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อเนื่องจากยังไม่สามารถบ่งชี้ได้ชัดว่าผู้ป่วยกลุ่มใดจะได้ประโยชน์<sup>27</sup>

### การให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบน

มีการศึกษาแบบ randomized controlled 5 รายงานที่เกี่ยวกับการให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหาร สองการศึกษาให้ยาปฏิชีวนะที่ไม่ดูดซึมหรือดูดซึมไม่ดี<sup>10,11</sup> ส่วนอีกสามการศึกษาให้ยาปฏิชีวนะแบบ systemic ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ/หรือรับประทานแล้วดูดซึมได้ดี<sup>12,14,15</sup> หนึ่งในการศึกษาที่รวมผู้ป่วยตับแข็ง Child C และ/หรือ มีเลือดออกจากรูขี้แจงที่หลอดเลือดดำของทางเดินอาหาร<sup>14</sup> มีเพียงการศึกษาเดียวที่เป็น placebo-controlled และผู้ป่วยร้อยละ 40 มีมะเร็งตับร่วมด้วย ข้อมูลของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะในการศึกษาทั้ง 5 รายงานแสดงในตารางที่ 4

การศึกษาของ Rimola และคณะ<sup>10</sup> ในผู้ป่วย 140 คน ได้รับการสุ่มให้หรือไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ หลังจากได้รับการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนบนแล้ว ยาปฏิชีวนะที่ให้รับประทานได้แก่ gentamicin (200 มก.) vancomycin (500 มก.) และ nystatin (1 mu) ทุก 6 ชั่วโมงหรือ neomycin (1 กรัม) colistin (1.5 mu) และ nystatin (1 mu) ทุก 6 ชั่วโมง สาเหตุที่ใช้สูตรยาสองสูตรเพราะขาดแคลน vancomycin และสูตรยาทั้งสองได้รับการพิสูจน์แล้วว่าใช้ป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวได้ดี ระยะเวลาที่ให้ยาปฏิชีวนะคือตั้งแต่รับไว้ในโรงพยาบาลจนถึง 48 ชั่วโมงหลังเลือดหยุด ในรายที่เลือดไม่หยุดก็ให้ยาปฏิชีวนะรับประทานจนกว่าจะได้รับการผ่าตัดหรือเสียชีวิต ผลการศึกษา

พบว่าการติดเชื้อในกลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะเป็นร้อยละ 16 (11/68) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะซึ่งพบการติดเชื้อร้อยละ 35 (25/721) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.025$ ) ระยะเวลาที่พบการติดเชื้อเฉลี่ย ไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้หรือไม่ได้ยา ( $10.9 \pm 3.8$  วัน กับ  $10.1 \pm 3.6$  วัน) ตามลำดับและไม่มีความแตกต่างระหว่างสูตรยาทั้งสองสูตร การติดเชื้อที่พบส่วนใหญ่คือ SBP และ/หรือ spontaneous bacteremia ชนิดของเชื้อที่พบเป็นแบคทีเรียในลำไส้เป็นส่วนใหญ่ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ แต่กลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลับเป็นแบคทีเรียที่ไม่ได้อยู่ในลำไส้มากกว่า อัตราตายของผู้ป่วยขณะที่อยู่ในการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับยาน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 10.3 เทียบกับร้อยละ 23.6,  $p < 0.05$ ) แต่อัตราตายรวมขณะอยู่ในโรงพยาบาลไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 26.5 เทียบกับร้อยละ 31.9)

การศึกษาของ Soriano และคณะ<sup>11</sup> ในผู้ป่วย 119 คน ได้รับการสุ่มให้ได้รับ norfloxacin 400 มก. เป็นเวลา 7 วัน หรือไม่ได้รับยา ผลการศึกษาพบว่าการติดเชื้อในกลุ่มที่ได้รับยาเป็นร้อยละ 10 (6/60) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาซึ่งมีการติดเชื้อร้อยละ 37.2 (22/59) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$ ) ระยะเวลาที่เกิดการติดเชื้อไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้หรือไม่ได้ยา ( $4.5 \pm 3.2$  วัน กับ  $5.7 \pm 7.6$  วัน) ตามลำดับ ตำแหน่งของการติดเชื้อในกลุ่มที่ไม่ได้ยาส่วนใหญ่คือ SBP และ/หรือ bacteremia กับการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาพบการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจมากกว่า SBP และ/หรือ bacteremia ถึงแม้ว่าอัตราตายในกลุ่มที่ได้รับยาจะน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (ร้อยละ 6.6 และร้อยละ 11.8 ตามลำดับ) แต่ยังไม่มีความนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Blaise และคณะ<sup>12</sup> ในผู้ป่วย 91 คน สุ่มให้ได้รับยาหรือไม่ได้รับยาป้องกันการติดเชื้อ ยาปฏิชีวนะที่ใช้ได้แก่ ofloxacin วันละ 400 มก. เป็นเวลา 10 วัน ให้ทางหลอดเลือดดำก่อนแล้วจึงให้รับประทาน และให้ amoxicillin ร่วมกับ clavulanic acid 1 กรัมก่อนการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารสวนบน ผลการศึกษาพบว่าการติดเชื้อในกลุ่มได้ยาปฏิชีวนะเป็นร้อยละ 19 (9/64) เทียบกับร้อยละ 66 (30/45) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ระยะเวลาที่เกิดการติดเชื้อไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้หรือไม่ได้ยา ( $5.8 \pm 1.4$  วัน กับ  $5.3 \pm 2.1$  วันตามลำดับ) เชื้อแบคทีเรียที่แยกได้จากทางเดินอาหารเป็นเชื้อที่พบมาในกลุ่มที่ไม่ได้ยา สาเหตุที่อัตราการติดเชื้อในการศึกษานี้ค่อนข้างสูงเพราะได้รวมผู้ป่วย Child C ได้ถึงร้อยละ 78 และผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับหัตถการทางการแพทย์ค่อนข้างมากเช่น central venous catheter และใส่ endotracheal tube อย่างไรก็ตามไม่พบว่ามี ความแตกต่างของอัตราตายระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



การศึกษาของ Pauwels และคณะ<sup>14</sup> ในผู้ป่วย 119 คน แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสามกลุ่มคือ กลุ่มแรก Child A และ B และไม่มีเลือดออกซ้ำไม่ได้รับยาป้องกันการติดเชื้อ กลุ่มผู้ป่วย Child C และ Child A หรือ B ที่มีเลือดออกซ้ำจะได้รับการสุ่มให้ไม่ได้รับยาเป็นกลุ่มที่สองหรือได้รับ amoxicillin/clavulanic acid 1 กรัม/200 มก. วันละสามเวลาร่วมกับ ciprofloxacin 200 มก. วันละสองครั้ง ตั้งแต่รับไว้ในโรงพยาบาลจนถึงสามวันหลังจากเลือดหยุดเป็นกลุ่มที่สาม ผลการศึกษาพบว่าอัตราการติดเชื้อในกลุ่มที่สองเป็นร้อยละ 47(16/34) มากกลุ่มที่หนึ่ง (ร้อยละ 14 หรือ 8/551) และกลุ่มที่สาม (ร้อยละ 6.7 หรือ 2/30) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) ระยะเวลาของการติดเชื้อแบคทีเรียไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่สองและกลุ่มที่สาม ( $19.2 \pm 0.2$  วัน และ  $8 \pm 2$  วันตามลำดับ) การศึกษายังพบว่าการให้ยาปฏิชีวนะแบบ systemic สามารถลดการติดเชื้อแบคทีเรียได้ทั้งกรัมลบและกรัมบวก อย่างไรก็ตามอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มที่สองและกลุ่มที่สามไม่ต่างกัน

การศึกษาของ Hsieh และคณะ<sup>15</sup> ในผู้ป่วย 120 คน ได้รับการสุ่มให้ได้รับ ciprofloxacin 500 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน หรือได้รับ placebo พบว่าอัตราการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ ciprofloxacin น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 10 หรือ 6/60 เทียบกับ ร้อยละ 45 หรือ 27/60,  $p < 0.001$ ) ระยะเวลาที่เกิดการติดเชื้อไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ( $2.3 \pm 1.6$  วัน เทียบกับ  $3.2 \pm 2$  วันตามลำดับ) ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดติดเชื้อแบคทีเรียคือการไม่ได้รับยาปฏิชีวนะและ Child-Pugh score อย่างไรก็ตามอัตราการตายของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

Sabat และคณะ<sup>128</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ randomized trial เพื่อเปรียบเทียบการให้ SID ด้วย norfloxacin 400 มก.วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วัน กับการให้ SID (norfloxacin 400 มก.วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วัน) ร่วมกับยาปฏิชีวนะแบบ systemic ได้แก่ ceftriaxone วันละ 2 กรัมเป็นเวลา 3 วัน ว่าจะสามารถลดอัตราการติดเชื้อลงไปได้หรือไม่ ผู้ป่วยที่คัดเข้ามาในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้ออันได้แก่มี ascites, hepatic encephalopathy หรือ hypovolemic shock ผลการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 46 คนพบว่า ไม่มีความแตกต่างระหว่างการติดเชื้อในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 18.1 หรือ 4/22 กับร้อยละ 12.5 หรือ 3/24,  $p = 0.05$  ตามลำดับ) แต่ค่าใช้จ่ายในกลุ่มที่ได้ ceftriaxone รวมด้วยสูงกว่ากลุ่ม norfloxacin เพียงอย่างเดียวค่อนข้างมาก (1.9 เหรียญสหรัฐกับ 99.3 เหรียญสหรัฐ) เชื้อแบคทีเรียก่อโรคทั้งหมดเป็นกรัมบวก ผู้ทำการศึกษารูปว่าการเพิ่มการให้ ceftriaxone ทางหลอดเลือดดำไม่ได้เพิ่มประสิทธิผลต่อการป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนเมื่อเทียบกับการให้

norfloxacin เพียงอย่างเดียวแต่กลับเพิ่มค่าใช้จ่ายเป็นอันมาก ดังนั้นจึงยังไม่ควรให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Bernard และคณะ<sup>119</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis ของการศึกษา 5 การศึกษาดังได้กล่าวข้างต้นพบว่า การให้ยาปฏิชีวนะนอกจากจะลดอัตราการติดเชื้อและยังเพิ่มอัตราการรอดชีวิตด้วย (ตารางที่ 5) เมื่อทำ sensitivity analysis โดยตัดการศึกษาที่ให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำออกไปหรือรวมผู้ป่วยที่ตัดออกจากการศึกษาโดยคิดว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการติดเชื้อและเสียชีวิต ก็ยังพบว่าการให้ยาปฏิชีวนะสามารถลดอัตราตายและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้เช่นกัน

ด้วยข้อมูลดังที่กล่าวมาทั้งหมด International Ascites Club จึงได้มีคำแนะนำให้ใช้ norfloxacin 400 มก. ทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน เพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบน<sup>127</sup>



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 การติดเชื้อของผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนและรับไว้ในโรงพยาบาลโดยไม่ได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ ข้อมูลจากการศึกษาแบบไปข้างหน้า

Author (year)	Patients with ascites/ Child C	Follow-up (time after admission)	Developed infection	Source of infection	Gram-negative organisms	In-hospital mortality	Death from infection
Rimola(1985) <sup>10</sup> N = 72*	Ascites:36% Child C:NS	10 days after cessation of hemorrhage	25 (35%)	SBP/Bacteremia:15 UTI: 9 Pneumonia: 4 Other: 2	24/32(75%) E.coli 12/32(38%)	23(32%)	7/17 (41%)
Soriano (1992) <sup>11</sup> N = 59*	Ascites:24% Child C:22%	Throughout hospitalization (mean 14 days)	22 (37%)	SBP/Bacteremia:10 UTI: 11 Pneumonia: 4 Other: 1	13/23(56%) E.coli 6/23(26%)	7(12%)	NS
Blaise (1994) <sup>12</sup> N = 45*	Ascites:38% Child C:80%	14 days	30 (67%)	SBP: 7 Bacteremia: 3 UTI: 10 Pneumonia: 18	18/51(55%) E.coli 11/51(22%)	16(35%)	2/16 (12%)
Bernard (1995) <sup>13</sup> N = 64	Ascites:47% Child C:52%	7 days	23 (36%)	SBP: 9 Bacteremia:18 UTI: 7 Pneumonia: 8	NS	17(27%)	4/17 (23%)
Pauwels(1996) <sup>14</sup> N = 55	Ascites:14% Child C:none	10 days after cessation of hemorrhage	8 (14%)	SBP/Bacteremia:7 UTI: 2 Pneumonia: 1	NS	5(9%)	1/5 (20%)
Pauwels (1996) <sup>14</sup> N = 34*	Ascites:38% Child C:71%	10 days after cessation of hemorrhage	16 (47%)	SBP/Bacteremia:14 UTI: 2 Pneumonia: 3 Other: 1	NS	8(24%)	3/8 (38%)
Hsieh(1998) <sup>15</sup> N = 60*	Ascites:50% Child C:38%	7 days	27 (45%)	SBP:8 Bacteremia:14 UTI: 11 Other: 1	19/25(76%) E.coli 10/25(40%)	18(30%)	NS

Key: NS-not stated; SBP-spontaneous bacterial peritonitis; UTI-urinary tract infection; \*untreated or placebo-treated control group of a randomized study.

ตารางที่ 1 (ต่อ) การติดเชื้อของผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนและรับไว้ใน  
โรงพยาบาลโดยไม่ได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ ข้อมูลจากการศึกษาแบบไป  
ข้างหน้า

Author (year)	Patients with ascites/ Child C	Follow-up (time after admission)	Developed infection	Source of infection	Gram-negative organisms	In-hospital mortality	Death from infection
Goulis (1998) <sup>16</sup> N = 163	Ascites:50% Child C:44%	NS	91 (56%)	SBP: 8 Bacteremia:24 UTI: 18 Pneumonia: 40	46/91(50%)	35(22%)	10/35 (28%)
TOTAL			242/552 (44%)	SBP/Bacteremia:13 8 Pneumonia: 78 UTI: 70	120/222 (54%)	128/552 (23%)	27/98 (28%)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 การศึกษาเกี่ยวกับ bacterial translocation ในสัตว์ทดลองที่เป็นตับแข็ง

First author	n	Experimental model	Positive bacteriologic cultures			Enterobacteriaceae (E.coli)
			MLN	Peripheral blood	Ascites	
Runyon <sup>19</sup>	32	Cirrhosis (CCl <sub>4</sub> )	78%	19%	50%	90% (45%)
	23	Normal rats	4%	0		
Llovet <sup>35</sup>	22	Cirrhosis (CCl <sub>4</sub> ) + ascites	45%	32%	50%	80% (80%)
	10	Normal rats	0			
Garcia-Tsao <sup>20</sup>	9	Cirrhosis (CCl <sub>4</sub> <sup>b</sup> ) + ascites	56%	0	11%	100% (100%)
	9	Cirrhosis without ascites	0	0		
	12	Normal rats	0	0		
Runyon <sup>36</sup>	20	Cirrhosis (no treatment)	50%	NE	70%	83% (75%)
	25	Cirrhosis (norfloxacin)	28%	NE	28%	28% (0)
Llovet <sup>37</sup>	12	Cirrhosis + ascites	42%	NE	NE	33% (33%)
	10	Normal rats	0	NE	NE	
Guarner <sup>21</sup>	35	Cirrhosis + ascites	83%	NE	60%	81% (58%)
	10	Normal rats	0	NE	0	
Casafont <sup>22</sup>	33	Cirrhosis	69%	NE	13/27(4)	85% (77%)
Llovet <sup>25</sup>	27	Cirrhosis + ascites	37%	15%	8%	50% (50%)
	10	Normal rats	10%	0	40%	
Guarner <sup>23</sup>	14	Cirrhosis (no treatment)	78%	NE		71% (43%)
	17	Cirrhosis (TMP/SMX)	47%	NE	50%	30% (0)
Perez-Paramo <sup>24</sup>	29	Cirrhosis + ascites	48%	14%	29%	82% (76%)
	20	Normal rats	0		34%	
	12	Cirrhosis + ascites (no treatment)	58%			90% (60%)
	13	Cirrhosis + ascites (propranolol)	15%			100% (100%)
Pardo <sup>38</sup>	15	Cirrhosis + ascites (placebo)	40%	7%		83% (50%)
	15	Cirrhosis + ascites (cisapride)	0	0	7%	
	5	Normal rats	0		0	

<sup>a</sup>NE, not evaluable; MLN, mesenteric lymph nodes; TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole. <sup>b</sup>CCl<sub>4</sub> administered by inhalation, in all other studies CCl<sub>4</sub> administered by gavage. <sup>c</sup>Includes malnourished animals. In non-malnourished rats, MLN cultures were negative in animals without ascites and positive in 50% of rats with ascites.

ตารางที่ 3 การศึกษาเกี่ยวกับ bacterial translocation ไปยังต่อมน้ำเหลือง mesenteric ในมนุษย์

Author	n	Clinical condition	Positive MLN culture	Relationship between BT and post-operative infections <sup>b</sup>	Enterobacteriaceae (E.coli)
Ambrose <sup>39</sup>	89	No Crohn's	2/41 (5%)	Not significant (22 vs. 12%)	34% (27%)
		Crohn's disease	15/45 (33%)		
Deitch <sup>40</sup>	42	No intestinal obstruction	1/25 (4%)	NE (none developed post-operative infection)	75% (50%)
		Intestinal obstruction	10/17 (59%)		
Sedman <sup>41</sup>	242	Various	21 (8%)	Yes (28 vs. 12%)	72% (50%)
Sagar <sup>42</sup>	254	Bowel obstruction	14/36 (39%)	Yes (36 vs. 11%)	53% (42%)
		Other abdominal surgery	16/218 (7%)		
VanGoor <sup>43</sup>	21	Organ donors	11/21 (52%)	NE	45% (NE)
Kane <sup>44</sup>	39	Organ donors	18 (46%)	NE	36% (21%)
		Prior hypotension	62%		
		No hypotension	38%		
Fern <sup>27</sup>	14	Pre-liver resection	0	No (0 vs. 12%)	NE
	14	Post-liver resection	6 (43%)		
O'Boyle <sup>45</sup>	448	Various	69 (15%)	Yes (45 vs. 19%)	61% (55%)
		Age > 70	21%		
		Emergency surgery	21%		
		Distal GI obstruction	41%		
O'Boyle <sup>46</sup>	43	GI cancer, IBD and other	9 (21%)	Yes (33 vs. 15%)	56% (22%)
Kale <sup>47</sup>	82	Elective laparotomy	6 (7%)	Yes (33 vs. 12%)	56% (22%)
Kuzu <sup>48</sup>	21	Obstructive jaundice	4 (19%)	Yes (40 vs. 6%)	75% (25%)
	30	Chronic cholecystitis	0		
MacFie <sup>49</sup>	136	GI cancer, IBD and other	29 (21%)	No (38 vs. 30%)	54% (42%)
Woodcock <sup>50</sup>	51	AAA repair	5 (10%)	Yes (80 vs. 20%)	57% (43%)
Cirera <sup>28</sup>	101	All cirrhotics	9 (9%)	No (0 vs. 21%)	25% <sup>c</sup> (12.5% <sup>c</sup> )
		Child A	3%		
		Child B	8%		
		Child C	31%		
	35	Non-cirrhotics	3 (9%)		

<sup>a</sup>NE, not evaluable; GI, gastrointestinal, IBD, inflammatory bowel disease; AAA, abdominal aortic aneurysm; BT, bacterial translocation

<sup>b</sup>Percentages in parentheses correspond to rates of postoperative infections, the first percentage is the rate of postoperative infection in patients with bacterial translocation, the second percentage is the rate in patients without bacterial translocation.

<sup>c</sup>Excluding 'non-enteric' organisms.

ตารางที่ 4 แสดงการติดเชื้อของผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบนและรับไว้ใน  
โรงพยาบาลโดยรับยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ ข้อมูลจาก randomized –  
controlled trial

Author (year) N=number of patients	Antibiotic	Patients with ascites/Child C	Follow-up (time after admission)	Developed infection	Source of infection	Gram-negative organisms	In- hospital mortality	Death from infectio n
Rimola (1985) <sup>10</sup> N = 68	Genta/vanco/n ystatin neomycin/colis tin/nyst atin	Ascites:25% Child: NS	10 days after cessation of hemorrhage	11 (16%)	SBP/Bacteremia: 6 UTI: 3 Pneumonia: 2	4/14(28%)  E.coli 2/14(14%)	18(27%)	1/7(14 %)
Soriano (1992) <sup>11</sup> N = 60	Oral norfloxacin	Ascites:25% Child: 18%	Throughout hospitalization	6 (10%)	SBP/Bacteremia: 2 Pneumonia: 4	1/6(17%)  E.coli 0/6	4(7%)	NS
Blaise (1994) <sup>12</sup> N = 46	Ofloxacin i.v. then oral	Ascites:48% Child: 76%	14 days	9 (20%)	SBP: 3 Bacteremia: 3 UTI: 1 Pneumonia: 2	2/12(17%)  E.coli 0/12	11(24%)	0/11
Pauwels(1996) <sup>14</sup> N = 30	Amoxi/clavula nic + Ciprofloxacin	Ascites:53% Child: 83%	10 days after cessation of hemorrhage	2 (7%)	SBP/Bacteremia:2	NS	4(13%)	1/4(25 %)
Hsieh(1998) <sup>15</sup> N = 60	Oral ciprofloxacin	Ascites:47% Child: 37%	7 days	6 (10%)	SBP:2 UTI: 3 Pneumonia: 2	3/6(50%)  E.coli 1/6(17%)	13(22%)	NS
TOTAL				34/264 (13%)	SBP/Bacteremia:18 Pneumonia: 10 UTI: 7	10/38 (26%) E.coli 3/38 (8%)	50/264 (19%)	

NS-not stated; SBP-spontaneous bacterial peritonitis : UTI-urinary tract infection

ตารางที่ 5 ผลของ meta-analysis จากการศึกษาการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหารส่วนบน (Bernard และคณะ)

Parameter	CONTROL (n=270)	ANTIBIOTIC (n=264)	Absolute Rate Difference (confidence Interval)
INFECTION RATE (ร้อยละ)	45	14	-32 (-42 to -23)
SBP/BACTEREMIA (ร้อยละ)	27	8	-18 (-26 to -11)
DEATH RATE (ร้อยละ)	24	15	-9 (-15 to -3)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



แผนภาพที่ 1 กลไกที่กระตุ้นการเกิดเลือดออกจากเส้นเลือดชนิดที่หลอดอาหารของผู้ป่วย  
ตับแข็งที่ติดเชื้อแบคทีเรีย

