

อภิปรายผลการวิจัย

ผลการวิจัยพบว่า ถึงแม้ผลการรักษาในช่วงแรก (initial response) จะได้ผลดีเท่ากันในทุก 2 กลุ่ม (92.3% และ 86.6% $p>0.05$) แต่เมื่อติดตามต่อไปพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาชนิดรับประทาน มีอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ถึง 5/13 ราย ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาฉีดซึ่งไม่พบว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำเลยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.030$) ดังแสดงในตารางที่ 8 และรูปที่ 8

จากตารางที่ 4 จะพบว่าสาเหตุของโรคตับแข็งพบว่ามีสาเหตุจากแอลกอฮอล์ ถึง 50-60% แต่อย่างไรก็ตามก็ยังน้อยกว่าในต่างประเทศซึ่งแอลกอฮอล์เป็นสาเหตุสำคัญถึง 85-90%⁷ ภาวะติดเชื้อเยื่อหุ้มช่องท้องชนิดปฐมภูมินี้มักเกิดในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับเสื่อมมากแล้วจึงจะเห็นได้จากผลการวิจัยพบค่าเฉลี่ย Child class score 11.5 ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการ บ่งบอกอัตราการอยู่รอด (survival) และมีผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการติดเชื้อเยื่อหุ้มช่องท้องชนิดปฐมภูมินี้แล้วในอดีตถึง 25%

อาการและอาการแสดงทางคลินิกที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการไข้ 86 % รองลงไปคือปวดท้อง 78% abdominal tenderness 64% , rebound & guarding 28% ซึ่งจะเห็นได้ว่ามีอาการมากกว่าที่รายงานจากต่างประเทศ^{8,20,30} อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยมาโรงพยาบาลช้า หรือแพทย์ให้การวินิจฉัยภาวะการติดเชื้อเยื่อหุ้มช่องท้องชนิดปฐมภูมิค่อนข้างล่าช้ากว่าในต่างประเทศ เพราะมักรอจนผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงชัดเจนก่อนจึงจะทำการเจาะน้ำในท้องมาตรวจ ซึ่งจุดนี้เป็นจุดสำคัญ ในการปรับปรุงการให้การดูแลผู้ป่วยโรคตับแข็ง ถ้าผู้ป่วยมีอาการชวนสงสัยแม้เพียงเล็กน้อยก็ควรที่จะทำการเจาะน้ำในท้องมาตรวจเลย และควรให้คำแนะนำผู้ป่วยถึงอาการของโรคด้วย

ผลการเพาะเชื้อจาก ascitic fluid ในการวิจัยนี้พบเชื่อน้อยมาก คือ ในผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์พบเชื้อเพียง 3 รายจาก 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 11 ถ้าคิดในผู้ป่วยทั้งหมดพบเชื้อเพียง

5 รายจาก 38 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.2 ซึ่งต่ำมากเมื่อเทียบกับในต่างประเทศซึ่งเพาะเชื้อขึ้น ร้อยละ 40-60 (บางรายงานถึงร้อยละ 93⁸) และเชื้อที่พบในการวิจัยนี้เชื้อที่ไม่บ่อยของภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ ได้แก่ Aeromonas , Streptococcus group D , Vibrio nonO1 ซึ่งเชื้อที่พบบ่อยได้แก่ Enterobacteriaceae มีเพียง 2 รายเท่านั้นที่ขึ้นเชื้อ E.coli สาเหตุที่ทำให้ผลเพาะเชื้อไม่ขึ้นนั้น (no growth) มีสาเหตุได้หลายประการ เช่น ไม่ได้ทำการเพาะเชื้อโดยใช้ hemoculture broth ในผู้ป่วยทุกรายเนื่องจากไม่ได้เป็น routine practice ในโรงพยาบาลจุฬาฯ ประเด็นนี้น่าสนใจ Runyon (1988)⁷ พบว่าการเพาะเชื้อจาก ascitic fluid โดยใช้ hemoculture broth พบเชื้อถึง 93% ในขณะที่วิธีธรรมดาพบเชื้อเพียง 43% และยังทำให้เชื้อเจริญเติบโตได้เร็วกว่า ทำให้ทราบผลเพาะเชื้อได้เร็วขึ้น ดังนั้นน่าจะมีการนำวิธีนี้มาใช้ปฏิบัติให้เป็น routine เพราะทั้งสะดวกและได้ผลดี

สาเหตุอื่นได้แก่ ปริมาณและสัดส่วน ascitic fluid ต่อ Broth ที่ใช้ Runyon (1988)⁷ ได้ใช้ ascitic fluid จำนวน 10 มิลลิลิตร ใส่ในขวด Typtic Soy Broth ขนาด 100 มิลลิลิตร ในโรงพยาบาลจุฬาฯ ใช้ Typtic Soy Broth ขนาด 10 มิลลิลิตร และใช้ specimen (ในที่นี่หมายถึง ascitic fluid) 1-2 มิลลิลิตร และเป็นที่ยอมรับกันอยู่แล้วว่าภาวะการติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมินั้น ปริมาณเชื้อมีเพียง 1 ตัวต่อ 1 มิลลิลิตรเท่านั้น ดังนั้นการใช้ปริมาณ ascitic fluid น้อยก็ยิ่งทำให้โอกาสขึ้นเชื่อน้อยลง นอกจากนี้การส่ง specimen ล่าช้าก็เป็นสาเหตุสำคัญอีกประการหนึ่งด้วย

ปัญหาการเพาะเชื้อไม่ขึ้นนี้ เป็นอุปสรรคที่สำคัญของการวิจัยโรคเกี่ยวกับติดเชื้อ เพราะทำให้ไม่ทราบถึง causative organism รวมถึงความไวต่อยาของเชื้อ จึงต้องอาศัยข้อมูลจากต่างประเทศ ว่าเชื้อก่อโรคใน SBP ส่วนมากเป็น gram negative Enterobacteriaceae และ Streptococcus ซึ่งตอบสนองดีต่อ sulbactam/ampicillin โดย MIC < 10 mcg/ml¹⁸

มีการศึกษาถึง pharmacokinetic ของยาใน healthy volunteer พบว่า ถ้าให้ยา intravenous Sulbactam 0.5 g ร่วมกับ Ampicillin 1 g (UNASYN® 1.5 g) พบว่าจะได้ mean peak serum concentration 29.7 และ 57.5 mcg/ml ตามลำดับ¹⁸ ยานี้จะเข้าสู่ peritoneal fluid ได้อย่างรวดเร็วและได้ปริมาณถึง 96% และ 92% ของระดับยาในกระแสเลือด ตามลำดับ¹⁰ ถ้าให้ยา intravenous Sulbactam 250 mg ร่วมกับ Ampicillin 500 mg (UNASYN® 750 mg) พบว่าจะได้ mean peak serum concentration 20 และ 30 mcg/ml ตามลำดับ¹⁹ แต่ถ้าให้ยา oral Sultamicillin

750 mg (UNASYN® 750 mg) พบว่าจะได้ mean peak serum concentration 8.9 และ 9.1 mcg/ml ตามลำดับ¹⁹ ดังนั้นผลการรักษาด้วยยา oral Sultamicillin ได้ผลไม่ดีเท่ากับยาฉีด Ampicillin/Sulbactam อาจเนื่องจาก ได้ระดับยาในเลือดต่ำกว่า นอกจากนี้ภาวะที่มี ascites มากๆ ทำให้มี volume of distribution มากขึ้น อีกทั้งภาวะ SBP อาจทำให้มี ileus , diarrhea ซึ่งมีผลต่อการดูดซึมยา แต่ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึง phamacokinetic ของยาในผู้ป่วยโรคตับ รวมทั้งระดับยาใน ascic fluid ในขณะที่มีภาวะการติดเชื้อเยื่อช่องท้องเลย

การวิจัยนี้พบมีอัตราการตายเพียง 10.7% เท่านั้น ซึ่งต่างจากรายงานโดยทั่วไปซึ่งมีอัตราการตายโดยเฉลี่ยถึง 50% เนื่องจากวิจัยทำการคัดเลือก random (ที่ 48 ชั่วโมง หลังเริ่มรักษา) เฉพาะผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะดังต่อไปนี้ คือ ภาวะที่ทำให้ไม่สามารถใช้ยาชนิดรับประทานได้ (เช่น เลือดออกทางเดินอาหาร, อาเจียนมาก, ileus) และไม่มีภาวะ hepatic encephalopathy > grade 2 ซึ่งไม่เหมาะที่จะนำมา random เพื่อใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน ดังนั้นจึงอาจมีผลต่อการที่พบว่าอัตราการตายต่ำก็ได้

ฤทธิ์ข้างเคียงของยาที่พบบ่อยคือ diarrhea ซึ่งพบถึง 23% ในกลุ่มที่ได้รับยาชนิดฉีด และ 66.7% ในกลุ่มที่ได้รับยาชนิดรับประทาน ซึ่งมากกว่าที่รายงานโดยทั่วไปคือ 2.2% ในกลุ่มที่ได้รับยาชนิดฉีด และ 10% ในกลุ่มที่ได้รับยาชนิดรับประทาน เชื่อว่าอาจเนื่องมาจากภาวะการติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิเองก็ทำให้มี diarrhea และโดยทั่วไปผู้ป่วยเหล่านี้มักได้รับยา lactulose ร่วมไปด้วยจึงไม่อาจสรุปได้ว่า diarrhea เป็นผลมาจากยาโดยตรง

ในการวิจัยนี้ได้ใช้ criteria ในการวินิจฉัยภาวะ relapse โดยใช้เกณฑ์ระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังหยุดยา ซึ่งโดยทั่วไปการศึกษาในต่างประเทศจะถือว่ามี relapse เมื่อการติดเชื้อครั้งที่ 2 นั้นพบเชื้อชนิดเดียวกันและ genus/species เดียวกันกับในการติดเชื้อครั้งแรก และใช้คำว่า reinfection เมื่อการติดเชื้อครั้งที่ 2 นั้นพบเชื้อคนละตัวกันกับในการติดเชื้อครั้งแรก เนื่องจากผลการเพาะเชื้อของการวิจัยนี้มักให้ผลลบ สาเหตุเนื่องจากมีข้อจำกัดดังกล่าวจึงไม่สามารถใช้เกณฑ์ดังในต่างประเทศได้ แต่การที่ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นในขณะที่ได้รับการรักษาและอาการกลับเป็นซ้ำร่วมกับ ascitic PMN กลับผิดปกติอีกในระยะเวลาอันสั้นนี้ น่าจะเป็น clinical criteria แทนเกณฑ์การดูชนิดของเชื้อได้ดีพอควร ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาชนิดรับประทาน มีอัตราการกลับเป็น

ซ้ำ (relapse) ถึง 5/13 ราย (38.4%) ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาฉีด ซึ่งไม่พบว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำเลยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

สำหรับระยะเวลาของการอยู่โรงพยาบาลนั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทุกรายต้องรับไว้ในโรงพยาบาลจนจบการศึกษาทั้งกลุ่มที่ได้รับยาฉีด intravenous Ampicillin/Sulbactam และ กลุ่มที่ได้รับยารับประทาน Sultamicillin

สรุปว่าการใช้ยาฉีด intravenous sulbactam/ampicillin แล้วตามด้วยยารับประทาน sultamicillin ในการรักษาภาวะติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองในผู้ป่วยดัดแข็ง ให้ผลการรักษาดีไม่แตกต่างจากการได้รับยาฉีด และผลข้างเคียงน้อย แต่พบว่าการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ภายใน 2 สัปดาห์หลังหยุดยามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

