

# บทที่ 1

## บทนำ



### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันนี้โรคมะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดชนิดหนึ่ง โดยเฉพาะในเพศชายและมีอัตราการเสียชีวิตสูง ทั้งนี้เพราะส่วนใหญ่ผู้ป่วยมาพบแพทย์เมื่อระยะโรคลุกลาม ก้อนมะเร็งโตมากหรือการทำงานของตับเสียมาก ทำให้ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ การรักษาด้วยวิธี transcatheter oily chemoembolization (TOCE) เป็นวิธีที่ได้รับความนิยมนำมารักษาโรคมะเร็งตับในกรณีที่ผู้ป่วยมีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้หรือทำการผ่าตัดแล้วไม่ได้ผลดี วิธีนี้ทำให้ผลการตอบสนองของก้อนมะเร็ง และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยสูงขึ้นกว่าการไม่รักษาหรือการให้ยาเคมีบำบัด แบบ systemic chemotherapy<sup>2</sup> TOCE เป็นการให้ยาต้านมะเร็งผสมกับสาร contrast medium ที่มีคุณสมบัติเป็นน้ำมันคือ lipiodol ฉีดเข้าทางสายยางเข้าหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งแล้วฉีดสารเช่น gelfoam เพื่อให้หลอดเลือดแดงนั้นอุดตัน (embolization) จะทำให้ก้อนมะเร็งขาดเลือด (ischemic necrosis)<sup>1</sup> ภาวะแทรกซ้อนของการทำ TOCE ที่สำคัญคือภาวะตับล้มเหลว (liver failure)<sup>3</sup> อีกทั้งการรักษาด้วยวิธี TOCE สามารถกระทำซ้ำได้หลายครั้ง ดังนั้นการประเมินการทำงานของตับด้วยวิธีที่มีความไวและความเฉพาะเจาะจงสูงจึงมีความจำเป็นต่อการประเมินผลการรักษาด้วย TOCE โดยทั่วไปจะวัดการทำงานของตับด้วยการตรวจเลือดดูระดับสารชีวเคมี (conventional liver function test) ได้แก่ระดับเอนไซม์ aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), bilirubin, alkaline phosphatase (AP), albumin และ prothrombin time ซึ่งเป็นการวัดทางคุณภาพ (qualitative liver function test) ในการประเมินการทำงานของตับอีกวิธีเป็นการวัดทางปริมาณ (quantitative liver function test) โดยหาค่าการขจัด (clearance) ยาที่ถูกเมตาบอลิซึมโดยตับเกือบ 100%<sup>4</sup> ซึ่งเป็นวิธีที่กำลังได้รับความสนใจ เนื่องจากเป็นการวัดการทำงานของตับโดยตรง จึงน่าจะเป็นวิธีที่บอกสภาพการทำงานของตับได้ดีกว่าและไวกว่าวิธีข้างต้น มีสารหลายชนิดที่ใช้ในการวัดการทำงานของตับได้แก่ Caffeine, Indocyanin green, Lidocaine ซึ่งแคฟเฟอีนเป็นตัวหนึ่งที่น่าสนใจเนื่องจากมีคุณสมบัติครบถ้วนตามเกณฑ์การคัดเลือกชนิดของยาที่ใช้ในการประเมินการทำงานของตับ ถ้าใช้แคฟเฟอีนเคลียร์ร่านซ์มาประกอบกับผลการตรวจทางคลินิกเช่น เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computerized tomography) หรือ angiography ในการประเมินผลการรักษาด้วยวิธี TOCE

และใช้ในการพิจารณาเพื่อวางแผนการรักษาต่อไปได้จึงน่าจะเป็นประโยชน์ต่อการดูแลรักษา  
สุขภาพของผู้ป่วย

#### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เปรียบเทียบการทำงานของตับโดยใช้แคฟเฟอีนเคลียร์รันซ์ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับก่อน  
และหลังได้รับการรักษาด้วยวิธี TOCE ตูมระยะสั้น (1 วันหลังทำ TOCE) และผลระยะยาว  
(5 สัปดาห์หลังทำ TOCE)

2. เปรียบเทียบการทำงานของตับโดยใช้ Conventional liver function test ใน ผู้ป่วยโรค  
มะเร็งตับก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วยวิธี TOCE ตูมระยะยาว (5 สัปดาห์หลังทำ TOCE)

#### คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

- hepatocellular carcinoma
- transcatheter oily chemoembolization
- caffeine clearance

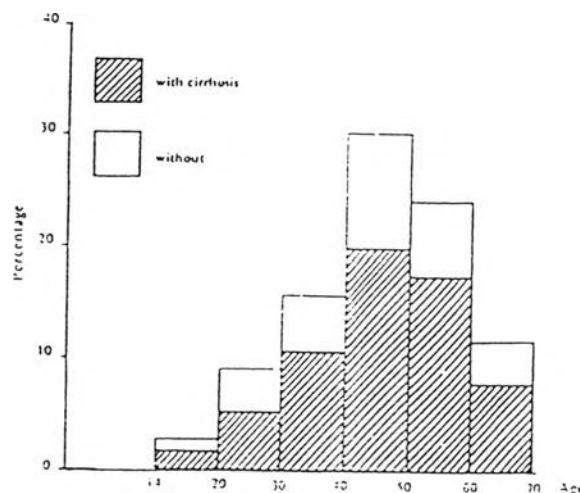
## ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

Hepatocellular Carcinoma (มะเร็งตับ) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Hepatoma คือมะเร็งตับปฐมภูมิ หมายถึงเนื้องอกชนิดร้ายแรงของเซลล์ตับ<sup>5</sup> พบได้บ่อยในกลุ่มชาวอาฟริกาใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ได้แก่ จีนและญี่ปุ่น แต่พบได้น้อยในชาวอเมริกันและยุโรปยกเว้น กรีก สวีเดน และเดนมาร์ค<sup>6</sup> สำหรับประเทศไทยจากการตรวจศพ 10,568 ราย พบมะเร็งตับ 257 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.43 (ตารางที่ 1)<sup>7</sup> และจากรายงานของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ซึ่งรวบรวมข้อมูลโรงพยาบาลต่างๆ 155 แห่งทั่วประเทศพบว่า มะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในเพศชาย คือร้อยละ 26.8 และในเพศหญิงพบร้อยละ 12.0<sup>8</sup> มะเร็งตับจัดเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดของอวัยวะระบบทางเดินอาหาร โรคนี้พบได้ทุกอายุ 14-70 ปี ส่วนใหญ่เป็นวัยกลางคน อายุเฉลี่ยประมาณ 48 ปี พบในเพศชายมากกว่าในเพศหญิงประมาณ 4.5 เท่า และมักจะมีภาวะตับแข็งร่วมด้วยคิดเป็นร้อยละ 39-87 (รูปที่ 1)<sup>9</sup>

ประเทศ/ทวีป	จำนวนการตรวจศพ (คน)	พบมะเร็งตับคิดเป็นร้อยละ	จำนวนมะเร็งของอวัยวะทั้งหมด	พบมะเร็งตับคิดเป็นร้อยละ
ยุโรป	248,053	0.14	14,537	1.2
อเมริกา	108,632	0.27	5,602	2.5
อินเดีย	14,763	0.32	222	17.5
ฟิลิปปินส์	13,876	0.44	275	22.2
กลุ่มประเทศตะวันออก	76,196	0.76	4,346	13.9
จีน	23,764	0.90	456	33.0
ญี่ปุ่น	15,565	0.97	3,149	7.5
อาฟริกา(แบนตู)	8,068	1.10	2796	50.9
มาเลเซีย	8,253	1.31	262	41.6
ไทย (ศิริราช)	10,568	2.43	NA	NA

ตารางที่ 1 แสดงความชุกของโรคมะเร็งตับ<sup>7</sup>

NA = Not Available



รูปที่ 1 แสดงอุบัติการณ์ของมะเร็งตับแบ่งตาม อายุ ชนิดของมะเร็ง และความสัมพันธ์กับตับแข็ง

### สาเหตุและพยาธิกำเนิด

สาเหตุที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่นอน การเปลี่ยนแปลงจากจุดเริ่มต้นจนกลายเป็นเซลล์มะเร็ง นั้นมีหลายระยะ เชื่อว่าจะมีความสัมพันธ์กับภาวะต่อไปนี้

#### 1. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

1.1 ไวรัสตับอักเสบบี (HBV)<sup>10,11</sup> หลักฐานที่บ่งชี้ว่า ไวรัสตับอักเสบบีมีความสัมพันธ์กับมะเร็งตับ ได้แก่

ก. ผู้ป่วยมะเร็งตับ ตรวจพบเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg) สูง เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติหรือผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นๆ ในผู้ป่วยมะเร็งตับบางรายแม้จะตรวจไม่พบ HBsAg แต่ HBV core antibody (anti HBc) จะให้ผลบวกเสมอ แสดงว่าเซลล์ตับเคยได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน

ข. มะเร็งตับ ตับแข็งและพาหะของไวรัสตับอักเสบบี มักอยู่ในบุคคลกลุ่มเดียวกัน และมักพบมะเร็งตับในคนที่เป็พาหะของไวรัสตับอักเสบบี ได้บ่อยกว่าคนที่ไม่เป็น

ค. ผู้ป่วยมะเร็งตับ มีอัตราการตรวจพบ HBsAg ในเลือดสูงและสามารถตรวจพบ HBsAg ใน cytoplasm ของเซลล์ตับในตำแหน่งที่ไม่เป็นมะเร็ง

ง. มีการเปลี่ยนแปลงของ DNA ในเซลล์ตับที่ได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีกลายเป็น cancer DNA หรือ oncogene

#### 1.2 ไวรัสตับอักเสบบี (HCV)

มีความสัมพันธ์ในการเกิดมะเร็งตับเช่นเดียวกับไวรัสตับอักเสบบี มีรายงานสนับสนุนพบ anti-HCV ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมาก<sup>12</sup> บทบาทของไวรัสตับอักเสบบีต่อการเกิด

มะเร็งตับยังไม่เป็นที่ตกลงซึ่งอาจมีผลทำให้เกิด oncogenic mutation เช่นเดียวกับไวรัสตับอักเสบนชนิดบี การติดเชื้อจะทำให้เกิดตับอักเสบริ่งและตับแข็ง แม้ว่าบางรายที่มี anti-HCV ให้ผลบวก แต่ไม่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย<sup>13</sup>

2. ภาวะตับแข็ง โรคมะเร็งตับมักพบร่วมกับภาวะตับแข็งร้อยละ 39-87<sup>14</sup> จากรายงานของ อุกฤษต์ เปล่งวานิช และคณะ พบว่าผู้ป่วยตับแข็ง 630 ราย จะเป็นมะเร็งตับร้อยละ 29 กล่าวได้ว่าตับแข็งเป็น pre-malignant หรือ intermediate step ของการเกิดมะเร็ง เนื้อมะเร็งมักก่อตัวขึ้นในบริเวณ hyperplastic nodule<sup>15</sup>

3. แอลกอฮอล์<sup>16</sup> โดยทั่วไปแอลกอฮอล์ไม่ใช่สารก่อมะเร็งโดยตรง แต่มีบทบาทและมีความสัมพันธ์กับมะเร็งตับคือ

ก. แอลกอฮอล์จะเป็น cocarcinogen กับไวรัสตับอักเสบนชนิดบี พบ HBsAg สูงในผู้ป่วย alcoholic cirrhosis ที่มี มะเร็งตับ เกิดขึ้น กล่าวกันว่ามี alcohol mediated enzyme จะเป็นตัวชักนำให้ไวรัสตับอักเสบนชนิดบีที่มีคุณสมบัติเปลี่ยนเป็นสารก่อมะเร็งซึ่งก่อให้เกิดมะเร็งตับขึ้น

ข. ส่งเสริมการเกิดมะเร็งโดยการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกัน แอลกอฮอล์จะเป็นตัวทำลาย carcinogen-mediated DNA alkylation ให้เสียหายที่ไปทำให้เซลล์เกิดเป็นมะเร็งเมื่อได้รับสารก่อมะเร็ง

ค. แอลกอฮอล์ เป็นสาเหตุของโรคตับแข็งส่วนใหญ่จะเป็นชนิด micronodular แต่บางรายหรือในระยะสุดท้าย อาจกลายเป็นชนิด macronodular ซึ่งเป็น hyperplastic nodule และจะเกิดมะเร็งตับได้บ่อย

4. Mycotoxin ที่สำคัญที่สุดคือ Aflatoxin เป็นสารที่ได้มาจากเชื้อรา Aspergillus flavus ที่มีอยู่ในพืชและอาหารบางชนิด Aflatoxin ที่สำคัญมี 4 ชนิดคือ B1, B2, G1, G2 ชนิด B1 มีพิษมากที่สุด<sup>17</sup> สำหรับข้อมูลที่น่าสนับสนุนว่า Aflatoxin น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับ คือการที่พบมะเร็งตับมากในแถบประเทศร้อน ซึ่งเป็นบริเวณที่พบเชื้อรานี้มากกว่าในประเทศที่มีอากาศเย็น เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเกิดมะเร็งตับกับปริมาณของ Aflatoxin ในพื้นที่ต่างๆของประเทศไทยพบว่ามีความสัมพันธ์กัน ตัวอย่างเช่น อาหารที่ราชบุรีมีปริมาณ Aflatoxin สูงกว่าที่จังหวัดสงขลา 10-30 เท่า ก็พบว่าที่ราชบุรี มีมะเร็งตับสูงกว่าที่สงขลา 40 เท่าเช่นกัน<sup>18</sup>

5. โรคพยาธิใบไม้ในตับ (opisthorchiasis) ส่วนใหญ่จะมีความสัมพันธ์กับมะเร็งตับชนิด Cholangiocarcinoma มากกว่า Hepatoma กล่าวคือ ผู้ป่วย Cholangiocarcinoma พบพยาธิใบไม้ตับร้อยละ 44-79 แต่ใน Hepatoma พบเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น<sup>17</sup>

## 1. ลักษณะทางพยาธิวิทยา<sup>16</sup> แบ่งออกเป็น 3 ชนิด

1.1 Expanding type ลักษณะเป็นก้อนขยายออกมีขอบเขตชัดเจน อาจมีเปลือกหุ้มเรียกว่า encapsulated type ในระยะแรกขนาดก้อนยังเล็กอยู่จะโตช้า ต่อไปจะเริ่มแตกและกระจายออกไปได้

1.2 Spreading type ลักษณะกระจายอยู่ทั่วไป

1.3 Multifocal type มีหลาย nodule กระจัดกระจาย

ภายในก้อนมะเร็งเซลล์นั้นเกือบเหมือนเซลล์ตับธรรมดาและมีลักษณะเป็นเหมือนนิ้วมือ (trabeculae) ขนาดของเซลล์มะเร็งจะมีขนาดเล็กกว่าเซลล์ปกติ และในเซลล์มะเร็งนั้นจะมีหลอดเลือดมากจึงเห็นเป็น endothelial lining เป็นหย่อมๆ

## 2. ลักษณะทางคลินิก

อาการส่วนใหญ่จะเป็นไปอย่างช้าๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะแรกมักจะไม่มีอาการหรือถ้ามีก็น้อยไม่เป็นปัญหาต่อผู้ป่วย ดังนั้นจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยมะเร็งตับนั้นจะมาพบแพทย์ในระยะที่เป็นมากแล้วเสมอ ทำให้โอกาสที่จะรักษาโดยการผ่าตัดนั้นน้อยมาก<sup>5</sup>

2.1 Abdominal pain อาการปวดท้องจะพบเสมอและเป็นอาการที่ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ การปวดมีได้ตั้งแต่ปวดเล็กน้อย (อาจมีเพียงจุกแน่นตื้อๆ) จนถึงปวดรุนแรง ตำแหน่งจะอยู่ใต้ชายโครงขวาหรือลิ้นปี่อาจปวดร้าวไปถึงหัวไหล่ได้ อาการปวดอาจเป็นตลอดเวลา หรือปวดเป็นพักๆ อาการจะมากขึ้นถ้าไอ หายใจแรงๆ หรือออกกำลัง กลไกการปวดนี้เชื่อว่าเกิดจากการที่มะเร็งกระจายและมีการทำลายเนื้อตับและท่อน้ำดี

2.2 Abdominal mass ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยมีก้อนบริเวณใต้ชายโครงขวาหรือบริเวณยอดอกและโตขึ้นเรื่อยๆ การตรวจร่างกายจะพบว่าตับมีก้อนนูนมีลักษณะเป็น Non-uniform enlargement บางครั้งกดเจ็บได้

2.3 ไข้ ผู้ป่วยจะมีไข้ร่วมด้วยเสมอ ในผู้ใหญ่จะไม่รู้ตัวว่ามีไข้ เป็นไข้ต่ำๆ แต่บางรายอาจมีไข้สูง 39°-40°c. ลักษณะของไข้อาจเป็นพักๆ หรือเป็นตลอดเวลา

2.4 Hepatocellular failure ได้แก่อาการเหลือง ท้องมาน อาการของ portal hypertension อาจมาด้วยอาเจียนเป็นเลือด สมองเสื่อมเนื่องจากตับไม่ทำงาน (hepatic encephalopathy) ผู้ป่วยจะมีอาการโตมาน้อยแค่นั้นขึ้นอยู่กับระยะของโรคและภาวะที่มีตับแข็งร่วมด้วย

2.5. Hematologic change พบได้หลายรูปแบบ เกิดจากผลของ hepatocellular failure จากภาวะที่มีตับแข็งร่วมด้วย เช่น ทำให้มีอาการซีด เลือดออกง่ายพบจ้ำเลือดตามตัว เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดา เป็นต้น ในส่วนของมะเร็งตับเองอาจจะมีการเพิ่มขึ้นของ

เม็ดเลือดขาวและเม็ดเลือดแดงมากขึ้นผิดปกติ พบฮีโมโกลบิน มากกว่า 16 gm% ได้ เชื่อว่าเกิดจากเซลล์มะเร็งผลิต erythropoietin

2.6 สุขภาพด้อยไม่สามารถปฏิบัติงานที่เคยทำได้ตามปกติ มีอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลดลง

### การวินิจฉัยโรค

1. อาการและอาการแสดงดังกล่าว

2. การตรวจสมรรถภาพการทำงานของตับพบความผิดปกติได้หลายรูปแบบ ขึ้นอยู่กับระยะความรุนแรงของโรคและภาวะตับแข็งหรือมีการอุดตันทางเดินน้ำ ผู้ป่วยอาจมี bilirubin หรือ เอนไซม์ AST, ALT สูงกว่าปกติเล็กน้อย หรือตรวจไม่พบความผิดปกติในการทำงานของตับเลย การทดสอบที่พอจะใช้เป็นตัววินิจฉัยหรือให้นึกถึงโรคนี้ได้คือ serum alkaline phosphatase กลไกเนื่องจากเซลล์ตับที่ตีบริเวณรอบๆ ชิดกับก้อนมะเร็งนั้นถูกเบียดทำให้มีการสร้าง alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น

เนื่องจากการตรวจวินิจฉัยมะเร็งตับตั้งแต่เริ่มแรกค่อนข้างลำบาก ฉะนั้นจึงมีผู้คิดค้นหา tumor markers เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับได้ดีขึ้น tumor markers มีหลายชนิด ซึ่งบางชนิดมี specificity สูง แต่บางชนิดไม่ดีเท่าที่ควรถึงขณะนี้ tumor markers ที่ใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับคือ alphafetoprotein (AFP) ซึ่งใช้ได้ดีในแง่การวินิจฉัยมะเร็งตับแต่เริ่มแรก

#### Alphafetoprotein (AFP)

เป็น onco-fetoprotein ซึ่งพบในกระแสเลือดของเด็กทารกที่กำลังเจริญเติบโตในครรภ์มารดา และพบน้อยมากเมื่อเด็กอายุเกิน 1 ปี ขึ้นไป AFP เป็นโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 70,000 ดาลตัน มีลักษณะ single polypeptide มี carbohydrate เป็นส่วนประกอบอยู่ร้อยละ 4<sup>19</sup>

AFP พบในคนปกติแต่มีปริมาณน้อยและมีหลายโรคที่สามารถใช้ระดับ AFP ในการวินิจฉัยได้ เช่น โรคมะเร็งตับ<sup>19</sup> โรคมะเร็งตับอ่อน มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งปอด โรคตับแข็ง และตับอักเสบ<sup>20,21</sup>

ระดับของ AFP ในคนไทยปกติ อยู่ในช่วง 0-28 ng/ml ถ้าเกินกว่า 30 ng/ml เชื่อว่าผิดปกติ<sup>22</sup> การศึกษาความสัมพันธ์ของ AFP ในมะเร็งตับ และอายุของผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหานครเชียงใหม่ พบว่า ระดับ AFP สูงในผู้ชายที่มีอายุน้อย และระดับลดต่ำลงเมื่ออายุเกินกว่า 40 ปี Masseneff ได้รายงานผู้ป่วยมะเร็งตับที่อายุต่ำกว่า 20 ปี จะมี AFP สูงร้อยละ 90 และผู้ป่วยมะเร็งที่อายุ 60-70 ปี จะมี AFP สูงร้อยละ 50 เท่านั้น<sup>23</sup>

สำหรับในมะเร็งตับ ระดับของ AFP มักจะมีความสัมพันธ์กับขนาดของก้อนมะเร็ง โดยที่ระดับของ AFP จะค่อยๆสูงขึ้นในรายที่ขนาดของก้อนมะเร็งขยายตัวขึ้นและลดลงเมื่อได้รับการตัดออกหรือได้รับยา ซึ่งประโยชน์ของการเปลี่ยนแปลงของ AFP สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับในระยะเริ่มแรกและติดตามการรักษาของโรคมะเร็งตับ แต่ก็ไม่เสมอไปในนักประมาณร้อยละ 20-30 ของมะเร็งตับ ค่า AFP จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ จะได้ผลบวกร้อยละ 57-95<sup>24</sup> ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับมาตรฐาน ความไวของวิธีการตรวจและชนิดของมะเร็งตับ ว่าเป็นชนิดที่สร้าง AFP ได้มากหรือน้อยหรือไม่สร้างเลย

ได้มีการศึกษาติดตามค่าของ AFP ในมะเร็งตับตั้งแต่เริ่มต้น พบว่าถ้าอยู่ในระยะเริ่มต้นจะตรวจพบค่า AFP ต่ำ แล้วเพิ่มขึ้นเรื่อยๆจนแสดงอาการของโรคมะเร็งตับ ใช้เวลานาน 21 เดือน<sup>24</sup> แต่โดยทั่วไปค่าของ AFP จะเพิ่มเป็น 2 เท่าใช้เวลาเฉลี่ย 2 เดือน<sup>25</sup> แสดงว่าจำเป็นต้องมีระยะเวลาหนึ่งระดับของ AFP จะคงที่แล้วจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในระยะหลังเป็นสัดส่วนสัมพันธ์กับขนาดของก้อนมะเร็ง

#### 4. Tumor localization การตรวจหาตำแหน่งของก้อนมะเร็ง

4.1 liver scan วิธีนี้จะตรวจพบได้เมื่อก้อนมะเร็งขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 3 ซม. จึงไม่นิยม

4.2 Ultrasonography (US) เป็นการตรวจที่ไว ก้อนมะเร็งขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 2 ซม. ก็สามารถตรวจพบได้ มีความไวกว่าวิธีข้างต้น จะมีลักษณะเสียงสะท้อนผิดปกติออกมาในรูป increased หรือ decreased หรือ mixed echo ลักษณะของมะเร็งจะเห็นเป็น ill-defined margin มี hyper หรือ hypo-echo area

4.3 Computed tomography (CT) ลักษณะจะเป็น hypodense lesion ตรวจได้แม่นยำ สามารถบอกระยะของมะเร็ง การกระจายทั้งในตับเอง (satellite nodule) และการกระจายสู่นอกตับ เช่น มีก้อนในช่องท้อง เป็นต้น

4.4 Hepatic angiography<sup>26</sup> ก้อนมะเร็งจะได้รับเลือดมาเลี้ยงโดย Hepatic artery การฉีดสีผ่านหลอดเลือดแดงนี้ จะทำให้สามารถวินิจฉัยมะเร็งตับได้ จะพบลักษณะเลือดไปเลี้ยงก้อนมะเร็งมากกว่าปกติ (hypervascular) หลอดเลือดแดงรอบก้อนจะถูกเบียดออกทำให้มี ความตึงตัวและถูกแทนที่

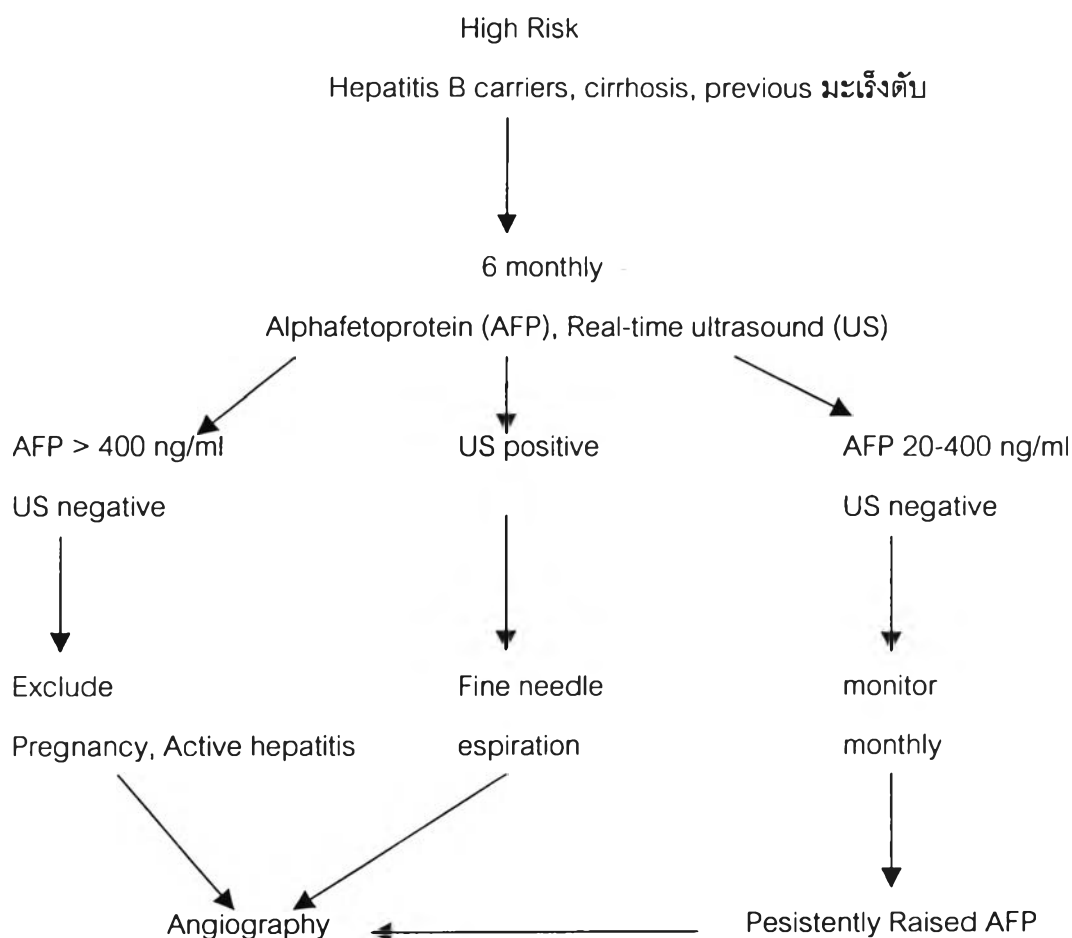
5. การวินิจฉัยมะเร็งแรกเริ่ม สืบเนื่องมาจากการที่พบก้อนมะเร็งขนาดเล็ก (ซึ่งสามารถรักษาโดยการผ่าตัดก้อนออก ซึ่งพบได้น้อย อเมริกาพบร้อยละ 5.5 ญี่ปุ่นร้อยละ 8.2 และไทย (ศิริราช) ร้อยละ 4.5<sup>27</sup> ปัจจุบันจึงพยายามหาวิธีที่ไวและดีที่สุดในการวินิจฉัย เพื่อให้ได้การวินิจฉัยมะเร็งแรกเริ่มของมะเร็งตับ



การใช้ AFP screening method ถือว่าเป็น tumor marker ที่มีประโยชน์ ถ้าตรวจพบ AFP เริ่มมีค่าสูงกว่าปกติ (เกิน 200 ng/ml) ให้ตรวจหา tumor localization โดยปกติแล้วถ้าขนาดของก้อนมะเร็งเกิน 3 ซม. สามารถตรวจพบได้ทุกวิธี แต่ถ้าต้องการตรวจหามะเร็งเริ่มแรกที่มีขนาดเล็กกว่านี้อาจจะใช้ AFP เป็นตัว screening ร่วมกับ US ซึ่งจะช่วยในการวินิจฉัยได้มาก วิธีนี้ง่ายและไม่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย ถ้าปรากฏว่า AFP เริ่มสูงขึ้น แต่ตรวจ US ไม่พบก้อน จำเป็นต้องติดตามเป็นระยะๆ ทุก 1-3 เดือน ถ้ามีปัญหาอาจทำ CT หรือ angiogram

## การรักษา

1. Curative treatment มุ่งหวังรักษาให้หายขาดโดยการตัดก้อนมะเร็งออกให้หมดในขณะที่ยังไม่มีมีการแพร่กระจาย วิธีนี้ทำได้ยากมากเพราะผู้ป่วยมะเร็งตับ ส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์เมื่อมีอาการและจะอยู่ในระยะที่เกินกว่าจะตัดก้อนมะเร็งออกได้ แต่ปัจจุบันมีการตื่นตัวในการตรวจหามะเร็งจะสามารถตรวจพบมะเร็งตับได้ในระยะ I หรือ II ทำให้ความหวังในการรักษามะเร็งตับให้หายขาดมีความเป็นไปได้มากขึ้น



รูปที่ 2 แสดงแผนผังการตรวจหามะเร็งตับแต่เริ่มแรก<sup>27</sup>

### 1.1 Surgical resection

เป็นการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกด้วยวิธีต่างๆ ได้แก่ Lobectomy, Segmentectomy, hemihepatectomy เป็นวิธีหลักสำคัญของการรักษาผู้ป่วย มะเร็งตับ เพราะวิธีนี้มีโอกาสหายขาดได้<sup>28</sup> อย่างไรก็ตามยังมีความเสี่ยงค่อนข้างสูงจากการผ่าตัด พบอัตราการตายจากการผ่าตัด 3-15 % ใน ผู้ป่วยตับแข็ง Child Pugh class A<sup>29</sup> ทางปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มากกว่า 80 % ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีนี้ได้เพราะก้อนมะเร็งมักมีขนาดใหญ่จนผ่าตัดไม่ได้หรือการทำงานของตับเสื่อมมาก นอกจากนี้ยังพบว่าภายหลังการผ่าตัดมี การกลับเป็นซ้ำภายใน 5 ปีถึงประมาณ 70-80% สำหรับประเทศทาง เอเชียและเกือบ 100% สำหรับประเทศทางตะวันตก<sup>30</sup> สาเหตุของการเกิด Tumor recurrent อาจเกิดจากมีการกระจายของมะเร็งจากตำแหน่งเดิมหรือเกิดมะเร็งขึ้นใหม่ในตำแหน่งอื่นๆที่ต่างจากเดิมในผู้ป่วยตับแข็ง

### 1.2 Liver transplantation

การรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับในผู้ป่วยที่มีตับแข็งร่วมเป็นวิธีเดียวที่สามารถรักษา ทั้ง มะเร็งตับ และตับแข็งในเวลาเดียวกัน จึงเป็นการรักษาที่น่าจะลดอัตราการกลับเป็นซ้ำ ได้มากกว่าการรักษาด้วยการผ่าตัด อย่างไรก็ตามพบว่าการรักษาด้วยวิธีนี้จะได้ผลดีก็ต่อเมื่อก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กกว่า 5 ซม. หรือมีจำนวนของก้อนน้อยกว่า 3 ก้อน และแต่ละก้อนเล็กกว่า 3 ซม. ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีการกลับเป็นซ้ำ ต่ำกว่า 20 % และมีอัตราการรอดชีวิต ประมาณ 75% ซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่มที่ผ่าตัดเปลี่ยนตับทั่วไป<sup>31</sup> ปัญหาอื่นๆของการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดเปลี่ยนตับในประเทศไทยนอกเหนือจากค่าใช้จ่ายจำนวนมาก ความพร้อมและความชำนาญของทีมงานแล้ว ปัจจัยอื่นๆที่ต้องนำมาพิจารณาร่วมด้วยได้แก่การขาด liver donor ทำให้ผู้ป่วยต้องรอการผ่าตัดเปลี่ยนตับเป็นระยะเวลาานาน ซึ่งอาจทำให้ก้อนมะเร็งโตขึ้นมากจนไม่สามารถผ่าตัดได้ นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำสูง ในไวรัสตับอักเสบทั้งชนิดบีและซี ภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีเชื้อไวรัสดังกล่าว<sup>32</sup> การใช้ adjuvant treatment เช่น chemotherapy ก่อนและหลังการผ่าตัดมีแนวโน้มว่าอาจได้ประโยชน์แต่ข้อมูลในปัจจุบันยังไม่เพียงพอ

### 1.3 Percutaneous ethanol injection (PEI)

หลักการของการรักษาด้วยวิธีนี้อาศัยคุณสมบัติของ ethanol ที่ทำให้เซลล์มะเร็งเกิด coagulation necrosis ร่วมกับการเกิด vascular thrombosis เป็นวิธีการรักษาที่ดีวิธีหนึ่งเพราะทำได้ง่าย ราคาไม่แพงและมีประสิทธิภาพสูง มีรายงานเปรียบเทียบการรักษาด้วยวิธีนี้กับการผ่าตัด ในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดเล็กพบว่าได้ผลใกล้เคียงกันและมี recurrence rate ไม่แตกต่างกัน<sup>33</sup> วิธีการทำโดยให้ยาชาเฉพาะที่ก่อนแล้วฉีด 95% ethanol เข้าผ่านเข็ม fine needle

เข้าบริเวณก้อนมะเร็งโดยใช้ ultrasound หรือ CT scan เป็นตัวบอกตำแหน่งของก้อน โดยทั่วไป นิยมทำซ้ำสัปดาห์ละ 2 ครั้ง จนกระทั่งมี necrosis เกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์ โดยเฉลี่ยแล้วก้อนมะเร็งที่มีขนาดเล็กกว่า 3 ซม. จะใช้เวลาประมาณ 4-6 ครั้ง<sup>34</sup> ผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาวิธีนี้ ควรมีก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กกว่า 5 ซม. หรือมีจำนวนน้อยกว่า 3 ก้อน เพราะถ้ามีขนาดใหญ่หรือจำนวนมาก กว้านี้มักไม่สามารถทำให้เกิด necrosis อย่างสมบูรณ์<sup>35</sup> นอกจากนี้ไม่ควรทำในรายที่มี ascites จำนวนมากหรือมีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติหรือก้อนมะเร็งอยู่ในตำแหน่งที่ไม่สามารถฉีดยาได้ถึง ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจากการรักษา ได้แก่ ปวดท้องในระหว่างการฉีดยา ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่รุนแรง คือเลือดออกในช่องท้อง หรืออาจเป็นฝีที่ตับซึ่งพบได้ค่อนข้างน้อย<sup>36</sup>

#### 1.4 Chemotherapy

เป็นการรักษาโรคมะเร็งโดยการให้ยาต้านมะเร็งเพื่อหวังผลให้เซลล์มะเร็งตาย (necrosis) หรือหยุดยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง ยาจะกระจายไปสู่อวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกายและปริมาณที่ไปสู่ก้อนมะเร็งก็อาจเป็นเพียง 1/100 หรือ 1/1000 ของขนาดยาที่ให้ทั้งหมด<sup>37</sup> เมื่อเพิ่มขนาดยามากขึ้นเพื่อต้องการให้ผลการทำลายเซลล์มะเร็งสูงขึ้นก็จะทำให้ฤทธิ์ข้างเคียงที่ไม่ต้องการมากขึ้นด้วย ผู้ป่วยจะไม่สามารถทนต่อยาได้ มะเร็งตับมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดค่อนข้างต่ำซึ่งอาจเป็นเพราะมีเซลล์หลายชนิดปะปนกันทำให้การตอบสนองต่อยาไม่เท่ากันหรืออาจเกิดจากการดื้อยา นอกจากนี้ยายังมีผลข้างเคียงทำให้การทำงานของตับเสื่อมลง ดังนั้นการให้ยาในบางครั้งเพียงหวังผลบำบัดอาการของผู้ป่วยเท่านั้น โดยเฉพาะอาการปวดแน่น

#### 1.5 Transcatheter-oily-chemoembolization (TOCE)<sup>38,39</sup>

##### การรักษามะเร็งตับด้วยวิธี TOCE

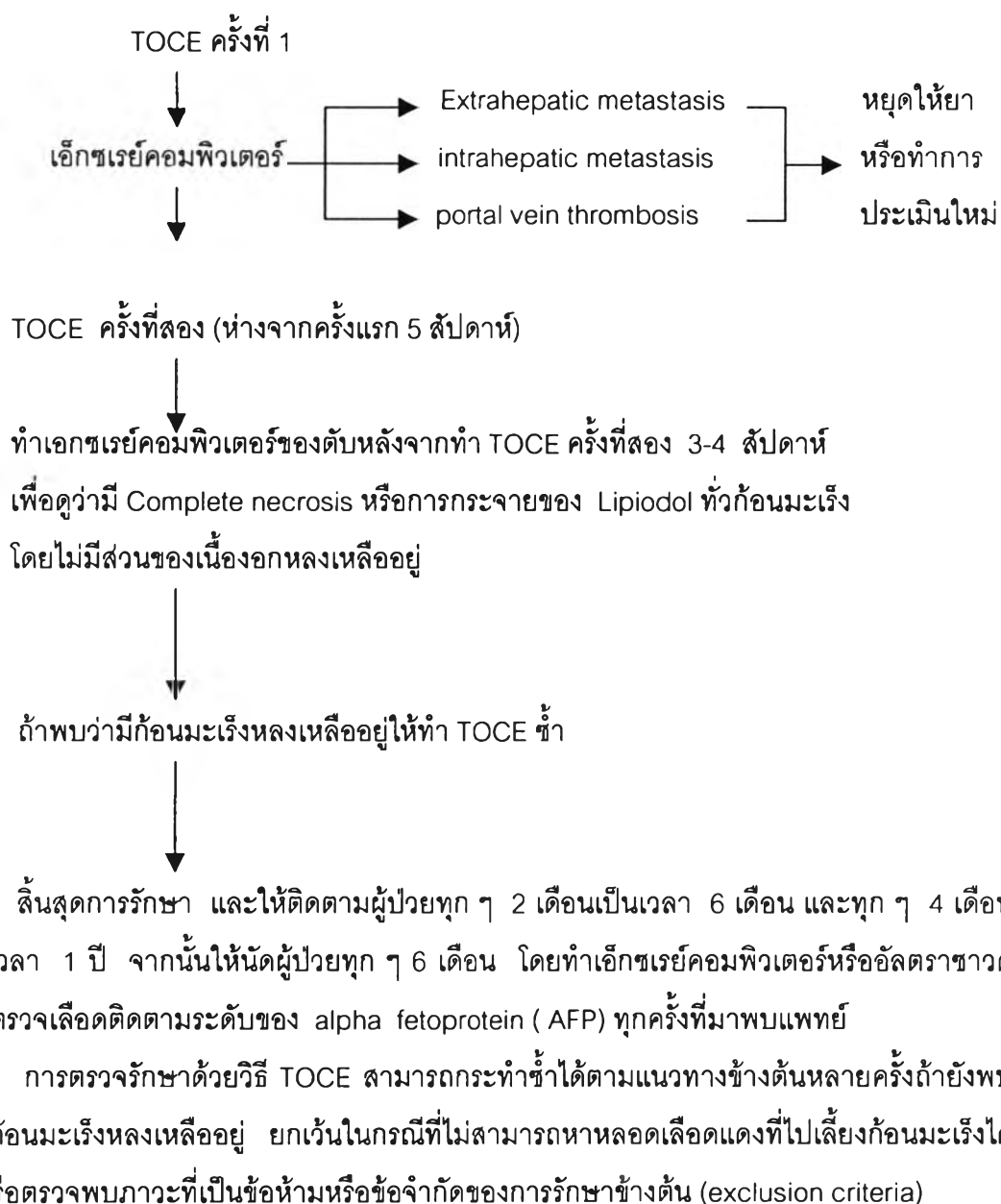
เป็นการให้ยาต้านมะเร็งร่วมกับสารทึบรังสีที่มีลักษณะเป็นน้ำมันคือ lipiodol ฉีดเข้าทางหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงก้อนมะเร็งโดยตรงแล้วตามด้วยการฉีด Gelform ขึ้นเล็กๆ เพื่ออุดกั้นหลอดเลือดที่เลี้ยงก้อนมะเร็ง ปัจจุบันกำลังได้รับความนิยมแพร่หลาย สารทึบรังสีที่เป็นน้ำมันและตามปกติใช้ในการทำ lymphangiography เมื่อฉีดเข้าไปใน หลอดเลือดแดงสู่ก้อนมะเร็งในตับ สารนี้จะจับอยู่ที่ก้อนมะเร็งนานกว่าเซลล์ปกติของตับ Lipiodal จะจับอยู่ในบริเวณหลอดเลือดของก้อนมะเร็งมากที่สุด ไม่จับกับเซลล์ necrosis ส่วนของ lipiodol ที่ไหลเข้าไปสู่เนื้อตับส่วนที่ปกติก็จะขับออกจากตับเร็วกว่าออกจากก้อนมะเร็ง โดยถูกขับออกภายใน 24 ชม. โดยตรวจไม่พบด้วยการถ่ายเอ็กซเรย์ช่องท้อง ภายหลัง 3-4 วัน จะตรวจไม่พบด้วย CT แต่ยังคงอยู่ในก้อนมะเร็งได้นานถึง 2 เดือน ทั้งนี้เพราะ lipiodol มีความหนืดและแรงดึงผิวสูง นอกจากนี้หลอดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่ใน

บริเวณก้อนมะเร็งมีคุณสมบัติไม่เหมือนหลอดเลือดปกติคือไม่สามารถหดตัวเหมือนหลอดเลือดปกติ การไหลของเลือดในบริเวณนี้จะช้า ผนังของหลอดเลือดจะยอมให้ lipiodol รั่วซึมเข้าไปอยู่ใน interstitial tissue ได้ง่าย นอกจากนี้ lymphatic drainage บริเวณก้อนมะเร็ง ก็ไม่ปกติ ดังนั้น lipiodol จึงคงอยู่ในบริเวณก้อนมะเร็งได้นาน เมื่อนำสารเคมีบำบัดมาผสมกับ lipiodol ในสัดส่วนที่เหมาะสม แล้วฉีดเข้าไปสู่หลอดเลือดแดงของตับ lipiodol จะทำหน้าที่เป็น reservoir ค่อยๆ ปล่อยสารเคมีบำบัดมาทำลาย tumor cells ผลที่ได้จะขึ้นอยู่กับชนิดและขนาดของ lipiodol ถ้ามีขนาดอยู่ระหว่าง 50-100  $\mu$ l จะอยู่ได้นานกว่าขนาดเล็กเพื่อให้สารเคมีบำบัดผสมเข้ากับ lipiodol ได้ดี การละลายสารเคมีบำบัด (ซึ่งอาจเป็น 40-60 mg. Adriamycin หรือ 20 mg. Mitomycin-C) ในสารละลาย Urografin 60% ผสมด้วยน้ำกลั่นด้วยอัตราส่วน 1: 5 ส่วน เมื่อละลายสารผสมนี้ในน้ำ จะมี specific gravity ใกล้เคียงกับ lipiodol แล้วจึงนำมาผสมกับ lipiodol (ประมาณ 10-15 ml) โดยเขย่านานๆ ให้เข้ากับ lipiodol สารละลายส่วนน้ำจะรวมตัวเข้าอยู่ใน oil เมื่อฉีดเข้าก้อนมะเร็ง สารเคมีบำบัดจะออกจากส่วนน้ำมันเข้าสู่ส่วนน้ำซ้ๆ และเข้าสู่ก้อนมะเร็งที่อยู่รอบๆ ในบางครั้งอาจทำให้ lipiodol มากเกินไปและไหลเข้าไปอยู่ใน portal vein และอุดกั้นกลุ่มเซลล์มะเร็งเล็กๆ ที่เหลืออยู่ทำให้ไม่ได้รับเลือดจาก portal vein แต่ในขณะเดียวกันก็อาจทำให้เกิดอันตรายต่อเนื้อตับส่วนที่ติดด้วย<sup>39</sup>

ข้อบ่งชี้ในการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อทำการรักษาด้วยวิธี TOCE<sup>39</sup>

1. ผลทางพยาธิวิทยาพิสูจน์ว่าเป็นมะเร็งตับ หรือ ลักษณะภาพทางรังสี เช่น อัลตราซาวด์, เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์เข้าได้กับมะเร็งตับและระดับ alpha fetoprotein มากกว่า 500 IU / ml
2. Okuda's staging I หรือ II
3. ไม่มี การอุดตันของหลอดเลือดดำ main portal
4. ไม่มีภาวะ portal hypertension ในระดับรุนแรง
5. ไม่มีการกระจายของมะเร็งออกนอกตับ
6. ไม่มีโรคทางอายุรกรรมที่อาจทำให้เกิดความเสี่ยงจากการรักษา เช่น ภาวะไตวาย ซึ่งอาจเกิดไตวายเฉียบพลันได้ภายหลังการใช้สารทึบรังสี (contrast media) หรือโรคหัวใจที่อาจจะรุนแรงขึ้นภายหลังการใช้สารเคมีบำบัดโดยเฉพาะยา Adriamycin
7. ไม่มีภาวะเลือดออกง่ายที่ไม่สามารถแก้ไขได้

## แนวทางการรักษาด้วยวิธี TOCE และการประเมินการรักษา



### อาการแทรกซ้อนหลังการรักษาโดยใช้ TOCE <sup>1</sup>

#### 1. ไข้

ส่วนใหญ่เป็นไข้ต่ำแต่ในบางรายมีไข้สูงและมีอาการหนาวสั่นร่วมด้วย ซึ่งเกิดจาก  
ปฏิกิริยาของร่างกายต่อยาและสารที่ใส่เข้าไปในหลอดเลือดมากกว่าการติดเชื้อ แต่ในบางครั้ง ผู้  
ป่วยอาจมีอาการติดเชื้อแทรกซ้อนได้เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีภูมิคุ้มกันต่ำ และมีตับแข็งร่วม  
ด้วย จึงควรให้ยาปฏิชีวนะ ร่วมกับยาลดไข้ทุกราย อาการไข้จะคงอยู่ได้ 7-10 วันหลังการรักษา

## 2. ปวดท้อง

อาการปวดท้องเกิดขึ้นในผู้ป่วยมะเร็งปฐมภูมิดับทุกรายหลังการได้รับ รักษา TOCE เนื่องจากการอุด hepatic artery ด้วยยา และ lipiodol การปวดเกิดจากการตึงตัวของตับ อาการจุกเสียดและบางครั้งปวดมาก ต้องให้ยาบรรเทาอาการปวด ซึ่งอาการเหล่านี้จะหายภายใน 2-3 วัน

## 3. ท้องมาน

การทำ TOCE ทำให้แรงดันใน portal vein เพิ่มขึ้น ถ้าผู้ป่วยที่มีตับแข็งร่วมด้วยจะเกิดมีอาการท้องมานได้ อาการจะดีขึ้นในภายหลัง

## 4. คลื่นไส้ อาเจียน

ภายหลังจากทำ TOCE ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งพบได้บ่อยมาก อาการเหล่านี้เกิดจากตับบวมหลังจากที่หลอดเลือดถูกอุดตันและเกิดจากอาการแทรกซ้อนของยาฆ่ามะเร็ง อาการเหล่านี้ไม่พบทุกราย และให้ยาแก้อาเจียนผู้ป่วยจะดีขึ้นภายใน 1-2 วัน

## 5 การเปลี่ยนแปลงของเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว

หลังการทำ TOCE เม็ดเลือดขาวจะสูงขึ้นเล็กน้อยในสัปดาห์แรกหลังทำ เพราะมีการทำลายของเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ แต่จะลดลงเป็นปกติภายใน 1 เดือน เม็ดเลือดแดง อาจจะสูงหรืออยู่ในเกณฑ์ปกติ หลังทำ TOCE

## 6 การเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับ

หลังทำ TOCE สารชีวเคมีที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับมีการเปลี่ยนแปลงดังนี้

### 6.1 บิลิรูบิน

ผู้ป่วยจะมีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง เล็กน้อย บิลิรูบินในเลือดจะสูงขึ้นเนื่องจากการคั่งของเลือดและตับทำงานไม่ค่อยดีเท่าที่ควรโดยเฉพาะในสัปดาห์แรกของการรักษา บิลิรูบินจะลดสู่ระดับปกติภายใน 1 เดือน

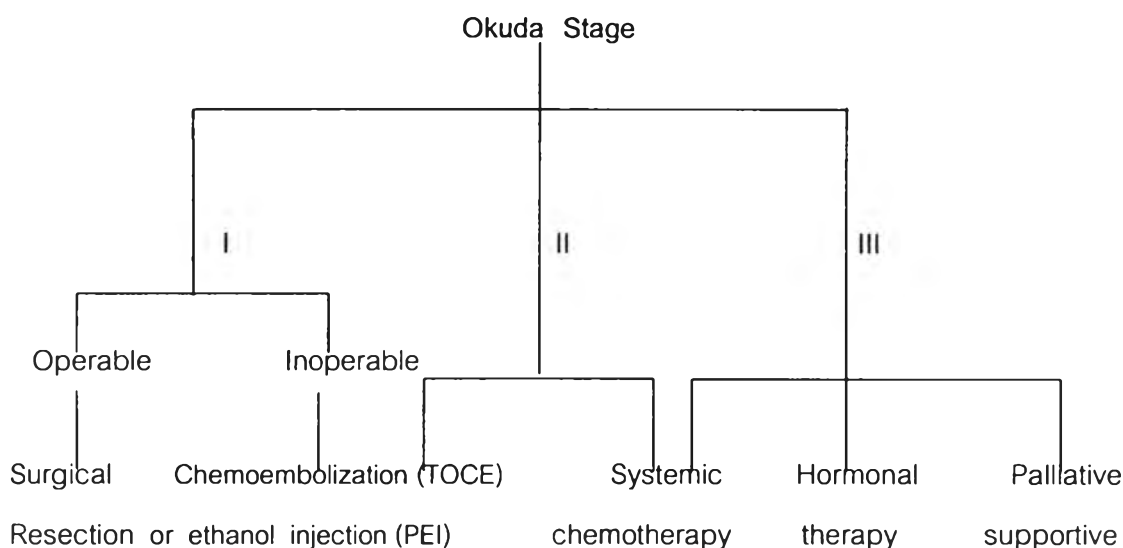
### 6.2 Transaminase

เซลล์ตับจะสลายตัวทำให้มีเอนไซม์ transaminase (AST, ALT) สูงขึ้นโดยเฉพาะสัปดาห์แรกของการรักษาและค่อยๆลดลงหลังจากติดตามผู้ป่วยได้ 1 เดือน

### 6.3 Alkaline phosphatase (AP)

alkaline phosphatase สูงขึ้นเล็กน้อยเนื่องจากการอุดตันของหลอดเลือดทำให้เกิดอาการคั่งของเลือดและมี cholestasis แต่จะค่อยๆ ลดลง

การเลือกวิธีการรักษาโรคมะเร็งขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ระยะของโรคที่กำลังเป็นอยู่ สมรรถภาพการทำงานของตับที่ผิดปกติมากหรือน้อย ซึ่งบ่งชี้ถึงความสามารถในการทำงานของตับมีเซลล์ส่วนที่ตี (hepatic reserve) ภาวะตับแข็งที่เกิดร่วมด้วย ความยินยอมและความพร้อมของผู้ป่วยเอง สำหรับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถ้าเป็น Okuda Stage I ในรายที่ผ่าตัดไม่ได้ หรือปฏิเสธการผ่าตัดพิจารณาทำ TOCE หรือ PEI สำหรับ Okuda Stage II บางรายอาจใช้ systemic chemotherapy หรือ TOCE หรือ PEI ดังแผนภูมิที่ 1



รูปที่ 3 แสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วย hepatocellular carcinoma<sup>41</sup>

จะเห็นได้ว่าโรคมะเร็งตับมีการดำเนินของโรคที่รุนแรง อีกทั้งผลการรักษาและการพยากรณ์โรคไม่ดี เมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งของอวัยวะส่วนอื่น การพยากรณ์โรคไม่ได้ขึ้นกับระยะของโรคมะเร็งแต่เพียงอย่างเดียว การทำงานของตับก็เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการรักษา การรักษาโรคมะเร็งตับที่นิยมใช้รักษากันอยู่ในปัจจุบันคือวิธี TOCE ซึ่งวิธีนี้มีผลเสียคือ ผู้ป่วยมะเร็งตับส่วนใหญ่มักอยู่ในระยะที่ 2 ของโรค ซึ่งจะมีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่และร้อยละ 90<sup>41</sup> มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย บางครั้งมีตัวเหลืองตาเหลือง แสดงถึงการทำงานของตับไม่ดีและเมื่อได้รับยาต้านมะเร็ง อีกทั้ง hepatic artery มีการอุดตันจากการรักษา ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะตับล้มเหลวได้

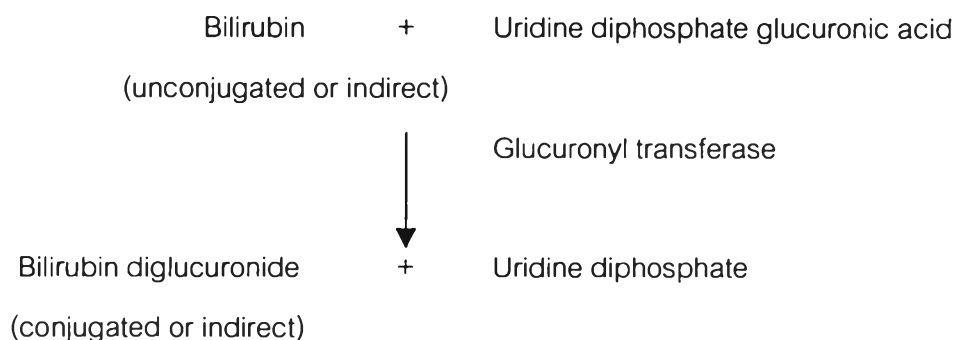
ดังนั้นควรมีการติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่อง โดยการตรวจการทำงานของตับด้วยวิธีที่มีความไวและความเฉพาะเจาะจงสูง

### การตรวจการทำงานของตับ

#### 1. Qualitative liver function tests<sup>4,41,42,43</sup>

1.1 Serum Bilirubin ส่วนใหญ่มาจากเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุและถูกทำลายใน reticuloendothelial system

Bilirubin เป็นสารที่ไม่ละลายน้ำ จับกับอัลบูมินในเลือด parenchymal cell ของตับมีหน้าที่เปลี่ยน Bilirubin จากสภาพที่ไม่ละลายน้ำเป็นสภาพที่ละลายน้ำได้ โดย conjugate กับ glucuronic acid เป็น Bilirubin diglucuronide ทั้งนี้อาศัยเอนไซม์ glucuronyl transferase ดังแผนผังข้างล่างนี้



โดยทั่วไปใช้ Van den Bergh reaction (diazo reaction) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาระหว่าง diazotized sulfanilic acid กับ Bilirubin ในการหาระดับ bilirubin ในเลือด

Conjugated bilirubin ซึ่งละลายน้ำได้ดีจะทำปฏิกิริยากับ reagent ได้ทันที จึงเรียก direct bilirubin เพราะอ่านผลหลังเริ่มปฏิกิริยา 1 นาที

Unconjugated bilirubin ไม่ละลายน้ำจะไม่ทำปฏิกิริยากับ reagent ต้องเติม alcohol เพื่อให้ละลายน้ำได้เสียก่อนจึงจะทำปฏิกิริยากับ reagent จึงเรียกว่า indirect bilirubin

ในทางปฏิบัติ bilirubin ที่วัดได้ก่อนเติม alcohol คือ direct bilirubin เมื่อเติม alcohol แล้วค่าที่ได้คือ Total bilirubin เพราะรวมส่วนที่เป็น direct bilirubin อยู่ด้วย

ในคนปกติค่าปกติของ Total serum bilirubin อยู่ระหว่าง 0.3-1 mg% เป็น indirect bilirubin เกือบทั้งหมด



ประโยชน์ของการใช้ Total serum bilirubin ในการประเมินการทำงานของตับ

1. sensitivity ไม่ดี เนื่องจากตับสามารถขับ Bilirubin อย่างน้อย 2 เท่าของปริมาณปกติ ผู้ป่วยที่มี parenchymal cell damage บางราย หรือผู้ป่วยที่มีการอุดตันของ hepatic duct เพียงข้างเดียวก็อาจทำให้ค่าของ total bilirubin ปกติ รวมทั้งผู้ป่วยที่มี haemolysis ไม่มากนักด้วย

2. specificity ดี ถ้าค่าของ Total serum bilirubin สูงกว่าปกติ แสดงว่ามีความผิดปกติ อย่างไรก็ตามอย่างหนึ่งหรือหลายอย่างคือ

1. มีการสร้าง bilirubin มากกว่าปกติ เช่น haemolysis
2. มีความผิดปกติที่ตับ
3. มีการอุดตันของทางเดินน้ำดี

3. selectivity ไม่มีประโยชน์ในการช่วยวิเคราะห์แยกโรค แต่พอจะกล่าวได้ว่าใน uncomplicated haemolysis มักจะสูงไม่เกิน 5 mg% ส่วนผู้ป่วยโรคตับและทางเดินน้ำดี ค่า Total serum bilirubin สูงกว่า 5 mg%

4. severity ค่านี้ใช้บอกความรุนแรงในบางโรค เช่น ผู้ป่วย acute alcoholic hepatitis ที่มีระดับ Total serum bilirubin สูงกว่า 5 mg% แสดงว่าการพยากรณ์ของโรคไม่ดี โดยมีรายงานว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะมีอัตราการตายเป็น 6 เท่าของผู้ป่วยโรคเดียวกันที่ Total serum bilirubin ต่ำกว่า 5 mg%

ปกติค่าของ direct serum bilirubin ไม่เกิน 0.25 mg%

ประโยชน์ของการใช้ Direct Serum Bilirubin ในการประเมินการทำงานของตับ

1. sensitivity ดีกว่า Total serum bilirubin กล่าวคือใน early และ mild liver cell injury ระดับของ direct serum bilirubin อาจสูงกว่าปกติในขณะที่ total serum bilirubin ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ

2. specificity และ Selectivity จะดีขึ้นเมื่อพิจารณาร่วมกับ total serum bilirubin

## 1.2 Serum Transaminases

Transaminases คือ เอนไซม์ที่ กระตุ้นการย้ายหมู่อะมิโน Serum Transaminases ที่นิยมใช้วินิจฉัยโรคตับมีอยู่ 2 ชนิดคือ Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase (AST) และ Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (ALT)

### ประโยชน์ของการใช้ Serum Transaminases ในการประเมินการทำงานของตับ

1. sensitivity เป็นดัชนีชี้วัดเซลล์ตับถูกทำลายได้ค่อนข้างไว ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ จะมี AST, ALT สูงและลดลงสู่ระดับปกติเมื่อหายจากดีซ่าน ถ้ากลับมาสูงอีกมักจะบ่งว่ามี การอักเสบของตับแบบเรื้อรัง (Chronic hepatitis) หรือเนื้อตาย (necrosis)

2. specificity AST มีความเฉพาะเจาะจงกว่า ALT ในมะเร็งตับ สำหรับในผู้ป่วยกล้ามเนื้อเนื้อหัวใจตายและกล้ามเนื้อลายถูกทำลาย AST จะสูงกว่า ALT มาก แต่ถ้าผู้ป่วยมีภาวะช็อคร่วมด้วย ALT อาจสูงมาก เนื่องจากการทำลายเซลล์ตับจากภาวะช็อค

3. selectivity ในการช่วยวิเคราะห์แยกโรค

ก. ในผู้ป่วยที่มีดีซ่านและต้องแยกระหว่าง Acute hepatocellular disease กับ extrahepatic obstruction ค่า ของ AST หรือ ALT ที่สูงเกิน 300 หรือ 400 unit มักจะบ่งว่าเป็น acute hepatocellular disease เพราะพบได้ไม่บ่อยใน extrahepatic obstruction

ข. ค่า Serum Transaminases ที่สูงมากๆเกิน 1000 units พบในระยะแรกของ viral hepatitis ในระยะ acute toxic injury จาก carbontetrachloride และผู้ป่วยที่เกิดช็อค

4. severity AST หรือ ALT ไม่สามารถบอกระดับความรุนแรงของโรคตับได้

### 1.3 Serum Alkaline Phosphatase (AP)

เอนไซม์ชนิดนี้มีที่มาจากกระดูก ตับ และลำไส้เล็ก

วิธีหาค่า Alkaline phosphatase ในซีรัมที่ใช้อยู่ทั่วไปมี 3 วิธีคือ Bodansky, King-Armstrong และ Bessey-Lowry เนื่องจากใช้สารตั้งต้นต่างกันทำให้หน่วยที่วัดได้ต่างกัน สำหรับวิธีของ Bodansky ค่าปกติสำหรับคนที่มีอายุ 17-55 ปี ประมาณ 1.5-4.0 Bodansky units (B.U.)

### ประโยชน์ของการใช้ AP ในการประเมินการทำงานของตับ

1. sensitivity AP เป็นเป็นตัวชี้วัดที่มีความไวในโรคทางเดินน้ำดีอุดตันเข้าใจว่ามาจากเซลล์ตับส่วน intrahepatic biliary tree พบว่า โรคทางเดินน้ำดีอุดตัน AP จะสูงก่อนสารชีวเคมีตัวอื่นๆ

2. specificity AP ไม่มีความเฉพาะเจาะจงสำหรับตับ เพราะสูงได้ในโรคของกระดูกที่มี osteoblastic activity เพิ่มขึ้น

3. selectivity ค่า AP วิเคราะห์แยกโรคได้ไม่ดีเพราะ

ก. ค่า AP จะสูงมากในหลายโรคต่อไปนี้

Extrahepatic obstructive jaundice

Infiltrative หรือ space occupying lesion ในตับ

Cholangiolitic (viral or drug) hepatitis

Biliary cirrhosis

Portal cirrhosis ที่มี fatty obstructive syndrome

#### 1.4 โปรตีนในซีรัม

ส่วนมากสร้างที่ parenchymal cells ของตับได้แก่ albumin, fibrinogen และ coagulation factors อื่นๆ รวมทั้ง alpha และ beta globulin เกือบทั้งหมด ส่วน gamma-globulin สร้างที่ reticuloendothelial system

วิธีวัดค่าของโปรตีนในซีรัม เพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคมียุคมี 2 วิธีคือ Fractional salting out method และ Paper electrophoresis

วิธี Salting out ใช้หลักที่โปรตีน ต่างชนิดจะตกตะกอนในสารละลายของเกลือต่างกัน ใช้ 21.5% Sodium sulfate solution protein ส่วนที่ตกตะกอนเรียกว่า "Globulin fraction" ประกอบด้วย gamma-globulin ที่มีทั้ง alpha และ beta ส่วนที่ละลายเป็น "Albumin fraction" ประกอบด้วย albumin ร่วมกับ alpha และ beta globulins ที่ไม่ตกตะกอน ค่าของ albumin จากวิธี Salting out เป็นวิธีที่ทำได้ง่ายและราคาถูกจึงใช้บ่อยกว่า

การเปลี่ยนแปลงค่าของโปรตีนเหล่านี้ ในโรคตับส่วนมากจะมีค่า albumin ลดลง และค่า globulins (ส่วนมากเป็น gamma-globulin) เพิ่มขึ้น

ประโยชน์ของการใช้โปรตีนในซีรัมประเมินการทำงานของตับ

1. sensitivity โปรตีนในซีรัมไม่มีความไวในการบอกโรคตับ จะเปลี่ยนแปลงช้ากว่า ตัวทดสอบอื่นๆ

2. specificity ซีรัมโปรตีนไม่เฉพาะเจาะจงสำหรับโรคตับ Hypoalbuminaemia อาจจะพบใน โรคขาดสารอาหาร และ ภาวะดูดซึมผิดปกติ Hyperglobulinaemia อาจจะพบในโรคที่มีการอักเสบต่างๆซึ่งไม่ใช่โรคตับ

3. selectivity การเปลี่ยนแปลงโปรตีนในซีรัมในโรคตับแสดงว่ามีเซลล์ตับถูกทำลายเป็นจำนวนมากหรือเป็นเวลานาน เช่น albumin จะต่ำลงและ globulin จะสูงขึ้นในรายที่ภาวะตับเสียอย่างรุนแรง โรคตับแข็งที่มีการทำงานของตับดี ระดับของ albumin จะปกติแต่ globulin จะสูงขึ้น ส่วนใน ภาวะที่ตับแข็งอย่างรุนแรง ระดับ albumin จะต่ำระหว่าง 2-3 gm% และ globulin จะเกิน 3.5 gm%

4. severity ระดับโปรตีนในซีรัมสามารถบอกระดับความรุนแรงของโรคตับได้ดี เช่น

ก. ถ้า gamma-globulin สูงถึง 40% และ total globulin สูงถึง 4 gm% ในโรคไวรัสตับอักเสบ ส่วนมากแสดงว่าโรคจะเปลี่ยนเป็นแบบ chronic active hepatitis โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้า albumin ต่ำกว่า 3 gm%

ข. ถ้า globulin สูงเกิน 5 gm% ในโรคตับแข็ง แสดงว่ายังเป็น active cirrhosis

ค. ใน alcoholic liver disease ที่ยังไม่มีการดำเนินของโรคต่อไปเป็นโรคตับแข็ง ขึ้นเรื่อยๆ แสดงว่าจะมีการดำเนินของโรคต่อไปเป็นโรคตับแข็ง

### 1.5 Prothrombin time

ตับมีหน้าที่สร้าง Fibrinogen (Factor I) Prothrombin (Factor II) Factor VII, Factor X และอาจจะสร้าง Factor V และ Factor IX ด้วย Factor I, II, VII และ X อาจจะขาดไปหรือมีน้อยในโรคตับบางชนิด ทำให้มี prothrombin time นานขึ้น

ค่า Prothrombin time รายงานผลเป็น 3 แบบ

1. รายงานผลตามเวลาที่วัดได้เปรียบเทียบกับเลือดของคนปกติ เช่น Prothrombin time 15 sec. (control 1.25 sec)

2. Prothrombin activity ใช้หา prothrombin time ของผู้ป่วยเทียบกับกราฟออกมาเป็น prothrombin activity (%)

3. Prothrombin index เปรียบเทียบอัตราส่วนระหว่าง prothrombin ของคนปกติ กับของผู้ป่วย อาจจะรายงานผลเป็น % เช่น

$$\text{Prothrombin index} = (12.5 / 15) \times 100 = 83\%$$

ประโยชน์ของการใช้ Prothrombin time ในการประเมินการทำงานของตับ

1. sensitivity ไม่มีความไวพอเพราะเซลล์ตับต้องถูกทำลายอย่างมากจึงจะทำให้ Prothrombin time ผิดปกติ พบว่าผู้ป่วยตับแข็งชนิดรุนแรงบางราย ยังมีค่า Prothrombin time อยู่ในระดับปกติ

2. specificity ไม่มีความเฉพาะเจาะจงต่อโรคตับ ค่า prothrombin time ผิดปกติอาจเกิดขึ้นได้ในกรณีต่อไปนี้

1. ขาด coagulation factor ตั้งแต่กำเนิด
2. รับประทานยากลุ่มที่ทำลายการแข็งตัวของเลือด เช่น coumadin
3. ขาดวิตามินเคซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ coagulation factor พบใน ดีซ่านจากการอุดตันของท่อทางเดินน้ำดี และ โรคขาดอาหาร

4. โรคของเซลล์ตับ

3. selectivity ในผู้ป่วยที่มีดีซ่านและมี prolonged prothrombin จะแยกแยะระหว่าง obstructive jaundice และ hepatocellular jaundice ได้โดยการให้วิตามินเคฉีดขนาด 5-10 mg ครั้งเดียว ถ้า prothrombin time กลับสู่ระดับปกติ หรือเกือบปกติใน 24 ชม. แสดงว่าตับยังทำงานดีอยู่และ prothrombin time ที่นานขึ้นนี้อาจเกิดจาก obstructive jaundice

4. severity ค่า prothrombin time ใช้บอกความรุนแรงของโรคตับได้ เช่น ในผู้ป่วย alcoholic hepatitis พวกที่มี prothrombin time นาน มีอัตราการตายสูงกว่าพวกที่มี prothrombin time ปกติ

ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี prothrombin time นาน และไม่ตอบสนองต่อวิตามินเค แสดงว่าเซลล์ตับถูกทำลายมากและมีการดำเนินของโรคไม่ดี

จะเห็นได้ว่าการตรวจสอบการทำงานของตับโดยวัดระดับเอนไซม์ AST, ALT, TB, AP, albumin และ prothrombin time ซึ่งเป็นการตรวจการทำงานของตับที่ใช้กันทั่วไป (conventional liver function test) ซึ่งแต่ละตัวมีความบกพร่องหรือเป็นประโยชน์ที่แตกต่างกัน อีกทั้งสามารถบอกได้เพียงว่ามีความผิดปกติของตับเกิดขึ้นหรือไม่ แต่ไม่สามารถบอกระดับความรุนแรงของโรคตับได้<sup>6</sup> จึงมีผู้วิจัยนำค่าเหล่านี้มารวบรวมกันกับข้อมูลทางคลินิกเพื่อประเมินระดับความรุนแรงของโรค ได้แก่ Child pugh score ในโรคตับแข็ง และ Okuda stage ในโรคมะเร็งตับ การตรวจสอบด้วยระดับสารชีวเคมีตัวใดตัวหนึ่งไม่สามารถบอกความสามารถในการทำงานของตับได้แน่นอน นักวิจัยจึงพยายามค้นหาวิธีอื่นๆซึ่งเกี่ยวข้องกับการวัดความสามารถในการเมตาบอลิซึมของตับเชิงปริมาณ เรียกว่า quantitative liver function test

พารามิเตอร์	sensitive	specificity	Selectivity	Severity
Bilirubin	ไม่	ดี	ไม่	บางโรค
AST,ALT	ดี	ALT > AST	ไม่ดี	ไม่ได้
AP	ไม่	ไม่	ไม่ดี	NA
PT	ไม่	ไม่	ได้	ได้
Albumin	ไม่	ไม่	ได้	ดี

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบคุณสมบัติของสารชีวเคมีที่นำมาประเมินการทำงานของตับ

## 2. Quantitative liver function test

โดยหลักการยาที่นำมาใช้จะต้องเป็นยาที่ถูกเมตาบอไลซ์โดยตับเกือบทั้งหมดหลังจากยาเข้าสู่ร่างกายและถูกเมตาบอไลซ์มากขึ้นกับการทำงานของเอนไซม์ในตับควรจะถูกดูดซึมในทางเดินอาหารอย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมาและเป็นสารที่ไม่มีอันตรายต่อร่างกาย ในปัจจุบันมียาหลายตัวที่ นักวิจัยเสนอให้นำมาใช้เพื่อประเมินหน้าที่ของตับ ได้แก่

### 2.1 Antipyrine test

antipyrine ถูกดูดซึมในทางเดินอาหารอย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา การเปลี่ยนแปลงของระดับโปรตีนในเลือดจึงไม่มีผลต่อการเมตาบอไลซ์ antipyrine จะถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์ CYP 450 ในตับเกือบทั้งหมด<sup>47</sup> แต่มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อการเมตาบอไลซ์ของ antipyrine ได้แก่ อายุ อาหาร แคลเฟอีน เป็นต้น ทำให้มีความแปรปรวนมาก วิธีนี้ใช้วัดประสิทธิภาพการทำงานของตับได้ดีในโรคตับเรื้อรัง<sup>44</sup> โดยค่าเคลียร์ร่านซ์ของยาลดลงมีความสัมพันธ์กับค่า PT และ อัลบูมิน

### 2.2 Galactose elimination

Galactose ถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์ galactokinase ในตับมากกว่าเอนไซม์ CYP450 วิธีการประเมินทำได้หลายวิธีเช่น <sup>14</sup>C galactose breath test หรือการให้ยาทางหลอดเลือดและเจาะเลือดที่เวลา 20 และ 45 นาทีหลังการให้ยา ในคนปกติจะพบค่า Galactose ประมาณ 500 mg/dl เมื่อให้ Galactose ในขนาด 50 mg/min<sup>48</sup> การขจัดยาจะขึ้นกับ hepatic blood flow ผู้ป่วยจะต้องงดดื่มแอลกอฮอล์อย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนการทดสอบเพราะแอลกอฮอล์มีผลยับยั้งการเคลียร์ร่านซ์ของ Galactose พบค่าปกติในผู้ป่วยโรค ตับอักเสบ (~ 58%), ตับแข็ง(~48%) และมะเร็งตับที่มีการกระจายของโรค (~50%)<sup>49</sup> การเคลียร์ร่านซ์จะลดลงในผู้ป่วยโรค hepatocellular necrosis แบบเฉียบพลันและเรื้อรัง แต่ไม่เปลี่ยนแปลงใน cholestatic liver injury<sup>50</sup> จากการศึกษาพบว่าค่า galactose elimination ให้ผลการประเมินการทำงานของตับได้เท่ากับ Child- Pugh score<sup>51</sup>

### 2.3 Formation of monoethylglycinexybutyrate ( MEGX)

Lidocaine ถูกเปลี่ยนแปลงโดย CYP 450 3A4<sup>47</sup> วัดโดยวิธี fluorescence polarization immunoassay หรือ HPLC โดยจะเจาะเลือดครั้งเดียวที่เวลา 15 นาที หรือที่เวลา 1 และ 2 ชั่วโมง หลังการให้ยา<sup>52</sup> มีการศึกษาวิจัยพบว่า วิธีนี้สามารถประเมินหน้าที่ของตับได้ดีกว่า Child - Pugh score ในผู้ป่วยโรคตับในระยะสุดท้าย<sup>53</sup> แต่ประสิทธิภาพน้อยกว่า galactose elimination ในผู้ป่วยที่เซลล์ตับถูกทำลายอย่างรุนแรง ประเมินประสิทธิภาพของตับในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนตับ และผู้ให้ตับ (donor) ก็ควรมีค่า MEGX มากกว่า 50 µg/l<sup>53</sup>

### 2.4. Aminopyrine breath test

aminopyrine ถูกเปลี่ยนแปลงโดยตับเกือบทั้งหมด และถูกทำลายมากขึ้นอยู่กับการทำงานของเอนไซม์ในตับ ให้ aminopyrine <sup>14</sup>C ขนาด 1-2 µCi โดยวิธีรับประทาน และวัดค่า <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> ในลมหายใจออกที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังให้ยา<sup>54</sup> ค่าที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับค่า aminopyrine ในพลาสมาสามารถนำมาคำนวณ ซึ่งบอกจำนวน microsomal mass และจำนวนเซลล์ของตับที่ยังทำงานอยู่ได้ มีการศึกษาการทำงานของตับโดยใช้ aminopyrine breath test พบค่าในคนปกติเท่ากับ 6.6 ± 1.3 % ของขนาดยาที่ให้และในผู้ป่วยตับแข็งและโรคไวรัสตับอักเสบมีค่าเท่ากับ 2.6 ± 1.12% และ 2.6 ± 1.4% ตามลำดับ<sup>55</sup> ซึ่งมีค่าน้อยกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ ผลนี้ไม่ได้มาจากความไวของวิธีทดสอบแต่มาจากสภาวะโรคของผู้ป่วยโดยดูได้จากผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบไม่รุนแรงมีค่าเฉลี่ยร้อยละของยาตัวนี้อยู่ระหว่างค่าในคนปกติกับค่าในคนที่เป็นโรค การศึกษาอื่นๆพบว่า aminopyrine breath test สามารถบอกอัตราการตายได้ไม่ดีกว่าค่าอัลบูมินหรือ Child Turcotte ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง<sup>56</sup> วิธีนี้มีข้อเสียคือการตรวจวัดค่อนข้างยุ่งยาก และต้องใช้บุคลากรที่มีความชำนาญ และใช้สารกัมมันตรังสีซึ่งมีอันตรายต่อร่างกาย

### 2.5 Caffeine clearance

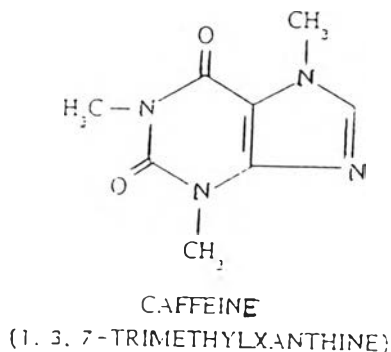
#### การตรวจสอบการทำงานของตับด้วยแคฟเฟอีนเคลียร์แรนซ์

แคฟเฟอีนเป็นสารเคมีที่พบในธรรมชาติในพืชหลายชนิด เช่น กาแฟและชาซึ่งจัดเป็นพืชที่ให้ปริมาณแคฟเฟอีนสูงสุด ในชามีปริมาณแคฟเฟอีนประมาณร้อยละ 3.5 และกาแฟมีปริมาณร้อยละ 1.1 - 2.2 โดยน้ำหนักของใบชาแห้งและเมล็ดกาแฟแห้งตามลำดับ ส่วนผงโกโก้แห้งและผลโคล่าแห้งนั้นมีปริมาณแคฟเฟอีนประมาณร้อยละ 1.7 - 1.5 ตามลำดับ<sup>58</sup>

แคฟเฟอีนเป็นสารเคมีในกลุ่มแซนทีนส์ (Xanthines) ซึ่งนอกจากแคฟเฟอีนแล้วยังมีสารที่สำคัญอีก 2 ตัวคือ ทีโอฟีลลีน (Theophylline) ซึ่งเป็นยาที่นิยมใช้กันมากในโรคหอบหืดและใช้กระตุ้นการหายใจในทารกแรกเกิดที่หยุดหายใจ และทีโอโบรมีน (Theobromine) ซึ่งไม่มีใช้ในทาง

การแพทย์แล้ว ลักษณะเด่นของสารกลุ่มนี้คือมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของสมอง ขยายหลอดลม และยังสามารถขับปัสสาวะได้อีกด้วย

แคฟเฟอีนมีลักษณะเป็นผงสีขาว มีรสขม มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 194 ตามสูตรโครงสร้างในรูปที่ 1 ละลายได้ดีในตัวทำละลายอินทรีย์ ละลายได้พอสมควรในน้ำ โดยเฉพาะในน้ำร้อน จะละลายได้ถึง 20 - 30 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรของน้ำ



รูปที่ 4 แสดงสูตรโครงสร้างของแคฟเฟอีน<sup>58</sup>

#### เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic)

แคฟเฟอีนถูกดูดซึมได้ดีจากทุกส่วนของทางเดินอาหาร โดยเฉพาะลำไส้เล็กเป็นส่วนที่มีการดูดซึมมากที่สุดเพราะมีพื้นที่ของการดูดซึมมาก การดูดซึมแคฟเฟอีนจากระบบทางเดินอาหารนั้นเป็นไปค่อนข้างรวดเร็วและเกือบทั้งหมด จากศึกษาในคนพบว่าการดูดซึมจะทำให้ระดับแคฟเฟอีนสูงสุดในพลาสมาภายในระยะเวลาไม่เกิน 1 ชั่วโมง<sup>59</sup> แต่ถ้าได้รับแคฟเฟอีนเข้าไปในขณะท้องว่างหรือกำลังหิว จะถูกดูดซึมในเวลาไม่เกิน 30 นาที กระบวนการที่แคฟเฟอีนถูกดูดซึมก็เป็นเช่นเดียวกับยาหรือสารเคมีทั่วไป คือเป็นการซึมผ่านแบบไม่มีขีดจำกัด (passive diffusion) กล่าวคือ ถ้ารับประทานแคฟเฟอีนเข้าไปมาก การดูดซึมของแคฟเฟอีนก็จะมากขึ้นตามสัดส่วนระดับแคฟเฟอีนในเลือดจึงสูงตามไปด้วย สภาพการเป็นกรดต่างของระบบทางเดินอาหารไม่มีผลต่อการถูกดูดซึมของแคฟเฟอีน และยังไม่พบว่ามียาหรือสารเคมีตัวใดที่สามารถยับยั้งหรือห้ามการดูดซึมแคฟเฟอีนได้ มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลกระทบต่อ การดูดซึมของแคฟเฟอีน โดยเฉพาะปัจจัยทางสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของกระเพาะอาหาร และการส่งผ่านอาหารจากกระเพาะอาหารสู่ลำไส้ (gastric emptying)



เมื่อถูกดูดซึมเข้าไปแล้ว แคลเฟนีนจะกระจายไปยังสมอง หัวใจ ตับ ไตและส่วนต่างๆของร่างกายอย่างรวดเร็ว ไม่มีอวัยวะใดในร่างกายของคน que แคลเฟนีนเข้าไปไม่ถึง แคลเฟนีนยังสามารถผ่านเข้าสู่รกไปยังทารก หรือเข้าไปในน้ำนมแม่ได้ ปริมาตรการกระจายของแคลเฟนีนในคนมีค่าประมาณร้อยละ 40 – 60 ของน้ำหนักตัวหรือ 0.5 – 0.7 l/kg<sup>59,60</sup> จะพบแคลเฟนีนได้ในน้ำในทุกส่วนของร่างกาย แม้กระทั่งในน้ำลายหรือน้ำตา ดังนั้นสตรีมีครรภ์ไม่ควรบริโภคแคลเฟนีนในปริมาณมาก

เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วแคลเฟนีนจะถูกกำจัดอย่างรวดเร็วโดยระบบเอนไซม์ในตับที่มีชื่อว่า cytochrome P450 system (CYP450IA2)<sup>60,61</sup> ซึ่งจะทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงแคลเฟนีนให้เป็นเมตาบอไลต์ (metabolites) อย่างน้อยถึง 18 ตัว ดังรูปที่ 2 นอกจากนี้อีโพลีลีนและอีโบริมินแล้วเมตาบอไลต์ตัวอื่นที่พบในปัสสาวะไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแต่อย่างไร<sup>61</sup> จากการศึกษาในคนพบว่าร้อยละ 95 ของแคลเฟนีนที่เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และร้อยละ 5 จะถูกขับออกมาทางปัสสาวะในรูปเดิม<sup>60</sup> ดังนั้นแคลเฟนีนจึงไม่ถูกเก็บสะสมในร่างกาย

จากการศึกษาพบว่าค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 3–7 ชั่วโมง<sup>61,62</sup> ซึ่งหมายความว่าแคลเฟนีนจะถูกทำลายและกำจัดออกจากร่างกายหมดประมาณ 12 – 28 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามค่าครึ่งชีวิตของแคลเฟนีนไม่แน่นอนในแต่ละคนเพราะขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ โดยเฉพาะกับการทำงานของตับ เช่น ยาหรือสารที่ยับยั้งการทำงานของระบบ cytochrome P450 (enzyme inhibitor) ได้แก่ alcohol<sup>63</sup>, cimetidine<sup>61,64</sup>, norfloxacin, disulfiram<sup>61,65</sup>, idroclamide ยาคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของ estrogen เป็นต้น<sup>61</sup> ความสามารถในการกำจัดแคลเฟนีนจะลดลงเมื่อได้รับยาหรือสารเหล่านี้ ทำให้ค่าครึ่งชีวิตในพลาสมายาวขึ้น

หลังจากถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับแล้ว แคลเฟนีนจะถูกขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งอาจจะแตกต่างกันในแต่ละคนได้ถึง 3 – 15 เท่า เพราะขึ้นอยู่กับสภาวะการทำงานของไต อัตราการขับปัสสาวะ และระดับแคลเฟนีนในเลือด<sup>60</sup> ซึ่งคนส่วนใหญ่แคลเฟนีนจะถูกกำจัดออกจากร่างกายได้หมดภายในข้ามคืนเดี๋ยวกเว้นคนที่ เป็นโรคตับ หรือคนที่ได้รับยาต่างๆ ซึ่งสามารถยับยั้งการทำงานของระบบ cytochrome P450 จะทำให้แคลเฟนีนอยู่ในร่างกายยาวนานกว่า 1 วัน

คนที่สูบบุหรี่จัดและดื่มกาแฟหรือเครื่องดื่มที่มีแคลเฟนีนสูงระดับของแคลเฟนีนในเลือดจะต่ำกว่าคนทั่วไป เพราะสารต่างๆในบุหรี่สามารถกระตุ้น cytochrome P450<sup>62</sup> ทำให้แคลเฟนีนถูกทำลายเร็วขึ้น ดังนั้นเมื่อเลิกสูบบุหรี่แต่ยังดื่มเครื่องดื่มที่มีแคลเฟนีนในปริมาณเท่า

เดิม ระดับแคฟเฟอีนจะขึ้นสูงเป็น 2 เท่า และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นได้ เช่น มึนงง ปวดศีรษะ ใจสั่น เป็นต้น

#### ผลของแคฟเฟอีนต่อร่างกาย

ผลต่อสมอง แคฟเฟอีนจัดเป็นสารที่กระตุ้นสมอง ทำให้ผู้บริโภครู้สึกมีความตื่นตัว ความคิดฉับไว ไม่ง่วงนอน กระปรี้กระเปร่า รู้สึกมีพลัง ทำงานได้ทนทานและนานขึ้น ขนาดของแคฟเฟอีนที่เริ่มมีฤทธิ์กระตุ้นสมองคือ 40 มิลลิกรัมขึ้นไป แคฟเฟอีนในขนาดสูงทำให้นอนไม่หลับ มือสั่น เกิดอาการวิตกกังวล<sup>66</sup> แคฟเฟอีนเสริมฤทธิ์ของยาแก้ปวด เช่น แอสไพริน พาราเซตามอล และอาจทำให้การตอบสนองของร่างกายช้าลงได้ โดยเฉพาะการขับรถในขณะดื่มสุรา

ผลต่อระบบไหลเวียน แคฟเฟอีนทำให้หัวใจเต้นช้าลงเล็กน้อยในช่วงแรก และกลับเต้นเร็วขึ้นเล็กน้อยในช่วงที่ 2 และ 3 แต่บางกรณีไม่พบการเปลี่ยนแปลง<sup>65</sup> ผลต่อความดันโลหิตจะเพิ่มขึ้นประมาณ 5-10 มิลลิเมตรปรอทและเพิ่มนาน 2-3 ชั่วโมง<sup>67</sup> ผลนี้ในระยะยาวจะน้อยลงมาก

ผลต่อระบบทางเดินอาหาร การดื่มกาแฟอาจทำให้ผู้ดื่มบางรายเกิดอาการแสบยอดอก และเกิดอาการท้องผูกหรือท้องเสียขึ้น การเกิดอาการดังกล่าวจะเกิดเฉพาะผู้ที่ดื่มกาแฟเท่านั้น ส่วนแคฟเฟอีนไม่ทำให้เกิดอาการดังกล่าว แคฟเฟอีนทำให้มีการหลั่งกรดและน้ำย่อยในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้นได้ ดังนั้นผู้ที่เป็โรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้จึงควรงดการดื่มกาแฟและเครื่องดื่มที่มีแคฟเฟอีนทุกชนิด

ผลต่อระบบกระดูก จากผลการศึกษาแคฟเฟอีนไม่มีผลเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของกระดูกและไม่ทำให้อุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกเปราะบางเพิ่มขึ้น<sup>60,68</sup>

#### การแพ้แคฟเฟอีน

แคฟเฟอีนสามารถพบได้ในเครื่องดื่มจำพวกกาแฟ ชา น้ำอัดลมประเภทโคล่า เครื่องดื่มชูกำลังและช็อกโกแลต คนส่วนมากจะดื่มเป็นประจำในปริมาณมาก แต่ไม่ทำให้เกิดพิษ มีรายงานเกิดการแพ้แคฟเฟอีนได้ในผู้ป่วยบางราย ส่วนในประเทศไทยยังไม่มีรายงานการแพ้แคฟเฟอีน

การแพ้แคฟเฟอีนเป็นการแพ้ที่พบน้อย จากรายงานผู้ป่วยที่ได้รับแคฟเฟอีนประมาณ 15-20 นาทีจะมีอาการผื่นลมพิษ และเมื่อให้ยาแก้แพ้ก่อนหน้าที่จะได้รับแคฟเฟอีนอาการดังกล่าวจะไม่เกิดขึ้น<sup>63</sup> แสดงว่าการที่ผู้ป่วยแพ้แคฟเฟอีนอาจเกิดจากปฏิกิริยาไวต่อแคฟเฟอีน (hypersensitivity reaction) โดยมีการหลั่งสารสื่อต่างๆ รวมทั้งฮีสตามีน และอาการที่เกิดขึ้นสามารถป้องกันได้ด้วยยาแก้แพ้ หรือยาที่เป็น H<sub>1</sub>-receptor antagonist ได้

ปริมาณแคฟเฟอีนที่มีผลต่อร่างกาย<sup>58</sup>

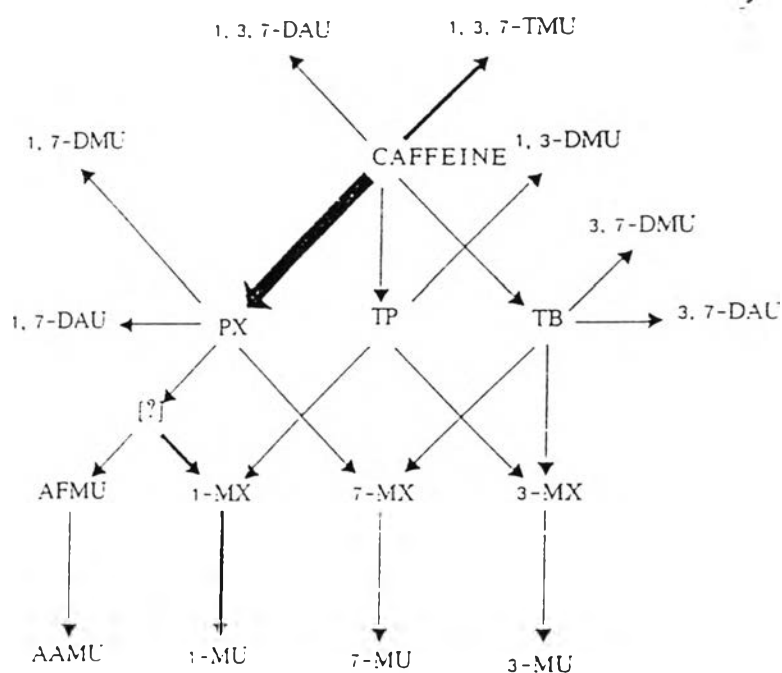
จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณแคฟเฟอีนที่ได้รับครั้งเดียวกับผลต่อร่างกาย แคฟเฟอีนครั้งละ 50-200 มิลลิกรัม หรือประมาณ 1-2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จะทำให้ระดับแคฟเฟอีนในเลือดสูงประมาณ 1-2 มิลลิกรัมต่อลิตร และมีผลกระตุ้นระบบประสาท ทำให้สดชื่น ไม่ง่วงนอน มีความรู้สึกว่ามีพลังมากขึ้นและมีประสิทธิภาพในการทำงานมากขึ้น

แคฟเฟอีนครั้งละ 200-500 มิลลิกรัม หรือประมาณ 3-5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จะทำให้ระดับแคฟเฟอีนในเลือดสูงประมาณ 3-5 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งทำให้ปวดศีรษะ เครียด มือสั่น และประสิทธิภาพการทำงานน้อยลง

แคฟเฟอีนครั้งละ 1000 มิลลิกรัม หรือประมาณ 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จะทำให้ระดับแคฟเฟอีนในเลือดสูงประมาณ 30-50 มิลลิกรัมต่อลิตร จะเกิดพิษที่เฉียบพลันที่เรียกว่า แคฟเฟอีนนิสซิม ผู้ป่วยจะมีไข้ วิตกกังวล กระสับกระส่าย พุดจาติดขัด ควบคุมตัวเองไม่ได้ ชีพเร้า นอนไม่หลับ หัวใจเต้นเร็ว เบื่ออาหาร คลื่นไส้ และปัสสาวะบ่อย

test	Ease of Performance				
	Patients	Analysis	Kinetics	Interaction	Safety
ICG	Complex	Simple	Simple	Few	-
Antipyrine	Simple	Complex	Simple	Many	-
ABT	simple	Complex	Complex	Many	-
GEC	Complex	Simple	Simple	None	Safe
Caffeine	Simple	Simple	Simple	Many	Safe
MEGX	Simple	Simple	Complex	Many	-

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบการทดสอบ ด้วยสารต่างๆของ  
Quantitative liver function tests



รูปที่ 5 แสดงการจำกัดแคฟเฟอีนโดยระบบ cytochrome P450 ของตับ และให้เมตาบอไลต์ทั้งหมด 18 ตัว เมตาบอไลต์ที่พบมากในปัสสาวะของคน คือ 1 - methylxanthine (1-MX) 1 - methyluric acid (1 - mu) และ 1,3,7, - trimethyluric acid (TMU)

AAMU	=	5-acetylamino-6-amino-3-methyluracil
AFMU	=	5-acetylamino-6-formylamino-3-methyluracil
1,7-DAU	=	6- amino-5-[N-fomylmethylamion]-3 methyluracil
3,7-DAU	=	6- amino-5-[N-fomylmethylamion]-1 methyluracil
1,3,7,-DAU	=	6- amino-5-[N-fomylmethylamion]-1 ,3methyluracil
DMU	=	dimathyluracil acid
PX	=	parxanthine
TP	=	theophylline
TB	=	theobromine

ยาหรือสารที่ดีที่ใช้วัดการทำงานของตับควรเป็นสารที่ถูกทำลายที่ตับเกือบทั้งหมด และถูกทำลายมากขึ้นกับสภาวะของ เอนไซม์ในตับ เรียกว่ากลุ่ม capacity limited จึงจะนำมาใช้ตรวจสอบการทำงานของตับได้ดี จากรายงานการวิจัยพบว่า วิธี aminopyrine breath test, galactose elimination, indocyanin green เป็นวิธีที่ให้ผลที่แน่นอนแต่ก็มีข้อเสียคือ เทคนิคการตรวจค่อนข้างยุ่งยากต้องใช้บุคคลกรที่มีความสามารถและมีความชำนาญ อีกทั้งต้องใช้สารซึ่งอาจมีอันตรายต่อร่างกายและมีราคาแพง<sup>48</sup> ดังนั้นจึงมีผู้พยายามนำสารอื่นมาใช้แทนได้แก่ แคลเฟอีน ซึ่งมีคุณสมบัติถูกทำลายที่ตับเกือบทั้งหมดโดยการทำงานของเอนไซม์ oxidation โดย enzyme mixed function oxidase ที่อาศัย cytochrome P450 แคลเฟอีนถูกจัดอยู่ในกลุ่ม capacity limited<sup>60</sup> เหมือน aminopyrine นอกจากนี้แคลเฟอีนยังถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์<sup>44,61</sup> และพบว่าค่าปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) ในผู้ป่วยตับแข็งชนิดไม่รุนแรงกับคนปกติไม่แตกต่างกัน<sup>71</sup> ปัจจัยส่วนนี้จึงไม่มีผลกระทบต่อระดับแคลเฟอีนในเลือด ทั้งยังเป็นสารที่มีอันตรายน้อยพบได้ในอาหารและเครื่องดื่มที่บริโภคกันเป็นประจำ ดังนั้น แคลเฟอีนจึงเป็นสารที่มีความเหมาะสมในการประเมินความสามารถในการเมตาบอลิซึมของตับ

ปัจจุบันมีการศึกษานำแคลเฟอีนมาประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วยโรคตับชนิดต่างๆพอสมควร เช่น รายงานการศึกษาของต่างประเทศที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของแคลเฟอีนในผู้ป่วยโรคตับเปรียบเทียบกับคนปกติพบว่าค่าแคลเฟอีนเคลียร์รันซ์ในกลุ่มคนปกติมีค่าสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งอย่างมีนัยสำคัญ<sup>69,70,71</sup> ขณะที่ค่าปริมาตรการกระจายตัวของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน<sup>70,71,72</sup> จากรายงานการศึกษาในประเทศไทย สุพีชาและคณะ ศึกษาเปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของแคลเฟอีนในผู้ป่วยโรคตับแข็งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงเปรียบเทียบกับคนปกติพบว่า ค่าแคลเฟอีนเคลียร์รันซ์และค่าคงที่ในการกำจัดยาในผู้ป่วยโรคตับแข็งชนิดรุนแรงมีค่าน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งชนิดไม่รุนแรงและมีค่าน้อยกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าปริมาตรการกระจายตัวของแคลเฟอีนในผู้ป่วยโรคตับแข็งชนิดรุนแรง ไม่รุนแรงและคนปกติมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญและมีความสัมพันธ์กับค่า Child Pugh score<sup>72</sup> จากการศึกษาของพิสิฐและคณะพบว่า ค่าแคลเฟอีนเคลียร์รันซ์ในผู้ป่วยมะเร็งตับมีความสัมพันธ์กับระยะความรุนแรงของโรคตามเกณฑ์ของ Okuda's criteria และผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนมะเร็งเล็กกว่า 10 ซม. จะมีค่าแคลเฟอีนเคลียร์รันซ์สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนมะเร็งใหญ่กว่า 10 ซม. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>73</sup>

ส่วนการศึกษาเรื่อง การพิจารณาของการรักษามะเร็งตับด้วยวิธี TOCE นั้นมีการศึกษาการใช้ quantitative liver function test เพื่อดูผลระยะสั้นหลังการทำ TOCE ในวันที่ 1 และ วันที่ 7 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับพบว่า indocyanine green มีค่าลดลงหลังการทำ TOCE<sup>42,74</sup> จากคุณสมบัติของแคปเฟอีน ผู้วิจัยจึงมีความสนใจนำแคปเฟอีนมาประเมินการทำงานของตับซึ่งน่าจะเป็นวิธีที่มีความไวและเฉพาะเจาะจงกว่าวิธีแบบดั้งเดิม โดยมีวัตถุประสงค์ดังกล่าวไว้แล้วในตอนต้น