

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้ได้วิเคราะห์ เพื่อหาปัจจัยเกี่ยวข้องในการเกิดเลือดออกซ้ำหลังจากรักษาด้วยการรัทตลอดเลือดชนิดที่หลอดเลือดครั้งแรกอย่างน้อย 1 ครั้งในระยะเวลา 6 เดือน พบว่าจากผู้ป่วยที่รวบรวมได้ก่อนการศึกษา 101 ราย ขณะที่ทำการศึกษา 14 ราย รวมเป็น 115 ราย ในช่วงเวลา 9 ปี ซึ่งนับว่าน้อย เนื่องจาก ผู้ป่วยมารับการรักษาไม่สม่ำเสมอ ไม่ครบตามระยะเวลาที่กำหนดไว้เป็นจำนวนมาก อาจเป็นไปได้ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาเป็นโรคตับแข็ง ซึ่งส่วนใหญ่จากการดื่มแอลกอฮอล์ จะเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ค่อยร่วมมือในการรักษา ในการดูแลตนเองทำให้ได้ผู้ป่วยจำนวนน้อย อีกสาเหตุหนึ่งที่คิดว่าอาจเกี่ยวข้อง คือ ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับ พบว่าในช่วง 1 มกราคม 2543-30 มิถุนายน 2543 การศึกษาในผู้ป่วย 23 ราย มาติดตามการรักษาเพียง 14 ราย พบว่าผู้ป่วยที่หายไปจากการศึกษา มีมะเร็งตับ 4 ราย เป็นไปได้ว่า ผู้ป่วยอาจมีภาวะแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตจากมะเร็งตับ จึงไม่ได้มาติดตามการรักษา

ผู้ป่วยทั้งหมด 115 ราย ส่วนใหญ่มีสาเหตุของโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ ถึง 75 ราย ใน 115 ราย คิดเป็น 65.1%ของสาเหตุตับแข็งทั้งหมด ซึ่งข้อมูลคล้ายกับการศึกษาอื่นๆ ที่ไม่พบสาเหตุจากแอลกอฮอล์หรือจาก HBV, HCV พบ 13.9% ซึ่งจากการศึกษานี้ไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว มีสาเหตุตับแข็ง จากสาเหตุอื่นๆ ใดบ้างเช่น Hemochromatosis, autoimmune hepatitis, nonalcoholic fatty liver disease ทำให้ไม่สามารถ จัดอยู่ในกลุ่ม cryptogenic cirrhosis ได้ จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ ไม่มีโรคประจำตัว ซึ่งเป็นข้อดีเนื่องจากถ้าพบโรคประจำตัวอื่นๆ มากอาจมีผลต่อการศึกษา เนื่องจากอาจมีปัจจัยอื่นๆ มาเกี่ยวข้องกับการเกิดเลือดออก หรือเกิดเลือดออกซ้ำได้

จากผู้ป่วย ทั้งหมด 115 ราย พบว่าหลังจากทำ EV ไปแล้ว เกิดเลือดออกซ้ำ 44 ราย คิดเป็น 38% ของการเกิดเลือดออกทั้งหมด ซึ่งใกล้เคียงกับที่เคยมีรายงานไว้ โดยถ้าดูจากสาเหตุพบว่า EV rebleeding เป็นสาเหตุที่พบได้มากที่สุด เท่ากับ 75.75% จากกลุ่มที่มีสาเหตุที่พบจากการส่องกล้อง หรือเท่ากับ 56.8% เมื่อคิดตามการเกิด rebleeding ทั้งหมด พบว่ากลุ่มที่ไม่สามารถบอกสาเหตุการเกิด rebleeding ได้ พบ 11 ราย คิดเป็น 9.6% ของผู้ป่วยทั้งหมด คิดเป็น 25% ของการเกิด rebleeding ซึ่งถือว่าเป็นจำนวนค่อนข้างมาก และพบว่ากลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีสาเหตุที่

ป่วยหนักไม่สามารถมาทำการส่องกล้องได้ ซึ่งอาจมีสาเหตุต่างๆ กันเช่นเลือดออกมาก ระดับรู้สึกตัวที่ซึมมาก สัญญาณชีพไม่คงที่ ซึ่งในความเป็นจริง คาดว่ากลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสที่ rebleeding จะเกิดจาก EV rebleeding มากกว่าสาเหตุอื่นๆ ดังนั้นถ้าสามารถส่องกล้องได้ อาจทำให้ได้ค่า rebleeding จาก EV มากกว่า 38%

ในการศึกษา นี้ไม่ได้คัดผู้ป่วย ที่เป็นมะเร็งตับออกจากการศึกษา ซึ่งต่างจากการศึกษาที่ผ่านๆ มา เนื่องจากพบว่า การเกิดมะเร็งตับอาจมีส่วนเกี่ยวข้องในการเลือดออกซ้ำ จากการที่ไปเพิ่ม portal pressure gradient โดยเฉพาะถ้าพบว่ามี portal vein thrombosis (PVT) ซึ่งจากการศึกษานี้ไม่ได้ บันทึกการเกิด PVT ไว้ ทำให้ไม่สามารถสรุปเพิ่มเติมในกลุ่มย่อยได้ว่าการมี PVT เพิ่มการเกิด EV rebleeding ในผู้ป่วยที่มะเร็งตับมากกว่ากลุ่มที่ไม่มี PVT จากการศึกษานี้พบว่าการตรวจพบมะเร็งตับเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่สำคัญในการเกิดเลือดออกซ้ำ โดยพบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าในกลุ่ม EV rebleeding มีมะเร็งตับ 24% ขณะที่กลุ่ม non rebleeding มีเพียง 4.2% เนื่องจากการศึกษานี้ได้คัดผู้ป่วยที่มาติดตามไม่ครบ 6 เดือนหรือเสียชีวิตก่อนในกลุ่ม non rebleeding ดังนั้นอาจทำให้การตรวจพบมะเร็งตบน้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากผู้ป่วยได้เสียชีวิตและไม่มาติดตามการรักษา

ผู้ป่วยที่ศึกษาพบเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิงในทั้ง 2 กลุ่ม แต่พบว่าในกลุ่ม EV rebleeding มีสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่ม non rebleeding (7.3 : 1 VS 2.38 : 1) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญอาจเป็นเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อยไป

ผู้ป่วย 115 รายส่วนใหญ่เปรียบเทียบในกลุ่ม EV rebleeding และกลุ่ม non rebleeding พบ Child B ในกลุ่ม EV rebleeding 45.83% ในกลุ่ม non rebleeding 50.77% Child C ในกลุ่ม EV rebleeding 41.66% ในกลุ่ม non rebleeding 24.61% ถ้านำมาติดตามลักษณะ Compensate (Child A) หรือ decompensated (Child B, C) cirrhosis พบว่าในกลุ่ม EV rebleeding พบ decompensated cirrhosis 87.5% ขณะที่กลุ่ม non rebleeding พบ 75.38% ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม แต่ถ้ามาดูตามค่าเฉลี่ยของ Child-Pugh score กลับพบมีความแตกต่างกัน โดยกลุ่ม EV rebleeding มี score ที่สูงกว่า non rebleeding ( $9.22 \pm 2.54$  VS  $7.95 \pm 2.31$ ,  $p=0.045$ ) ทำให้สรุปได้ว่า การเกิด EV rebleeding ในผู้ป่วย decompensated cirrhosis (คะแนน 7-15) ที่มารักษาโดยการทำให้ EVL ครั้งแรกมีโอกาสเกิดมากกว่าในผู้ป่วยที่มี

คะแนนสูงกว่า จากการศึกษาที่พบผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาทำ EVL ไม่มี hepatic encephalopathy ใดๆ ที่พบว่าเกิดการ EV bleeding ของ rebleeding ได้สูงในผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นไปได้ว่าผู้ทำการศึกษาคิดเฉพาะผู้ป่วยที่สามารถส่องกล้องได้ ฉะนั้นจะต้องเป็นผู้ป่วยที่มีความรู้สึกตัวดีพอ ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จัดอยู่ในคะแนนที่น้อยค่าเฉลี่ย total bilirubin ในกลุ่ม EV rebleeding มีค่ามากกว่ากลุ่ม non rebleeding ( $7.78 \pm 12.7$  VS  $2.75 \pm 3.07$   $p = 0.03$ ) และค่า albumin ในกลุ่ม EV rebleeding มีค่าน้อยกว่ากลุ่ม non rebleeding ( $2.89 \pm 0.57$  VS  $3.18 \pm 0.61$   $p = 0.042$ ) ซึ่งสอดคล้องกับค่า Child – Pugh score ที่มีความแตกต่างกัน แต่ค่า PT prolongation ในทั้ง 2 กลุ่มกลับพบไม่มีความแตกต่างกัน ( $2.89 \pm 0.57$  VS  $3.18 \pm 0.61$   $p = 0.042$ ) จากผลนี้ทำให้สรุปได้ว่าผู้ป่วยที่เกิด EV rebleeding มักพบในผู้ที่มีความผิดปกติของ PT แต่ PT ที่มากต่างกันไม่มีผลต่อการเกิด rebleeding

ไม่พบความแตกต่างกันของเวลาการเกิดเลือดออกครั้งสุดท้ายก่อนทำ EVL และจำนวนครั้งของการเกิดเลือดออกทางเดินอาหารส่วนบนก่อนทำ EVL ในกลุ่ม EV rebleeding และ non rebleeding ซึ่งการศึกษานี้ต่างจากการศึกษาส่วนใหญ่ในการรักษา EVL ที่เป็น secondary prevention จะคัดเฉพาะที่มีเลือดออกมากในช่วง 1-2 วัน ก่อนที่จะทำ EVL เนื่องจากพบว่าโอกาสการเกิด rebleeding จะพบมากในสัปดาห์แรกๆ พบได้สูงถึง 30% จากการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดเลือดออกไปแล้ว 1-7 วัน และผู้ป่วยที่เกิดเลือดออกและหยุดมานานถึง 90 วัน แล้วก็อยู่ในการศึกษานี้ ซึ่งผลนี้อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผลวิจัยไม่เหมือนกับการศึกษาอื่นๆ เนื่องจากผู้ป่วยที่มาทำ EVL ซ้ำอาจเป็นกลุ่มที่มีแนวโน้มจะไม่เกิดเลือดออกซ้ำอยู่แล้ว

จากการศึกษาอื่นๆ พบว่าการพบ EV ที่มีขนาดใหญ่สัมพันธ์กับการเกิด EV bleeding ครั้งแรก แต่ไม่มีผลต่อการเกิด rebleeding ถ้าได้รับการรักษาด้วย EVL หรือวิธีอื่นๆ ที่กำจัดหลอดเลือดที่ทำให้มีขนาดเล็กลง ในการศึกษาที่พบว่ามี EV ขนาดใหญ่ในกลุ่ม EV rebleeding มากกว่ากลุ่ม non bleeding แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การตรวจพบลักษณะที่บ่งว่ามีเลือดออกมานาน พบได้ค่อนข้างมากในทั้ง 2 กลุ่ม (72% VS 57.75%  $p = 0.738$ ) แต่ไม่พบว่ามี ความแตกต่างกัน ซึ่งผู้ป่วยที่ศึกษาครั้งนี้ ไม่ได้จำกัดเวลาในการเกิดเลือดออก ถ้าเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีเลือดออกมานาน อาจทำให้เห็นความแตกต่างตรงจุดนี้ ลักษณะต่างๆ ที่บ่งว่ามีภาวะ portal hypertension ที่มักพบร่วมในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ได้แก่ PHG พบว่าไม่ต่างกัน แต่การตรวจพบ GV พบว่ามีอัตรา

การตรวจพบต่างกัน 28% ในกลุ่ม EV bleeding, 7.04% ในกลุ่ม non rebleeding อย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.012$ ) ซึ่งไม่พบความแตกต่างนี้จากการศึกษาที่ผ่านมา น่าจะนำผลการศึกษานี้เป็นแนวทางการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาไม่มีข้อมูลที่พบว่าการตรวจพบ GV จะบอกถึงภาวะ portal hypertension ที่มากกว่า หรือมีผลต่อการเกิด EV bleeding หรือ rebleeding

จากการศึกษานี้พบว่า EV rebleeding ส่วนใหญ่เกิดหลังทำ EVL ไป 1 ครั้ง ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมี EV ที่ขนาดใหญ่อยู่ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่พบว่าโอกาสการเกิด EV rebleeding จะพบมากในผู้ที่ยังไม่สามารถ obliteration EV ซึ่งถ้าดูตาม obliteration จากทั้ง 2 กลุ่มก็จะพบความแตกต่างกันอย่างชัดเจน (20% VS 71.8%  $p = 0.00$ ) แต่ถ้าดูตาม obliteration time กลับไม่ต่างกัน ( $43\pm 32.8$  VS  $64\pm 45$   $p = 0.184$ ) ซึ่งการศึกษานี้ต่างกับการศึกษาอื่นที่ผ่านมา ส่วนใหญ่พบ obliteration rate สูงกว่า 80% และ obliteration time จะใช้เวลามากกว่านี้ ถ้ามีการควบคุมการรักษาด้วย EVL ให้มีระยะเวลาการติดตาม ที่สม่ำเสมอ และพบว่านี้อาจทำให้ข้อมูลที่ได้เปลี่ยนแปลงไป

สำหรับสาเหตุอื่นๆ ของการเกิด rebleeding พบไม่มาก ซึ่งข้อมูลที่น่าสนใจเกี่ยวข้องกับ EV หรือใช้การรักษา EVL คือ GV bleeding ซึ่งแสดงถึงผลจากภาวะ portal hypertension เหมือนกันพบเพียง 2 ราย จาก GV ที่เคยตรวจพบอยู่เดิม 7 ราย โดย 2 รายนี้พบว่าเคยมี GV จากการตรวจครั้งแรก 1 ราย, เกิดขึ้นใหม่ 1 ราย ซึ่งแสดงว่าการรักษาด้วย EVL ไม่น่าจะมีผลต่อการเกิด GV bleeding หรือการเกิดขึ้นใหม่ของ GV อย่างไรก็ตามคงต้องศึกษาจุดนี้เพิ่มเติม เพื่อสรุปให้ได้ผลทางสถิติ เนื่องจากข้อมูลที่มีผู้ป่วย GV น้อยการเกิด esophageal ulcer bleeding พบ 2 ราย จากทั้งหมด 33 รายที่ได้รับการส่องกล้องคิดเป็น 6.06% หรือเท่ากับ 4.5% ของการเกิด rebleeding ทั้งหมดซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ

ในการศึกษานี้ได้รวบรวมวิธีการรักษาอื่นๆ ก่อนการทำ EVL ได้แก่ การให้ยา Somatostatin การใส่ SB tube หลังการรักษาแบบประคับประคอง ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่ได้รวบรวมข้อมูลของการให้ยาหลังจากการทำ EVL ได้แก่ Somatostatin หรือ analogue, vasopressin (มีใช้น้อยในปัจจุบัน)  $\beta$  blocker, nitrate, sucralfate ซึ่งมีข้อมูลไม่ยาวนานนี้พบว่า

การให้  $\beta$  blocker ร่วมกับ sucralfate ในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วย EVL ดีกว่ากลุ่มที่รักษาด้วย EVL อย่างเดียว

การศึกษานี้ไม่ได้ดูความรุนแรงของการเกิดเลือดออกซ้ำ, ความเข้มข้นของเลือดที่เปลี่ยนแปลง, ปริมาณเกร็ดเลือดทำให้ขาดข้อมูลในส่วนนี้

จากผลการเปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติทำให้พบว่า Child – Pugh score, ค่า total bilirubin, serum albumin, การตรวจพบมะเร็งตับ, การตรวจพบ GV และ obliteration rate มีผลต่อการเกิด EV rebleeding หลังจากทำ EVL ไปแล้วอย่างน้อย 1 ครั้ง แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด EV rebleeding ได้แก่ การตรวจพบมะเร็งตับ และ ความสำเร็จในการกำจัดหลอดเลือด