การศึกษาอัตราการเกิดเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิตในผู้ป่วยที่ฉีดสารไซยาโนอะครีเลท เพื่อรักษาหลอดเลือดดำขอดของกระเพาะอาหาร

นางสาว จารุวรรณ จรรยาสวัสดิ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2548
ISBN 974-53-2680-1
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE FREQUENCY OF BACTEREMIA AFTER ENDOSCOPIC INJECTION OF CYANOACRYLATE FOR NON BLEEDING GASTRIC VARICES

Miss Jaruwan Chanyaswad

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic year 2005

ISBN 974-53-2680-1

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาอัตราการเกิดเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิตในผู้ป่วยที่ฉีดสารไซยาโนอะคริเลทเพื่อรักษาหลอดเลือดดำขอดกระเพาะอาหาร
โดย	นางสาว จารุวรรณ จรรยาสวัสดิ์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	อาจารย์ ดร. ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานินทร์ อินทรกำธรชัย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(อาจารย์ ดร. ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณ)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันชาย สิทธิพันธุ์)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จารุวรรณ จรรยาสวัสดิ์ : การศึกษาอัตราการเกิดเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิตในผู้ป่วยที่ฉีดสารไซยาโนอะคริเลทเพื่อรักษาหลอดเลือดดำขอดของกระเพาะอาหาร. (THE FREQUENCY OF BACTEREMIA AFTER ENDOSCOPIC INJECTION OF CYANOACRYLATE FOR NON BLEEDING GASTRIC VARICES) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร, อ. ที่ปรึกษาร่วม : อ. ดร. ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณ; 50 หน้า. ISBN 974-53 -2680 -1.

ความสำคัญและที่มาของปัญหาวิจัย : หัตถการที่เกี่ยวกับทางเดินอาหารส่วนใหญ่ทำให้เกิดภาวะแบคทีเรียในกระแสโลหิตได้ ในอดีตได้มีการศึกษาพบภาวะแบคทีเรียในกระแสโลหิตในผู้ป่วยที่มีเลือดออกจาก gastric varices ที่ได้รับการฉีดสาร cyanoacrylate จากการศึกษานี้ไม่สามารถแยกได้ว่าภาวะแบคทีเรียในกระแสโลหิตที่พบเกิดจากการที่เชื้อโรคผ่านเข้าสู่กระแสโลหิตทางรอยแยกของเยื่อบุกระเพาะอาหารในขณะที่มีเลือดออกหรือเกิดโดยตรงจากการทำหัตถการนี้ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อที่จะพิสูจน์ว่าการฉีดสาร cyanoacrylate ในภาวะที่ไม่มีเลือดออกทำให้เกิดภาวะภาวะแบคทีเรียในกระแสโลหิตหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย: เพื่อศึกษาถึงความแตกต่างของภาวะแบคทีเรียในกระแสโลหิตในผู้ป่วยตับแข็งที่มี gastric varices ที่ไม่มีภาวะเลือดออก หลังการฉีดสาร cyanoacrylate เทียบกับผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนโดยไม่ได้ทำหัตถการใด

ระเบียบวิธีวิจัย : ผู้ป่วยตับแข็งที่เคยมีประวัติเลือดออกมาก่อนจากgastric varices ที่มีข้อบ่งชี้ในการฉีด cyanoacrylate จำนวน 18 คนเป็นกลุ่มศึกษา ผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนโดยไม่ได้ทำหัตถการใดๆ จำนวน 17 คนเป็นกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะถูกเจาะเลือดเพาะเชื้อก่อนการส่องกล้องและหลังทำหัตถการ 5 นาทีและ 3 ชั่วโมง และส่งปลายสายฉีดเพาะเชื้อในกลุ่มศึกษา

ผลการศึกษา : ไม่มีผู้ป่วยรายใดทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองตรวจพบแบคทีเรียในเลือดก่อนการส่องกล้อง หลังการฉีดสาร cyanoacrylate ในกลุ่มศึกษาก็ไม่พบแบคทีเรียในเลือดทั้งที่ 5 นาทีและ 3 ชั่วโมงแต่ในกลุ่มควบคุมตรวจพบแบคทีเรียในเลือด 1 รายที่ 5 นาทีหลังการส่องกล้อง คิดเป็น ร้อยละ 5.8 เชื้อที่พบคือ *Streptococcus mitis* ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่พบได้ในช่องปาก ผลการเพาะเชื้อจากปลายเข็มฉีด เพาะเชื้อขึ้นทั้งหมด 7 รายจาก 18 ราย (ร้อยละ 38.9) โดยเชื้อที่พบส่วนใหญ่เป็น *Viridans Streptococcus*

สรุป : จากการศึกษานี้อัตราการเกิดแบคทีเรียในกระแสโลหิตในผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับการฉีดสาร cyanoacrylate เพื่อรักษา gastric varices ในภาวะที่ไม่มีเลือดออก ไม่แตกต่างจากอัตราการเกิดแบคทีเรียในกระแสโลหิตในผู้ป่วยตับแข็งที่เข้ารับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนที่ไม่ได้ทำหัตถการใดๆ

ภาควิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต จารุวรรณ จรรยาสวัสดิ์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ปีการศึกษา 2548	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณ

4775232230 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)
KEY WORDS : GASTRIC VARICES / BACTEREMIA / CYANOACRYLATE INJECTION
JARUWAN CHANYASWAD : THE FREQUENCY OF BACTEREMIA AFTER ENDOSCOPIC INJECTION OF CYANOACRYLATE FOR NON BLEEDING GASTRIC VARICES. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. RUNGSUN RERKNIMITR, M.D., THESIS CO-ADVISOR : TANITTHA CHATSUWAN, Ph.D. 50 pp. ISBN 974-53-2680-1.

Background: Many studies reported significant transient bacteremia after endoscopic cyanoacrylate injection for active gastric variceal bleeding. The explanation for bacteremia was still unclear, whether it was due to bacterial invasion through ruptured gastric variceal mucosa or introduction of bacteria after cyanoacrylate injection. The aim of our study was to determine the risk of bacteremia in patients with gastric varices who underwent elective cyanoacrylate injection.

Patients and Methods: Cirrhotic patients who underwent elective endoscopic cyanoacrylate injection for gastric variceal obliteration were included as our target group (n=18), whereas cirrhotic patients who underwent routine endoscopic surveillance were recruited as a control group. (n=17). Blood cultures were taken from all patients at 0 minute (before procedure), 5 minutes and 3 hours after endoscopy. The tip of injected needle was also cultured in the cyanoacrylate group.

Results: No bacteremia was detected from the cyanoacrylate group. In the control group, bacteremia was detected from one patient at 5 minutes . Cultures from the tips of needle were positive in 7 of 18 patients (38.9%). (*Viridans Streptococcus*; n=3, *Staphylococcus* coagulase negative; n=1, *Viridans Streptococcus* and group D *Streptococcus*; n=1, *Viridans Streptococcus* and *Streptococcus agalactiae*; n=1, *Viridans Streptococcus* and *Stomatococcus mucilaginosus* ; n=1)

Conclusion : Cyanoacrylate injection for non bleeding gastric varices is not associated with a higher risk of bacteremia than routine endoscopic surveillance for cirrhosis.

Department Medicine Student's signature จารุวรรณ จรรยาสวัสดิ์
Field of study Medicine Advisor's signature
Academic year 2005 Co-advisor's signature Tanittha Chatsuwan

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดีความช่วยเหลือของรองศาสตราจารย์นายแพทย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร และอาจารย์ดร.ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณอาจารย์ที่ปรึกษาที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัย รวมถึงแพทย์ประจำบ้านและเจ้าหน้าที่หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารที่ช่วยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัย

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญ..... ช

สารบัญตาราง..... ฌ

สารบัญรูปภาพ..... ญ

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ..... ฎ

บทที่

1. บทนำ..... 1

1.1ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา..... 1

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 2

1.3 กรอบแนวความคิดในการวิจัย..... 3

1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น..... 3

1.5 ข้อจำกัดของการวิจัย 4

1.6 คำจำกัดความที่ใช้ในการการวิจัย..... 4

1.7 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย 4

1.8 วิธีดำเนินการวิจัย..... 5

2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 6

2.1 แนวคิดและทฤษฎี..... 6

2.2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 6

2.2.1 ตับแข็งกับภาวะ bacteremia 6

2.2.2 หลอดเลือดดำขอดของกระเพาะอาหาร (Gastric Varices) 7

2.2.3 การรักษา gastric varices 10

2.2.4 ภาวะ bacteremia กับหัตถการส่องกล้อง..... 11

2.2.5 การรักษา gastric varices ด้วยการฉีดสาร cyanoacrylate 15

บทที่	หน้า
3. วิธีดำเนินการวิจัย……..	16
3.1 รูปแบบวิจัย…….	16
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย	16
3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	19
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	19
3.5 ปัญหาทางจริยธรรม…….	20
4. ผลการวิจัย…….	26
5. อภิปรายผล.....	32
6. สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ…….	34
รายการอ้างอิง…….	35
ภาคผนวก……	42
ภาคผนวก ก. ใบยินยอมเข้าร่วมวิจัย……..	43
ภาคผนวก ข. แบบบันทึกข้อมูล…….....	45
ภาคผนวก ค. ตารางแสดง Child Pugh Scoring system…….....	49
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์……...	50

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
2.1	แสดงชนิดของ gastric varices ……..…….	8
2.2	แสดงอัตราการเกิดbacteremia ในการทำหัตถการต่างๆ และภาวะแทรกซ้อน.....	13
2.3	แสดงอัตราการเกิดbacteremia ในการทำesophageal variceal sclerotherapy…	14
4.1	แสดงลักษณะทั่วไปเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม.....….	28
4.2	แสดงผลการเพาะเชื้อจากเลือดและปลายเข็มฉีดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม……..……	29
4.3	แสดงผลเพาะเชื้อของปลายเข็มฉีด…….....	30
4.4	แสดงภาวะแทรกซ้อนหลังการฉีด cyanoacrylate……..……..	31

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

รูปที่		หน้า
2.1	แสดงชนิดต่าง ๆ ของ gastric varices…….....	9
2.2	แสดงอุปกรณ์ที่ใช้ในการฉีด cyanoacrylate .....……	23
2.3	แสดงขั้นตอนการฉีด cyanoacrylate …….....……..	24
2.4	แสดงผลการส่องกล้องหลังฉีด cyanoacrylate 3 สัปดาห์.....…....	25
แผนภูมิที่		หน้า
3.1	แผนภูมิแสดงวิธีดำเนินการวิจัย.....	21

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

EVS	=	Esophageal variceal sclerotherapy
EGD	=	Esophagogastroduodenoscopy
GOV	=	Gastroesophageal varices
IGV	=	Isolated gastric varices
mg/dL	=	Milligram per dicilitre
SBP	=	Spontaneous Bacterial Peritonitis
EV	=	Esophageal varices
PHG	=	Portal hypertensive gastropathy
NS	=	Not significant
INR	=	International normalized ratio

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิต (bacteremia) เป็นภาวะที่พบบ่อยในตับแข็ง โดยอุบัติการณ์อยู่ที่ประมาณ 18.3 ต่อประชากรพันคนต่อปี[1] สาเหตุที่พบภาวะนี้บ่อยเนื่องจากผู้ป่วยตับแข็งจะมีการทำงานที่เสื่อมลงของระบบภูมิคุ้มกันทั้งระบบ reticuloendothelial และ ระบบ cell-mediated immunity อีกทั้งยังมีระดับ complement ที่ต่ำ และมีการเคลื่อนย้าย (translocation) ของเชื้อแบคทีเรีย โดยประเภทของการติดเชื้อที่พบบ่อยได้แก่ภาวะติดเชื้อในช่องท้อง (spontaneous bacterial peritonitis; SBP) การติดเชื้อแบบปฐมภูมิในกระแสโลหิต (primary bacteremia) การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ปอดอักเสบและฝีในตับ

โดยปัจจัยเสี่ยงของภาวะ bacteremia ของผู้ป่วยตับแข็ง [2] ได้แก่

1) ความรุนแรงของภาวะตับแข็ง

2) การตรวจพบน้ำในช่องท้อง

3) การตรวจพบหลอดเลือดดำขอดในหลอดอาหาร (esophageal varices)

4) ระดับบิลิรูบินในเลือดสูง

5) ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ

ปัจจัยที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือ ผู้ป่วยตับแข็งมักจะได้รับการทำหัตถการต่างๆ เพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อน เช่น การฉีดสาร sclerosant เพื่อรักษาภาวะเลือดออกจาก esophageal varices (esophageal varices sclerotherapy; EVS)

การทำ EVS ทำให้เกิดภาวะ bacteremia ได้เนื่องจากมีการปนเปื้อนของเชื้อจากทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสโลหิตผ่านทางเข็มที่ใช้ฉีด (injector tips) โดยเชื้อที่ตรวจพบส่วนใหญ่เป็น α-streptococcus ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียที่อาศัยในปากของคน นอกจากนี้ยังพบว่าปัจจัยที่มีผลกับภาวะ bacteremia ได้แก่ ปริมาณสารที่ฉีด ความยาวของเข็ม และตำแหน่งที่ฉีดสารว่าเป็นการฉีดสารเข้าในเส้นเลือดโดยตรง (intravariceal technique) หรือฉีดเข้าด้านข้างของเส้นเลือด (paravariceal technique)

ภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในกระเพาะอาหารเป็นภาวะแทรกซ้อนอีกอย่างหนึ่งที่พบได้ในผู้ป่วยตับแข็ง แม้อุบัติการณ์จะเกิดน้อยกว่าภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดในหลอดอาหาร แต่มีความรุนแรงมากกว่าและมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า

ปัจจุบันการรักษาเส้นเลือดขอดในกระเพาะอาหาร (gastric varices) วิธีหนึ่งคือ ทำโดยการฉีดสาร cyanoacrylate เข้าในบริเวณหลอดเลือดดำที่ขอดซึ่งอาศัยหลักการคล้ายการทำ EVS แต่แตกต่างกันที่คุณสมบัติและจำนวนของสารที่ใช้ฉีด เข็มที่ใช้ฉีดมักมีขนาดยาวกว่า และเทคนิคการฉีดต้องเป็น intravariceal technique

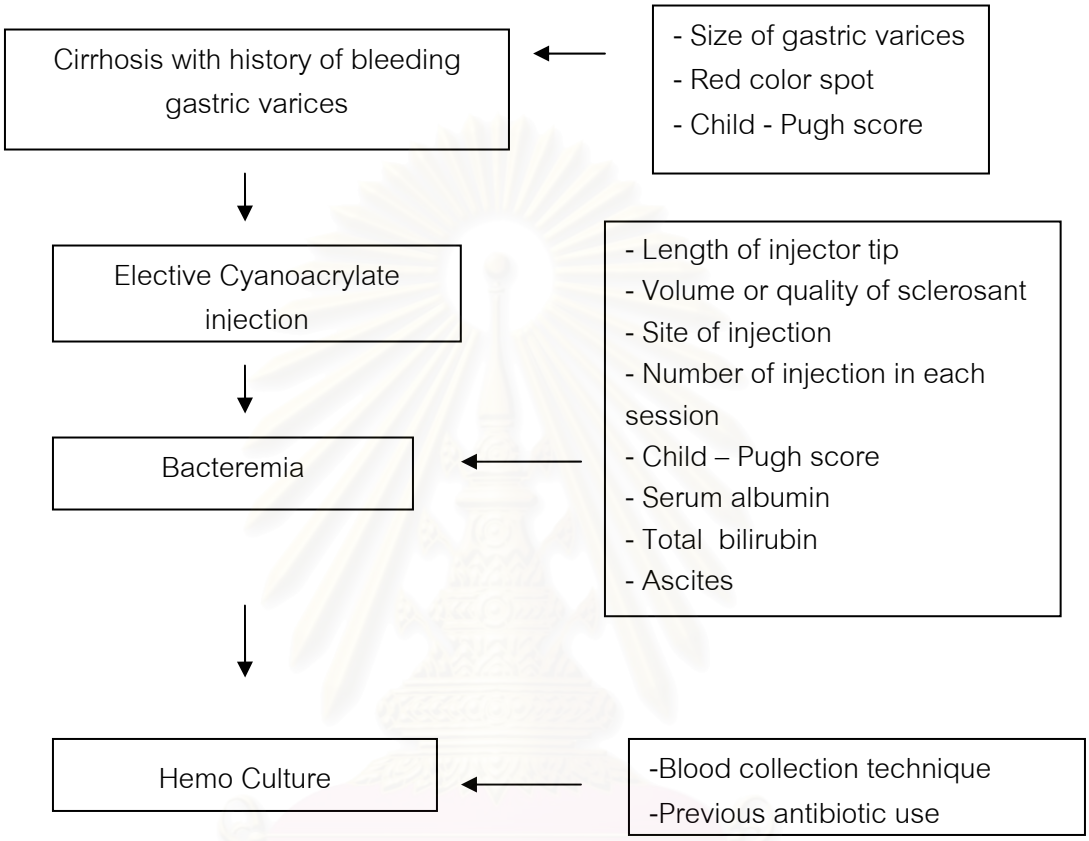
มีการศึกษาพบภาวะ bacteremia ในขณะที่ผู้ป่วยมีเลือดออกจาก gastric varices และได้รับการฉีดสาร cyanoacrylate พบว่ามีภาวะ bacteremia ถึงร้อยละ32 [3] จากการศึกษานี้ไม่สามารถแยกได้ว่าภาวะ bacteremia ที่พบเกิดจากการที่เชื้อโรคผ่านเข้าสู่กระแสโลหิตทางรอยแยกของเยื่อบุกระเพาะอาหารในขณะที่มีเลือดออก หรือเกิดจากการทำหัตถการนี้ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อที่จะพิสูจน์ว่าการฉีดสาร cyanoacrylate ในภาวะที่ไม่มีเลือดออกทำให้เกิดภาวะ bacteremia หรือไม่

1.2 **วัตถุประสงค์ของการวิจัย**

เพื่อศึกษาถึงความแตกต่างของภาวะ bacteremia ในผู้ป่วยตับแข็งที่มี gastric varices ที่ไม่มีภาวะเลือดออก และได้รับการฉีดสาร cyanoacrylate เทียบกับผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนโดยไม่ได้ทำหัตถการใดๆ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.3 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น

1. ผู้ป่วยตับแข็ง

หมายถึง ผู้ป่วยที่มีผลตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับเข้าได้กับภาวะตับแข็งหรือผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับภาวะตับแข็งร่วมกับผลการตรวจทางรังสีวิทยา

2. ผู้ป่วยหลอดเลือดดำขอดในกระเพาะอาหารที่ไม่มีเลือดออก (non bleeding gastric varices)

หมายถึง ผู้ป่วยที่ทำการส่องกล้องพบหลอดเลือดดำขอดในกระเพาะอาหารโดยไม่มีลักษณะที่แสดงถึงภาวะเลือดออก

3. ข้อบ่งชี้ในการฉีดสาร cyanoacylate

ได้แก่ ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเลือดออกจาก gastric varices และเมื่อส่องกล้องซ้ำยังพบบริเวณหลอดเลือดขอดที่ยังมีโอกาสเลือดออกซ้ำได้

1.5 ข้อจำกัดในการวิจัย

ผู้ป่วยตับแข็งที่มีหลอดเลือดดำขอดในกระเพาะอาหารพบน้อยกว่าหลอดเลือดขอดของหลอดอาหารมากอาจมีปัญหาจำนวนผู้ป่วยที่นำมาทำการศึกษาอาจจะไม่เพียงพอในระยะเวลาที่กำหนด

1.6 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. Bacteremia

   การพบเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิต โดยพบเชื้อแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อจากเลือด

2. การติดเชื้อในช่องท้อง (Spontaneous Bacterial Peritonitis; SBP)

   การเพาะเชื้อให้ผลบวกจาก ascites และ ascitic fluid ที่มีจำนวน neutrophil > 250 เซลล์/ไมโครลิตร

3. Culture negative neutrocytic ascites

   Ascetic fluid ที่มีจำนวน neutrophil > 250 เซลล์/ไมโครลิตร แต่การเพาะเชื้อให้ผลลบ

1.7 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาความจำเป็นในการให้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic prophylaxis) เพื่อป้องกันการเกิด bacteremia ในผู้ป่วยตับแข็งที่เคยมีประวัติเลือดออกมาก่อนจาก gastric varices และมีข้อบ่งชี้ในการฉีดสาร cyanoacrylate โดยเฉพาะในกลุ่มที่ความเสี่ยงสูงต่อภาวะติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ (bacterial endocarditis)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.8 วิธีดำเนินการวิจัย

การดำเนินงาน	2547		2548												2549			
	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
การศึกษาเตรียมงาน	×	×																
ดำเนินการวิจัยและรวบรวมข้อมูล			×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×				
วิเคราะห์ข้อมูล													×	×	×			
เขียนและรายงานผลการวิจัย															×	×	×	×

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 แนวคิดและทฤษฎี

การรักษาเส้นเลือดขอดในกระเพาะอาหารทำโดยการฉีดสาร cyanoacrylate เข้าในบริเวณหลอดเลือดดำที่ขอดซึ่งอาศัยหลักการคล้ายการทำ EVS แต่แตกต่างกันที่คุณสมบัติและจำนวนของสารที่ใช้ฉีด เข็มที่ใช้ฉีดมักมีขนาดยาวกว่า และเทคนิคการฉีดต้องเป็น intravariceal technique ดังนั้นการทำหัตถการนี้น่าจะทำให้เกิดภาวะbacteremia ได้สูงเช่นเดียวกับการทำ EVS

2.2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.2.1 ตับแข็งกับภาวะ bacteremia

ผู้ป่วยตับแข็งมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และเกิดภาวะ bacteremia ได้ง่ายกว่าคนทั่วไป เนื่องจากมีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน และกลไกป้องกันเชื้อโรคหลายอย่าง [1] ได้แก่

1. มีการเปลี่ยนแปลงของระบบ humoral-mediated immunity (HMI) มีการสร้างคอมพลีเมนต์ลดลง
2. มีการลดลงของจำนวนและการทำงานของ Kupffer's cell ในตับ
3. มีการลดลงของจำนวนและการทำงานของ neutrophil
4. ภาวะ bacterial translocation เพราะมีการเพิ่มจำนวนของแบคทีเรียในลำไส้ (bacterial overgrowth) จากการที่มีการเคลื่อนไหวของลำไส้ลดลง และเยื่อบุลำไส้บวมเนื่องจากมีอัลบูมินในเลือดต่ำ ทำให้ช่องว่างระหว่างเซลล์กว้างขึ้น แบคทีเรียสามารถเข้าสู่เส้นเลือดดำพอร์ตัลได้ง่ายขึ้น [4]

Kuo [5] และคณะทำการศึกษาย้อนหลังพบอุบัติการณ์ของ bacteremia ในผู้ป่วยตับแข็งร้อยละ 8.8 อุบัติการณ์นี้จะสูงขึ้นตามความรุนแรงของตับแข็ง พบ bacteremia ร้อยละ 1, 48 และ 17.1 ในผู้ป่วยตับแข็ง Child A, B และ C ตามลำดับ พบเชื้อส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียกรัมลบ (ร้อยละ75.6) ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebseilla pnenmoniae* และ *Aeromonas hydrophila* แบคทีเรียกรัมบวกพบ

ประมาณร้อยละ 21.2 ได้แก่ *Streptococcus species* และ *Staphylococcus aureus* อวัยวะที่พบมีการติดเชื้อได้แก่ การติดเชื้อของเยื่อบุช่องท้องแบบปฐมภูมิ (spontaneous bacterial peritonitis) การติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจและระบบทางเดินปัสสาวะ

2.2.2 **หลอดเลือดดำขอดของกระเพาะอาหาร** (Gastric Varices)

พบอุบัติการณ์ของ gastric varices ในผู้ป่วยที่มีความดันหลอดเลือดดำพอร์ตัลสูง (portal hypertension) ประมาณร้อยละ 17- 20 [6-7] เกิดจากการไหลเวียนของหลอดเลือดดำผิดปกติจากภาวะ portal hypertension มีการเปลี่ยนทิศทางเทเข้าหลอดเลือดดำ left gastric, short gastric และ posterior gastric ทำให้เกิดหลอดเลือดขอดในกระเพาะอาหาร มักจะมีขนาดใหญ่อยู่ในชั้น submucosa ซึ่งลึกกว่า esophageal varices ที่อยู่ในชั้น subepithelial ซึ่งตื้นกว่า บางครั้งสังเกตยากจากการส่องกล้อง เพราะอาจไม่เห็นลักษณะสีม่วงของหลอดเลือดทำให้แยกยากจากเยื่อบุกระเพาะอาหารซึ่งมักเป็นรอยหยักไม่เรียบ

การจำแนกชนิดของ gastric varices ที่ใช้กันแพร่หลายแบ่งตามตำแหน่งของ gastric varices และความสัมพันธ์กับ esophageal varices โดยไม่คำนึงถึงขนาดและรูปร่างของ varices ดังแสดงในตารางที่ 2.1

ชนิดที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ GOV_1 รองลงมาคือ GOV_2 ส่วน IGV พบได้น้อย แต่เป็นชนิดที่พบเลือดออกได้บ่อย [7]

สาเหตุของการเกิด gastric varices ได้แก่ ภาวะ portal hypertension เกิดตามหลังการรักษา esophageal varices และการอุดตันของหลอดเลือดดำ splenic

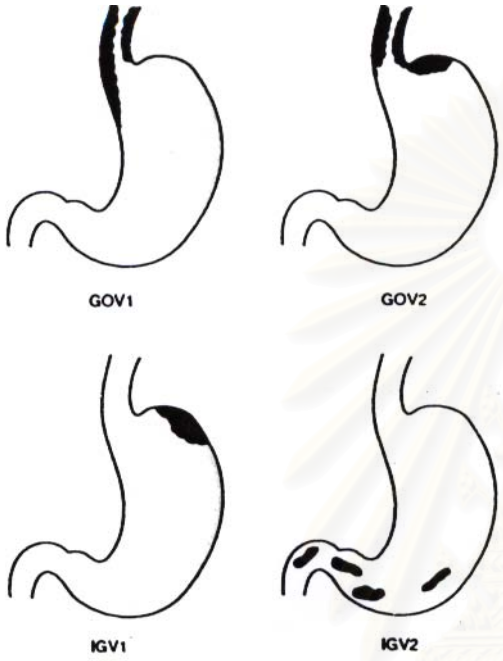
ภาวะเลือดออกจาก gastric varices พบได้น้อยกว่าภาวะเลือดออกจาก esophageal varices แต่จะมีความรุนแรงมากกว่า โดยพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ3.43 [8-10] ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกจาก gastric varices ได้แก่ ขนาดและ red spot ของหลอดเลือดขอด ความรุนแรงของตับแข็ง

ตารางที่ 2.1 แสดงชนิดของ gastric varices [7]

Type	Subtype	Location
Gastroesophageal varices (GOV)	GOV1	Continuation of esophageal varices and extend for 2-5 cms below the gastroesophageal junction along lesser curve of stomach
	GOV2	Extend beyond the gastroesophageal junction into fundus of stomach
Isolated gastric varices (IGV)	IGV1	Absent of esophageal varices , located in fundus of stomach and fall short of cardia by a few centrimeters
	IGV2	Absent of esophageal varices , can appear anywhere in stomach such as antrum , body and pylorus

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 2.1แสดงชนิดต่าง ๆ ของ gastric varices



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.2.3 การรักษา gastric varices

การตรวจพบ gastric varices จากการส่องกล้องโดยไม่มีภาวะเลือดออก ปัจจุบันนี้ยังไม่แนะนำให้ทำหัตถการใด ๆ เพื่อป้องกันภาวะเลือดออก อาจพิจารณาให้การรักษาโดยใช้ยา ß-blocker แต่ก็ยังไม่มีรายงานถึงประโยชน์ของการใช้ยาในการลดอุบัติการณ์ของเลือดออกเหมือนในการรักษา esophageal varices

ส่วนการรักษาภาวะเลือดออกจาก gastric varices นั้นวิธีการที่ใช้ในปัจจุบันแบ่งออกได้เป็น

1. การฉีดสารเพื่อทำให้เกิดการอุดตันของ gastric varices มีการศึกษาโดยการใช้สารหลายชนิด แต่ชนิดที่ได้ผลดี และใช้ค่อนข้างแพร่หลายโดยเฉพาะประเทศแถบยุโรป ได้แก่ cyanoacrylate [11] ซึ่งเป็นสารที่มีคุณสมบัติแข็งตัวอย่างรวดเร็วเมื่อสัมผัสกับกรดอย่างอ่อน เช่น เลือดหรือน้ำ วิธีการใช้ผู้เชี่ยวชาญมักแนะนำให้ผสมกับ lipiodol เพื่อทำให้แข็งตัวช้าลงทำให้สะดวกต่อการใช้ ลดการอุดตันในกล้องและยังสามารถเอกซเรย์เพื่อดูตำแหน่งของสารที่ฉีดได้ เพราะ lipiodol มีคุณสมบัติทึบแสง การฉีดสาร cyanoacrylate เพื่อรักษาภาวะเลือดออกจาก gastric varices สามารถหยุดเลือดได้มากกว่าร้อยละ 90 [12-13]

Oho และคณะทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของสาร ethanolamine ซึ่งเป็นสารที่ใช้ในการทำ EVS กับ cyanoacrylate ในการรักษาภาวะเลือดออกใน gastric varices พบว่ากลุ่มที่ใช้ cyanoacrylate สามารถควบคุมภาวะเลือดออกได้ดีกว่าร้อยละ 93 เทียบกับร้อยละ 63 ในอีกกลุ่ม และมีอัตราตายต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย [14]

Lo และคณะทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาเลือดออกจาก gastric varice โดยการรัดด้วยยาง (band ligation) กับการฉีด cyanoarylate พบว่าการฉีดสาร cyanoacrylate สามารถควบคุมเลือดออกได้ดีกว่ากลุ่มที่รัดยางอย่างชัดเจน (ร้อยละ85 เทียบกับร้อยละ 45) และมีอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำและภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการน้อยกว่าอีกด้วย [15]

แม้ว่าการฉีดสาร cyanoasylate จะมีประสิทธ์ภาพดีในการควบคุมภาวะเลือดออกจาก gastric varices แต่ก็มีรายงานภาวะแทรกซ้อนจากหัตถการได้แก่ การพบการอุดตันของเส้นเลือดที่อวัยวะต่าง ๆ เช่น ปอด สมอง ไต (distal embolization) [16-18]

2. การรักษาโดยการลดความดันหลอดเลือดดำพอร์ตัล โดยการผ่าตัด หรือการทำ TIPS (Transjugular intrahepatic portosystemic shunt) แต่วิธีการเหล่านี้มีข้อจำกัดว่าไม่สามารถทำได้ใน

ผู้ป่วยที่มีภาวะ hepatic encephalopathy มีราคาแพง และต้องอาศัยรังสีแพทย์และหรือศัลยแพทย์ที่มีความชำนาญในการทำหัตถการ

2.2.4 ภาวะ bacteremia กับหัตถการส่องกล้อง

หัตถการที่เกี่ยวกับทางเดินอาหารส่วนใหญ่ทำให้เกิดภาวะ bacteremia ได้เนื่องจากการทำหัตถการต่าง ๆ แม้แต่การส่องกล้องสามารถทำให้เยื่อบุทางเดินอาหารมีการบาดเจ็บเป็นทางเข้าของเชื้อโรคที่อาศัยอยู่เป็น normal flora ในช่องปากและทางเดินอาหารส่วนต่าง ๆ

การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (EGD)

จากการศึกษาต่าง ๆ EGDทำให้เกิดภาวะ bacteremia ได้ตั้งแต่ร้อยละ 0-8 [19-27] การเพาะเชื้อจากเลือดมักจะทำก่อนและหลังการทำหัตถการในช่วงเวลาต่าง ๆ พบว่าภาวะ bacteremia ที่เกิดมักเป็นเพียงแค่ช่วงเวลาสั้น ๆ ไม่เกิน 30 นาที และไม่ก่อให้เกิดภาวะติดเชื้อตามมา แต่ก็มีรายงานว่าเกิดการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจได้จากการทำ EGD [28-33] โดยผู้ป่วยเหล่านี้ส่วนใหญ่มักจะมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจอยู่แล้ว

Mellow และคณะ [22] ทำการเพาะเชื้อในเลือดก่อนและหลังการทำ EGD ในผู้ป่วยจำนวน 100 คน ซึ่งมีประวัติโรคตับเรื้อรัง 23 คน พิษสุราเรื้อรัง 44 คน มะเร็ง 18 คน เบาหวาน 9 คน โรคไตเรื้อรัง 7 คน มะเร็งต่อมน้ำเหลือง 1 คน และผู้ป่วยที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกันจำนวน 3 คน พบว่าเกิดภาวะ bacteremia ในผู้ป่วยทั้งหมด 5 คน หลังการทำ EGD โดยเชื้อที่พบเป็นเชื้อที่อาศัยในช่องปากและทางเดินอาหาร

การฉีดหลอดเลือดดำขอดของหลอดอาหาร (EVS)

พบภาวะ bacteremia หลังจากทำ EVS ได้ประมาณร้อยละ0-53 [34-49] สาเหตุที่มีความแตกต่างกันมากเพราะบางรายงานทำในผู้ป่วยฉุกเฉิน บางรายงานทำให้ผู้ป่วยที่ไม่ฉุกเฉิน และยังพบว่าความยาวของเข็มที่ใช้ ปริมาณของสารที่ฉีด ตำแหน่งของการฉีดก็มีผลต่อภาวะ bacteremia ด้วย

Cohen และคณะ [35] ทำการศึกษาภาวะ bacteremia ในผู้ป่วยที่มีประวัติของเลือดออกจาก esophageal varices และนัดมาฉีดซ้ำ (elective EVS) จำนวน 11 ราย มีการทำ EVS ทั้งหมด 14 ครั้ง พบ bacteremia หลังจากทำ elective EVS 7 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 50 โดยเชื้อที่พบส่วนใหญ่เป็น alpha hemolytic *Streptococcus* และ *Staphylococcus aureus*

Snadyและคณะ [39] ทำการศึกษาพบว่าในการทำEVS ถ้าใช้เข็มยาว 3-4 มิลลิเมตร พบภาวะ bacteremia ประมาณร้อยละ11 เทียบกับใช้เข็มยาว 6-8 มิลลิเมตร พบภาวะ bacteremia ร้อยละ39

ภาวะติดเชื้อหลังการทำ EVS ที่พบได้แก่ bacterial peritonitis พบประมาณร้อยละ 1.1-60 [46, 49-58] นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดติดเชื้อลิ้นหัวใจ [59-60] เยื่อหุ้มสมองอักเสบ [56] ฝีในไต [61]ตามหลังการทำ EVS

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.1 แสดงอัตราการเกิดbacteremia ในการทำหัตถการต่างๆ และภาวะแทรกซ้อน

หัตถการ	อัตราการเกิด bacteremia	ค่าเฉลี่ยอัตราการเกิดbacteremia	ภาวะแทรกซ้อน
EGD+ biopsy	0-8 % [19-27]	4.1 %	Endocarditis [28-33] Meningococcemia [62]
EVS	0-53% [34-39]	14.2 %	Bacterial peritonitis [46, 49-58] Endocarditis [59-60] Perinephric abscess [61] Esophageal abscess [63] Meningococcemia [64] Empyema [46]

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.3 แสดงอัตราการเกิดbacteremia ในการทำEVS จากรายงานต่างๆ

study	Technique	Timing of blood culture	No. of patients	No. of sessions	No. of positive blood culture , before (%)	No. of positive Blood culture , after (%)
Cohen et al ,1983	I	Before, 5 min, 4h, 24h				
sclerotherapy			Elective EVS, 14	28	0	14(50)
control			Elective EGD, varices , 7	7	0	0
Camera et al, 1983	I	Before, 5 min, 30 min, 24h				
sclerotherapy			Emergency and elective, 18	40	0	2(5)
control			none			
Sauerbruch et al,1985	I and P	Before, during, 5 min, 30 min, 3h, 24h				
sclerotherapy			Elective EVS, 24	40	1(3)	21(53)
control			None			
Snady et al, 1985	I	5 min				
sclerotherapy			Elective EVS, 21	43	-	4(9)
control			None			
Low et al, 1986	I	Before, 5 min, 10 min				
sclerotherapy			Mostly Elective EVS, 38	104	2(2)	9(9)
control			None			
Hegnhoj et al, 1988	I	Before, 5 min, 2 h				
sclerotherapy			electiveEVS , 19	31	4(13)	7(23)
control			Elective EGD, 11	16	0	1(6)
Ho et al, 1991	I	Before, 5 min, 10 min				
sclerotherapy			Emergency EVS, 36	56	7(13)	8(14)
control			Elective EVS, 14	33	3(9)	5(15)

2.2.5 การรักษา gastric varices ด้วยการฉีดสาร cyanoacrylate

การฉีดสาร cyanoacrylate เพื่อรักษา gastric varices มีรายงานว่าทำให้ภาวะ bacteremia ได้ร้อยละ 32 [3] แต่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกร่วมด้วย ซึ่งการที่พบ bacteremia นี้ไม่สามารถอธิบายได้ว่าปัจจัยที่เกิดจากการที่มีเลือดออก หรือเกิดจากการทำหัตถการ

ยังไม่มีการศึกษาอัตราการเกิด bacteremia ในผู้ป่วยที่ฉีดสาร cyanoacrylate เพื่อรักษา gastric varices ที่ไม่มีภาวะเลือดออกเฉียบพลันร่วมด้วย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบวิจัย (Research Design)

การวิจัยเชิงวิเคราะห์ชนิดไปข้างหน้า (prospective analytic study)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย

ประชากรเป้าหมาย (population)

ผู้ป่วยตับแข็งที่เคยมีประวัติเลือดออกมาก่อนจาก gastric varices ที่มีข้อบ่งชี้ในการฉีด cyanoacrylate

ประชากรตัวอย่าง (Sample population)

ผู้ป่วยตับแข็งที่เคยมีประวัติเลือดออกมาก่อนจาก gastric varices ที่นัดมาฉีด cyanoacrylate ที่หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์

เกณฑ์การคัดเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

กลุ่มศึกษา

ผู้ป่วยตับแข็งที่มีประวัติเลือดออกมาก่อนจาก gastric varices ที่นัดมาฉีด cyanoacrylate ที่หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์

กลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนโดยไม่ได้ทำหัตถการใดๆที่หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีลักษณะติดเชื้อก่อนการส่องกล้อง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง (SBP) หรือ culture negative neutrocytic ascites
3. มีไข้ > 38.0 องศาเซลเซียส
4. ได้รับยาปฏิชีวนะ (antibiotic) ภายใน 3 วัน ก่อนการส่องกล้อง
5. มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ ได้แก่

   5.1ใส่ลิ้นหัวใจเทียม (Prosthetic valve)

   5.2 มีประวัติ endocarditis

   5.3 ใส่เส้นเลือดเทียม (synthetic vascular graft) ภายใน 1 ปี

   5.4 Complex cyanotic heart disease

   5.5 Systemic pulmonary shunt

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$N / group = [\, 2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^{2} p(1-p) \,] / D^{2}$$

p_1 =อัตราการเกิดภาวะ bacteremia ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีประวัติเลือดออกจากหลอดเลือดดำขอดของหลอดอาหารที่ทำการรักษาโดยการฉีดสารเข้าหลอดเลือดขอดของหลอดอาหาร (elective EVS)

p_2 = อัตราการเกิดภาวะ bacteremia ในผู้ป่วยโรคตับที่ส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาส่วนบนโดยไม่ได้ทำหัตถการใดๆ

$p = \frac{1}{2} (p_1 - p_2)$

กำหนดค่าความเชื่อมั่นในการสรุปข้อมูล 95%

$Z_{\alpha} = Z_{0.05} = 1.645$ (one tail)

$Z_{\beta} = Z_{0.1} = 1.282$

$p_1 = 0.5$ [35] , $p_2 = 0.03$ [22]

$p = 0.265$, $D = 0.47$

$N/group = [\, 2 (1.64+ 1.28)^{2} (0.265) (0.735) \,] / (0.47)^{2} = 15$

จะต้องใช้ตัวอย่างกลุ่มละ 15 ครั้งของหัตถการ (session)

วิธีการศึกษา

กลุ่มศึกษา

ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดจากบริเวณแขนโดยวิธีปลอดเชื้อ (aseptic technique) โดยใช้หลอดฉีดยาขนาด 10 มิลลิลิตร ดูดเลือดปริมาณ 10 มิลลิลิตร ใส่ในขวดเพาะเลี้ยงเชื้อมาตรฐานสำหรับเพาะเชื้อ aerobe (VersaTREK ™ REDOX 1™,TREK diagnostic system, Cleveland, OH) ก่อนการส่องกล้อง

ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้อง (ascites) จะได้รับการทำเจาะตรวจสารน้ำในช่องท้อง (abdominal paracentesis) ก่อนการทำหัตถการ เพื่อแยกผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง (SBP) และ culture negative neutrocytic ascites

ผู้ป่วยที่ส่องกล้องพบหลอดเลือดขอดในกระเพาะอาหาร จะทำการทดสอบโดยใช้ biopsy forcep กดบริเวณหลอดเลือดขอดถ้ายังมีส่วนที่นุ่มต้องทำการฉีดสาร cyanoacrylate โดยใช้ N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl®, B.Braun, Melsungen,Germany) ผสมกับ lipiodol (Guerbet Labolatory, Aulnay-Sous-Bris, France)ในอัตราส่วน 0.5:0.8 มิลลิลิตรเข้าใน gastric varices โดยใช้ intravariceal technique และใช้เข็มฉีด (injector tip) ขนาด 21 ยาว 6 มิลลิเมตร หลังการฉีด cyanoacrylate เสร็จ ถอนเข็มฉีดออกจาก gastric varix รอดูว่าสาร cyanoacrylate ที่ฉีดแข็งตัวดี จากนั้นถอนกล้องออกพร้อมเข็มฉีด ไม่ควรดึงเข็มฉีดออกทาง channel ของกล้องเพราะอาจทำให้ channel ของกล้องตันได้ หลังจากนั้นทำการตัดปลายเข็มฉีดใส่ขวดปราศจากเชื้อเพื่อส่งเพาะเชื้อ

หลังจากนั้นจะเจาะเลือดผู้ป่วยโดยวิธีปลอดเชื้อเพื่อส่งเพาะเชื้อที่ 5 นาที และ 3 ชั่วโมงหลังจากถอนกล้องออกจากปากผู้ป่วย โดยเจ้าหน้าที่ที่ทำการเพาะเชื้อจากเลือดจะไม่ทราบว่าเป็นผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาหรือกลุ่มควบคุม

สัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อติดตามภาวะแทรกซ้อนของหัตถการภายใน 7 วัน

จะนัดผู้ป่วยมาส่องกล้องติดตามที่ 3 สัปดาห์เพื่อประเมินว่าต้องฉีดสาร cyanoacrylate ซ้ำหรือไม่และติดตามภาวะแทรกซ้อนของหัตถการอีกครั้งหนึ่ง

กลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดจากบริเวณแขนโดยวิธีปลอดเชื้อ (aseptic technique) โดยใช้หลอดฉีดยาขนาด 10 มิลลิลิตร ดูดเลือดปริมาณ 10 มิลลิลิตร ใส่ในขวดเพาะเลี้ยงเชื้อมาตรฐานสำหรับเพาะเชื้อ aerobe (VersaTREK ™ REDOX 1™,TREK diagnostic system, Cleveland, OH) ก่อนการส่องกล้อง

ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้อง (ascites) จะได้รับการทำเจาะตรวจสารน้ำในช่องท้อง (abdominal paracentesis) ก่อนการทำหัตถการ เพื่อแยกผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง (SBP) และ culture negative neutrocytic ascites

หลังจากนั้นจะทำการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนและบันทึกลักษณะที่พบ

เจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อเพาะเชื้อโดยวิธีปลอดเชื้อที่ 5 นาที และ 3 ชั่วโมงหลังการส่องกล้อง

สัมภาษณ์ผู้ป่วยเพื่อติดตามภาวะแทรกซ้อนของหัตถการภายใน 7 วัน

3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลตรวจทางห้องปฏิบัติจากประวัติผู้ป่วยนอก

เก็บผลการเพาะเชื้อจากเลือดและปลายเข็มฉีด

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานที่เป็นค่าต่อเนื่อง(continuous data) วิเคราะห์โดยหาค่าเฉลี่ยเลขคณิต และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ข้อมูลพื้นฐานที่เป็นจำนวนนับ วิเคราะห์โดยสรุปเป็นร้อยละ

เปรียบเทียบผลเพาะเชื้อระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมโดยใช้ Chi-square test โดยกำหนดให้มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$ วิเคราะห์โดยโปรแกรม SPSS for window version 13.0

3.5 ปัญหาทางจริยธรรม

1. ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการเจาะเลือดบ่อยครั้งเกิดขึ้นน้อยมากถ้าทำโดยวิธีที่ปลอดเชื้อ (aseptic technique)

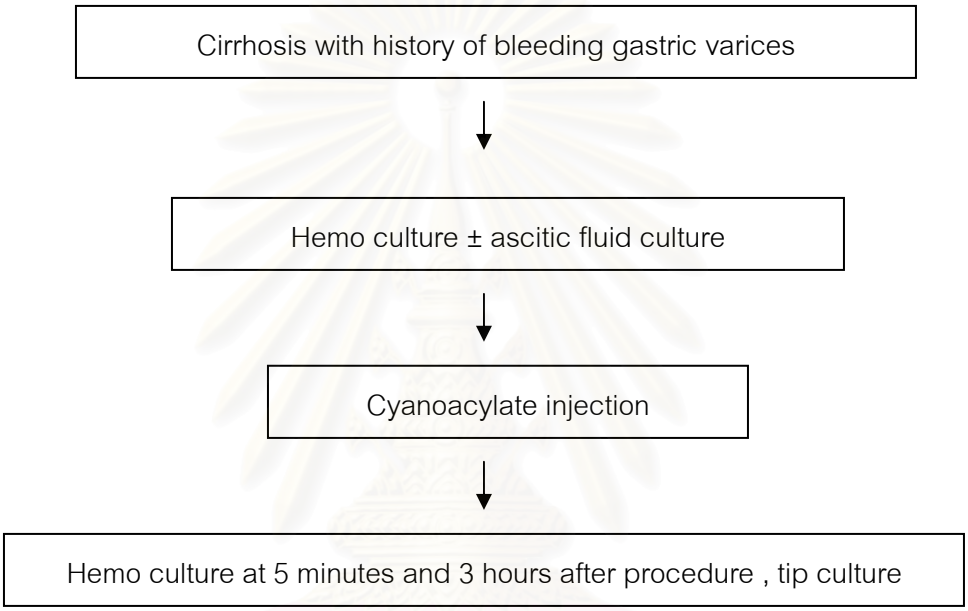
2. ผู้ป่วยทุกรายให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) หลังจากผู้วิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ และอันตรายที่อาจเกิดขึ้น

3. โครงการนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมโครงการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์หาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

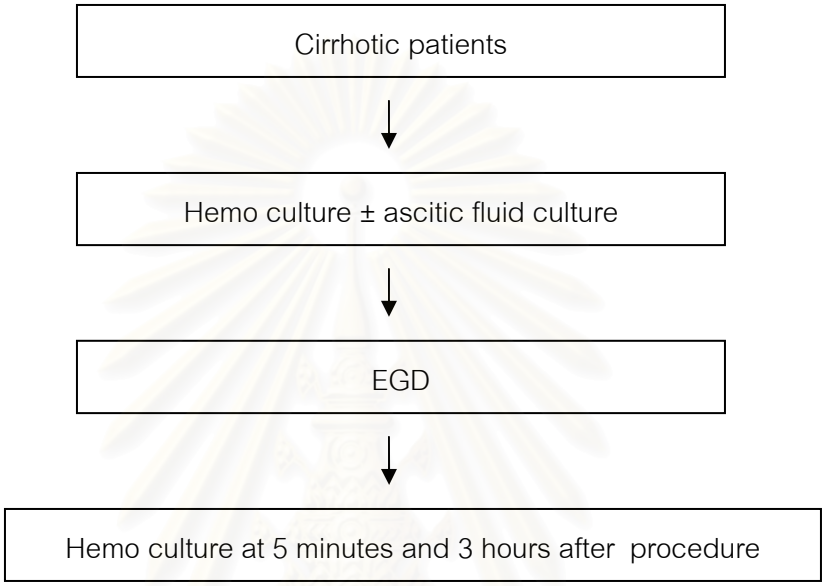
แผนภูมิที่ 2.1 แสดงวิธีดำเนินการวิจัย

กลุ่มศึกษา



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กลุ่มควบคุม



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

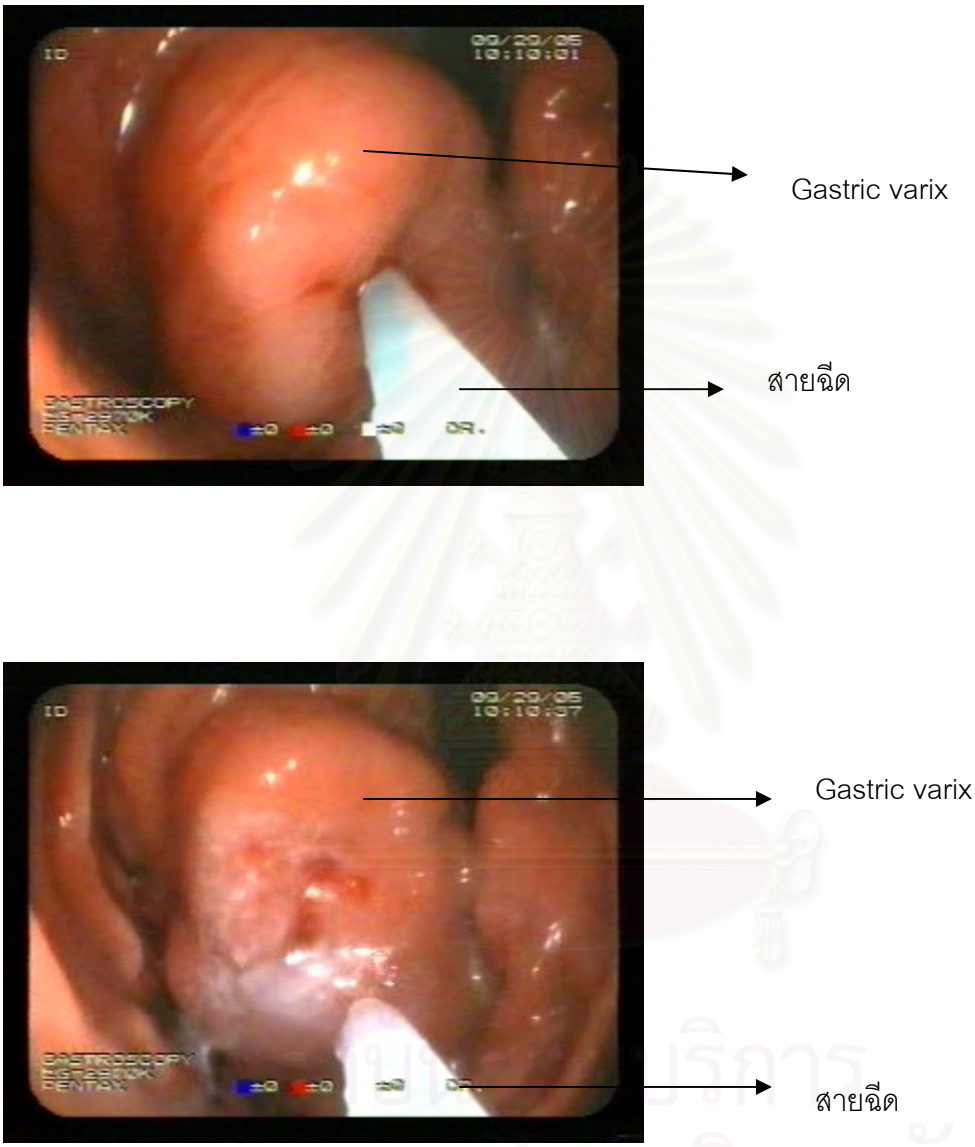
ภาพที่ 2.1 แสดงอุปกรณ์ที่ใช้ในการฉีด cyanoacrylate

N- butyl -2- cyanoacylate (histoacryl® blau)

สายฉีด

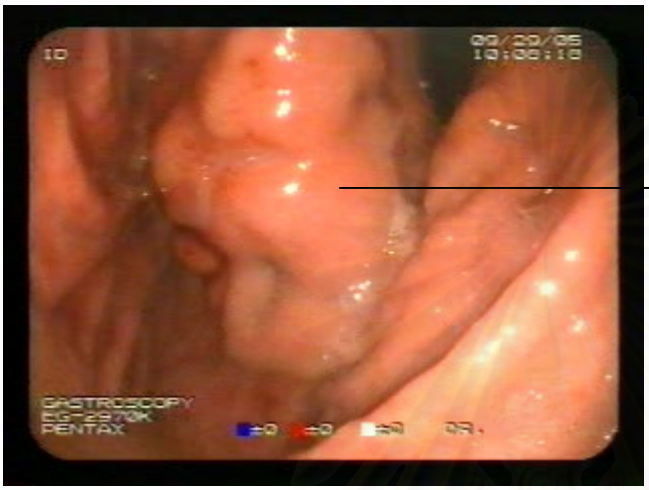
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.2 แสดงขั้นตอนการฉีด cyanoacrylate



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.3 แสดงผลการส่องกล้องหลังฉีด cyanoacrylate 3 สัปดาห์



Gastric varix หลังฉีด cyanoacrylate 3 สัปดาห์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการวิจัย

การศึกษานี้เก็บรวมรวมผู้ป่วยตั้งแต่เดือน พฤศจิกายน พ.ศ.2547 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ.2549 โดยมีผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาทั้งหมด 18 ราย และกลุ่มควบคุมทั้งหมด 17 ราย

ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาเป็นผู้ชาย 13 คน (ร้อยละ72.2) ผู้หญิง 5 คน (ร้อยละ27.8) อายุเฉลี่ย 59 ปี ลักษณะของ gastric varices ที่พบเป็น IGV1 มากที่สุด รองลงมาเป็น GOV1 สาเหตุของตับแข็งส่วนใหญ่เกิดจากเหล้าและไวรัสตับอักเสบซีและบี ความรุนแรงของตับแข็งอยู่ในระดับ Child A และ B และไม่มีผู้ป่วยรายใดรุนแรงระดับ Child C (Chlid Pugh classification) Child Pugh score เฉลี่ยเท่ากับ 6.9 ระดับ hemoglobin เฉลี่ย 10.5 mg/dL ระดับบิลลิรูบินเฉลี่ย 3.1 mg/dL ระดับอัลบูมินเฉลี่ย 3.0 mg/dL INR เฉลี่ย 1.2

จำนวนครั้งเฉลี่ยของการส่งกล้องเพื่อฉีด cyanoacrylate เท่ากับ 2.3 ครั้ง จำนวนครั้งที่แทงเข็มฉีดเข้าในgastric varices ต่อการส่องกล้องแต่ละครั้งอยู่ระหว่าง 1-2 ครั้ง โดยส่วนมากจะแทงเข็มเพียงแค่ 1 ครั้ง ปริมาณ Histoacryl® เฉลี่ยที่ใช้แต่ละครั้งของการส่องกล้องเท่ากับ 1.2 มิลลิลิตร

ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมเป็นผู้ชาย 10 คน (ร้อยละ58.8) ผู้หญิง 7 คน (ร้อยละ41.2) อายุเฉลี่ย 59 ปี ส่องกล้องพบgastric varices 13 ราย (ร้อยละ76.4) เป็นผู้ป่วยที่เคยฉีด cyanoacrylate ในการส่องกล้องครั้งก่อน 5 ราย (ร้อยละ29) สาเหตุของตับแข็งส่วนใหญ่เกิดจากเหล้า ไวรัสตับอักเสบซีและบี ความรุนแรงของตับแข็งอยู่ในระดับ Child A และ B และไม่มีผู้ป่วยรายใดรุนแรงระดับ Child C (Chlid Pugh classification) เช่นเดียวกับกลุ่มศึกษา Child Pugh score เฉลี่ยเท่ากับ 6.8 ระดับ hemoglobin เฉลี่ย 11.6 mg/dL ระดับบิลลิรูบินเฉลี่ย 2.7 mg/dL ระดับอัลบูมินเฉลี่ย 3.3 mg/dL INR เฉลี่ย 1.2 ในผู้ป่วยทั้ง2 กลุ่มไม่พบน้ำในช่องท้อง และ hepatic encephalopathy

ลักษณะพื้นฐานและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (α = 0.05) (ตารางที่ 4.1)

ไม่มีผู้ป่วยรายใดทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองตรวจพบแบคทีเรียในเลือดก่อนการส่องกล้อง หลังการฉีดสาร cyanoacrylate ในกลุ่มศึกษาก็ไม่พบแบคทีเรียในเลือดทั้งที่ 5 นาทีและ 3 ชั่วโมง แต่ในกลุ่มควบคุมตรวจพบแบคทีเรียในเลือด 1 รายที่ 5 นาทีหลังการส่องกล้อง คิดเป็นร้อยละ 5.8 (ตารางที่ 4.2) เชื้อที่พบคือ *Streptococcus mitis* ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่พบได้ในช่องปาก ผลการเพาะเชื้อจากปลายเข็มฉีด เพาะเชื้อขึ้นทั้งหมด 7 รายจาก 18 ราย (ร้อยละ38.9) โดยเชื้อที่พบส่วนใหญ่เป็น *Viridans Streptococcus* ซึ่งเป็นเชื้อที่อาศัยในช่องปาก (ตารางที่ 4.3)

ภาวะแทรกซ้อนหลังการฉีดสาร cyanoacrylate ที่พบมากที่สุด คือ อาการเจ็บกลางหน้าอก พบประมาณร้อยละ 88 ซึ่งส่วนใหญ่เกิดหลังทำหัตถการทันทีและไม่รุนแรง อาการดีขึ้นเองภายใน 24 ชั่วโมง ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีภาวะเลือดออกซ้ำ (rebleeding) และไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการเกิด distal embolism (ตารางที่ 4.4)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.1 แสดงลักษณะทั่วไปเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

ลักษณะ	กลุ่มศึกษา(n=18)	กลุ่มควบคุม (n=17)
อายุ (ปี)	59.2(13.7)	57.9(12.1)
เพศ(ชาย/หญิง)	13/5	10/7
สาเหตุของตับแข็ง (ไวรัสตับอักเสบ/เหล้า/อื่นๆ)	11/5/2	6/9/2
ชนิดของ gastric varices (GOV/IGV/ไม่พบ)	8/10/0	6/7/4
EV(พบ/ไม่พบ)	8/10	11/6
PHG(พบ/ไม่พบ)	9/9	8/9
Child Pugh (A/B/C)	7/9/0	6/6/0
Child Pugh score	6.9(1.2)	6.8(1.3)
Hemoglobin (mg/dL)	10.5(1.8)	11.6(2.3)
Total Bilirubin (mg/dL)	3.1(2.5)	2.7(2.0)
Albumin (mg/dL)	3.0(0.4)	3.3(0.7)
INR	1.2(0.2)	1.2(0.1)
Previous glue injection	12	7
Sessions of injection	2.3(0.7)	-
Dose of cyanoacrylate (mL)	1.2	-

ลักษณะพื้นฐานและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (α = 0.05)

ตารางที่ 4.2 แสดงผลการเพาะเชื้อจากเลือดและปลายเข็มฉีดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

กลุ่ม	ผลเพาะเชื้อจากเลือด						ผลเพาะเชื้อจากปลายเข็มฉีด	
	ก่อนทำหัตถการ		5 นาที		3 ชั่วโมง			
	growth	No growth	Growth(%)	No growth	growth	No growth	Growth(%)	No growth
กลุ่มควบคุม (n=17)	0	17	1(5.8 %)*	16	0	17	-	-
กลุ่มศึกษา (n=18)	0	18	0	18	0	18	7 (38.9%)	11

* ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัยทางสถิติโดยใช้ Fisher extract $\chi 2$ test , α=0.05

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.3 แสดงผลเพาะเชื้อของปลายเข็มฉีด

แสดงผลเพาะเชื้อของปลายเข็มฉีด	จำนวนเข็มฉีด
Viridans Streptococcus	3
Coagulase negative *Staphylococcus*	1
Viridans Streptococcus and Group D *Streptococcus*	1
Viridans Streptococcus and Streptococcus agalactiae	1
Viridans Streptococcus and Stomatococcus mucilaginosus	1

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.4 แสดงภาวะแทรกซ้อนหลังการฉีด cyanoacrylate

ภาวะแทรกซ้อน	จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการ(%)
ไข้	0
เจ็บกลางหน้าอกชั่วคราวหลังการฉีด yanoacrylate	15(88%)
Clinical embolism	0
rebleeding	0
ภาวะติดเชื้อ (Infectious sequale)	0

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

อภิปรายผล

อภิปรายผล

อัตราการเกิด bacteremia หลังการส่องกล้องโดยไม่ได้ทำหัตถการอื่นในการศึกษานี้พบร้อยละ 5.8 ใกล้เคียงกับรายงานจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งพบประมาณร้อยละ 0-8 [19-27]

ถึงแม้ว่าหลักการรักษาโดยการฉีดสาร cyanoacrylate เพื่อรักษา gastric varices กับการทำ EVS จะคล้ายคลึงกัน แต่จากการศึกษานี้ไม่พบ bacteremia ในกลุ่มที่การฉีดสาร cyanoacrylate เพื่อรักษา gastric varices ซึ่งแตกต่างจากการทำ elective EVS ซึ่งมีรายงานจากหลายการศึกษาว่าเกิด bacteremia ได้ประมาณร้อยละ11-53 [34-49] สาเหตุที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นเพราะว่าสารที่ใช้ฉีดมีคุณสมบัติที่แตกต่างกัน

สาร cyanoacrylate มีคุณสมบัติพิเศษคือจะแข็งตัวเป็นก้อนอย่างรวดเร็วหลังสัมผัสถูกด่างอ่อน เช่น น้ำหรือเลือด [11] คุณสมบัตินี้อาจเป็นส่วนสำคัญในการป้องกันเชื้อแบคทีเรียเข้าสู่กระแสเลือด เนื่องจากมีการแข็งตัวอย่างรวดเร็วทำให้โอกาสที่แบคทีเรียจะเล็ดลอดเข้าสู่กระแสเลือดมีน้อยลง นอกจากนี้สาร cyanoacrylate ยังมีคุณสมบัติยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียได้ในห้องปฏิบัติการ [65-66] ซึ่งคุณสมบัตินี้อาจเป็นปัจจัยเสริมคุณสมบัติข้างต้นในการป้องกันการเกิด bacteremia

ข้อแตกต่างจากการทำ EVS อีกประการหนึ่งคือจำนวนครั้งของเข็มที่แทงเข้าในหลอดเลือดขอด ในการทำ EVS จะสูงกว่าการการฉีดสาร cyanoacrylate เพื่อรักษา gastric varices ซึ่งในการศึกษานี้อยู่ระหว่าง 1-2 ครั้ง การที่แทงเข็มเข้าในหลอดเลือดบ่อยครั้งกว่าย่อมมีโอกาศที่แบคทีเรียเข้าสู่กระแสเลือดได้มากกว่า

ประชากรในการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เป็น Child C ผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ใน Chlid A และ B และตรวจไม่พบน้ำในช่องท้องในผู้ป่วยทุกคนที่เข้าร่วมการศึกษา ซึ่งอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่อธิบายผลของการศึกษานี้โดยมีการศึกษาพบว่าความรุนแรงของตับแข็งและการตรวจพบน้ำในช่องท้องมีส่วนเกี่ยวข้อง

กับการเกิดภาวะปัจจัย bacteremia ในผู้ป่วยตับแข็ง [5] พบว่าผู้ป่วยที่ความรุนแรงของตับแข็งมากและการตรวจพบน้ำในช่องท้องมีโอกาสเกิด bacteremia สูงกว่าผู้ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้

ข้อสันนิษฐานอีกประการหนึ่งคือปริมาณแบคทีเรียที่อาศัยในหลอดอาหารอาจมีจำนวนมากกว่าในบริเวณกระเพาะอาหารเพราะเนื่องจากในกระเพาะอาหารมีความเป็นกรดสูงกว่า ดังนั้นการแทงเข็มผ่านบริเวณที่มีความหนาแน่นของแบคทีเรียสูงกว่าย่อมมีโอกาสที่จะเกิด bacteremia ได้มากกว่า

ในการศึกษานี้พบว่ามีความแตกต่างของการเกิด bacteremia อย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับการศึกษาของ Chen และคณะ [3] ซึ่งทำการศึกษาอัตราการเกิด bacteremia ในผู้ป่วยที่ฉีดสาร cyanoacrylate เพื่อรักษา gastric varices ในภาวะที่มีเลือดออก พบภาวะ bacteremia ถึงร้อยละ32 อาจเป็นเพราะว่าภาวะ bacteremia ที่เกิดขึ้นในการศึกษาของ Chen มีผลเกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกโดยเชื้อโรคผ่านเข้าสู่กระแสโลหิตทางรอยแยกของเยื่อบุกระเพาะอาหารในขณะที่มีเลือดออก ลักษณะที่แตกต่างอีกประการหนึ่งคือ ประชากรในการศึกษาของ Chen พบ Child C ถึงร้อยละ 47 และประชากรที่พบ bacteremia ส่วนใหญ่ก็เป็นผู้ป่วยตับแข็ง Child C ประมาณครึ่งหนึ่งของประชากรตรวจพบน้ำในช่องท้อง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษานี้เพราะผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ใน Child A และ B นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกรายตรวจไม่พบน้ำในช่องท้อง ดังที่กล่าวข้างต้นแล้วว่าปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อการอัตราเกิด bacteremia

จำนวนครั้งของการแทงเข็มเข้าในหลอดเลือดขอดในการส่องกล้องแต่ละครั้งในการศึกษาของ Chen อยู่ระหว่าง 1-6 ครั้ง ซึ่งสูงกว่าการศึกษานี้ จำนวนครั้งของการแทงเข็มเข้าในหลอดเลือดขอดในการส่องกล้องแต่ละครั้งในการศึกษาของนี้อยู่ระหว่าง 1-2 ครั้ง จำนวนครั้งที่แทงเข็มเข้าในหลอดเลือดขอดมากกว่าอาจเป็นปัจจัยที่ทำให้พบ bacteremia ได้มากกว่า

การศึกษานี้ไม่พบอาการที่บ่งชี้ถึงภาวะ distal embolism และภาวะติดเชื้อหลังการทำหัตถการ พบเพียงแต่อาการเจ็บกลางหน้าอกซึ่งส่วนใหญ่เกิดหลังทำหัตถการทันทีและไม่รุนแรง อาการดีขึ้นเองภายใน 24 ชั่วโมง อาการเจ็บกลางหน้าอกนี้พบได้บ่อยในการทำ EVS เช่นกัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษานี้พบว่าอัตราการเกิด bacteremia ในผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับการฉีดสาร cyanoacrylate เพื่อรักษา gastric varices ในภาวะที่ไม่มีเลือดออกนั้นไม่แตกต่างกับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนที่ไม่ได้ทำหัตถการใดๆ

ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษานี้พบว่าอัตราการเกิด bacteremia ในผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับการฉีดสาร cyanoacrylate เพื่อรักษา gastric varices ในภาวะที่ไม่มีเลือดออกนั้นไม่แตกต่างกับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนที่ไม่ได้ทำหัตถการใดๆ ดังนั้นอาจจะไม่มีความจำเป็นต้องให้ยาปฏิชีวนะป้องกันก่อนการทำหัตถการนี้ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีความรุนแรงไม่มาก (compensated cirrhosis)

ในการแปลผลการศึกษานี้อาจจะมีความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 2 (type 2 error) เกิดขึ้นได้ เนื่องจากประชากรที่ใช้ศึกษามีจำนวนน้อย ดังนั้นอาจจะต้องทำการศึกษาโดยใช้จำนวนประชากรที่มากขึ้นแต่การศึกษาที่ทำในผู้ป่วย gastric varices เป็นการยากที่จะหาประชากรมาทำการศึกษาได้จำนวนมากเนื่องจากการเกิดเลือดออกจากgastric varices พบไม่บ่อย

อาจทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยศึกษาอัตราการเกิด bacteremia ในผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับการฉีดสาร cyanoacrylate เพื่อรักษา gastric varices ในภาวะที่มีเลือดออกเปรียบเทียบกับภาวะที่ไม่มีเลือดออก เพื่อศึกษาในประเด็นว่าในผู้ป่วยตับแข็งที่มี gastric varices และได้รับการรักษาโดยการฉีด cyanoacrylate นั้นภาวะเลือดออกมีผลต่ออัตราการเกิด bacteremia หรือไม่

รายการอ้างอิง

1. Thulstrup AM, Sorensen HT, Schonheyder HC, Moller JK, Jansen U. Population base study of the risk and short term prognosis for bacteremia in patient with liver cirrhosis. **CID** 2000;31:1357-61
2. Yoneyama K , Miyagishi K, Kiuji Y, Shibata M, Mitamura K. Risk factor for infections in cirrhotics patients with and without hepatocellular carcinoma. **Gastroenterol** 2002; 37:1028-34
3. Chen WC, Hou MC, Lin HC, Yu KW, Lee FY, Chang FY, et al. Bacteremia after endoscopic injection of N-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. **Gastrointest Endosc** 2001;54:214-8.
4. Guarner C, Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 2005;17:27-31
5. Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, Sheen IS, Liaw YF. Bacteremia in patient with cirrhosis of liver. **Liver** 1991;11:334-9
6. Hosking SW, Johnson AG, Gastric varices: a proposed classification leading to management. **Br J Surg** 1988;75:195-6
7. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. **Hepatology** 1992;16:1343-9
8. Trudeau W, Prindiville T. Endoscopic injection sclerosis in bleeding gastric varices. **Gastroenterol Endosc** 1986;32:264-8
9. Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokumitsu H, Kubara K, Ota K, et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. **Hepatology** 1997;25:307-12
10. Komla J, Chin K , Ko Y, Yamada S. Demonstration of two distinct subset of gastric varices: observation during a seven-year study of endoscopic sclerotherapy. **Dis Dic Sci** 1991;36:303-9

11. Seewald S, Sriram PVJ, Nagra M, Fennerty MB, Boyer J, Oberti F, et al. The expert approach: cyanoacrylate glue in gastric variceal bleeding. **Endoscopy** 2002;34:926-32
12. Akahoshi T, Hashisumi M, Shimabukuro R, Tonoue K, Tomikawa M, Okita K, et al. Long term result of endoscopic histroacryl injection sclerotherpy for gastric varices bleeding: A 10-year experience. **Surgery** 2002;131:S176-81
13. Haung YH, Yeh HZ, Chen GH, Chang CS, Wu CY, Poon SK,et al. Endoscopic treatment of bleeding gastric variceal by N-butyl-2-cyanoacrylate (Histroacryl) injection: long term efficacy and safety. **Gastrointest Endosc** 2000;52;160-7
14. Oho K, Iwao T, Sumino M, Toyonaga A, Tanikawa K. Ethanolamine oleate versus butyl cyanoacylate for bleeding gastric varices : non-rondomized study. **Endoscopy** 1995;27:349-54
15. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT, A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. **Hepatology** 2001;33:1060-64
16. Naga M, Foda A. An unusual complication of histroacrl injection. **Endoscopy** 1997;29:140
17. See A, Florent C, Lamy P, Levy VG, Bouvry M, cerebral vascular accident after endoscopic obliteration of esophageal varices with isobutyl -2- cyanoacrylate in 2 patients. **Gastroenterol Clin Biol** 1986;10:604-7
18. Tan YM, Goh KL, Kamarulzaman A. Multiple systemic embolism with septicemia after gastric variceal obliteration with cyanoacrylate. **Gastrointest Endosc** 2002;55:276-8
19. Linnemann C, Weisman E, Wenger J. Blood cultures following endoscopy of the esophagus and stomach. **South Med J** 1971;64:1055-62.
20. Shull Jr HJ, Greene BM, Allen SD, Dunn GD, Schenker S. Bacteremia with upper gastrointestinal endoscopy. **Ann Intern Med** 1975;83:212-4.
21. Liebermann TR. Bacteremia and fiberoptic endoscopy. **Gastrointest Endosc** 1976;23:36-7.
22. Mellow MH, Lewis RJ. Endoscopy-related bacteremia. **Arch Intern Med** 1976;136:667-9.

23. Baltch AL, Buhac I, Agrawal A, O'Connor P, Bram M, Malatino E. Bacteremia after upper gastrointestinal endoscopy. **Arch Intern Med** 1977;137:594-7.

24. Stray N, Midtvedt T, Valnes K, Rosseland A, Pytte R, Höivik B. Endoscopy-related bacteremia. **Scand J Gastroenterol** 1978;13:345-7.

25. Kirk A, Graham-Brown R, Perinpanayagam RM, Smith RG, Bernardo DE. Bacteraemia and upper gastrointestinal fibre-endoscopy. **J Roy Soc Med** 1979;72:409-11.

26. Norfleet RG, Mitchell PD, Mulholland DD, Philo J. Does bacteremia follow upper gastrointestinal endoscopy? **Am J Gastroenterol** 1981;76:420-2.

27. O'Connor HJ, Hamilton I, Lincoln C, Maxwell S, Axon AT. Bacteraemia with upper gastrointestinal endoscopy—a reappraisal. **Endoscopy** 1983;15:21-3.

28. Meyer GW. Prophylaxis of infective endocarditis during gastrointestinal procedures: report of a survey. Gastrointest Endosc 1979;25:1-2.

29. Rumfeld W, Wallace G, Scott BB. Bacterial endocarditis after endoscopy [letter]. **Lancet** 1980;2:1083.

30. Bayliss R, Clarke C, Oakley CM, Somerville W, Whitfield AGW, Young SEJ. The bowel, the genitourinary tract, and infective endocarditis. **Br Heart J** 1984;51:339-45.

31. Logan RF, Hastings JGM. Bacterial endocarditis: a complication of gastroscopy. **Br Med J** 1988;296:1107.

32. Pritchard TM, Foust RT, Cantey JR, Leman RB. Prosthetic valve endocarditis due to *Cardiobacterium hominis* occuring after gastrointestinal endoscopy. **Am J Med** 1991;90:516-8.

33. Montalto M, La Regina M, Gemelli P, Manna R, Gasbarrini G. Mitral valve endocarditis caused by *Streptococcus oralis* occurring after upper gastrointestinal endoscopy. **Am J Gastroenterol** 2002;97:2149-50.

34. Camara DS, Gruber M, Barde CJ, Montes M, Caruana Jr. JA, Chung R. Transient bacteremia following endoscopic injection sclerotherapy of esophageal varices. **Arch Intern Med** 1983;143:1350-2.

35. Cohen LB, Korsten MA, Scherl EJ, Velez ME, Fisse RD, Arons E. Bacteremia after endoscopic injection sclerosis. **Gastrointest Endosc** 1983;29:198-200.

36. Gerhartz HH, Sauerbruch T, Weinzierl M, Ruckdeschel G. Nosocomial septicemia in patients undergoing sclerotherapy for variceal hemorrhage. **Endoscopy** 1984;16:129-30.

37. Brayko C, Kozarek R, Sanowski R, Testa A. Bacteremia during esophageal variceal sclerotherapy: its cause and prevention. **Gastrointest Endosc** 1985;31:10-2.

38. Sauerbruch T, Holl J, Ruckdeschel G, Förstl J, Weinzierl M. Bacteriaemia associated with endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices. **Endoscopy** 1985;17:170-2.

39. Snady H, Korsten MA, Waye JD. The relationship of bacteremia to the length of the injection needle in endoscopic variceal sclerotherapy. **Gastrointest Endosc** 1985;31:243-6.

40. Low DE, Shoenut JP, Kennedy JK, Harding GKM, Den Boer B, Micflikier AB. Infectious complications of endoscopic injection sclerotherapy. **Arch Intern Med** 1986;146:569-71.

41. Hegnhøj J, Andersen JR, Jarløv JO, Bendtsen F, Rasmussen HS. Bacteriaemia after injection sclerotherapy of oesophageal varices. **Liver** 1988;8:167-71.

42. Lorgat F, Madden MV, Kew G, Roditi D, Krige JEJ, Bornman PC, et al. Bacteremia after injection of esophageal varices. **Surg Endosc** 1990;4:18-9.

43. Ho H, Zuckerman MJ, Wassem C. A prospective controlled study of the risk of bacteremia in emergency sclerotherapy of esophageal varices. **Gastroenterology** 1991;101:1642-8.

44. Rolando N, Gimson A, Philpott-Howard J, Sahathevan M, Casewell M, Fagan E, et al. Infectious sequelae after endoscopic sclerotherapy of oesophageal varices: role of antibiotic prophylaxis. **J Hepatol** 1993;18:290-4.

45. Lo GH, Lai KH, Shen MT, Chang CF. A comparison of the incidence of transient

bacteremia and infectious sequelae after sclerotherapy and rubber band ligation of bleeding esophageal varices. **Gastrointest Endosc** 1994;40:675-9.

46. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Hwu JH, Chang CF, Chen SM, et al. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation. **Hepatology** 1995;22:466-71.
47. Selby WS, Norton ID, Pokorny CS, Benn RAV. Bacteremia and bacterascites after endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices and prevention by intravenous cefotaxime: a randomized trial. **Gastrointest Endosc** 1994;40:680-4.
48. da Silveira MR, Siqueira ES, Brant CQ, Morais M, Libera Jr. ED, Castro RR, et al. Prospective study of bacteremia rate after elastic band ligation and sclerotherapy of esophageal varices in patients with hepatosplenic schistosomiasis. **Gastrointest Endosc** 1997;46:321-3.
49. Kulkarni SG, Parikh SS, Dhawan PS, Chachad H, Jambavalikar MB, Koppikar GV, et al. High frequency of bacteremia with endoscopic treatment of esophageal varices in advanced cirrhosis. **Indian J Gastroenterol** 1999;18:143-5.
50. Lai KH, Tsai YT, Lee SD. Spontaneous bacterial peritonitis after endoscopic variceal sclerotherapy [letter]. Gastrointest Endosc 1986;32:303
51. Barnett J, Elta G. Bacterial peritonitis following endoscopic variceal sclerotherapy. **Gastrointest Endosc** 1987;33:316-7.
52. Tam F, Chow H, Prindiville T, Cornish D, Haulk T, Trudeau W, et al. Bacterial peritonitis following esophageal injection sclerotherapy for variceal hemorrhage. **Gastrointest Endosc** 1990;36:131-3.
53. Schembre D, Bjorkman DJ. Post-sclerotherapy bacterial peritonitis. **Am J Gastroenterol** 1991;86:481-6.
54. Tank LV, Estay R, Ovalle L, Mella B, Soto JR, Merino RA. Bacterial peritonitis and sclerotherapy for variceal hemorrhage [letter]. **Gastrointest Endosc** 1992;38:200.
55. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saeed ZA, et al.

Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. **N Engl J Med** 1992;326:1527-32.

56. Laine L, El-Newihi HM, Migikovsky B, Sloane R, Garcia F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. **Ann Intern Med** 1993;119:1-7.
57. Bac DJ, de Marie S, Siersema PD, Snobl J, van Buuren HR. Post-sclerotherapy bacterial peritonitis: a complication of sclerotherapy or of variceal bleeding? **Am J Gastroenterol** 1994;89:859-62.
58. Hou MC, Lin HC, Kuo BI, Chen CH, Lee FY, Lee SD. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective, randomized trial. **Hepatology** 1995;21:1517-22.
59. Baskin G. Prosthetic endocarditis after endoscopic variceal sclerotherapy: a failure of antibiotic prophylaxis. **Am J Gastroenterol** 1989;84:311-2.
60. Wong A, Rosenstein A, Rutherford RE, James SP. Bacterial endocarditis following endoscopic variceal sclerotherapy. **J Clin Gastroenterol** 1997;24:90-1.
61. Ritchie M, Lightdale CJ, Botet JF. Bilateral perinephric abscesses: a complication of endoscopic injection sclerotherapy. **Am J Gastroenterol** 1987;82:670-3.
62. Al-Zamil F, Al Ballaa S, Nazer H, Tufenkeji H. Meningo-coccaemia: a life-threatening complication of upper gastrointestinal endoscopy. **J Infect** 1994;28:73-5
63. Barthel JS, Sprouse RF, Dix JD, Sunderrajan EV. Fatal Candida esophageal abscess and sepsis complicating endoscopic variceal sclerosis. **Gastrointest Endosc** 1987;33:107-10.
64. van Zaanen HCT, Schotborgh RH, Chamuleau RAFM. Meningococcus septicemia: a complication of endoscopic injection sclerotherapy [letter]. **Am J Gastroenterol** 1990;85:631-2.
65. Fenzl TC, Fenzl RE, Harris L. Antimicrobial properties of alkyl-2-cyanoacrylate tissue adhesives in vitro. **Am J Ophthalmol** 1983;95:125-6.

66. Eiferman RA, Snyder JW. Antibacterial effect of cyanoacrylate glue. **Arch Ophthalmol** 1983;101:958-60.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมวิจัย

ชื่อโครงการ การศึกษาอัตราการเกิดเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิตในผู้ป่วยที่ฉีดสารไซยาโนอะครีเลทเพื่อรักษาหลอดเลือดขอดในกระเพาะอาหาร

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาถึงความแตกต่างของภาวะ bacteremia ในผู้ป่วยตับแข็งที่มี gastric varices ที่ไม่มีภาวะเลือดออก และได้รับการฉีดสาร cyanoacrylate เทียบกับผู้ป่วยตับแข็งที่ได้รับการส้องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนโดยไม่ได้ทำหัตถการใดๆ

ขั้นตอนและวิธีการศึกษา

ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือด 10 mL ใส่ในขวดสำหรับเพาะเชื้อ aerobe ก่อนฉีดสาร cyanoacrylate และ ที่ 5 นาที และ 3 ชั่วโมงหลังฉีดสาร cyanoacrylate

ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องท้องจะได้รับการทำเจาะตรวจสารน้ำในช่องท้อง(abdominal paracentesis) ก่อนการทำหัตถการ เพื่อแยกผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง (SBP) และ culture negative neutrocytic ascites

ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการฉีดสาร cyanoacrylate จะทำการฉีดด้วย Histroacryl : lipiodol ในอัตราส่วน 0.5:0.8 เข้าในหลอดเลือดดำขอดของกระเพาะอาหาร (intravariceal technique) โดยใช้เข็มฉีด (injector tip) ขนาด 21 ยาว 6 มม. หลังการฉีดทำการตัดปลาย injector tip ส่งเพาะเชื้อ

ประโยชน์และผลข้างเคียง

เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาความจำเป็นในการให้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic prophylaxis) เพื่อป้องกันการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ (bacterial endocarditis) ในผู้ป่วย non bleeding gastric varices ที่มีข้อบ่งชี้ในการฉีดสาร cyanoacrylate

อาจมีอาการปวดกลางหน้าอก และมีไข้ได้หลังจากฉีดสาร cyanoacrylate ผลข้างเคียงรุนแรงที่มีรายงานได้แก่ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่อวัยวะต่างๆ ซึ่งพบได้น้อยมาก

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการศึกษานี้โปรดติดต่อ พญ. จารุวรรณ จรรยาสวัสดิ์ โทรศัพท์ 02-2564265 (ในเวลาราชการ) หรือ 01-9326783

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้วและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้

ลงชื่อ .....

(.....)

(ผู้เข้าร่วมในการวิจัย)

ลงชื่อ .....

(.....)

(พยาน)

ลงชื่อ .....

(.....)

(ผู้ให้ข้อมูลการวิจัยหรือผู้ทำวิจัย)

วันที่ .....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูล

Patient number …… NO [ ]

Date …….. DATE [ ] [ ] [ ]

[ ] [ ] [ ]เพศ 1) male 2) female SEX [ ]

อายุ..... ปี โทรศัพท์ ..... AGE [ ]

บุคคลเกี่ยวข้องที่สามารถติดต่อได้ ..... โทรศัพท์ .....

วันที่ฉีด ……

ปริมาณที่ฉีด (Histoacryl + lipiodal0.5:0.8)…… dose PRO1 [ ]

จำนวนครั้งที่จิ้มเข็มเข้าไปใน GV …… ครั้ง PRO2 [ ]

Previous glue injection 1) yes ฉีด glue ครั้งที่ ..... 2) no PRE [ ]

Endoscopic finding : identify size, color, marker of recent bleeding

Type 1) GOV1 (along lessure cure) 2) GOV 2 (along greater curve) GV [ ]

3) IGV 1 4) IGV 2

Size 1)small 2)medium 3)large ระบุ ..... cms SIZE[ ]

Marker of recent bleeding 1) yes 2) no BLE [ ]

1) bleeding from varices 2) blood clot adherent to the varices

3) white nipple sign 4) fresh blood in stomach with large varices

5) variceal red color sign

other (ระบุ) .....

Esophageal varices 1) present number …… 2) absent EV [ ]

Size 1) small 2) medium 3) large

EVL 1) yes 2) no EVL [ ]

PHG 1) present (mild, severe) 2) absent PHG [ ]

Others finding :

……

……

Baseline data

1.Etiology of cirrhosis ETI [ ]

1) alcohol 2) hepatitis B 3) hepatitis C 4) autoimmune hepatitis 5) cryptogenic other (ระบุ) .....

2. Child-Pugh score …… 1) A 2) B 3) C CPS [ ]

3. albumin (mg/dL) 1) >3.5 2) 3-3.5 3) <3 ALB [ ]

4. TB (mg/dL) 1) <2 2) 2-3 3) >3 TB [ ]

5. prothrombin time ……. PT [ ]

6. ascites 1) none 2) easily controlled 3) poorly controlled ASC [ ]

cell count ……cell/mm3 PMN …….cell/mm3 ……%

culture 1) positive 2) negative CULA [ ]

organism …….

7. encephalopathy 1) no 2) yes grade ……. ENC [ ]

8 . Hemoglobin (mg/dL) ……. HB [ ]

9. blood transfusion ……..unit PRC [ ]

10. hepatoma 1) yes 2) no HCC [ ]

11. DM 1) yes 2) no DM [ ]

12. Drug 1) antacid 2) PPI 3) H2 blocker DRUG [ ]

4) propranolol

5) other (ระบุ) .....

6) none

13. High risk of bacterial endocarditis

13.1 ใส่ลิ้นหัวใจเทียม (Prosthetic valve)

1) yes 2) no RISK1[ ]

13.2 มีประวัติ endocarditis

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1) yes 2) no RISK2[ ]

13.3 ใส่เส้นเลือดเทียม (synthetic vascular graft) ภายใน 1 ปี

1) yes 2) no RISK3[ ]

13.4 Complex cyanotic heart disease

1) yes 2) no RISK4[ ]

13.5 Systemic pulmonary shunt

1) yes 2) no RISK5[ ]

Bacteriology report

1. before procedure CUL1 [ ]
   1) positive
      organism ……
   2) negative
2. after procedure 5 mins CUL2 [ ]
   1) positive
      organism ……
   2) negative
3. after procedure 3 hours CUL3 [ ]
   1) positive
      organism ……
   2)negative

complication

1. SBP 1) present when : .....days after procedure
   2) absent SBP [ ]
2. rebleeding 1)yes when : .....days after procedure

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2) no REBLE [ ]

3. signn of bacteremia FEVER [ ]

3.1) fever

1) yes 1.1) > 37.5 1.2) > 38.5

2) no

3.2) wbc …….. cell/mm3 PMN ……% , L …….%

others

.....

.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

ตารางแสดง Child Pugh Scoring system

point	1	2	3
Serum albumin(mg/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Serum total bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Protrombin time (seconds prolonged) Or INR	<4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
Ascites	none	Slightly-moderate	tense
Encephalopathy	none	I-II	III-IV

Total points from each biochemical and clinical indicator are added to determined Child – Pugh score and classification

Classification is determined by total score. A score of $\leq$ 6 is class A, a score of 7-9 is class B, and a score of $\geq$ 10 is class C.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

พญ. จารุวรรณ จรรยาสวัสดิ์ จบการศึกษาแพทยศาสตร์บัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีพุทธศักราช 2541

เข้าทำงานในตำแหน่งนายแพทย์ที่โรงพยาบาลน่าน จังหวัดน่านระหว่างปีพุทธศักราช 2541-2542 โรงพยาบาลท่าวังผา จังหวัดน่าน ระหว่างปีพุทธศักราช 2542-2543 และกลับมาทำงานในตำแหน่งแพทย์ใช้ทุนแผนกอายุรศาสตร์ที่โรงพยาบาลน่าน ระหว่างปีพุทธศักราช 2543-2544

เข้าฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีพุทธศักราช 2544-2547 และได้รับวุฒิบัตรสาขาวิชาอายุรศาสตร์ทั่วไปเมื่อปีพุทธศักราช 2547

ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ปีพุทธศักราช 2547 จนถึงปัจจุบัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย