

การศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดก้อนติดยึดเชื้อเวเจเทซันที่เยื่อหุ้มหัวใจฝังซ้ายกับโอกาสการเกิดก้อน  
ติดยึดแพร่กระจายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นายอาสา พิชญ์ภพ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

Relationship Between Vegetation Size and Systemic Embolization in Patient with  
Left-sided Infective Endocarditis in King Chulalongkorn Memorial Hospital

Mr. Asa Phichaphop

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

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 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดก้อนไตเชื้อเวเจเทชันที่ เยื่อหุ้มหัวใจฝังซ้ายกับโอกาสการเกิดก้อนไตเชื้อ แพร่กระจายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	นายอาสา พิชญ์ภพ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ แพทย์หญิงศรีัญญา ภูวนันท์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ นายแพทย์ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เสรี สิงหนัดกิจ

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ไศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์กัมมันต์ พันธุมจินดา)  
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(อาจารย์ แพทย์หญิงศรีัญญา ภูวนันท์)  
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(อาจารย์ นายแพทย์ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย)  
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เสรี สิงหนัดกิจ)  
.....กรรมการ  
(อาจารย์ แพทย์หญิงพัทธมน ปัญญาแก้ว)  
.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(พันตำรวจเอก นายแพทย์เกษม รัตนสุมาวงศ์)

อาสา พิชญ์ภพ : การศึกษาความสัมพันธ์ของขนาดก้อนติดเชื้อเวเจเทนที่เยื่อหูหัวใจฝั่งซ้ายกับโอกาสการเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. (Relationship Between Vegetation Size and Systemic Embolization in Patient with Left-sided Infective Endocarditis in King Chulalongkorn Memorial Hospital) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. พญ.ศรียุญา ภูวนันท์, อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ. นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย, รศ. นพ.เสรี สิงหนัดกิจ, 49 หน้า.

โรคติดเชื้อเยื่อหูหัวใจ (Infective endocarditis) สามารถพบภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย และมีผลต่อพยากรณ์โรคของผู้ป่วยนั้นคือ ภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย(Systemic embolism) ในปัจจุบัน ข้อมูลของประเทศไทยเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของก้อนติดเชื้อ (Vegetation size) กับโอกาสเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจายนั้นยังมีจำกัด

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ เพื่อหาความสัมพันธ์ของขนาดก้อนติดเชื้อกับโอกาส การเกิดก้อนติดเชื้อแพร่ กระจายในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเยื่อหูหัวใจฝั่งซ้าย

วิธีการศึกษา จากผู้ป่วย 156 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัย โรคติดเชื้อเยื่อหูหัวใจอ้างอิงจาก ICD-10 นั้น 95 ราย ถูกคัดออกเนื่องจาก การวินิจฉัยไม่ครบตามเกณฑ์(definite diagnosis) การติดเชื้ออยู่ทางฝั่งขวา มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด หรือ ไม่สามารถนำข้อมูลภาพechocardiogram มาวัดใหม่ มีผู้ป่วย 61 ราย ที่เข้าเกณฑ์การศึกษา วัดขนาดของก้อนติดเชื้อใหม่เทียบกับผู้ป่วยวัดสองคน แยกกัน ในส่วนของข้อมูลทางคลินิก นำมาจากแฟ้มประวัติการเป็นผู้ป่วยในและ ผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาล

ผลการศึกษา ผู้ป่วย 61 ราย เป็นเพศชาย 35 ราย (คิดเป็นร้อยละ 57) อายุเฉลี่ย  $49 \pm 16$  ปี พบการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจเทียม 8 ราย(คิดเป็นร้อยละ 13) ผู้ป่วยที่พบขนาดของก้อนติดเชื้อมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตร มี 42 ราย(คิดเป็นร้อยละ 69) พบก้อนติดเชื้อที่ ลิ้นไมตรัล 38 ราย(คิดเป็นร้อยละ 62) ลิ้นเอออร์ติก 11 ราย (คิดเป็นร้อยละ 18) ก้อนติดเชื้อทั้งสองลิ้นพบได้ 12 ราย(คิดเป็นร้อยละ 20) Viridan streptococci เป็นเชื้อก่อโรคที่พบมากที่สุด 11 ราย(คิดเป็นร้อยละ 18) อัตราการเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย และ อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล 12 ราย และ 6 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20 และ ร้อยละ 10) ตามลำดับ สาเหตุของการเสียชีวิตมาจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดมากที่สุด กลุ่มผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนติดเชื้อ มากกว่าเท่ากับ 10 มิลลิเมตร มีแนวโน้มของการเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจายสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ก้อนติดเชื้อขนาดเล็กกว่า 10 มิลลิเมตร ( Odd ratio 6.4, 95%CI [0.76 – 53.63], p value = 0.088 ) ในขณะที่อัตราการเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการติดเชื้อ Staphylococcus ไม่ต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อก่อโรคชนิดอื่น (p value = 0.40) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของก้อนติดเชื้อและอัตราการเสียชีวิต (Odd ratio=2.43, 95%CI [0.26, 22.39] p value= 0.433) ผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป พบว่ามีแนวโน้มเสียชีวิตมากขึ้น (Odd ratio 5.9, 95%CI [0.97-35.52], p value 0.055) มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจทั้งสิ้น 28 ราย (คิดเป็นร้อยละ 46) โดย ภาวะหัวใจล้มเหลวและภาวะลิ้นหัวใจรั่วรุนแรง เป็นข้อบ่งชี้ที่พบได้บ่อยที่สุด คือ 25 ราย (คิดเป็นร้อยละ 41)

สรุปผลการศึกษา ผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนติดเชื้อมากกว่าเท่ากับ 10 มิลลิเมตร มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจายเพิ่มขึ้น 6 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ขนาดก้อนติดเชื้อเล็กกว่า 10 มิลลิเมตร ในส่วนของอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย พบว่าไม่ขึ้นกับขนาดของก้อนติดเชื้อ และสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่าเท่ากับ 60 ปี พบมีแนวโน้มที่จะเสียชีวิตจากการติดเชื้อเยื่อหูหัวใจสูงขึ้น

ภาควิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต .....
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก .....
ปีการศึกษา	2556	ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม .....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม .....

# # 5574192930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: SYSTEMIC EMBOLIZATION / VEGETATION SIZE / INFECIVE ENDOCARDITIS

ASA PHICHAPHOP: RELATIONSHIP BETWEEN VEGETATION SIZE AND SYSTEMIC EMBOLIZATION IN PATIENT WITH LEFT-SIDED INFECTIVE ENDOCARDITIS IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. ADVISOR: SARINYA PUWANANT, M.D., CO-ADVISOR: PAIROJ CHATTRANUKULCHAI, M.D., ASSOC. PROF. SERI SINGHATANADGIGE, 49 pp.

Background: Embolic phenomenon in infective endocarditis (IE) carries a great impact on prognosis. However, there have been limited data regarding the relationship between vegetation size and embolic events and clinical outcomes in patient population in Thailand.

Objective: To assess the relationship between vegetation size and risk of systemic embolization in patient with left-sided infective endocarditis.

Methods: Of 156 patients who were diagnosed with infective endocarditis according to ICD-10, 95 were excluded because of right sided IE, congenital heart disease, no echocardiographic images available to analyze, and unmet criteria. Sixty-one echocardiographic studies were remeasured the size of vegetation by two observers, who were blinded with clinical outcomes, independently. The clinical data were extracted from the medical records and correlated with echocardiographic studies.

Results: Of 61 enrolled patients, 57% (n=35) were male and the mean age =  $49 \pm 16$  years. Of those 61 patients, 8 (13%) had prosthetic valve endocarditis. Sixty-nine percent (n=42) of patients had vegetation  $\geq 10$  mm. Vegetation was found on mitral, aortic, and both valves for 62% (n=38), 18 % (n=11), and 20% (n=12) respectively. The most common organism was Viridan streptococci which was found in 18% (n=11) of those patients. Of 61 patients, 12 (20%) and 6 (10%) patients had systemic embolization and inhospital death respectively. The major causes of death were septic shock and uncontrolled infection. There was a trend toward higher rate of systemic embolization in patient with vegetation size  $\geq 10$  mm (Odd ratio 6.4, 95%CI [0.76-53.63], p value=0.088) while Staphylococcus infection did not significantly carry higher embolization rate (p=0.40) or mortality. There was no significant association between vegetation size and mortality rates (Odd ratio=2.43, 95%CI [0.26, 22.39] p value= 0.433). Patients with age  $\geq 60$  years tended to have higher mortality (Odd ratio 5.9, 95%CI [0.97 – 35.52], p value=0.055). Surgery was performed in 28 patients (46%), mostly due to heart failure or severe valvular regurgitation (n=25).

Conclusions: Risk of systemic embolization in patients with vegetation size of  $\geq 10$  mm was 6 times greater than those with vegetation size of  $< 10$  mm. However, the size of vegetation did not determine mortality in these patients whereas those with age  $\geq 60$  years tended to have higher mortality associated with IE.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2013

Student's Signature .....

Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

Co-Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

การทำวิจัยและการจัดทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาอย่างสูงจาก

1. อ.นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย และ อ.พญ.ศรีัญญา ภูวนันท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ แนะนำ แก้ไข ให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

2. อ.พญ.สุตารัตน์ สติธรรมนิตย์ ให้ความช่วยเหลือเรื่องข้อมูลงานวิจัย

และอาจารย์ประจำหน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงเพื่อนๆแพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคหัวใจปีที่สองทุกท่าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตลอดจนเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี สุดท้ายขอขอบคุณ บิดามารดา ที่คอยดูแล และ ขอขอบคุณภรรยาของข้าพเจ้า พญ.ชนิตา พจน์พิศุทธิพงศ์ ที่คอยให้กำลังใจตลอดมา



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 .....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale) .....	1
1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions) .....	3
1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย (Objectives).....	3
1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption) .....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conception framework).....	4
1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ .....	4
1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม(Ethical consideration).....	5
1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation) .....	5
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application).....	6
บทที่ 2 .....	7
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of the Related Literatures) .....	7
2.1 โรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ.....	7
2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....	14
2.3 การศึกษาที่แสดงถึงผลการรักษาด้วยการผ่าตัด .....	18
บทที่ 3 .....	20
วิธีดำเนินการวิจัย .....	20
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design).....	20
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology) .....	20
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition).....	21

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง(Sample size) .....	25
3.5 วิธีดำเนินการวิจัย (Methodology).....	26
3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	26
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	27
บทที่ 4 .....	28
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	28
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน.....	28
4.2 ผลการตรวจเพิ่มเติม ผลเพาะเชื้อ และผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ.....	28
4.3 ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ .....	32
4.4 เปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะก่อนติดเชื้อแพร่กระจาย .....	33
4.5 ความเชื่อมั่นของการวัดขนาดของก้อนติดเชื้อ.....	38
บทที่ 5 .....	39
สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	39
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	39
5.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	39
5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา (Limitation).....	40
5.4 สรุปผลการศึกษา.....	41
5.5 ข้อเสนอแนะ.....	42
รายการอ้างอิง .....	43
ภาคผนวก.....	45
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....	49



## สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย.....	30
ตาราง 2 ผลการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ก้อนติดเชื้อขนาดใหญ่ กับ ก้อนติดเชื้อขนาดเล็ก .....	31
ตาราง 3 Vegetation size , embolic event , mortality .....	33
ตาราง 4 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย .....	36
ตาราง 5 แสดงลักษณะการเปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่ม ที่เสียชีวิต และ รอดชีวิต.....	37



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูป 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
รูป 2 The steps in the development of endocarditis lesion.....	7
รูป 3 แสดงวิธีการวัดขนาดของก้อนติดเชื้อ ตามแนวนอน .....	21
รูป 4 แสดงวิธีการวัดขนาดของก้อนติดเชื้อที่ลิ้นไมตรัล .....	22
รูป 5 วัดขนาดของก้อนติดเชื้อจากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจทางหลอดอาหาร .....	22
รูป 6 ภาพ cerebral angiogram แสดงลักษณะของ mycotic aneurysm.....	23
รูป 7 ภาพแสดงภาวะ subarachnoid hemorrhage ซึ่งเกิดจาก rupture mycotic aneurysm .	24
รูป 8 แสดงผลจำนวนผู้ป่วยและผลการศึกษา primary outcome.....	34
รูป 9 อัตราการเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย อัตราการเสียชีวิต แยกตามขนาดก้อนติดเชื้อ .....	34

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคติดเชื้อในเยื่อหุ้มหัวใจ (*Infective endocarditis*) เป็นโรคที่มีความรุนแรง สามารถพบภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคได้บ่อย และนำมาสู่ความพิการหรือการเสียชีวิตได้ พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นเป็นผลจากการติดเชื้อในเยื่อหุ้มหัวใจที่โดยส่วนใหญ่มักมีความผิดปกติอยู่ก่อน ซึ่งความรุนแรงของโรคและผลการรักษา ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลากหลายเช่น ชนิดของเชื้อ ขนาดของก้อนติดเชื้อ อายุผู้ป่วย เป็นต้น ภาวะแทรกซ้อนที่พบบนนั้นมีความแตกต่างกันไปตั้งแต่เล็กน้อยสามารถแก้ไขได้ จนถึงรุนแรงเสียชีวิต เช่น เส้นเลือดสมองแตก(*rupture mycotic aneurysm*) อีกทั้งในประเทศไทย จัดอยู่ในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนา ซึ่งสัดส่วนของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาด้วยภาวะติดเชื้อนั้นสามารถพบได้บ่อยกว่ากลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว ในอดีตก่อนที่จะมียาปฏิชีวนะ โรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ (*Infective endocarditis*) จัดเป็นโรคติดเชื้อที่มีความรุนแรงสูง มีภาวะแทรกซ้อนได้บ่อย และนำมาสู่การเสียชีวิต หลังจากที่มีการใช้ยาปฏิชีวนะมากขึ้น อัตราการเสียชีวิตลดลงจากเดิม แต่อย่างไรก็ตามก็ยังคงมีความพิการหรือภาวะแทรกซ้อนสูงอยู่ และพบว่าการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจล้มเหลว(*congestive heart failure*) ได้บ่อย ซึ่งเป็นผลตามมาจากการทำงานของลิ้นหัวใจถูกทำลายจากการติดเชื้อทำให้มีการรั่วของลิ้นหัวใจ โดยเฉพาะฝั่งซ้าย ที่มีความรุนแรงสูง ดังนั้น การพัฒนาขั้นตอนวิธีการรักษาโรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ (*Infective endocarditis*) จึงเป็นสิ่งที่จำเป็นเพื่อช่วยลดหรือป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดตามมาได้ หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีและเหมาะสม

โรคติดเชื้อในเยื่อหุ้มหัวใจ (*Infective endocarditis*) เกิดจากเกิดการเกาะตัวของเกล็ดเลือด (*platelet aggregation*) และไฟบริน (*fibrin deposition*) ที่พื้นผิวเยื่อหุ้มหัวใจซึ่งโดยส่วนใหญ่มีพยาธิสภาพอยู่เดิม ทำให้เกิดเป็นลิ่มเลือด (*thrombus formation*) บริเวณนั้นได้ง่าย เมื่อมีเชื้อโรค โดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิต(*bacteremia*) จากสาเหตุใดๆก็ตาม เช่น จากมีฟันผุ เหงือกอักเสบ หรือร่างกายมีการติดเชื้อต่างๆ เชื้อที่อยู่ในกระแสเลือดจะวิ่งไปจับที่ก้อนเลือด หรือลิ่มเลือดเหล่านี้ ที่บริเวณลิ้นหัวใจ หรือตามผนังหัวใจ และเกิดการติดเชื้อในเยื่อหุ้มหัวใจตามมา โดยจะเรียกก้อนดังกล่าวว่า “ก้อนติดเชื้อ”(vegetation) ก้อนเลือดเล็กๆเหล่านี้จะจับตัวรวมกัน และอาจหลุดลอยเข้าไปในกระแสโลหิต ก่อให้เกิดการอุดตันหลอดเลือดต่างๆได้ทั่วร่างกาย ส่งผลให้อวัยวะที่มีหลอดเลือดอุดตันเกิดการทํางานผิดปกติจากขาดเลือด(*systemic embolism*)

อุบัติการณ์เกิดของโรคเยื่อหัวใจติดเชื้อ (*Infective endocarditis*) ทั่วโลกโดยประมาณ 5-15 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปี พบว่าร้อยละ 75 ของคนไข้โรคเยื่อหัวใจติดเชื้อจะมีความผิดปกติของหัวใจอยู่ก่อน

หลังจากที่มีการตรวจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจความถี่สูง (*Echocardiogram*) ก็สามารถระบุตำแหน่งของลิ้นหรือผนังที่มีการติดเชื้อได้ชัดเจนยิ่งขึ้น และการผ่าตัดที่ก้าวหน้าขึ้นทำให้อัตราการเสียชีวิตต่ำลง อย่างไรก็ตาม สิ่งที่สำคัญคือ การรักษาให้ทันท่วงทีก่อนที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้น โดยเฉพาะภาวะแทรกซ้อนจากก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย (*systemic embolism*) ซึ่งมีความรุนแรงและเป็นสิ่งที่กำหนดการพยากรณ์โรคและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ภายหลังการรักษาได้ ดังนั้น คำแนะนำในปัจจุบัน ขนาดของก้อนติดเชื้อใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตรร่วมกับมีอาการของก้อนติดเชื้อแพร่กระจายอย่างใดอย่างหนึ่ง เช่น ภาวะสมองขาดเลือด (*Ischemic stroke*) ภาวะเส้นเลือดส่วนปลายอุดตันฉับพลัน (*acute arterial occlusion*) หรือเส้นเลือดสมองโป่งพอง (*mycotic aneurysm*) จะแนะนำให้ผ่าตัดทุกรายโดยเร็ว (ระดับคำแนะนำ *Class I - Level of evidence B*) แต่ขนาดของก้อนติดเชื้อใหญ่กว่าหรือเท่ากับ 1.5 เซนติเมตร โดยที่ยังไม่พบอาการและอาการแสดงของก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย อาจแนะนำให้ผ่าตัดหรือเฝ้าดูอาการอย่างใดอย่างหนึ่ง (ระดับของคำแนะนำ *Class IIIb - Level of evidence C*) (1) ดังตารางที่ 6 นั่นคือพิจารณาเป็นรายๆ ไป

ที่มาของหัวข้อปัญหาการวิจัยคือ ในโรงพยาบาลจุฬาฯ ได้มีผู้ป่วยเยื่อหัวใจติดเชื้อเป็นจำนวนมากไม่ต่ำกว่า 30 ราย ในแต่ละปี โดยที่ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่ง มีขนาดของก้อนติดเชื้อที่ใหญ่ แต่ยังไม่มีการก่อเกิดภาวะแทรกซ้อน (*systemic embolism*) การรอให้เกิดภาวะแทรกซ้อนแล้วค่อยผ่าตัดแก้ไข อาจเข้ากันได้ที่จะช่วยให้ผู้ป่วยหายจากโรคโดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน จุดมุ่งหมายของการรักษาผู้ป่วยที่สำคัญคือ ทำอย่างไรจึงจะรักษาโรคให้หายขาด และป้องกันภาวะแทรกซ้อนก่อนที่จะเกิดขึ้นได้ ทั้งนี้เพื่อลดความพิการภายหลังการรักษาให้น้อยที่สุด และให้ผู้ป่วยสามารถกลับไปใช้ชีวิตได้ตามปกติเหมือนเดิม ดังนั้น สิ่งที่สำคัญคือ การหาเครื่องมือที่จะใช้คัดกรองว่าผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจายไป ซึ่งนำมาสู่การกำหนดแนวทางการรักษาที่รวดเร็วและเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตรวมถึงแนวทาง *guideline* ในปัจจุบันยังให้น้ำหนักความสำคัญกับขนาดของก้อนติดเชื้อและชนิดของเชื้อที่น้อยอยู่ ร่วมกับยังมีข้อสงสัยว่า ข้อมูลจากต่างประเทศหรือภาคต่างๆ ของเมืองไทยจะสามารถมาประยุกต์ใช้กันได้ทั้งหมดหรือไม่ เนื่องจากความแตกต่างด้านตัวเชื้อ พยาธิสภาพพื้นฐานของลิ้นหัวใจ ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมุ่งเก็บข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาฯ ที่ได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอน (*definite diagnosis*) แล้วว่ามีโรคติดเชื้อเยื่อหัวใจฝั่งซ้าย เพื่อเก็บข้อมูลและกำหนดแนวทางการรักษาที่เหมาะสมต่อไป

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research Questions)

### คำถามหลัก(Primary research question)

ผู้ป่วยโรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจด้านซ้าย (*Left-sided Infective endocarditis*) ที่มีขนาดของก้อน ติดเชื้อ (*Vegetation*) ใหญ่มากกว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตร มีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย (*Systemic embolization*) ที่ 6 สัปดาห์ นับจากเริ่มรักษา เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ หรือไม่

### คำถามรอง(Secondary research question)

1. ผู้ป่วยโรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจด้านซ้าย (*Left-sided Infective endocarditis*) ที่มีขนาดของก้อนติดเชื้อ(*Vegetation*) ใหญ่มากกว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตร มีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลและที่ 6 เดือน เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ หรือไม่
2. มีปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่ออัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย (*Systemic embolization*) ที่ 6 สัปดาห์นับจากเริ่มรักษา รวมถึงมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิต

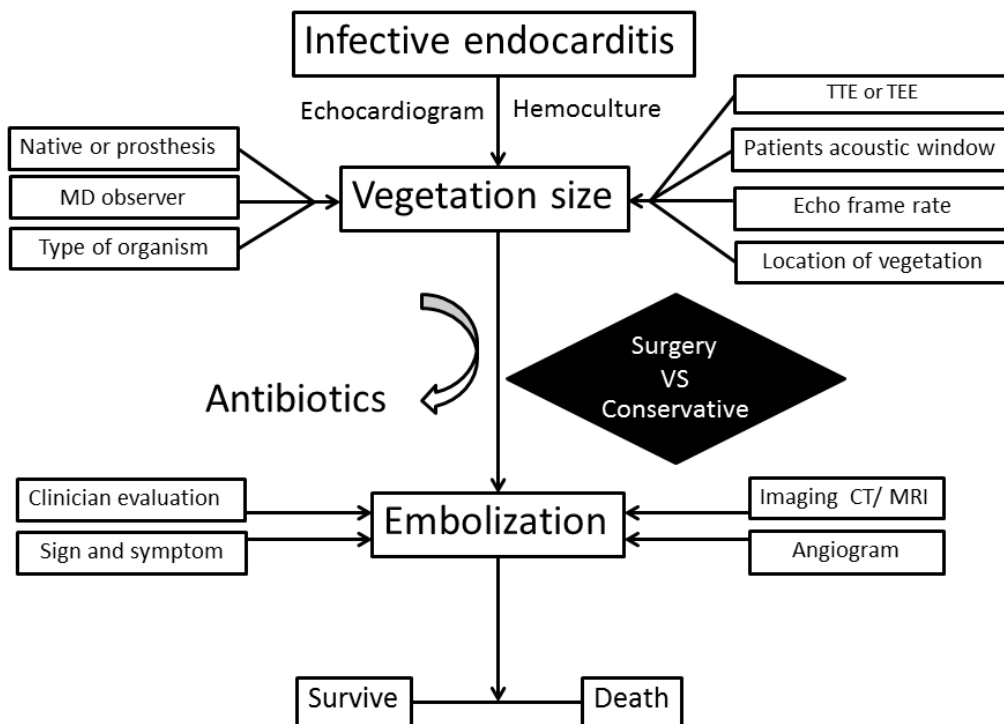
## 1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของก้อนติดเชื้อและอัตราการเกิดภาวะ ก้อน ติดเชื้อแพร่กระจายในผู้ป่วยติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจฝั่งซ้าย
2. เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของก้อนติดเชื้อและอัตราการเสียชีวิต
3. เพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดอัตราการแพร่กระจายของก้อนติดเชื้อหรือ อัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น

## 1.4 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

เป็นเพียงการเก็บบันทึกข้อมูลที่ได้ โดยที่ไม่ได้เปลี่ยนแปลงการรักษาของแพทย์เจ้าของไข้

### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conception framework)



รูป 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

### 1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

การวิจัยนี้ใช้วิธีวิจัยโดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง Retrospective study ศึกษาประวัติย้อนหลังจากเวชระเบียน รพ.จุฬาฯ ผู้วิจัยจะทำการเก็บข้อมูลพื้นฐาน และ ดูข้อมูลภาพของ echocardiogram โดยเก็บภาพเคลื่อนไหวการบีบตัวหัวใจจำนวน 2 รอบในแต่ละภาพ จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลจุฬาฯ จากนั้นจึงทำการวัดขนาดของ vegetation ใหม่จากฐานข้อมูล (AGFA heart lab) ด้วยผู้ประเมิน 2 คน เป็นอิสระต่อกัน โดยมีการวิเคราะห์ interobserver variability เทียบกัน จากนั้นแยกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆคือ กลุ่มที่ก้อนติดเชื้อมีขนาดใหญ่  $\geq 10$  มิลลิเมตร และกลุ่มที่ก้อนติดเชื้อมีขนาดเล็ก  $< 10$  มิลลิเมตร นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ต่ออัตราการเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจายและอัตราการเสียชีวิต

### 1.7 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม(Ethical consideration)

- **หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person)** วิธีการเก็บข้อมูลผู้ป่วย ในแบบบันทึกข้อมูล (case record form) จะไม่มีการเปิดเผยรายชื่อผู้ป่วย โดยใช้วิธีการใช้ลำดับที่แทนการใช้ชื่อหรือเลขที่โรงพยาบาล รวมทั้งประวัติของผู้ป่วยจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับ โดยคำนึงถึงสิทธิผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการศึกษาก็จะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้นำเสนอข้อมูลรายบุคคล
- **หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficial/ Non-maleficence )** การศึกษา เป็นลักษณะศึกษาเก็บข้อมูล เฝ้าติดตามอาการ โดยที่ไม่ได้ปรับเปลี่ยนการรักษาผู้ป่วย
- **หลักความยุติธรรม (Justice)** มีเกณฑ์การคัดเลือก และออกชัดเจนและรัดกุม

### 1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย (Limitation)

จำนวนผู้ป่วยโรคติดเชื้อลิ้นหัวใจ มีจำนวนไม่มากนัก หากทำการศึกษาไปข้างหน้าเพียงอย่างเดียว อาจไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ ดังนั้นรูปแบบการศึกษาจึงใช้การศึกษาย้อนหลัง แต่การศึกษาย้อนหลังนั้น มีข้อจำกัดด้านความครบถ้วนของข้อมูล ซึ่งอาจส่งผลต่อความแม่นยำของข้อมูลดิบที่จะนำมาใช้วิเคราะห์

ผู้ป่วยบางรายที่อาการหนัก อาจมีเฉพาะ portable echo ซึ่งในอดีต ไม่ได้มีการเก็บข้อมูลในกลุ่มนี้ไว้ในฐานข้อมูล จึงทำให้ต้องคัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกไป และการวัดขนาดของก้อนติดเชื้อ (vegetation) ในรายที่มีผลการกลืนกล้องตรวจหัวใจ จะสามารถวัดได้แม่นยำ ส่วนในรายที่ไม่มีผลดังกล่าว การใช้ transthoracic echocardiogram สามารถใช้ได้ แต่อาจไม่แม่นยำเท่า เช่น ในรายที่ผนังหน้าอกหนา เป็นต้น

### 1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application)

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัย สามารถนำไปปรับใช้กับผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มหัวใจติดเชื้อโดยคาดว่าจะได้รับประโยชน์ดังต่อไปนี้

ข้อแรก เพื่อให้ตระหนักว่าผู้ป่วยกลุ่มใดที่ตัวโรคมีความรุนแรง และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยเน้นที่ความเสี่ยงจากก้อนติดเชื้อแพร่กระจายในผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มหัวใจติดเชื้อ

ข้อที่สอง เพื่อเป็นข้อมูลในการตัดสินใจในการรักษาร่วมกับทางแผนกศัลยกรรมทรวงอกในส่วนของระยะเวลาที่เหมาะสมของการผ่าตัด และประเมินว่าผู้ป่วยรายใดที่สมควรจะได้รับการผ่าตัด โดยมีเป้าหมายเพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากขนาดของก้อนติดเชื้อที่ใหญ่ เพื่อให้ผลการรักษาออกมาดียิ่งขึ้น และความปลอดภัยที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วย



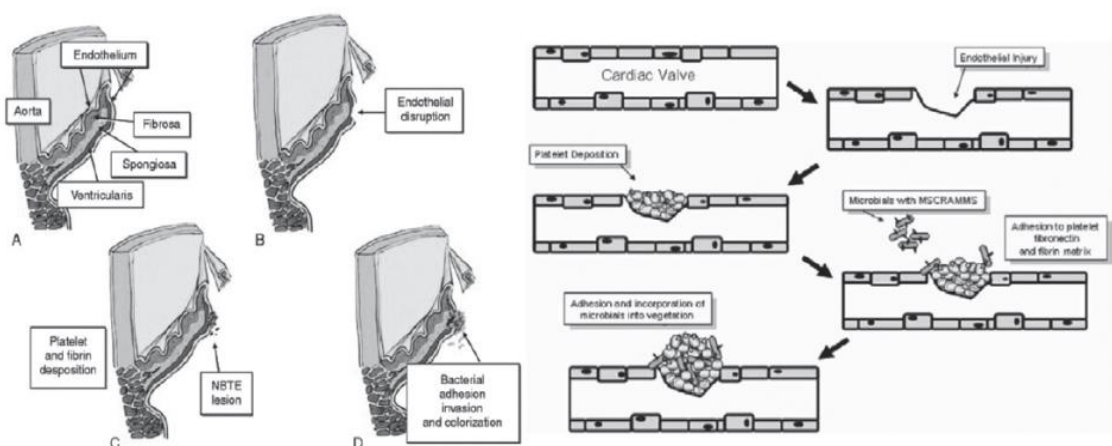
## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of the Related Literatures)

#### 2.1 โรคติดเชื้อเยื่อหัวใจ

โรคติดเชื้อเยื่อหัวใจ (*Infective endocarditis: IE*) เป็นโรคที่พบได้บ่อยและรุนแรงนำไปสู่อุบัติการณ์ของความพิการและเสียชีวิตได้ ในประเทศไทย กลุ่มโรคติดเชื้อยังเป็นปัญหาสำคัญและนำมาสู่ภาวะแทรกซ้อนได้บ่อยโรคเยื่อหัวใจติดเชื้อเกิดจากปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน ในภาวะปกติเยื่อหัวใจจะต้านทานต่อการเกาะจับของเชื้อแบคทีเรียได้ดี แต่ในผู้ป่วยที่มีการไหลเวียนของเลือดผิดปกติเช่นมีลิ้นหัวใจรั่วหรือผนังกันห้องหัวใจรั่วจะก่อให้เกิดภัยอันตรายต่อเยื่อหัวใจตรงตำแหน่งนั้นๆ อยู่ตลอดเวลาเลือดที่ไหลผ่านลิ้นหรือรูรั่วจะพุ่งแรงทำให้พื้นผิวของเยื่อหัวใจบริเวณที่เลือดพุ่งชนได้รับความเสียหาย เกิดการเกาะของเกล็ดเลือด(*platelet aggregation*) และ *fibrin deposition* เมื่อพื้นผิวเยื่อหัวใจเป็นแผล จะทำให้เกิดเป็นลิ่มเลือด(*thrombus*)บริเวณนั้นได้ง่าย ก้อนเลือดเล็กๆเหล่านี้จะจับตัวรวมกัน และอาจหลุดลอยเข้าไปในกระแสโลหิต ก่อให้เกิดการอุดตันหลอดเลือดต่างๆได้ทั่วร่างกาย ส่งผลให้อวัยวะที่มีหลอดเลือดอุดตันเกิดการทำงานผิดปกติจากขาดเลือด(*systemic embolism*) ซึ่งถ้าเกิดกับอวัยวะสำคัญ จะเป็นสาเหตุให้เกิดความพิการ และ/หรือ เสียชีวิตได้ เช่น หลอดเลือดหัวใจเอง หลอดเลือดสมอง และหลอดเลือดปอด เป็นต้น

เมื่อก้อนเลือดที่เกิดขึ้นไม่มีการติดเชื้อ เรียกโรคที่เกิดการอักเสบของเยื่อหัวใจในลักษณะนี้ว่า “โรคเยื่อหัวใจอักเสบโดยไม่ติดเชื้อ” (*Non bacterial thrombotic endocarditis*) แต่ถ้าเกิดมีเชื้อโรคในกระแสโลหิตจากสาเหตุใดๆก็ตาม เช่น จากมีฟันผุ เหงือกอักเสบ หรือร่างกายมีการติดเชื้อต่างๆ เชื้อนี้จะไปจับที่ก้อนเลือดเล็กๆเหล่านี้ ที่จับอยู่ตามลิ้นหัวใจหรือตามผนังหัวใจ เรียกว่า “ก้อนติดเชื้อ (*Vegetation*)” (ภาพที่ 2)



รูป 2 The steps in the development of endocarditis lesion

### อุบัติการณ์ของโรคเยื่อหัวใจติดเชื้อ (Prevalence)

อุบัติการณ์เกิดของโรคเยื่อหัวใจติดเชื้อ (*Infective Endocarditis*) ทั่วโลกโดยประมาณ 5-15 คนต่อประชากร 100,000 คนต่อปีโดยสัดส่วนจะพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงประมาณ 3 : 1 นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 75 ของคนไข้โรคเยื่อหัวใจติดเชื้อจะมีความผิดปกติของหัวใจอยู่ก่อนแล้ว การศึกษาในปีค.ศ.1999พบว่าร้อยละ 38 คนไข้โรคเยื่อหัวใจติดเชื้อ จะพบพยาธิสภาพที่ลิ้นหัวใจเอออร์ติก(*Aortic valve*) ร้อยละ 34 พบที่ลิ้นไมตรัล(*Mitral valve*) ร้อยละ 8 พบความผิดปกติที่ลิ้นหัวใจทั้งสองแห่ง ซึ่งกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดการติดเชื้อลุกลามและก้อนติดเชื้อแพร่กระจายได้บ่อยกว่า และอีกร้อยละ 4 พบที่ลิ้นไตรคัสปิด(*Tricuspid valve*) นอกจากนี้ยังพบในกลุ่มคนไข้โรคหัวใจพิการ แต่กำเนิดประมาณร้อยละ 3.5

เยื่อหัวใจอักเสบเกิดได้กับทุกส่วนของหัวใจ แต่เกือบทั้งหมดมักเกิดที่ลิ้นหัวใจ โดยเฉพาะ ลิ้นหัวใจที่มีโรคอื่น ๆ อยู่หรือมีการบาดเจ็บ เช่น จากโรคไขรูมาติก(*rheumatic heart disease*) จากโรคลิ้นหัวใจแต่กำเนิด(*congenital heart disease*) จากการผ่าตัดหัวใจ(*open heart surgery*) จากการผ่าตัดซ่อมลิ้นหัวใจ หรือการใส่ลิ้นหัวใจเทียม (*Valve replacement or repair*) เล็กๆเหล่านี้จะจับตัวรวมกัน และอาจหลุดลอยเข้าไปในกระแสโลหิต ก่อให้เกิดการอุดตันหลอดเลือดต่างๆได้ทั่วร่างกาย ส่งผลให้อวัยวะที่มีหลอดเลือดอุดตันเกิดการทำงานผิดปกติจากขาดเลือด(*systemic embolism*) ซึ่งถ้าเกิดกับอวัยวะสำคัญ จะเป็นสาเหตุให้เกิดความพิการ และ/หรือ เสียชีวิตได้ เช่น หลอดเลือดหัวใจเอง หลอดเลือดสมอง และหลอดเลือดปอด เป็นต้น

นายแพทย์ *Murdoch DR.* และคณะได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์และความชุกของโรคจาก 25 ประเทศ ทั่วโลก จากทวีป อเมริกาเหนือ อเมริกาใต้ ยุโรป รวมถึงทวีปเอเชีย และตีพิมพ์ในปี 2009 ในวารสาร *Archives of Internal Medicine* ชื่อเรื่อง *International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study* ที่น่าสนใจคือ ในการศึกษาที่มีการเก็บข้อมูลในประเทศไทยร่วมด้วย เป็นข้อมูลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น รวมอยู่ในการศึกษา โดยข้อมูลผู้ป่วยของการวิจัยทั้งหมดคือ 2781 ราย ตั้งแต่ปี พ.ศ.2543-2548 นำมาวิเคราะห์พบว่าลักษณะของเชื้อก่อโรคจากทั่วโลกนั้น มีอัตราความชุกแตกต่างกันออกไปในแต่ละทวีป(ตารางที่ 1)(2)

สำหรับอุบัติการณ์ในประเทศไทยนั้นอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาในโรงเรียนแพทย์ใหญ่ๆ 2 แห่งคือโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในช่วงปีพ.ศ. 2533-2545 (ตารางที่2)โดยจำแนกตามตำแหน่งพยาธิสภาพที่ *Aortic valve, Mitral valve, Both Aortic and Mitral valve* และ *Tricuspid valve* โดยประมาณร้อยละ 43.8, 43.1, 2.5 และร้อยละ 7.4 ตามลำดับ (3) โดยพบว่าพยาธิสภาพเกิดขึ้นที่ *Aortic valve* และ *Mitral valve* พอๆกันและ

อุบัติการณ์ใกล้เคียงกับต่างประเทศนอกจากนี้จะเห็นว่าสัดส่วนของคนไข้โรคเยื่อหัวใจติดเชื้อร้อยละ 75 จะมีความผิดปกติของหัวใจร่วมอยู่ก่อนแล้วโดยพบว่าโดยความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทยคือโรคหัวใจรูมาติก (*Rheumatic heart disease*) และจะพบว่าโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (*Congenital heart disease*) เป็นสาเหตุของโรคเยื่อหัวใจติดเชื้อประมาณร้อยละ 10 ข้อมูลการศึกษาจากอีกแห่งหนึ่งคือ ข้อมูลจากโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ จังหวัด เชียงใหม่ ซึ่งได้ศึกษาถึงเชื้อก่อโรค (*pathogen*) ที่เป็นสาเหตุของโรคเยื่อหัวใจติดเชื้อ ในประเทศไทยสามารถตรวจพบเชื้อได้ประมาณร้อยละ 13-48 เท่านั้น(ตารางที่3) ส่วนเชื้อที่พบได้ในประเทศไทยส่วนใหญ่จะเป็นเชื้อ *Streptococci* spp.ซึ่งมีความแตกต่างจากประเทศที่พัฒนาแล้วโดยเชื้อส่วนใหญ่เป็น *Staphylococcus Aureus* (4)

ตารางที่ 1 ลักษณะเชื้อก่อโรคแยกตามทวีป ในผู้ป่วย 2781 ราย ที่มี Definite Diagnosis

Cause of Endocarditis	No. (%) of Patients <sup>a</sup>						P Value for the Difference Between Regions
	Total Cohort (N=2781)	Patients Admitted Directly to Study Sites Only <sup>b</sup> (n=1558)	Region				
			North America (n=597)	South America (n=254)	Europe (n=1213)	Other (n=717)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	869 (31)	487 (31)	256 (43)	43 (17)	339 (28)	231 (32)	<.001
Coagulase-negative staphylococcus	304 (11)	161 (10)	69 (12)	18 (7)	156 (13)	61 (9)	.005
Viridans group streptococci	483 (17)	288 (19)	54 (9)	66 (26)	198 (16)	165 (23)	<.001
<i>Streptococcus bovis</i>	165 (6)	101 (7)	9 (2)	17 (7)	116 (10)	23 (3)	<.001
Other streptococci	162 (6)	101 (7)	38 (6)	16 (6)	66 (5)	42 (6)	.86
<i>Enterococcus</i> species	283 (10)	158 (10)	78 (13)	21 (8)	111 (9)	73 (10)	.05
HACEK	44 (2)	26 (2)	2 (0.3)	6 (2)	19 (2)	17 (2)	.02
Fungi/yeast	45 (2)	25 (2)	20 (3)	3 (1)	13 (1)	9 (1)	.002
Polymicrobial	28 (1)	23 (2)	8 (1)	1 (0.4)	13 (1)	6 (0.8)	.60
Negative culture findings	277 (10)	122 (8)	41 (7)	51 (20)	123 (10)	62 (9)	<.001
Other	121 (4)	66 (4)	22 (4)	12 (5)	59 (5)	28 (4)	.61

ตารางที่ 2 : Clinical characteristic from Srinagarind Hospital, KhonKaen, Thailand

Characteristics	1990-1993 (n = 57)	1994-1997 (n = 71)	1998-2002 (n = 72)
Underlying heart conditions			
No underlying (%)	28.1	21.1	25.4
Rheumatic Heart Disease (%)	56.1	69.0	69.0
Congenital Heart Disease (%)	17.5	2.8	9.8
Degenerative Heart Disease (%)	1.0	5.6	9.9
Prolapsed Mitral Valve (%)	14.1	4.2	4.2

Infective organisms			
Staph. aureus (%)	8.8	9.9	11.3
Strept. viridans (%)	19.3	26.8	35.2
Culture negative (%)	38.6	38.0	32.2
Concomitant disease			
Renal impairment (Cr >2) (%)	9.2	4.7	1.5

ตารางที่ 3 : Clinical characteristic from MaharajNakorn Chiang Mai Hospital

Variable	Number of patients (%)
<b>Signs</b>	
Fever (temperature > 37.8°C)	54 (56.3)
Cardiac murmur	67 (69.8)
Osler's nodes, splinter hemorrhage	4 (4.2)
<b>Microorganisms</b>	
No growth	48 (50.0)
<b>Streptococci</b>	
Viridans group of streptococci	12 (12.5)
<b>Staphylococci</b>	
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	7 (7.3)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	1 (1.0)

#### เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเยื่อหุ้มหัวใจติดเชื้อ (Criteria)

ในส่วนของการวินิจฉัยโรคเยื่อหุ้มหัวใจติดเชื่อนั้น ในปัจจุบันเกณฑ์การวินิจฉัยนั้น อ้างอิงตาม *The Modified Duke criteria* (ตารางที่ 4) โดยแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัย ในระดับ Definite และ Possible นอกจากนี้ยังมีการแผนภูมิที่ช่วยในการวินิจฉัย โดยแบ่งตามกลุ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย ร่วมกับการพิจารณาของแพทย์ผู้รักษา ว่าอาการเข้าได้กับโรคดังกล่าวมากน้อยเพียงใด (5) (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 4: Definition of infective endocarditis according to the Modified Duke criteria

<b>Definite diagnosis</b>
Clinical criteria
2 major criteria; or
1 major criterion and 3 minor criteria; or
5 minor criteria
<b>Possible IE</b>
1 major criterion and 1 minor criteria; or
3 minor criteria

**Major criteria****Blood culture positive for IE**

Typical microorganisms consistent with IE from 2 separate blood cultures: Viridans streptococci, *Streptococcus bovis*, HACEK group, *Staphylococcus aureus*; or community-acquired enterococci in the absence of a primary focus; or

Microorganisms consistent with IE from persistently positive blood cultures defined as follows: At least 2 positive cultures of blood samples drawn >12 h apart; or all of 3 or a majority of  $\geq 4$  separate cultures of blood (with first and last sample drawn at least 1 h apart)

**Single positive blood culture for *Coxiella burnetii* or anti-phase 1 IgG antibody titer >1:800**

**Evidence of endocardial involvement**

Echocardiogram positive for IE (**TEE recommended for patients with prosthetic valves, rated at least "possible IE" by clinical criteria, or complicated IE [paravalvular abscess]; TTE as first test in other patients**) defined as follows: oscillating intracardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; or abscess; or new partial dehiscence of prosthetic valve; new valvular regurgitation (worsening or changing or preexisting murmur not sufficient)

**Minor criteria**

Predisposition, predisposing heart condition, or IDU

Fever, temperature  $>38^{\circ}\text{C}$

Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm, intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway's lesions

Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth's spots, and rheumatoid factor

Microbiological evidence: positive blood culture but does not meet a major criterion as noted above\* or serological evidence of active infection with organism consistent with IE

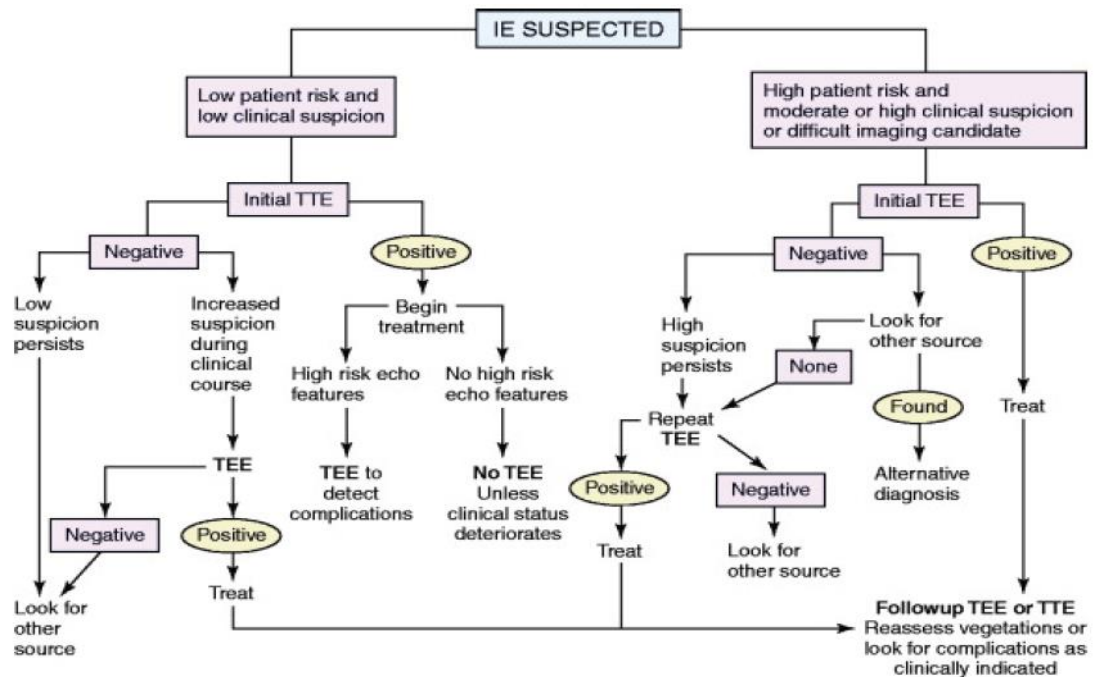
**Echocardiographic minor criteria eliminated**

Modifications shown in boldface.

\*Excludes single positive cultures for coagulase-negative staphylococci and organisms that do not cause endocarditis.

TEE indicates transesophageal echocardiography; TTE, transthoracic echocardiography.

ตารางที่ 5 : An approach for diagnosis of Infective endocarditis



### การตรวจวินิจฉัยด้วยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจความถี่สูง (Echocardiogram)

การตรวจหาความผิดปกติในส่วนของโครงสร้างเยื่อหุ้มหัวใจ รวมถึงการติดเชื้อ ในปัจจุบัน การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (Echocardiogram) มีบทบาทสำคัญ และเป็นองค์ประกอบหลักในการวินิจฉัยโรคดังกล่าว ร่วมกับการเพาะเชื้อ โดย ความผิดปกติที่พบได้จาก echocardiogram ที่ช่วยในการวินิจฉัยนั้น ประกอบด้วย major criteria คือ การพบ vegetation , ฝีในหัวใจ (abscess) และการหลุดหลวมของลิ้นหัวใจเทียม (Dehiscence) โดยค่าความไวของการตรวจ (sensitivity) ของการวินิจฉัยจากตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจทางหน้าอก (Transthoracic Echocardiogram) ประมาณ 40-63%. จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจทางหลอดอาหาร (Transoesophageal Echocardiogram) อยู่ที่ 90-100% อย่างไรก็ตาม ในรายที่สงสัยมาก หากการตรวจด้วย Echocardiogram ครั้งแรกให้ผลเป็นลบ สามารถทำซ้ำที่ 7-10 วัน เนื่องจากการติดเชื้อในระยะเริ่มแรกอาจตรวจไม่พบความผิดปกติในครั้งแรกได้

## การรักษา

เมื่อวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจแล้ว การกำหนดวิธีการรักษาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายนั้นเป็นสิ่งที่สำคัญ จากข้อมูลในปัจจุบัน ได้มีแนวทางการรักษาตีพิมพ์ออกมาในปี 2009 โดยกล่าวถึงขนาดของก้อนติดเชื้อ ที่นำมาพิจารณาเป็นข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดครั้งนี้(ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 Indications and timing of surgery in left-sided infective endocarditis (native)

C - PREVENTION OF EMBOLISM			
Aortic or mitral IE with large vegetations (> 10 mm) following one or more embolic episodes despite appropriate antibiotic therapy	Urgent	I	B
Aortic or mitral IE with large vegetations (> 10 mm) and other predictors of complicated course (heart failure, persistent infection, abscess)	Urgent	I	C
Isolated very large vegetations (> 15 mm) <sup>a</sup>	Urgent	IIb	C

ขนาดของก้อนติดเชือนั้นนับเป็นปัจจัยหนึ่งที่แพทย์ควรนำมาเป็นข้อมูลในการกำหนดการรักษาที่เหมาะสม และจากแนวทางดังตารางนี้ ทำให้กลุ่มผู้ป่วยที่มีก้อนติดเชื้อขนาด 10 มิลลิเมตรขึ้นไป โดยไม่ได้มีข้อบ่งชี้ผ่าตัดข้ออื่น เกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจายตามมาได้

ปัจจุบันได้มีการพยายามกำหนดแนวทางการรักษาเป็นแนวทางปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยทางคลินิก ( *Clinical Practice Guideline ; CPG* ) และพัฒนาให้มีประสิทธิภาพขึ้นเรื่อยๆ ข้อมูลจากยุโรป ( *European Society of Cardiology ; ESC* ) ปี 2009 ซึ่งได้กำหนดแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อลิ้นหัวใจ ได้มีการพยายามชี้บ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงออกจากกลุ่มความเสี่ยงต่ำ เพื่อปรับการรักษาให้รวดเร็วครอบคลุม ทันทั่วถึงยิ่งขึ้น(6) เช่น การผ่าตัดอย่างเร่งด่วน

การพยากรณ์โรคขึ้นกับปัจจัยหลักๆ 4 กลุ่ม ประกอบด้วย

- 1.ลักษณะของผู้ป่วย
- 2.พบ/ไม่พบ ภาวะแทรกซ้อนจาก *infective endocarditis* ในผู้ป่วย
- 3.ชนิดของเชื้อก่อโรค
- 4.ลักษณะที่พบจากการตรวจ *echocardiogram*

## 2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

### ตัวอย่างการศึกษาที่แสดงถึงปัจจัยที่มีผลกับการเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย

ข้อมูลต่อไปนี้ แสดงให้เห็นว่ามีงานวิจัยที่แสดงถึงความสำคัญของขนาดก้อนติดเชื้อ และพบว่าส่วนใหญ่มีผลสอดคล้องไปในทางเดียวกัน ดังนี้

การศึกษาของนายแพทย์ *Franck Thuny*, *Giovanni Disalvo* และคณะและการศึกษาของนายแพทย์ *San Roman JA* และคณะ ได้ศึกษาถึงการพยากรณ์โรค และอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วย *Infective endocarditis* เฉลี่ย 9.6-26% และพบว่าขนาดของก้อนเวเจเทชั่นที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1 เซนติเมตรนั้น จะพบโอกาสการเกิด *systemic embolization* เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และยังพบว่า ขนาดของเวเจเทชั่นที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เซนติเมตร มีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปีเพิ่มขึ้นชัดเจน ข้อเด่นของการวิจัยนี้คือ ใช้จำนวนประชากรที่ค่อนข้างมากคือ 384 คน แต่ข้อจำกัดคือ ประชากรที่ศึกษาจำกัดเพียงในยุโรปเท่านั้น(7,8)

*International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study (ICE-PCS)* ในปี 2009 ได้ศึกษาผู้ป่วย จำนวน 2,781 ราย จาก 25 ประเทศ รวมถึงประเทศไทย พบว่าลักษณะ epidemiology ของเชื้อ เปรียบเทียบใน ยุโรป อเมริกาเหนือและ อเมริกาใต้ ก็มีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาทิ อเมริกาเหนือจะพบอุบัติการณ์ของเชื้อ *Staphylococcus Aureus* สูงกว่าแถบอื่น และ ในอเมริกาใต้จะพบ *Viridan streptococci* สูงกว่าบริเวณอื่น หรือเชื้อ *C.burnetii* และ *Bartonella* ก็มีแหล่งที่มาจากยุโรปเป็นหลัก (2) ดังนั้น จึงอนุมานได้ว่า ลักษณะเชื้อในประเทศไทย ก็มีแนวโน้มที่จะมีความแตกต่างกับประเทศอื่นๆเช่นกัน โดยการศึกษาดังกล่าวได้จำนวนผู้ป่วยหลากหลายประเทศ และปริมาณมากทำให้ผลที่ได้ค่อนข้างน่าเชื่อถือ อย่างไรก็ตามยังพบว่ามีข้อจำกัดบางอย่างเช่น มี selection bias อยู่มาก และยังขาดการ ติดตามผู้ป่วยที่ยาวนานพอ รวมถึง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาจากกลุ่มยุโรป มากกว่าทางฝั่งเอเชีย

ในกรณีของข้อมูลประเทศไทยเอง ตามที่ได้อ้างอิงข้างต้นถึงการศึกษาของ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ และโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ก็พบความแตกต่างของผลการศึกษาในหลายประเด็น อาทิ ลักษณะของผู้ป่วยของ มหาวิทยาลัยขอนแก่นจะพบโรคหัวใจรูมาติกได้บ่อยกว่า และพบโรคร่วม เช่น ไตวาย มากกว่า(3, 4) อย่างไรก็ตาม ไม่ได้มีการศึกษาถึงแง่มุมของขนาดของ *vegetation* รวมไว้ในการศึกษาดังกล่าว และในประเทศไทยเอง การศึกษาเกี่ยวกับขนาดของ *vegetation* ยังมีค่อนข้างน้อย ข้อมูลส่วนใหญ่ได้มาจากต่างประเทศ ดังนั้น จึงมีความน่าสนใจที่



จะศึกษาข้อมูลดังกล่าวเพิ่มเติม รวมถึงในโรงพยาบาลจุฬาก็ไม่เคยมีการเก็บข้อมูลดังกล่าวอย่างเป็นทางการ

นายแพทย์ *Maria Carmo Pereira Nunes* และคณะ ในปี 2010 ได้ทำศึกษา เก็บข้อมูลผู้ป่วยใน *Brazil* เป็นระยะเวลา 7 ปี กลุ่มผู้ป่วยพบว่า อัตราการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 39 วัน และ 53% ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ เมื่อนำมาวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลกับการเสียชีวิตในโรงพยาบาลพบว่า  $Vegetation \geq 13$  mm. เป็นเพียงปัจจัยเดียวใน *multivariate analysis* ที่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล(9)

นายแพทย์ *San Roman JA* และคณะ ในปี 2007 ตีพิมพ์ข้อมูลการศึกษา พบว่า *heart failure, periannular complication* และ *Staphylococcus aureus infection* เป็นปัจจัย ที่มีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย รวมถึงจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดอย่างเร่งด่วน โดยอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่พบลักษณะดังกล่าวทั้ง 3 อย่าง สูงถึง 79% ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น เบาหวานที่ต้องใช้ insulin , การบีบตัวของหัวใจต่ำอยู่เดิม (*depressed LV function*), *Stroke* เป็นลักษณะที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่แยกลงเช่นกัน(8)

นายแพทย์ *Vivian H. Chu* และคณะ ในปี 2004 ตีพิมพ์ผลการศึกษาในวารสาร *Circulation* ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลกับการเสียชีวิตในโรงพยาบาล ในผู้ป่วยติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ (*infective endocarditis*) 267 ราย พบปัจจัยดังต่อไปนี้ คือ เบาหวาน, การติดเชื้อ *Staphylococcus*, *APACHE II* ที่สูงและ *embolic phenomenon* มีผลกับอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลที่สูงขึ้น ส่วนการทำ *Echocardiogram* ที่เร็วขึ้น ไม่ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต (10)

นายแพทย์ *Deprele C.* และคณะ ปี 2004 ได้ตีพิมพ์ผลการศึกษาทำในประเทศฝรั่งเศส ถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด *systemic embolization* ด้วยวิธี *case control study* พบว่า ขนาดของ *vegetation* 1 เซนติเมตรขึ้นไปมีผลเพิ่มโอกาสการเกิด *systemic embolization* ลักษณะของเชื้อก่อโรคจากการวิจัยชิ้นนี้ใกล้เคียงกับของประเทศไทย แต่ข้อจำกัดคือการศึกษาแบบ *case control* และจำนวนประชากรที่นำมาศึกษามีจำนวนไม่มากนัก(11)

นายแพทย์ *Rohmann S.* และคณะ ปี 1992 ได้ศึกษาจากกลุ่มผู้ป่วย 281 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ และวัดขนาดของก้อนติดเชื้อ ร่วมกับบันทึกตำแหน่งของลิ้นที่ติดเชื้อ เมื่อติดตามไปเป็นเวลา 14 เดือน วิเคราะห์ข้อมูลออกมาแล้วพบว่าโอกาสการเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย (*Embolic event*) นั้นสูงมากในลิ้นไมตรัล (*Mitral valves*) เมื่อเทียบกับลิ้นหัวใจเอออร์ติก (*Aortic valves*) เกือบ 3 เท่า (25% VS 9.7%) แต่การเกิดฝีหนอง (*abscess*) พบได้บ่อยที่

ลิ่มเออร์ติกและไม่พบที่ลิ่มไมตรัล(6% vs 0%) ซึ่งทำให้อัตราการผ่าตัดสูงกว่าในกลุ่มที่ลิ่มเออร์ติกติดเชื้อ หากติดเชื้อทั้ง 2 ลิ่ม จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น เช่น ก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย(50%) ฝีหนอง(15%) อัตราการเสียชีวิต(10%) ซึ่งกลุ่มที่ติดเชื้อเพียงลิ่มเดียวมีอัตราการเสียชีวิตเพียง 0-1.6% และปัจจัยที่กำหนดความเสี่ยงต่อการเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจายคือขนาดของก้อนติดเชื้อที่มากกว่า 10 มิลลิเมตร และการติดเชื้อ *Staphylococcus Aureus* (12)

นายแพทย์ Marina Leitman และคณะ ในปี 2012 ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของก้อนติดเชื้อ (*vegetation*) กับ อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ ซึ่งผลจากการศึกษาพบว่า ขนาดของ *vegetation*  $\geq 1$  cm. สัมพันธ์กับ composite endpoint ของอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจายที่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี และพบว่าการติดเชื้อ MRSA. เป็นปัจจัยสำคัญที่สุดที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย (13) อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์ ความสัมพันธ์ของขนาดก้อนติดเชื้อกับการเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจายเพียงอย่างเดียว พบว่า อัตราการเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจายนั้น เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยข้อจำกัดของการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังเพียงอย่างเดียว อาจมีผลเรื่องความครบถ้วนของข้อมูล แต่ผู้ป่วยบางรายในการศึกษาได้มีการวัดขนาดของก้อนเวเจเทชันใหม่ ด้วยผู้วัด 2 คน ทำให้ผลที่ได้ไม่น่าเชื่อถือมากขึ้น

จากข้อมูลที่กล่าวมา มีหลักฐานสนับสนุนว่า ขนาดของก้อนติดเชื้อ  $\geq 10$  มิลลิเมตร ทำให้เกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจายบ่อยขึ้น โดยมีข้อมูลสนับสนุนว่าในช่วง 2 สัปดาห์แรก โอกาสเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจายนั้นจะพบได้สูงสุด โดย นายแพทย์ Vilacosta I และคณะ ในปี 2002 ได้เก็บข้อมูล ผู้ป่วยติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจฝั่งซ้าย 217 ราย ซึ่งรวมการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจเทียม (*Prosthetic valve*) อยู่ด้วย 72 ราย ผลการศึกษาพบว่า 12.9% เกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย(*Embolic event*) โดยที่ ประมาณ 2 ใน 3 ของกลุ่มนี้ (65%) เกิดภายใน 2 สัปดาห์แรก นับจากเริ่มให้ยาฆ่าเชื้อ และตำแหน่งที่เกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจายได้บ่อยที่สุดคือ ระบบประสาทส่วนกลาง(*central nervous system*) และ ขนาดของก้อนติดเชื้อ  $\geq 10$  มิลลิเมตร เพิ่มความเสี่ยงก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย การศึกษานี้ทำในสถาบันเดียว(*single center*) แต่มีการเก็บข้อมูลที่ค่อนข้างสมบูรณ์และวิเคราะห์อย่างละเอียด(14)

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยจากก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย คือ ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ซึ่งเป็นปัญหาใหญ่ และมีค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง โดยเฉพาะหากผู้ป่วยไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ อีกทั้งยังเป็นภาระต่อครอบครัวและผู้ดูแล หากสามารถป้องกันภาวะดังกล่าวได้ จะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตได้อย่างมาก ได้มีการศึกษาโดย นายแพทย์ Franck Thuny และคณะ ในปี 2007 ศึกษาแบบ *multicenter trial* รวบรวมผู้ป่วย 496 ราย พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบ

ประสาท โดยที่พบการอ่อนแรงชัดเจน ทั้งชนิดสมองขาดเลือด (*Ischemic stroke*) และเส้นเลือดในสมองแตก (*Hemorrhagic stroke*) มีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 1.6 เท่า และมีนัยสำคัญ อีกทั้งในกลุ่มย่อย พบว่าผู้ป่วยที่มี *Low Glasgow coma score* และ กลุ่มที่ติดเชื้อมีลิ้นหัวใจเทียม (*prosthetic valve endocarditis*) จะยังมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง แต่สำหรับผู้ป่วยอีกกลุ่มที่พบภาวะแทรกซ้อนทางสมองชนิดไม่มีอาการทางคลินิก (*Silent cerebrovascular complication*) คือ พบจากการตรวจทางรังสีวิทยา หรือมีอาการอ่อนแรงเพียงชั่วคราว (*Transient Ischemic Attack*) มีการพยากรณ์โรคเหมือนกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท การศึกษาของนายแพทย์ *Franck Thuny* ยังพบอีกด้วยว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการแทรกซ้อนทางระบบประสาทชนิดมีอาการ เมื่อได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดจะพบว่าการพยากรณ์โรคริดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด มักเป็นผู้ป่วยที่มีโรคร่วมมากกว่าเช่นกัน (15)

นายแพทย์ *Tischler, M.D.* และคณะ ปี 1997 ได้รวบรวมข้อมูลวิเคราะห์แบบ *meta-analysis* รวบรวม 10 การศึกษา ตีพิมพ์ใน *Journal of American Society of Echocardiogram* จำนวนผู้ป่วยรวม 738 ราย พบว่า ขนาดก้อนติดเชื้อมากกว่า 10 มิลลิเมตร เพิ่มโอกาสเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย 2.8 เท่า เพิ่มโอกาสที่ต้องผ่าตัด 2.95 เท่า และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต 1.55 เท่า เทียบกับกลุ่มที่ขนาดของติดเชื่อน้อยกว่า 10 มิลลิเมตร (16)

ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มที่มีก้อนติดเชื้อขนาดใหญ่  $\geq 10$  มิลลิเมตร นั้น จัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง และเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่จะนำมา การรักษาที่เป็นมาตรฐานในผู้ป่วยทุกรายคือ การให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อที่สงสัย เพื่อควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อในกระแสเลือดและควบคุมให้มีการติดเชื้อแทรกซ้อนที่อวัยวะอื่นๆ เกิดขึ้นน้อยที่สุด ซึ่งบางตำแหน่งเมื่อเกิดแล้ว การระบายฝีหนองออก (*incisional and drainage*) จะทำได้ยากมาก เช่น หนองบริเวณรอบๆกระดูกสันหลัง (*paravertebral abscess*) เป็นต้น และเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อน อันจะเป็นผลตามมาหลังผ่าตัดหรือใส่สายระบาย

ในกรณีที่มีการติดเชื้อขึ้นในเยื่อหุ้มหัวใจและก้อนติดเชื้อขนาดใหญ่ การให้ยารักษาเพียงอย่างเดียว อาจไม่เพียงพอ หรือไม่ทันท่วงทีที่จะกำจัดเชื้อได้หมดก่อนที่จะมีการติดเชื้อแพร่กระจาย (*disseminated infection*) หรือ ภาวะแทรกซ้อนจากก้อนติดเชื้อหลุดออกไปอุดตันเส้นเลือดบริเวณอื่น (*systemic embolism*) รวมถึงการลุกลามภายในหัวใจ (*direct extension*) ของก้อนติดเชื้อเอง จึงมีการศึกษาเปรียบเทียบ การรักษาด้วยการผ่าตัด เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อน กำจัดแหล่งกักเก็บติดเชื้ออยู่หลายการศึกษา

## 2.3 การศึกษาที่แสดงถึงผลการรักษาด้วยการผ่าตัด

นายแพทย์ Kim, D. H. พร้อมนายแพทย์ Kang, D. H. และคณะ ในปี 2010 ตีพิมพ์ผลการศึกษา ในวารสาร *Circulation* ทำการศึกษาผู้ป่วย 132 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยแน่นอนแล้วว่า ติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจฝั่งซ้าย ผู้ป่วย 64 ราย เข้ารับการผ่าตัดภายใน 7 วัน นับจากได้รับการวินิจฉัยพร้อมกับการให้ยาปฏิชีวนะ อีกกลุ่มหนึ่งรักษาด้วยยาปฏิชีวนะโดยไม่ได้ผ่าตัด โดยลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด จะมีขนาดของก้อนใหญ่กว่า (15.6 มิลลิเมตร VS 12.6 มิลลิเมตร) และอัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจตีบ/รั่วรุนแรง (*severe valvular disease*) มากกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง (88% VS 62%) พบว่าในระหว่างนอนโรงพยาบาล ภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจายพบได้ต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดอย่างชัดเจน (0 ราย VS 14 ราย) แต่อัตราการเสียชีวิตเท่ากันทั้ง 2 กลุ่ม (2 ราย VS 2 ราย) (17)

ในปี 2012 มีการศึกษาตีพิมพ์ใน *New England Journal Medicine* โดยผู้วิจัยกลุ่มเดิม เพื่อศึกษาว่าการผ่าตัดที่เร็วขึ้นจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนรวมถึงอัตราการเสียชีวิตได้หรือไม่ โดยคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจด้านซ้ายที่มีข้อบ่งชี้เข้ารับการผ่าตัด มาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกผ่าตัดเร็ว คือ ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากเข้าร่วมการวิจัย ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งผ่าตัดตามปกติในช่วงระหว่างนอนโรงพยาบาล พบว่า กลุ่มที่ผ่าตัดเร็วภายใน 48 ชั่วโมง มีอัตราการเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจายต่ำกว่าอย่างชัดเจน แต่อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลไม่ต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับผลการวิจัย เมื่อ 2 ปีก่อน ทำให้สรุปได้ว่าการผ่าตัดนำก้อนติดเชื้อออก ช่วยลดอัตราการเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย โดยที่การผ่าตัดเร็วขึ้น สามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนนี้ลงได้อีก (18)

นายแพทย์ Hill, E. E. และคณะ ในปี 2008 ตีพิมพ์ผลการศึกษาในวารสาร *The Annals of Thoracic Surgery* ศึกษาถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการผ่าตัด ผู้ป่วยเยื่อหุ้มหัวใจติดเชื้อ 95 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์ Modified Duke Criteria เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเร็ว คือ ภายใน 7 วัน หลังจากได้รับการวินิจฉัย เทียบกับกลุ่มที่ผ่าตัดหลังจาก 7 วัน ดูเหมือนว่ากลุ่มที่ผ่าตัดเร็ว จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า ในกลุ่มที่ผ่าตัดหลังจาก 7 วัน แต่การตีความผลการศึกษาจำเป็นต้องใช้ความระมัดระวัง เนื่องจากกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดภายใน 7 วัน เป็นกลุ่มที่ความรุนแรงของตัวโรคที่มากกว่า จึงมีข้อบ่งชี้ของการผ่าตัดเร่งด่วน ซึ่งความรุนแรงของโรคที่สูง มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่แย่งด้วย ซึ่งข้อบ่งชี้ที่พบบ่อยที่สุด คือ ลิ้นหัวใจรั่วรุนแรงและมีภาวะหัวใจล้มเหลว (*Severe valvular regurgitation and congestive heart failure*). โดยพบปัจจัยที่ทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี และโอกาสเสียชีวิตสูงขึ้นเมื่อติดตามไป 6 เดือน คือ การติดเชื้อ *Staphylococci* และภาวะความดันโลหิตต่ำ เนื่องจากมีการติดเชื้อในกระแสเลือด (*septic shock*) (19)

นายแพทย์ Fayad, G. และคณะ ในปี 2011 ได้ศึกษาถึงการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ 141 รายที่ต้องเข้ารับการผ่าตัดในขณะที่ยังอยู่ในระหว่างการให้ยาปฏิชีวนะซึ่งได้ให้นิยามผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า “ *active endocarditis* ” ตีพิมพ์ใน *The Journal of heart valve disease* เป็นการค้นข้อมูลย้อนหลัง 12 ปี เพื่อศึกษาว่า ในผู้ป่วยเยื่อหุ้มหัวใจติดเชื้อที่ผ่าตัดนั้น มีลักษณะผู้ป่วยอย่างไรที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาล และพบเพียงปัจจัยเดียวคือ การติดเชื้อในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียมอยู่เดิม การผ่าตัดจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นถึง 4.16 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ<sup>(20)</sup> ดังนั้น การตัดสินใจผ่าตัดในผู้ป่วยที่ติดเชื้อลิ้นหัวใจเทียม (*Prosthetic valve endocarditis*) จะต้องพิจารณาด้วยความระมัดระวังและรอบคอบก่อนที่จะส่งผู้ป่วยไปเข้ารับการผ่าตัด และ การให้ยาฆ่าเชื้อที่เพียงพอและเหมาะสมก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญ ควบคู่ไปกับการผ่าตัดเช่นกัน

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ได้กล่าวมา ทำให้ทราบถึงข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมา และยังมีอีกหลายแง่มุมที่ต้องการศึกษาเพิ่มเติม ขนาดของก้อนติดเชื้อ นั้นมีผลเพิ่มอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย รวมถึงชนิดของเชื้อ และโรคร่วมในผู้ป่วยก็มีผลเช่นกัน การรักษาด้วยการผ่าตัดเร็วในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนว่าลดอัตราการตาย แต่ มีข้อมูลที่สนับสนุนว่าลดภาวะแทรกซ้อนจากก้อนติดเชื้อแพร่กระจายได้อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเป็นผลให้ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทลดลงตามไปด้วย แต่อย่างไรก็ตาม การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจนั้นมีความเสี่ยงสูง โดยเฉพาะการผ่าตัดซ้ำในผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจเทียม การเลือกผู้ป่วยให้เหมาะสมจึงเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด เพื่อให้การรักษานั้นได้ผลดี และมีความเสี่ยงน้อยที่สุดได้ ดังที่จะได้ทำการศึกษาต่อไปในงานวิจัยนี้

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

*Retrospective study*

#### 3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

##### ประชากร(Population) และตัวอย่าง(Sample)

ประชากรที่นำมาศึกษา นำมาจากข้อมูลผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาฯ ที่เข้ารับการรักษาในช่วงเวลาที่กำหนดทุกราย ตามเกณฑ์การคัดเลือก ดังนี้

##### เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria) : กลุ่มศึกษา (Subject)

1. ผู้ป่วยที่มีตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
2. ได้รับการวินิจฉัยโรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ (*Infective endocarditis*) ด้วยเกณฑ์การวินิจฉัย *Modified Duke criteria (Definite Diagnosis)*
3. มีบันทึกข้อมูลรูปภาพหรือผลการตรวจทาง *echocardiogram* อย่างเป็นทางการซึ่งอาจเป็น *Transthoracic* หรือ *Transesophageal Echocardiogram*
4. เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ในรพ.จุฬาฯ ตั้งแต่ วันที่ 1 มกราคม 2008 ถึง วันที่ 31 กรกฎาคม 2013

##### เกณฑ์การคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

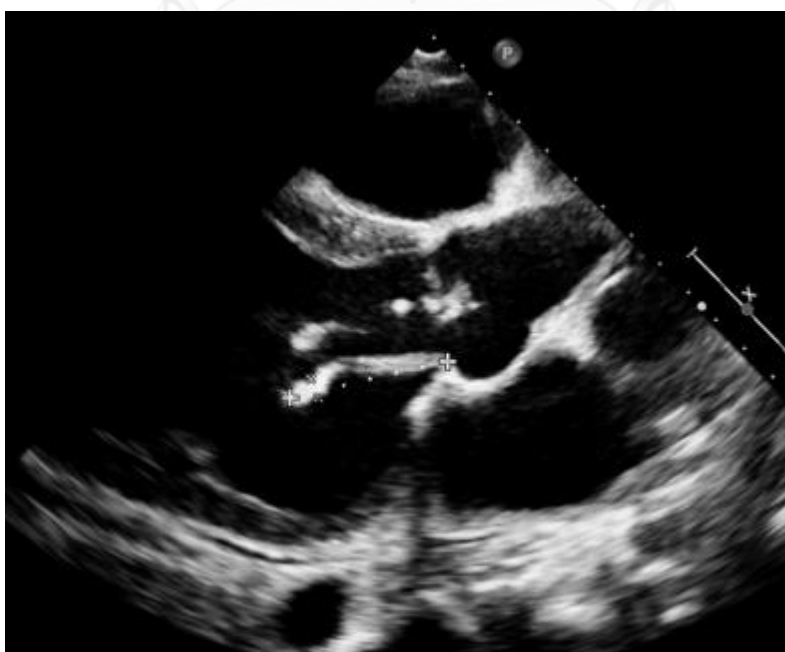
1. ก้อนที่ไม่ใช่ *vegetation*
2. ก้อนติดเชื้อในหัวใจด้านขวา
3. การวินิจฉัยไม่ชัดเจนตาม *Modified Duke criteria*
4. ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดอยู่ก่อน
5. ไม่สามารถย้อนดูภาพ *Echocardiogram* ได้ หรือ ภาพไม่ชัดเพียงพอ

### 3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

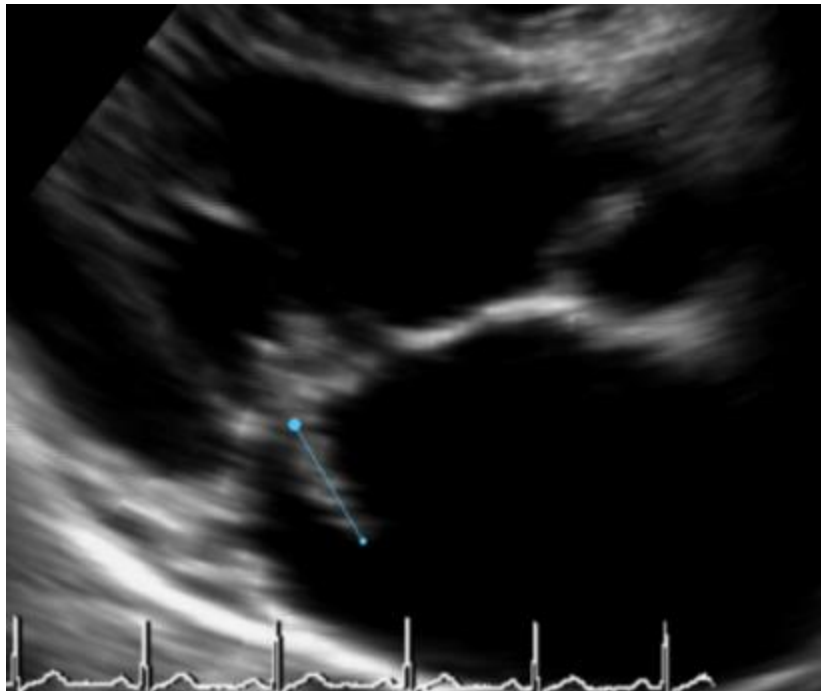
*Systemic embolization* ในการศึกษาที่มีความหมายจำเพาะถึง *Septic embolization* ซึ่งประกอบด้วยอาการและอาการแสดง ที่เกิดขึ้นจากการแพร่กระจายของก้อนติดเชื้อไปยังอวัยวะต่างๆในร่างกาย ทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆของร่างกาย โดยมุ่งเน้นศึกษาในส่วนอวัยวะสำคัญ เช่น สมอง หัวใจ ปอด ไต ม้าม ทางเดินอาหารแขน-ขาโดย ลักษณะอาการที่บ่งถึงว่ามีก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย จะมีลักษณะดังนี้คือ อาการเกิดขึ้นเฉียบพลัน ร่วมกับจากการตรวจพิเศษทางรังสีวิทยา(imaging) พบลักษณะที่ชวนสงสัยลิ่มเลือดอุดตัน หรือมีผลการตรวจชิ้นเนื้อยืนยัน และรวมไปถึงเส้นเลือดในสมองโป่งพอง(*mycotic aneurysm*) หรือมีเลือด ออกในสมอง ซึ่งมีผลการตรวจ CT angiogram หรือ 4-vessel angiogramยืนยันโดยนิยามดังกล่าวไม่รวมถึง อาการแสดงทางผิวหนัง หรือ embolism ที่ไม่มีอาการ

*Vegetation*คือ ก้อนซึ่งสะสมที่หัวใจหรือเยื่อหุ้มหัวใจหรือเยื่อหุ้มหัวใจสามารถถูกตรวจพบได้จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงของหัวใจทางหน้าอก หรือ จากการกลืนกล้องตรวจทางหลอดอาหาร(*transthoracic/ transesophageal echocardiogram*)

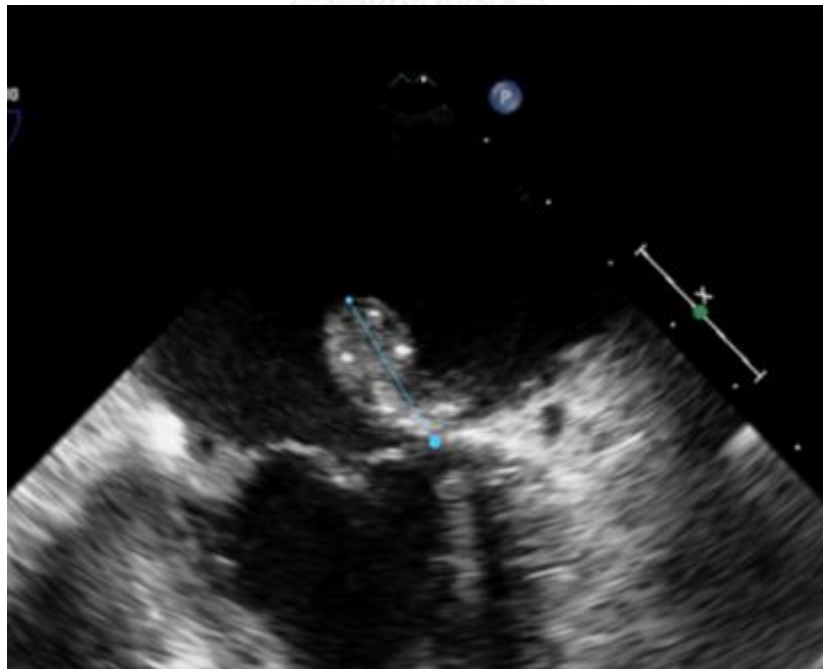
วิธีการวัดขนาดของก้อนติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ ใช้วิธีการวัดขนาดของก้อนในแนวที่ยาวที่สุด ดังรูปที่ 3-5



รูป 3 แสดงวิธีการวัดขนาดของก้อนติดเชื้อ ตามแนวนอน



รูป 4 แสดงวิธีการวัดขนาดของก้อนติดเชือกที่ลิ้นไมตรัล



รูป 5 วัดขนาดของก้อนติดเชือกจากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจทางหลอดอาหาร

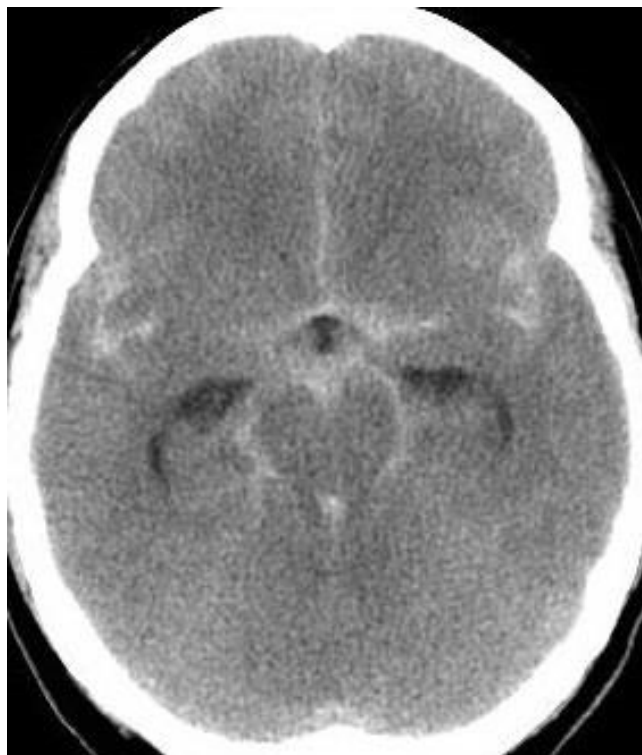


วิธีการวัด ผู้วัดทั้ง 2 คน จะทำการคัดเลือกภาพจากไฟล์ทั้งหมด โดยเลือกคลิปที่เห็นขนาดของก้อนติดเชื้อที่ใหญ่ที่สุด และใช้วิธีการเลื่อนภาพเคลื่อนไหวช้าๆจนได้ภาพที่เห็นก้อนติดเชื้อชัดเจน และทำการวัด จุดตั้งต้นจากลิ้นหัวใจที่ปกติ ไปจนถึงจุดที่ยาวที่สุด โดยทั้งนี้ หากพบว่า มีก้อนติดเชื้อจำนวนหลายก้อน จะทำการวัดขนาดของก้อนที่ยาวที่สุด เพียงค่าเดียว จากนั้นจึงนำผลที่ได้จากผู้วัด 2 คน มาเทียบกัน และ หากผลขัดแย้งกัน จะให้ตัดสินโดยผู้เชี่ยวชาญอีกท่านหนึ่ง แล้วจึงนำผลที่ได้ทั้งหมด มาหาค่า interobserver variability อีกครั้งหนึ่ง

สำหรับภาวะแทรกซ้อนชนิดเลือดออกในสมอง พบภาวะของ mycotic aneurysm และ rupture mycotic aneurysm ได้บ่อย ซึ่งอาการที่มาพบแพทย์ คือ ปวดศีรษะฉับพลัน และ หมดสติ ซึ่งได้แสดงผลการตรวจเพิ่มเติมทางรังสีวินิจฉัยไว้ดังรูปที่ 6-7



รูป 6 ภาพ cerebral angiogram แสดงลักษณะของ mycotic aneurysm



รูป 7 ภาพแสดงภาวะ subarachnoid hemorrhage ซึ่งเกิดจาก rupture mycotic aneurysm

### 3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง(Sample size)

เนื่องจากการวิจัย ต้องการหาความสัมพันธ์ของขนาดก้อนเวเจเทชั่นกับการเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย (systemic embolization) ดังนั้น จึงใช้วิธีการหาขนาดตัวอย่างจึงใช้วิธีการทางสถิติที่เรียกว่า sample size correlation single groups ซึ่งลักษณะของข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์เป็น categorical data นั่นคือขนาดของ เวเจเทชั่น แบ่งเป็น 2 กลุ่ม

<10 มิลลิเมตร กับ  $\geq 10$  มิลลิเมตร

สถิติที่ใช้คำนวณขนาดตัวอย่าง คือ Contingency coefficient

Defined as “ A slightly different measure of association , this is another chi square based measure of association, and one that also adjusts for different sample sizes”

$$C = \sqrt{\frac{X^2}{n+X^2}}$$

Degree of freedom = 1 , P-value = 0.01

Chi square (  $X^2$  ) = 6.635

Contingency coefficient (C) = 0.3

แทนสูตรในค่าข้างต้นได้ดังนี้

$$0.3 = \sqrt{\frac{6.635}{n + 6.635}}$$

$$n = 68$$

ดังนั้น ขนาดตัวอย่างการวิจัย กำหนดให้เป็นทั้งสิ้น 68 ราย แบ่งเป็นกลุ่มละ 34 ราย

### 3.5 วิธีดำเนินการวิจัย (Methodology)

1. ทำการสืบค้นประวัติผู้ป่วยทั้งข้อมูลช่วงที่นอนโรงพยาบาล (ผู้ป่วยใน) ย้อนหลังจากเวชระเบียน สืบค้นข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอก รวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลการตรวจทางรังสีวิทยา และผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของลิ้นหัวใจ ของผู้ป่วยในรพ.จุฬาฯ ตั้งแต่ 1 มกราคม 2008 ถึง 31 กรกฎาคม 2013  
ด้วยการวินิจฉัยตาม ICD-10-CM code I33.0 : acute and subacute infective endocarditis
2. สืบค้นข้อมูลผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ 2 มิติ ( 2D echocardiogram) จากข้อมูลภาพที่เก็บไว้ในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬาฯ
3. วัดขนาดของ vegetation ใหม่จากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลจุฬา (AGFA heart lab และฐานข้อมูล Xcelera) ซึ่งเป็นระบบปฏิบัติการที่ใช้อยู่ในโรงพยาบาลจุฬาฯในปัจจุบัน โดยผู้ประเมิน 2 คน เป็นอิสระต่อกันและวัดต่างเวลากัน ขนาดของเวจเจชันนั้นจะวัดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนโดยเลือกแนวการวัดที่ก้อนมีขนาดใหญ่ที่สุด จากนั้นนำขนาด vegetation ที่วัดได้ มาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้  
<10 mm, ≥ 10 mm
4. กรอกข้อมูลทั้งหมดใน case record form
5. คัดกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีผลตรวจ Echocardiogram อย่างเป็นทางการออกจากการศึกษา
6. นำข้อมูลวิจัยในรายที่ครบตามเกณฑ์มาวิเคราะห์ข้อมูลด้วย SPSS และ STATA

### 3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

รวบรวมข้อมูลจากประวัติเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษา ที่โรงพยาบาลจุฬาฯ

มีประวัติการรักษาในช่วงระยะเวลาที่กำหนด

ผู้รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล คือ ผู้วิจัย

ผู้วัดขนาดของ vegetation คือ ผู้วิจัย และ อาจารย์ประจำสาขา non-invasive หน่วยโรคหัวใจ และหลอดเลือด ภาควิชา อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยไม่ทราบผลการตรวจจากแฟ้มประวัติในขณะที่ทำการวัด

### 3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลจากการวัดขนาดก้อนติดยึดด้วย *echocardiogram* แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีขนาดของก้อนติดยึด มากกว่าเท่ากับ 10 มิลลิเมตร กับกลุ่มที่ขนาดของก้อนติดยึดเล็กกว่า 10 มิลลิเมตร

ทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะก้อนติดยึดแพร่กระจาย ด้วยวิธีการทางสถิติทดสอบ *Chi square* และ *Fisher's exact test* สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม จากนั้นนำปัจจัยที่มีแนวโน้มมีความสัมพันธ์กับ ผลลัพธ์ที่ต้องการ มาวิเคราะห์ต่อด้วย *logistic regression* โดยนำเสนอด้วย *odd ratio* , *95% CI* , *p value*

ประเมินค่า *Interobserver variability* โดยใช้ *Intraclass correlation coefficients (ICCs)*

## บทที่ 4

### การวิเคราะห์ข้อมูล

#### 4.1 ข้อมูลพื้นฐาน

จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามี โรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของ โรงพยาบาลจุฬา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2008 มีทั้งสิ้น 156 ราย เมื่อทำการคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา และสามารถย้อนดูข้อมูลภาพการตรวจทางคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจได้นั้น เหลือผู้ป่วยที่นำมาทำการวิเคราะห์ข้อมูล ทั้งหมด มี 61 ราย โดยแบ่งเป็น กลุ่มที่มีขนาดของก้อนติดเชื้อขนาดเล็ก คือ เล็กกว่า 10 มิลลิเมตร จำนวน 19 ราย และ กลุ่มที่มีขนาดของก้อนติดเชื้อขนาดใหญ่ คือ ตั้งแต่ 10 มิลลิเมตร ขึ้นไป จำนวน 42 ราย ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่นำมาทำการศึกษา 61 ราย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย คือ  $49 \pm 16$  ปี แบ่งเป็นผู้ป่วยชาย 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 57 อัตราการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ยต่อราย  $39 \pm 19$  วัน อาการที่นำไปให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ ที่พบบ่อยที่สุด คือ ไข้ จำนวน 54 ราย คิดเป็นร้อยละ 89 ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการจนถึงผู้ป่วยมาพบแพทย์ เฉลี่ย  $32 \pm 39$  วัน

ตรวจพบความผิดปกติของเสียงหัวใจที่พบได้บ่อยคือ เสียง systolic murmur ซึ่งพบได้ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย คือ 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 57 ส่วน diastolic murmur พบได้ 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 11 และมีผู้ป่วย 7 ราย ที่พบเสียงหัวใจผิดปกติทั้ง 2 ช่วง (systolic and diastolic murmur) จำนวนผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นลิ้นหัวใจรูมาติกอยู่เดิม มี 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 10 ส่วนผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจรั่วหรือตีบจากสาเหตุอื่นอยู่เดิม มี 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 8 ดังแสดง ตารางที่ 1

#### 4.2 ผลการตรวจเพิ่มเติม ผลเพาะเชื้อ และผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ

ผลการเพาะเชื้อจากเลือดของผู้ป่วยทั้ง 61 ราย แสดงใน ตารางที่ 2 พบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 ที่ไม่พบเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของ การติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ ส่วนชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุ จากการศึกษา พบว่า เชื้อ Viridan streptococci เป็นได้บ่อยที่สุด มีจำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 18 อันดับสองคือ Streptococcus agalactiae ซึ่งพบ 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 15 อันดับสามคือ Staphylococcus aureus พบได้ 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 13 รวมแล้วเชื้อทั้งสามชนิดนี้เป็นสาเหตุกว่าครึ่งหนึ่งของโรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจในผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬา

ผลการตรวจหัวใจด้วยเครื่องเสียงสะท้อนหัวใจ(Echocardiography) ปัจจุบัน วิธีการตรวจผ่านทางผนังทรวงอกด้านหน้า ยังคงมีความนิยมและนำมาใช้ในการวินิจฉัยความผิดปกติของลิ้นหัวใจ รวมถึงตรวจวินิจฉัยก้อนติดเชื่อในเยื่อหูหัวใจได้ดี

จากการศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยถึง 38 ราย คิดเป็นร้อยละ 62 ที่สามารถวินิจฉัย การติดเชื่อของเยื่อหูหัวใจได้ จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจทางผนังทรวงอกด้านหน้าเพียงอย่างเดียว (Transthoracic echocardiogram) อีก 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 38 ได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการ กลืนกล้องตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง(Transesophageal echocardiogram) เพื่อวินิจฉัยโรค

ผลการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ พบว่า ลิ้น ไมตรัล (Mitral valve) เป็นตำแหน่งที่พบ ก้อนติดเชื่อได้บ่อยที่สุดจากการศึกษานี้ พบถึง 38 ราย คิดเป็นร้อยละ 62 พบก้อนติดเชื่อที่ลิ้นเอออร์ติก (Aortic valve) 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 18 ส่วนกลุ่มที่พบก้อนติดเชื่อทั้งสองลิ้น คือ ลิ้นไมตรัล ร่วมกับลิ้นเอออร์ติก มีจำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 ส่วนในกลุ่มที่ติดเชื่อลิ้นหัวใจเทียม (Prosthetic valve endocarditis) มี 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 13 ดังแสดงในตารางที่ 1

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะก้อนติดเชื่อขนาดใหญ่เทียบกับกลุ่มที่ก้อนติดเชื่อขนาดเล็กนั้น ไม่มีความแตกต่างกันของลักษณะข้อมูลเบื้องต้น ดังแสดงในตารางที่ 2

ตาราง 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

Patient (N)	61
Age (year)	49 ± 16
Male gender	35 (57%)
Length of stay(days)	39 ± 19
Onset before hospitalization (days)	32 ± 39
Fever	54 (89%)
Systolic murmur	35 (57%)
Diastolic murmur	7 (11%)
Systolic and diastolic murmur	7 (11%)
Rheumatic heart disease	6 (10%)
Other valvular heart disease	5 (8%)
Hemoculture	
Viridan streptococci	11(18%)
Streptococcus agalactiae	9 (15%)
Staphylococcus aureus	8 (13%)
Streptococcus bovis	7 (11%)
Other subspecies of streptococci	4 (7%)
Enterococci	2 (3%)
Culture negative	12(20%)
Other	8 (13%)
Echocardiogram	
Transthoracic echocardiogram(TTE)	61 (100%)
Transesophageal echocardiogram (TEE)	23 (38%)
Location of vegetation	
Mitral valve	38 (62%)
Aortic valve	11 (18%)
Both mitral and aortic valve	12 (20%)
Prosthetic valve endocarditis	8 (13%)



ตาราง 2 ผลการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ก้อนติดเชื้อขนาดใหญ่ กับ ก้อนติดเชื้อขนาดเล็ก

Factor	VEG <10		VEG ≥ 10		P - value
	N	%	n	%	
SEX					
Male	9	47.37	26	61.9	0.29
Female	10	52.63	16	38.1	
AGE(year)					
<60	12	63.16	31	73.81	0.40
≥60	7	36.84	11	26.19	
VALVE					
Single	15	78.95	34	80.95	1.00
Both	4	21.05	8	19.05	
SYMPTOM					
CHF	3	15.79	12	28.57	0.35
Non CHF	16	84.21	30	71.43	
CULTURE					
Staphylococci	2	10.53	8	19.05	0.49
Other	17	89.47	34	80.95	
VALVE					
Mitral	11	57.89	27	64.29	0.93
Aortic	4	21.05	7	16.67	
Both	4	21.05	8	19.05	
VALVE TYPE					
Native	15	78.95	38	90.48	0.24
Prosthetic	4	21.05	4	9.52	

#### 4.3 ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ

วิเคราะห์กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย(Systemic embolization) มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 20 โดยผู้ป่วยทั้ง 12 รายนี้ เป็นภาวะแทรกซ้อนทางสมอง cerebral emboli ทั้งหมด พิจารณาแบ่งตาม ผลการตรวจพิเศษทางรังสีวิทยา พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนทางสมองชนิดขาดเลือด (Ischemic cerebrovascular disease) มี 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 10 มีภาวะแทรกซ้อนชนิดเลือดออกในสมอง (Hemorrhagic cerebrovascular disease) มี 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 5 และกลุ่มที่พบว่า เป็นฝีในสมอง (Brain abscess) มี 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 5

อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจ แบ่งเป็น 2 ระยะ คือ อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลมีจำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 10 และ อัตราการเสียชีวิตใน 6 เดือน พบว่า หลังจากที่ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล ไม่มีรายใดที่เสียชีวิตเมื่อติดตามไปในช่วง 6 เดือนแรก โดยการศึกษาี้สามารถเก็บข้อมูลการติดตามผู้ป่วยได้ครบ 6 เดือน ถึง 44 ราย คิดเป็นร้อยละ 80 ที่มาติดตามต่อเนื่องจากคลินิกผู้ป่วยนอก สาเหตุของอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล พบว่า มี 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 83 เสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (Septic shock) และอีก 1 ราย เสียชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด Ventricular tachycardia

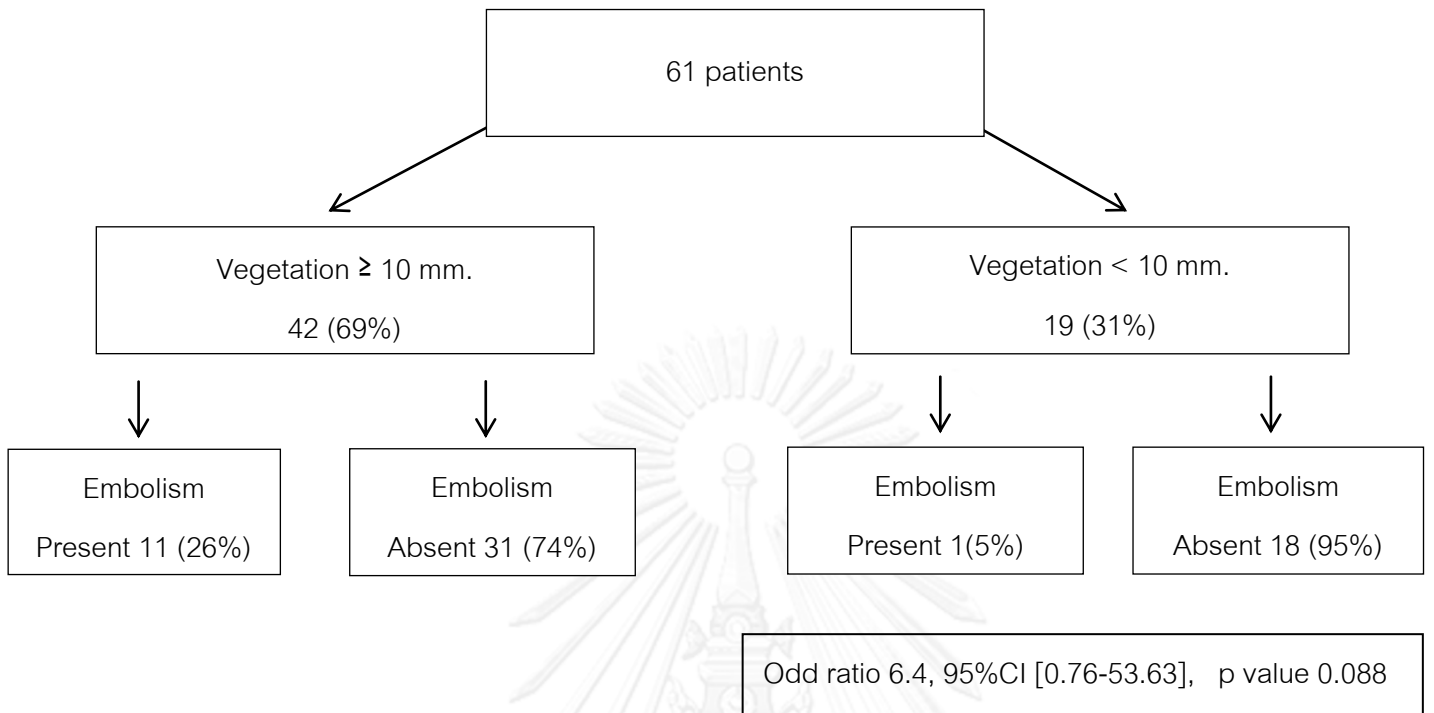
การผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจในการศึกษาี้ มีผู้ป่วย จำนวน 28 ราย คิดเป็นร้อยละ 46 ได้เข้ารับการผ่าตัดในขณะที่นอนโรงพยาบาล โดยเฉลี่ย ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาฆ่าเชื้อแล้ว  $19 \pm 14$  วัน ข้อบ่งชี้ของการผ่าตัด พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure) หรือ มีลิ้นหัวใจรั่วระดับปานกลางถึงรุนแรง(Moderate/Severe regurgitation) เป็นข้อบ่งชี้ที่พบบ่อยที่สุดของการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ในการศึกษาี้ มีจำนวน 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 89 อันดับสอง คือ ก้อนขนาดใหญ่กว่า 15 มิลลิเมตร จำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 18 ก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย จำนวน 4 ราย ร้อยละ 14 และ ฝีในเยื่อหุ้มหัวใจ จำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 10 ตามลำดับ ทั้งนี้ มีผู้ป่วยบางส่วน จำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 16 ที่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดมากกว่าหนึ่งข้อ มีผู้ป่วย 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 93 ที่ได้รับการผ่าตัดภายใน 6 สัปดาห์ และในจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทั้งหมด มี 1 รายที่เสียชีวิตจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ขนาดของก้อนติดเชื้อใหญ่มากกว่าเท่ากับ 10 มิลลิเมตร ได้รับการผ่าตัด 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 52 ซึ่งมีอัตราส่วนที่สูงกว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ก้อนติดเชื้อ มีขนาดเล็ก ซึ่งได้รับการผ่าตัด 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 32 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตาราง 3 Vegetation size , embolic event , mortality

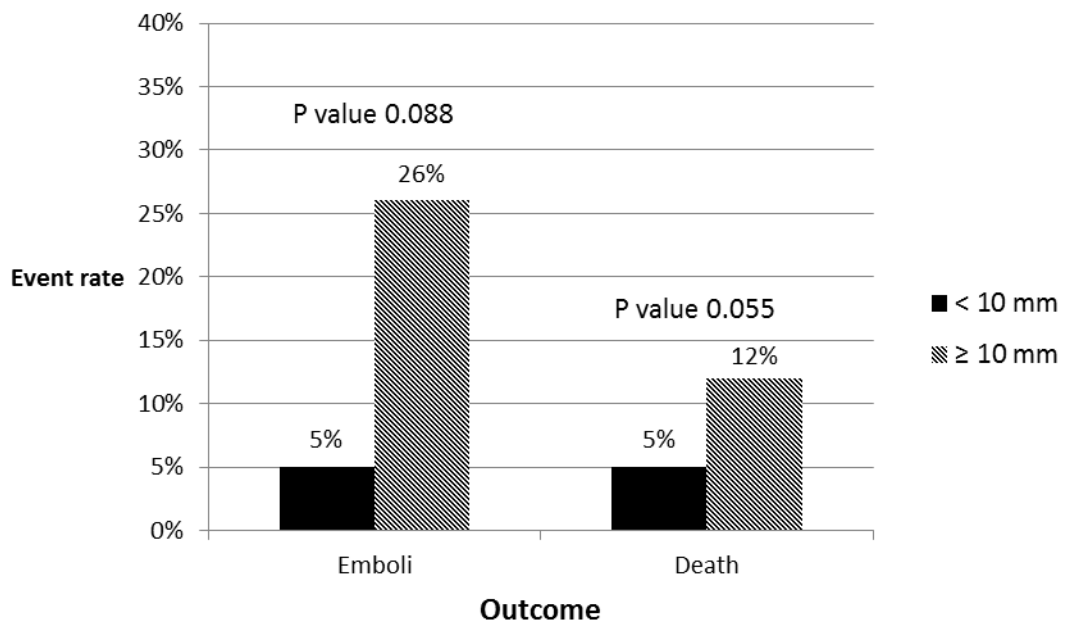
Vegetation size <10 mm	19 (31%)
Vegetation size ≥ 10 mm	42 (69%)
Presense of systemic emboli	12 (20%)
Ischemic cerebrovascular disease	6 (10%)
Hemorrhagic cerebrovascular disease	3 (5%)
Abscess	3 (5%)
Inhospital mortality	6 (10%)
Septic shock	5 (83%)
Ventricular tachycardia	1 (17%)
Additional mortality at 6 months	0 (0%)
6-month F/U at KCMH (n=55)	44 (80%)
2-month F/U at KCMH	47 (85%)
D/C by refer	8 (15%)
Surgery	28 (46%)
In patient with vegetation ≥ 10 mm (n=42)	22 (52%)
In patient with vegetation < 10 mm (n=19)	6 (32%)
Due to CHF, moderate/severe regurgitation	25 (89%)
Large vegetation (15 mm)	5 (18%)
Septic emboli	4 (14%)
Abscess	3 (10%)
Timing of surgery(days)	19 ± 14

#### 4.4 เปรียบเทียบอัตราการเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ก้อนติดเชื้อขนาดเล็ก (<10 มิลลิเมตร) และ ก้อนติดเชื้อขนาดใหญ่ (≥ 10 มิลลิเมตร)

แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม พบอัตราการเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย 26.1% ในกลุ่มที่ก้อนติดเชื้อขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิเมตร เทียบกับ 5.3% ในกลุ่มที่ก้อนติดเชื้อขนาดเล็กกว่า 10 มิลลิเมตร ดังแสดงในรูปที่ 8 ในกลุ่มผู้ป่วยโรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจที่ก้อนติดเชื้อมีขนาดใหญ่ มีอัตราการเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจายสูงกว่า กลุ่มที่ก้อนติดเชื้อมีขนาดเล็ก ประมาณ 6.4 เท่า ดังรูปที่ 9 แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยวิธีการทางสถิติแล้วพบว่าความแตกต่างที่เกิดขึ้น ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Odd ratio 6.4, 95%CI [0.76-53.63], p value 0.088)



รูป 8 แสดงผลจำนวนผู้ป่วยและผลการศึกษา primary outcome



รูป 9 อัตราการเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย อัตราการเสียชีวิต แยกตามขนาดก้อนติดเชื้อ

เมื่อทำการเปรียบเทียบปัจจัยต่างๆเทียบกัน ระหว่างกลุ่มที่เกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย และกลุ่มที่ไม่เกิด พบว่าไม่มีปัจจัยใดเลยที่ดูมีแนวโน้มสัมพันธ์กับอัตราการเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจายเพิ่มมากขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 4

อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยในการศึกษามีทั้งสิ้น 6 ราย ซึ่งเมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบกันแล้วพบว่า ขนาดของก้อนติดเชื้อที่ใหญ่กว่า 10 มิลลิเมตรนั้น ไม่ได้ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต (Odd ratio=2.43, 95%CI [0.26, 22.39] p value= 0.433)

ผู้ป่วยติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปี ขึ้นไป มีแนวโน้มเสียชีวิต มากกว่าอีกกลุ่มหนึ่งชัดเจน (mortality rate 4.7% ในกลุ่มที่อายุน้อยกว่า 60 ปี เทียบกับ 22% ในกลุ่มที่อายุตั้งแต่ 60 ปี ขึ้นไป คิดเป็น Odd ratio 5.9, 95%CI [0.97 – 35.52], p value 0.055)

สำหรับปัจจัยอื่นๆ ประกอบด้วย ผู้ป่วยที่มีภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจายเมื่อเทียบกับไม่มีภาวะดังกล่าว พบว่า อัตราการเสียชีวิต ไม่แตกต่างกัน (p value 0.588) วิเคราะห์ปัจจัยทางด้านเพศ พบว่าเพศชายและเพศหญิงมีอัตราการเสียชีวิต ไม่แตกต่างกัน (p value 1.0) อัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยที่ผลเพาะเชื้อขึ้นเป็น *Staphylococcus aureus* พบว่าไม่แตกต่างกันกับผู้ป่วยที่ผลเพาะเชื้ออื่นๆ (p value 0.577) เปรียบเทียบจำนวนครั้งที่ติดเชื้อกับอัตราการเสียชีวิต พบว่าไม่แตกต่างกัน (p value 1.0) เปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ Native เทียบกับติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจเทียมพบว่าไม่แตกต่างกัน (p value 0.173) สำหรับผู้ป่วย เบาหวาน พบว่า อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน (p value 0.588) ดังในตารางที่ 5

เมื่อคำนวณหาค่าเฉลี่ยของขนาดก้อนติดเชื้อเทียบกันระหว่างกลุ่มที่เกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจายและไม่เกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย พบว่า ขนาดเฉลี่ยคือ 19.4 mm และ 14.2 mm. ตามลำดับ

ตาราง 4 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย

Factor	Embolism (n=12)		Non – Embolism (N=49)		P - value
	N	%	N	%	
SEX					
Male	6	50	29	59.18	0.56
Female	6	50	20	40.82	
AGE(years)					
<60	9	75	34	69.39	1.00
≥60	3	25	15	30.61	
VALVE					
Single	9	75	40	81.63	0.60
Both	3	25	9	18.37	
SYMPTOM					
Non CHF	9	75	37	75.51	1.00
CHF	3	25	12	24.49	
HEMOCULTURE					
Staphylococci	3	25	7	14.29	0.40
Other	9	75	42	85.71	
VALVE					
Mitral	7	58.33	31	63.27	0.75
Aortic	2	16.67	9	18.37	
Both	3	25	9	18.37	0.69
VALVE TYPE					
Native	10	83.33	43	87.76	0.65
Prosthetic	2	16.67	6	12.24	
Diabetes mellitus					
Yes	1	8.33	11	22.45	0.43
No	11	91.67	38	77.55	
SURGERY					
Yes	6	50	22	44.9	0.75
No	6	50	27	55.1	

ตาราง 5 แสดงลักษณะการเปรียบเทียบผู้ป่วย 2 กลุ่ม ที่เสียชีวิต และ รอดชีวิต

Factor	Survive(N=55)		Death(n=6)		P - value
	N	%	n	%	
SEX					
Male	32	58.18	3	50	1.00
Female	23	41.82	3	50	
AGE(years)					
<60	41	74.55	2	33.33	0.06
≥60	14	25.45	4	66.67	
VEGETATION SIZE(mm)					
<10	18	32.73	1	16.67	0.66
≥10	37	67.27	5	83.33	
VALVE					
Single	44	80	5	83.33	1.00
Both	11	20	1	16.67	
SYMPTOM					
Non CHF	40	72.73	6	100	0.32
CHF at admission	15	27.27	0	0	
EMBOLI					
Yes	10	18.18	2	33.33	0.59
No	45	81.82	4	66.67	
HEMOCULTURE					
Staphylococci	10	18.18	0	0	0.58
Other	45	81.82	6	100	
VALVE TYPE					
Native	49	89.09	4	66.67	0.17
Prosthetic	6	10.91	2	33.33	
Diabetes mellitus					
Yes	10	18.18	2	33.33	0.59
No	45	81.82	4	66.67	
SURGERY					
Yes	27	49.09	1	16.67	0.21
No	28	50.91	5	83.33	

#### 4.5 ความเชื่อมั่นของการวัดขนาดของก้อนติดเชื้อ จากฐานข้อมูล Echocardiogram ด้วยโปรแกรม AGFA

ค่าความเชื่อมั่นของการวัดขนาดของก้อนติดเชื้อ ซึ่งทำการนำภาพของ Echocardiogram ที่เก็บไว้ในฐานข้อมูลของโรงพยาบาล โปรแกรมของ AGFA มาทำการวัดใหม่ โดยใช้เครื่องมือการวัดของโปรแกรม AGFA เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้วัด 2 ท่าน คือ ผู้วิจัย วัดเปรียบเทียบกับผู้เชี่ยวชาญด้าน Echocardiogram พบว่า ขนาดของก้อนติดเชื้อ เมื่อวัดจากแนวที่ก้อนมีขนาดยาวที่สุด และทำการเปรียบเทียบหาค่า interobserver variability ด้วยวิธี interclass correlation coefficients (ICCs) อยู่ที่ 91% (95%CI: 86%-95%) แปลผลได้ว่า ผู้วัด 2 ราย มีความใกล้เคียงกันของการวัดผล อยู่ที่ 91% ซึ่งมีแม่นยำสูง



## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนติดเชื้อ (Vegetation) ที่มีขนาดใหญ่ มากกว่าเท่ากับ 10 มิลลิเมตร มีโอกาสเกิดภาวะก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย (Systemic embolism) สูงขึ้น 6.4 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ขนาดของก้อนติดเชื้อ เล็กกว่า 10 มิลลิเมตร ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจฝั่งซ้าย (Left-sided infective endocarditis) โดยความแตกต่างดังกล่าว ยังไม่พบว่ามีความสำคัญทางสถิติ

ผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนติดเชื้อ (Vegetation) ที่มีขนาดใหญ่ มากกว่าเท่ากับ 10 มิลลิเมตร มีโอกาสการเสียชีวิต (Mortality) ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยกลุ่มที่ขนาดของก้อนติดเชื้อ เล็กกว่า 10 มิลลิเมตร

ผู้ป่วยติดเชื้อเยื่อหุ้มหัวใจที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปี ขึ้นไป มีแนวโน้มเสียชีวิตสูงขึ้น 5.9 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่อายุน้อยกว่า 60 ปี (mortality rate 22% ในกลุ่มที่อายุ 60 ปีขึ้นไป เทียบกับ 4.7% ในกลุ่มที่อายุน้อยกว่า 60 ปี แต่ยังไม่พบความแตกต่างทางสถิติ

#### 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้ แสดงให้เห็นถึงข้อมูลแนวโน้ม ว่าพบความสัมพันธ์ของการเกิดก้อนติดเชื้อแพร่กระจายที่เพิ่มขึ้น เมื่อขนาดของก้อนติดเชื้อใหญ่ขึ้น ตั้งแต่ 10 มิลลิเมตรขึ้นไป สอดคล้องกับการศึกษาของนายแพทย์ *Franck Thuny*, *Giovanni Disalvo* และคณะ(7,8) และเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาของนายแพทย์ *Deprele C.* และคณะ(11) ตามที่ได้กล่าวไว้จากการศึกษา *International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS)* ในปี 2009<sup>(2)</sup> พบว่าชนิดของเชื้อก่อโรคในการศึกษานี้ สอดคล้องกับข้อมูลความชุกที่ได้ทราบคือ เชื้อ streptococcus นั้นเป็นเชื้อที่พบได้บ่อยในทวีปเอเชียรวมถึงประเทศไทย พบว่าจะมีสัดส่วนของ Streptococcus group จากตารางแสดงผลคือ 51% ผู้ป่วยในการศึกษามีเพียง 38% ที่ได้รับการตรวจด้วย transesophageal echocardiogram เมื่อวิเคราะห์ผลด้วยวิธีการทางสถิติแล้วไม่สามารถพิสูจน์ว่ามีนัยสำคัญได้ แม้ว่าโอกาสการเกิดจะต่างกันอย่างชัดเจนเมื่อคำนวณเป็นอัตราส่วน ปัจจัยเรื่องจำนวน sample size เป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด ที่ไม่เพียงพอจะเห็นความแตกต่างทางสถิติ ผู้ป่วยที่ขนาดของก้อนติดเชื้อใหญ่ มีสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด เป็นจำนวนมากกว่า ทำให้

หลังจากผ่าตัดก้อนติดยึดออกไปแล้ว โอกาสที่จะเกิดก้อนติดยึดแพร่กระจายนั้น ก็จะลดลงไปด้วย ทำให้จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่ก้อนติดยึดขนาดใหญ่ เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าที่ควรจะเป็นหากไม่ได้ผ่าตัด อาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ผลการวิจัยนั้น ไม่แตกต่างกัน

ความสัมพันธ์ของขนาดก้อนติดยึดกับอัตราการเสียชีวิตนั้น ไม่สัมพันธ์กันโดยตรง คาดว่าเนื่องจากมีปัจจัยอื่นๆอีก ที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต ที่สำคัญกว่าขนาดของก้อนติดยึด เช่น ภาวะไตวาย ความรวดเร็วในการให้ยาปฏิชีวนะ หรือ ภาวะความดันต่ำ ซึ่งไม่ได้เก็บข้อมูลไว้ในการศึกษานี้ ทำให้ขนาดของก้อนติดยึดนั้น ไม่ส่งผลที่ชัดเจน ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ *Tischler, M.D.* และคณะ ปี 1997(16) ที่ได้กล่าวไว้ว่า ขนาดของก้อนติดยึดนั้นสัมพันธ์กับทั้งโอกาสก้อนติดยึดแพร่กระจาย และอัตราการเสียชีวิต แต่เนื่องจากการศึกษานี้ค่อนข้างเก่า ทำให้วิธีการรักษารวมถึงการดูแลประคับประคองมีความแตกต่างจากการรักษาในปัจจุบัน

อายุผู้ป่วยที่มากกว่าเท่ากับ 60 ปี มักจะมาพร้อมกับโรคร่วมที่มาก และ อาการที่มักไม่ชัดเจนเท่าคนอายุน้อย จึงเป็นปัจจัยที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น แต่ด้วยจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาที่เสียชีวิต มีจำนวนน้อย เพียง 6 ราย จึง ไม่เห็นความแตกต่างของผลการรักษา ซึ่งแนวโน้มของผลการศึกษานี้สอดคล้องกับนายแพทย์ *Marina Leitman* และคณะ ในปี 2012 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่อายุมาก มีโอกาสเสี่ยงที่จะเสียชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับแนวโน้มความสัมพันธ์ของขนาดก้อนติดยึดกับโอกาสการเกิดก้อนติดยึดแพร่กระจายนั้นพบว่าก้อนที่มีขนาดใหญ่มีแนวโน้มแพร่กระจายสูงขึ้น แต่ยังไม่ถึงนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ผลที่ออกมาขัดแย้งกับการศึกษาของนายแพทย์ *Marina Leitman* นั้นพบว่าขนาดของก้อนติดยึดนั้นไม่สัมพันธ์กับการติดยึดแพร่กระจาย แต่วิธีการวัดขนาดของก้อนติดยึดนั้น ในการศึกษาครั้งนี้ มีการวัดขนาดของก้อนติดยึดใหม่ทุกรายทำให้ผลที่ออกมา น่าจะเชื่อถือได้ในระดับหนึ่ง แต่สำหรับจำนวนประชากรในการศึกษาจะมีขนาดเล็กกว่า

### 5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา (Limitation)

อย่างไรก็ตาม การวิจัยครั้งนี้ มีข้อจำกัดอยู่หลายประการ เช่น ความครบถ้วนของข้อมูล เนื่องจากการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ผู้ป่วยบางราย ถูกคัดออกจากการศึกษา เนื่องจากไม่มีข้อมูลภาพการตรวจ echocardiogram ในระบบ AGFA ข้อจำกัดของข้อมูลในรายที่ทำ การส่งตัวผู้ป่วยกลับไปรักษาต่อ และไม่ได้กลับมาตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอก ทำให้ข้อมูลไม่ครบถ้วน อีกประการหนึ่ง ในศึกษานี้ มีผู้ป่วยเพียง 38% ที่ได้รับการตรวจด้วย Transesophageal echocardiogram โดยมักเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่การวินิจฉัยด้วยการตรวจ transthoracic echocardiogram ยังให้ข้อมูลที่ไม่ชัดเจน ทำให้ขนาดของก้อนติดยึดที่ได้จากการมองจากมุมทางด้านหลอดอาหารเทียบกับการมองผ่านผนังหน้าอกนั้นอาจมีความแตกต่างกันบ้าง ในผู้ป่วยกลุ่ม

ที่อาการหนักมาก ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ หรือ ภาวะซีพจรไม่คงที่ จะมีข้อมูลเฉพาะเครื่อง portable echocardiogram ซึ่งไม่ได้เก็บไว้ในฐานข้อมูลของโรงพยาบาล ทำให้ถูกตัดออกจากการศึกษาไปโดยปริยาย โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าโดยทั่วไป ทำให้ผลการศึกษานี้ ที่มีอัตราการเสียชีวิต 10% อาจน้อยกว่าข้อมูลที่ควรจะเป็น

การวินิจฉัย ภาวะแทรกซ้อนจากก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย จากผลการศึกษาพบเฉพาะผู้ป่วยที่มีก้อนติดเชื้อแพร่กระจายไปยังสมอง ไม่พบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น เกิดจากที่มีผู้ป่วยบางส่วนที่ก้อนติดเชื้อแพร่ไปยังอวัยวะอื่น เช่น ม้ามขาดเลือด ( splenic infarction ) แต่ได้ถูกตัดออกจากการศึกษาเนื่องจาก ไม่มีภาพผลการตรวจในระบบฐานข้อมูลโรงพยาบาล ในส่วนของภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อแพร่กระจายไปยังสมอง ของการศึกษานี้ ผู้ป่วยทุกรายจะต้องมีการตรวจ CT scan หรือ MRI เพื่อยืนยันการวินิจฉัย แต่อย่างไรก็ตาม ในรายที่มีความเสี่ยงของ atherosclerosis สูงหรือในรายที่เป็น atrial fibrillation อยู่ จะพบข้อจำกัดในบางราย ที่แยกได้ยากว่า ภาวะสมองขาดเลือดที่พบ เป็นจากก้อนติดเชื้อแพร่กระจาย(Cerebral emboli) หรือเป็นจากเส้นเลือดสมองตีบของผู้ป่วยเอง (Thrombosis) ส่วนผู้ป่วยที่พบเลือดออกในสมอง ชนิด subarachnoid hemorrhage บางรายไม่ได้รับการทำ 4 vessel angiogram ต่อ เพื่อหาว่า มี mycotic aneurysm หรือไม่ ทำให้การวินิจฉัยสาเหตุของเลือดออกในสมองนั้น ใช้หลักของความน่าจะเป็น นับผู้ป่วยที่มีลักษณะดังกล่าวว่ามีภาวะแทรกซ้อน systemic embolism ซึ่งนับเป็นข้อจำกัดหนึ่งของการศึกษา

#### 5.4 สรุปผลการศึกษา

ข้อมูลของขนาดก้อนติดเชื้อที่วัดได้จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ เมื่อพบขนาดของก้อนติดเชื้อที่ใหญ่ จะมีประโยชน์ช่วยบ่งถึงแนวโน้มที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงขึ้น แต่ไม่ได้เป็นเพียงปัจจัยเดียวที่จะนำมาตัดสินใจการรักษา ยังคงต้องอาศัยข้อมูลอื่นๆเช่นอาการของผู้ป่วย ระดับความรุนแรงของลิ้นหัวใจที่ตีบหรือรั่วมาวิเคราะห์ร่วมด้วย ขนาดของก้อนติดเชื้อไม่ได้เป็นปัจจัยที่สำคัญที่จะพยากรณ์ถึงอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในขณะที่ปัจจัยด้านอายุ โดยเฉพาะผู้ป่วยอายุ 60 ปีขึ้นไป จะมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่า

## 5.5 ข้อเสนอแนะ

การศึกษาดังกล่าวเป็นเพียงการศึกษาเบื้องต้นเพื่อแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของปัจจัยด้านขนาดของก้อนติตเชื้อ ซึ่งทำให้เห็นถึงแนวโน้มของการภาวะแทรกซ้อนเมื่อขนาดของก้อนติตเชื้อใหญ่ แต่ด้วยปัจจัยของจำนวนผู้ป่วยยังน้อย ในอนาคตหากมีการศึกษาจำนวนผู้ป่วยที่มากพอ และมีการเก็บข้อมูลที่เป็นระบบขึ้นกว่าเดิม จึงเป็นสิ่งสำคัญยิ่งที่จะนำไปสู่ผลการรักษาที่แม่นยำ โดยเฉพาะหากสามารถทำการรักษาเก็บข้อมูลผู้ป่วยแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าได้ และ รวมถึงหากสามารถทำการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยใช้ผู้ตรวจท่านเดิมได้ เราอาจจะสามารถวิเคราะห์ผลได้แม่นยำขึ้นอีก อาจสามารถพัฒนาต่อไปอีก โดยนำปัจจัยที่มีผลทั้งหมด มาทำเป็น risk stratification score เพื่อนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยโดยเป็นข้อมูลของประชากรไทยเอง และเพื่อแยกกลุ่มผู้ป่วยที่ก้อนขนาดใหญ่ ที่สมควรจะได้รับการผ่าตัดก่อนที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากก้อนติตเชื้อแพร่กระจายต่อไปในอนาคตได้

อีกประการหนึ่งที่มีผลต่อการรักษาและมีผลต่อค่าใช้จ่ายของการรักษาผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มหัวใจติตเชื้อ คือ หากเราสามารถจำแนกผู้ป่วยว่า รายใดที่ปลอดภัย และมีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน จะสามารถนำไปสู่การนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่สั้นลง โดยแบ่งว่าผู้ป่วยว่า รายใด สามารถให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้เร็ว เพื่อลดภาระค่าใช้จ่าย จากการนอนโรงพยาบาลต่อไป

## รายการอ้างอิง

1. Millaire A, Leroy O, Gaday V, de Groote P, Beuscart C, Goullard L, et al. Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1997;18:677-84.
2. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG Jr, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009;169:463-73.
3. Pachirat O, Kiatchosakun S, Chetchotisakd P, Tantisirin C, Limwattananon S, Limwattananon J. Effect of changes in diagnosis and management of active infective endocarditis on the clinical outcome at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005;88:498-504.
4. Chaiwarith R, Jeenapongsa S, Sirisanthana T. Infective endocarditis at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital, 2002-2003. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2006;23:75-81.
5. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394-434.
6. Taylor J. The 2009 ESC Guidelines for management of infective endocarditis reviewed. *Eur Heart J* 2009;30:2185-6.
7. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos JF, Pergola V, Rosenberg V, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005;112:69-75.
8. San Roman JA, Lopez J, Vilacosta I, Luaces M, Sarria C, Revilla A, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007;120:369 e1-7.
9. Nunes MC, Gelape CL, Ferrari TC. Profile of infective endocarditis at a tertiary care center in Brazil during a seven-year period: prognostic factors and in-hospital outcome. *Int J Infect Dis* 2010;14:e394-8.

10. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, Kuniholm EF, Fowler VG Jr, Engemann J, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004;109:1745-9.
11. Deprele C, Berthelot P, Lemetayer F, Comtet C, Fresard A, Cazorla C, et al. Risk factors for systemic emboli in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:46-53.
12. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992;13:446-52.
13. Leitman M, Dreznik Y, Tyomkin V, Fuchs T, Krakover R, Vered Z. Vegetation size in patients with infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:330-8.
14. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, Sarria C, Ronderos R, Fernandez C, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1489-95.
15. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28:1155-61.
16. Tischler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:562-8.
17. Kim DH, Kang DH, Lee MZ, Yun SC, Kim YJ, Song JM, et al. Impact of early surgery on embolic events in patients with infective endocarditis. *Circulation* 2010;122:S17-22.
18. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, Sun BJ, Kim DH, Yun SC, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012;366:2466-73.
19. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Outcome of patients requiring valve surgery during active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1564-9.
20. Fayad G, Leroy G, Devos P, Hervieux E, Senneville E, Koussa M, et al. Characteristics and prognosis of patients requiring valve surgery during active infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2011;20:223-8.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## Case Record Form

Relationship Between Vegetation Size and Systemic Embolizationin Patient with Left-sided Infective Endocarditis

CRF No. ....

## 1. Baseline character

Age: .....years  1.Male  2.Female

Duration of hospitalization ..... days

## 2. Clinical parameter

**Presentation symptom** onset ..... days

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 1.fever                          | <input type="checkbox"/> 2.Myalgia , Arthralgia |
| <input type="checkbox"/> 3.Weakness                       | <input type="checkbox"/> 4.Chest pain           |
| <input type="checkbox"/> 5.CHF                            | <input type="checkbox"/> 6.Heart block          |
| <input type="checkbox"/> 7.abnormal heart sound( murmur ) | <input type="checkbox"/> 8.Others .....         |

**Underlying conditions**

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> 1.Diabetes mellitus             | <input type="checkbox"/> 2.Renal impairment        | <input type="checkbox"/> 3.Chronic liver disease |
| <input type="checkbox"/> 4.congenital heart disease      | <input type="checkbox"/> 5.Rheumatic heart disease | <input type="checkbox"/> 6.COPD                  |
| <input type="checkbox"/> 7.HIV                           | <input type="checkbox"/> 8.Atrial fibrillation     | <input type="checkbox"/> 9.Pregnancy             |
| <input type="checkbox"/> 10.Previous IE                  | <input type="checkbox"/> 11.Dyslipidemia           | <input type="checkbox"/> 12.Autoimmune disease   |
| <input type="checkbox"/> 13.Coronary artery disease      | <input type="checkbox"/> 14.Malignancy             |  |
| <input type="checkbox"/> 15.Preexisting valvular disease | <input type="checkbox"/> 16.others.....            |  |

**Physical examination**

- |                 |                                       |  |  |
|-----------------|---------------------------------------|--|--|
| Murmur          | <input type="checkbox"/> 0.No         | <input type="checkbox"/> 1.Systolic                    |  |
|                 | <input type="checkbox"/> 2.Diastolic  | <input type="checkbox"/> 3.Both systolic and diastolic |  |
| Crepitation     | <input type="checkbox"/> 0.No         | <input type="checkbox"/> 1.Yes                         |  |
| Peripheral sign | <input type="checkbox"/> 0.No         | <input type="checkbox"/> 1.Clubbing finger             | <input type="checkbox"/> 2.Splinter hemorrhage |
|                 | <input type="checkbox"/> 3.Osler node | <input type="checkbox"/> 4.Janeway lesions             | <input type="checkbox"/> 5.Roth's spots        |



3. **Blood culture**  0.No growth  1.Methicillin resistant  
*S.aureus(MRSA)*
- 2.Methicillin susceptible *S.aureus(MSSA)*  3.*Streptococcus pyogenase*
- 4.*Streptococcus agalactiae*  5. *Enterococcus spp.*
- 6.*Streptococcus bovis*  7. *Viridians Streptococci*
8. *Streptococcus intermedius*  9.*Streptococcus constellatus*
- 10.*Streptococcus suis*  11.*Streptococcus Gr.G*
- 12.*Coagulase negative Staphylococci*  13.Others .....

Bottle of positive blood culture  1  2  3  4 bottles

**Confirmed Pathological diagnosis**  1.Yes  2.No  0=No Pathological result

**Echocardiography**

1.Transthoracic echo  2.Transesophageal echo

Valve involved  1.mitral valve  2.aortic valve  3.Both mitral and aortic valves

Type of involved valve  1.native valve  2.mechanical prosthesis  3.bioprosthesis

Vegetation size ..... mm.

**Complication**  1.moderate/severe valvular regurgitation

2.moderate/severe valvular stenosis

3.Perforation to .....  4.Abscess

5.Prosthetic valve dysfunction  6.Pseudoaneurysm

**Systemic embolization**  0.No  1.Yes

**TYPE**  1.Ischemic  2.Hemorrhagic  3.Abscess

**Presentation**  1.Alteration of conscious  2.Convulsion

3.Headache  4.Weakness  5.Others.....

**Imaging evidence of mycotic aneurysm/Subarachnoid hemorrhage**  0.No  1.Yes

**Detection modality of embolism**  1.CTscan  2.MRI  3.Both CT and MRI

4.Angiogram

**Surgery**  0.No  1.Yes

timing of surgery after treatment ..... days

- Indication**  1.CHF or Severe regurgitation  2.septic emboli to .....
- 3.Persistent fever  4.Prosthetic valve dysfunction
- 5.abscess  6.Infected cardiac device
- 7.Large vegetation

**Discharge status**  1.Survive  2.Death

F/U at OPD ..... months

**Event during F/U**  0.No  1.Emboli  2. Death



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นาย อาสา พิชญ์ภพ

วัน เดือน ปี เกิด 26 กรกฎาคม 2527 ภูมิลำเนา จังหวัด กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและทำงาน

2545-2550 แพทยศาสตร์บัณฑิต เกียรตินิยม

จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2551 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลศรีนครินทร์

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

2552-2554 วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์

จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

2555-ปัจจุบัน ศึกษาต่อเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสมาคมแห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสภา

CHULALONGKORN UNIVERSITY



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**