

การศึกษาลักษณะ และ ความชุก ของกลุ่มอาการตับ-ปอด โดยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ  
ร่วมกับการฉีดน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำและทำให้เกิดฟองอากาศ  
ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นาย สมคิด เวชวิศาลสัมฤทธิ์

## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

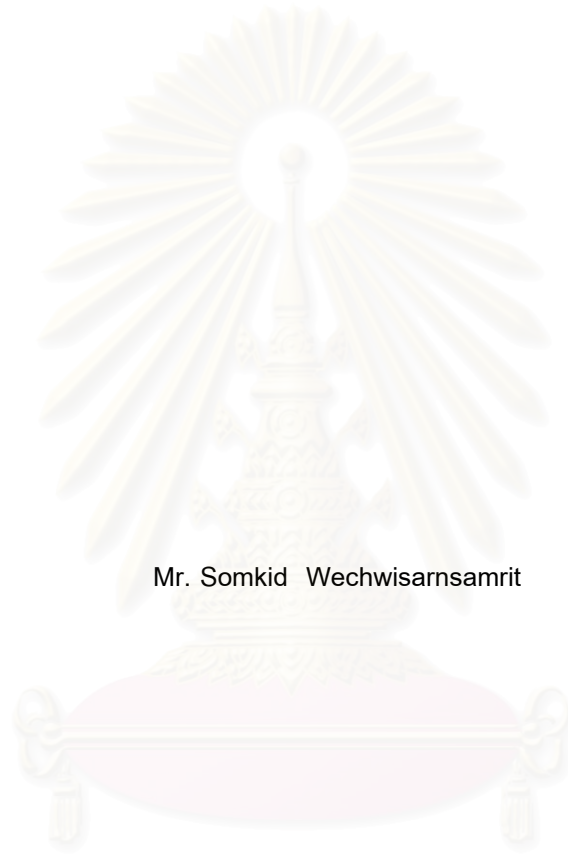
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-14-3834-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF HEPATOPULMONARY SYNDROME  
DETECTED BY CONTRAST ECHOCARDIOGRAPHY IN CIRRHOTIC PATIENTS  
IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL



Mr. Somkid Wechwisarnsamrit

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 974-14-3834-6



สมคิด เวชวิศาลสัมฤทธิ์ : การศึกษาลักษณะ และ ความชุก ของกลุ่มอาการตับ-ปอด โดยคลื่นเสียงสะท้อน หัวใจร่วมกับการฉีดน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำและทำให้เกิดฟองอากาศ ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ (PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF HEPATOPULMONARY SYNDROME DETECTED BY CONTRAST ECHOCARDIOGRAPHY IN CIRRHOTIC PATIENTS IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL) อ. ที่ปรึกษา : อ. นพ. จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์ ; 61 หน้า. ISBN 974-14-3834-6.

ที่มาของงานวิจัย: ภาวะ hepatopulmonary syndrome (HPS) ซึ่งพบในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรัง เช่นโรคตับแข็ง ที่พบว่ามีความ hypoxemia ( $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ ) หรือ  $\text{AaDO}_2$  มากกว่า 20 mmHg และมีภาวะของ intrapulmonary dilatation ผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาความชุก และ ลักษณะอาการทางคลินิกของกลุ่มอาการตับ-ปอด ในผู้ป่วยโรคตับแข็งโดยการทำให้ CTTE ในผู้ป่วยโรคตับแข็งในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วัตถุประสงค์: 1. เพื่อศึกษาความชุก และ ลักษณะอาการทางคลินิกของกลุ่มอาการตับ-ปอด ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง โดยการตรวจจذبฟองอากาศด้วยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (CTTE) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการดำเนินการ: เพื่อศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น cirrhosis ที่เข้ารับการรักษที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 64 ราย นำมาเจาะ arterial blood gas และ หาภาวะของ intrapulmonary vascular dilatation โดยการทำให้ contrast echocardiography ทุกราย

ผลการศึกษา: ผู้เข้ารับการศึกษทั้งหมดเป็นผู้ป่วยโรคตับแข็งจำนวน 64 คน เป็นเพศชาย 31 คน เพศหญิง 33 คน โดยมีอายุเฉลี่ย  $54.1 \pm 11.4$  ปี สาเหตุของโรคตับแข็งที่เข้ารับการศึกษามากที่สุดคือ HBV 21 ราย (32.8%); Child Pugh Classification คือ Child-Pugh class A 17 คน (26.6%), class B 21 คน (32.8%) และ Child-Pugh Class C 26 คน (40.6%); CTTE positive และ negative ตามChild-Pugh Classification ผลคือ Child-Pugh Class A positive (TTE) 4 คน (23.5%), Child-Pugh Class B 10 คน (47.6%) และ Child-Pugh Class C 19 คน (73%) และมีภาวะของ HPS โดยพบทั้งหมด 42.2 % โดย จะพบความชุกมากที่สุดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child -Pugh class C มีผลบวกถึง 53.8 % รองลงมาคือ โรคตับแข็ง Child-Pugh class B 43% และ Child-Pugh class A 23.5 % ตามลำดับ และ ลักษณะอาการคือมี Child Pugh Class C, น้ำในช่องท้อง, ภาวะ hepatic encephalopathy ค่าของ INR ที่สูง และ  $\text{AaDO}_2$  มากกว่า 20 มม.ปรอท มาร่วมในการวินิจฉัย และไม่ขึ้นกับ อายุ เพศ สาเหตุของโรค HPS  $\text{PaO}_2$  ที่มากกว่า หรือ น้อยกว่า 70 มม.ปรอท ระดับอัลบูมิน ระดับบิลิรูบิน ระดับcreatinine MELD score

สรุป : ภาวะกลุ่มอาการตับ-ปอด ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากการทำให้ CTTE ที่ positive จะพบมากที่สุดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh class C น้ำในช่องท้อง, ภาวะ hepatic encephalopathy ค่าของ INR ที่สูง และ  $\text{AaDO}_2$  มากกว่า 20 มม.ปรอท มาร่วมในการวินิจฉัยภาวะ HPS โดยไม่มีนัยสำคัญทางของ อายุ เพศ สาเหตุของโรค  $\text{PaO}_2$  ที่มากกว่า หรือ น้อยกว่า 70 มม.ปรอท ระดับอัลบูมิน ระดับบิลิรูบิน ระดับcreatinine MELD score ไม่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ HPS

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิติ.....วิมล เวชวิศาลสัมฤทธิ์  
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ปีการศึกษา.....2548.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



# # 477 47889 30 : MAJOR MEDICINE (CARDIOLOGY)

KEY WORDS : HEPATOPULMONARY SYNDROME / CIRRHOSIS / CONTRAST  
ECHOCARDIOGRAPHY

SOMKID WECHWISARSAMRIT : PREVALENCE AND CHARACTERISTIC OF  
HEPATOPULMONARY SYNDROME DETECTED BY CONTRAST ECHOCARDIOGRAPHY  
IN CIRRHOTIC PATIENTS IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL : THESIS  
ADVISOR : JAKKAPAN CHAIPROMPRASIT, M.D., THESIS CO-ADVISOR : PIYAWAT  
KOMONMIT, M.D. 61 pp. ISBN ISBN 974-14-3834-6.

**Background** : Hepatopulmonary syndrome(HPS) had been defined by chronic liver diseases (eg.cirrhosis), condition of hypoxemia or high AaDO<sub>2</sub> (> 20 mmHg) with intrapulmonary dilatation. Cirrhotic patients with HPS was increased mortality rate compared with those without HPS. We studied to evaluated the prevalence and characteristics of HPS detected by contrast echocardiography in cirrhotic patients in King Chulalongkorn Memorial Hospital.

**Method** : 64 cirrhotic patients (M:F=31:33,median age 54 years,( range 14-77) with cirrhosis patients(Child-Pugh class A:B:C=17:21:26). Their Intrapulmonary dilatation status was evaluated using contrast echocardiography and arterial blood gas analysis.

**Result** : 64 cirrhotics patients , 32 patients (56.7%) a positive contrast echocardiogram. Significant intrapulmonary dilatation detected by contrast echocardiography was found in 19/26 (73 %) of Child- Pugh class C, 10/21 (47.6%) of class B and 4/17 ( 23.5 %) of class A. No significant difference in prevalence of Intrapulmonary dilatation was seen according to age, sex and PaO<sub>2</sub>.

**Conclusion** : The HPS detected by CTTE in cirrhotic patients were high prevalence in Child-Pugh C, ascites, hepatic encephalopathy, INR and high A-a PO<sub>2</sub> , no significant difference in prevalence of HPS was seen according to age, sex, cause, total bilirubin , albumin level and PaO<sub>2</sub> > / < 70 mmHg.

Department .....Medicine..... Student's signature Somkid Wechwisarsamrit  
Field of study.....Medicine..... Advisor's signature Jakkapan Chaipromprasit  
Academic year.....2005..... Co-advisor's signature P. Komonmit

## กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ อาจารย์ นายแพทย์ จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์ และ อาจารย์ นายแพทย์ ปิยะวัฒน์ โกมลมินท์ ซึ่งท่านเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ช่วยให้คำแนะนำปรึกษาตลอดจนช่วยผลักดันการทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จ ขอขอบพระคุณอาจารย์ในหน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดทุกท่าน ที่ได้กรุณาให้การเสนอแนะ ให้นำแนวทาง, การแก้ไขตั้งแต่การนำเสนอหัวข้องานวิจัย, โครงร่างวิทยานิพนธ์, ตลอดจนให้ความกรุณาตรวจสอบวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ตั้งแต่เริ่มเขียนจนเสร็จสิ้นสมบูรณ์

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา แพทย์หญิง สกฤณา อุษณวสิน เจ้าหน้าที่ในหน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด (คุณ นริศรา ไสรัจจะ, คุณสุนิภา ม่วงเมือง, คุณพนมมา งามงอน, คุณชลอ คณา) และขอบคุณเพื่อน ๆ ที่เป็นกำลังใจให้แก่ผู้วิจัยเสมอมา และสุดท้าย ข้าพเจ้าขอขอบคุณพระคุณผู้ปวยทุกท่านที่ได้กรุณาสละเวลาให้ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาและเก็บข้อมูล



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
คำย่อ.....	ญ
บทที่	
1  บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
2  ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
3  วิธีดำเนินการ.....	30
คำถามการวิจัย.....	30
คำถามหลัก.....	30
คำถามรอง.....	30
วัตถุประสงค์.....	31
สมมุติฐานของการวิจัย.....	31
กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	31
รูปแบบการวิจัย.....	33
ระเบียบวิธีการวิจัย.....	33
การวิเคราะห์ทางสถิติ.....	35
ปัญหาทางจริยธรรม.....	36
ข้อจำกัดการวิจัย.....	36
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	36
อุปสรรคและมาตรการการแก้ไข.....	38
4  ผลการวิจัย.....	39
5  อภิปรายผลการวิจัย.....	46
6  สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	49

	หน้า
รายการอ้างอิง.....	50
ภาคผนวก.....	61
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	61



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1.	แสดง Child-Pugh Classification.....	4
2.	แสดงความแตกต่างของ HPS และ portopulmonary HT.....	8
3.	แสดงการเปรียบเทียบ intracardiac shunt (ICS) และ intrapulmonary shunt (IPS).....	21
4.	แสดงข้อมูลพื้นฐาน.....	39
5.	แสดงผล positive และ negative contrast echocardiography แบ่งตาม Child-Pugh classification.....	40
6.	การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มี positive และ negative contrast echocardiography เปรียบเทียบกับ shunt.....	41
7.	แสดงผลภาวะ Hepatopulmonary syndrome ตาม Child-Pugh classification...	42
8.	แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่าง clinical characteristic และ CTTE.....	43
9.	แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่าง clinical characteristic และ CTTE.....	44
10.	แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่าง clinical characteristic และ CTTE ( multivariation)..	45

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญรูป

ภาพที่	หน้า
1. Evolution of Hepatic Encephalopathy.....	5
2. แสดงเปรียบเทียบpulmonary capillary ในคนปกติ และภาวะ hepatopulmonary syndrome.....	10
3. แสดง pathophysiology ใน cirrhosis.....	11
4. แสดง pathophysiology ของ HPS ที่มีภาวะ imbalance ของ vasodilators กับ vasoconstrictors.....	12
5. แสดง normal endothelial cell.....	14
6. แสดง endothelial cell ใน HPS.....	15
7. แสดง เปรียบเทียบ median survival time ของผู้ป่วยที่มี และ ไม่มี ภาวะ Hepatopulmonary syndrome.....	17
8. แสดง เปรียบเทียบ median survival time ของผู้ป่วยที่มี และ ไม่มี ภาวะ Hepatopulmonary syndrome ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh class C.....	18
9. แสดง CTTE แบบ delayed microbubble ที่ left heart chamber.....	20
10. แสดงเปรียบเทียบการรักษา และ ไม่ได้รักษาด้วยการทำ liver transplantation ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี และ ไม่มี ภาวะ HPS.....	23

## คำย่อ

AaDO <sub>2</sub>	Alveolar-arterial difference in gas pressure of oxygen
CTTE	Contrast transthoracic echocardiography
eNOS	endothelial nitric oxide synthase
ET-1	Endothelial-1
ETA receptor	Endothelial A receptor
ETB receptor	Endothelial B receptor
HPS	Hepatopulmonary syndrome
IAS	Interatrial septum
ICS	Intracardiac shunt
IPD	Intrapulmonary dilatation
IPS	Intrapulmonary shunt
IVS	Interventricular septum
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
NO	Nitric oxide
OLT	Orthotopic liver transplantation
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย (Background and Rationale)

ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังเช่น โรคตับแข็ง เป็นโรคที่มีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดกับหลายอวัยวะและมีผลต่อการดำรงชีวิต โดยเฉพาะภาวะเหนื่อย หรือ Hypoxemia ที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทำงานได้ โดยภาวะ hypoxemia นี้มีหลายสาเหตุ เช่น ภาวะน้ำในช่องท้อง (ascites) ทำให้เพิ่มความดันในช่องปอด และ ช่องท้อง และ ที่มักพบร่วมด้วยคือ Hepatopulmonary syndrome (HPS)[1]

ภาวะ HPS พบว่ามีการรายงานตั้งแต่ศตวรรษที่ 17 และมีรายงานที่วินิจฉัยในปี 1977 ปัจจุบันการวินิจฉัยโดยมี criteria คือ[2-4]

1. Chronic liver disease เช่น โรคตับแข็ง
2. Pulmonary gas exchange abnormality : โดยที่มีการเพิ่มของ Alveolar-arterial difference in the partial pressure of oxygen (AaDO<sub>2</sub>) > 20 mmHg[2] และอาจมีภาวะ hypoxia ถ้ามี hypoxia โดยพบว่า partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>) < 70 mmHg
3. Intrapulmonary vascular dilatation : โดย ใช้ contrast echocardiography , macroaggregated albumin lung perfusion scan หรือ pulmonary angiography

ซึ่งปัจจุบันพบผู้ป่วยที่เป็น cirrhosis และมีภาวะ HPS ประมาณ 4-29%[5-9] ขึ้นกับข้อบ่งชี้ที่ใช้ในการวินิจฉัย

นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ HPS ร่วมด้วยมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่มีภาวะ HPS ร่วมด้วย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจากการศึกษาของ Peter S. et.al [ 10] ศึกษาพบว่า median survival ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ HPS ร่วมด้วยเท่ากับ 10.6 เดือน เปรียบเทียบกับ ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งไม่มีภาวะ HPS จะมี median survival เท่ากับ 40.8 เดือน. นอกจากนี้บางรายงานพบว่าภาวะ HPS พบมากขึ้นแปรผันตามความรุนแรงของโรคตับแข็งตาม Child – Pugh classification แต่บางการศึกษาไม่ขึ้นกับความรุนแรงของโรค[1]

ภาวะที่สำคัญของ HPS คือมี intrapulmonary shunt ที่เกิดจากความไม่สมดุลระหว่าง vasoconstrictors และ vasodilators ที่เกิดจาก mediators ต่างๆ เช่น prostaglandins E, PGI<sub>2</sub>,

NO และอื่นๆ [7] การวินิจฉัยภาวะนี้ทำได้โดยการทำ right-sided heart catheterization และ pulmonary angiography แต่เมื่อไม่นานมานี้มีการใช้ noninvasive procedure ที่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ HPS คือ Technetium 99m- labeled macroaggregated albumin และ contrast echocardiography [11-13] ซึ่งมีรายงานว่ามียุทธศาสตร์ในการใช้แสดงภาวะ intrapulmonary shunt และเมื่อเร็ว ๆ นี้มีการศึกษาของ Adram GA, et al. การศึกษาเพื่อหาภาวะ intrapulmonary dilatation และ HPS ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง เปรียบเทียบโดยการทำ contrast echocardiography กับการทำ lung perfusion scan (Tm 99m-labeled macroaggregated albumin) พบว่า 38 % ได้ผล positive contrast echocardiography และใน 38% ที่ positive contrast echocardiography ร่วมกับการที่มีภาวะ hypoxemia 17.5 % และมีผล positive ต่อการทำ Tm 99m-labeled macroaggregated albumin พบเพียง 7.5 % ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการค้นหาภาวะ intrapulmonary dilatation ด้วยการทำ contrast echocardiography ให้ผลที่ไวกว่าการทำ lung scan [14]

ภาวะของ intrapulmonary shunt ยังสามารถพบได้ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง แต่ไม่พบภาวะ hypoxemia จากการศึกษาศึกษา Mimidis KP et al พบผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งระยะแรก ที่ไม่มี hypoxemia แต่พบว่ามี intrapulmonary vascular dilatation จาก contrast echocardiography โดยพบใน cirrhosis, Child Pugh class A 4.5 % และ class B 19.4 % [15]

อีกการศึกษาของ Minidis KP, et al ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบการใช้ contrast echocardiography กับการทำ lung scan ในการค้นหาภาวะ intrapulmonary dilatation ในคนที่ เป็นโรคตับแข็งที่มีภาวะ normoxemia พบว่า positive contrast echocardiography 14.3 % โดยไม่พบว่ามี positive lung scan ซึ่งแสดงให้เห็นว่า contrast echocardiography มีประโยชน์ในการ screening ภาวะ intrapulmonary dilatation ในคนที่ เป็นโรคตับแข็ง [16]

การใช้ contrast echocardiography โดยใช้ agitated saline หรือ indocyanine green ที่ทำให้เกิด microbubbles ที่มีขนาดมากกว่า 60-90  $\mu\text{m}$  [58,59] ที่ปกติจะไม่สามารถผ่าน pulmonary bed แต่ในรายที่มี intrapulmonary shunt ซึ่งเกิด pulmonary vessel dilatation โดยเกิดจากการเพิ่มของ enteral translocation ของ gram negative bacteria และ endotoxin มีผลกระตุ้นการหลั่ง vasoactive mediator เช่น Tumor necrotic factor alpha (TNF alpha), haem-oxygenase-derived carbon monoxide และ nitric oxide (NO) [ มีผลทำให้เกิด pulmonary vessel dilatation มีผลทำให้เกิดภาวะ low resistance vascular มีผลทำให้เลือดจาก pulmonary arteries bypass เข้าสู่ systemic circulation ทำให้เมื่อมีการทำ agitated saline โดยฉีดเข้าทาง หลอดเลือดดำทำให้พบ air bubble ที่หัวใจห้องบนด้านซ้าย ระหว่าง 4-6 beats โดยมีรายงานว่าพบ ประมาณ 13-47 % [1,14,17]



การรักษาที่ดีที่สุดของ cirrhosis คือการทำ liver transplantation ที่มีการศึกษาว่าเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และมีข้อแนะนำผู้ป่วยทุกรายที่เป็น liver transplantation candidate[8] ควรตรวจหาภาวะ HPS โดยพบว่า มีอัตราการตาย(all cause mortality) 41 % โดยมี mean survival 2.5 ปี[5]

เนื่องจากการศึกษาหลาย ๆ การศึกษาที่ผ่านมา ที่มีภาวะ Intrapulmonary vascular dilatation ที่ไม่มีความสัมพันธ์ จาก parameter ต่าง ๆ ของโรคตับแข็ง และยังไม่พบการศึกษาทางด้านนี้ในประเทศไทย ผู้วิจัยจึงศึกษา clinical characteristics และ prevalence ในผู้ป่วยที่มี Intrapulmonary vascular dilatation โดย contrast echocardiography ในผู้ป่วยที่เป็น liver transplantation candidate ทุกราย และ ผู้ป่วยที่เป็น cirrhosis Child's classification A, B และ C.10-15



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

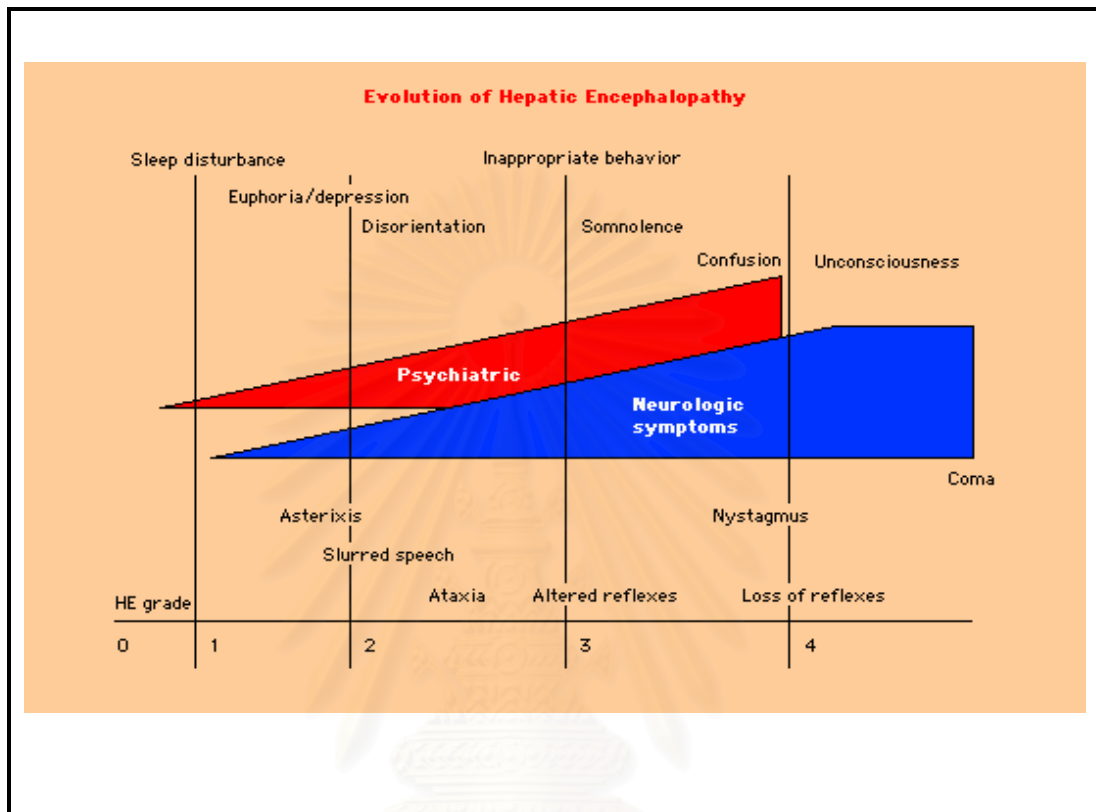
ตารางที่ 1 แสดง Child- Pugh classification

Parameter	Points assigned		
	1	2	3
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Bilirubin, mg/dL	$\leq 2$	2-3	$>3$
Albumin, g/dL	$>3.5$	2.8-3.5	$<2.8$
Prothrombin time Seconds over control	1-3	4-6	$>6$
INR	$<1.7$	1.8-2.3	$>2.3$
Encephalopathy	None	Grade 1-2	Grade 3-4

Child Pugh class A score = 5-6  
 Child Pugh class B score = 7-9  
 Child Pugh class C score = 10-15

การแบ่ง Child-Pugh classification (ตารางที่ 1) โดยแบ่งตามอาการคือ ปริมาณ ascites (0, 1, 2) , encephalopathy (ตารางที่ 2) (โดยแบ่งตาม grade ของภาวะ encephalopathy) และ ผลทางห้องปฏิบัติการคือ PT หรือ INR, serum bilirubin และ serum albumin โดยแบ่งตามคะแนน ที่ได้ Child-Pugh class A มีคะแนน 5-6 , Child-Pugh class B คะแนน 7-9 และ Child – Pugh class C คะแนน 10-15

รูปที่ 1 Evolution of Hepatic Encephalopathy



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of the Related Literatures)

##### Hepatopulmonary Syndrome (HPS)

ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรัง มักมีความผิดปกติร่วมกันของระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ปอด ไต ระบบหัวใจและหลอดเลือด และระบบการแข็งตัวของเลือด โดยพบว่าระบบของปอดและการหายใจเป็นระบบหนึ่งที่พบได้บ่อย โดยบางรายงานอาจพบได้ถึง 70%[18] ฉะนั้นคนไข้ที่เป็นโรคตับเรื้อรังและมาด้วยอาการเหนื่อย จึงต้องวินิจฉัยแยกโรคได้หลายสาเหตุ เช่น ปอดบวม ซึ่งพบได้ถึง 20-40%[17] ascites, pleural effusion หรือ ภาวะของ portal hypertension ก็ได้ [19,20]

มีรายงานว่านำผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังมาตรวจดู oxygenation โดยตรวจ arterial blood gas พบว่ามีภาวะของความผิดปกติถึง 45% ที่มีภาวะ hypoxemia และถ้านำไปตรวจ pulmonary function test พบความผิดปกติถึง 52%[21]

โดยภาวะที่พบบ่อย 2 ภาวะที่มีอาการแสดงทาง pulmonary diseases ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งคือ hepatopulmonary syndrome และ portopulmonary hypertension ซึ่งทั้ง 2 ภาวะนี้มีกลไกการเกิดโรคที่แตกต่างกันอย่างชัดเจนโดยพบว่า

ภาวะของhepatopulmonary syndrome เป็นภาวะหนึ่งของคนไข้ที่มาด้วยโรคตับเรื้อรัง และมีความผิดปกติของ ABG คือมีภาวะ hypoxemia ในเลือด  $PaO_2 < 70$  mmHg หรือ มี  $AaDO_2 > 20$  ซึ่งมีรายงานที่พบ 47%[4-7, 22-24] และต้องแยกจากภาวะของ portopulmonary hypertension คือภาวะที่มีการสูงขึ้นของ pulmonary arterial pressure โดยนิยามของ WHO คือ mean pulmonary arterial pressure มากกว่า 25 มม.ปรอท ขณะพัก หรือ มากกว่า 30 มม.ปรอท ขณะออกกำลังกาย วัดโดย right cardiac catheterization นอกจากนี้ความดันที่หัวใจห้องล่างซ้ายขณะคลายตัว(left ventricular end diastolic pressure  $< 15$  mmHg) (ตารางที่3.1) โดยพบว่าภาวะของ HPS มีผลทำให้คนไข้โรคตับเรื้อรังเพิ่มทั้ง mortality และ morbidity สูงขึ้นด้วย

## ประวัติ

ค.ศ.1884 Fluckiger [2] รายงานผู้ป่วยหญิง โรคตับเรื้อรัง และตรวจพบมีภาวะเขียว (cyanosis) ร่วมกับมี digital clubbing แต่ไม่พบความผิดปกติของหัวใจและปอด

ค.ศ.1966 Berthelot [8] รายงานผลการศึกษาชิ้นเนื้อในปอดจากผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ hypoxemia ซึ่งพบว่ามี dilatation ของ fine peripheral branches ของ pulmonary artery ทั้ง pre-capillary และ capillary level ของปอด และยังพบว่ามี spider naevi ที่ pleura ด้วย

ค.ศ.1977 Kennedy และ Kundson [3] รายงานภาวะ HPS ในคนไข้ alcoholic liver disease โดยมีอาการเหนื่อย และภาวะ hypoxemia และได้มีการใช้คำ hepatopulmonary syndrome ครั้งแรก โดยเลียนแบบมาจากคำว่า hepatorenal syndrome คือ HPS เป็นภาวะที่มีความผิดปกติ gas exchange โดยไม่พบความผิดปกติของปอด และ หัวใจ

ค.ศ.1989 Sherlock เป็นคนแรกที่นิยาม hepatopulmonary syndrome อธิบายคนไข้โรคตับเรื้อรัง และมีภาวะ arterial hypoxemia ( $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ ) โดยไม่พบความผิดปกติในหัวใจ และปอด

ค.ศ. 1992 Rodriguez-Roison [13] และคณะ ให้คำนิยามของภาวะ HPS ที่สมบูรณ์คือ advanced chronic liver disorder, pulmonary gas exchange abnormalities และมี pulmonary vascular dilatation โดยไม่พบความผิดปกติ cardiopulmonary disorder



ตารางที่ 2 แสดงความแตกต่างของ Hepatopulmonary syndrome และ portopulmonary hypertension

	Hepatopulmonary syndrome	Portopulmonary hypertension
Etiology	Precapillary and capillary vasodilation	Vasoconstriction
Clinical	Progressive dyspnea	Progressive dyspnea, syncope
Physical exam	Cyanosis , clubbing of fingers	Rare cyanosis, RV heave
Hypoxemia	+++	+
CXR	normal	Cardiomegaly , hilar enlargement
Echocardiography	Delayed contrast echocardiography  Normal RV	Early contrast echocardiography  Dilated RV/ RVH
Lung scan	Lung scan uptake > 5 % over the brain and kidneys	No unusual brain uptake
Pulmonary angiogram	Normal or Spongy/blotchy arterial appearance type I  Discrete arteriovenous communication type II	Large main pulmonary arteries
Right heart catheterization	Normal or low PVR	Elevated PVR, normal PCWP

## Definition ของ Hepatopulmonary syndrome

คือภาวะของผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง ที่มีความผิดปกติของ pulmonary oxygenation คือ มีภาวะ hypoxemia ภาวะเขียว(cyanosis) หรือมีอาการเหนื่อย ซึ่งเกิดจากกลไก intrapulmonary vasodilatation[9,25,26] ประกอบด้วย

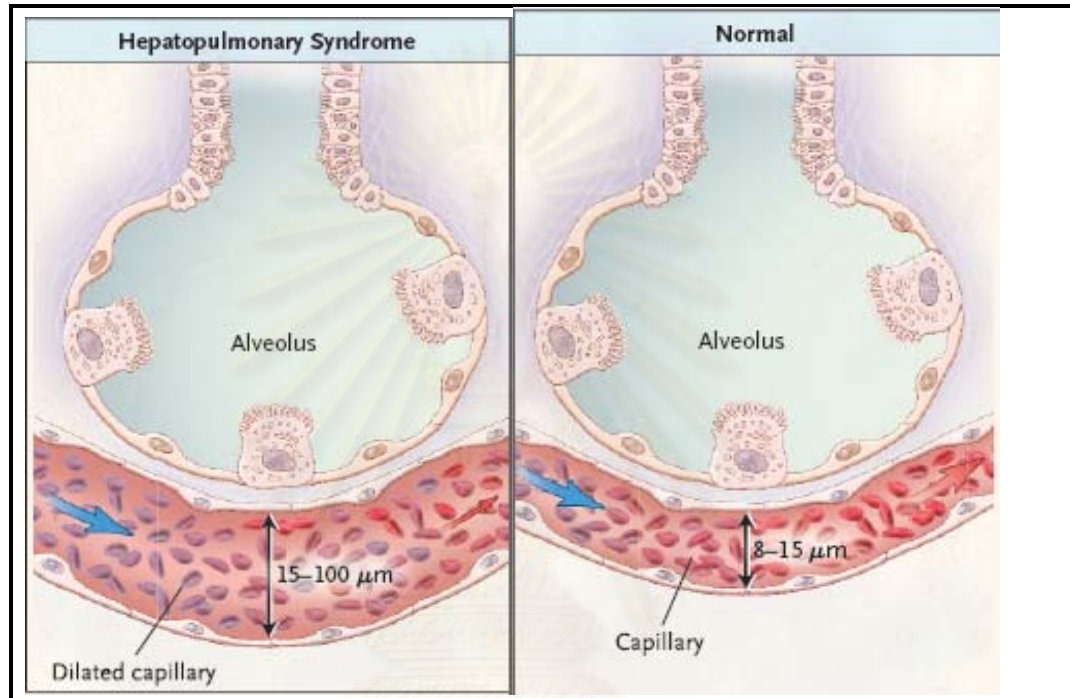
1. Chronic liver disease : cirrhosis
2. Increased alveolar-arterial gradient ที่ room air ภาวะ hypoxemia  $PaO_2 < 70$  mmHg หรือ  $AaDO_2 > 20$  mmHg ก็ได้
3. ตรวจพบภาวะของ Intrapulmonary vascular dilatation โดยวิธี  $^{99}Tc$  macroaggregated albumin lung , pulmonary angiography และ contrast echocardiography

## Pathophysiology

ภาวะ hypoxemia ที่เกิดขึ้นมีได้หลายกลไก ได้แก่

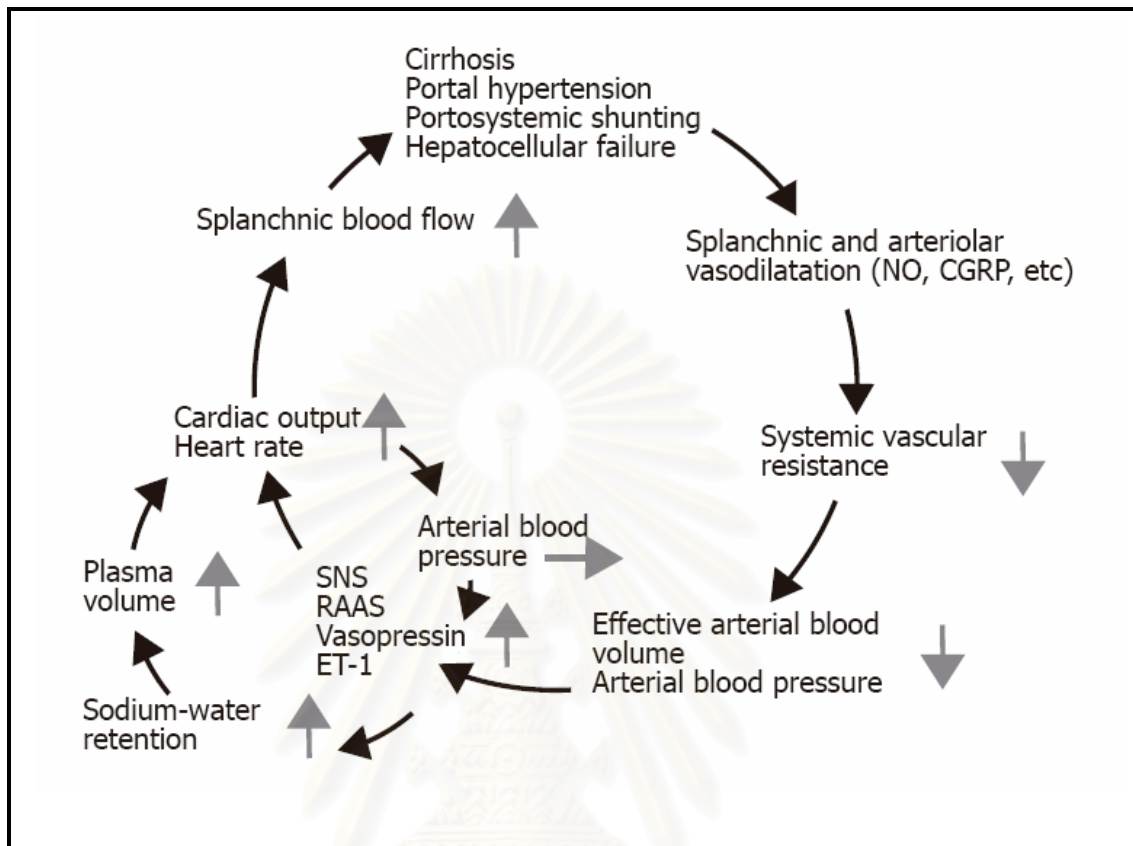
1. V/Q mismatch (ventilation-perfusion mismatch)[27]
2. Mechanical effect จาก ascites ทำให้เกิดความผิดปกติของ pulmonary mechanics คือมีต่อ intra-abdominal pressure และ intrathoracic pressure ร่วมกับการมีความผิดปกติของ thoracic volume ascites ทำให้ lung volume, functional residual capacity และ total lung capacity ลดลง[28-29] นอกจากนี้ การที่มี ascites ปริมาณมากมีผลต่อการเพิ่ม work of breathing ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่าย และพบว่าหลังรักษาผู้ป่วยด้วยการทำ large-volume paracentesis โดยไม่ได้ให้การรักษาอื่น หรือ การให้ Oxygen ช่วยทำให้คนไข้มีอาการเหนื่อยดีขึ้นได้
3. Intrapulmonary vascular dilatation เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่อธิบายการเกิดภาวะ HPS คือมีพยาธิสภาพที่ pulmonary microvasculature ซึ่งเกิดจากขยายตัวของ precapillary และ capillary ของ pulmonary vessels ขยายตัว จนเกิดภาวะ deoxygenated blood จาก venous ไปที่ arterial circulation[ 29,30] โดยภาวะปกติ pulmonary capillary มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 8-15 micron [31] เมื่อเกิด

ภาวะ HPS พบว่า precapillary และ capillary bed ขยายตัวขึ้นได้ตั้งแต่ 15 ถึง 500 micron[32,33] (รูปที่ 2) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของ intrapulmonary vasculature โดยส่วนใหญ่อยู่ที่ base ปอด ทำให้เกิดภาวะ hypoxemia ได้



รูปที่ 2 แสดงเปรียบเทียบ pulmonary capillary ในคนปกติ และในภาวะ Hepatopulmonary syndrome [Kinase TD, NEJM 2004;351:16]

นอกจากนี้ภาวะ HPS จะทำให้เกิดภาวะ Hyperdynamic stage มีการเพิ่มของ splanchnic และ arteriolar vasodilatation จากการเพิ่มขึ้นของ vasodilator โดยเฉพาะ nitric oxide (NO) มีผลทำให้ลด systemic vascular resistance มีผลทำให้ความดันลดลง, มีการเพิ่มของ SNS, RAAS และ vasopressin มีผลให้เพิ่ม cardiac output, cardiac index, oxygen delivery และ oxygen consumption และไปลด resistance ใน pulmonary system และใน systemic[34,35] (รูปที่ 2) ซึ่งจะทำให้เลือดลัดจาก pulmonary ไป systemic เกิดภาวะ Hypoxia ได้ [36]

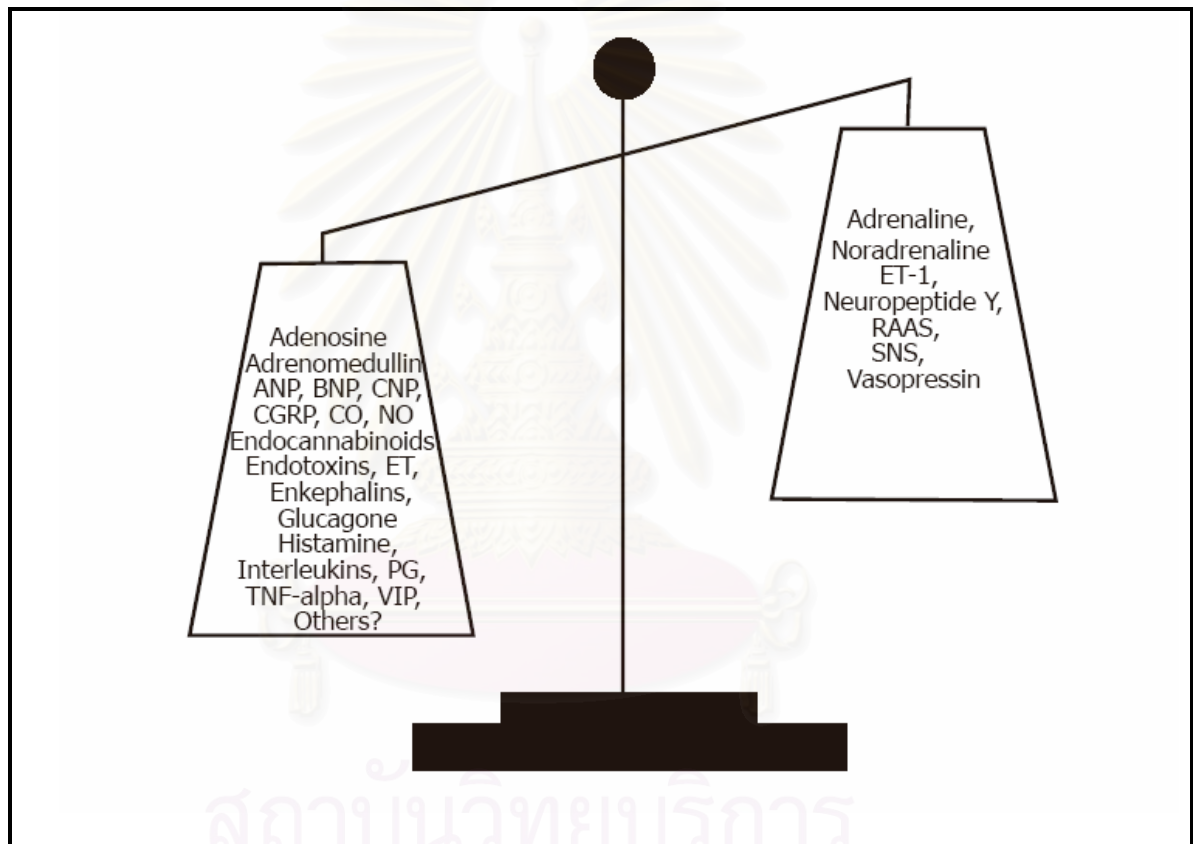


รูปที่ 3 แสดง pathophysiology ของ splanchnic และ peripheral arterial dilatation ใน cirrhosis, ผลจาก portosystemic shunt และ/หรือ hepatocellular damage จะกระตุ้น vasodilatation ใน splanchnic vascular area โดย nitric oxide(NO), และ calcitonin gene-related peptide(CGRP), ลด systemic vascular resistance ทำให้ลด arterial blood volume และ กระตุ้น vasoconstrictor systems, ทำให้ กระตุ้นผ่าน sympathetic nervous system(SNS), rennin-angiothesin-aldosterone system(RAAS), endothelial-1(ET-1) ทำให้ cardiac output สูง [36]

ผู้ป่วย HPS ยังมีภาวะ Orthodeoxia ซึ่งเกิดจาก shunt ที่มากขึ้น เวลาออกก้ำกั๋งหรือเปลี่ยน จากท่า supine มาเป็น standing [35,37] เพราะท่า upright จะทำให้มีภาวะ vasodilatation ของ precapillary beds ในส่วนของ basal zone เป็นผลเนื่องมาจาก effects ของ gravity ทำให้เกิด shunt มากขึ้น และผลตามมามี hypoxemia มากขึ้นด้วย

### Pathogenesis

ภาวะ HPS เกิดจากภาวะที่สำคัญ คือ การเกิด intrapulmonary dilatation ที่สามารถอธิบายได้ว่าเกิดจากภาวะไม่สมดุลของ vasoconstrictors กับ vasodilators (รูปที่ 4) โดยตัวที่สำคัญ คือ NO โดยพบว่า NO จะเพิ่มขึ้นในคนไข้ที่มีภาวะ HPS[38,39] โดยมีการเพิ่มของ endothelial NO synthase (eNOS) และ inducible NO synthase (iNOS) ใน pulmonary microcirculation [40,41] (ดังรูป) ทำให้ NO เพิ่มขึ้น มีผลให้เกิด vasodilatation ได้

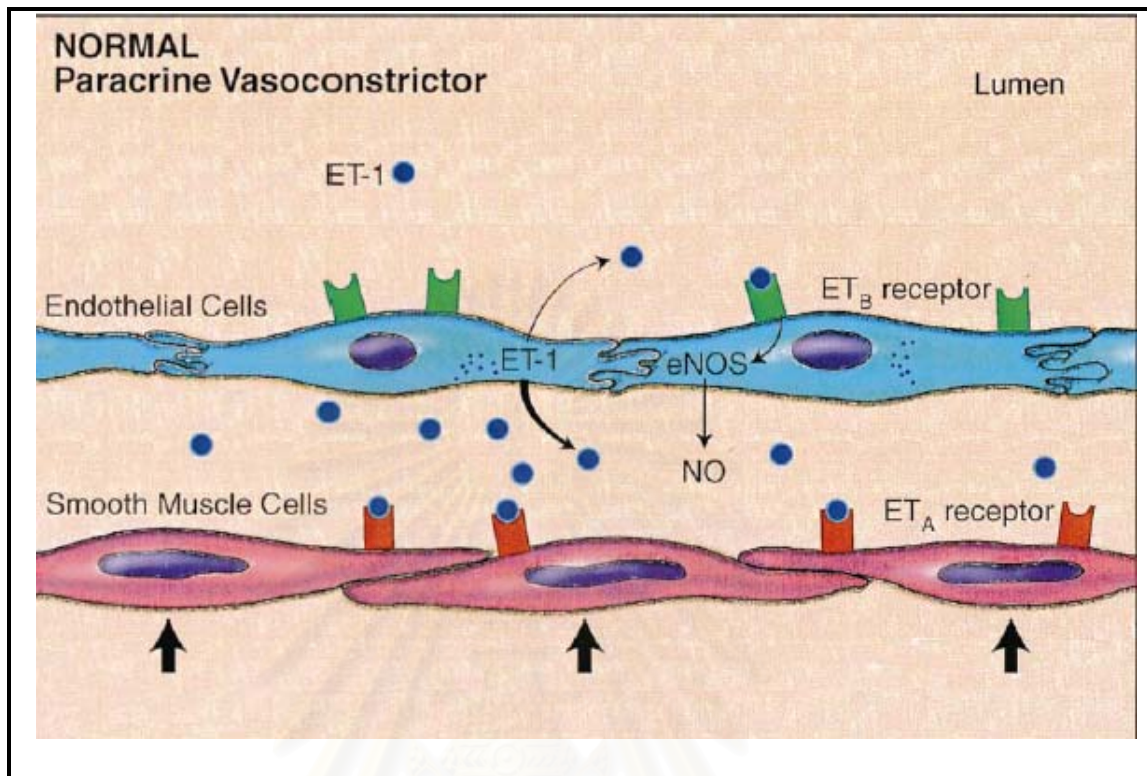


รูปที่ 4 แสดง pathophysiology ของ HPS ที่มี imbalance ของภาวะ vasodilator และ vasoconstrictors. ANP(atrial natriuretic peptide), BNP (B-typr natriuretic peptide),CNP(C-type natriuretic peptide), CGRP(calcitonin gene-related peptide), ET(endothelial), TNF-alpha(tumor necrosis factor – alpha), VIP(vasoactive intestinal polypeptide), RAAS(rennin-angiotensin-aldosterone system), SNS(sympathetic nervous system)



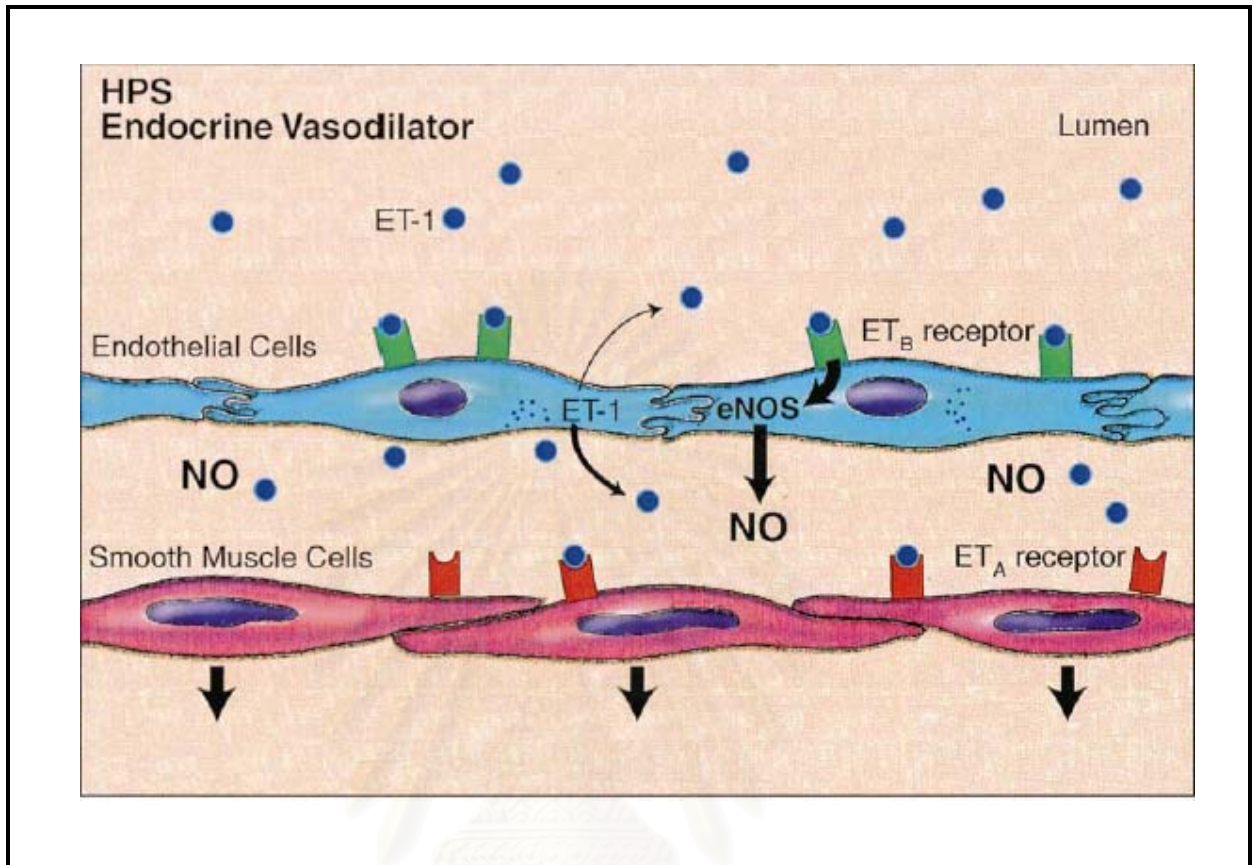
นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับ endothelin system พบว่า normal endothelial cell ใน pulmonary microvasculature แสดงให้เห็นว่า endothelin-1(ET-1) ที่ถูกสร้างขึ้นจะไปจับกับ endothelial A (ET<sub>A</sub>) receptors บน smooth muscle cells ทำให้เกิด vasoconstriction และ ET-1 กระตุ้น endothelial-B(ET<sub>B</sub>) ให้หลั่ง nitric oxide(NO) ทาง endothelial nitric oxide synthase (eNOS) ทำให้มีภาวะ vasodilatation เกิดความสมดุลของ pulmonary vasculature ในภาวะ Hepatopulmonary syndrome ที่มีการหลั่ง endothelin-1 มากกว่าปกติทำให้มีการกระตุ้น endothelial B(ET<sub>B</sub>) receptors มากขึ้น ทำให้มีการกระตุ้น endothelial nitric oxide synthase(eNOS) มากขึ้น และทำให้เกิดการหลั่ง nitric oxide(NO) มากกว่าปกติ ทำให้เกิดภาวะ intrapulmonary dilatation [42]

โดยเกิดจากมีความผิดปกติของการกระตุ้น endothelial type B receptors ที่พบในภาวะ HPS โดย endothelial B receptors ที่ pulmonary arterial smooth-muscle cells [44,45] จาก model ในสัตว์ทดลอง พบว่า endothelial type B endothelin receptors มากขึ้น มีผลให้เพิ่มปริมาณของ NO จาก endothelial cells (รูปที่ 5 และ 6 [42,46-48])



รูปที่ 5 แสดง normal endothelial cell ใน pulmonary microvasculature , endothelial-1(ET-1) ไปจับกับ endothelial A (ET<sub>A</sub>) receptors บน smooth muscle cells ทำให้เกิด vasoconstriction และ ET-1 กระตุ้น endothelial-B(ET-B) ให้หลั่ง nitric oxide(NO) ทาง endothelial nitric oxide synthase (eNOS) เกิดความสมดุลของ pulmonary vasculature[42]

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 6 แสดง Endothelial cell ในภาวะ Hepatopulmonary syndrome ที่มีการหลั่ง endothelial-1 มากกว่าปกติทำให้มีการกระตุ้น endothelial B(ET<sub>B</sub>) receptors และทำให้เกิดการหลั่ง nitric oxide(NO) มากกว่าปกติ ทำให้เกิดภาวะ intrapulmonary dilatation

บางรายงานพบว่า อธิบายภาวะ Intrapulmonary dilatation ในผู้ป่วย HPS ได้แก่ระดับ plasma glucagon ที่พบว่าสูงขึ้นในหนูที่ถูกผูก bile duct ทิ้งไว้ ซึ่ง glucagon จัดเป็น potent vasodilatory action[ 49] นอกจากนี้ยังพบว่า PGE<sub>2</sub> และ I<sub>2</sub>, vasoactive intestinal peptide, calcitonin, substance P และ ANF ทำให้เกิด vasodilatation ได้ และจากการศึกษาพบว่า การเพิ่ม endotoxin ที่เกิดจากการเพิ่มของ enteral translocation ของ gram negative bacteria ในลำไส้ ผู้ป่วยโรคตับแข็ง มีผลให้เกิดการกระตุ้น endothelial nitric oxide synthase(eNOS) เกิดภาวะ intrapulmonary dilatation ได้ [50]

## อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังร่วมกับมี HPS มีอาการได้หลายอย่าง โดยทั่วไปจะมาด้วยอาการเหนื่อยง่าย, digital cubbing และ spider nevi บางรายก็มีอาการ platypnea คือ เหนื่อยเวลาลุกขึ้น

Spider nevi ซึ่งเป็น cutaneous lesion ที่น่าจะแสดงถึงภาวะ intrapulmonary venous dilatation (IPVD) ที่ associate กับ HPS และ จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า spider nevi บ่งถึง systemic และ pulmonary dilatation และพบว่า มีความผิดปกติของ gas exchange มากกว่าผู้ไม่พบภาวะนี้[51]

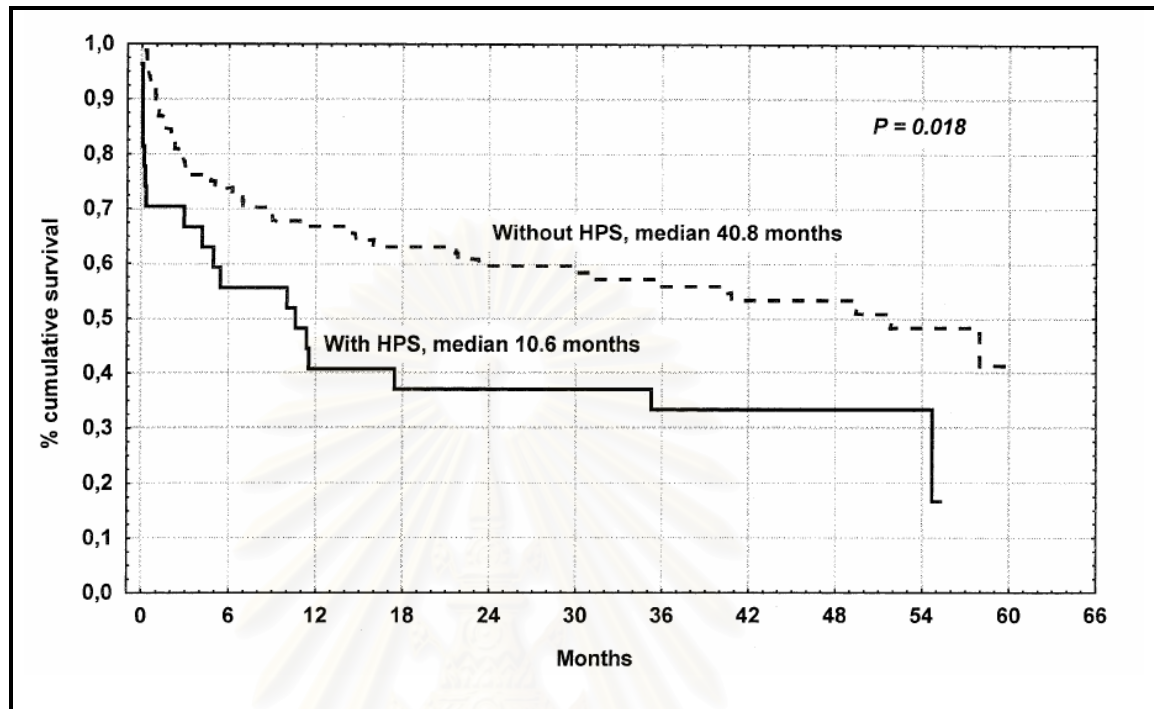
Orthodeoxia คือ การลดลงของ PaO<sub>2</sub> มากกว่า 3 mmHg เมื่ออยู่ในท่า upright เมื่อเทียบกับทางนอน ซึ่งพบได้ถึง 80% ในผู้มี HPS แต่ไม่ถึงกับเป็นอาการเฉพาะโรค[52]

โดยทั่วไปคนไข้ที่มาด้วย hypoxemia จึงทำให้เหนื่อยง่าย โดยหลายการศึกษาพบว่าไม่ related กับชนิดของโรคตับ หรือเกี่ยวกับ severity ของโรคตามระบบ Child-Pugh Classification[53]แต่หลายรายงานก็พบว่ามักสัมพันธ์กับChild classification โดยเฉพาะ Child-Pugh class C[50,54]

ที่สำคัญผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังและมีภาวะ HPS จะมีการเพิ่มของ mortality และ morbidity[48] อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะ Child-Pugh class B และ C พบว่ามี mortality rate สูงถึง 41% ที่ 2.5 ปี

จากการศึกษาของ Schenk P. และคณะโดยศึกษา prognosis ของผู้ป่วยโรคตับแข็ง ที่มี และ ไม่มีภาวะ HPS จำนวน 111 ราย พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะ HPS มี median survival time ที่น้อยกว่าที่ไม่มีภาวะ HPS (10.6 Mo vs 40.8 Mo ; p=0.018) (รูปที่ 7) [10]

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

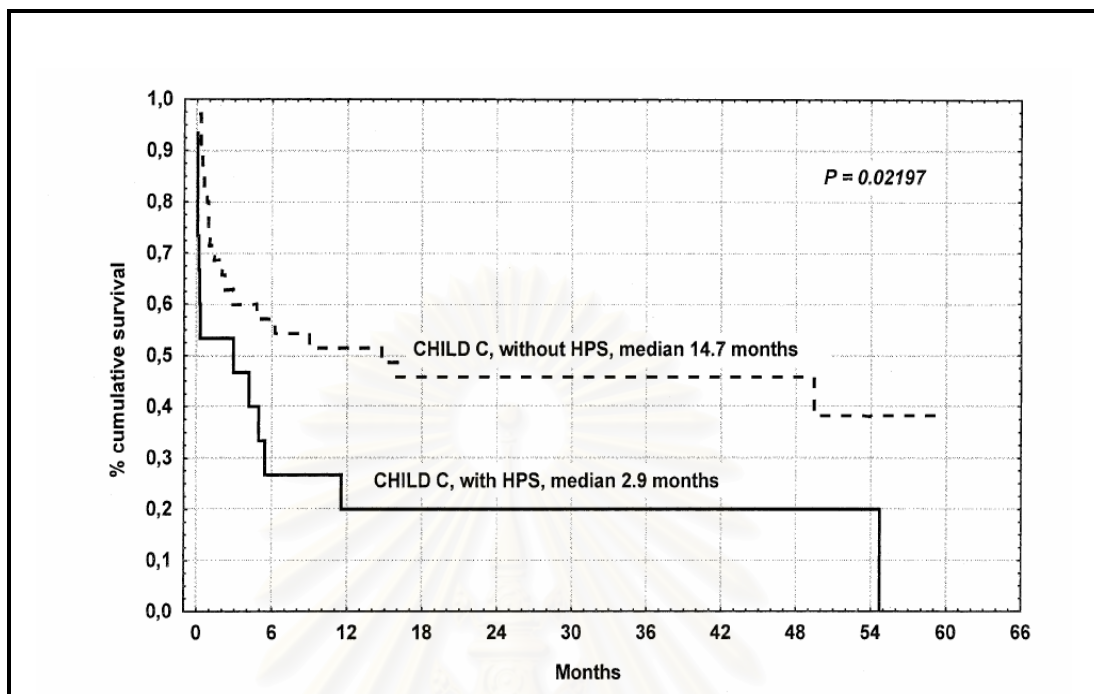


รูปที่ 7 แสดง เปรียบเทียบ median survival time ของผู้ป่วยที่มี และ ไม่มี ภาวะ Hepatopulmonary syndrome[10]

นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็ง ที่มี Child- Pugh class เดียวกัน แต่ถ้ามีภาวะ HPS ก็ทำให้มี mortality rate ที่มากกว่า ดังรูปที่ 8 ผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child- Pugh class C ถ้ามีภาวะ HPS มี median survival 2.9 mo. เทียบกับ ไม่มีภาวะ HPS 14.7 mo ( $p=0.02$ ) [10]

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





รูปที่ 8 แสดง เปรียบเทียบ median survival time ของผู้ป่วยที่มี และ ไม่มี ภาวะ Hepatopulmonary syndrome ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh class C[10]

## Diagnosis

1. Gas exchange Abnormalities คือ มีภาวะของ Hypoxemia หรือมีภาวะของ AaDO<sub>2</sub> >20 mmHg ที่ room air[36,55] โดยพบว่า positive predictive value 30% แต่ถ้าคนป่วยที่มี HPS และมี PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg ที่ room air จะมี positive predictive value ถึง 100%<sup>5</sup> นอกจากนี้ถ้า คนไข้ยังมีภาวะ hypoxemia จะมีพยากรณ์โรคไม่ดี โดยพบว่าคนไข้ที่มี PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg มี 1 ปี survival rate 16-38%[6,56]

## 2. Intrapulmonary vasodilatation

### 2.1 Lung perfusion scanning

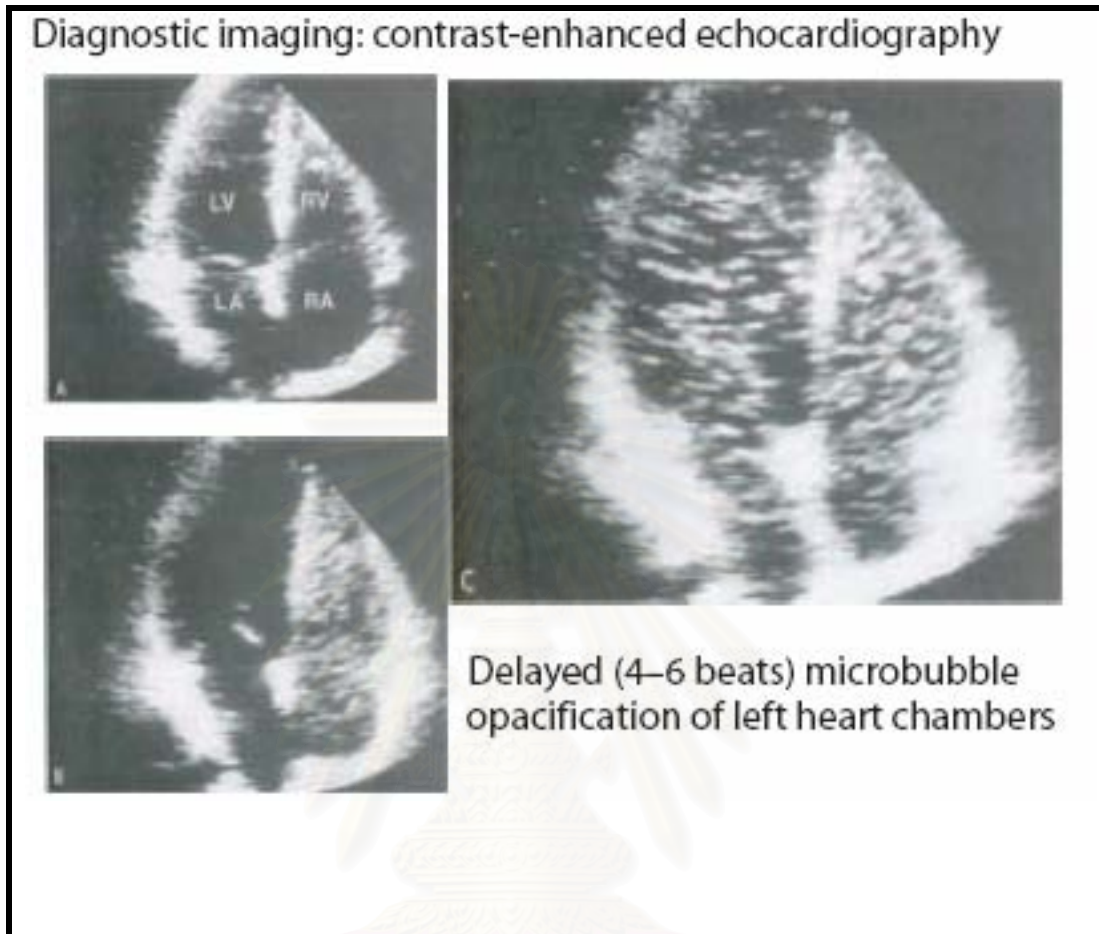
โดยการให้ technetium-99 m- labelled macroaggregated albumin (MAA) ซึ่ง จะดูการจับของ albumin macroaggregated ที่มากกว่า 20 micron ไป uptake ในตำแหน่งที่ไม่ใช่ ปอด เช่น ไต และสมองโดยมีการ uptake คือเป็นสัดส่วนมากกว่า 10-70%[53] แสดงว่ามี shunt โดยอาจเป็น intracardiac หรือ intrapulmonary shunt ก็ได้ โดยจากการทำ MAA ไม่สามารถแยก 2



ภาวะออกได้ แต่จากการศึกษาของ Adam และคณะ พบว่า MAA จะมีความเฉพาะเจาะจงมากกว่าในการวินิจฉัยภาวะ intrapulmonary shunt[57] แต่ contrast echocardiography จะมีความไวมากกว่า นอกจากนี้ยังทำได้ในบางสถาบันเท่านั้น

## 2.2 Contrast Enhanced Echocardiography (CTTE)

โดยการฉีด microbubbles ที่ปรากฏที่ Lt side heart ที่เกิดจากการใช้ indocyanine green dye หรือ agitated saline ที่ทางเส้นเลือดดำ และเข้ามาที่หัวใจห้องขวา แต่ไม่ควรพบที่หัวใจห้องซ้าย ถ้าไม่มีภาวะ shunt เพราะ microbubbles มีขนาดมากกว่า 60-90 micron[58,59] ซึ่งไม่สามารถผ่านจากหัวใจห้องขวา และ ผ่าน capillary ของปอดไปหัวใจห้องซ้ายได้ เพราะ capillary bed ปกติมีขนาด 8-15 micron ถ้า microbubbles พบที่หัวใจห้องซ้ายได้ แสดงว่ามีทางที่สามารถทำให้ microbubbles ผ่านไปได้ shunt เกิดขึ้น คืออาจจะมี intracardiac shunt หรือ extracardiac shunt ซึ่งวิธีการนี้สามารถแยกภาวะนี้ได้ โดยพบว่า intracardiac shunt จะพบ negative หรือ positive microbubbles ในช่วง early phase (1-3 cardiac cycles แรก) และถ้าพบ microbubbles ที่หัวใจข้างซ้ายที่ delay phase (คือ cardiac cycles ที่ 4-6) แสดงว่าน่าจะมี ภาวะของ extracardiac shunt ซึ่งความเป็นไปได้โดยการตรวจร่างกาย และทำ echocardiography แล้วไม่พบความผิดปกติ จึงน่าจะคิดได้ว่ามีภาวะ intrapulmonary shunt โดยเกิดจากภาวะของ intrapulmonary vasodilation (รูปที่ 9) (ตารางที่ 3)



รูปที่ 9 แสดง CTTE แบบ delayed microbubble ที่ left heart chamber

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 แสดงการเปรียบเทียบ intracardiac shunt (ICS) และ intrapulmonary shunt(IPS)

	ICS	IPS
Microbubble in Lt heart chamber	Early type (0-3 cardiac cycle)	Delay type(4-6 cardiac cycle)
Anatomy defect	Echo drop out : IAS, IVS	None
Abnormal Doppler and color flow	Across IAS, IVS	None

จากหลายการศึกษาพบว่า การทำ contrast TTE[60,61] จะมี sensitivity มากกว่า MAA โดยพบว่าคนไข้โรคตับเรื้อรังมีการทำ contrast TTE positive 38% และ positive contrast TTE ร่วมกับมี abnormality ของ gas exchange พบเพียง 17.5% และ positive MAA 7.5 % และไม่มี case ใดเลยที่ positive MAA แล้วจะ negative contrast TTE

นอกจากนี้คนไข้ที่ยังมี oxygenation ปกติยังสามารถตรวจพบว่า contrast TTE positive 10-40%<sup>(15, 61)</sup> และการทำ contrast transesophageal echocardiography (CTEE) จะให้ความไวและความเฉพาะในการวินิจฉัยภาวะ Intrapulmonary vasodilatation ได้ดีกว่าการทำ contrast TTE[62,63]

### 2.3 Pulmonary angiography

เป็นการตรวจที่ invasive และเป็นการตรวจที่มี sensitivity ต่ำ ไม่ใช่ gold standard ในการวินิจฉัย[64] ภาวะ intrapulmonary dilatation โดยพบ finding 2 แบบ คือ

1. type 1 Diffuse pattern เป็นแบบ spongy form ของ pulmonary vessels ในช่วง arterial phase

## 2. type 2 small discrete arteriovenous communication

### 2.4 High-Resolution Chest Computerized Tomography (HRCT)

HRCT เริ่มนำมาใช้ในการช่วยวินิจฉัย โดยดูการขยายตัวของ pulmonary vessels dilatation ที่ basal zone แต่ยังไม่ชัดเจนรูป ประโยชน์ ความไว และความจำเพาะ รวมทั้งความคุ้มค่าในการทำ

### การรักษา

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่สามารถเข้าใจถึง pathophysiology ที่แท้จริงของภาวะ HPS ได้ การรักษาทางด้าน medication ยังได้ผลไม่ดี และยังไม่มีการศึกษาแบบเปรียบเทียบ เป็นเพียงแต่ observation study เล็กๆ เท่านั้น เช่นการให้ garlic[65] , indomethacin[ 66,67] almitrine bismesylate[67] ก็ยังไม่ได้ผลเท่าที่ควร

#### TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt)

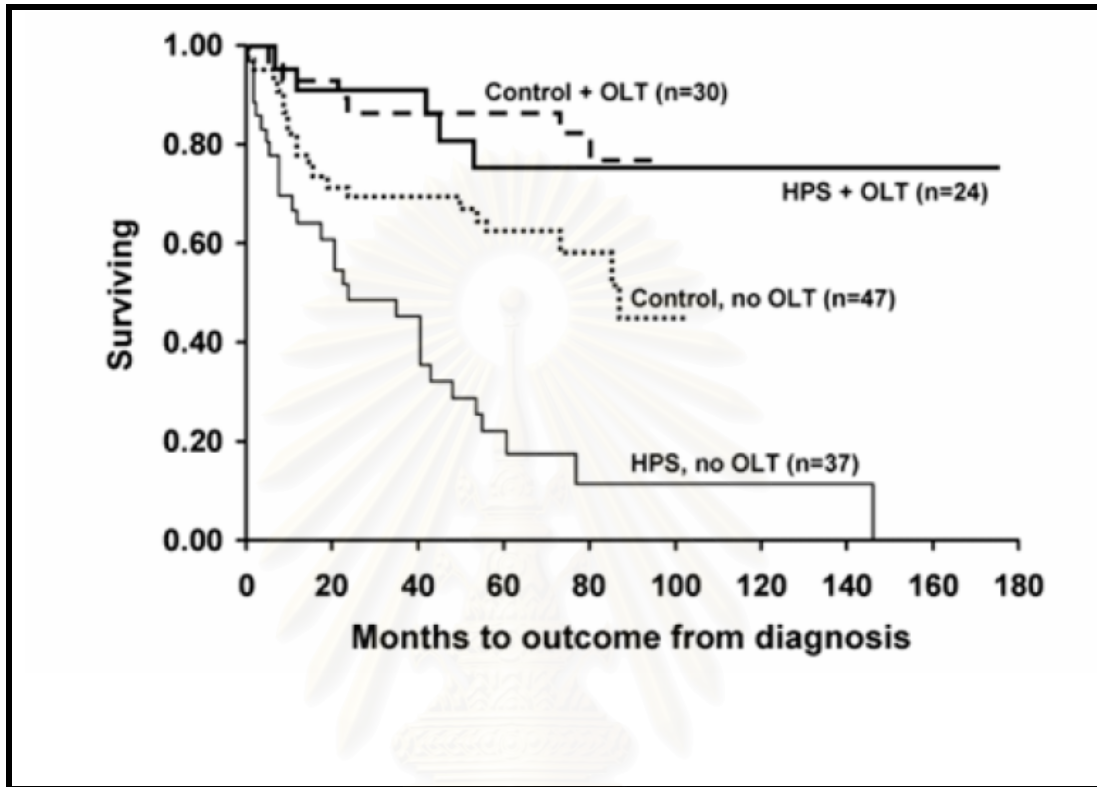
พบว่าเพิ่ม oxygenation ได้ 20 mmHg ที่ 6 เดือน แต่จากการตรวจโดยวิธี MAA (radionuclide lung perfusion scan) แล้วยังไม่สามารถทำให้กลับมาเป็นปกติได้ ยังคงมีภาวะ intrapulmonary shunt อยู่[68]

#### Liver transplantation

เป็นเพียงการรักษาเดียวที่ปัจจุบันมีข้อมูลว่าสามารถ reversible ภาวะของ Intrapulmonary dilatation ได้ [69,70] ช่วยลดภาวะ hypoxemia และ improve ของ Intrapulmonary shunt ได้[71-75] ปี 1968 Starzl รายงานภาวะ Hypoxia ต่ำในคนไข้ที่มีภาวะ HPS 3 ราย หลังเปลี่ยนตับ

ปี 1990 Eriksson และคณะ รายงานคนไข้ 6 รายที่มีโรคตับเรื้อรัง และมี hypoxemia ต่ำขึ้น ทั้งภาวะ hypoxemia และ shunt หลังการเปลี่ยนตับ[76]

การรักษาโดย liver transplantation จะช่วยลดอัตราการตายและภาวะ hypoxia คนไข้ HPS ได้



รูปที่ 10 แสดงเปรียบเทียบการรักษา และ ไม่ได้รักษาด้วยการทำ liver transplantation ใน ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มี และ ไม่มี ภาวะ HPS[77]

จากการศึกษาของ Karen[71,77] เพื่อศึกษาผู้ป่วยที่เป็น HPS ได้รับการรักษาโดยการเปลี่ยนตับที่ศึกษาในผู้ป่วย 61 ราย ที่ได้รับการทำ liver transplantation ทั้งหมด 24 ราย และได้เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ HPS 77 ราย โดยติดตาม 5 ปี โดยมีผู้ได้รับการทำ liver transplantation ทั้งหมด 76% เปรียบเทียบกับผู้ไม่ได้รับการเปลี่ยนตับ 23% พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ HPS หลังได้รับการเปลี่ยนตับมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.0003$ ) และมี survival time ที่กลับมาเท่ากับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ HPS และได้รับการเปลี่ยนตับ ซึ่งน่าจะอธิบายได้ว่าการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ HPS สามารถรักษาได้ด้วยการทำ liver transplantation

## Contrast echocardiography (CE)

คือวิธีการที่ช่วยเพิ่มความคมชัดของภาพ (image) ภายในช่วงเวลา real time เพื่อประโยชน์ในการประเมินการไหลเวียนของเลือดในหัวใจ และยังช่วยดูขอบเขตภายในหัวใจ (endocardial border) ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น [78] ด้วยเทคนิคนี้จะช่วยประเมิน myocardial perfusion [79] และ viability[80] ได้ดี และ ถูกต้องมากยิ่งขึ้น

### Microbubbles

คือการฉีดน้ำเกลือที่ผสมเลือด (agitated saline) เข้าไปทางหลอดเลือดดำ ซึ่ง CE ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ Right-to-Left intracardiac shunt ซึ่งวิธีการวินิจฉัยนี้อธิบายจาก microbubbles จากการฉีดน้ำเกลือจะค้างอยู่ที่หัวใจห้องขวา ซึ่งโดยปกติหัวใจห้องซ้ายไม่ควรพบ microbubble เพราะว่า microbubble ไม่สามารถผ่าน pulmonary circulation ได้ และถ้าพบ microbubble ทางหัวใจห้องซ้ายแสดงว่าต้องมีทางเชื่อมต่อคือ Right to Left shunt อาจจะเป็นสาเหตุในหัวใจหรือนอกหัวใจก็ได้

การที่ microbubbles สามารถผ่านมาที่หัวใจห้องซ้ายได้ แสดงว่า contrast agent จะต้องมีขนาดเล็กกว่า pulmonary circulation จากเส้นเลือดดำ และต้องค้างอยู่นานพอที่สามารถประเมินการทำงานของหัวใจได้ สายที่นิยมมาใช้ในการทำ contrast echocardiography คือ น้ำเกลือ, dextose, diatrizoate meglumine (renograffin-76) และ hydrogen peroxide ที่ฉีดเข้าไปและดูที่สีมได้อย่างรวดเร็ว และนำไปประเมินทางด้านหัวใจได้

การที่จะเห็นภาพของ CE ได้ชัดหรือไม่ขึ้นอยู่กับ bubble composition และเครื่อง echocardiography ในการ settime เครื่อง โดยภาพที่ได้จะช่วยทำให้ประเมินหัวใจได้ดีขึ้นเทียบกับภาพจาก echocardiography ธรรมดา เพราะว่า CE สามารถทำให้เห็นความแตกต่างของ Ultrasound intensity กับ endocardium และ myocardium ได้ชัดขึ้น[81,82] ซึ่งวิธีการนี้มีประโยชน์ในคนไข้ที่ภาพจาก echocardiography ธรรมดาไม่ชัด<sup>(28)</sup> ซึ่งโดยภาพที่ได้ของ CE เกิดจากคลื่นเสียงทำปฏิกิริยากับ microbubble ทำให้เกิดภาพของ CE ได้

CE สามารถช่วยในการวินิจฉัยภาวะ right to left shunts และช่วยประเมินการทำงานของ LV ได้ โดยจากกล่าวถึงการนำมาวินิจฉัยภาวะ right to left shunt

#### 1. shunt detection



การที่ microbubble จากการฉีด agitated saline ทางด้านเส้นเลือดดำแล้วไปหัวใจห้องขวา ปกติแล้ว microbubble จะไม่สามารถผ่านไปยังหัวใจห้องซ้ายได้ เพราะ microbubble มีขนาดใหญ่กว่า pulmonary capillaries ซึ่งมีขนาด 8-15 micro แต่ microbubble มีขนาดมากกว่า 20 microns ซึ่งปกติจะไม่สามารถผ่าน pulmonary capillaries ได้ แต่ถ้าสามารถพบ microbubble ทางด้านซ้ายของหัวใจ แสดงว่าจะต้องมีการผ่านไปได้ ปกติถ้ามีการผ่านในช่วงต้น (1-3 beats) จะวัดถึงภาวะของ ASD (atrial septal defect) หรือ VSD (ventricular septal defect) แต่ถ้าเป็น delay phase จะคิดถึงภาวะ extracardiac shunt ซึ่งแสดงว่ามี shunt หรือทางผ่านจากทาง pulmonary capillary ซึ่งแสดงว่ามีการขยายตัวของ pulmonary capillary ให้ใหญ่ขึ้นจนทำให้มี microbubble ผ่านทางหัวใจห้องขวาไปทางซ้ายได้ และต้องใช้เวลาเดินทางผ่านปอด จึงเป็นลักษณะ delay type (ผู้เป็น beat ที่ 3-8) ของ cardiac cycle

มีการนำ CE มาวินิจฉัยโรค pulmonary AVMs (pulmonary arteriovenous malformations) , CE เป็นเครื่องมือที่ใช้วินิจฉัยโรคเป็นอย่างดี มี sensitivity สูงในการวินิจฉัย pulmonary AVM และภาวะ Intrapulmonary shunt อื่น ๆ เช่น HPS โดยการทำให้ agitate saline แล้วมีผล CE ที่พบ microbubble ทางหัวใจห้องซ้ายแบบ delay คือ 3-8 Cardiac cycle [83-85] ซึ่งมีการศึกษาพบว่า CE ได้ผล positive 14 ใน 19 คนไข้เป็น Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) ขณะที่ไปทำ pulmonary angiography ให้ผล positive ของ HHT 11 ใน 19 ราย จาก retrospective study การทำ CE ในคนไข้ pulmonary AVMS ให้ผล sensitivity 94% [86]

ปัจจุบันจึงนำ CE มาใช้ในการวินิจฉัยภาวะ HPS เช่นกัน เพื่อหาภาวะของ right to left shunt ในลักษณะ delay คือ CE positive ที่ 3-8 cardiac cycle ที่จะอธิบายถึงภาวะของ intrapulmonary dilatation ที่ทำให้ pulmonary capillary ขยายจนทำให้ microbubbles ผ่านไปได้ นำมาวินิจฉัยภาวะ HPS และพบว่า CE มี sensitivity วินิจฉัย HPS เทียบกับ Lung scan

### The Model for End-Stage Liver Disease (MELD)

คือ เป็น Model ที่นำมาใช้ในการพยากรณ์ความรุนแรงของโรคและอัตราการรอดชีวิต ซึ่งนำมาใช้ในการตัดสินใจเพื่อให้การรักษาแบบจำเพาะ (specific medical intervention) โดยใช้ demographic data laboratory values เป็นตัวประเมิน

- โดย model ที่ใช้ประเมินในคนไข้โรคตับเรื้อรังมีอยู่ 2 model คือ Child-Turcotte-Pugh (CTP) score และ Model for end-Stage Liver Disease (MELD) [87-89]

- MELD คือ Model ที่ศึกษาความรุนแรงของโรคตับเรื้อรัง โดยใช้ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการของคนไข้ คือ bilirubin, Creatinin และ INR (international normalized ratio for prothombin

time) ในการพยากรณ์อัตราารรอดชีวิตโดย MELD score เกิดขึ้นจากการพัฒนาหาอัตราารรอดชีวิต โดยมีการพัฒนาจาก United Network for Organ Sharing (UNOS) ในคนที่ได้ทำ liver transplantation ซึ่งได้จากการคำนวณ

$$\text{MELD} = 3.8 \left[ \log \text{ serum bilirubin (mg/dl)} \right] + 11.2 \left[ \log \text{ INR} \right] + 9.8 \left[ \log \text{ serum creatinine (mg/dl)} \right] + 6.4$$

ซึ่งง่ายในการใช้และสามารถคำนวณได้ง่าย โดย on-line จาก

<http://www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98> [8] โดยพบว่าคนไข้โรคตับเรื้อรังจะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความรุนแรงของโรคและอัตราตาย[11]

- โดย MELD เกิดจากการใช้ข้อมูลจากคนไข้โรคตับแข็ง 231 ราย ใน 4 centers ในสหรัฐอเมริกา ที่ได้รับการทำ Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) โดย 110 ราย เสียชีวิตระหว่าง follow-up และบางรายเสียชีวิตใน 3 เดือนหลังทำ TIPS โดย MELD score เกิดจากข้อมูลเหล่านี้แล้วนำมาใช้ Cox proportional hazards regression modeling ในการพยากรณ์อัตราารรอดชีวิตใน 3 เดือนหลังทำการรักษาโดย TIPS โดยใช้ Serum bilirubin, creatinine และ INR และสาเหตุของโรค (โดยเฉพาะ alcoholic, viral hepatitis และอื่น ๆ) เป็น strong predictors ในอัตราารรอดชีวิตใน 3 เดือน โดยที่คนไข้ที่เป็นโรคตับแข็งที่ไม่ได้เกิดจาก alcoholic หรือ cholestatic การพยากรณ์โรคจะดีกว่ากลุ่มโรคตับแข็งที่เกิดจาก viral หรือสาเหตุอื่น ๆ จากสูตรคำนวณ MELD score =

$$3.8 \left[ \log \text{ serum bilirubin (mg/dL)} \right] + 11.2 \left[ \log \text{ INR} \right] + 9.6 \left[ \log \text{ serum Cr (mg/dL)} \right] + 6.4 \left[ \text{etiology} \right]$$

etiology = 0 ถ้าเกิดจาก cholestatic หรือ alcoholic

= 1 ถ้าเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ

ฉะนั้นคนไข้ที่เป็นโรคตับแข็งโดยไม่ใช้เกิดจาก alcoholic หรือ cholestatic คือที่เกิดจากไวรัส, Metabolic และ autoimmune จะมี score ที่สูงกว่าที่เกิดจาก alcoholic และ cholestatic ซึ่ง Model นี้จะแปลผลได้ดีในคนไข้ของประเทศ The Netherlands ซึ่งเป็นที่ทำการศึกษา[88]

อัตราารรอดชีวิตหลังได้รับการรักษาโดยวิธี TIPS ในคนไข้โรคตับที่ยังไม่พร้อมทำ liver transplantation โดยศึกษาในคนไข้ 2,278 ราย โดย

1. Hospitalized ใน decompensated cirrhosis
2. Ambulatory ในคนไข้ non-cholestatic liver diseases
3. คนไข้ที่เป็น Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)
4. ประวัติของไข้ที่เป็นโรคตับแข็งที่มารักษาที่ Mayo Clinic Rochester ที่ไม่ได้ทำ liver transplantation

MELD score เป็นตัวพยากรณ์โรคได้ดีใน 3 เดือน โดยทั้ง 4 population พบว่ามีค่า concordance (C)- statistics ของ hospitalized เป็น 0.87, 0.8 ในคนไข้ ambulatory non-cholestatic-liver disease ; 0.87 สำหรับ PBC และ 0.78 ใน historical cohorts ของตับแข็ง ซึ่งถือว่ามีค่าความถูกต้องสูงมากในการพยากรณ์โรคในรอบ 3 เดือน

- โดยพบว่าคนไข้ที่มี portal hypertension ascites;encephalopathy;variceal bleeding และ spontanous bacterial peritonitis ใน model นี้ ไม่สามารถ predicted การรอดชีวิตได้ พอเมื่อเทียบกับ MELD score อย่างเดียว[87] โดยไม่พบความสัมพันธ์กับภาวะของการลดลงของอัตราการรอดชีวิต โดยพบว่ามีการศึกษาคนไข้ที่เป็นโรคตับ มี NA+ ต่ำ และมี ascites จะเสียชีวิตมากกว่า กลุ่ม lower MELD score

#### การเปรียบเทียบ MELD และ Child Pugh score

- Child-Pugh Classification เกิดขึ้นครั้งแรกจาก Child และ Torcotte ในปี 1964 โดยศึกษาในคนไข้ที่ทำผ่าตัด ทำ shunt ในคนไข้ decompensated cirrhosis โดยดูจาก albumin, bilirubin, ascites, encephalopathy และ nutrition status

ต่อมาในปี 1972 Pugh มาแก้ไขให้เป็น score และ นำค่า PT มาแทน nutrition status และ ให้เป็นระบบคะแนน โดยให้ค่า bilirubin, albumin, PT ; ascites และ encephalopathy นำคะแนนมารวมกันและนำไปแยกเป็น Child-Pugh class A,B และ C (table)

- โดยพบว่า Child-Pugh เป็นที่แพร่หลายและใช้ประเมินและพยากรณ์โรคในคนไข้ decompensated cirrhosis ได้ดี และง่าย แต่ก็มีปัญหาเรื่องการประเมินเรื่องของ ascites และ encephalopathy ที่แตกต่างกันมากและขึ้นกับแพทย์ผู้ตรวจและยังมีผลจากยาต่าง ๆ อีกด้วย เช่น diuretic และ lactulose

นอกจากนี้ CTP ยังถูกจำกัดด้วยค่าของ bilirubin ที่แตกต่างกันมาก เช่น ค่า bilirubin ที่ 4 กับ ที่ 30 mg/dL อยู่ในระดับเดียวกัน แต่จากการศึกษาพบว่าค่า bilirubin เป็นปัจจัยที่พยากรณ์ได้เป็นอย่างดีในคนไข้เป็นโรคตับเรื้อรัง ถึงค่า albumin ด้วย ทำให้ CPT จะแบ่งได้ 3 class คือ A, B และ C แต่ใน class เดียวกันไม่สามารถแยกความแตกต่างได้

โดยในทางกลับกัน MELD score ไม่มีผลเรื่องดังกล่าว เพราะใช้ ค่า INR, Cr และ bilirubin ที่เป็น Labs ทั่วไป แต่ทำการศึกษารื่อง mortality อย่างดีในคนไข้ได้ไปทำ TIPS

โดยอัตราการเสียชีวิตแสดงในตาราง โดยพบว่า

MELD < 8 very well post TIPS

> 18 poor outcome

แต่ถ้าใช้ของ UNOS โดยค่า MELD score ที่น้อยสุดควรต่ำกว่า 14 และ พยากรณ์โรคไม่ดี เมื่อ MELD score เท่ากับ 24 [18] และการรักษาคนไข้โดยการทำให้ liver transplantation

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการ

##### คำถามการวิจัย (Research Question)

###### คำถามหลัก (Primary research question)

เพื่อศึกษาความชุก (prevalence) ของกลุ่มอาการตับ-ปอด (hepatopulmonary syndrome) โดยวิธีการตรวจจذبฟองอากาศด้วยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (contrast echocardiography) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

###### คำถามรอง (Secondary research question)

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ทางคลินิกของกลุ่มอาการตับ-ปอด (hepatopulmonary syndrome) โดยวิธีการตรวจจذبฟองอากาศด้วยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (contrast echocardiography) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

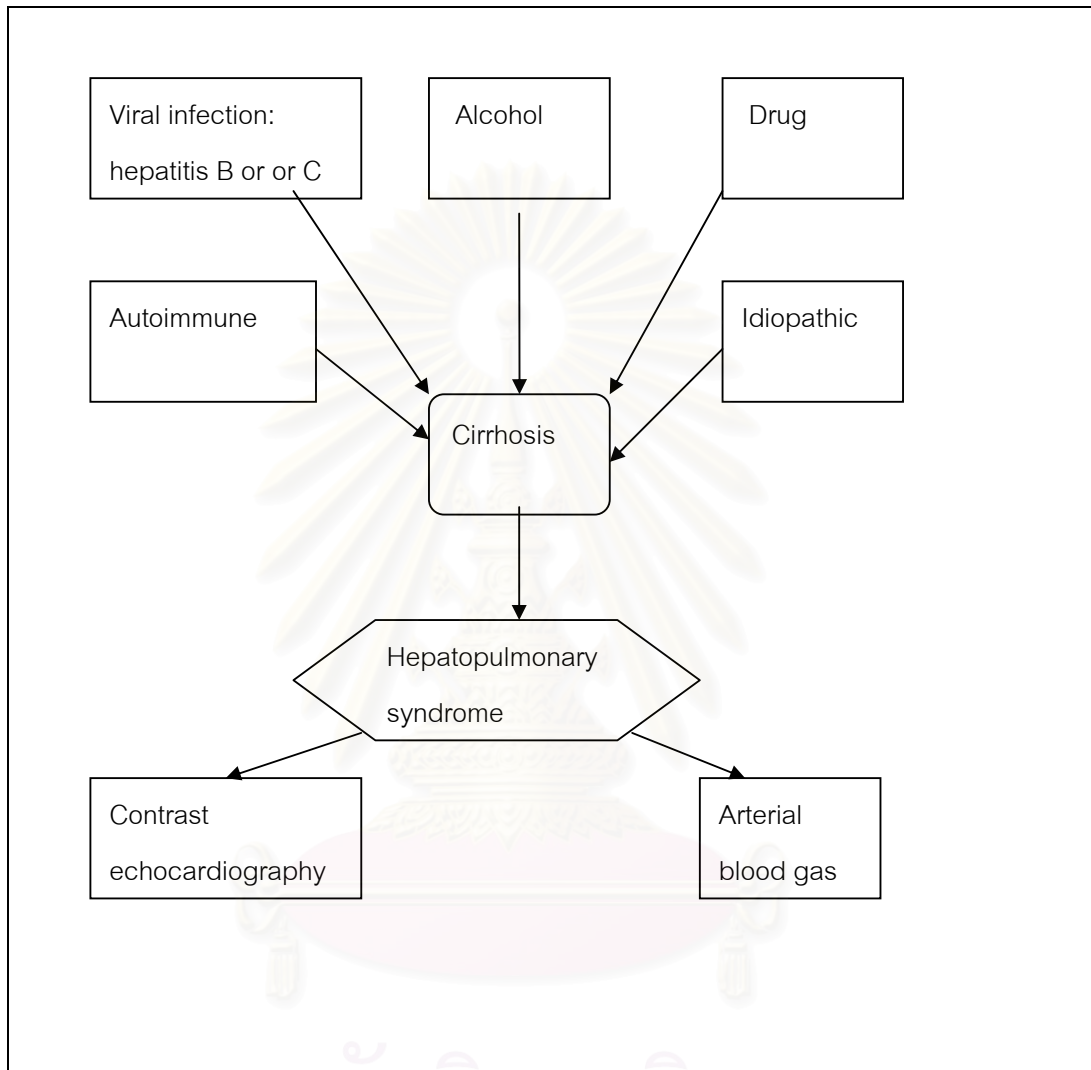
##### วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อศึกษาความชุก และความสัมพันธ์ลักษณะทางคลินิก ของกลุ่มอาการตับ-ปอด (hepatopulmonary syndrome) โดยวิธีการตรวจจذبฟองอากาศด้วยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (contrast echocardiography) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

##### สมมุติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

ภาวะกลุ่มอาการตับ-ปอด (hepatopulmonary syndrome) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งน่าจะแปรผันตามความรุนแรงของโรคตับแข็งตาม Child-Pugh classification

## กรอบแนวคิดในการการวิจัย(Conceptual Framework)



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ขั้นตอนวิธีการดำเนินงาน

Cirrhotic patients with eligibility criteria

Inform consent



Blood sampling: ABG(PaO<sub>2</sub>, AaDO<sub>2</sub> , Alb, liver function test, PT, INR, Cr



Contrast echocardiography

## การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

โรคตับแข็ง(Cirrhosis):

1. ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของภาวะตับเรื้อรัง(chronic liver stigmata) เช่น spider nevi, ascites.
2. การทำงานของตับผิดปกติ เช่น ค่าอัลบูมินต่ำ และ/หรือ คลื่นเสียงสะท้อนทางช่องท้อง (ultrasound liver) พบว่ามีลักษณะ nodule (nodular surface), มีขนาดเล็กกลวงทั่วไป ตับด้านซ้ายมีลักษณะโตขึ้น ตรวจพบม้ามโต

ออกซิเจนในหลอดเลือดแดง (PaO<sub>2</sub>) หมายถึง ระดับออกซิเจนในหลอดเลือดแดงที่ได้จากการวิเคราะห์ของเม็ดเลือดแดง

AaDO<sub>2</sub> หมายถึง ความแตกต่างของแรงดันออกซิเจนในถุงลม (PAO<sub>2</sub>) กับในเลือดแดง (PaO<sub>2</sub>) โดย AaDO<sub>2</sub> เมื่อ FiO<sub>2</sub> หรือในภาวะห้องปกติ (room air) ได้จากการคำนวณ[105]

$$AaDO_2 = (PAO_2 + PACO_2) - (PaO_2 + PaCO_2)$$

แต่  $PAO_2 + PACO_2$  มีค่าคงที่ประมาณ 140 mmHg. ดังนั้น

$$AaDO_2 = 140 - (PaO_2 + PaCO_2)$$

### รูปแบบการวิจัย (Research Design)

Cross section descriptive study

### ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

#### ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงระยะเวลา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2548 ถึง 31 ธันวาคม 2548

#### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษา(Inclusion Criteria)

ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ และยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

#### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา(Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยมีความผิดปกติของลิ้นหัวใจทางด้านขวา เช่น ลิ้นหัวใจไตรคัสปิดตีบ และ รั่ว (tricuspid stenosis และ tricuspid regurgitation), ลิ้นหัวใจ pulmonary ตีบ และ รั่ว (pulmonary stenosis และ pulmonary regurgitation), มีภาวะของ pulmonary hypertension
2. มี patent foramen ovale, atrial septal defect, ventricular septal defect
3. โรคทางปอด : portopulmonary hypertension
4. มีภาวะที่ไม่สามารถเข้าร่วมวิจัย เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia), กำลังมีเลือดของทางเดินอาหาร หรือ กำลังช็อค(shock)
5. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

#### ขนาดตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงระยะเวลา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2548 ถึง 31 ธันวาคม 2548

### การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

1. ข้อมูลทั่วไป เช่น เพศ อายุ สาเหตุของโรคตับแข็ง ระดับความผิดปกติทางด้านสมอง จากโรคตับ (hepatic encephalopathy) ระดับรุนแรงของน้ำในช่องท้อง (ascites)
2. ผลทางห้องปฏิบัติการ เช่น liver function test, PT, INR, Cr
3. Arterial blood gas : โดยวิธีการเจาะเลือดโดยใช้หลอด syringe ขนาด 2 มิลลิลิตร และ เข็มขนาดเบอร์ 24 โดยเจาะที่ radial artery ในท่านอน โดยอยู่ในภาวะออกซิเจน (room air) เพื่อหา ออกซิเจนใน  $PaO_2$  และ  $AaDO_2$   
 $PaO_2$  แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ มากกว่า/เท่ากับ 70 มม.ปรอท และน้อยกว่า 70 มม.ปรอท  
 $AaDO_2$  จากการคำนวณแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ น้อยกว่า/เท่ากับ 20 มม.ปรอท และมากกว่า 20 มม.ปรอท
4. การทำให้เกิดฟองอากาศและตรวจจับด้วยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (contrast echocardiography , CTTE) โดยการทำให้เกิดฟองอากาศโดยเปิดหลอดเลือดดำด้วย medicus No. 20 กับน้ำเกลือ (0.9 % NaCl) 100 cc ที่แขนข้างซ้าย และ ใช้ 3-way 2 อันต่อเข้าด้วยกัน และใช้ syringe หัวลิ้น 2 อันมาต่อกับ 3 way แล้วผสมน้ำเกลือ 5 มิลลิลิตร กับ อากาศ 1 มิลลิลิตร และ เลือดผู้ป่วย 1 มิลลิลิตร ทำให้เกิดฟองอากาศ แล้วฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ตรวจจับฟองอากาศด้วยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (Echocardiography รุ่น Aloka 5500) โดยผู้ป่วยนอนหงาย (supine position) และ จับด้วยท่า apical 4 chambers แบ่งได้เป็น

ผลบวก (Positive CTTE) หมายถึง ตรวจพบฟองอากาศ (air bubble) ที่หัวใจห้องบนซ้าย (left atrium) ตั้งแต่ 4-6 ของการบีบของหัวใจหลังพบฟองอากาศที่หัวใจห้องบนขวา (right atrium)

ผลลบ (Negative CTTE) หมายถึง ตรวจไม่พบฟองอากาศ (air bubble) ที่หัวใจห้องบนซ้าย (left atrium) หรือ ตรวจพบฟองอากาศ (air bubble) ที่หัวใจห้องบนซ้าย (left atrium) ตั้งแต่ 0-3 ของการบีบของหัวใจหลังพบฟองอากาศที่หัวใจห้องบนขวา (right atrium)

บันทึกผล VDO และ DVD นำมาให้อายุรแพทย์โรคหัวใจตรวจเพื่อยืนยันผลการตรวจอีกครั้ง

### การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ข้อมูลของผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการเก็บบันทึกแบบฟอร์มที่ผู้วิจัยจัดทำขึ้น (ภาคผนวก)

### การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

1. การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐาน เช่น อายุ เพศ สาเหตุของโรคตับแข็ง และ Child' s classification ผลทางห้องปฏิบัติการ ใช้วิธีทางสถิติ คือ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
2. การวิเคราะห์ค่าความชุกของกลุ่มอาการตับปอด และ AaDO<sub>2</sub> โดยใช้ค่าร้อยละ และแบ่งตาม Child' s classification
3. ทดสอบความสัมพันธ์ของ อายุ และ ผลทางห้องปฏิบัติการ เช่น อัลบูมิน total bilirubin INR กับผลบวกของ contrast echocardiography โดยวิธี independence t-test
4. คำนัยสำคัญทางสถิติที่น้อยกว่า 0.05

### ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

การศึกษานี้ น่าจะไม่มีปัญหาทางด้านจริยธรรม โดยจากข้อมูลที่ทำการศึกษา การทำการวินิจฉัยโดยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจร่วมกับการฉีดน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำ ไม่พบภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น

### ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitations)

อาจเกิดความผิดพลาดในการแปลผล Pulmonary function และ contrast echocardiography แก้ไขโดยการมีการยืนยันการแปลผลจากผู้เชี่ยวชาญเป็นอาจารย์หน่วยโรคหัวใจ และ หลอดเลือด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และบันทึกเป็น VDO

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits and Application)

ทำให้ทราบ prevalence และ characteristic ของ HPS ในประชากรไทย เพื่อนำไปศึกษาต่อไปในอนาคต และอาจเป็นแนวทางในการรักษาที่เปลี่ยนไป เพราะจากข้อมูลที่ศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งที่มีภาวะของกลุ่มอาการตับปอดแล้วจะมีการพยากรณ์ที่เลวกว่าไม่มีภาวะกลุ่มอาการตับปอด และอาจเป็นข้อมูลต่อไปในการให้การรักษาอย่างเข้มงวด และอาจต้องให้การรักษาถึงขั้นปลูกถ่ายตับเร็วขึ้น

### อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve the problems)

1. ทุนในการทำวิจัย แก้ไขโดยการขอรับทุนวิจัย หรือ ของดเว้นค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ
2. การติดตามผู้ป่วยในระยะยาว (long-term, 2 ปี) อาจจะไม่ครบทุกรายเนื่องจากขาดข้อมูลบางอย่างโดยเฉพาะชื่อ นามสกุล หรือ เลขบัตรประจำตัวประชาชน
3. ข้อมูลเกี่ยวกับการเสียชีวิตของผู้ป่วยบางราย ที่ไม่ใช่สถาบันที่เข้าร่วมโครงการทะเบียนผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Coronary Syndrome Registry) ทำให้สาเหตุการตายไม่ชัดเจน แต่อย่างไรก็ตามแนวทางการแก้ไขคือ ผู้ป่วยรายใดที่เสียชีวิตที่ไม่ใช่สถาบันที่เข้าร่วมโครงการทะเบียนผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันจะส่งจดหมายสอบถามถึงสาเหตุการตายไปยังผู้อำนวยการโรงพยาบาลนั้น หรือตรวจสอบจากกรมทะเบียนราษฎร์กระทรวงมหาดไทย

### การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time Schedule)

การดำเนินงาน	2547			2548										2549			
	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.	เม.ษ.	พ.ค.	มิ.ย.	ก.ค.	ส.ค.	ก.ย.	ต.ค.	พ.ย.	ธ.ค.	ม.ค.	ก.พ.	มี.ค.
1. การศึกษาเตรียมงาน	*	*															
2. เก็บข้อมูล		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*				
3. รวบรวมข้อมูล									*	*	*	*					
4. วิเคราะห์ข้อมูล												*	*	*			
5. สรุปและเขียนรายงาน															*	*	*

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### ข้อมูลพื้นฐานของประชากร

ผู้เข้ารับการศึกษทั้งหมดเป็นผู้ป่วยโรคตับแข็งจำนวน 64 คน เป็นเพศชาย 31 คน เพศหญิง 33 คน โดยมีอายุอยู่ในช่วง 14-77 ปี median 54 ปี (ตารางที่ 4)

สาเหตุของโรคตับแข็งที่เข้ารับการศึกษประกอบด้วย HBV 21 ราย (32.8%), HCV 12 ราย (18.8%), alcohol 11 ราย (17.2%), autoimmune 5 ราย (7.8%) และไม่ทราบสาเหตุ 15 ราย (23.4%) โดยแบ่งได้ตาม Child Pugh Classification คือ Child-Pugh class A 17 คน (26.6%), class B 21 คน (32.8%) และ Child-Pugh Class C 26 คน (40.6%)

#### ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของ

Total	64
Sex (M/ F)	31/ 33 (42.2 / 57.8)
Age (yr)	54.1 ± 11.4 (14 – 77)
Etiology	
HBV	21(32.8)
HCV	12 (18.8)
Alcoholic	11 (17.2)
Autoimmune	5 (7.8)
Ideopathic	15(23.4)
Child- Pugh class	
Child A	17 (26.6)
Child B	21 (32.8)
Child C	26 (40.6)



ตารางที่ 5 แสดงผล positive และ negative contrast echocardiography แบ่งตาม Child-Pugh classification

	Positive CTTE	negative CTTE	% positive CTTE
Child A	4	13	23.5
Child B	10	11	47.6
Child C	19	7	73

จากตารางที่ 5 แสดงข้อมูลของผล contrast echocardiography positive และ negative ตาม Child-Pugh Classification ผลคือ Child-Pugh Class A positive CTTE พบ 4/17 คน (23.5%), Child-Pugh Class B

พบ 10/21 คน (47.6%) และ Child-Pugh Class C 19/27 คน (73%)

ตารางที่ 6 แสดงผล contrast echocardiography เปรียบเทียบกับ shunt

	contrast echocardiography	
	positive	negative
Shunt (< 20 mmHg)	6(23.1%)	20(76.9%)
Shunt (> 20 mmHg)	27(71.1%)	11(28.9%)

จากตารางที่ 6 การเปรียบเทียบระหว่าง contrast echocardiography positive หรือ negative เทียบกับ AaDO<sub>2</sub> > 20 mmHg หรือ < 20 mmHg พบว่า AaDO<sub>2</sub> มากกว่า 20 mmHg มีโอกาสการ positive CTTE ได้มากกว่า AaDO<sub>2</sub> < 20 mmHg พบถึง 71.1 % และยังพบว่าถ้ามี AaDO<sub>2</sub> < 20 mmHg มีโอกาสของ negative CTTE ได้ถึง 76 %

ตารางที่ 7 แสดงภาวะ Hepatopulmonary syndrome ตาม Child-Pugh classification

	Hepatopulmonary Syndrome (positive CTTE and AaDO <sub>2</sub> >20 mmHg)
Child-Pugh class A	4/17(23.5 %)
Child-Pugh class B	9/21(42.8%)
Child-Pugh class C	14/26(53.8%)

จากตารางที่ 7 เป็นข้อมูลแสดงภาวะ Hepatopulmonary syndrome ตามนิยาม คือ ผู้ป่วยเป็นโรคตับแข็ง มีความผิดปกติของการแลกเปลี่ยนออกซิเจน (AaDO<sub>2</sub> > 20 mmHg หรือ PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg) และมีภาวะ intrapulmonary dilatation (positive CTTE) โดยแบ่งตาม Child-Pugh classification พบว่า มีผู้ป่วยที่เข้าได้กับกลุ่มอาการ HPS 42.8% โดยพบมากสุดใน Child-Pugh class C คือ 53.8% Child-Pugh class B พบ 42.8% และ Child-Pugh class A พบ 23.5%

ตารางที่ 8 การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มี positive และ negative contrast echocardiography

	overall	contrast TTE		P value
		positive	negative	
Age	54.1+/- 11.4	52.9+/-13.5	55.3+/-8.6	0.421
Albumin (g/L)	2.7 +/- 0.7	2.54+/-0.68	2.87+/-0.69	0.57
Bilirubin (mg/dl)	4.54+/-5.8	4.29+/-4.67	4.80+/-6.88	0.73
INR	1.38+/-0.4	1.48+/-0.5	1.28 +/-0.22	0.043
Cr (mg/dl)	1.27+/-0.99	1.39+/-1.32	1.13+/-0.43	0.29
MELD	14.86+/-5.8	16.03+/-6.07	13.62+/-5.38	0.096

จากตารางที่ 8 เป็นข้อมูลเปรียบเทียบ clinical characteristic กับผลของ contrast echocardiography positive หรือ negative พบว่า Parameter ที่มีนัยสำคัญทางสถิติมีเพียง INR (INR ในคนไข้ positive CTTE  $1.48 \pm 0.5$  กับ negative CTTE  $1.28 \pm 0.22$  ( $P = 0.043$ ) ในขณะที่ อายุ ในขณะที่อายุทั้งหมดมีค่า mean เท่ากับ  $54.1 \pm 11.4$  ปีไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.42$ ), total bilirubin มีค่า  $4.54 \pm 5.8$  mg/dl ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.73$ ), Albumin  $2.7 \pm 0.7$  g/ml ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.57$ ), Cr มีค่า  $1.27 \pm 0.99$  mg/dl ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.29$ ), และ ค่า MELD score  $14.86 \pm 5.8$  ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.096$ ) เมื่อเปรียบเทียบผลของ positive และ negative CTTE

ตารางที่ 9 แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่าง clinical characteristic และ contrast echocardiography

			Sig.
Step 0	Variables	sex	.622
		age	.413
		cause	.211
		class	.001
		PaO2	.245
		AaDO2>20	.00001
		ascites	.001
		Bilirubin	.721
		Albumin	.056
		INR	.043
		Encepha	.001
		Cretinin	.290
		MELD	.094
		MELD_cat	.147
	Overall Statistics		.007

\*p<0.05

จากตารางที่ 9 เป็นข้อมูลเปรียบเทียบ clinical characteristic กับผลของ contrast echocardiography positive หรือ negative พบว่า Parameter ที่มึนัยสำคัญทางสถิติมีเพียง INR (INR ในคนไข้ positive CTTE  $1.48 \pm 0.5$  กับ negative CTTE  $1.28 \pm 0.22$  ( $P = 0.043$ ) ในขณะที่อายุ ในขณะที่อายุทั้งหมดมีค่า mean เท่ากับ  $54.1 \pm 11.4$  ปีไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.42$ ), total bilirubin มีค่า  $4.54 \pm 5.8$  mg/dl ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.73$ ), Albumin  $2.7 \pm 0.7$  g/ml ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.57$ ), Cr มีค่า  $1.27 \pm 0.99$  mg/dl ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.29$ ), และค่า MELD score  $14.86 \pm 5.8$  ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.096$ ) เมื่อเปรียบเทียบผลของ positive และ negative CTTE

ตารางที่ 10 แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่าง clinical characteristic และ contrast echocardiography (multivariation)

	Sig.
sex	.273
age	.160
cause	.508
class	.623
PaO2	.711
AaDO2>20	.002
ascites	.286
Bilirubin	.075
Albumin	.719
INR	.710
Encepha	.703
Cretinin	.598
MELD	.431
MELD_cat	.147
Overall Statistics	.007

\*p< 0.05

จากตารางที่ 10 เป็นตารางแสดง correlation ของ clinical characteristic เทียบกับการเกิด CTTE พบว่า clinical ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการทำให้ Multivariation โดยหา parameter ที่สำคัญที่สุดพบว่า AaDO2 > 20 mmHg เป็นตัวบ่งบอกของโอกาสตรวจหาภาวะ HPS โดยวิธีการ CTTE ได้ดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

กลุ่มอาการตับปอด(HPS) ประกอบด้วย โรคตับเรื้อรัง มีความผิดปกติการแลกเปลี่ยนออกซิเจน (abnormal deoxygenation :  $AaDO_2 > 20$  mmHg และ/หรือ  $PaO_2 < 70$  mmHg.)และตรวจพบภาวะการขยายตัวของหลอดเลือดปอดโมนาลี (intrapulmonary dilatation) [2-4] นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ HPS ร่วมด้วยมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่า ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ไม่มีภาวะ HPS ร่วมด้วย [ 10] พบว่า median survival ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ HPS ร่วมด้วยเท่ากับ 10.6 เดือน เปรียบเทียบกับ ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งไม่มีภาวะ HPS จะมี median survival เท่ากับ 40.8 เดือน. [1]

ภาวะที่สำคัญของ HPS คือมี ภาวะการขยายตัวของหลอดเลือดปอดโมนาลี (intrapulmonary dilatation) การวินิจฉัยภาวะนี้กระทำได้โดยการทำ pulmonary angiography แต่เมื่อไม่นานมานี้มีการใช้ Technetium 99m- labeled macroaggregated albumin และ contrast echocardiography [11-13] มาช่วยในการวินิจฉัยเพื่อหาภาวะ intrapulmonary dilatation นอกจากนี้ยังมีกรวิจัยที่หาภาวะ intrapulmonary dilatation ด้วยการทำ contrast echocardiography ให้ผลที่ไวกว่าการทำ lung scan [14,15]

จากการศึกษาของเรา แสดงให้เห็นว่าภาวะ Intrapulmonary dilatation โดยการทำ Contrast echocardiography (CTTE) จะพบความชุกมากที่สุดเ็นผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child -Pugh class C โดยมีผลบวกถึง 73% และพบรองลงมาในผู้ป่วยของโรคตับแข็ง Child-Pugh class B 47% และ Child-Pugh class A 23.5 % ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบการศึกษาคืออื่นที่ตรวจพบภาวะ intrapulmonary dilatation จากการทำ CTTE ในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะสุดท้ายพบ 13-47 % [2,25]

แต่จากการศึกษาของเราพบความชุกของโรคตับแข็ง ร่วมกับภาวะ intrapulmonary dilatation จากการทำ CTTE ที่สูงกว่า โดยพบถึง 73 % ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child – Pugh class C และพบภาวะนี้ใกล้เคียงกับการศึกษาของฝั่งเอเชียของ Lee JM และคณะ[ 19] ที่พบภาวะ intrapulmonary dilatation จากการทำ CTTE ถึง 63% ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh class C และ 31.6% ใน Child-Pugh Class A และ B รวมกัน เมื่อเปรียบเทียบการศึกษานี้พบ 39 % ใน Child-Pugh Class A และ B รวมกัน จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าภาวะ Intrapulmonary dilatation น่าจะมีความชุกสูงในประเทศแถบเอเชีย



แต่จากการศึกษาของ Lee JM และคณะ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ ลักษณะอาการไม่ว่าจะเป็น อายุ เพศ สาเหตุของโรคตับแข็ง ระดับน้ำในช่องท้อง และ hepatic encephalopathy ซึ่งการศึกษาของเราพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของลักษณะ อาการ คือ ระดับน้ำในช่องท้อง ภาวะ hepatic encephalopathy ค่า INR และ AaDO<sub>2</sub> ที่มากกว่า 20 mmHg

จากการศึกษาของเราพบว่าค่า PaO<sub>2</sub> ที่มากกว่า และ / หรือ น้อยกว่า 70 มม.ปรอท จากการวิเคราะห์ก๊าซในเลือด ไม่พบสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งตรงกับการศึกษาที่ผ่านมา เช่น การศึกษาของ KIM BJ [18] ซึ่งแสดงให้เห็นว่า PaO<sub>2</sub> ที่น้อยกว่า 70 มม.ปรอท ไม่ช่วยในการวินิจฉัย ภาวะของ HPS

ผลของ MELD score (The model for End-Stage Liver Disease) ของการศึกษาไม่พบ ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาไม่พบความสัมพันธ์ในภาวะ HPS กับ MELD score [107, 108] แต่จากการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าการพยากรณ์โรคโดยใช้ MELD score และ Child classification ให้ผลใกล้เคียงกัน [106,107] แต่อาจเพราะผู้เข้าร่วมการวิจัยมี ปริมาณน้อย และ MELD score เป็นการพยากรณ์โรคระยะสั้นประมาณ 3 เดือน อาจทำให้ผล การศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อนำผลการศึกษามารวมกันพบว่าภาวะ HPS ที่ตรงตามนิยามจะพบทั้งหมด 42.2 % โดย จะพบความชุกมากที่สุดในผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child -Pugh class C มีผลบวกถึง 53.8 % รองลงมา คือ โรคตับแข็ง Child-Pugh class B 43% และ Child-Pugh class A 23.5 % ตามลำดับ เมื่อ เปรียบเทียบการศึกษาที่เคยทำมาพบภาวะ HPS 13-29 % [5-9] จะเห็นว่าในการศึกษาของเราพบ ความชุกสูงกว่ามาก ฉะนั้นภาวะ HPS ในประเทศไทยน่าจะได้อัตราการวินิจฉัยอย่างกว้างขวางเพื่อหา ความชุกที่แท้จริง การพยากรณ์ของโรค เพราะการศึกษานี้เป็นเพียงสถาบันเดียว และ ผู้เข้าร่วมการ วิจัยอย่างมีปริมาณน้อย

โดยสรุปการวินิจฉัยภาวะ HPS โดยการทำให้ CTTE น่าจะได้ประโยชน์ เพราะการทำ CTTE มีความไวที่ดีกว่า ทำได้ง่าย สะดวกในการเตรียมผู้ป่วย และ ราคาไม่แพง เมื่อเทียบกับการทำ lung scan นอกจากนี้ การทำ lung scan ยังไม่สามารถแยกภาวะ intracardiac shunt กับ intrapulmonary shunt ได้ แต่ภาวะของ HPS ยังไม่มี gold standard ในการวินิจฉัย จึงคิดว่า CTTE มีประโยชน์อย่างมากในการมาใช้วินิจฉัยภาวะ HPS โดยการนำลักษณะอาการคือมี Child Pugh Class C, น้ำในช่องท้อง, ภาวะ hepatic encephalopathy ค่าของ INR ที่สูง และ AaDO<sub>2</sub> มากกว่า 20 มม.ปรอท มาร่วมในการวินิจฉัยภาวะ HPS

## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรัง โดยเฉพาะโรคตับแข็ง จากการศึกษานานหลายการศึกษาพบว่าภาวะ HPS ทำให้ผู้ป่วยโรคตับแข็งมีภาวะ mortality rate และ morbidity rate ที่สูงขึ้น การตรวจพบภาวะนี้แล้วทำการรักษาโดยเฉพาะการทำ liver transplantation จะช่วยเรื่อง survival rate ให้สูงขึ้น

จากการศึกษาเพื่อหาความชุก (prevalence) ของกลุ่มอาการตับ-ปอด (hepatopulmonary syndrome) โดยวิธีการตรวจจذبฟองอากาศด้วยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (contrast echocardiography) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นี้พบว่าผู้ป่วยโรคตับแข็ง Child-Pugh class C ตรวจพบความชุกสูงสุดถึง 53% โดยตรวจพบภาวะ HPS โดยรวมของผู้ป่วยโรคตับแข็งทุกรายที่เข้าร่วมการวิจัย เท่ากับ 42.2 % ใน Child-Pugh class B 43% และ Child-Pugh class A 23.5 % ตามลำดับ ซึ่งตรงกับสมมติฐานที่วางไว้ คือกลุ่มอาการตับ-ปอด (hepatopulmonary syndrome) ในผู้ป่วยโรคตับแข็งแปรผันตามความรุนแรงของโรคตับแข็งตาม Child-Pugh classification คือยิ่งผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความรุนแรงมากก็จะพบความชุกของภาวะ HPS ที่สูงขึ้นด้วย

จากการศึกษาของเราซึ่งพบว่า ลักษณะทางอาการทางคลินิกมาช่วยในการวินิจฉัยภาวะ HPS นอกจาก Child Classification โดยเฉพาะ Child Pugh Class C แล้ว ภาวะมีน้ำในช่องท้อง ความผิดปกติของความรู้สึกดาว (hepatic encephalopathy) ค่าของ INR ที่สูง และ AaDO<sub>2</sub> มากกว่า 20 มม.ปรอท ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ปัจจัยอื่นคือ เพศ อายุ สาเหตุของโรคตับแข็ง PaO<sub>2</sub> ที่มากกว่า หรือ น้อยกว่า 70 มม.ปรอท ระดับอัลบูมิน ระดับบิลิรูบิน ระดับcreatinine MELD score ไม่ช่วยในการวินิจฉัยภาวะ HPS

#### ข้อเสนอแนะ

การวินิจฉัย HPS ยังไม่มี gold standard แต่ CTTE ก็เป็น screening test อย่างหนึ่ง การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาฯ เท่านั้น ความชุกที่ได้อาจจะไม่ใช่ผลที่ถูกต้องแท้จริง ต้องทำการศึกษาในหลายสถาบัน เพื่อได้ prevalence และ clinical predictors ที่ดีต่อไป

นอกจากนี้คงต้องติดตามคนไข้ที่ได้ทำการศึกษาต่อไปว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ intrapulmonary shunt จะมี prognosis อย่างไรในผู้ที่ได้รับการรักษาหรือไม่ได้รับการรักษา โดยการทำการเปลี่ยนตับ



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

1. Fitz JG. Hepatopulmonary syndrome. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/Diagnosis/Management. Philadelphia: Sauder, 2002: 1550-1564.
2. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:35-48.
3. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977;72:305-9.
4. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-9.
5. Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996;17:35-48.
6. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3395-9.
7. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:521-9.
8. Martinez GP, Barbera JA, Visa J, Rimola A, Pare JC, Roca J et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001;34:651-7.
9. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;133:163-9.
10. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000;140:111-20.
11. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-52.

12. Aller R, Moya JL, Moreira V, Garcia-Lledo A, Sanroman AL, Paino C et al. Diagnosis and grading of intrapulmonary vascular dilatation in cirrhotic patients with contrast transesophageal echocardiography. *J Hepatol* 1999;31:1044-52.
13. Barbe T, Losay J, Grimon G, Devictor D, Sardet A, Gauthier F et al. Pulmonary arteriovenous shunting in children with liver disease. *J Pediatr* 1995;126:571-9.
14. Rodriguez-Roisin R, Agusti AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897-902.
15. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:1283-8.
16. Mimidis KP, Karatza C, Spiropoulos KV, Toulgaridis T, Charokopos NA, Thomopoulos KC et al. Prevalence of intrapulmonary vascular dilatations in normoxaemic patients with early liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:988-92.
17. Mimidis KP, Vassilakos PI, Mastorakou AN, Spiropoulos KV, Lambropoulou-Karatza CA, Thomopoulos KC et al. Evaluation of contrast echocardiography and lung perfusion scan in detecting intrapulmonary vascular dilatation in normoxemic patients with early liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2303-7.
18. Kim BJ, Lee SC, Park SW, Choi MS, Koh KC, Paik SW et al. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol* 2004;94:525-8.
19. Lee JM, Choi MS, Lee SC, Park SW, Bae MH, Lee JH et al. [Prevalence and risk factors of significant intrapulmonary shunt in cirrhotic patients awaiting liver transplantation]. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2002;8:271-6.
20. Kim BJ, Lee SC, Park SW, Choi MS, Koh KC, Paik SW et al. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast

- echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol* 2004;94:525-8.
21. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Gimson A et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11:49-53.
  22. Sood G FMNS, . Utility of a Dyspnea Fatigue Index for Screening Liver Transplant Candidates for Hepatopulmonary Syndrome(abstract). () *Hepatology* 28: 2319A. 2006. 1998.
  23. Alberts WM, Salem AJ, Solomon DA, Boyce G. Hepatic hydrothorax. Cause and management. *Arch Intern Med* 1991;151:2383-8.
  24. Hanson CA, Ritter AB, Duran W, Lavietes MH. Ascites: its effect upon static inflation of the respiratory system. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:39-42.
  25. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992;70:516-9.
  26. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991;90:693-700.
  27. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly* 2003;133:163-9.
  28. Rodriguez-Roisin R, Agusti AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897-902.
  29. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver--lung spider nevi. *N Engl J Med* 1966;274:291-8.
  30. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:138-42.
  31. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, Steers JL, Krom RA et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc* 1997;72:44-53.



32. Astrup J, Rorth M. Oxygen affinity of hemoglobin and red cell 2,3-diphosphoglycerate in hepatic cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1973;31:311-7.
33. Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:600-8.
34. Berkowitz KA, Butensky MS, Smith RL. Pulmonary function changes after large volume paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:905-7.
35. Liu H, Lee SS. Cardiopulmonary dysfunction in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:600-8.
36. Angueira CE, Kadakia SC. Effects of large-volume paracentesis on pulmonary function in patients with tense cirrhotic ascites. *Hepatology* 1994;20:825-8.
37. Chiesa A, Ciappi G, Balbi L, Chiandussi L. Role of various causes of arterial desaturation in liver cirrhosis. *Clin Sci* 1969;37:803-14.
38. Schraufnagel DE, Malik R, Goel V, Ohara N, Chang SW. Lung capillary changes in hepatic cirrhosis in rats. *Am J Physiol* 1997;272:L139-L147.
39. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver--lung spider nevi. *N Engl J Med* 1966;274:291-8.
40. Williams A, Trewby P, Williams R, Reid L. Structural alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure. *Thorax* 1979;34:447-53.
41. Andrivet P, Cadranet J, Housset B, Herigault R, Harf A, Adnot S. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest* 1993;103:500-7.
42. Nakos G, Evrenoglou D, Vassilakis N, Lampropoulos S. Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis: the effect of orally administered almitrine bismesylate. *Respir Med* 1993;87:93-8.
43. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104:515-21.
44. Soderman C, Juhlin-Dannfelt A, Lagerstrand L, Eriksson LS. Ventilation-perfusion relationships and central haemodynamics in patients with cirrhosis. Effects of a somatostatin analogue. *J Hepatol* 1994;21:52-7.

45. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995;8:1883-5.
46. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:842-7.
47. Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku DD. The role of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997;113:606-14.
48. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:879-85.
49. Chang SW, Ohara N. Increased pulmonary vascular permeability in rats with biliary cirrhosis: role of thromboxane A2. *Am J Physiol* 1993;264:L245-L252.
50. Chang SW, Ohara N. Chronic biliary obstruction induces pulmonary intravascular phagocytosis and endotoxin sensitivity in rats. *J Clin Invest* 1994;94:2009-19.
51. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, Horn EM, McLaughlin V, McFarlin J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002;121:1860-8.
52. Fattinger K, Funk C, Pantze M, Weber C, Reichen J, Stieger B et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:223-31.
53. Lodato RF. Viagra for impotence of pulmonary vasodilator therapy? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:312-3.
54. Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Stockard CR, Grizzle WE et al. Increased pulmonary vascular endothelin B receptor expression and responsiveness to endothelin-1 in cirrhotic and portal hypertensive rats: a potential

- mechanism in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2003;38:556-63.
55. Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999;277:G944-G952.
56. Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agusti AG, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1085-92.
57. Ohara N, Jaspan J, Chang SW. Hyperglucagonemia and hyperdynamic circulation in rats with biliary cirrhosis. *J Lab Clin Med* 1993;121:142-7.
58. Stoller JK. As the liver goes, so goes the lung. *Chest* 1990;97:1028-30.
59. Rockey DC, Fouassier L, Chung JJ, Carayon A, Vallee P, Rey C et al. Cellular localization of endothelin-1 and increased production in liver injury in the rat: potential for autocrine and paracrine effects on stellate cells. *Hepatology* 1998;27:472-80.
60. Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999;277:G944-G952.
61. Lodato RF. Viagra for impotence of pulmonary vasodilator therapy? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:312-3.
62. Andrivet P, Cadranel J, Housset B, Herigault R, Harf A, Adnot S. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest* 1993;103:500-7.
63. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-66.
64. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994;105:1528-37.
65. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:521-9.
66. Stoller JK. As the liver goes, so goes the lung. *Chest* 1990;97:1028-30.

67. Gaines DI, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Liver Int* 2004;24:397-401.
68. Hind CR, Wong CM. Detection of pulmonary arteriovenous fistulae in patient with cirrhosis by contrast 2D echocardiography. *Gut* 1981;22:1042-5.
69. Shub C, Tajik AJ, Seward JB, Dines DE. Detecting intrapulmonary right-to-left shunt with contrast echocardiography. Observations in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas. *Mayo Clin Proc* 1976;51:81-4.
70. Park SC, Beerman LB, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Fricker FJ et al. Echocardiographic findings before and after liver transplantation. *Am J Cardiol* 1985;55:1373-8.
71. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997;111:1236-40.
72. Mimidis KP, Karatza C, Spiropoulos KV, Toulgaridis T, Charokopos NA, Thomopoulos KC et al. Prevalence of intrapulmonary vascular dilatations in normoxaemic patients with early liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:988-92.
73. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997;111:1236-40.
74. Nemecek JJ, Davison MB, Marwick TH, Chimowitz MI, Stoller JK, Klein AL et al. Detection and evaluation of intrapulmonary vascular shunt with "contrast Doppler" transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:79-83.
75. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997;111:1236-40.

76. MacNee W, Buist TA, Finlayson ND, Lamb D, Miller HC, Muir AL et al. Multiple microscopic pulmonary arteriovenous connections in the lungs presenting as cyanosis. *Thorax* 1985;40:316-8.
77. Caldwell SH, Jeffers LJ, Narula OS, Lang EA, Reddy KR, Schiff ER. Ancient remedies revisited: does *Allium sativum* (garlic) palliate the hepatopulmonary syndrome? *J Clin Gastroenterol* 1992;15:248-50.
78. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc* 1987;62:164-73.
79. Shijo H, Sasaki H, Yuh K, Sakaguchi S, Okumura M. Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodysplasia. *Chest* 1991;99:1027-9.
80. Allgaier HP, Haag K, Ochs A, Hauenstein KH, Jeserich M, Krause T et al. Hepatopulmonary syndrome: successful treatment by transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPS). *J Hepatol* 1995;23:102.
81. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Moon JB, Fulginiti VA, Cotton EK et al. Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of the human liver. *Surgery* 1968;63:549-63.
82. Stoller JK, Moodie D, Schiavone WA, Vogt D, Broughan T, Winkelman E et al. Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:54-8.
83. Iwatsuki S, Shaw BW, Jr., Starzl TE. Current status of hepatic transplantation. *Semin Liver Dis* 1983;3:173-80.
84. Maddrey WC, Van Thiel DH. Liver transplantation: an overview. *Hepatology* 1988;8:948-59.
85. Mews CF, Dorney SF, Sheil AG, Forbes DA, Hill RE. Failure of liver transplantation in Wilson's disease with pulmonary arteriovenous shunting. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:230-3.
86. Silverman A, Cooper MD, Moller JH, Good RA. Syndrome of cyanosis, digital clubbing, and hepatic disease in siblings. *J Pediatr* 1968;72:70-80.

87. Van Thiel DH, Schade RR, Gavaler JS, Shaw BW, Jr., Iwatsuki S, Starzl TE. Medical aspects of liver transplantation. *Hepatology* 1984;4:79S-83S.
88. Eriksson LS, Soderman C, Ericzon BG, Eleborg L, Wahren J, Hedenstierna G. Normalization of ventilation/perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: evidence for a hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 1990;12:1350-7.
89. Iwatsuki S, Shaw BW, Jr., Starzl TE. Current status of hepatic transplantation. *Semin Liver Dis* 1983;3:173-80.
90. Iwatsuki S, Shaw BW, Jr., Starzl TE. Current status of hepatic transplantation. *Semin Liver Dis* 1983;3:173-80.
91. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-9.
92. Voci P, Muan B, Morris H, Marelli C, Narbuvoold H, Testa G et al. Assessment of left ventricular systolic function in low-echogenic patients by intravenous Infuson injection during dopamine echocardiography. An open, phase III trial. *Cardiologia* 1997;42:495-501.
93. Porter TR, Li S, Kricsfeld D, Armbruster RW. Detection of myocardial perfusion in multiple echocardiographic windows with one intravenous injection of microbubbles using transient response second harmonic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:791-9.
94. Rovai D, Zanchi M, Lombardi M, Magagnini E, Chella P, Pieroni A et al. Residual myocardial perfusion in reversibly damaged myocardium by dipyridamole contrast echocardiography. *Eur Heart J* 1996;17:296-301.
95. Caidahl K, Kazzam E, Lidberg J, Neumann AG, Nordanstig J, Rantapaa DS et al. New concept in echocardiography: harmonic imaging of tissue without use of contrast agent. *Lancet* 1998;352:1264-70.
96. Spencer KT, Bednarz J, Rafter PG, Korcarz C, Lang RM. Use of harmonic imaging without echocardiographic contrast to improve two-dimensional image quality. *Am J Cardiol* 1998;82:794-9.



97. Feinstein SB, Cheirif J, Ten Cate FJ, Silverman PR, Heidenreich PA, Dick C et al. Safety and efficacy of a new transpulmonary ultrasound contrast agent: initial multicenter clinical results. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:316-24.
98. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography: 15 years of research and development. *Circulation* 1997;96:3745-60.
99. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:1825-31.
100. Porter TR, Xie F. Transient myocardial contrast after initial exposure to diagnostic ultrasound pressures with minute doses of intravenously injected microbubbles. Demonstration and potential mechanisms. *Circulation* 1995;92:2391-5.
101. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
102. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
103. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-9.
104. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-71.
105. พงษ์ธारा วิจิตรเวชไพศาล. การวิเคราะห์ก๊าซในเลือด. P.A. living, 2545
106. Angermayr B, Cejna M, Karnel F et al. Child-Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003 ; 52:879-885.
107. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report

of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004;10:174-182.

108. Mandell S . Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertention in the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Era. *Liver Transpl* 2004;10,Suppl 2(October) :S54-S58.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ข้อมูลคำแนะนำแก่อาสาสมัครและใบยินยอม เข้าร่วมโครงการวิจัย

เรื่อง การศึกษาลักษณะ และ ความชุกของกลุ่มอาการปอด-ตับ (hepatopulmonary syndrome) โดยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจร่วมกับการฉีดน้ำเกลือทางหลอดเลือด ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

คำชี้แจงเกี่ยวกับกลุ่มอาการปอด-ตับ (hepatopulmonary syndrome) โดยคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจร่วมกับการฉีดน้ำเกลือทางหลอดเลือด ในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มาของการศึกษา[1]

ภาวะ HPS พบว่ามีการรายงานตั้งแต่ศตวรรษที่ 17<sup>2</sup> และมีรายงานที่วินิจฉัยในปี 1977 [3] ปัจจุบันการวินิจฉัยโดยมี criteria คือ[1,3-5]

1. Chronic liver disease

2. Pulmonary gas exchange abnormality : โดยที่เมื่อมีการเพิ่มของ alveolar-arterial difference in the partial pressure of oxygen (AaDO<sub>2</sub>) > 15 mmHg or > 20 mmHg [6] with or without hypoxia ถ้ามี hypoxia โดยพบว่ามีกรด partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>) < 70 mmHg

3. Intrapulmonary vascular dilatation : โดย ใช้ contrast echocardiography or macroaggregated albumin lung perfusion scan

ซึ่งปัจจุบันพบผู้ป่วยที่เป็น cirrhosis และมีภาวะ HPS ประมาณ 4-29 % [7-11] ขึ้นกับข้อบ่งชี้ที่ใช้ในการวินิจฉัย

นอกจากนี้ภาวะนี้ยังทำให้ผู้ป่วยมีการพยากรณ์ โรคที่เลวกว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนี้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจากการศึกษาของ Peter S. et.al [12] พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ HPS เปรียบเทียบกับ ผู้ป่วยที่ไม่เป็น มี median survival

10.6 /40.8 mo. นอกจากนี้บางรายงานพบว่าภาวะ HPS พบมากขึ้นแปรผันตามความรุนแรงของโรคตับแข็ง ซึ่งภาวะ HPS สามารถตรวจได้การทำ contrast echocardiography (การทำคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจร่วมกับการฉีดน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำ) และพบ air bubble ที่หัวใจทางข้างซ้าย ระหว่าง 4-6 beats ซึ่งไม่พบภาวะแทรกซ้อน จึงทำการศึกษาภาวะ HPS ในคนไข้โรคตับแข็ง

### คำชี้แจงขั้นตอนการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาทุกรายจะได้รับการเตรียมโดยการซักประวัติ, ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การตรวจเลือด และการวิเคราะห์ออกซิเจนในเลือดแดง การทำ contrast echocardiography (การทำคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจร่วมกับการฉีดน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำ) และพบ air bubble ที่หัวใจทางข้างซ้าย ระหว่าง 4-6 beats

### ประโยชน์

1. สามารถพยากรณ์โรคผู้ป่วยโรคตับแข็งและเป็นข้อบ่งชี้ในการรักษาที่เฉพาะการรักษา โดยการปลูกถ่ายตับให้เร็วขึ้น
2. นำผลการศึกษาไปวางแผนการศึกษาในอนาคตไป
3. อาสาสมัครผู้เข้าวิจัยจะได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดทั้งก่อนและหลังการวิจัย

### ผลข้างเคียง

จากการศึกษาหลายการศึกษาไม่ภาวะแทรกซ้อนจากการทำการทำคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ ร่วมกับการฉีดน้ำเกลือทางหลอดเลือดดำ แต่อาจมีอาการเจ็บจากการเจาะเลือด

### คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้เข้าร่วมการศึกษา

1. ผู้ป่วยสามารถออกจากการศึกษาได้ตลอดเวลาโดยควรต้องแจ้งแก่แพทย์ผู้ดูแลก่อน
2. ผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษา และผู้ป่วยที่ไม่เข้าร่วมการศึกษาก็ยังคงจะได้รับการดูแล ตามมาตรฐานที่เหมาะสม

ในกรณีมีภาวะแทรกซ้อนจากการวิจัยผู้ป่วยจะได้รับการดูแลต่อเนื่องจนกระทั่งภาวะแทรกซ้อนกลับเป็นปกติ หากผู้ป่วยมีข้อสงสัยอันใดหรือในกรณีฉุกเฉินสามารถสอบถามข้อสงสัย, หรืออาการที่ผิดปกติได้โดยตรงที่เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ นายแพทย์ สมคิด เวชวิศาลสัมฤทธิ์ 096905405

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้วและยินยอมเข้าร่วมการ  
ศึกษาวิจัยนี้

ลงชื่อ.....(ผู้ยินยอม)  
(.....)

ลงชื่อ.....(พยาน)  
(.....)

ลงชื่อ.....(แพทย์ผู้วิจัย)  
(.....)

วันที่.....



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



### ประวัติผู้เชี่ยวชาญ

นพ.สมคิด เวชวิศาลสัมฤทธิ์ จบการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต จาก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ วิทยาเขต หาดใหญ่ เมื่อปีพุทธศักราช 2539

เข้าทำงานในตำแหน่งนายแพทย์ที่ โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี ระหว่างปี พุทธศักราช 2539-2540 โรงพยาบาลพระอาจารย์ ฝั้น อาจาโร จังหวัดสกลนคร ระหว่างปี พุทธศักราช 2540-2541 โรงพยาบาลท่ามาย จังหวัดเพชรบุรี ระหว่างปีพุทธศักราช 2541-2542

เข้าฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ ระหว่างปีพุทธศักราช 2542-2545 และได้รับ วุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไปเมื่อปีพุทธศักราช 2545

เข้าทำงานในตำแหน่งอายุรแพทย์ที่ โรงพยาบาลนราธิวาสราชนครินทร์ จังหวัดนราธิวาส ระหว่างปี พุทธศักราช 2545-2547

ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชา อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ปีพุทธศักราช 2547 จนถึงปัจจุบัน

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย