

## บทที่ 4

### สรุปและวิจารณ์ผล

#### การยืนยันความเหมาะสมของวิธีวิเคราะห์แคฟเฟอีนในซีรัม

ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของแคฟเฟอีนในซีรัมที่วิเคราะห์ คือ 0.25 มค.ก/ม.ล. ซึ่งมีค่าต่ำกว่าความเข้มข้นต่ำสุดของแคฟเฟอีนที่วิเคราะห์ได้ในผู้ป่วย วิธีนี้จึงเหมาะสมสำหรับงานวิจัยนี้ในการวิเคราะห์หาระดับแคฟเฟอีน

ความถูกต้องของวิธีวิเคราะห์ โดยดูจากค่า % analytical recovery มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $98 \pm 1.72$  และไม่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของแคฟเฟอีน แสดงถึงความถูกต้องเป็นที่ยอมรับได้ ประสิทธิภาพในการเตรียมตัวอย่างเพื่อการวิเคราะห์นี้หาได้จากค่า % physical recovery มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $93 \pm 13.83$  % และค่านี้ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของแคฟเฟอีน แสดงว่าการเตรียมตัวอย่างวิธีนี้มีประสิทธิภาพ ให้เปอร์เซ็นต์การคืนกลับเกือบสมบูรณ์

ความเที่ยงตรงของวิธีวิเคราะห์ภายในวันเดียวกันและต่างวันกันมีค่า % RSD อยู่ระหว่าง 2.84 – 4.87 และ 3.66 – 8.28 ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่น้อยกว่า 15 % ดังนั้นวิธีวิเคราะห์นี้มีความเที่ยงตรงแม่นยำดี

ช่วงความเข้มข้นที่สัมพันธ์กับค่า PAR และได้ความสัมพันธ์เป็นเส้นตรง มีค่าตั้งแต่ 0-8  $\mu\text{g/ml}$  ซึ่งครอบคลุมค่าที่ตรวจพบได้ในผู้ป่วย

วิธีวิเคราะห์นี้มีความจำเพาะสูง ดูได้จากโครมาโตแกรม โดยพีคของแคฟเฟอีนไม่ถูกรบกวนจากเอ็นโดจีนัสหรือเมตาบอไลต์ นอกจากนี้พีคดังกล่าวยังแยกจากพีคของ internal standard ได้อย่างชัดเจน ทั้งหมดนี้แสดงว่าวิธีวิเคราะห์นี้สามารถนำมาใช้ในการวิเคราะห์ตัวอย่างแคฟเฟอีนได้อย่างถูกต้อง แม่นยำ ขั้นตอนการวิเคราะห์ค่อนข้างง่าย สามารถนำมาใช้วิเคราะห์ในงานบริการได้

## การประเมินการทำงานของตับโดย Conventional liver function test และแคฟเฟอีนเคลียร์รันซ์

การรักษาด้วยวิธี TOCE ในผู้ป่วยมะเร็งตับจำเป็นต้องมีการประเมินการทำงานของตับด้วยวิธีที่มีความไว ความเฉพาะเจาะจงสูงและบอกระดับความรุนแรงได้ ในงานบริการทั่วไปมักจะใช้ Conventional liver function test ในการประเมินการทำงานของตับ โดยการตรวจเลือดหาระดับเอนไซม์ AST, ALT, albumin, bilirubin, PT และ AFP<sup>43,45,46</sup>

จากการศึกษานี้พบว่าค่า AST และ ALT หลังรับการรักษาด้วย TOCE มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า AST และ ALT บอกได้ว่าการอักเสบของเซลล์ตับเกิดขึ้นหรือไม่ แต่ไม่สามารถบอกระดับความรุนแรงมากนักของโรคได้<sup>46</sup> จากตารางที่ 7 ตามเกณฑ์ child score ซึ่งใช้ประเมินความรุนแรงของโรคตับโดยนำหลายพารามิเตอร์มาพิจารณาร่วมกันเพื่อให้ระดับเป็นตัวเลข พบว่าผู้ป่วยบางรายอยู่ใน child score A แต่มีค่า AST และ ALT สูงกว่าผู้ป่วยที่อยู่ใน child score B แสดงว่าค่า AST และ ALT ไม่สามารถบอกระดับความรุนแรงมากนักของโรคได้ ค่า AST และ ALT ยังไม่มีความจำเพาะต่อโรคตับ ค่าทั้งสองอาจมีการเปลี่ยนแปลงเพราะสาเหตุจากโรคอื่นๆ ได้ด้วย เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย กล้ามเนื้อลายถูกทำลาย<sup>43</sup> ดังนั้นค่า AST และ ALT ที่มีค่าเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยหลังทำ TOCE จึงไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยหลังทำ TOCE มีการทำงานของตับแย่งหรือโรคมีความรุนแรงมากขึ้น

ค่า TB ไม่มีความไวในการบอกความผิดปกติของโรคตับเนื่องจากตับสามารถขับ bilirubin ได้อย่างน้อย 2 เท่าของปริมาณปกติ<sup>44</sup> และหลังทำ TOCE ผู้ป่วยจะมีค่า bilirubin สูงขึ้นเนื่องจากมีการคั่งของเลือดและการทำงานของตับไม่ค่อยดีอยู่ก่อนแล้ว ดังนั้นค่า TB ที่เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยหลังทำ TOCE แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่าผู้ป่วยมีสภาวะการทำงานของตับน้อยลง

ค่า AP เป็นอีกค่าหนึ่งที่ใช้ประเมินสภาวะของโรคตับ แต่มีความเฉพาะเจาะจงต่ำเพราะค่านี้อาจสูงได้ในผู้ป่วยโรคกระดูกหรือโรคทางเดินน้ำดีอุดตัน<sup>43</sup>

ค่า albumin และ PT ค่านี้อาจบอกระดับความรุนแรงของโรคตับได้ แต่ไม่มีความไว เพราะจะแสดงค่าที่ผิดปกติในระยะบั้นปลายของโรคหรือเซลล์ตับถูกทำลายจำนวนมากแล้ว<sup>44</sup> การศึกษานี้พบว่า albumin มีค่าลดลงหลังทำ TOCE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่าที่ได้ยังอยู่ในระดับค่าปกติอยู่

ค่า AFP จะมีค่าสูงขึ้นตามขนาดของก้อนมะเร็ง โดยที่ระดับของ AFP จะค่อยๆสูงขึ้นในรายที่ขนาดก้อนมะเร็งตับมีขยายตัวขึ้น และลดลงเมื่อได้รับการตัดออกหรือได้รับยาฆ่ามะเร็ง<sup>24</sup>

ผลการศึกษาได้ค่า AFP มีแนวโน้มลดลงหลังทำ TOCE แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติแสดงว่า เซลล์มะเร็งได้รับการบำบัดแต่ไม่ได้บอกสภาวะการทำงานของตับ

การหาค่าการกำจัดยาเป็นวิธีหนึ่งที่สามารถนำมาใช้ในการประเมินการทำงานของตับ เนื่องจากหน้าที่ของตับคือเมตาบอลิซึมเปลี่ยนแปลงกลูโคสหรือยาที่เข้าสู่ร่างกาย ซึ่งยาหรือสารเหล่านี้จะต้องถูกเมตาบอลิซึมได้เกือบ 100% หลังจากยาเข้าสู่ร่างกาย มีสารหลายตัวที่นักวิจัยเสนอให้นำมาใช้ในการประเมินการทำงานของตับได้แก่ aminopyrine, galactose, lidocaine, caffeine เป็นต้น<sup>44</sup>

แคฟเฟอีนเป็นสารที่ถูกเมตาบอลิซึมที่ตับเกือบทั้งหมดซึ่งการกำจัดแคฟเฟอีนขึ้นอยู่กับการทำงานของเอนไซม์ CYP450 1A2<sup>4,44,60</sup> เป็นสารที่จัดอยู่ในกลุ่ม capacity limited กลุ่มเดียวกับ aminopyrine<sup>44,57</sup> มีรายงานการศึกษาใช้ aminopyrine ประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วยโรคตับแข็งพบว่ามีความน้อยกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญ<sup>51,57</sup> และมีการศึกษาใช้ aminopyrine ประเมินการทำงานของตับในผู้ป่วย hepatic neoplasms พบว่า ค่าเคลียร์ร่านซ์ของ aminopyrine ผิดปกติในกลุ่ม hepatic neoplasm 85% และแสดงค่าปกติ 95% ในกลุ่มคนปกติ แสดงว่าค่านี้มีความไวและเฉพาะเจาะจงต่อโรคนี้<sup>43,56</sup> แต่วิธีนี้มีข้อเสียคือมีวิธีการวัดค่อนข้างยุ่งยากและต้องใช้สารกัมมันตภาพรังสีซึ่งเป็นสารที่อันตราย

แคฟเฟอีนเป็นยาที่มีการดูดซึมจากทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์และรวดเร็ว<sup>59,61</sup> จับกับโปรตีนในเลือดเพียง 30%<sup>58</sup> จากการศึกษาพบว่าค่าปริมาตรการกระจายตัวในผู้ป่วยตับแข็งชนิดไม่รุนแรงกับคนปกติมีค่าไม่แตกต่างกัน<sup>69,72</sup> แสดงว่าปัจจัยเหล่านี้ไม่มีผลกระทบต่อระดับแคฟเฟอีนในเลือด และแคฟเฟอีนเป็นสารที่ไม่มีพิษด้วย ด้วยคุณสมบัติดังกล่าว จึงมีผู้สนใจศึกษาแคฟเฟอีนเคลียร์ร่านซ์เพื่อใช้เป็นตัวบ่งชี้การทำงานของตับในผู้ป่วยโรคต่าง ๆ เช่น โรคตับแข็ง<sup>69,71,72</sup> ตับอักเสบ<sup>73</sup> โรคมะเร็งตับ<sup>74</sup> และมาเลเรีย<sup>76</sup> Scott และคณะได้ศึกษาแคฟเฟอีนเคลียร์ร่านซ์ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับพบว่าค่าแคฟเฟอีนเคลียร์ร่านซ์ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งชนิดรุนแรงมีค่าต่ำกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาอื่น<sup>69,72</sup> และอาจเกิดจากผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งชนิดรุนแรง มักมี Portal hypertension และ esophageal varices มีผลทำให้แคฟเฟอีนในเลือดส่วนหนึ่งไม่ผ่านเข้าไปในตับ Lewis และ Rector ได้ทำการเปรียบเทียบแคฟเฟอีนเคลียร์ร่านซ์กับ conventional liver function tests พบว่า แคฟเฟอีนเคลียร์ร่านซ์เป็นตัวชี้วัดที่มีความไว 100% ในผู้ป่วยโรคตับจากแอลกอฮอล์ และ 86% ในผู้ป่วยโรคตับชนิดอื่น ส่วน conventional liver function tests มีความไว 76% ในผู้ป่วยโรคตับจากแอลกอฮอล์ และ 83% ในผู้ป่วยโรคตับชนิดอื่น<sup>76</sup>

จากการศึกษาการทำงานของตับในผู้ป่วยก่อนและหลังทำ TOCE ด้วยวิธีการหาค่า แคลเฟอินคลีรียรั้นซ์ และค่าพารามิเตอร์อื่นๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ AUC, Vd, Kel, T<sub>1/2</sub>, ผลที่ได้พบว่า

ค่าปริมาตรการกระจายตัวของแคลเฟอินซึ่งดูจากค่า Vd พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในระหว่าง 1 วันก่อนทำ TOCE 1 วันและ 5 สัปดาห์หลังทำ TOCE ในผู้ป่วยมะเร็งตับ โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.875, 0.892 และ 0.834 ลิตร/กิโลกรัม ตามลำดับ Cheng Wsc. et al พบว่าในผู้ป่วยตับแข็งที่มีแคลเฟอินคลีรียรั้นซ์ต่ำกว่า 1 ml / min.kg จะมีค่า Vd ของแคลเฟอินมากกว่าคนปกติ จึงต้องนำเอาค่า Vd มาพิจารณาด้วย<sup>76</sup> แต่จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าค่า Vd ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในแต่ละสภาวะของผู้ป่วย ซึ่งแสดงว่าการเปลี่ยนแปลงโปรตีนในเลือดไม่มีผลกระทบต่อระดับแคลเฟอินในเลือด

ค่าแคลเฟอินคลีรียรั้นซ์ (CI) ในผู้ป่วยก่อนและหลังการรักษาที่ 5 สัปดาห์มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญสถิติ ส่วน 1 วันหลังการรักษามีแนวโน้มลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าแคลเฟอินถูกเมตาบอลิท์ โดยตับเกือบสมบูรณ์ โดยเอนไซม์ CYP 1A2 (95%)<sup>58</sup> ค่าคลีรียรั้นซ์ของแคลเฟอินลดลง แสดงถึงประสิทธิภาพการกำจัดแคลเฟอินโดยตับลดลงหลังการรักษาด้วย TOCE

ค่าครึ่งชีวิต (T<sub>1/2</sub>) สอดคล้องกับค่า clearance กล่าวคือ ผู้ป่วยมะเร็งตับหลังการรักษาด้วย TOCE 5 สัปดาห์ มีค่า T<sub>1/2</sub> ยาวนานกว่าก่อนการรักษาด้วย TOCE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.05) ค่า T<sub>1/2</sub> เปลี่ยนแปลงได้ขึ้นกับสองปัจจัย คือ ค่าปริมาตรการกระจายตัว และค่าคลีรียรั้นซ์

การศึกษานี้พบว่าค่าปริมาตรการกระจายตัวไม่มีการเปลี่ยนแปลง ส่วนค่าคลีรียรั้นซ์เปลี่ยน จึงมีผลทำให้ค่า T<sub>1/2</sub> ของยาเปลี่ยนไป ส่วนความแตกต่างของค่า T<sub>1/2</sub> ของแคลเฟอินระหว่างก่อน และ 1 วันหลังรักษาด้วย TOCE สอดคล้องกับค่าคลีรียรั้นซ์เช่นกัน คือ แม้ว่าจะไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่มีแนวโน้มค่าเฉลี่ยของ T<sub>1/2</sub> หลังการรักษาด้วย TOCE ยาวนานกว่าก่อนการรักษา

การรักษา TOCE นั้นเป็นวิธีการรักษาโดยการฉีดยาเคมีบำบัดที่ผสมกับ lipiodol lipiodol เป็นสารที่บ่งชี้ที่จับกับเซลล์มะเร็งได้นาน ทำการฉีดสารผสมนี้เข้า Hepatic artery โดยตรง<sup>39,41</sup> ซึ่งสารผสมนี้ไม่สามารถที่จะเลือกจับเฉพาะเซลล์มะเร็งได้ ดังนั้นเนื้อตับส่วนที่ดีบางส่วนก็อาจจะถูกทำลายไปด้วย โดยเฉพาะถ้าใช้ lipiodol มากเกินไปเนื้อตับดีบางส่วนก็จะถูกทำลายมากยิ่งขึ้น<sup>39</sup> หลังจากนั้นฉีดเจลโฟมเพื่อทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือด อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีนี้บางครั้งอาจทำให้การทำงานของตับเสื่อมลงมากยิ่งขึ้นโดยเฉพาะโรคตับแข็งที่มีการ

ทำงานของตับไม่ดีอยู่แล้ว<sup>41</sup> อีกทั้งมีการอุดตันของ hepatic artery ด้วย ซึ่งได้มีการศึกษาวัดการไหลเวียนเลือดของตับโดยใช้ indocyanine green (ICG) ในผู้ป่วยมะเร็งตับที่รักษาด้วยวิธี TOCE พบว่า ICG มีค่าลดลงหลังจากทำ TOCE 1 วัน และ 7 วัน<sup>42</sup> และ Miyoshi et al. พบว่า ICG มีค่าลดลงหลังจากทำ TOCE 4 สัปดาห์ แสดงว่าผู้ป่วยหลังการรักษาด้วย TOCE จะมีการไหลเวียนของเลือดลดลง เนื่องจากมีการอุดตันของ Hepatic artery จากทฤษฎี oxygen limitation กล่าวว่าการที่ตับทำหน้าที่กำจัดยาได้น้อยลงในผู้ป่วยโรคตับอาจเนื่องมาจากมีเลือดมาเลี้ยงที่ตับน้อยลงส่งผลให้เซลล์ตับได้รับออกซิเจนน้อยลง ซึ่งออกซิเจนมีผลต่อขบวนการออกซิเดชันที่อยู่ในขั้นตอนหนึ่งของการ เมตาบอลิซึม ทำให้ตับกำจัดยาได้น้อยลง<sup>4</sup> แคลเฟอีนเป็นสารตัวหนึ่งที่ต้องผ่านขบวนการนี้ จากเหตุผลดังกล่าวนี้จึงนำมาใช้อธิบายผลของค่าแคลเฟอีนเคลียร์ร่านลดลงในผู้ป่วยหลังทำ TOCE

อีกเหตุผลหนึ่งอาจเกิดจากผู้ป่วยมีการดำเนินของโรคที่รุนแรงขึ้น เช่น ผู้ป่วยมีภาวะตับแข็งมากขึ้น จากงานวิจัยของสุพิชาและคณะพบว่า ค่าแคลเฟอีนเคลียร์ร่านซีในผู้ป่วยโรคตับแข็งชนิดรุนแรงมีค่าน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งชนิดไม่รุนแรงและมีค่าน้อยกว่าคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>72</sup> ในการศึกษาผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเกือบทุกราย มีภาวะตับแข็งร่วมด้วยจึงอาจจะมีการดำเนินของโรคตับแข็งเพิ่มขึ้นได้ตามระยะเวลา หรือขนาดก้อนมะเร็งที่ใหญ่ขึ้น จากการศึกษาโดยพิสิฐและคณะพบว่า ค่าแคลเฟอีนเคลียร์ร่านซีมีความสัมพันธ์โดยตรงกับขนาดของก้อนมะเร็ง<sup>73</sup> คือในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่กว่า 10 เซนติเมตรจะมีค่าแคลเฟอีนเคลียร์ร่านซีต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีขนาดก้อนมะเร็งเล็กกว่า 10 เซนติเมตร จากเหตุผลดังกล่าวจึงเป็นสาเหตุที่ทำให้ค่าแคลเฟอีนเคลียร์ร่านซีในผู้ป่วยหลังทำ TOCE มีค่าต่ำกว่า ก่อนทำ TOCE จากงานวิจัยอื่น ๆ ร่วมกับผลงานวิจัยนี้อาจกล่าวได้ว่าหลังการรักษาด้วย TOCE มีผลทำให้กระแสเลือดไหลเวียนในตับลดลง และการทำงานของเอนไซม์ในตับก็ลดลงเช่นกัน

### สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่าค่าแคลเฟอีนเคลียร์ร่านซีลดลงหลังการรักษาด้วยวิธี TOCE อาจกล่าวได้ว่าผู้ป่วยหลังทำ TOCE มีการทำงานของตับลดลงเนื่องจากปัจจัยหลายอย่างเช่น สภาวะการดำเนินโรคของผู้ป่วยเองหรือจากการอุดตันเส้นเลือด hepatic artery

จากการศึกษาการทำงานของตับในผู้ป่วยมะเร็งตับโดยการหาปริมาณเอนไซม์ AST, ALT, bilirubin และ PT พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยหลังการรักษาด้วยวิธี TOCE ไม่สามารถบอกการเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับได้อย่างชัดเจน แต่จากการศึกษาค่าแคลเฟอีนเคลียร์ร่านซีพบว่าค่าดังกล่าวลดลงอย่างชัดเจนในผู้ป่วยหลังทำ TOCE จึงอาจกล่าวได้ว่าวิธีการวัดทาง

ปริมาณเป็นวิธีที่ประเมินการทำงานของตับได้ไวและเฉพาะเจาะจงกว่าวิธี Conventional liver function test หากใช้ค่าแคฟเฟอินเคลียร์รันช์ประกอบกับผลการตรวจทางคลินิกอื่นๆ เช่น ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และอาการของผู้ป่วย น่าจะเป็นประโยชน์ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ

### ข้อเสนอแนะ

การติดตามผลการรักษาหรือประเมินสภาวะการดำเนินของโรคในผู้ป่วยมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี TOCE หรือรักษาด้วยวิธีอื่น ควรใช้ค่าแคฟเฟอินเคลียร์รันช์ประกอบการพิจารณา และควรศึกษาเพิ่มเติมในการใช้ค่าแคฟเฟอินเคลียร์รันช์ประเมินอัตราการอยู่รอดของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับหลังการรักษาด้วย TOCE โดยตรวจค่าแคฟเฟอินเคลียร์รันช์เป็นระยะๆ อย่างต่อเนื่องซึ่งการศึกษานี้จะต้องใช้จำนวนตัวอย่างที่มากพอที่จะบอกผลการวิจัยได้อย่างแน่นอน