

วาไรเอตที่ฟอสฟอรัสอินทรีย์เป็นไปเกี่ยวกับการเกิดกลุ่มอาการ
เฮปพาโตพาลโมนารีในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรัง



เรือโทหญิงศิรินุช อำไพ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-13-0078-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE AND OCCURRENCE OF
HEPATOPULMONARY SYNDROME IN CHILDREN WITH
CHRONIC LIVER DISEASE



Lt.Jg. Sirinuch Ampai

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pediatrics

Department of Pediatrics

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2000

ISBN 974-13-0078-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์ วาไรแอนท์ที่ฟอสเฟตที่ทนต่อความเป็นพิษต่อการเกิดกลุ่มอาการเฮปาโตพัลโมนารีในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรัง

โดย แพทย์หญิงศิรินุช อ่ำไพ

สาขาวิชา กุมารเวชศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์นายแพทย์ไพโรจน์ โชติวิทย์ธารากร

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ศาสตราจารย์นายแพทย์ยง ภู่วรรณ

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม อาจารย์แพทย์หญิงวรรณุช จงศรีสวัสดิ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(อาจารย์นายแพทย์อภิชัย คงพัฒนะโยธิน)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์ไพโรจน์ โชติวิทย์ธารากร)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ยง ภู่วรรณ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(อาจารย์แพทย์หญิงวรรณุช จงศรีสวัสดิ์)

.....กรรมการ
(อาจารย์นายแพทย์สมบุญ กฤษวิบูลย์ศรี)

ศิริรุช อ่ำไพ : วาโสแอกทีฟอินเทสทินอลเปปไทด์กับการเกิดกลุ่มอาการเฮปโปตาโตพัลโมนารี ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรัง (Vasoactive Intestinal Peptide and Occurrence of Hepatopulmonary Syndrome in Children with Chronic Liver Disease) อาจารย์ที่
 ปรึกษา : รศ.นพ.ไพโรจน์ โชติวิทย์ธรรมากร, อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : ศ.นพ.ยง ภู่วรรณ,
 อ.พญ.วรรณุช จงศรีสวัสดิ์. 45 หน้า. ISBN 974-13-0078-6

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบระดับของ vasoactive intestinal peptide ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังที่เป็นและไม่เป็น hepatopulmonary syndrome

รูปแบบการวิจัย การวิจัยเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง

สถานที่ศึกษา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประชากร ผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังอายุตั้งแต่แรกเกิดถึง 15 ปี ที่มารับการตรวจรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง 1 มีนาคม 2543 ถึง 7 กุมภาพันธ์ 2544

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย วัด oxygen saturation ในเลือด โดย pulse oximeter และตรวจ contrast enhanced echocardiography โดยกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาโรคหัวใจ พร้อมบันทึก video ขณะทำการวินิจฉัยว่าเป็น hepatopulmonary syndrome (HPS) อาศัยการมี delayed opacification ในหัวใจห้องซ้าย และทุกรายจะได้รับตรวจหาระดับ serum vasoactive intestinal peptide (VIP) โดยวิธี RIA และมีกลุ่มควบคุมจากเด็กปกติที่มีอายุและเพศใกล้เคียงกัน

ผลการศึกษา ผู้ป่วยที่ทำการศึกษาจำนวน 42 รายพบว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น HPS 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 33 ในกลุ่มที่เป็นโรคตับเรื้อรังมีระดับ serumVIP สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ย 60.21 ± 35.04 pg/ml และ 43.71 ± 34.61 pg/ml ตามลำดับ $p = 0.033$) ในกลุ่มที่เป็น HPS มีระดับ serum VIP สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็น (ค่าเฉลี่ย 72.65 ± 40.31 pg/ml และ 53.99 ± 31.0 pg/ml ตามลำดับ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.306$)

ผลสรุป serumVIP มีค่าสูงขึ้นในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังจริง แต่อาจไม่ใช่ mediator หลักที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด hepatopulmonary syndrome

ภาควิชา กุมารเวชศาสตร์

ลายมือชื่อนิติ.....

สาขาวิชา กุมารเวชศาสตร์

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา 2543

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4375264130 : Major Pediatrics

Key word : Hepatopulmonary syndrome / Vasoactive intestinal peptide / Chronic liver disease

Sirinuch Ampai : Vasoactive Intestinal Peptide and Occurrence of Hepatopulmonary Syndrome in Children with Chronic Liver Disease. Thesis advisor : Assoc. Prof. Piroj Chotivitayatarakorn, MD. Thesis co-advisor : Prof. Yong Poovorawan, MD, Voranush Chongsrisawat, MD., 45 pp. ISBN 974-13-0078-6

Objective : To compare level of serum vasoactive intestinal peptide in children with chronic liver disease with and without hepatopulmonary syndrome.

Design : Cross-sectional analytic study

Setting : Department of pediatrics, Chulalongkorn Hospital

Patients : Children with chronic liver disease age 0-15 years who had been followed up at Chulalongkorn Hospital between 1 March 2000 and 7 February 2001

Methods : History taking, physical examination, oxygen saturation were recorded. Contrast enhanced echocardiography (CE echo.) was performed by pediatric cardiologist, and was reviewed by another two pediatric cardiologists. Hepatopulmonary syndrome (HPS) was diagnosed by positive delayed opacification of microbubbles in left cardiac chamber. Serum vasoactive intestinal peptide (VIP) was measured by radioimmunoassay (RIA). Normal children without liver disease whose match for age and sex were used as a control group.

Results : Forty-two children with chronic liver disease were underwent CE echo. HPS was diagnosed in 14 children (33%). Serum VIP levels of children with chronic liver disease were significantly higher than normal children (mean 60.21 ± 35.04 pg/ml v.s. 43.71 ± 34.61 pg/ml $p = 0.033$). Children with HPS had higher serum VIP levels as compared to children without HPS (mean 72.65 ± 40.31 pg/ml v.s. 53.99 ± 31.0 pg/ml), but no statistically significant ($p = 0.306$)

Conclusions : Although children with chronic liver disease had high level of serum vasoactive intestinal peptide but it may not be main mediator involved in occurrence of hepatopulmonary syndrome.

Department	Pediatrics	Student's signature.....
Field of study	Pediatrics	Advisor's signature.....
Academic year	2000	Co-advisor's signature.....
		Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ไพโรจน์ โชติวิทยธรรากร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ศาสตราจารย์นายแพทย์ยง ภู่วรรวน และอาจารย์แพทย์หญิงวรุณ จงศรีสวัสดิ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ได้ให้คำปรึกษา แนะนำ และข้อคิดเห็นต่างๆด้วยดีตลอดมา ขอขอบพระคุณ นายแพทย์ทศพร ศิริโสภิตกุล แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาโรคหัวใจเด็ก ที่ได้ให้ความช่วยเหลือในการตรวจ echocardiography คุณลินดา วิมลเก็จ, คุณอภิรดี เทียมบุญเลิศ และคุณพวงพยอม ปรึกษาภาค ที่ได้ให้คำแนะนำ และความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลเป็นอย่างดี รวมทั้ง คุณนิรมล สุวรรณมณี ที่ได้ช่วยเหลือในการพิมพ์ต้นฉบับวิทยานิพนธ์นี้ และเนื่องจากทุนวิจัยครั้งนี้ได้รับจากทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ ทุนอุดหนุนการวิจัยของบัณฑิตวิทยาลัยและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยในส่วนเมธีวิจัยอาวุโสศาสตราจารย์นายแพทย์ยง ภู่วรรวน จึงขอขอบพระคุณมา ณ ที่นี้ด้วย

ทำนี้ ผู้วิจัยขอกราบพระคุณบิดา มารดา และบูรพาจารย์ทุกท่าน ที่เป็นหลัก เป็นกำลัง และเป็นพลังใจให้กับผู้นิพนธ์เสมอมา

ศิรินุช อำไพ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	3
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....	4
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
แนวคิดและทฤษฎี.....	5
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	11
รูปแบบการวิจัย.....	11
ระเบียบวิธีวิจัย.....	11
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	12
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	13
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	13
4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	14
การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป.....	14
การวิเคราะห์ผล contrast enhanced echocardiography.....	14

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
การวิเคราะห์ระดับของ vasoactive intestinal peptide.....	18
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	20
สรุปผลการวิจัย.....	20
อภิปรายผลการวิจัย.....	20
ข้อเสนอแนะ.....	21
รายการอ้างอิง.....	23
ภาคผนวก.....	28
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	35



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1 แสดงข้อมูลทั่วไป(อายุและเพศ)ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาในกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นHPS.....	16
2 แสดงค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด(SaO ₂)ในกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นHPS.....	16
3 แสดงจำนวนผู้ป่วยแยกตามสาเหตุของโรคตับเรื้อรังในกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นHPS.....	17
4 แสดงค่า VIP ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่มcontrol.....	17
5 แสดงค่า VIP ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาแยกเป็นกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นHPSเปรียบเทียบกับกลุ่มcontrol.....	18



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ	หน้า
แผนภูมิที่ 1 แสดงค่า VIP(pg/ml)ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาแยกเป็นกลุ่มที่เป็นและไม่เป็น HPSเปรียบเทียบกับกลุ่มcontrol.....	18
แผนภูมิที่ 2 แสดงค่า 95%confidence interval of VIPในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาแยกเป็นกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นHPSเปรียบเทียบกับกลุ่มcontrol.....	19



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

Hepatopulmonary syndrome เป็นกลุ่มอาการของการมี hepatic dysfunction ร่วมกับการเกิด pulmonary vascular dilatation พบได้ประมาณร้อยละ 13-17 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรัง^{4,5,11,24} และมีอาการแสดงทางคลินิกได้หลายแบบ โดยอาจมีอาการเหนื่อยขณะออกกำลังกาย (exertional dyspnea) มีอาการเหนื่อยในท่านั่งหรือยืน (platypnea) ความรู้สึกหายใจขัด (breathlessness) เมื่อเปลี่ยนจากท่านอนเป็นท่านั่งหรือยืนและอาจพบอาการเขียวหรือมี digital clubbing ร่วมกับอาการแสดงของ chronic liver disease เช่น hepatomegaly, splenomegaly, ascites หรือ cutaneous spider nevi เป็นต้น ในบางรายอาจพบว่ามี orthodeoxia (PaO_2 ลดลงมากกว่า 3 mmHg ในท่านั่ง) ผู้ป่วยเหล่านี้มีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 41 ภายหลังจากวินิจฉัยได้โดยเฉลี่ยประมาณ 2.5 ปี¹³ ปัจจุบันพบว่า intrapulmonary vascular dilatation สามารถกลับเป็นปกติได้หลังจากทำ liver transplantation ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีอาการ hypoxemia รุนแรงก่อนผ่าตัด^{1,6,14,15} แสดงว่ากลไกหรือขบวนการเกิด hepatopulmonary syndrome นี้เป็น reversible process และได้มีการศึกษาเพื่อหาวิธีการรักษาตั้งแต่การให้ยาหรือสารต่างๆ ที่มีผลในการเพิ่ม vasoconstriction หรือ inhibit vasodilatation² เช่น almitrine bismesylate, indomethacin, somatostatin analogue, methylene blue หรือ garlic เป็นต้น รวมถึงการผ่าตัด (surgical intervention) ต่างๆ เช่น vascular embolization แต่ยังไม่มียาหรือวิธีการรักษาใดที่ได้ผลแน่นอน

การวินิจฉัย hepatopulmonary syndrome อาศัยการที่ผู้ป่วยมีอาการดังนี้^{1,2,3,9,25}

1. Liver dysfunction ซึ่งอาจมีระดับความรุนแรงและสาเหตุของโรคที่ต่างกัน ตั้งแต่ cirrhosis (Child Pugh class A-C), non-cirrhotic portal hypertension, chronic allograft rejection จนถึง acute fulminant hepatic failure^{2,3}

2. Hypoxemia หรือ Widening of alveolar-arterial oxygen gradient มากกว่า 20 mmHg โดยมีระดับความรุนแรงตั้งแต่ mild hypoxemia (PaO_2 น้อยกว่า 70 mmHg) จนถึง severe hypoxemia (PaO_2 น้อยกว่า 50 mmHg)^{2,3,9,11,12}

3. Intrapulmonary vascular dilatation โดยการตรวจด้วยวิธี contrast enhanced echocardiography หรือ Technitium-99 macroaggregated albumin lung perfusion scan หรือ pulmonary angiography^{2,3,9,11,12} ปัจจุบันพบว่าการทำ contrast enhanced

echocardiography เป็นวิธีที่มีความไวและความจำเพาะสูงในการวินิจฉัยการมี intrapulmonary vascular dilatation เนื่องจากทำได้สะดวก เสียค่าใช้จ่ายน้อยและ noninvasive เมื่อเทียบกับวิธีอื่น^{26,27} และเริ่มที่จะเป็น gold standard ในการวินิจฉัย intrapulmonary vascular dilatation^{2,3,9}

กลไกการเกิด hypoxemia ในผู้ป่วย hepatopulmonary syndrome ได้มีผู้ทำการศึกษาโดยใช้ inert gas elimination technique^{2,25} พบว่าอาจเกิดได้ทั้งจากการมี right to left intrapulmonary shunting, alveolar to capillary diffusion defect และ alveolar ventilation perfusion (V_A/Q) mismatch เป็นต้น

พยาธิกำเนิด (pathogenesis) ของการเกิด intrapulmonary vascular dilatation นั้น ได้มีการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวาง แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ ส่วนใหญ่ได้ตั้งสมมติฐานเกี่ยวกับการเกิดความไม่สมดุลระหว่าง pulmonary vasodilator และ vasoconstrictor^{2,3,20} ทำให้มีผลของ vasodilator มากกว่าในการควบคุม pulmonary vascular tone (ซึ่งในทางตรงข้ามถ้ามี pulmonary vasoconstrictors มากขึ้นก็จะทำให้เกิด pulmonary hypertension³) โดย vasodilator เหล่านี้อาจเกิดจากการเพิ่มการสร้างและการหลั่งจากตับหรือเกิดจากความบกพร่องในการทำงานของตับในการกำจัด circulating vasodilator หรือ inducing factor ของสารเหล่านี้

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามี mediator หลายชนิด ซึ่งเป็น pulmonary vasodilator เช่น calcitonin gene-related peptide^{21,22,23}, vasoactive intestinal peptide^{30,43,44,45,46,47}, substance P^{16,22,31}, atrial natriuretic factor¹⁶ แต่ส่วนใหญ่ยังมีการศึกษาที่ขัดแย้งกันว่าสารเหล่านี้มีการเพิ่มขึ้นหรือลดลงในผู้ป่วยโรคตับ ในขณะที่ mediator อื่นๆหลายชนิด เช่น glucagon, platelet activating factor, prostaglandin E₂, prostaglandin I₂ ยังมีบทบาทไม่ชัดเจนว่าทำให้เกิด pulmonary vascular dilatation ในคนหรือไม่¹⁶

Vasoactive intestinal peptide (VIP) เป็นโปรตีนซึ่งประกอบด้วย 28 amino acids พบได้ใน central และ peripheral neurons เชื่อกันว่าเป็น neurotransmitter ตัวหนึ่ง^{16,49} และเป็น potent vasodilator มีการศึกษาที่พบว่า vasoactive intestinal peptide ทำให้เกิด pulmonary vascular dilatation ได้ทั้งในสัตว์ทดลองและในคน^{30,43,44,45,46,47,49} และจากการศึกษาในระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา พบว่าระดับของ VIP เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย cirrhosis^{32,33,34,35,36,39} โดยส่วนใหญ่เกิดเนื่องจากการมี impair hepatic clearance มากกว่า portosystemic shunting^{40,41} แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาถึงระดับ VIP ในผู้ป่วยที่เป็น hepatopulmonary syndrome

ปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปถึงสาเหตุของการเกิด pulmonary vascular dilatation ได้ และไม่เคยมีผู้ทำการศึกษาเกี่ยวกับ hepatopulmonary syndrome ในเด็กไทย การศึกษานี้จึงได้ศึกษาถึงลักษณะทางคลินิกและสาเหตุของการเกิด hepatopulmonary syndrome โดยการหาสารใน

กลุ่ม pulmonary vasodilator ที่เคยมีผู้ศึกษาว่ามีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคตับได้แก่ vasoactive intestinal peptide ว่ามีระดับสูงขึ้นโดยมีความสัมพันธ์กับการเกิด hepatopulmonary syndrome หรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อหาระดับของ vasoactive intestinal peptide ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังที่เป็น hepatopulmonary syndrome เทียบกับผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังที่ไม่เป็น hepatopulmonary syndrome

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาถึงข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเด็กที่เป็น hepatopulmonary syndrome ที่พบในประเทศไทย ซึ่งเป็นการศึกษาที่เป็นระบบครั้งแรก รวมทั้งศึกษาถึง mediator ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการเกิด syndrome นี้

ข้อตกลงเบื้องต้น

การวินิจฉัย hepatopulmonary syndrome อาศัยการที่ผู้ป่วยมี contrast enhanced echocardiography ให้ผลบวก (delayed opacification of left cardiac chamber) ไม่ว่าจะมีความ hypoxemia หรือไม่ และไม่มี intrinsic pulmonary disease จากการมีความผิดปกติในภาพรังสีปอดที่รักษาแล้วไม่ดีขึ้น หรือ มี intracardiac shunt

ข้อจำกัดของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาถึงข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของ vasoactive intestinal peptide กับการเกิด hepatopulmonary syndrome เป็นครั้งแรก จึงทำให้ไม่สามารถคำนวณหาขนาดจำนวนประชากร (sample size) ได้ เนื่องจากไม่มีค่า mean และ standard deviation ของค่า vasoactive intestinal peptide ในผู้ป่วยกลุ่มนี้และการทำ pilot study ทำได้ยากมาก เนื่องจากชุดน้ำยาที่ใช้ในการตรวจระดับ serum vasoactive intestinal peptide มีราคาแพงมากและต้องเปิดใช้ครั้งเดียวจำนวน 50 ตัวอย่าง ทำให้ไม่สามารถตรวจใน pilot group ได้ก่อน

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

ถ้ามีความแตกต่างของระดับ vasoactive intestinal peptide ในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังที่เป็นและไม่เป็น hepatopulmonary syndrome จริง vasoactive intestinal peptide อาจเป็น mediator ตัวหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการเกิด hepatopulmonary syndrome

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

รายงานที่ถูกตีพิมพ์เป็นครั้งแรกเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของ liver dysfunction และการเกิด pulmonary vascular dilatation เป็นรายงานที่พบอาการเขียว digital clubbing ร่วมกับ cirrhosis ที่เกิดจากโรค syphilis ในผู้ป่วยหญิงอายุ 37 ปี โดย Flückiger และคณะ ในปี 1884⁶ และต่อมาในปี 1956 Rydell และ Hoffbauer จาก University of Minnesota ได้บรรยายถึงลักษณะการดำเนินโรค และผลการตรวจศพของเด็กชายอายุ 17 ปี ซึ่งเป็น juvenile cirrhosis และ 3 ปีต่อมาเริ่มมีอาการหอบเหนื่อยที่เป็นเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยพบว่ามี pulmonary vascular shunting (40% of cardiac output) และ hemoglobin desaturation (73%) และผู้ป่วยเสียชีวิตในอีก 8 ปีต่อมา จากภาวะตับวายและหัวใจวาย โดยจากผลการตรวจพบการขยายตัวของหลอดเลือดในปอด (dilated pulmonary vessels) และ direct arteriovenous communication⁷

คำว่า "Hepatopulmonary syndrome" ได้เริ่มใช้เป็นครั้งแรกโดย Kenedy และ Knudson ในปี 1977 ซึ่งบรรยายถึงผู้ป่วย alcoholic cirrhosis ซึ่งมี exertional dyspnea ในเวลา 4 ปี หลังจากทำ portocaval shunt⁸ และหลังจากนั้นได้มีผู้ทำการศึกษาถึงอาการแสดงทางคลินิก วิธีการวินิจฉัย (diagnostic methods) รวมถึงแนวทางการรักษาดังต่อไปนี้

ในปี 1984-1991 Krowka MJ และคณะ¹³ ได้ทำการศึกษาแบบ retrospective ในผู้ป่วย 22 รายที่วินิจฉัยว่าเป็น hepatopulmonary syndrome ใน Mayo clinic medical center โดยผู้ป่วยทุกรายมี hepatic cirrhosis ร่วมกับมีอาการของ portal hypertension พบว่าผู้ป่วย 13 ราย (59%) มี severe hypoxemia ขณะหายใจใน room air ในท่านอน (PaO₂ น้อยกว่า 60 mmHg) และ 14 ใน 16 ราย (88%) มี orthodeoxia ขณะหายใจใน room air ผู้ป่วยเหล่านี้ 5 ใน 7 ราย ที่ได้ทำการตรวจ arterial blood gas เป็นระยะพบว่ามี hypoxemia มากขึ้นเรื่อยๆ ในขณะที่อาการทางโรคตับคงที่ และต่อมา 4 รายเสียชีวิตภายใน 48 เดือน และคณะวิจัยได้ทำการศึกษาแบบ

prospective ถึงผลของ somatostatin analogue ในการฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นเวลา 4 วันติดต่อกัน ในผู้ป่วย 7 ราย พบว่าไม่มีการเพิ่มขึ้นของ PaO₂ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในปี 1995 Barbe T และคณะ¹ ได้รายงานถึงการพบ pulmonary arteriovenous shunting ในผู้ป่วยเด็ก 25 ราย ที่เป็น cirrhosis และ 1 รายที่เป็น portal vein obstruction โดย demonstrate shunt ด้วย ⁹⁹Tc macroaggregated albumin lung perfusion scan (⁹⁹Tc-MAA lung perfusion scan) หรือมี high A-a O₂ gradient พบว่า pulmonary arteriovenous shunting นี้สามารถเกิดได้ในเด็กทุกอายุตั้งแต่ 6 เดือน ถึง 14 ปี ที่มี portal hypertension โดยจะเกิดได้บ่อยและเร็วขึ้นในเด็กที่เป็น biliary atresia และ polysplenia syndrome พบว่าการทำ early liver transplantation จะทำให้มี regression ของ pulmonary arteriovenous shunting ได้ ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเด็ก 11 ราย ที่ได้ทำ liver transplantation พบว่า 7 ราย ยังมีชีวิตอยู่ในระยะเวลาที่ติดตาม 1-4 ปี และไม่พบอาการแสดงของ pulmonary arteriovenous shunting อีกเลย

ในการวินิจฉัย intrapulmonary shunt ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบถึงการใช้ contrast enhanced echocardiography (CE echo) เปรียบเทียบกับ ⁹⁹Tc -MAA lung perfusion scan โดย Gary และคณะ ในปี 1994¹¹ โดยทำในผู้ป่วยที่ผล biopsy พิสูจน์ว่าเป็น cirrhosis พบว่า 38% (15 ใน 40 ราย) มี positive CE echo และพบว่าในจำนวนนี้ 7 ราย มี gas exchange abnormality คิดเป็น 17.5% (7 ใน 40 ราย) โดยใน 7 รายนี้ มีเพียง 3 รายที่ positive lung scan result ด้วย ส่วนอีก 8 ราย ผล ⁹⁹Tc-MAA lung perfusion scan ปกติและไม่มี gas exchange abnormality และไม่พบว่ามีผู้ป่วยซึ่ง positive ⁹⁹Tc-MAA lung perfusion scan แต่ผลการตรวจ CE echo negative เลย แสดงว่า CE echo เป็น screening test ที่ดีในการหา intrapulmonary vascular dilatation และพบว่า positive ได้บ่อยกว่า ⁹⁹Tc-MAA lung perfusion scan ในผู้ป่วย hepatopulmonary syndrome

การศึกษาเกี่ยวกับความจำเพาะของการวินิจฉัย โดยการศึกษาของ Gary และคณะ ในปี 1998¹² พบว่า ⁹⁹Tc-MAA lung scan มี specificity สูงในการวินิจฉัย moderate to severe hepatopulmonary syndrome โดยให้ผลบวก 21 ราย จาก 25 ราย และผลลบใน control ทุกราย (cirrhosis 25 ราย และผู้ป่วย hypoxia จากโรคปอด 15 ราย) ในรายที่ผล positive จะมี PaO₂ น้อยกว่า 60 mmHg และพบว่ามี strong inverse correlation ระหว่าง ⁹⁹Tc-MAA shunt fraction กับ arterial hypoxemia ($r = -0.726$)

วิธีการทำ contrast enhanced echocardiography เป็นวิธีการที่ง่ายและเสียค่าใช้จ่ายน้อย โดยการใช้ agitated saline หรือ indocyanine green dye ทำให้เกิด microbubbles ขนาด 60-90 microns ซึ่งในภาวะปกติจะถูกจับไว้ใน pulmonary capillary bed (ขนาดปกติ 8-15 μ)

และจะพบ opacify เฉพาะใน right cardiac chambers เท่านั้น แต่ในกรณีที่มี intrapulmonary vascular dilatation (diameter 15-100 μ) จะสามารถตรวจพบ microbubbles นี้ได้ใน left cardiac chambers หลังจาก 4-6 cardiac cycles สามารถแยกได้จากการมี intracardiac shunt ซึ่งจะผ่านมาภายใน 3 cycles แรก^{2,3,9,27,28}

การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ contrast enhanced echocardiography ในการวินิจฉัย intrapulmonary vascular dilatation อื่นหลายการศึกษา เช่น Hopkins และคณะ ในปี 1992⁴ ได้ศึกษาผู้ป่วย end stage liver disease จำนวน 53 ราย พบว่า 25 ราย (47%) มี contrast enhanced echocardiography evidence ของ intrapulmonary right to left shunt โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างอายุเฉลี่ย เพศ และ ความรุนแรงของโรคตับที่เป็น ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีและไม่มี shunt และไม่มี ความแตกต่างของ PaO₂ ในทั้ง 2 กลุ่ม แต่พบว่าถ้า contrast enhanced echocardiography มี left ventricular opacification ตั้งแต่ 2+ ขึ้นไปจะมีค่า PaO₂ ที่ต่ำกว่าในกลุ่มที่ไม่มี shunt อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่ง Mimidis และคณะ ในปี 1997¹⁰ ได้ศึกษาถึงความชุกของการเกิด intrapulmonary vascular dilatation ในผู้ป่วยที่เป็น early liver cirrhosis และไม่มี hypoxemia พบว่าสามารถตรวจพบมี subclinical pulmonary vascular dilatation ได้จาก contrast enhanced echocardiography ประมาณร้อยละ 10.7 (8 ราย ใน 75 ราย) และทั้ง 8 รายมีความผิดปกติของ diffusion capacity (DLCO < 75% of expected value) และพบความผิดปกติที่เด่นชัดมากขึ้นตามความรุนแรงของโรคตับที่เป็น (4.5% ใน child pugh grade A และ 19.4% ใน grade B) รวมทั้งจะพบใน alcoholic cirrhosis มากกว่าใน post viral cirrhosis (17.5% v.s. 2.9%)

ดังนั้นการทำ contrast enhanced echocardiography จึงเป็นวิธีที่มีความไวสูงในการตรวจหา intrapulmonary vascular dilatation และเหมาะสำหรับใช้เป็น screening test ในการวินิจฉัย hepatopulmonary syndrome และปัจจุบันได้มีการยอมรับอย่างกว้างขวางให้เป็น gold standard ในการ demonstrate intrapulmonary vascular dilatation^{2,3,9}

สำหรับพยาธิกำเนิดของการเกิด intrapulmonary vascular dilatation นั้น Chang และ Ohara⁵¹ ได้ทำการศึกษาถึง physiologic change ในผู้ป่วย hepatopulmonary syndrome ในปี 1992 โดยทำ common bile duct ligation ในหนูและกระตุ้นให้เกิด cirrhosis พบว่าสามารถทำให้เกิด pulmonary vascular dilatation และ gas exchange abnormality ได้ และต่อมาในปี 1997 Fallon KB และคณะ⁵² ได้ศึกษาเกี่ยวกับ endothelial nitric oxide synthase (ENOS) ในหนูที่ทำให้เกิด hepatopulmonary syndrome เหล่านี้ พบว่ามีระดับสูงขึ้นในปอดตามระยะเวลาหลังจากทำ common bile duct ligation และคิดว่า ENOS มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิด

hepatopulmonary syndrome แต่การศึกษาอื่นๆ ที่เป็น การศึกษาในมนุษย์ (เนื่องจากก่อนหน้านี้ไม่มี animal model ที่เหมาะสม) พบว่ายังมี mediators อื่นๆ อีกหลายตัวที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิด pulmonary vascular dilatation¹⁶ แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่า mediator เหล่านี้เป็นสาเหตุของการเกิด hepatopulmonary syndrome ปัจจุบันการศึกษาล้วนใหญ่ได้มุ่งความสนใจใน vasodilator ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรัง โดยอาจเป็นจากการสร้างและหลั่งสารเหล่านี้จากตับ หรือหน้าที่ตับในการทำลายสารเหล่านี้เสียไป

Vasoactive intestinal peptide (VIP) เป็น mediator ที่มีคุณสมบัติในการเป็น pulmonary vasodilator ค่อนข้างชัดเจนทั้งในสัตว์ทดลองและในคน ได้แก่การศึกษาของ lwabuchis และคณะ⁴³ ในปี 1992 ที่ญี่ปุ่นพบว่า VIP สามารถทำให้เกิด pulmonary vasodilatation ในปอดของหนูและถูกยับยั้งได้โดย L-N-omega-nitro-arginine ซึ่งเป็น competitive inhibitor ของ endothelium-derived relaxing factor (EDRF/NO) แต่ไม่ถูกยับยั้งโดย meclofenamate ซึ่งเป็น cyclooxygenase inhibitor และสรุปว่า VIP ทำให้เกิด pulmonary vasodilatation โดยอาศัยบทบาทของ endothelium-derived relaxing factor หรือ nitric oxide และ Shimosegawa T และคณะ⁴⁴ ได้ทำการศึกษาในระบบทางเดินหายใจของ guinea pig พบว่ามี coexpression ของ nitric oxide synthase และ VIP ใน nerve fiber ของ smooth muscle ใน bronchus และ pulmonary arteries และกล่าวว่า nitric oxide และ VIP อาจทำหน้าที่ร่วมกันเป็น cotransmitters ในการควบคุม smooth muscle tone นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในลิง โดย Nohr D และคณะ ในปี 1995⁴⁶ ถึงการพบ immunohistochemistry stain ของ VIP, calcitonin gene-related peptide และ substance P ใน parasympathetic neurons ในปอดลิงและสรุปว่า mediators ทั้งสามอาจร่วมกันทำหน้าที่ในการควบคุม pulmonary physiology

ในปี 1985 Nandiwada และคณะ⁴⁷ ได้ทำการศึกษาพบว่า VIP สามารถลด lobar arterial pressure ในปอดแมวได้และไม่เปลี่ยนแปลงโดย indomethacin, atropine และ propranolol ในปี 1984 Kulik และคณะ³⁰ ได้ศึกษาพบว่าการฉีด VIP เข้าใน pulmonary artery ของลูกแกะแรกเกิดพบว่าสามารถทำให้เกิด pulmonary vasodilatation อย่างมาก แต่สามารถถูกยับยั้งได้โดยการให้ indomethacin

การศึกษาในคนยังมีน้อย ในปี 1993 Soderman C และคณะ⁴⁵ พบว่าการฉีด VIP ในอาสาสมัครซึ่งแข็งแรงดี พบว่าทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ ventilation-perfusion distributions แต่ไม่ทำให้เกิด shunt และ hypoxemia ระหว่างการ infusion 30 นาที ซึ่ง Eriksson LS และคณะ ทำการศึกษาในปี 1989⁵⁰ พบว่าการ infuse VIP ในคนปกติซึ่งแข็งแรงดี จะทำให้มีการลดลงของ

pulmonary vascular resistance index แต่ไม่ทำให้ mean pulmonary arterial pressure เปลี่ยนแปลง

การศึกษาถึงระดับของ VIP ในผู้ป่วยโรคตับและบทบาทของตับต่อ VIP นั้น มีการศึกษาตั้งแต่ในปี 1977 โดย Ebeid AM และคณะ⁴¹ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ plasma VIP ในผู้ป่วย hepatic failure ซึ่งมี encephalopathy 11 ราย เมื่อเทียบกับ normal volunteer 16 ราย (345.6 pg/ml v.s. 45.5 pg/ml, $p < 0.001$) แต่ไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วย cirrhosis 7 ราย เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังทำ portocaval shunt และต่อมาในปี 1981 Chayvialle JA และคณะ⁴² ได้ทำการศึกษาในสุนัขพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงระดับของ VIP ลดลงอย่างมากเมื่อเลือดผ่านตับ และในปี 1992 Kabemura T และคณะ⁴⁰ ได้ศึกษาในสุนัข 45 ตัว โดยเปรียบเทียบ plasma VIP ใน femoral vein เทียบกับ renal artery และ portal vein พบว่า transrenal และ transhepatic loss เท่ากับ $20 \pm 5.6\%$ และ $51.5 \pm 3.1\%$ สรุปว่าตับมีบทบาทสำคัญใน catabolism ของ VIP

รายงานส่วนใหญ่พบว่าระดับของ VIP สูงขึ้นในผู้ป่วย cirrhosis แต่มีส่วนน้อยที่พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลง เช่นการศึกษาของ Hunt S และคณะในปี 1979³⁵ พบว่าผู้ป่วย cirrhosis และผู้ป่วย acute liver disease หรือผู้ป่วยเรื้อรังซึ่งมี secondary hepatic involvement จะมี wide range of VIP ซึ่งค่าเฉลี่ยสูงกว่าคนปกติและผู้ป่วยเรื้อรังที่ไม่มี liver involvement ในปี 1980 Henriksen และคณะ³² ทำการศึกษาระดับของ VIP ในผู้ป่วย cirrhosis 136 คน เทียบกับ healthy control 112 คน พบว่า mean concentration ของ VIP ในผู้ป่วย cirrhosis สูงกว่า control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9.4 pmol/L v.s. 6.2 pmol/L ; $P \text{ value} < 0.01$) ต่อมาในปี 1986 Henriksen JH และคณะ³³ ได้ทำการศึกษาถึงระดับของ VIP ใน plasma ของผู้ป่วย cirrhosis 133 ราย พบว่ามีค่า median 7.0 pmol/l (range 0-86) ซึ่งสูงกว่าคนปกติ 112 ราย ที่มีค่า median 6.0 pmol/l (range 0-20) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P \text{ value} < 0.01$) และในปี 1996 Samuel และคณะ ได้ศึกษาระดับของ VIP³⁹ ใน portal vein และ inferior vena cava ของหนู พบว่ามี four fold difference และจะไม่พบความแตกต่างนี้ใน cirrhotic rat (common bile duct ligation) และพบว่าระดับของ VIP สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน cirrhotic rats เมื่อเทียบกับ control มีรายงานเพียง 2 รายงานเท่านั้นที่พบว่า VIP ไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วย cirrhosis คือรายงานของ Koch และคณะ ในปี 1991³⁷ ซึ่งศึกษาระดับของ plasma VIP ในผู้ป่วย chronic diarrhea 588 ราย แยกตามโรคที่พบร่วมด้วย พบว่า VIP ไม่สูงขึ้นในผู้ป่วย idiopathic hepatic cirrhosis 12 ราย เมื่อเทียบกับ control 144 ราย และรายงานของ Rodriguez และคณะ³⁸ ซึ่งศึกษาระดับ VIP ในผู้ป่วย cirrhosis 14 ราย เทียบกับ control 11 ราย ซึ่งจะเห็นได้ว่า study population น้อยกว่าในรายงานซึ่งพบว่า VIP สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วย cirrhosis

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า VIP เป็น pulmonary vasodilator ที่ออกฤทธิ์ร่วมกับ endothelium derive relaxing factor (nitric oxide) ในการควบคุม pulmonary vascular tone ซึ่งถูก catabolized ที่ตับและมีระดับเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วย cirrhosis ดังนั้น VIP จึงอาจเป็น mediator ตัวหนึ่งที่ทำให้เกิด pulmonary vascular dilatation ในผู้ป่วย chronic liver disease แต่ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่แน่ชัดถึงความสัมพันธ์ของ VIP กับการเกิด pulmonary vascular dilatation และยังไม่มีการศึกษาถึงระดับของVIP ในผู้ป่วย hepatopulmonary syndrome



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงวิเคราะห์ ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross sectional analytic study)

ระเบียบวิธีวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังอายุตั้งแต่แรกเกิดถึง 15 ปี ที่มารับการตรวจรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ จำนวนผู้ป่วยที่จะทำการศึกษา 50 ราย

กฎเกณฑ์ที่คัดเลือกเข้ามาศึกษา

ผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่แรกเกิดถึง 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น chronic liver disease จากอาการทางคลินิก มีประวัติเป็นโรคตับที่จะทำให้เกิด chronic liver dysfunction เช่น biliary atresia, hepatitis การตรวจร่างกายพบมี chronic liver stigmata และ/หรือมีอาการแสดงของ portal hypertension หรือมี biochemical test ที่แสดงถึงหน้าที่การทำงานของตับที่ผิดปกติเช่น serum transaminase, bilirubin เพิ่มขึ้น หรือมี synthetic function เสีย (prothrombin time prolong, albuminต่ำ) หรือ liver biopsy เข้าได้กับ cirrhosis

กฎเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา

มี intracardiac shunt หรือ มี intrinsic pulmonary disease (จาก abnormal chest X-ray ที่รักษาแล้วไม่ดีขึ้น)

กลุ่มควบคุม (Control group)

เด็กในกลุ่มควบคุมเลือกจากเด็กปกติที่ไม่มีโรคตับ ไม่มีโรคปอดและหัวใจ ที่มีอายุและเพศใกล้เคียงกับผู้ป่วยเด็กที่มีโรคตับเรื้อรังที่ศึกษา โดยเก็บจากserumที่ได้จากการสำรวจ seroprevalence ของการติดเชื้อไวรัสจากเด็กปกติในชุมชนและเลือกจับคู่อายุและเพศกับกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$\text{ใช้สูตร } n/\text{group} = \frac{2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \sigma^2}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$$

$$Z_\alpha = Z_{0.05} = 1.96 \text{ (two-tail)}$$

$$Z_\beta = Z_{0.10} = 1.28 \text{ (two-tail)}$$

(ยอมรับ α error = 0.05 , β error = 0.10 , power 0.90)

$$\sigma^2 = \text{pooled variance คัดจาก } \sigma = \sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2r\sigma_1\sigma_2}$$

เมื่อ $\sigma_1 =$ SD group1

$\sigma_2 =$ SD group2

$r =$ correlation coefficient = 0.5

$\bar{X}_1 =$ mean group 1

$\bar{X}_2 =$ mean group 2

เนื่องจากยังไม่เคยมีผู้ทำการศึกษาในลักษณะนี้มาก่อนทำให้ไม่สามารถทราบค่า mean และ SD ในแต่ละกลุ่มได้จึงกำหนดจำนวนผู้ป่วยที่จะศึกษาในขั้นต้น 50 ราย

การสังเกตและการวัด

1. O₂ saturation วัดจาก Pulse oximeter ซึ่งมีอยู่แล้วที่ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอกโดยผู้วิจัย เป็นผู้วัด ในรายที่สงสัยเกี่ยวกับภาวะ hypoxemia (O₂ saturation < 95%) จะทำการตรวจ arterial blood gas ด้วย
2. Contrast enhanced echocardiography ทำโดยใช้ tranthoracic echocardiography ของหน่วยโรคหัวใจเด็ก และใช้ agitate NSS 5 cc (เขย่าให้มี microbubbles) ฉีดผ่าน IV catheter#22 หรือ 24 เข้าทาง peripheral vein เพื่อทำให้เกิด microbubbles และตรวจหา microbubbles เหล่านี้ในห้องหัวใจด้านซ้าย พร้อมทั้งบันทึก video ไว้เพื่อทบทวนโดยกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาโรคหัวใจ
3. Serum vasoactive intestinal peptide ทำโดยเก็บเลือด 5 cc ปั่นแยก serum freeze (-40°C) และนำไปตรวจโดยวิธี RIA (radioimmunoassay) ซึ่งต้องสั่งซื้อชุดทดสอบและน้ำยาจาก บริษัท

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. เครื่อง pulse oximeter เพื่อวัด O_2 saturation ในเลือด
2. เครื่อง Echocardiography เพื่อทำ contrast enhanced echocardiography
3. อุปกรณ์ในการเก็บเลือดเพื่อส่งตรวจจำนวน 50 ชุด
4. Instyle catheter และ jelco plug เพื่อใช้ในการฉีด agitate saline และ 0.9% normal saline จำนวน 50 ชุด
5. น้ำยาที่ใช้ในการตรวจหา serum level of vasoactive intestinal peptide จำนวน 50 ตัวอย่าง

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้ป่วยและผู้ปกครองจะได้รับคำชี้แจงถึงโอกาสเกิด hepatopulmonary syndrome และ ความสำคัญในการวินิจฉัยภาวะนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาในอนาคต และยินยอมให้ผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้ โดยเก็บข้อมูลต่อไปนี้

ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ ชื่อ เพศ อายุ หมายเลขประจำตัวผู้ป่วย สาเหตุของโรคตับ และระดับ ความรุนแรงของโรคตับ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจร่างกาย เพื่อหาอาการแสดงของ chronic liver disease และ respiratory symptoms, sign of chronic hypoxia

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้

1. เจาะเลือดเพื่อดู liver function ในด้านต่างๆ ได้แก่ albumin, globulin, PT, PTT, liver enzyme (SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, gammaGT), bilirubin และ CBC โดยส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาล
2. วัด oxygen saturation ในเลือด โดยใช้ pulse oximeter และ/หรือ arterial blood gas ในรายที่สงสัยเกี่ยวกับภาวะ hypoxemia (O_2 saturation < 95%)
3. ทำ chest x-ray ในรายที่มี hypoxemia เพื่อหา intrinsic pulmonary disease
4. ทำ contrast enhanced echocardiography
5. เก็บเลือด 5 cc. ปั่นแยก serum freeze ($-40^{\circ}C$) เพื่อนำไปหาระดับของ vasoactive intestinal peptide

ข้อมูลจากผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกลงในแบบฟอร์ม(ภาคผนวก2)และทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ความแตกต่างของระดับ serum vasoactive intestinal peptide ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่มี intrapulmonary vascular dilatation และวินิจฉัยว่าเป็น hepatopulmonary syndrome เทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็น hepatopulmonary syndrome และเทียบกับกลุ่มควบคุม (control) โดยใช้ oneway ANOVA (โปรแกรม SPSS version 10.0) และเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานในแต่ละกลุ่มโดยใช้ unpaired t-test หรือ Chi-square ตามความเหมาะสม



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป

จากการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังอายุตั้งแต่แรกเกิดถึง 15 ปี ที่มารับการตรวจรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มีนาคม 2543 ถึงวันที่ 7 กุมภาพันธ์ 2544 ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 42 ราย มีอายุตั้งแต่ 5 เดือน ถึง 14.5 ปี (เฉลี่ย 4.39 ± 4.17 ปี) แบ่งเป็นเพศชาย 20 ราย และเพศหญิง 22 ราย พบว่าสาเหตุของโรคตับเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเด็กที่นำมาศึกษาคือ Biliary atresia โดยพบจำนวน 34 ราย (81%) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยหลังทำผ่าตัด Kasai operation 26 ราย และรองลงมาคือ biliary cirrhosis 4 ราย (9.5%) ที่เหลือคือ biliary hypoplasia, autoimmune chronic active hepatitis, extrahepatic portal vein thrombosis และ non cirrhotic portal fibrosis อย่างละ 1 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ถูกตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากการมี intracardiac shunt หรือมี intrinsic pulmonary disease ที่ทำให้เกิด hypoxemia (ข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยในการศึกษานี้แสดงอยู่ในภาคผนวก1)

การวิเคราะห์ผล contrast enhanced echocardiography

จากการตรวจ contrast enhanced echocardiography (CE echo) ในผู้ป่วยเด็กที่ทำการศึกษา พบว่ามีผลบวก (positive) โดยมี delayed opacification ของ cardiac chamber ห้องซ้ายซึ่งแสดงถึง intrapulmonary shunt (รูปที่ 1 ในภาคผนวก) และวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ hepatopulmonary syndrome (HPS) จำนวน 14 ราย โดยในจำนวนนี้มีเพียง 1 ราย (รายที่ 1 ในภาคผนวก3) ที่มีอาการทางคลินิกคือมีอาการหอบเหนื่อย เขียว digital clubbing และมีภาวะ hypoxemia ร่วมด้วย (SaO_2 room air เท่ากับ 81% ในท่า upright และ 83% ในท่า supine หรือมี orthodeoxia ซึ่งพบว่า CE echo positive 4+ และได้ทำ chest x-ray และ investigation อื่นๆ (cardiac catheterization, lung perfusion scan) เพื่อ R/O intrinsic pulmonary disease และยืนยันการมี intrapulmonary shunt แล้ว

พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ อายุ เพศ O₂saturation และสาเหตุของโรคตับเรื้อรังในผู้ป่วยเด็กกลุ่มที่มีภาวะ HPS 14 ราย (33%) และกลุ่มที่ไม่มีภาวะ HPS 28 ราย (67%) ดังตารางที่ 1, 2, 3

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป(อายุและเพศ)ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาในกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นHPS

	กลุ่มที่เป็นHPS (n = 14)	กลุ่มที่ไม่เป็นHPS (n = 28)	p-value
อายุ (ปี) (mean±SD)	4.65 ± 4.86	4.26 ± 3.87	0.780
เพศ ชาย	8	12	} 0.585
หญิง	6	16	

จากตารางที่ 1 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบโดยใช้ unpaired t-test และจำนวนเพศชายและหญิงในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบโดยใช้ Chi-square test

ตารางที่ 2 ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (SaO₂) ในกลุ่มที่เป็นและไม่เป็น HPS

	กลุ่มที่เป็นHPS (n = 14)	กลุ่มที่ไม่เป็นHPS (n = 28)	p-value
SaO ₂ supine (mean±SD)	98.14 ± 4.44	99.29 ± 1.08	0.358
SaO ₂ upright (mean±SD)	97.86 ± 4.96	99.14 ± 1.35	0.357

จากตารางที่ 2 ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดทั้งท่านั่งและท่านอนในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบโดยใช้ Unpaired t-test

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยแยกตามสาเหตุของโรคตับเรื้อรัง ในกลุ่มที่เป็นและไม่เป็น HPS

สาเหตุของโรคตับเรื้อรัง	กลุ่มที่เป็นHPS	กลุ่มที่ไม่เป็นHPS	รวม
Biliary atresia S/P Kasai operation	7	19	26
Biliary atresia	4	4	8
Biliary cirrhosis	1	3	4
Biliary hypoplasia	-	1	1
Autoimmune chronic active hepatitis	1	-	1
Extrahepatic portal vein thrombosis	-	1	1
Non cirrhosis portal fibrosis	1	-	1
รวม	14	28	42

จากตารางที่3 ในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของสาเหตุของโรคตับเรื้อรัง (Biliary atresia V.S. non biliary atresia) เมื่อเปรียบเทียบโดยใช้ Chi-square test (p value = 0.462)

การวิเคราะห์ระดับของ serum vasoactive intestinal peptide (VIP)

ผลการหาระดับ serum VIP โดยวิธี radioimmunoassay (RIA) ในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา ซึ่งเป็นโรคตับเรื้อรัง พบว่า VIP มีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมจำนวน 42 ราย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.033) เมื่อเปรียบเทียบโดยใช้ unpaired t-test ดังตารางที่4

โดยไม่มีความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานได้แก่อายุและเพศในทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อเปรียบเทียบโดยใช้ Unpaired t-test และ Chi-square test ตามลำดับดังแสดงในตาราง

ตารางที่ 4 ค่า VIP ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาเปรียบเทียบกับกลุ่ม control

	กลุ่มที่ทำการศึกษา (n = 42)	กลุ่ม control (n = 42)	p-value
อายุ (ปี) Mean ± SD	4.39 ± 4.17	4.52 ± 4.18	0.884
เพศ ชาย	20	20	} 1.0
หญิง	22	22	
Serum VIP (pg/ml) Mean	60.21	43.71	0.033
Standard deviation	35.04	34.61	
Standard error of mean	5.4	5.3	

เมื่อเปรียบเทียบระดับ VIP ในผู้ป่วยทั้งหมดที่นำมาศึกษาโดยใช้ oneway ANOVA (โปรแกรม SPSS version 10.0) พบว่า VIP ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น HPS มีค่าสูงกว่าควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.024) แต่ไม่สูงกว่ากลุ่มที่เป็นโรคตับเรื้อรังที่ไม่เป็น HPS (p value = 0.306) และพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ VIP ในกลุ่มที่ไม่เป็น HPS และ control (p value = 0.675) ดังแสดงในตารางที่ 5 และแผนภูมิที่ 1,2

ตารางที่ 5 ค่า VIP ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาแยกเป็นกลุ่มที่เป็นและไม่เป็น HPS เปรียบเทียบกับกลุ่ม control

	กลุ่มที่เป็นHPS (n = 14)	กลุ่มที่ไม่เป็นHPS (n = 28)	กลุ่ม control (n=42)
Serum VIP (pg/ml) Mean	72.65	53.99	43.71
Standard deviation	40.31	31.00	34.61
Standard error of mean	10.77	5.85	5.34

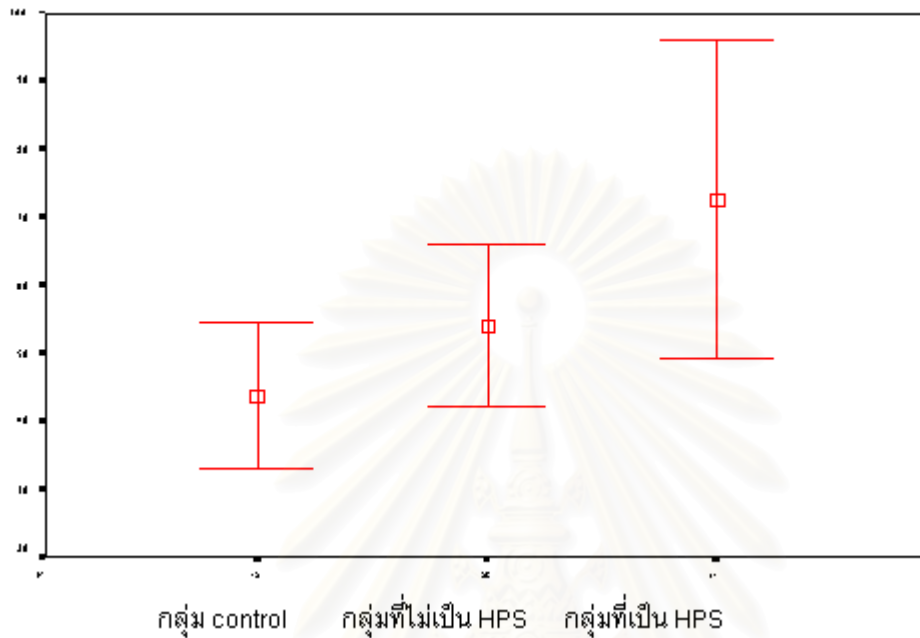
P=0.306
P=0.675
P=0.024

แผนภูมิที่ 1 ค่า VIP(pg/ml) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาแยกเป็นกลุ่มที่เป็นและไม่เป็น HPS เปรียบเทียบกับกลุ่ม control



แผนภูมิที่ 2 ค่า 95% confidence interval of VIP ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษแยกเป็นกลุ่มที่เป็นและไม่เป็น HPS เปรียบเทียบกับกลุ่ม control

95% CI of VIP



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาระดับ serum vasoactive intestinal peptide ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรังที่เป็นและไม่เป็น hepatopulmonary syndrome พบว่า vasoactive intestinal peptide ในกลุ่มที่เป็น hepatopulmonary syndrome มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่ไม่เป็น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น vasoactive intestinal peptide อาจไม่ใช่ mediator หลักที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด hepatopulmonary syndrome

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีภาวะ hepatopulmonary syndrome (HPS) จากการตรวจพบด้วยวิธี positive contrast enhanced echocardiography อย่างเดียวโดยมีหรือไม่มี hypoxemia รวม 14 ราย ใน 42 ราย หรือคิดเป็นความชุกร้อยละ 33 ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานการศึกษาจากต่างประเทศ^{4,10,11} แต่ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในผู้ใหญ่ ที่พบความชุกระหว่าง 10.7-47% และพบว่าการเกิดภาวะ HPS ไม่มีความสัมพันธ์กับ อายุ เพศ และสาเหตุของโรคตับ เนื่องจากพบผู้ป่วยที่เป็น HPS พบกระจายอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังจากสาเหตุต่างๆ ที่มีอายุและเพศที่แตกต่างกัน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ที่มีภาวะ HPS ยังไม่พบอาการทางคลินิกและยังไม่พบภาวะ hypoxemia ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 1 ซึ่งมีอาการและมี desaturation ชัดเจน คิดความชุกของการมี HPS ร่วมกับการมี ความผิดปกติของการแลกเปลี่ยน gas ชัดเจนเพียงร้อยละ 2 ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาในต่างประเทศที่พบร้อยละ 13-17^{4,5,11,24} ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากในการศึกษานี้ไม่ได้ทำการเจาะตรวจ arterial blood gas ในผู้ป่วยทุกราย แต่ใช้ O₂ saturation จาก pulse oximeter ซึ่ง non invasive แทน ทำให้ไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติของการแลกเปลี่ยน gas (ภาวะ hypoxemia หรือ widening of A-a gradient) ซึ่งมีเพียงเล็กน้อยได้

จากผลการศึกษานี้พบว่าระดับ VIP ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรังมีค่ากระจายอยู่ในช่วงกว้างระหว่าง 4.1-149 pg/ml และมีค่าเฉลี่ยสูงกว่าเด็กปกติที่เป็นกลุ่มควบคุมอย่างมีนัย

สำคัญทางสถิติ (60.21 v.s. 43.71 pg/ml, p-value = 0.033) ซึ่งคล้ายกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ใหญ่^{32,33,35,39} และพบว่า VIP ในกลุ่มที่เป็น HPS มีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (72.65 v.s. 43.71 pg/ml, p-value = 0.024) และมีค่าสูงกว่ากลุ่มที่เป็นโรคตับเรื้อรังที่ไม่เป็น HPS แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (72.65 v.s. 53.99 pg/ml, p-value = 0.306) แสดงว่าถึงแม้ VIP เป็น pulmonary vasodilator ซึ่งพบสูงขึ้นในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังจริง แต่อาจไม่ใช่ mediator หลักที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด HPS

ความผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นจากการศึกษานี้ ได้แก่

1. ความผิดพลาดที่เกิดจากการตรวจ contrast enhanced echocardiography ว่าผล positive หรือ negative ซึ่งได้พยายามแก้ไขโดยมีการบันทึก video tape ในการทำทุกครั้ง เพื่อนำมาทบทวนโดยกุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะสาขาโรคหัวใจ 2 ท่านที่ไม่ทราบผลการวินิจฉัยของแต่ละท่าน เพื่อลดอคติที่อาจเกิดจากการตรวจและความผิดพลาดจากการดูผล CE echo และใช้ผู้ทำวิจัยคนเดียวกันในการฉีด NSS contrast เพื่อให้เทคนิคในการฉีดทุกครั้งใกล้เคียงกัน

2. ความผิดพลาดในการหาค่า VIP เนื่องจากเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ไม่ได้ทำบ่อยนักในห้องปฏิบัติการของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้พยายามแก้ไขโดยการหา control serum จากเด็กซึ่งไม่ได้เป็นโรคตับเรื้อรังที่มีกลุ่มอายุใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ทำการศึกษาและได้พยายามลดอคติโดยผู้ทำการตรวจหา VIP ไม่ทราบว่าผู้ป่วยเป็นหรือไม่เป็น HPS

ข้อเสนอแนะ

1. จากการศึกษานี้ประชากรที่นำมาศึกษามีขนาดเล็กด้วยข้อจำกัดของเวลาที่ใช้ในการศึกษาและเนื่องจากค่า VIP ในแต่ละกลุ่มมีการกระจายในช่วงกว้างมาก อาจทำให้ไม่สามารถแสดงให้เห็นข้อมูลที่มีความสำคัญทางสถิติที่ชัดเจนของระดับ VIP ในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็น HPS แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นการศึกษาครั้งแรกที่ศึกษาเกี่ยวกับ hepatopulmonary syndrome ในผู้ป่วยเด็กในประเทศไทย และเป็นการศึกษาถึง mediator ที่อาจเป็นสาเหตุตัวหนึ่งในจำนวน mediator หลายชนิด ที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด hepatopulmonary syndrome ซึ่งยังไม่ได้ศึกษาในการวิจัยครั้งนี้ ดังนั้นในการศึกษาครั้งต่อไปอาจทำการศึกษาเกี่ยวกับ mediator ตัวอื่นๆ ในขนาดประชากรที่เพิ่มขึ้น ซึ่งหากสามารถค้นพบสาเหตุของการเกิด HPS อาจนำไปสู่การรักษาต่อไปในอนาคต

2. เนื่องจากการศึกษานี้พบว่าในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคตับเรื้อรังสามารถพบภาวะ HPS ได้เช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ และสามารถมีการดำเนินโรค จนกระทั่งมีอาการทางคลินิกเช่น เหนื่อยง่ายและเขียวชัดเจนได้ ในปัจจุบันการแพทย์ต่างๆเจริญก้าวหน้าขึ้น ผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังมีชีวิตรอดอยู่ได้

นานขึ้นและมีโอกาสหายขาดจากการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ทำให้อาจพบมีภาวะแทรกซ้อน เช่น hepatopulmonary syndrome เกิดขึ้นได้ในระหว่างการรอผ่าตัดเปลี่ยนตับ ดังนั้นควรจะมีการตรวจ screening echocardiography เพื่อหาภาวะ HPS ในผู้ป่วยที่รอผ่าตัดเปลี่ยนตับ ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจให้ผลบวก ควรเป็นผู้ป่วยที่ควรได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนตับให้เร็วขึ้น และควรได้มีการติดตาม clinical progression ของผู้ป่วยที่พบว่าเริ่มมี HPS เหล่านี้ต่อไปว่าจะมีการดำเนินโรคต่อจนมีอาการทางคลินิกและ hypoxemia จริงหรือไม่

3. การศึกษานี้ยังไม่ได้ทำการเปรียบเทียบถึงปัจจัยอื่นๆที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิด hepatopulmonary syndrome เช่น ความรุนแรงของโรคตับ หน้าที่การทำงานของตับ จึงควรที่จะทำการศึกษาต่อไป ซึ่งอาจสามารถบอกได้ถึงปัจจัยเสี่ยงที่อาจมีส่วนสัมพันธ์ต่อการเกิด HPS



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Barbe T , Losay J , Grimon G , Devictor D , Sardet A , Gauthier F . **Pulmonary arteriovenous shunting in children with chronic liver disease.** J Pediatr 1995;126 (4): 571-9
2. Castro M , Krowka MJ . **Hepatopulmonary syndrome : A pulmonary vascular complication of liver disease.** Clin Chest Med 1996;17:35-48
3. Scott VL, Dodson F, Kang Y. **The hepatopulmonary syndrome .** Surg Clinic North America 1999; 79(1):23-41
- Hopkins WE,Waggener Ad,brazillai B. **Frequency and significant of intrapulmonary right to left shunting in end stage hepatic disease.** Am J Cardiol 1992;70:516-9
4. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, et al. **Pulmonary dysfunction in advanced liver disease:Frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity.** Am J Med 1991; 90:673-700
5. Lange PA, Stoller Jk. **The hepatopulmonary syndrome: Effect of liver transplantation.** Clin Chest Med 1996;17(1):115-23
6. Rydell R , Hoffbauer FW . **Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis.** Am J Med 1956;21:450-9
7. Kennedy TC, Knudson RJ. **Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis.** Chest 1977;72:305-9
8. Krowka MT, Cortese DA. **Hepatopulmonary syndrome:Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations.** Chest 1994;105:1528-37
9. Mimidis KP, Karatza C, Spiropoulos KV, Toulgaridis T, Charokopos NA, Thomopoulos KC. **Prevalence of intrapulmonary vascular dilatations in normoxaemic patient with early liver cirrhosis .** Scand J Gastroenterol 1998;33:988-92
10. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. **Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome.** Gastroenterol 1995;109:1283-8

12. Abrams GA , Nanda NC , Dubovsky EV , Krowka MJ , Fallon MB . Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: A new approach. *Gastroenterol* 1998;114:305-10
13. Krowka MJ , Dickson ER , Cortese DA . Hepatopulmonary syndrome : Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993;104:515-21
14. Dimand RJ, Heyman MB, Lavine JE, et al. Hepatopulmonary syndrome: Response to hepatic transplantation. *Hepatology* 1991;(14):15A
15. Schwarzenberg SJ, Freese DK, Regelman WE, Gores PF, Boudresu RJ, Payne WD. Resolution of severe intrapulmonary shunting after liver transplantation. *Chest* 1993;103:1271-3
16. Panos RJ , Baker SK . Mediators , Cytokines and Growth factors in liver-lung Interactions . *Clin Chest Med* 1996;17(1):151-69
17. Poyner D . Calcitonin gene-related peptide : Multiple actions, multiple receptors. *Pharmacol Ther* 1992;56:23-51
18. Foord S , Craig R . Isolation and characterization of a human calcitonin gene-related peptide receptor. *Eur J Biochem* 1987;170:373-9
19. Bracq S, Clement B, Pidoux E, Moukhtar MS, Jullienne A. CGRP is expressed in primary cultures of human hepatocytes and in normal liver . *FEBS Lett* 1994;351:63-6
20. Bendtsen F , Schifter S, Henriksen J . Increased circulating calcitonin gene-related peptide (CGRP) in cirrhosis. *J Hepatol* 1991;12:118-23
21. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985;313:54-6
22. Adnot S, Cigarini I, Herigault R, Harf A. Effects of substance P and calcitonin gene related peptide on the pulmonary circulation. *J Appl Physiol* 1991;70:1707-12
23. Dewitt BJ , Cheng DY , Caminiti GN , Nossaman BD , Coy DH , Murphy WA . Comparison of responses to adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide in the pulmonary vascular bed of cat. *Eur J Pharmacol* 1994;257:303-6

24. Krowka MJ , Tajik AJ, Dickson ER, et al. Intrapulmonary vascular dilatation (IPVD) in liver transplant candidates - screening by two-dimensional contrast-enhanced echocardiography. *Chest* 1990;1165-70
25. Rodriguez-Roison R, Agusti AG, Roca J . The hepatopulmonary syndrome : New name, old complexities. *Thorax* 1992;47:897-902
26. Lange PA, Stroller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122: 521-9
27. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome : An evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990;11(1);138-42
28. Vedrinne JM , Duperret S , Bizollon T . Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997;111:1236-40
29. Allgaier H , Jeserich M , Hagg M , et al. Severe hepatopulmonary syndrome : First successful treatment by TIPS. *Gastroenterol* 1994;106:A857
30. Kulik T, Johnson D , Elde R , et al. Pulmonary vascular effects of vasoactive intestinal peptide in conscious newborn lambs. *Am J Physiol* 1984;246:H716-9
31. McMahon TJ , Kadowitz PJ . Analysis of responses to substance P in the pulmonary vascular bed of the cat. *Am Physiol Soc.* 1993;264:H394-402
32. Henriksen JH, Staun-Olsen P, Fahrenkrug J, Ring-Larsen H. Vasoactive intestinal peptides (VIP) in cirrhosis : arteriovenous extraction in different vascular beds. *Scand J Gastroenterol* 1980;15:787-92
33. Henriksen JH , Staun-Olsen P , Borg Mogensen N, Fahrenkrug J . Circulating endogenous vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in patients with uraemia and liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest* 1986;16:211-6
34. Elias E, Mitchell SJ, Bloom SR. Vasoactive intestinal peptide in cirrhosis. *Lancet* 1975;2:1312
35. Hunt S, Vaamonde CA, Rattassi T, et al. Circulating levels of vasoactive intestinal peptide in liver disease. *Arch Intern Med* 1979;139:994-6

36. Li xn, Huang CT, Wan XH, et al. Changes of blood humoral substances in experimental cirrhosis and their effects on portal hemodynamics. Clin Med J 1990;103:970-7
37. Koch TR, Michener SR, Go VL. Plasma vasoactive intestinal polypeptide concentration determination in patients with diarrhea. Gastroenterol 1991;100:99-106
38. Rodriguez-Perez F, Isales CM, Groszmann RJ. Platelet cytosolic calcium, peripheral hemodynamics and vasodilatory peptides in cirrhosis. Gastroenterol 1993;105:863-7
39. Lee S, Huang M, Ma Z, Rorstad O. Vasoactive intestinal peptide in cirrhotic rats: hemodynamic effects and mesenteric arterial receptor characteristics. Hepatology 1996;23:1174-80
40. Kabemura T, Misawa T, Chijiwa Y, Nasu T, Nawata H. Substance P, vasoactive intestinal polypeptide and gastrin catabolism in canine liver and kidney. Dig Dis Sci 1992;37(11):1661-5
41. Ebeid A, Escourrou J, Soeters P, Murray P, Fischer J. Hepatic inactivation of vasoactive intestinal peptide in man and dog. Ann Surg 1978;188(1):28-33
42. Chyvalle J, Rayford P, Thompson J. Radioimmunoassay study of hepatic clearance and disappearance half-time of somatostatin and vasoactive intestinal peptide in dogs. Gut 1981;22:732-7
43. Iwabushi S, Ono S, Fuwata J, Hoshikawa Y, Ueda S, Ashino Y, et al. Vasoactive intestinal peptide (VIP)-induced pulmonary vasodilatation mediated by EDRF/NO in isolated perfused rat lungs. Japan J Thor Dis 1995;33(3):262-7
44. Shimosegava T, Toyota T. NADPH-diaphorase activity as a marker for nitric oxide synthase in neurons of the guinea pig respiratory tract. Am J Res & Crit Care Med 1994;150:1402-10

45. Soderman C, Eriksson LS, Juhlin-Dannfelt A, Lundberg JM, Broman L, Holmgren A. **Effect of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) on pulmonary ventilation-perfusion relationships and central hemodynamics in healthy subjects.** Clin Physiol 1993;13(6):677-85
46. Nohr D, Eiden LE, Weihe E. **Coexpression of vasoactive intestinal peptide, calcitonin gene-related peptide and substance P immunoreactivity in parasympathetic neurons of the rhesus monkey lung.** Neuroscience Lett 1995;199(1):25-8
47. Nandiwada P, Kadowitz P, Said S, Mojarad M, Hyman A. **Pulmonary vasodilator responses to vasoactive intestinal peptide in the cat .** J Appl Physiol 1985;58(5):1723-8
48. Fahrenkrug J, Muckadell O. **Radioimmunoassay of vasoactive intestinal peptide(VIP)in plasma.** J Lab Clin M 1977;89(6):1379-88
49. Farenkrung J. **Vasoactive intestinal polypeptide : functional aspects.** Br Med Bull 1982;38:265-70
50. Erikson LS, Hagenfeldt L, Mutt V, et al. **Influence of vasoactive intestinal peptide (VIP) on splanchnic and central hemodynamics in healthy subjects.** Peptides 1989; 10:481-4
51. Chang SW, Ohara N. **Pulmonary circulatory dysfunction in rats with biliary cirrhosis: An animal model of the hepatopulmonary syndrome .** Am Rev Respir Dis 1992;145:798-805
52. 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.** Gastroenterol 1997;113:606-14



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก 1

ใบยินยอมของผู้ป่วยในการศึกษา

การศึกษาอาการแทรกซ้อนทางปอดในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรัง

ผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังประมาณร้อยละ 10 อาจมีอาการแทรกซ้อนทางปอด โดยอาจจะมีอาการเหนื่อยง่าย หายใจขัด ปากและเล็บเขียวคล้ำจากการขาดออกซิเจน เล็บปูด ซึ่งอาการทางปอดเหล่านี้จะหายไปหลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาความชุกของอาการแทรกซ้อนทางปอดในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรัง รวมทั้งสารในเลือดที่อาจมีส่วนทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนทางปอด ประโยชน์ที่ได้จากการศึกษานี้เพื่อเฝ้าระวังอาการแทรกซ้อนทางปอดระยะเริ่มต้นในบุตรหลานของท่านซึ่งป่วยด้วยโรคตับเรื้อรัง และอาจนำไปสู่การหาวิธีการรักษาอาการเขียวจากการขาดออกซิเจนในผู้ป่วยเด็กโรคตับเรื้อรังระหว่างที่รอรับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ ซึ่งยังเป็นระยะเวลาในการรอรับตับใหม่

บุตรหลานของท่านจะได้รับการตรวจร่างกาย ตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของตับและสารที่อาจมีส่วนทำให้เกิดอาการแทรกซ้อนทางปอด ตรวจความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือด ตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจรวมทั้งเอกซเรย์ปอดและหัวใจในรายที่มีความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือดต่ำ การตรวจเหล่านี้ไม่มีอันตรายกับบุตรหลานของท่าน และบางส่วนเป็นการตรวจซึ่งทำอยู่แล้วเมื่อมาพบแพทย์

การศึกษานี้เป็นไปโดยความสมัครใจของข้าพเจ้า ข้าพเจ้ามีอิสระในการปฏิเสธไม่อนุญาตให้ทำการศึกษา โดยบุตรหลานของท่านยังได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์ตามปกติ ข้อมูลทั้งหมดจะถูกเก็บเป็นความลับ ซึ่งจะเปิดเผยเฉพาะในภาพรวมเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดทั้งหมด และลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐาน โดยทราบว่าผู้ที่รับผิดชอบในการศึกษานี้คือ แพทย์หญิงศิรินุช อ่ำไพ โทร. 2564909 ได้ตอบข้อข้องใจให้ข้าพเจ้าทั้งหมด

ลงชื่อ.....

(.....)

วันที่.....

ลงชื่อ.....

(แพทย์หญิงศิรินุช อ่ำไพ)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

ภาคผนวก 3

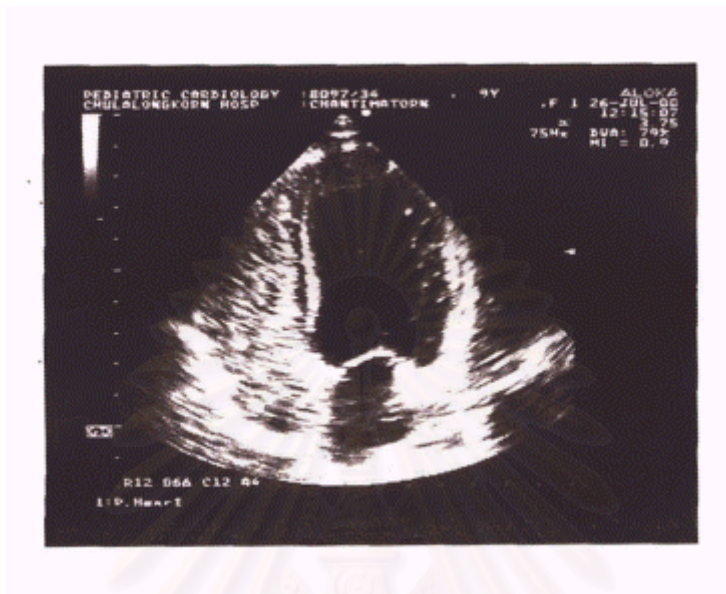
ตารางแสดงข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมดที่ทำการศึกษา

คนที่	อายุ(ปี)	เพศ	สาเหตุของโรคตับ	SaO2supine	SaO2upright	CE echo	VIP(pg/ml)
1	10.7	M	NON CIRRHOTIC PORTAL FIBROSIS	83	81	Positive	99.3
2	1	F	BILIARY ATRESIA	98	98	Negative	105.9
3	2.6	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Negative	35.5
4	.9	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Negative	72.3
5	6.9	F	EXTRAHEPATIC PORTAL VEIN TROMBOSIS	100	100	Negative	4.1
6	9.5	F	BILIARY HYPOPLASIA	100	100	Negative	40.5
7	8.6	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Negative	62.8
8	9.7	M	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Negative	58.4
9	3.9	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Positive	30.9
10	9.8	F	2nd BILIARY CIRRHOSIS	100	100	Negative	26.3
11	12.1	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	99	98	Positive	59.7
12	11.6	M	2nd BILIARY CIRRHOSIS	99	100	Negative	26.8
13	9.6	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Positive	42.9
14	4.1	F	BILIARY ATRESIA	99	100	Negative	28.7
15	2.5	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Negative	57.9
16	4.9	M	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Positive	106.2
17	1.8	M	BILIARY ATRESIA	98	98	Positive	124.1
18	3.2	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Negative	82.3
19	14.5	M	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	98	98	Negative	29.8
20	.8	M	BILIARY ATRESIA	99	97	Negative	135.3
21	4.4	M	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Negative	61.2
22	1	M	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Positive	26.8
23	1.3	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	98	98	Positive	93.8
24	.4	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Negative	26.8
25	14.3	F	AUTOIMMUNE CHRONIC ACTIVE HEPATITIS	100	100	Positive	9.3
26	2.8	M	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	96	96	Negative	35.7
27	1.8	M	BILIARY ATRESIA	100	100	Positive	80.6
28	.5	F	BILIARY CIRRHOSIS	99	99	Positive	140.9
29	2	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	99	Negative	25.7
30	2.3	M	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	98	97	Negative	55
31	1.3	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Negative	67.5
32	1.1	M	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Positive	75.7
33	1.3	M	BILIARY ATRESIA	99	99	Positive	28.9
34	6.2	M	BILIARY CIRRHOSIS	100	100	Negative	27.9
35	5.3	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Negative	29.3
36	.7	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	99	99	Negative	124
37	.8	M	BILIARY ATRESIA	98	97	Positive	98
38	.5	M	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	100	100	Negative	78.6
39	3.3	F	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	99	99	Negative	52.9
40	.8	M	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	97	97	Negative	63.2
41	2.4	M	BILIARY ATRESIA	100	100	Negative	66.2
42	1.2	M	BILIARY ATRESIA S/P KASAI	98	96	Negative	31.2

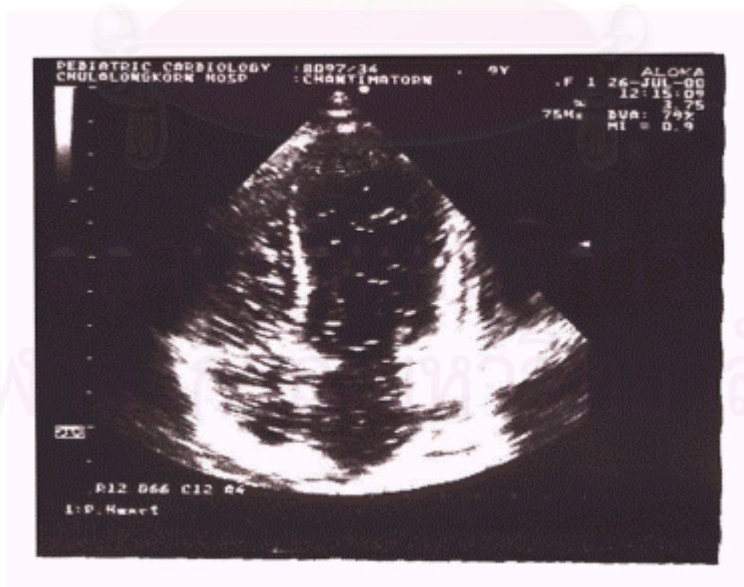
ภาคผนวก 4

แสดงตัวอย่างผล contrast enhanced echocardiography ของผู้ป่วยรายที่ 13

หลังฉีด NSS contrast



POSITIVE delayed opacification of left cardiac chamber



ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

เรือโทหญิง ศิริनुช อ่ำไพ เกิดวันที่ 25 กันยายน พ.ศ.2516 ที่จังหวัด กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในปีการศึกษา 2538 หลังจากนั้นเข้ารับราชการเป็นแพทย์ประจำ โรงพยาบาลอภากรเกียรติวงศ์ โรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ และโรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า สังกัดกรมแพทย์ทหารเรือ กองทัพเรือเป็นระยะเวลา 3 ปี และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาภูมิเวชศาสตร์ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเมื่อปีพ.ศ.2542 ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านภาควิชาภูมิเวชศาสตร์คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย