

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของปัจจัยทางชีวเคมีกับการพบเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด  
ที่เกิดจากมะเร็ง

นายอมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ASSOCIATION BETWEEN LEVELS OF BIOCHEMICAL DETERMINANTS  
AND FIBRINOUS FORMATION IN MALIGNANT PLEURAL EFFUSION

Mr. Amornpun Wongkarnjana



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 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

โดย

นายอมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กมล แก้วกิติณรงค์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นกชาญ เอื้อประเสริฐ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน  
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาญวิทย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กมล แก้วกิติณรงค์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ นกชาญ เอื้อประเสริฐ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(นายแพทย์ เดชอาจิณ ชุณหสวัสติกุล)

อมรพันธุ์ วงศ์กาญจนา : ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของปัจจัยทางชีวเคมีกับการพบเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง (ASSOCIATION BETWEEN LEVELS OF BIOCHEMICAL DETERMINANTS AND FIBRINOUS FORMATION IN MALIGNANT PLEURAL EFFUSION) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ. กมล แก้วกิตติณรงค์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ. นพ. นกชาญ เตื่อประเสริฐ, 54 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของระดับสารชีวเคมีกับการเกิดเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง และศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับสารชีวเคมีกับอัตราสำเร็จของการเชื่อมเยื่อหุ้มปอด

วิธีการวิจัย: รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งรายใหม่ในรพ.จุฬาฯ ระหว่างวันที่ 20 ส.ค. ถึง 31 ธ.ค. 2558 ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ช่องอกเพื่อแบ่งออกเป็นกลุ่มที่มีเส้นใยไฟบรินและกลุ่มที่ไม่มีเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และได้รับการเจาะตรวจน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเพื่อตรวจวัดระดับสาร plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) และ tissue factor (TF) ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่มีไฟบรินจะได้รับการติดตามการเกิดเส้นใยไฟบรินในช่องเยื่อหุ้มปอดทุกสัปดาห์โดยใช้อัลตราซาวด์ ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้จะได้รับการรักษาโดยวิธีเชื่อมเยื่อหุ้มปอดโดยใช้ยา นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจติดตามเป็นเวลา 3 เดือนหรือจนกระทั่งเสียชีวิต

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 40 ราย โดยร้อยละ 60 เป็นผู้ป่วยเพศหญิง มีอายุเฉลี่ยที่ 63 ปี สาเหตุของการเกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดในการศึกษาได้แก่ มะเร็งปอด (65%) มะเร็งเต้านม (12.5%) และมะเร็งลำไส้ (10%) เมื่อเริ่มการศึกษาผู้ป่วยที่มีเส้นใยไฟบรินและไม่มีเส้นใยไฟบรินมีจำนวนกลุ่มละ 20 ราย และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของระดับสารชีวเคมีระหว่างสองกลุ่มการศึกษา เมื่อตรวจติดตามภาพถ่ายอัลตราซาวด์พบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีเส้นใยไฟบรินเมื่อแรกวินิจฉัย พบการเกิดเส้นใยไฟบรินขึ้น 13 ใน 20 ราย (65%) ในผู้ป่วยที่ติดตามไปแล้วพบเส้นใยไฟบรินจำนวน 13 รายนั้น พบว่าระดับของ PAI-1 และ TNF- $\alpha$  มีแนวโน้มที่จะสูงกว่าในกลุ่มที่ไม่เกิดเส้นใยไฟบริน (145.45(153.64) vs 25.51(60.59) ng/ml, p=0.062 และ 4.27(1.81) vs 1.42(3.98) pg/ml, p=0.061 ตามลำดับ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลในผู้ป่วยทั้งหมดที่ตรวจพบเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเมื่อสิ้นสุดการศึกษา (33 ราย) เทียบกับกลุ่มที่ไม่พบ (7 ราย) พบว่าระดับของ TNF- $\alpha$  (4.27(3.76) vs 1.42(3.98) pg/ml, p=0.034) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ระดับของ TF มีแนวโน้มที่สูงในผู้ป่วยที่มีเส้นใยไฟบรินเช่นกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ มีผู้ป่วยทั้งสิ้นจำนวน 15 รายได้รับการรักษาด้วยวิธีเชื่อมเยื่อหุ้มปอดโดยใช้ยา อัตราสำเร็จของการเชื่อมเยื่อหุ้มปอดไม่มีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มการศึกษา (85.7% vs 87.5%, p=0.7)

สรุป: ระดับของ TNF- $\alpha$  มีค่าสูงกว่าในผู้ป่วยที่พบเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง ยืนยันว่าสารดังกล่าวมีความสำคัญต่อการเกิดเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง การศึกษาต่อยอดที่มีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นจำเป็นต่อการแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของระดับ PAI-1 และ TF นอกจากนี้การตรวจวัดระดับของสารเหล่านี้อาจมีประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ นิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2558

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

## 5774112930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: MALIGNANT PLEURAL EFFUSION / BIOCHEMICAL DETERMINANTS / FIBRINOUS FORMATION / INFLAMMATORY CYTOKINES / COAGULATION / FIBRINOLYSIS

AMORNPUN WONGKARNJANA: ASSOCIATION BETWEEN LEVELS OF BIOCHEMICAL DETERMINANTS AND FIBRINOUS FORMATION IN MALIGNANT PLEURAL EFFUSION. ADVISOR: ASST. PROF. KAMOL KAWKITINARONG, M.D., CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. NOPPACHARN UAPRASERT, 54 pp.

Objectives: To determine the biochemical determinants which are involved in the coagulation and inflammatory pathway in development of fibrin in malignant pleural effusion (MPE) and, to study the association between pleural fluid fibrin markers and pleurodesis success.

Methods: We prospectively enrolled patients with newly-diagnosed MPE in King Chulalongkorn Memorial Hospital during August 20 to 31 December, 2015. Patients were divided into fibrinous and non-fibrinous group by chest ultrasonography. Thoracentesis was performed; and pleural fluid was sent for plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), tissue factor (TF). Patients in non-fibrinous group were serially checked by thoracic ultrasound for detection of fibrin every week. Medical pleurodesis was performed as indicated. All patients were followed for at least 3 months or until death.

Results: Forty patients with MPE were enrolled; predominantly female (60%) with average age of 63 years old. The etiology of MPE were mainly from lung cancer (65%), followed by breast cancer (12.5%) and colonic cancer (10%), respectively. At the entering of the study, fibrin was identified in the pleural cavity in 20 cases without significant difference in the levels of all biochemical determinants between fibrinous and non-fibrinous groups. During the serial thoracic ultrasound, 13 in 20 patients (65%) in non-fibrinous group developed new fibrin formation. Levels of PAI-1 and TNF- $\alpha$  in 13 patients who developed fibrin tended to be higher than the remainders (145.45(153.64) vs 25.51(60.59) ng/ml,  $p=0.062$  and 4.27(1.81) vs 1.42(3.98) pg/ml,  $p=0.061$  respectively). Post-hoc analysis showed patients who finally had fibrin ( $n=33$ ) had higher levels of TNF- $\alpha$  (4.27(3.76) vs 1.42(3.98) pg/ml,  $p=0.034$ ) compared with patients who had no fibrin. While levels of TF were not statistically higher between groups. Fifteen patients underwent medical pleurodesis and success rate was not different between groups (85.7% vs 87.5%,  $p=0.7$ )

Conclusions: TNF- $\alpha$  was higher in patients who have fibrin which confirmed a role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of fibrinous formation in malignant pleural effusion. Further study with more subjects is needed to identify significance of PAI-1 and TF. Use of these markers as predictors of fibrin formation may be helpful in clinical practice.

Department: Medicine

Student's Signature .....

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature .....

Academic Year: 2015

Co-Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์กมล แก้วกิติณรงค์ และ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์นภชาญ เอื้อประเสริฐ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้ ขอบพระคุณแพทย์ประจำบ้านต่อยอด พยาบาล เจ้าหน้าที่ในหน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติระบบการหายใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่ช่วยเหลือและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีในการทำหัตถการและเก็บตัวอย่างสารน้ำ และขอบพระคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการนี้ ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

อนึ่ง งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก กองทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภชฯ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ ทุนวิจัยของสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ในการดำเนินการวิจัยจนสำเร็จลุล่วงมาด้วยดี จึงขอขอบคุณในความมีเมตตาเอื้อเฟื้อ และความกรุณาที่ช่วยสนับสนุนการศึกษาวิจัย ความรู้ที่ได้จะเป็นประโยชน์กับการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้การดูแลและความช่วยเหลือตลอดมา

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
สารบัญรูปภาพ .....	ฐ
บทที่ 1 .....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย .....	3
1.4 สมมติฐาน.....	3
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.6 กรอบความคิดงานวิจัย.....	4
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	5
1.7.1 น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) .....	5
1.7.2 ค่าความยืดหยุ่นของเยื่อหุ้มปอด (pleural elastance) .....	5
1.7.3 การพบไฟบรินจากภาพอัลตราซาวด์.....	5
1.7.4 ลักษณะของไฟบรินจากภาพอัลตราซาวด์.....	7
.....	7
1.7.5 ข้อบ่งชี้ของการเชื่อมเยื่อหุ้มปอดโดยการใส่ยา (medical pleurodesis) .....	8

1.7.6 ผลลัพธ์ของการเชื่อมเยื่อหุ้มปอด (outcome of pleurodesis) .....	8
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย .....	8
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข .....	9
บทที่ 2 .....	10
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	10
2.1 ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง .....	10
2.2 การตรวจอัลตราซาวด์ช่องอก (Thoracic ultrasonography).....	12
บทที่ 3 .....	18
วิธีดำเนินการวิจัย.....	18
3.1 รูปแบบการวิจัย .....	18
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	18
3.3 ขนาดตัวอย่าง.....	19
3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย.....	20
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	21
3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	21
3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย .....	22
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	22
บทที่ 4.....	23
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล .....	23
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา .....	23
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย .....	24
4.3 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา .....	28



บทที่ 5.....	44
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ.....	44
5.1 อภิปรายผล .....	44
5.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	45
5.1.2 ระดับของ biochemical determinants ใน fibrinous และ non-fibrinous group .....	46
5.1.3 ผลการติดตามระดับของ biochemical determinants ใน non-fibrinous group .....	46
5.1.4 ระดับของ biochemical determinants ใน subgroup analysis เปรียบเทียบ ผู้ป่วยทั้งหมดที่มีเส้นใยไฟบริน (Presence of fibrin) จำนวน 33 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีไฟบริน (Absence of fibrin) จำนวน 7 ราย .....	47
5.1.4 ความสัมพันธ์ของระดับ biochemical determinants ต่อการทำนายการเกิดเส้น ใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง.....	48
5.2 เปรียบเทียบกับผลการวิจัยการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้ .....	48
5.3 ข้อดีของการศึกษานี้.....	49
5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้ .....	50
5.5 ข้อเสนอแนะ .....	50
5.6 สรุปผล.....	50
รายการอ้างอิง.....	51
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	54

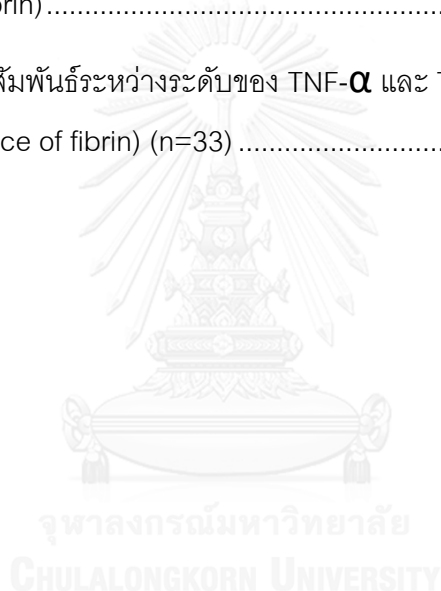
## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากการติดเชื้ในแต่ละระยะ .....	11
ตารางที่ 2 แสดงลักษณะที่พบได้จากภาพอัลตราซาวด์กับธรรมชาติของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด.....	16
ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยใน fibrinous group และ non-fibrinous group ...	25
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคมะเร็งระหว่างเข้ารับการศึกษา.....	26
ตารางที่ 5 แสดงระดับของ biochemical determinants ระหว่าง fibrinous และ non-fibrinous group .....	28
ตารางที่ 6 แสดงผลสำเร็จของการทำ medical pleurodesis ในผู้ป่วยจำนวน 15 ราย .....	29
ตารางที่ 7 แสดงค่ามัธยฐานของระดับ biochemical determinants กับผลสำเร็จของการทำ medical pleurodesis.....	29
ตารางที่ 8 แสดงค่าสหสัมพันธ์ (correlation; r) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิดในประชากรทั้งหมดที่ทำการศึกษา (n=40) .....	30
ตารางที่ 9 แสดงค่าสหสัมพันธ์ (correlation; r) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิดใน fibrinous group (n=20) .....	31
ตารางที่ 10 แสดงค่าสหสัมพันธ์ (correlation; r) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิดใน non-fibrinous group (n=20) .....	31
ตารางที่ 11 แสดงค่ามัธยฐานของระดับ biochemical determinants กับการเกิดเส้นใยไฟบรินเมื่อสิ้นสุดการศึกษาของผู้ป่วยใน non-fibrinous group จำนวน 20 ราย.....	32
ตารางที่ 12 แสดงค่าสหสัมพันธ์ (correlation; r) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิดใน non-fibrinous group ที่พบว่ามีการเกิด fibrinous formation after F/U (n=13) ....	33

ตารางที่ 13 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ biochemical determinants ที่เปลี่ยนแปลงไปในการ เจาะตรวจน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดครั้งที่ 1 และ 2 ของผู้ป่วยใน non-fibrinous group จำนวน 20 ราย .....	34
ตารางที่ 14 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่มีไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (presence of fibrin) เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีไฟบริน (absence of fibrin) .....	35
ตารางที่ 15 แสดงค่า pleural fluid profile ในกลุ่มที่พบเส้นใยไฟบรินเทียบกับในกลุ่มที่ไม่พบ เส้นใยไฟบริน .....	36
ตารางที่ 16 แสดงค่ามัธยฐานของระดับ biochemical determinants ในกลุ่มที่พบเส้นใย ไฟบรินเทียบกับในกลุ่มที่ไม่พบเส้นใยไฟบริน .....	36
ตารางที่ 17 แสดงค่าสหสัมพันธ์ (correlation; r) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิดใน ประชากรที่มีเส้นใยไฟบริน (presence of fibrin) (n=33) .....	38
ตารางที่ 18 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจาก มะเร็งโดยการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก (binary logistic regression).....	40
ตารางที่ 19 แสดงความสามารถในการทำนายการเกิดเส้นใยไฟบรินของ biochemical determinants ด้วยการวิเคราะห์ ROC (ROC curve analysis) .....	41
ตารางที่ 20 แสดงค่า cutoff, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) และ accuracy ของ biochemical determinants .....	42
ตารางที่ 21 แสดงค่า Odd Ratio (OR) ของการเกิดเส้นใยไฟบรินในผู้ป่วยที่มีระดับของ biochemical determinants สูงกว่าค่า cutoff ที่ได้จากการศึกษา.....	43
ตารางที่ 22 แสดงระดับของ PAI-1 และ TNF- $\alpha$ ของการศึกษาในอดีตเทียบกับ การศึกษานี้ .....	49

## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่างระดับของ TNF- $\alpha$ และ TGF- $\beta$ ในประชากรทั้งหมด ที่ทำการศึกษา (n=40) .....	30
แผนภูมิที่ 2 แสดงการกระจายตัวของระดับ biochemical determinants กับการเกิดเส้นใย ไฟบรินเมื่อสิ้นสุดการศึกษาของผู้ป่วยใน non-fibrinous group จำนวน 20 ราย.....	32
แผนภูมิที่ 3 แสดงการกระจายตัวของระดับ biochemical determinants ในผู้ป่วยทั้งหมดที่มี ไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (presence of fibrin) เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีไฟบริน (absence of fibrin) .....	37
แผนภูมิที่ 4 แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่างระดับของ TNF- $\alpha$ และ TGF- $\beta$ ในประชากรที่มีเส้นใย ไฟบริน (presence of fibrin) (n=33) .....	38



## สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดงานวิจัย .....	4
รูปภาพที่ 2 แสดงการวัดความดันในช่องเยื่อหุ้มปอดขณะทำ thoracentesis.....	6
รูปภาพที่ 3 แสดงลักษณะเส้นใยไฟบรินจากภาพถ่ายอัลตราซาวด์ .....	7
รูปภาพที่ 4 แสดงลักษณะ septation จากอัลตราซาวด์ ⇔ .....	7
รูปภาพที่ 5 แสดงเครื่องตรวจอัลตราซาวด์และหัวตรวจ (transducer).....	13
รูปภาพที่ 6 แสดงการตรวจอัลตราซาวด์ช่องอกบริเวณกึ่งกลางด้านข้างลำตัว (mid-axillary line) .....	14
รูปภาพที่ 7 แสดงการตรวจอัลตราซาวด์ช่องอกบริเวณด้านหลัง (posterior aspect).....	14
รูปภาพที่ 8 แสดงการตรวจอัลตราซาวด์ช่องอกบริเวณด้านหน้า (anterior aspect) .....	15
รูปภาพที่ 9 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยจนสิ้นสุดการศึกษา .....	23
รูปภาพที่ 10 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการทำ medical pleurodesis .....	24
รูปภาพที่ 11 แสดงความสามารถในการทำนายการเกิดเส้นใยไฟบรินของ biochemical determinants ด้วยการวิเคราะห์ ROC (ROC curve analysis) .....	41
รูปภาพที่ 12 แสดงเวลาในการเกิดเส้นใยไฟบรินในช่องเยื่อหุ้มปอดเมื่อติดตามไป โดยใช้ survival analysis (Kaplan Meier Curve) .....	43

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง (malignant pleural effusion) พบเป็นสาเหตุของการเกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้ถึง 42-77% และเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งเกิดอาการเหนื่อยและมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง โดยการมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดนั้นบ่งบอกว่าผู้ป่วยมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งมาที่เยื่อหุ้มปอด แสดงถึงความรุนแรงในการลุกลามของโรคและเป็นตัวบ่งชี้ถึงการเป็นมะเร็งในระยะสุดท้ายหรือระยะที่ 4 ของมะเร็งแทบทุกชนิด ซึ่งมักไม่มีการรักษาจำเพาะที่ทำให้โรคหายขาดและการพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยมะเร็ง มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

การเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (thoracentesis) เป็นหัตถการเพื่อตรวจวินิจฉัยน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและสามารถระบายน้ำออกจากช่องเยื่อหุ้มปอด ทำให้ปอดขยายตัวและลดอาการเหนื่อยได้ ในผู้ป่วยที่มีปริมาณน้ำมากหรือปริมาณน้ำเพิ่มขึ้นเร็วหลังการเจาะระบายน้ำอาจทำให้มีอาการเหนื่อยมากและจำเป็นต้องได้รับการเจาะระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดบ่อยๆ ปัญหาที่พบคือเมื่อผู้ป่วยถูกเจาะระบายน้ำบ่อยครั้งก็มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนบ่อยขึ้น เช่น การเกิดลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) หรือเลือดออกในช่องเยื่อหุ้มปอด (hemothorax) และปัญหาที่สำคัญคือ ปริมาณน้ำที่เจาะระบายในครั้งหลังๆ จะระบายออกมาได้ในปริมาณที่น้อยลงเรื่อยๆ สาเหตุที่สำคัญเนื่องจากการเกิดพังผืดในช่องเยื่อหุ้มปอดขึ้น ทำให้น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดแยกออกจากกันเป็นกระเปาะๆ ซึ่งจากการศึกษาในปัจจุบันพบว่า การเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดซ้ำๆ มีความสัมพันธ์กับการสร้างเส้นใยพังผืดในช่องเยื่อหุ้มปอดได้<sup>1</sup>

ดังนั้นผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งที่มีปริมาณน้ำมาก และมีอาการเหนื่อยมากจนต้องได้รับการเจาะระบายน้ำบ่อยครั้ง แพทย์จึงพิจารณาให้การรักษาแบบประคับประคองโดยการเชื่อมเยื่อหุ้มปอด (pleurodesis)

Pleurodesis เป็นการขัดช่องว่างระหว่างเยื่อหุ้มปอดทั้งสองชั้น (parietal และ visceral pleura) โดยการใช้ยา หรือสารเคมี หรือโดยการผ่าตัด ก็ได้ จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการทำ pleurodesis โดยยา (medical pleurodesis) นั้นให้ผลการรักษาที่ดี อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ปอดไม่ขยาย (unexpandable lung หรือ trapped lung) นั้น ไม่สามารถทำ pleurodesis ได้ เนื่องจาก

มีพังผืดเกาะยึดที่เยื่อหุ้มปอดชั้นใน (visceral pleura) ปอดจึงไม่ขยายมาชิดกับเยื่อหุ้มปอดชั้นนอก (parietal pleura) มีการศึกษาถึงสาเหตุของการเกิดพังผืดในเยื่อหุ้มปอด (pleural fibrosis) ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของสารชีวเคมีและสารกระตุ้นการอักเสบ (biochemical and inflammatory markers) เช่น tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) และจากการลดลงของกระบวนการสลายลิมเลือดหรือเส้นใยไฟบริน (fibrinolysis pathway) การทำ pleurodesis ที่ล่าช้าไป จะเกิด fibrin ทำให้เกิดภาวะ trapped lung ขึ้นทำให้ไม่สามารถทำ pleurodesis ได้สำเร็จ การศึกษากลไกการเกิดไฟบริน อาจมีประโยชน์ในการที่จะใช้ในการพยากรณ์การเกิดไฟบรินในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งได้ เพื่อจะได้พิจารณาทำ pleurodesis ในรายนั้นๆตั้งแต่เนิ่นๆ จากการศึกษาต่างๆที่ผ่านมา ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดพังผืดในเยื่อหุ้มปอดในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดน้อยมาก จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

## 1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก: ระดับของตัวบ่งชี้ทางชีวเคมี {biochemical markers ได้แก่ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) และ transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ )} ในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งที่มีเส้นใยไฟบรินและไม่มีเส้นใยไฟบริน มีความแตกต่างกัน หรือไม่

Are there any differences in levels of biochemical markers {including plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ )} between fibrinous and non-fibrinous malignant pleural effusion?

คำถามรอง:

1.2.1 ระดับของ tissue factor (TF) ในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งที่มีเส้นใยไฟบรินและไม่มีเส้นใยไฟบรินมีความแตกต่างกันหรือไม่

Are there any differences in levels of tissue factor (TF) between fibrinous and non-fibrinous malignant pleural effusion?

1.2.2 ระดับของ biochemical markers (ได้แก่ PAI-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TF) มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งหรือไม่

Are the levels of biochemical markers (including PAI-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TF) associated with development of fibrinous formation in malignant pleural effusion?

1.2.3 ระดับของตัวบ่งชี้ทางชีวเคมี (biochemical markers ได้แก่ PAI-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TF) มีผลต่ออัตราความสำเร็จในการเชื่อมเยื่อหุ้มปอดโดยใช้ยา (medical pleurodesis) หรือไม่

Are the levels of biochemical markers (including PAI-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , TF) associated with success rate of medical pleurodesis in malignant pleural effusion?

### 1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบระดับของ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) และ tissue factor (TF) ในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งในกลุ่มที่มีและไม่มีเส้นใยไฟบริน

### 1.4 สมมติฐาน

ระดับของ PAI-1, TNF- $\alpha$  และ TGF- $\beta$  ในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งที่มีเส้นใยไฟบรินและไม่มีเส้นใยไฟบรินแตกต่างกัน

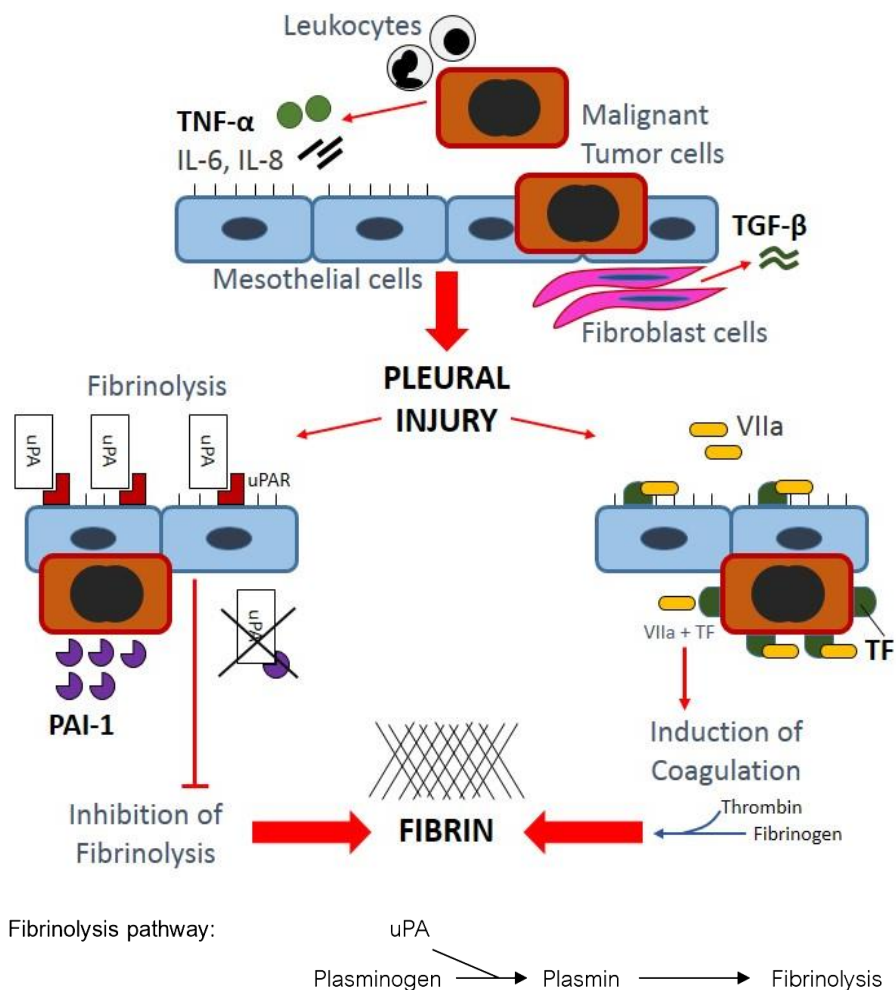
### 1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง (malignant pleural effusion) หมายถึงผู้ป่วยที่ตรวจพบเซลล์มะเร็งจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือจากการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด โดยผู้ป่วยในการศึกษานี้ต้องไม่เคยได้รับการเจาะตรวจน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและไม่มีการติดเชื้อในช่องเยื่อหุ้มปอดมาก่อน ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้



## 1.6 กรอบความคิดงานวิจัย

รูปภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดงานวิจัย



*IL-6*: interleukin-6, *IL-8*: interleukin-8, *TNF-α*: tumor necrosis factor- $\alpha$ ,

*TGF-β*: transforming growth factor-  $\beta$ , *PAI-1*: plasminogen activator inhibitor-1,

*TF*: tissue factor, *uPA*: urokinase, *uPAR*: urokinase receptor, *VIIa*: activated factor VII

ดัดแปลงจาก SE Mutsaers และคณะ, Pathogenesis of pleural fibrosis<sup>2</sup>

## 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1.7.1 น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) หมายถึง การมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่สามารถตรวจพบได้จากภาพถ่ายรังสีวิทยา (chest x-ray) หรืออัลตราซาวด์ (ultrasound)

1.7.2 ค่าความยืดหยุ่นของเยื่อหุ้มปอด (pleural elastance) หมายถึง สัดส่วนของความดันในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เปลี่ยนแปลงไปต่อปริมาตรของช่องเยื่อหุ้มปอดที่เปลี่ยนแปลงไป

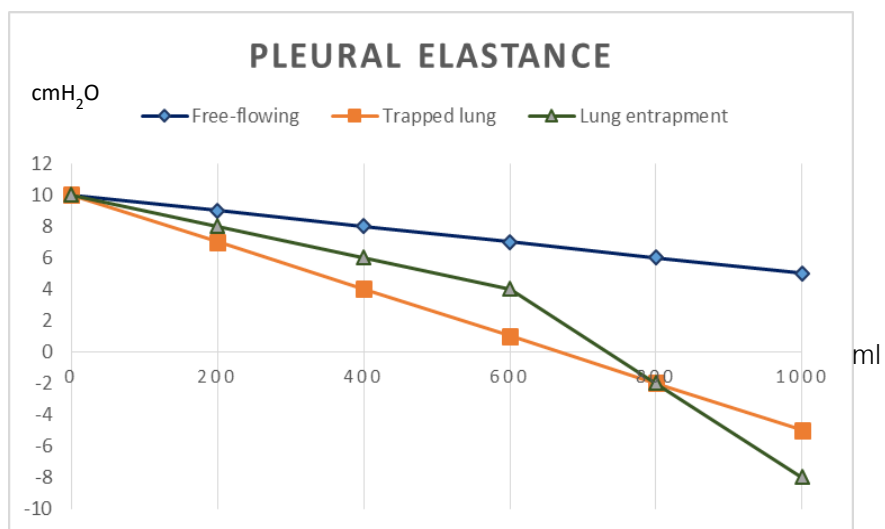
$$\text{Pleural elastance} = \Delta \text{Pressure} / \Delta \text{Volume} \quad (\text{cmH}_2\text{O}/\text{L})$$

วิธีการวัดทำได้โดยการวัดความดันในช่องเยื่อหุ้มปอดเมื่อทำ thoracentesis ผ่านทางสายยางที่ใช้ปล่อยน้ำออก โดยให้ระดับของเข็มเจาะเป็นระดับอ้างอิง (เท่ากับ 0 cmH<sub>2</sub>O) (รูปภาพที่ 2) จากนั้นระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดออกครั้งละ 100-200 มิลลิลิตร บันทึกค่าความดันในช่องเยื่อหุ้มปอดในทุกๆครั้งที่มีการระบายน้ำออกแล้วแทนค่าในสมการดังกล่าว จากการคำนวณค่า pleural elastance เราสามารถแบ่งน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดออกเป็น 3 กลุ่มคือ

- 1) Free-flowing หมายถึง ค่า pleural elastance ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 14.5 เซนติเมตรน้ำต่อลิตร (cmH<sub>2</sub>O/L) บ่งบอกว่าปอดและเยื่อหุ้มปอดน่าจะขยายตัวได้ดีหลังจากที่มีการระบายน้ำออกจากช่องเยื่อหุ้มปอด
- 2) Trapped lung หมายถึง ค่า pleural elastance ที่มากกว่า 14.5 cmH<sub>2</sub>O/L บ่งบอกว่าปอดมีแนวโน้มที่จะไม่ขยายตัวหลังจากระบายน้ำออกจากช่องเยื่อหุ้มปอด
- 3) Lung entrapment หมายถึง pleural elastance ที่มีค่า 2 ช่วง (biphasic) คือ มีค่าปกติในช่วงแรก (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 14.5 cmH<sub>2</sub>O/L) และค่าเพิ่มขึ้นเร็วในช่วงท้ายของการเจาะระบายน้ำออกจากช่องเยื่อหุ้มปอด (มากกว่า 14.5 cmH<sub>2</sub>O/L) บ่งบอกว่าเยื่อหุ้มปอดเริ่มมีพยาธิสภาพเร็วซึ่งอาจเกิดภาวะ trapped lung ในอนาคต

1.7.3 การพบไฟโบรินจากภาพอัลตราซาวด์ หมายถึง แพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาระบบการหายใจที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัยอย่างน้อย 2 ใน 3 ท่าน มีความเห็นตรงกันว่าพบลักษณะที่เข้าได้กับเส้นใยไฟโบรินจากภาพถ่ายอัลตราซาวด์ผู้ป่วย (โดยผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับการบันทึกภาพถ่ายอัลตราซาวด์ด้วยเครื่อง GE Logiq 100 Pro®, C36 curved array transducer, จากบริเวณ mid-axillary costophrenic angle, posterior, anterior thorax รวม 3 ภาพ)<sup>3</sup>

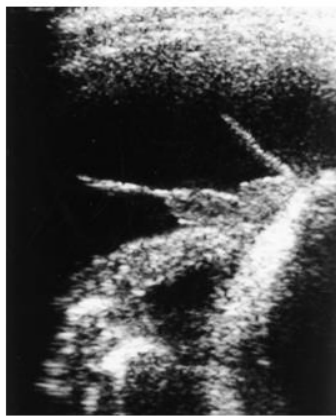
รูปภาพที่ 2 แสดงการวัดความดันในช่องเยื่อหุ้มปอดขณะทำ thoracentesis



(รูปภาพที่ 2)

- (1) การวัดระดับน้ำในสายขณะเจาะระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด โดยใช้ตำแหน่งเข็มเป็นจุดอ้างอิง (ศูนย์)
- (2) หากระดับน้ำต่ำกว่าจุดอ้างอิงวัดค่าความดันเป็นลบ
- (3) สร้างกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความดันที่เปลี่ยนแปลง และปริมาตรน้ำที่ระบายออก
- (4) จากภาพ ความชันของเส้นกราฟคือค่า pleural elastance ซึ่งแบ่งลักษณะของ pleural elastance ออกได้เป็น 3 กลุ่มคือ free-flowing, trapped lung และ lung entrapment

1.7.4 ลักษณะของไฟบรินจากภาพอัลตราซาวด์ หมายถึง การตรวจอัลตราซาวด์พบลักษณะเป็นเส้นที่บางๆขยับตามการหายใจ (thin, mobile, linear echogenic structures) ล้อมรอบด้วยบริเวณที่เป็นสีดำ (hypoechoic or anechoic area)<sup>4</sup> อันเป็นลักษณะของน้ำ หรือพบเส้นที่บิดงอวางตัวกันแยกส่วนที่เป็นน้ำ (สีดำ) ออกเป็นช่องๆ (septation or honeycomb appearance)<sup>5</sup> (รูปภาพที่ 3 และ 4)



รูปภาพที่ 3 แสดงลักษณะเส้นใยไฟบรินจาก  
ภาพถ่ายอัลตราซาวด์

⇐ Thin, mobile, linear echogenic structures,  
surrounded by anechoic area

รูปภาพที่ 4 แสดงลักษณะ septation จากอัลตราซาวด์ ⇔  
เส้นใยไฟบรินเรียงตัวกันคล้ายรังผึ้ง (honeycomb)  
ลูกศรชี้แสดง parietal pleura (ลูกศรดำ) และ visceral  
pleura (ลูกศรขาว)



1.7.5 ข้อบ่งชี้ของการเชื่อมเยื่อหุ้มปอดโดยการใส่ยา (medical pleurodesis) ได้แก่

- 1) ผู้ป่วยที่มีอาการเหนื่อยจากการมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และอาการเหนื่อยดีขึ้นหลังการเจาะระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด
- 2) ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และมีการกลับเป็นซ้ำหลังการเจาะระบาย (recurrence) อย่างรวดเร็ว โดยกำหนดให้ต้องระบายเนื่องจากมีอาการเหนื่อยอย่างน้อย 1 ครั้ง ใน 1 สัปดาห์ของการตรวจติดตาม
- 3) ผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีชีวิตรอด (expected survival) อยู่ได้นานมากกว่า 1 เดือน โดยผู้ป่วยจะต้องมีลักษณะตรงตามข้อบ่งชี้ทั้ง 3 ข้อที่กล่าวมา และไม่มีข้อห้าม

อันได้แก่ภาวะ trapped lung และมีไข้หรือมีการติดเชื้อก่อนการทำหัตถการ

1.7.6 ผลลัพธ์ของการเชื่อมเยื่อหุ้มปอด (outcome of pleurodesis) แบ่งออกเป็น 3 ประเภทได้แก่

- 1) Complete success หมายถึง ผู้ป่วยไม่มีอาการเหนื่อยจากการมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และไม่พบว่ามีอาการกลับเป็นซ้ำของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจากภาพ chest x-ray อีกภายใน 30 วันหลังทำ pleurodesis
- 2) Partial success หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยจากการมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดลดลง มีการกลับเป็นซ้ำของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดบางส่วนจากภาพ chest x-ray คือน้อยกว่าร้อยละ 50 ของน้ำที่พบก่อนการรักษา และไม่ต้องทำการเจาะระบายน้ำเพื่อลดอาการเหนื่อยอีกภายใน 30 วันหลังทำ pleurodesis
- 3) Failed pleurodesis หมายถึง มีอาการเหนื่อยและพบน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมากกว่าร้อยละ 50 ของน้ำที่พบจากภาพ chest x-ray ก่อนการรักษา และหรือต้องทำการเจาะระบายน้ำภายใน 30 วันหลังทำ pleurodesis

## 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

1. ได้ทราบถึงพยาธิกำเนิดของการเกิดเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง
2. ได้ทราบถึงระดับ biochemical markers ชนิดต่างๆ ว่ามีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งหรือไม่ อย่างไร ซึ่งนำไปสู่การพยากรณ์ความสำเร็จของการทำ medical pleurodesis ได้

### 1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

ผู้ป่วย malignant pleural effusion แต่ละรายอาจมีอาการรุนแรงแตกต่างกัน ทำให้แต่ละคนอาจมีอาการ เหนื่อยจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดซ้ำเร็วแตกต่างกัน และอาจไม่มีความจำเป็นในการทำ medical pleurodesis ทุกราย ดังนั้นจึงกำหนดให้ติดตามผู้ป่วยทุก 1 สัปดาห์ เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยที่มีอาการเหนื่อยมากต้องมาโรงพยาบาลก่อนนัดร่วมกับกำหนดข้อบ่งชี้ในการทำ medical pleurodesis ไว้ชัดเจน ลดปัญหาการทำ medical pleurodesis ที่เกินความจำเป็น



## บทที่ 2

### บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง

น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) เกิดจากการแพร่ผ่านของสารน้ำในระบบไหลเวียนโลหิตเข้ามาในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural space) ซึ่งในภาวะปกติ สารน้ำเหล่านี้จะถูกดูดซึมกลับทาง parietal pleura เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตผ่านทางเส้นเลือดดำและท่อน้ำเหลือง ทำให้ไม่มีน้ำคั่งค้างอยู่ในช่องเยื่อหุ้มปอดและผิวเยื่อหุ้มปอดทั้ง 2 ชั้นอยู่ติดกัน<sup>6</sup> ภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง (malignant pleural effusion) พบเป็นสาเหตุของการเกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้ถึง 42-77%<sup>7</sup> โดยมีพยาธิกำเนิดจากการที่เซลล์มะเร็งอุดตันบริเวณผิวของ parietal pleura หรือ จากการที่เซลล์มะเร็ง, เม็ดเลือดขาว และเซลล์บุผนังเยื่อหุ้มปอดที่ถูกกระตุ้น (reactive mesothelial cells) หลั่งสารสื่อการอักเสบ (inflammatory markers) ออกมาในปริมาณที่มากขึ้น ทำให้หลอดเลือดเสียสภาพและมีสารน้ำรั่วออกมาในช่องเยื่อหุ้มปอดมากขึ้น ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดอาจมีอาการเหนื่อย ส่งผลให้ทำกิจกรรมได้น้อยลงและมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง การเจาะระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดสามารถลดอาการเหนื่อยได้

Malignant pleural effusion ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยและจำเป็นต้องได้รับการเจาะระบายน้ำบ่อยๆ ซึ่งมักพบเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดตามมา เกิดเป็นปัญหาในการระบายน้ำในครั้งหลังๆซึ่งจะทำได้ยากขึ้นและอาจเกิด loculation นำไปสู่ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการเจาะระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและเกิดความยากในการรักษา

Pleurodesis เป็นการขจัดช่องว่างระหว่างเยื่อหุ้มปอด 2 ชั้น (parietal และ visceral pleura) โดยการใส่ยาหรือสารเคมี (medical หรือ chemical) หรือโดยการผ่าตัด (surgical หรือ mechanical) ก็ได้<sup>8</sup> กลไกการเกิดพังผืดระหว่างเยื่อหุ้มปอดทั้งสองชั้นนั้นพบว่า Talc (หนึ่งในสารที่ใช้เชื่อมเยื่อหุ้มปอด) กระตุ้นให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับ inflammatory cytokines (เช่น interleukin-8; IL-8) ทำให้มีเซลล์อักเสบเพิ่มขึ้นในช่องเยื่อหุ้มปอด ส่งผลให้มีการหลั่งสารกระตุ้น fibroblast (TGF- $\beta$ ) และนำไปสู่การสร้างพังผืดที่เพิ่มมากขึ้น ในขณะที่กระบวนการย่อยสลายเส้นใยไฟบริน (fibrinolysis) ก็ถูกยับยั้งทำให้สมดุลของการเกิดและสลายพังผืดในช่องเยื่อหุ้มปอดเสียไป เกิดภาวะ pleural fibrosis ในที่สุด<sup>9</sup>

มีการศึกษาถึงกลไกการเกิดพังผืดในเยื่อหุ้มปอด (pleural fibrosis) ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในช่องเยื่อหุ้มปอด พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของสารชีวเคมีและสารกระตุ้นการอักเสบ (biochemical and inflammatory markers) หลายชนิด<sup>10</sup> ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากการติดเชื้อในแต่ละระยะ

Phase	Exudative	Fibrinopurulent	Organizing
Pathology	-Increase permeability of vascular and visceral pleural membranes -VEGF	-Fibrin deposition on visceral pleura -Locules formation -IL-8, TNF- $\alpha$	-Fibroblast entry -Pleural peel -TGF- $\beta$
VEGF: vascular endothelial growth factor, IL-8: interleukin-8, TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ , TGF- $\beta$ : transforming growth factor-beta			

ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดนั้น นอกจากจะมีการเพิ่มขึ้นของ inflammatory markers ต่างๆที่อาจกระตุ้นให้เกิดการแข็งตัวของเลือด (coagulation) และการสร้างเส้นใยไฟบริน (fibrinous formation) ง่ายขึ้นแล้ว tissue factor ยังเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่พบว่ามีระดับสูงขึ้นในผู้ป่วย โรคมะเร็งที่มีภาวะการแข็งตัวของเลือดมากผิดปกติ (hypercoagulable state)<sup>2, 11</sup> และอาจนำไปสู่การกระตุ้นให้เกิดการสร้างพังผืดมากขึ้นในช่องเยื่อหุ้มปอด ในปีค.ศ. 1995 Philip และคณะได้ทำการศึกษาระดับ markers ในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง พบว่ามีระดับของ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) สูงขึ้น ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์ต่อกระบวนการ fibrinolysis ที่ลดลงและมีพังผืดเพิ่มมากขึ้น<sup>12</sup>

จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่า medical pleurodesis ให้ผลการรักษาที่ดี<sup>13</sup> อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ปอดไม่ขยาย (unexpandable lung หรือ trapped lung) นั้น ไม่สามารถทำ pleurodesis ได้ เนื่องจากมีพังผืดเกาะยึดที่เยื่อหุ้มปอดชั้นใน (visceral pleura) ปอดจึงไม่ขยายมาชิดกับเยื่อหุ้มปอดชั้นนอก (parietal pleura)<sup>14</sup>

โดยในปีค.ศ. 2003 Chung และคณะได้ทำการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดและได้รับการเจาะระบายน้ำซ้ำๆ พบว่าในกลุ่มที่ตรวจพบเส้นใยไฟบรินจากน้ำในช่อง



เยื่อหุ้มปอดมีระดับของ PAI-1 และ TNF- $\alpha$  เมื่อเริ่มการศึกษา มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่ไม่พบเส้นใยไฟบริน<sup>1</sup> แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเป็นที่น่าสนใจว่าผลสำเร็จของการเชื่อมเยื่อหุ้มปอด (medical pleurodesis) ในกลุ่มที่เกิด fibrin ดีกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด fibrin ซึ่งอาจจะแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่าง biochemical markers เหล่านี้กับผลลัพธ์ดังกล่าวได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่สามารถแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ biochemical markers ต่อการเกิด fibrin ในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

## 2.2 การตรวจอัลตราซาวด์ช่องอก (Thoracic ultrasonography)

การตรวจอัลตราซาวด์ช่องอกเป็นการตรวจโดยส่งสัญญาณคลื่นเสียงออกจากตัวส่งสัญญาณและใช้หลักการสะท้อนกลับของคลื่นเสียงที่แตกต่างกันของสสารและเนื้อเยื่อแต่ละชนิด มาวิเคราะห์เป็นภาพ (sonography) การตรวจอัลตราซาวด์ช่องอกเป็นการตรวจที่ไม่อันตราย สามารถทำได้ทั้งในเด็ก หญิงตั้งครรภ์ รวมทั้งคนชรา หรือแม้แต่ผู้ป่วยในภาวะวิกฤติ มีประโยชน์ในการวินิจฉัยและช่วยชี้แนวทางการรักษาโรคระบบการหายใจตั้งแต่เนื้อเยื่อและถุงลมปอด เส้นเลือดปอด ไปจนถึงโรคของเยื่อหุ้มปอด ซึ่งในที่นี้จะกล่าวถึงการใช้อัลตราซาวด์เพื่อประโยชน์ในการตรวจวินิจฉัยภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด<sup>3</sup>

### 2.2.1 อุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจ

เครื่องอัลตราซาวด์ปัจจุบันมีหัวตรวจ (transducer) หลายชนิด แต่ละชนิดจะใช้คลื่นเสียงที่มีความถี่แตกต่างกันในการตรวจวินิจฉัย หัวตรวจที่มีคลื่นความถี่ 7.5-10 เมกะเฮิร์ตซ์ (MHz) จะให้รายละเอียดที่ดีแต่จะตรวจได้เฉพาะส่วนที่ตื้นๆเท่านั้น เหมาะสำหรับดูผนังช่องอก กล้ามเนื้อ และเยื่อหุ้มปอด เช่น ใช้ในการวินิจฉัยภาวะลมรั่วในปอด เป็นต้น<sup>5</sup> สำหรับการตรวจวินิจฉัยภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดนั้น ควรเลือกใช้หัวตรวจชนิดที่มีความถี่คลื่นเสียงในช่วง 3.5-5 MHz ซึ่งจะทำให้ได้ภาพที่ลึกกว่ามองเห็นขอบเขตของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้ชัดเจน โดยปกติแล้วขอบเขตของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมักถูกล้อมรอบด้วย ผนังช่องอกและกระดูกซี่โครง (thoracic cage and ribs), กระบังลม (diaphragm) และเนื้อปอดที่มีพยาธิ-สภาพยุบลงเนื่องจากถูกกดเบียดโดยน้ำหรือก้อนในปอด (consolidated or collapsed lung)

รูปภาพที่ 5 แสดงเครื่องตรวจอัลตราซาวด์และหัวตรวจ (transducer)



### 2.2.2 วิธีการตรวจอัลตราซาวด์ช่องอก<sup>3, 5</sup>

การตรวจอัลตราซาวด์ช่องอกเพื่อวินิจฉัยภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดนิยมทำในท่า นิ่ง เนื่องจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจะตกลงตามแรงโน้มถ่วงของโลก ทำให้ตรวจพบได้ชัด บริเวณรอยต่อระหว่างช่องอกกับกะบังลม (costophrenic angle) โดยทำการตรวจดังนี้

- ให้ผู้ป่วยถอดเสื้อและนั่งหลังตรงบนเก้าอี้ไม่มีพนัก
- ถือหัวตรวจอัลตราซาวด์ โดยจัดหัวตรวจให้อยู่ในแนวตั้งตั้งฉากกับพื้น

(vertical)

- การตรวจจะทำ 3 ตำแหน่งของช่องอก เพื่อดูปริมาณน้ำและลักษณะของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดว่าเป็นน้ำที่ไหลต่อเนื่องเป็นช่องเดียวกัน (free-flowing effusion) หรือขังแยกเป็นกระเปาะ (loculated effusion) โดยอันดับแรกเริ่มตรวจที่กึ่งกลางด้านข้างลำตัว (mid-axillary line) บริเวณ costophrenic angle ใช้เจลทาแล้ววางหัวตรวจระหว่างช่องซี่โครง (intercostal space) กดหัวตรวจให้แนบกับลำตัว แล้วเลื่อนหัวตรวจขึ้นลงตามแนวตั้งเพื่อดูลักษณะและปริมาณน้ำให้ทั่ว หากตรวจพบน้ำที่เป็น free-flowing effusion จะพบลักษณะเป็น hypoechoic or anechoic area ที่มีขอบล่างเป็น diaphragm และเห็นตับที่เป็น echogenic structure อยู่ถัดลงไป (รูปภาพที่ 6)

- จากนั้นจึงทำการตรวจที่บริเวณด้านหลังและด้านหน้าช่องอกด้วยวิธีเดียวกันตามลำดับ จนได้ภาพทั้ง 3 ตำแหน่ง (รูปภาพที่ 7 และ 8)

- เนื่องจากกระดูกซี่โครงเป็นตำแหน่งที่คลื่นเสียงวิ่งผ่านไม่ได้ ทำให้ภาพที่เกิดด้านหลังกระดูกซี่โครงมีลักษณะเป็นเงารบกวน ดังนั้นการจะตรวจดูความผิดปกติที่บริเวณด้านหลังกระดูกซี่โครงอาจจะต้องมีการบิดหัวตรวจไปมาเพื่อให้ภาพบริเวณดังกล่าวชัดขึ้น

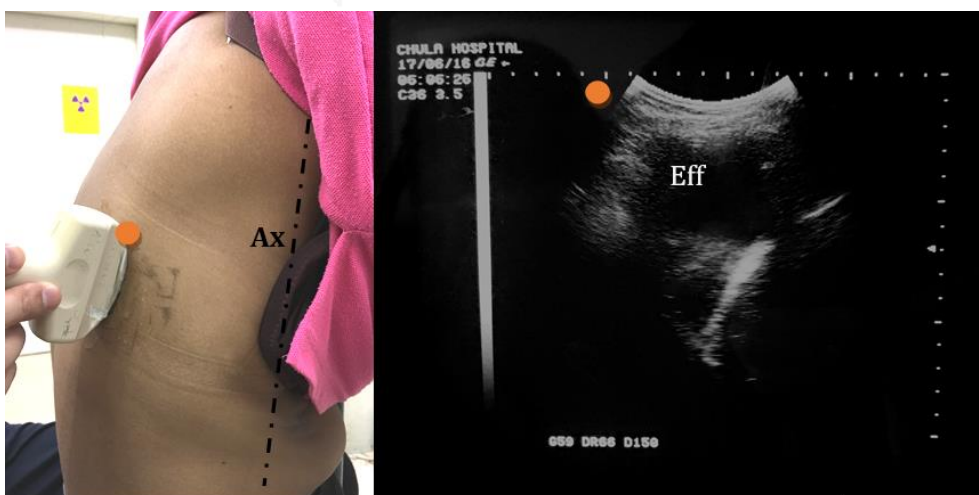
รูปภาพที่ 6 แสดงการตรวจอัลตราซาวด์ของอกบริเวณกึ่งกลางด้านข้างลำตัว (mid-axillary line)



จากภาพ วางหัวตรวจที่ตำแหน่ง mid-axillary line ในแนวตั้ง บริเวณ costophrenic angle

P: posterior aspect of thorax, Eff: pleural effusion

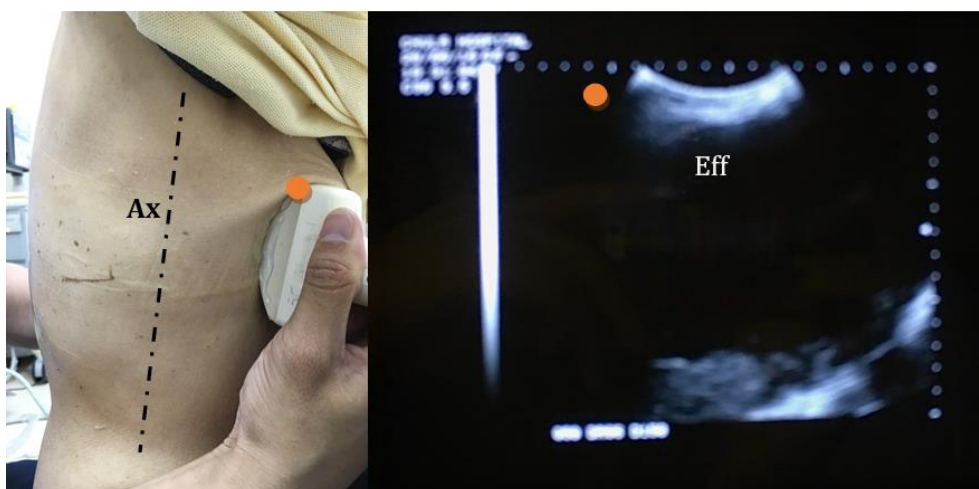
รูปภาพที่ 7 แสดงการตรวจอัลตราซาวด์ของอกบริเวณด้านหลัง (posterior aspect)



จากภาพ วางหัวตรวจทางด้านหลังช่องอก (posterior aspect) ด้านล่าง ในแนวตั้ง

Ax: mid-axillary line, Eff: pleural effusion

รูปภาพที่ 8 แสดงการตรวจอัลตราซาวด์ช่องอกบริเวณด้านหน้า (anterior aspect)



จากภาพ วางหัวตรวจทางด้านหน้าช่องอก (anterior aspect) ด้านล่าง ในแนวตั้ง  
Ax: mid-axillary line, Eff: pleural effusion

### 2.2.3 ประโยชน์ของการทำอัลตราซาวด์ช่องอก

อัลตราซาวด์สามารถวินิจฉัยภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้ไวกว่าการตรวจภาพถ่ายทางรังสีวิทยา (chest x-ray) สามารถทำได้ง่ายและใช้เวลาไม่นาน จากการศึกษาพบว่า การตรวจอัลตราซาวด์มีความแม่นยำ (accuracy) ในการวินิจฉัยภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดมากกว่า chest x-ray (93% เทียบกับ 47%) และมีความไวในการตรวจพบสูงกว่า โดยสามารถตรวจพบได้เมื่อมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดตั้งแต่ 20 มิลลิลิตรขึ้นไป ขณะที่การตรวจ chest x-ray ต้องมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดอย่างน้อย 200 มิลลิลิตร จึงจะวินิจฉัยได้<sup>15</sup>

นอกจากวินิจฉัยภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดแล้ว ลักษณะทางอัลตราซาวด์สามารถใช้เป็นข้อมูลในการช่วยวินิจฉัยธรรมชาติของโรคที่เป็นสาเหตุของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้<sup>15</sup> โดยแบ่งลักษณะทางอัลตราซาวด์เป็นประเภทได้แก่

- Anechogenic (black; เป็นภาพสีดำ)
- Complex nonseptated (black with white strands; ภาพสีดำร่วมกับมีแถบหรือเส้นสีขาวลอยอยู่)
- Complex septated (black with white septa; ภาพสีดำร่วมกันมีเส้นสีขาวกั้นแบ่งพื้นที่เป็นช่องๆ)
- Homogeneously echogenic (white; เป็นภาพสีขาว)

ส่วนมากลักษณะที่เป็น anechogenic มักพบในภาวะที่เป็น transudative pleural effusion อย่างไรก็ตามเราสามารถพบลักษณะดังกล่าวได้ใน exudative pleural effusion ด้วย ดังนั้นลักษณะต่างๆดังกล่าวจึงเป็นเพียงข้อมูลที่ใช้ประกอบการวินิจฉัยเท่านั้น ต้องใช้การตรวจหลายๆอย่างร่วมกันเพื่อวินิจฉัยธรรมชาติของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดนั้น ในตารางที่ 2 ได้แสดงลักษณะที่สามารถตรวจพบได้จากอัลตราซาวด์ช่องอกในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจากสาเหตุต่างๆ

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะที่พบได้จากภาพอัลตราซาวด์กับธรรมชาติของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด

ลักษณะ	Transudative	Exudative	Hemorrhagic (มีเลือดออก)
Anechogenic	✓	✓	
Complex nonseptated	✓	✓	
Complex septated		✓	
Echogenic		✓	✓

เมื่อวินิจฉัยภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดได้แล้ว การทำอัลตราซาวด์ยังมีบทบาทในการช่วยระบุตำแหน่งที่เหมาะสมในการเจาะตรวจน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (thoracentesis) เพื่อให้เพิ่มโอกาสในการเจาะน้ำได้สำเร็จมากขึ้น และช่วยลดภาวะแทรกซ้อนในการทำหัตถการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มี loculated pleural effusion ทั้งในแง่ของการระบุตำแหน่งที่มีน้ำ วัดความลึกจากผิวหนังไปจนถึงบริเวณที่จะเจาะตรวจ และหลีกเลี่ยงตำแหน่งของก้อนหรือเนื้อปอด



### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

##### 3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้ เป็นการวิจัยโดยการสังเกต (observational research) เชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้า (analytic cohort study)

##### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากมะเร็งทั้งหมด

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population)

ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีสาเหตุมาจากมะเร็ง และยินดีเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว (consecutive sampling) โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี
- 2) มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจากภาพเอกซเรย์ปอด

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าการศึกษาแม้ได้อธิบายแล้ว
- 2) ไม่พบหลักฐานของเซลล์มะเร็งจากการตรวจน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือจากการตัดชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด
- 3) ผู้ป่วยที่ได้รับการทำหัตถการที่เกี่ยวข้องกับช่องเยื่อหุ้มปอด หรือมีการบาดเจ็บบริเวณช่องอก หรือมีการติดเชื้อในช่องเยื่อหุ้มปอดในระยะ 3 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา

### 3.3 ขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากการศึกษาในอดีตของ Chung และคณะในปี ค.ศ. 2003 แสดงผลต่างของระดับสาร PAI-1 และ TNF- $\alpha$  ของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง ในกลุ่มประชากรที่มีและไม่มีเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด จึงสามารถคำนวณขนาดประชากรโดยใช้สมการดังนี้

$$N = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2} \quad \text{and} \quad \sigma^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

เมื่อ  $N$  = จำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มการศึกษา

$\alpha = 0.05$ ,  $Z_{\alpha/2} = 1.96$  for two-tailed hypothesis testing

Power = 80%,  $Z_{\beta} = 0.84$

$\mu_1 - \mu_2$  = ผลต่างค่าเฉลี่ยของ biochemical markers ระหว่าง fibrinous group และ non-fibrinous group

$\sigma^2$  = ค่าความแปรปรวนของประชากร

$n_1, n_2$  = จำนวนตัวอย่างใน fibrinous และ non-fibrinous group

$S_1, S_2$  = ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานใน fibrinous และ non-fibrinous group

นำผลการศึกษาของ Chung และคณะ มาแทนค่าในสมการข้างต้น จะได้ว่า

Markers	Group	n	S	$\mu_1 - \mu_2$	ค่า N ที่คำนวณได้
PAI-1	Fibrous	11	13.7	12.2	19.2
	Non-fibrinous	15	13.4		
TNF- $\alpha$	Fibrous	11	1.4	2.4	3.0
	Non-fibrinous	15	0.7		

ขนาดตัวอย่างในแต่ละกลุ่มการศึกษา (fibrinous และ non-fibrinous group) เท่ากับ 20 ราย ดังนั้น ขนาดตัวอย่างรวมของการศึกษา = 40 ราย

คาดคะเนจำนวนผู้ป่วยที่อาจจะออกจากการศึกษา (drop out rate) = 10%

เพราะฉะนั้น ขนาดตัวอย่างรวมของการศึกษาทั้งสิ้น =  $40/0.9 = 45$  ราย (กลุ่มละ 23 ราย)



### 3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

ผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจากการตรวจภาพรังสีปอด และมีประวัติสงสัยว่าอาจมีภาวะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง จะได้รับการชักชวนให้เข้าร่วมการศึกษา

- 1) ผู้วิจัยจะต้องอธิบายถึงวิธีการวิจัยและข้อดีข้อเสียของการวิจัยให้กับผู้ป่วย
- 2) หลังจากผู้ป่วยลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการตรวจ ultrasound เพื่อดูว่ามี fibrin ในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือไม่ จากนั้นจะทำการเจาะเก็บน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ระบาย 10 มิลลิลิตรเพื่อส่งตรวจหาเซลล์มะเร็ง และอีก 6 มิลลิลิตรแยกเก็บในภาชนะที่มีโซเดียมซีเตรต (ความเข้มข้น 3.8% ในสัดส่วน 9:1) นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับการวัดความดันในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural pressure) เพื่อคำนวณค่าความยืดหยุ่นของเยื่อหุ้มปอด (pleural elastance) และระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดออกครั้งละ 500-1,000 มิลลิลิตร (ผู้ป่วยบางรายอาจได้รับการตัดเยื่อหุ้มปอดเพื่อการตรวจวินิจฉัย หากมีข้อบ่งชี้ อาทิเช่น มีอาการสงสัยวัณโรคในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือพบลักษณะ pleural nodules)
- 3) น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่ผสมกับสารโซเดียมซีเตรตแล้ว จะถูกแช่เย็นแล้วนำไปปั่นแยกตะกอนด้วยความเร็ว 3,000 G นาน 10 นาที แล้วแช่แข็งน้ำที่แยกตะกอนแล้วไว้ในตู้เย็นที่ -70 องศาเซลเซียส เพื่อทำการตรวจวัดระดับของ PAI-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  และ TF antigen ด้วยวิธี ELISA test ต่อไป
- 4) ผู้ป่วยทุกรายจะถูกนัดมาตรวจติดตามและแจ้งผลตรวจหาเซลล์มะเร็งที่ 1 สัปดาห์
- 5) ผู้ป่วยที่ผลตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งจากน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (หรือชิ้นเนื้อเยื่อหุ้มปอด) จะไม่ได้เข้าร่วมการศึกษาและผู้วิจัยจะทิ้ง/ทำลายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่ขอเก็บไว้ใน การเจาะน้ำครั้งแรก จากนั้นจะได้รับการตรวจรักษาจากแพทย์เฉพาะทางต่อไปตามมาตรฐานการรักษา
- 6) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามี malignant pleural effusion จะได้รับการประเมินตาม inclusion และ exclusion criteria ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษาจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม ตามผลตรวจอัลตราซาวด์ คือกลุ่มที่มีเส้นใยไฟบริน (fibrinous group) และไม่มีเส้นใยไฟบริน (non-fibrinous group)
- 7) กลุ่มที่ไม่มีเส้นใยไฟบรินจะได้รับการตรวจและเก็บภาพอัลตราซาวด์ทุก 1 สัปดาห์เจาะระบายน้ำเมื่อมีอาการเหนื่อย (ครั้งละ 500-1,000 ml วัด pleural pressure และขอเก็บน้ำไว้ตรวจวิเคราะห์) จนกระทั่งตรวจพบเส้นใยไฟบรินหรือมีข้อบ่งชี้ในการเชื่อมเยื่อหุ้มปอด (pleurodesis)

- 8) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มการศึกษาที่มีข้อบ่งชี้ในการทำ pleurodesis และไม่มีภาวะ trapped lung จะได้รับการทำ medical pleurodesis ด้วย ผง talc (บริษัท Novatec ประเทศฝรั่งเศส) และประเมินความสำเร็จของการทำ pleurodesis ที่ 30 วันต่อมา
- 9) ผู้ป่วยที่ไม่มีเส้นใยไฟบรินและยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการทำ pleurodesis จะได้รับการตรวจติดตามทุก 1 สัปดาห์ เป็นระยะเวลา 60 วัน หากไม่พบเส้นใยไฟบรินจากภาพถ่ายอัลตราซาวด์ของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด จะถือว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดเส้นใยไฟบริน

### 3.5 การรวบรวมข้อมูล

1. ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ สัญญาณชีพ ประวัติการดื่มสุรา การสูบบุหรี่ โรคประจำตัว การรักษาร่วมขณะเข้าร่วมการศึกษา (เช่น ชนิดของยาเคมีบำบัด ยารับประทานในกลุ่ม NSAIDs หรือ steroid รวมถึงการฉายแสง) จะได้รับการบันทึกข้อมูลเพื่อการวิเคราะห์ต่อไป
2. น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจะได้รับการตรวจปริมาณและชนิดของเซลล์เม็ดเลือด ระดับโปรตีน และแอลดีเอส (LDH)
3. ค่า pleural pressure ที่วัดขณะเจาะระบายน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และคำนวณเป็นค่า pleural elastance เก็บไว้
4. จำนวนผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีเส้นใยไฟบรินและติดตามจนพบว่ามีเส้นใยไฟบรินในภายหลัง จะได้รับการคำนวณเป็นความชุกของการเกิดเส้นใยไฟบรินของผู้ป่วยที่มี malignant pleural effusion, ระดับของ biochemical markers จะถูกคำนวณเพื่อดูความสัมพันธ์ต่อการเกิดเส้นใยไฟบริน

### 3.6 ข้อจำกัดในการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย เป็นผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาจจะได้เป็นตัวแทนของประชากรส่วนมากที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด
2. ผู้ป่วย malignant pleural effusion แต่ละรายอาจมีอาการรุนแรงแตกต่างกัน ทำให้แต่ละคนอาจมีอาการเหนื่อยมากน้อยหรือช้าเร็วแตกต่างกัน ปริมาณน้ำที่เจาะระบายในแต่ละครั้งจึงไม่เท่ากัน
3. ผู้ป่วยอาจจะไม่มีความจำเป็นในการเจาะระบายน้ำหรือทำ medical pleurodesis ทุกราย

### 3.7 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละราย ในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

### 3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลอายุ เพศ สัญญาณชีพ โรคประจำตัว และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะได้รับการวิเคราะห์ดังนี้

- ข้อมูลเชิงกลุ่ม จะแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Fisher's exact Test
- ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติจะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย unpaired T-test ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณที่ไม่ได้มีการแจกแจงแบบปกติ จะแสดงเป็นค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอไทล์ (IQR) และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Mann-Whitney U test
- การประเมินการกระจายตัวของข้อมูลแบบปกติใช้ Kolmogorov-Smirnov test
- การคำนวณค่านัยสำคัญทางสถิติ (p values) เป็นแบบ 2-tailed และ  $p < 0.05$  ถือว่ามีความสำคัญอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
- การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของระดับ biochemical markers ต่อการเกิด fibrin formation ใช้ binary logistic regression, multivariate analysis และคำนวณค่า cut-off ของ biochemical markers แต่ละตัวในการทำนายการเกิด fibrin formation
- ปัจจัยร่วมอื่นๆ (covariates) จะถูกนำมาวิเคราะห์ด้วย multivariable analysis เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ในลักษณะของ confounders หรือ effect-modifiers
- ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17

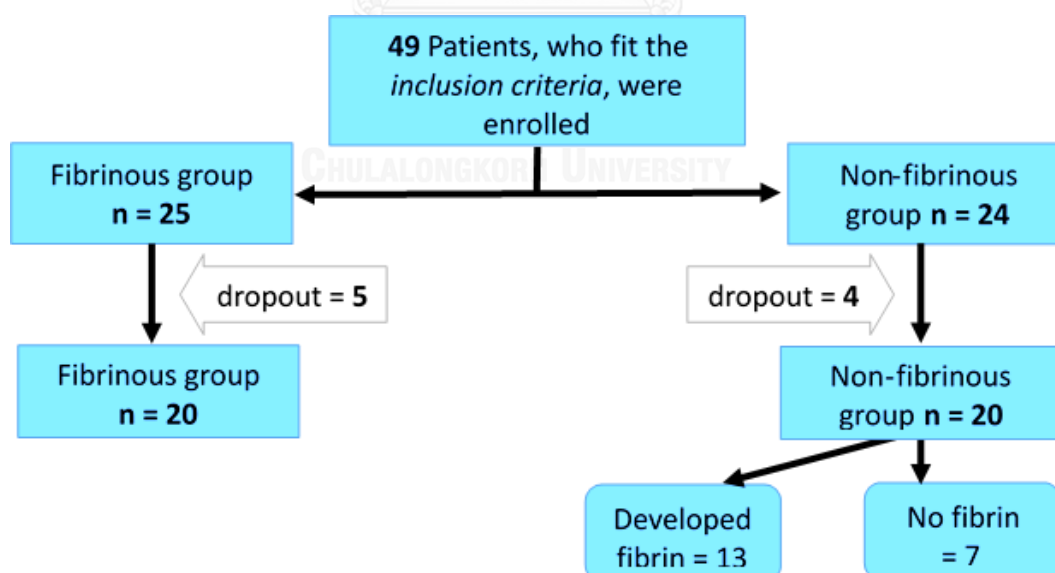
## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### 4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

ในระหว่างวันที่ 20 สิงหาคม 2558 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2558 มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งรายใหม่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 49 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีไฟบรินเมื่อแรกวินิจฉัย (fibrinous group) 25 ราย และไม่มีไฟบรินเมื่อแรกวินิจฉัย (non-fibrinous group) 24 ราย (รูปภาพที่ 9) เมื่อติดตามต่อเนื่องพบว่ามีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาใน fibrinous group 5 ราย (เสียชีวิต 1 ราย, ย้ายไปรักษาตามสิทธิ์ 4 ราย) และใน non-fibrinous group 4 ราย (ไม่มาตรวจตามนัด 1 ราย, ย้ายไปรักษาตามสิทธิ์ 3 ราย) เหลือจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาเมื่อสิ้นสุดการศึกษารวมทั้งสิ้นกลุ่มละ 20 ราย รวมเป็น 40 ราย โดยผู้ป่วยใน non-fibrinous group นั้นเมื่อติดตามไปพบว่ามีเกิดไฟบริน 13 รายและไม่เกิดไฟบริน 7 ราย

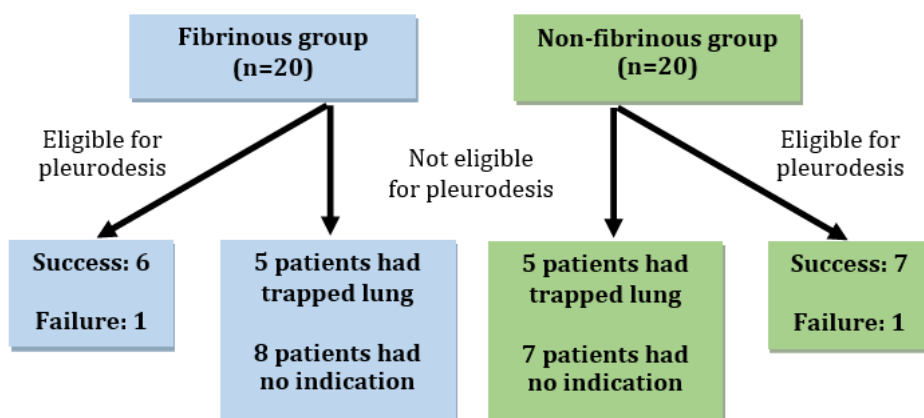
รูปภาพที่ 9 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยจนสิ้นสุดการศึกษา



ผู้ป่วยใน fibrinous group มีข้อบ่งชี้ในการทำ pleurodesis 12 ราย มีภาวะ trapped lung จำนวน 5 ราย ได้รับการทำ medical pleurodesis ทั้งหมด 7 ราย โดยมีอัตราสำเร็จของการทำ medical pleurodesis ที่ 30 วันเป็นจำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 85.7

ผู้ป่วยใน non-fibrinous group มีข้อบ่งชี้ในการทำ pleurodesis 13 ราย มีภาวะ trapped lung จำนวน 5 ราย ได้รับการทำ medical pleurodesis ทั้งหมด 8 ราย โดยมีอัตราสำเร็จของการทำ medical pleurodesis ที่ 30 วันเป็นจำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 87.5 (รูปภาพที่ 10)

รูปภาพที่ 10 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการทำ medical pleurodesis



#### 4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด มีจำนวนผู้ป่วยเพศหญิงทั้งหมด 24 ราย คิดเป็น 60% อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 53 ปี และส่วนมากของผู้ป่วยเป็นมะเร็งปอด (65%) รองลงมาคือมะเร็งเต้านม (12.5%) และมะเร็งลำไส้ (10%) ตามลำดับ โดยผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานใกล้เคียงกัน ดังแสดงในตารางที่ 3 ผู้ป่วยส่วนมากมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเพียง 1 ซ้ำง โดยพบว่า มีน้ำข้างขวา มากกว่าข้างซ้าย ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยใน fibrinous group พบว่ามีปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเมื่อแรกวินิจฉัย มากกว่าครึ่งหนึ่งของช่องปอด ในขณะที่ผู้ป่วยใน non-fibrinous group นั้นจะมีน้ำน้อยกว่า โดยพบว่าร้อยละ 60 มีปริมาณน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเมื่อแรกวินิจฉัยน้อยกว่าครึ่งหนึ่งของช่องปอด ในส่วนของการวิเคราะห์น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดพบว่าใน fibrinous group มีแนวโน้มที่จะพบปริมาณเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวสูงกว่า แต่มีระดับของค่า LDH ต่ำกว่าผู้ป่วยใน non-fibrinous group

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยใน fibrinous group และ non-fibrinous group

	Fibrinous group (20)	Non-fibrinous group (20)
Age	68 (12.6)	58 (12.1)
Male (%)	8 (40%)	8 (40%)
Cancer (%)		
-Lung	13 (65%)	13 (65%)
-Breast	3 (15%)	2 (10%)
-Colon	1 (5%)	3 (15%)
-Others	3 (15%)*	2 (10%)**
Affected site (%)		
-Right	13 (65%)	10 (50%)
-Left	7 (35%)	9 (45%)
-Bilateral	0	1 (5%)
Amount (%)		
-Less than half of hemithorax	5 (20%)	2 (10%)
-Half of hemithorax	6 (30%)	10 (50%)
-More than half of hemithorax	10 (50%)	8 (40%)
Pleural fluid profile $\pi$		
-WBC (%Lymphocyte)	1,892 cell/mm <sup>3</sup> (83%)	1,119 cell/mm <sup>3</sup> (85%)
-RBC	196.4 x10 <sup>3</sup> cell/mm <sup>3</sup>	103.8 x10 <sup>3</sup> cell/mm <sup>3</sup>
-Protein	4.26 g/dL	4.44 g/dL
-LDH	510 unit/L	1,175 unit/L
Pleural elastance (%)		
-Free-flowing	11 (55%)	13 (65%)
-Trapped lung	6 (30%)	6 (30%)
-Lung entrapment	3 (15%)	1 (5%)

$\pi$  ข้อมูลเชิงปริมาณแสดงด้วยค่าเฉลี่ย, \* เป็นผู้ป่วย ovarian cancer 2 ราย, lymphoma 1 ราย

\*\* เป็นผู้ป่วย ovarian cancer 1 ราย, osteosarcoma 1 ราย

ระหว่างการศึกษามีผู้ป่วยใน fibrinous group ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จำนวน 8 ราย ได้รับรังสีรักษา (radiation) จำนวน 1 ราย และได้รับยาในกลุ่มสเตียรอยด์จำนวน 3 ราย สำหรับผู้ป่วยใน non-fibrinous มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จำนวน 4 ราย ได้รับรังสีรักษา (radiation) จำนวน 1 ราย และได้รับยาในกลุ่มสเตียรอยด์จำนวน 1 ราย โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดนั้น เมื่อติดตามไปพบว่าเกิดเส้นใยไฟบริน 2 ราย และไม่เกิดเส้นใยไฟบริน 2 ราย (รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคมะเร็งระหว่างเข้ารับการศึกษ

ผู้ป่วย รายที่	Group	Underlying cancer	การรักษาที่ได้รับ	Pleurodesis
1	F*	Lung	-Docetaxel (14 วันหลังเข้าการศึกษา)	Success
2	F	Lung	-Radiation, Dexamethasone 15 mg/day (3 วันหลังเข้าการศึกษา)	Not done
3	F	Lung	-Carboplatin+Gemcitabine (6 วันหลังเข้าการศึกษา)	Success
5	F	Lung	-Erlotinib (14 วันหลังเข้าการศึกษา)	Not done
10	F	Breast	-Eribulin, Dexamethasone 15 mg/day (12 วันหลังเข้าการศึกษา)	Failure
14	F	Lung	-Carboplatin+Gemcitabine (17 วันหลังเข้าการศึกษา)	Success
15	F	Ovary	-Carboplatin+Paclitaxel (15 วันหลังเข้าการศึกษา)	Not done
16	F	Lung	-Carboplatin+Gemcitabine (17 วันหลังเข้าการศึกษา)	Success
17	F	Breast	-Capecitabine (17 วันก่อนเข้าการศึกษา)	Success
20	F	Lung	-Dexamethasone 5 mg/day (ระหว่างเข้าการศึกษา)	Not done

(ตารางที่ 4 ต่อ; \* F = Fibrinous group, \*\* NF = Non-fibrinous group)

ผู้ป่วย รายที่	Group	Underlying cancer	การรักษาที่ได้รับ	หมายเหตุ
21	NF**	Lung	-Carboplatin+Gemcitabine (22 วันหลังเข้าการศึกษา)	-พบ fibrin ที่ 2 สัปดาห์ Pleurodesis: success
26	NF	Lung	-Radiation (20 วันหลังเข้า การศึกษา)	-ไม่เกิด fibrin Pleurodesis: success
28	NF	Lung	-Afatinib (19 วันก่อนเข้า การศึกษา)	-พบ fibrin ที่ 1 สัปดาห์ Pleurodesis: not done
29	NF	Colon	- Capecitabine+5FU+ Irinotecan+Dexamethasone 10 mg/day (4 วันก่อนเข้า การศึกษา)	-ไม่เกิด fibrin Pleurodesis: not done
38	NF	Lung	-Carboplatin+Etoposide (15 วันหลังเข้าการศึกษา)	-ไม่เกิด fibrin Pleurodesis: not done



#### 4.3 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา

วิเคราะห์ผลการตรวจระดับ biochemical determinants ในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันของระดับ PAI-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  และ TF antigen (ตารางที่ 5) เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง fibrinous group และ non-fibrinous group ตามลำดับ ระดับของ PAI-1 มีค่ามัธยฐาน 74.35(150) ng/ml และ 76.56(134.6) ng/ml (p=0.26), ระดับของ TNF- $\alpha$  มีค่ามัธยฐาน 4.91(5.11) pg/ml และ 3.79(2.95) pg/ml (p=0.13), ระดับของ TGF- $\beta$  มีค่ามัธยฐาน 1436.98(1022.62) pg/ml และ 1197(372.48) pg/ml (p=0.26) และระดับของ TF antigen มีค่ามัธยฐาน 92.88(200.9) pg/ml และ 96.69(184.4) pg/ml (p=0.84) ตามลำดับ

ตารางที่ 5 แสดงระดับของ biochemical determinants ระหว่าง fibrinous และ non-fibrinous group

Biochemical Determinants	Fibrinous group (n=20)	Non-fibrinous group (n=20)	p value
PAI-1 (ng/ml)			
Median (IQR)	74.35 (150)	76.56 (134.6)	0.26
Range	4.61-224.44	7.22-201.02	
TNF- $\alpha$ (pg/ml)			
Median (IQR)	4.91 (5.11)	3.79 (2.95)	0.13
Range	0.012-53.55	0.29-6.44	
TGF- $\beta$ (pg/ml)			
Median (IQR)	1436.98 (1022.6)	1197.9 (372.48)	0.26
Range	603.55-2954.55	358.06-1900.07	
TF (pg/ml)			
Median (IQR)	92.88(200.9)	96.69(184.4)	0.84
Range	26.43-609.65	20.1-839.49	

มีผู้ป่วยได้รับการทำ medical pleurodesis ใน fibrinous group จำนวน 7 ราย (35%) และใน non-fibrinous group 8 ราย (40%) อัตราความสำเร็จในการทำ medical pleurodesis ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มการศึกษา (85.7% และ 87.5% ตามลำดับ, p=0.7) โดยระดับของ

biochemical determinants ที่ศึกษาทั้ง 4 ชนิด ไม่มีความสัมพันธ์กับอัตราความสำเร็จของการทำ medical pleurodesis (ตารางที่ 6 และ 7)

ตารางที่ 6 แสดงผลสำเร็จของการทำ medical pleurodesis ในผู้ป่วยจำนวน 15 ราย

Group	Outcome of medical pleurodesis		
	Complete success	Partial success	Failure
Fibrinous (n=7)	3 (42.86%)	3 (42.86%)	1 (14.28%)
Non-fibrinous (n=8)	4 (50%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)

ตารางที่ 7 แสดงค่ามัธยฐานของระดับ biochemical determinants กับผลสำเร็จของการทำ medical pleurodesis

Biochemical Determinants [median (IQR)]	Success group (n=13)	Failure group (n=2)	p value
PAI-1 (ng/ml)	55.84 (118.3)	152.43 (103.91,201.02)	0.174
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	3.38 (5.3)	9.66 (4.27,15.04)	0.201
TGF- $\beta$ (pg/ml)	1197 (558.51)	1607 (1133,2084)	0.61
TF (pg/ml)	75 (203.1)	81.15 (77.47,84.82)	0.865

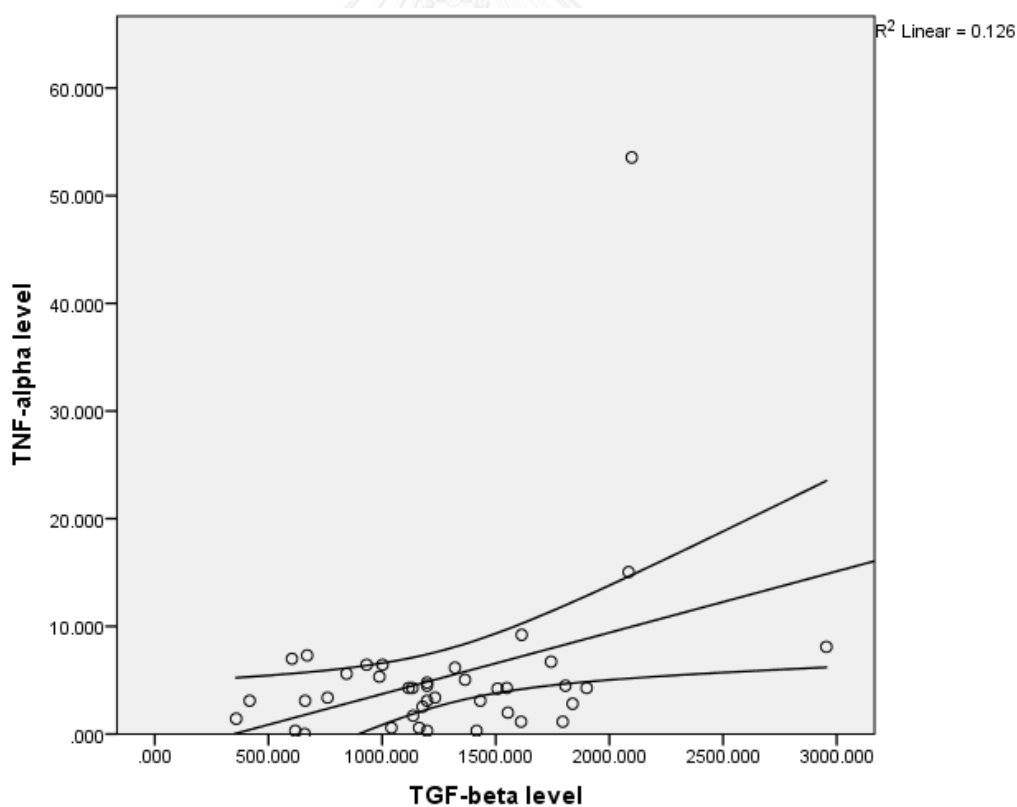
เมื่อคำนวณค่าสหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิด ในประชากรทั้งหมดที่ศึกษา (ตารางที่ 8) พบว่ามีเพียงระดับของ TNF- $\alpha$  และ TGF- $\beta$  มีสหสัมพันธ์ในเชิงบวกต่อกัน ( $r=0.355$ ,  $p=0.025$  แผนภูมิที่ 1) แต่เมื่อแยกพิจารณาใน 2 กลุ่มที่ศึกษา (fibrinous group และ non-fibrinous group ดังแสดงในตารางที่ 9 และ 10) พบว่า biochemical determinants แต่ละชนิดไม่มีสหสัมพันธ์ต่อกัน

ตารางที่ 8 แสดงค่าสหสัมพันธ์ (correlation; r) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิด ในประชากรทั้งหมดที่ทำการศึกษา (n=40)

	PAI-1	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$	TF
PAI-1	1.0			
TNF- $\alpha$	-0.137	1.0		
TGF- $\beta$	0.236	<b>0.355*</b>	1.0	
TF	0.062	-0.072	-0.031	1.0

\* p=0.025

แผนภูมิที่ 1 แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่างระดับของ TNF- $\alpha$  และ TGF- $\beta$  ในประชากรทั้งหมดที่ทำการศึกษา (n=40)



ตารางที่ 9 แสดงค่าสหสัมพันธ์ (correlation; r) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิด ใน fibrinous group (n=20)

	PAI-1	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$	TF
PAI-1	1.0			
TNF- $\alpha$	-0.244	1.0		
TGF- $\beta$	0.259	0.352	1.0	
TF	-0.26	-0.171	0.098	1.0

ตารางที่ 10 แสดงค่าสหสัมพันธ์ (correlation; r) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิด ใน non-fibrinous group (n=20)

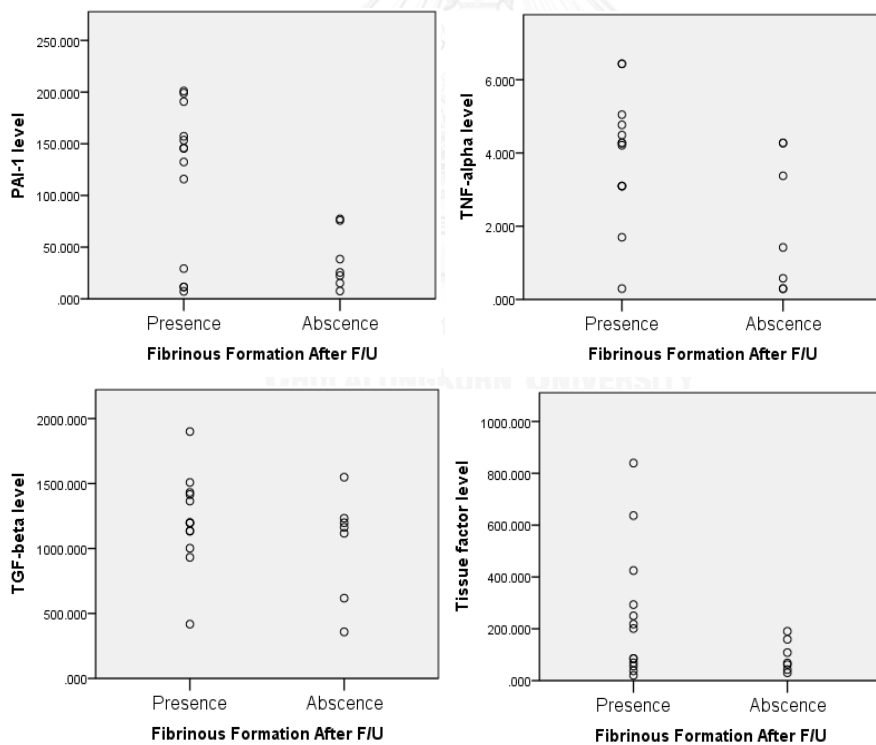
	PAI-1	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$	TF
PAI-1	1.0			
TNF- $\alpha$	0.287	1.0		
TGF- $\beta$	0.219	0.218	1.0	
TF	0.108	0.308	-0.187	1.0

ผลการวิเคราะห์ระดับ biochemical determinants ของผู้ป่วยจำนวน 20 รายใน non-fibrinous group พบว่าค่ามัธยฐานของระดับ PAI-1 และ TNF- $\alpha$  ในกลุ่มที่เกิดไฟบรินเมื่อสิ้นสุดการศึกษามีแนวโน้มที่จะสูงกว่าในกลุ่มที่ไม่เกิดไฟบริน (145.45 ng/ml และ 25.51 ng/ml, p=0.062; 4.27 pg/ml และ 1.42 pg/ml, p=0.061) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับค่ามัธยฐานของระดับ TGF- $\beta$  และ tissue factor (TF) นั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดไฟบรินเมื่อสิ้นสุดการศึกษา (1197.91 pg/ml และ 1163.51 ng/ml, p=0.426; 200.82 pg/ml และ 67.83 pg/ml, p=0.143) (ตารางที่ 11 และแผนภูมิที่ 2)

ตารางที่ 11 แสดงค่ามัธยฐานของระดับ biochemical determinants กับการเกิดเส้นใยไฟบริน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาของผู้ป่วยใน non-fibrinous group จำนวน 20 ราย

Biochemical Determinants [median (IQR)]	Fibrinous formation after F/U (n=13)	No fibrinous formation (n=7)	p value
PAI-1 (ng/ml)	145.45 (153.64)	25.51 (60.59)	0.062
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	4.27 (1.81)	1.42 (3.98)	0.061
TGF- $\beta$ (pg/ml)	1197 (356.29)	1163.15 (615.05)	0.426
TF (pg/ml)	200.82 (296.51)	67.83 (116.83)	0.143

แผนภูมิที่ 2 แสดงการกระจายตัวของระดับ biochemical determinants กับการเกิดเส้นใยไฟบริน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาของผู้ป่วยใน non-fibrinous group จำนวน 20 ราย



เมื่อคำนวณค่าสหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิด ของประชากรใน non-fibrinous group ที่ติดตามไปแล้วพบว่าเกิดเส้นใยไฟบรินเมื่อสิ้นสุด การศึกษา (fibrinous formation after follow-up [F/U]) พบว่าสารแต่ละชนิดไม่มีสหสัมพันธ์ต่อกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 แสดงค่าสหสัมพันธ์ (correlation; r) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิด ใน non-fibrinous group ที่พบว่าเกิด fibrinous formation after F/U (n=13)

	PAI-1	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$	TF
PAI-1	1.0			
TNF- $\alpha$	0.049	1.0		
TGF- $\beta$	0.048	-0.121	1.0	
TF	-0.91	0.201	-0.383	1.0

นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระดับของ biochemical determinants ในการเจาะครั้งที่ 1 และ 2 (ระยะเวลาห่างกัน 1 สัปดาห์) พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับสารทั้ง 4 ชนิด ไม่มี ความสัมพันธ์กับการเกิดเส้นใยไฟบรินเมื่อสิ้นสุดการศึกษา (ตารางที่ 13) โดยค่าเฉลี่ยของความ แตกต่างในการเจาะระดับ biochemical determinants (ทั้ง PAI-1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  และ TF antigen) ในกลุ่มที่เกิดไฟบรินเมื่อสิ้นสุดการศึกษาไม่ได้เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดเส้นใยไฟบรินเมื่อสิ้นสุดการศึกษา

ตารางที่ 13 แสดงค่าเฉลี่ยของระดับ biochemical determinants ที่เปลี่ยนแปลงไปในการเจาะตรวจน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดครั้งที่ 1 และ 2 ของผู้ป่วยใน non-fibrinous group จำนวน 20 ราย

Biochemical Determinants [mean (SD)]	Fibrinous formation after F/U (n=13)	No fibrinous formation (n=7)	Changes in level of determinants, compared between group
PAI-1 (ng/ml)			
- First tap	115.41 (74.2)	37.52 (28.3)	P=0.838
- Second tap	116.71 (70.5)	35.91 (40.1)	
TNF- $\alpha$ (pg/ml)			
- First tap	3.94 (1.72)	2.07 (1.84)	P=0.896
- Second tap	4.31 (2.7)	2.54 (1.69)	
TGF- $\beta$ (pg/ml)			
- First tap	1218.38 (346.49)	1033.55 (405.18)	P=0.777
- Second tap	1523.32 (1419.95)	1179.03 (370.58)	
TF (pg/ml)			
- First tap	247.38 (250.93)	94.22 (60.84)	P=0.463
- Second tap	314.05 (296.51)	105.21 (92.01)	

เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยการจัดกลุ่มผู้ป่วยใหม่ (subgroup analysis) โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยทั้งหมดที่มีไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (presence of fibrin) จำนวน 33 ราย และผู้ป่วยที่ไม่มีไฟบริน (absence of fibrin) จำนวน 7 ราย ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานใกล้เคียงกัน ดังแสดงในตารางที่ 14 ในส่วนของ pleural fluid profile พบว่าในกลุ่มที่มีไฟบริน มีแนวโน้มที่จะตรวจพบระดับของเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง protein และ LDH สูงกว่าในกลุ่มที่ไม่มีไฟบริน (median(IQR); 748(1160) vs 411(796) cell/mm<sup>3</sup>; 10.85(81.58) vs 4.9(6.9) x10<sup>3</sup> cell/mm<sup>3</sup>; 4.55(1.45) vs 4.3(1.5) g/dL และ 409(599) vs 295(267) unit/L ตามลำดับ) โดยในกลุ่มที่ไม่พบเส้นใยไฟบรินเมื่อสิ้นสุดการศึกษาทั้ง 7 รายนั้น มีค่า pleural elastance เมื่อแรกวินิจฉัยน้อยกว่า 14.5 cmH<sub>2</sub>O/L ทุกราย (ตารางที่ 15) สำหรับระดับ biochemical determinants นั้นพบว่า

ค่ามัธยฐานของ TNF- $\alpha$  ในกลุ่มที่มีไฟบริน มีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่ไม่มีไฟบริน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (4.27 pg/ml vs 1.42 pg/ml, p=0.034) ดังแสดงในตารางที่ 16 และแผนภูมิที่ 3

ตารางที่ 14 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่มีไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (presence of fibrin) เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีไฟบริน (absence of fibrin)

	Presence of fibrin (33)	Absence of fibrin (7)
<b>Age</b>	63 (13.2)	62 (13.1)
<b>Male (%)</b>	14 (42.4%)	2 (28.6%)
<b>Cancer (%)</b>		
-Lung	21 (63.6%)	5 (71.4%)
-Breast	4 (12.1%)	1 (14.3%)
-Colon	3 (9.1%)	1 (14.3%)
-Others*	5 (15.2%)	0
<b>Affected site (%)</b>		
-Right	21 (63.6%)	2 (28.6%)
-Left	12 (36.4%)	4 (57.1%)
-Bilateral	0	1 (14.3%)
<b>Amount (%)</b>		
-Less than half of hemithorax	5 (20%)	2 (10%)
-Half of hemithorax	6 (30%)	10 (50%)
-More than half of hemithorax	10 (50%)	8 (40%)

\* เป็นผู้ป่วย ovarian cancer 3 ราย, lymphoma 1 ราย, osteosarcoma 1 ราย



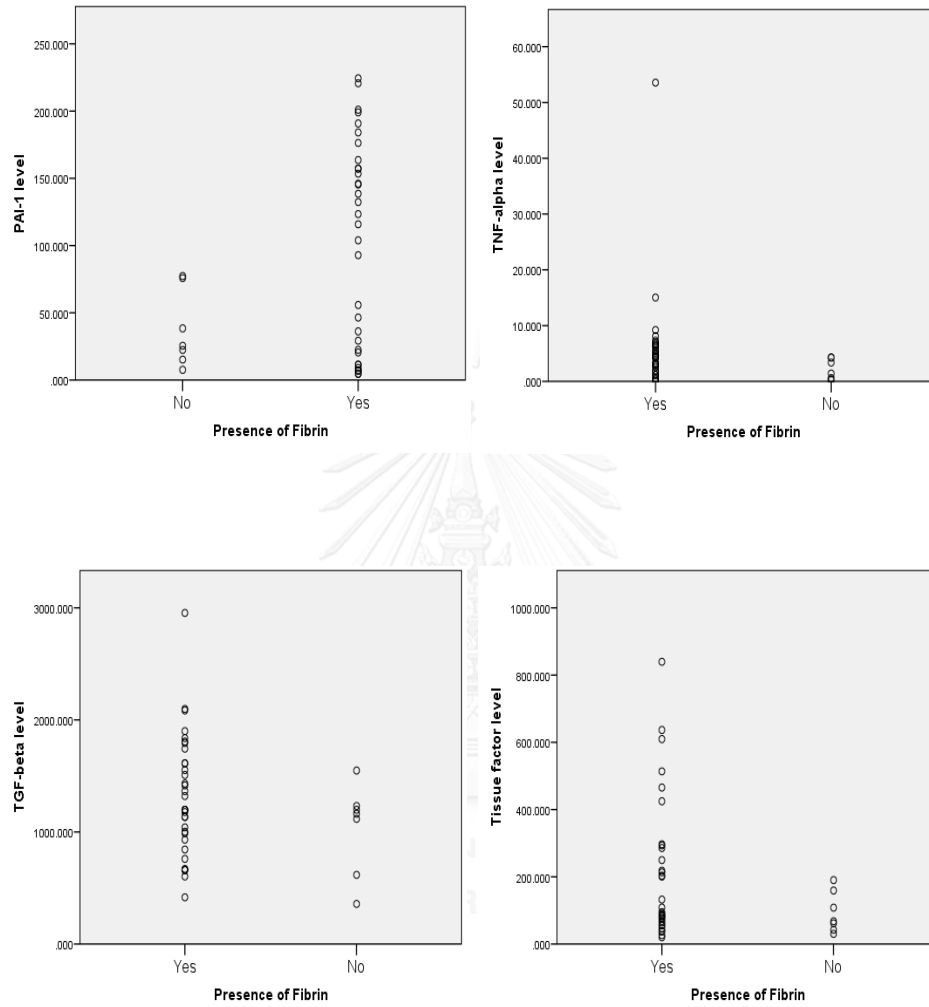
ตารางที่ 15 แสดงค่า pleural fluid profile ในกลุ่มที่พบเส้นใยไฟบรินเทียบกับในกลุ่มที่ไม่พบเส้นใยไฟบริน

Pleural fluid profile [Median (IQR)]	Presence of fibrin (n=33)	Absence of fibrin (n=7)	p value
-WBC	748 (1160) cell/mm <sup>3</sup>	411 (796) cell/mm <sup>3</sup>	0.074
-RBC	10.85 (81.58) x10 <sup>3</sup>	4.9 (6.9) x10 <sup>3</sup>	0.415
-Protein	cell/mm <sup>3</sup>	cell/mm <sup>3</sup>	0.375
-LDH	4.55 (1.45) g/dL	4.3 (1.5) g/dL	0.168
	409 (599) unit/L	295 (262) unit/L	
<b>Pleural elastance (%)</b>			0.059
-Free-flowing	17 (51.5%)	7 (100%)	
-Trapped lung	12 (36.4%)	0	
-Lung entrapment	4 (12.1%)	0	

ตารางที่ 16 แสดงค่ามัธยฐานของระดับ biochemical determinants ในกลุ่มที่พบเส้นใยไฟบรินเทียบกับในกลุ่มที่ไม่พบเส้นใยไฟบริน

Biochemical Determinants [median (IQR)]	Presence of fibrin (n=33)	Absence of fibrin (n=7)	p value
PAI-1 (ng/ml)	115.92 (144.4)	25.52 (28.3)	0.121
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	4.27 (3.76)	1.42 (3.98)	0.034
TGF- $\beta$ (pg/ml)	1197.91 (718.83)	1163.15 (615.05)	0.213
TF (pg/ml)	95 (223.18)	67.84 (116.83)	0.16

แผนภูมิที่ 3 แสดงการกระจายตัวของระดับ biochemical determinants ในผู้ป่วยทั้งหมดที่มีไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (presence of fibrin) เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีไฟบริน (absence of fibrin)

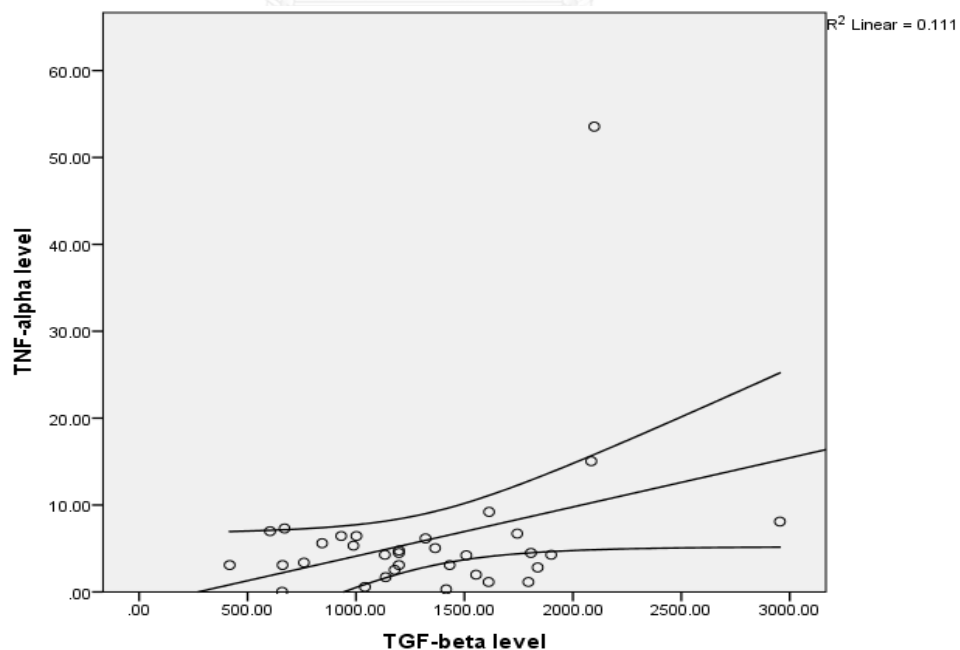


เมื่อคำนวณค่าสหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิด ของประชากรที่มีเส้นใยไฟบริน (presence of fibrin) จำนวน 33 ราย พบว่าสารแต่ละชนิดไม่มี สหสัมพันธ์ต่อกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 17) แต่ระดับของ TNF- $\alpha$  และ TGF- $\beta$  มี แนวโน้มที่จะมีสหสัมพันธ์ในเชิงบวกต่อกัน ( $r=0.334$ ,  $p=0.058$ ) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4

ตารางที่ 17 แสดงค่าสหสัมพันธ์ (correlation; r) ระหว่าง biochemical determinants แต่ละชนิด ใน ประชากรที่มีเส้นใยไฟบริน (presence of fibrin) ( $n=33$ )

	PAI-1	TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$	TF
PAI-1	1.0			
TNF- $\alpha$	-0.214	1.0		
TGF- $\beta$	0.169	0.334	1.0	
TF	-0.144	-0.12	-0.084	1.0

แผนภูมิที่ 4 แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่างระดับของ TNF- $\alpha$  และ TGF- $\beta$  ในประชากรที่มีเส้นใยไฟบริน (presence of fibrin) ( $n=33$ )



เมื่อนำข้อมูลของผู้ป่วย 20 คนใน non-fibrinous group มาคำนวณความสัมพันธ์ต่อการเกิดเส้นใยไฟบรินด้วยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (binary logistic regression) พบว่าระดับของ PAI-1 มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเส้นใยไฟบรินเมื่อคำนวณแบบ univariate analysis โดยมีค่า Odd ratio (OR) เท่ากับ 1.02 (95% CI: 1.001-1.047, p=0.04) แต่เมื่อคำนวณแบบ multivariate analysis แล้วไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของระดับ PAI-1 ต่อการเกิดเส้นใยไฟบรินได้ (OR = 1.03 95% CI: 0.99-1.06, p=0.077) (ตารางที่ 18)

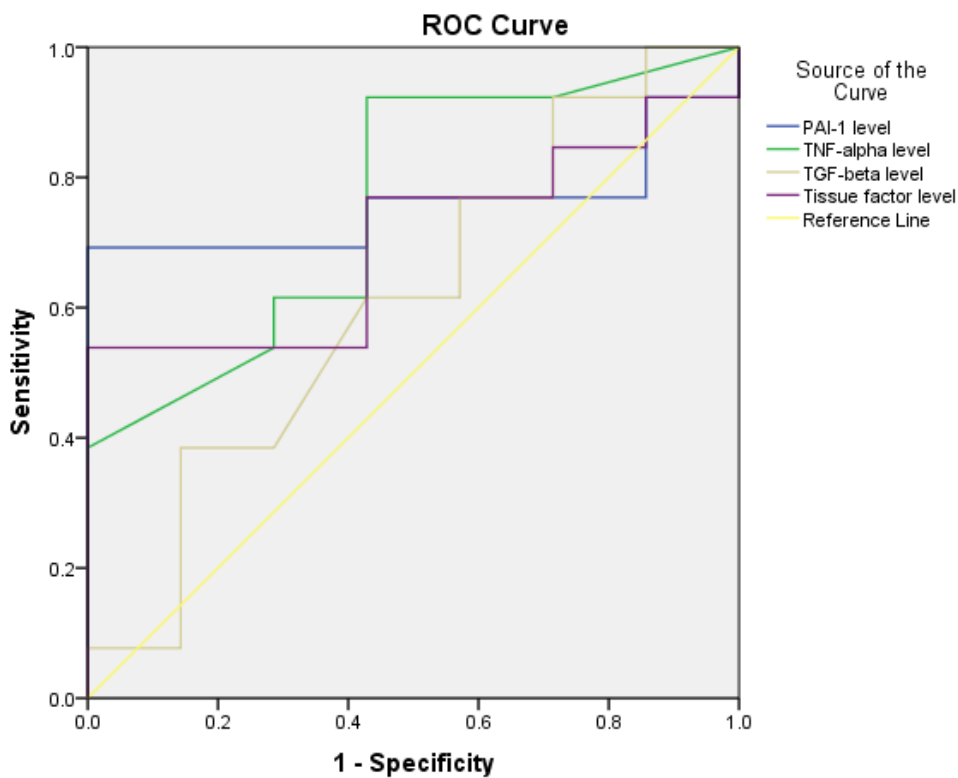
นอกจากนี้เมื่อใช้การวิเคราะห์ ROC (ROC curve analysis) เพื่อหาค่า cutoff ที่เหมาะสมของ biochemical determinants ทั้ง 4 ในการทำนายการเกิดเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งพบว่า ระดับของ PAI-1 และ TNF- $\alpha$  มีแนวโน้มที่จะทำนายการเกิดเส้นใยไฟบรินได้ (AUC = 0.758, 95% CI: 0.540-0.976 และ 0.758, 95% CI: 0.537-0.979 ตามลำดับ) ดังแสดงในรูปภาพที่ 11 และตารางที่ 19 โดยค่า cutoff ของ PAI-1 ที่มากกว่า 76.56 ng/ml มี sensitivity 69.2%, specificity 85.7%, accuracy 80% ในการทำนายการเกิดเส้นใยไฟบริน และค่า cutoff ของ TNF- $\alpha$  ที่มากกว่า 1.56 pg/ml มี sensitivity 92.3%, specificity 57.1%, accuracy 80% ในการทำนายการเกิดเส้นใยไฟบริน (ตารางที่ 20) เมื่อใช้ค่า cutoff ดังกล่าวในการทำนายการเกิดเส้นใยพบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับของ PAI-1 ที่มากกว่า 76.56 ng/ml หรือมีระดับของ TNF- $\alpha$  ที่มากกว่า 1.56 pg/ml จากการเจาะตรวจน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเมื่อแรกวินิจฉัย มีค่า OR ของการเกิดเส้นใยไฟบรินเท่ากับ 13.5 (95% CI: 1.19-152.21, p=0.035) และ 16 (95% CI: 1.27-200.92, p=0.032) ตามลำดับ (ตารางที่ 21)

สำหรับระยะเวลาในการเกิดเส้นใยไฟบรินเมื่อติดตามผู้ป่วยใน non-fibrinous group ไปตลอด 8 สัปดาห์ (60 วัน) พบว่ามีมัธยฐานของเวลาในการเกิดเส้นใยไฟบริน (median time to develop fibrin) อยู่ที่ 2 สัปดาห์ (รูปภาพที่ 12)

ตารางที่ 18 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง โดยการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติก (binary logistic regression)

Variables	Univariates		Multivariates	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age	0.47 (0.07-3.34)	0.45		
Sex (Male)	0.95 (0.87-1.04)	0.28		
Amount of effusion (>1/2 hemithorax)	2.0 (0.11-1.0)	0.64		
RBC	1.0 (1.0-1.0)	0.75		
WBC	1.0 (0.9-1.0)	0.21		
%PMN	1.0 (0.95-1.06)	0.92		
%Mono	0.99 (0.94-1.06)	0.92		
Protein	2.14 (0.64-7.11)	0.21		
LDH	1.0 (0.99-1.01)	0.17		
Albumin	3.69 (0.49-2.76)	0.2		
PAI-1	1.02 (1.001-1.047)	0.04	1.03 (0.99-1.06)	0.077
TNF- $\alpha$	1.82 (0.99-3.33)	0.053	1.85 (0.49-7.01)	0.36
TGF- $\beta$	1.0 (0.99-1.0)	0.29		
TF	1.01 (0.99-1.02)	0.18		

รูปภาพที่ 11 แสดงความสามารถในการทำนายการเกิดเส้นใยไฟบรินของ biochemical determinants ด้วยการวิเคราะห์ ROC (ROC curve analysis)



ตารางที่ 19 แสดงความสามารถในการทำนายการเกิดเส้นใยไฟบรินของ biochemical determinants ด้วยการวิเคราะห์ ROC (ROC curve analysis)

Variable	Area	Standard error	p value	95% Confident interval	
				Lower	Upper
PAI-1	0.758	0.11	0.063	0.540	0.976
TNF- $\alpha$	0.758	0.11	0.063	0.537	0.979
TGF- $\beta$	0.610	0.14	0.428	0.340	0.880
TF	0.703	0.12	0.143	0.474	0.932

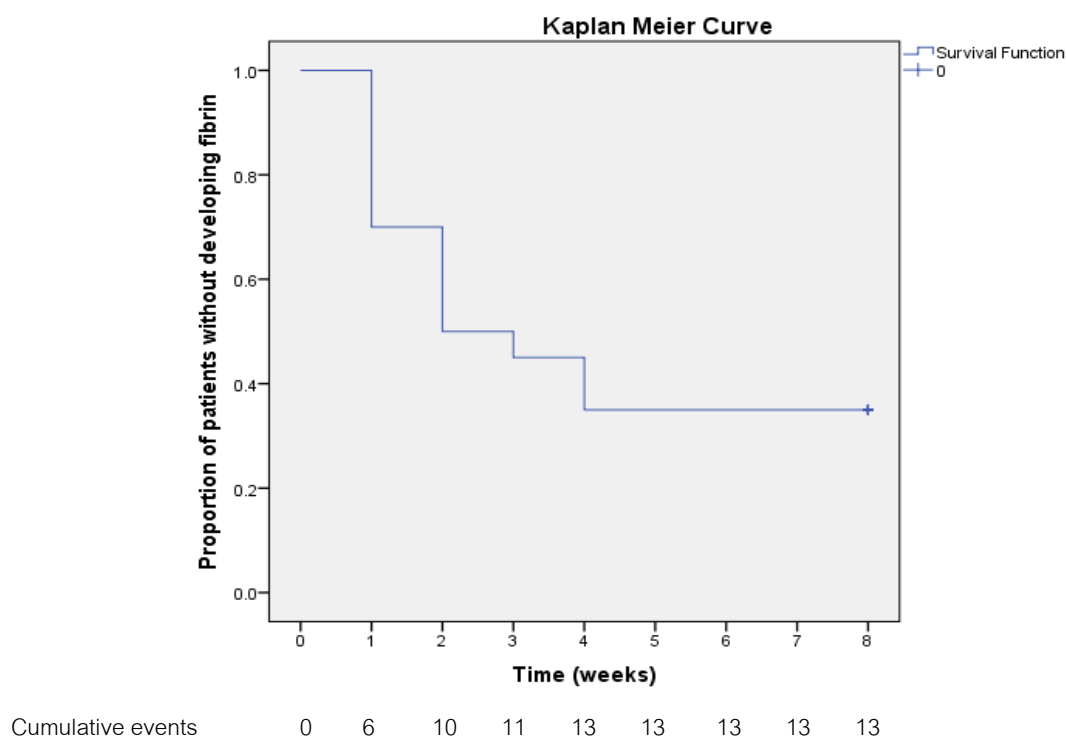
ตารางที่ 20 แสดงค่า cutoff, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) และ accuracy ของ biochemical determinants

Cutoff Level	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
<b>PAI-1 (ng/ml)</b>					
- 27.38	76.9%	57.1%	76.92%	57.14%	70%
- 76.56	69.2%	85.7%	100%	63.64%	80%
- 96.60	69.2%	100%	100%	60%	75%
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b>					
- 1.56	92.3%	57.1%	80%	80%	80%
- 2.40	84.6%	57.1%	78.57%	66.67%	75%
- 3.79	61.5%	71.4%	80%	50%	65%
<b>TGF-<math>\beta</math> (pg/ml)</b>					
- 1180	61.5%	57.1%	72.73%	44.44%	60%
<b>TF (pg/ml)</b>					
- 68.29	76.9%	57.1%	76.92%	57.14%	70%
- 76.79	69.2%	57.1%	75%	50%	65%
- 195.54	53.8%	100%	100%	53.85%	70%

ตารางที่ 21 แสดงค่า Odd Ratio (OR) ของการเกิดเส้นใยไฟบรินในผู้ป่วยที่มีระดับของ biochemical determinants สูงกว่าค่า cutoff ที่ได้จากการศึกษา

Cutoff Level	Univariates		Multivariates	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
PAI-1 >76.56 ng/ml	13.5 (1.19-152.21)	0.035	10.32 (0.71-149.83)	0.087
TNF- $\alpha$ >1.56 pg/ml	16 (1.27-200.92)	0.032	11.82 (0.69-202.57)	0.087
TGF- $\beta$ >1180 pg/ml	2.13 (0.33-13.81)	0.417		
TF >68.29 pg/ml	4.44 (0.62-32.07)	0.139		

รูปภาพที่ 12 แสดงเวลาในการเกิดเส้นใยไฟบรินในช่องเยื่อหุ้มปอดเมื่อติดตามไป โดยใช้ survival analysis (Kaplan Meier Curve)





## บทที่ 5

### อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และ ข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผล

น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) เกิดจากความไม่สมดุลของของสารน้ำที่กรองผ่านจากเยื่อหุ้มปอดชั้นนอก (parietal pleura) และกลไกการดูดซึมกลับสารน้ำดังกล่าว พยาธิกำเนิดของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งเชื่อว่าเกิดจากเซลล์มะเร็งรุกรานเข้ามาในเยื่อหุ้มปอด จุดตันระบบการไหลเวียนเลือดและน้ำเหลือง พร้อมกับกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ mesothelial cells และ macrophage จึงหลั่งสาร cytokines ซึ่งมีผลให้ผนังหลอดเลือดมี permeability สูงขึ้น สารน้ำออกมาอยู่ในเยื่อหุ้มปอดมากขึ้นแต่ดูดกลับได้น้อยลงเกิดเป็น malignant pleural effusion<sup>16</sup>

Malignant pleural effusion ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยและจำเป็นต้องได้รับการเจาะระบายน้ำบ่อยๆ ซึ่งมักพบเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดตามมา เกิดเป็นปัญหาในการระบายน้ำในครั้งหลังๆซึ่งจะทำได้ยากขึ้นและอาจเกิด loculation จนไม่สามารถเจาะระบายน้ำหรือให้การรักษาด้วยการทำ medical pleurodesis ได้ มีการศึกษาถึงกลไกการเกิดเส้นใยไฟบรินใน pleural effusion จากสาเหตุต่างๆพบว่า เมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น mesothelial cells จะหลั่ง cytokines เช่น TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  ดึงดูดเซลล์อักเสบ (เม็ดเลือดขาวและ macrophage) เกิดการกระตุ้นการอักเสบต่อกัน ผนังหลอดเลือดเกิดการเสียหาย สารน้ำและ coagulation factors รั่วเข้ามาอยู่ในช่องเยื่อหุ้มปอด เป็นจุดเริ่มต้นการเกิดเส้นใยไฟบริน (fibrin formation)<sup>10</sup> โดย tissue factor ที่อยู่บนผิวเยื่อหุ้มปอดจะเป็นตัวกระตุ้น factor X ผ่าน extrinsic pathway ให้กลายเป็น factor Xa และกระตุ้นต่อเนื่องจน fibrinogen เปลี่ยนเป็น fibrin ในที่สุด โดยปกติร่างกายจะมีกลไกควบคุมปริมาณเส้นใยไฟบรินไม่ให้มากเกินไปด้วย fibrinolysis pathway แต่จากการศึกษาของ Idell และคณะ<sup>17</sup> แสดงให้เห็นว่า exudative pleural effusion มี fibrinolytic activity ลดลงเมื่อเทียบกับ transudative pleural effusion แสดงว่า inflammatory cytokines มีผลต่อการยับยั้ง fibrinolytic enzymes (ได้แก่ urokinase และ plasminogen) ซึ่งสารที่มีบทบาทสำคัญในการยับยั้ง enzymes ดังกล่าวคือ plasminogen activator inhibitor 1 และ 2 (PAI-1 และ PAI-2)

มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าระดับของ PAI-1 มีความสัมพันธ์กับระดับของปริมาณ neutrophil และ TNF- $\alpha$  ทั้งใน infected pleural effusion และ malignant pleural effusion<sup>12, 18, 19</sup>

โดย tuberculous effusion มีระดับของ TNF- $\alpha$  และ PAI-1 สูงกว่าใน malignant pleural effusion นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วย tuberculous pleuritis ที่รักษาแล้วยังมี pleural thickening เหลืออยู่ มีระดับของ TNF- $\alpha$  และ PAI-1 เมื่อแรกวินิจฉัยสูงกว่าผู้ป่วย tuberculous pleuritis ที่ไม่เกิด pleural thickening สนับสนุนสาเหตุของการเกิด fibrin formation และ loculation ในช่องเยื่อหุ้มปอดว่าต้องมีการกระตุ้นอักเสบและการลดลงของ fibrinolytic activity

อย่างไรก็ตามทฤษฎีดังกล่าวอาจไม่สามารถอธิบายความแตกต่างของการเกิดเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อและจากโรคมะเร็งได้ เพราะทั้งที่ tuberculous pleuritis มีระดับของ TNF- $\alpha$  และ PAI-1 สูงกว่าใน malignant pleural effusion แต่กลับมีผู้ป่วยที่มี spontaneous recovery จาก tuberculous pleuritis โดยที่ไม่เกิด pleural thickening เลย ต่างกับ malignant pleural effusion ที่ยิ่งนานไปยิ่งตรวจพบว่า unexpandable lung มากขึ้น แสดงว่าอาจมีกลไกอื่นที่กระตุ้นให้เกิด fibrin formation มากขึ้นใน malignant pleural effusion

#### 5.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนมากเป็นผู้หญิง สาเหตุของการเกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดเป็นจากโรคมะเร็งปอด มะเร็งเต้านมและมะเร็งลำไส้ ซึ่งเป็นโรคที่มีความชุกสูงและเป็นมะเร็งที่พบว่ามีอาการลุกลามมาที่ปอดได้บ่อย เมื่อพิจารณาถึงค่า pleural elastance ที่วัดเมื่อเข้าร่วมการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 6 รายใน non-fibrinous group ที่มีภาวะ trapped lung ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย ซึ่งจำนวนเท่ากับผู้ป่วยใน fibrinous group และเป็นที่น่าสนใจว่าเมื่อติดตามไปแล้วทั้ง 6 รายนั้นมีการตรวจพบเส้นใยไฟบริน จึงอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะได้รับการจำแนกกลุ่มไม่ถูกต้อง เช่น มีการเกิดเส้นใยไฟบรินขนาดเล็กเกินกว่าที่จะสามารถตรวจพบได้ด้วยเครื่องอัลตราซาวด์ ทำให้มีความคลาดเคลื่อนในการวิเคราะห์ข้อมูล

ในส่วนของอัตราการสำเร็จของการรักษาด้วยวิธีเชื่อมเยื่อหุ้มปอดโดยใช้ยานั้น ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีเส้นใยไฟบรินและไม่มีเส้นใยไฟบริน อาจอธิบายได้จากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการเชื่อมเยื่อหุ้มปอดมีน้อย ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจากเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย (inclusion and exclusion criteria) ผลการที่คัดผู้ป่วยที่มีภาวะ trapped lung ออกจัดได้ว่าเป็นอคติในการเลือกผู้ป่วยได้ (selection bias) คือเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีโอกาสสำเร็จสูงเข้ามา ผลสำเร็จจึงไม่แตกต่างกัน ในส่วนของการได้รับการรักษาโรคมะเร็ง

ระหว่างการศึกษาคือต่อผลของการทำ pleurodesis นั้น มีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยวิธี radiation 2 ราย ได้รับการทำ pleurodesis และประสบผลสำเร็จ 1 ราย มีผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดและได้รับการทำ pleurodesis จำนวน 7 ราย มีเพียง 1 รายที่ได้รับยา Eribulin ร่วมกับ dexamethasone แล้วล้มเหลวในการทำ pleurodesis อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยดังกล่าวมีน้อยเกินกว่าที่จะสรุปผลของการรักษา (radiation, chemotherapy, steroid) ต่อผลสำเร็จของ pleurodesis

#### 5.1.2 ระดับของ biochemical determinants ใน fibrinous และ non-fibrinous group

การศึกษานี้ไม่สามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างของระดับสาร biochemical determinants ในกลุ่มที่มีและไม่มีเส้นใยไฟบรินเมื่อแรกวินิจฉัยได้ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Chung และคณะ อาจเป็นเพราะผู้ป่วยที่มีเส้นใยไฟบรินมีระยะเวลาที่เริ่มเกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดแตกต่างกัน เพราะผู้ป่วยแต่ละรายเริ่มมีอาการก่อนมาพบแพทย์ แตกต่างกันนอกจากนี้ความสัมพันธ์ของการมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดกับอาการก็ไม่ชัดเจน กล่าวคือผู้ป่วยบางรายไม่มีอาการที่บ่งชี้ถึงการมีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดแต่ตรวจพบเพราะการตรวจภาพถ่ายรังสีเป็นต้น ซึ่งระยะเวลาที่เริ่มเกิดน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (onset of pleural effusion) อาจส่งผลให้ระดับ biochemical determinants เปลี่ยนแปลงไปไม่เท่ากัน

#### 5.1.3 ผลการติดตามระดับของ biochemical determinants ใน non-fibrinous group

ผลการศึกษาในงานวิจัยนี้คล้ายคลึงกับการศึกษาที่ผ่านมาคือ ระดับของ PAI-1 และ TNF- $\alpha$  มีแนวโน้มที่สูงกว่าในกลุ่มที่จะเกิดเส้นใยไฟบรินเมื่อติดตามต่อไป แต่ไม่สามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ อาจเป็นเพราะข้อจำกัดในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยด้วยอัลตราซาวด์ดังที่กล่าวไปข้างต้น จึงอาจจะต้องมีประชากรใน non-fibrinous group ที่เข้ารับการศึกษามากขึ้น นอกจากนี้ในการตรวจน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดซ้ำที่ 1 สัปดาห์ไม่พบว่าระดับของ PAI-1 และ TNF- $\alpha$  มีความแตกต่างกัน อาจเป็นเพราะในการศึกษาของ Chung และคณะ<sup>1</sup> ได้ทำการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดซ้ำๆทุกวันเป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน ซึ่งน่าจะกระตุ้นให้เกิดการอักเสบมากกว่า ค่า PAI-1 และ TNF- $\alpha$  จึงมีค่าสูงขึ้นอย่างชัดเจนในกลุ่มที่เกิดไฟบริน และจะเห็นได้ชัดว่าค่า TNF- $\alpha$  ในการศึกษา

นี้มีค่ากว้าง (wide range) และพบว่าผู้ป่วยบางรายมีค่าจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่ำมากๆ (too low level) แสดงว่ามีการอักเสบต่ำใน pleural effusion นำมาศึกษา

5.1.4 ระดับของ biochemical determinants ใน subgroup analysis เปรียบเทียบผู้ป่วยทั้งหมดที่มีเส้นใยไฟบริน (Presence of fibrin) จำนวน 33 ราย เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีไฟบริน (Absence of fibrin) จำนวน 7 ราย

เมื่อวิเคราะห์แบบ post-hoc subgroup analysis พบว่า ระดับของ TNF- $\alpha$  ในกลุ่มที่มีไฟบรินมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (4.27 pg/ml vs 1.42 pg/ml) แสดงว่า TNF- $\alpha$  น่าจะมีบทบาทในการกระตุ้นให้เกิดการสร้างไฟบริน

สำหรับระดับของ tissue factor นั้นมีแนวโน้มที่จะสูงกว่าในกลุ่มที่พบและเกิดเส้นใยไฟบริน แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเกิดจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษานี้น้อยเกินไป ในปี ค.ศ. 2013 Yeh และคณะ<sup>20</sup> ได้ทำการทดลองทั้งใน cell line และในหนูพบว่า tissue factor มีบทบาทสำคัญในการเกิด angiogenesis และ metastasis ของ adenocarcinoma ในมะเร็งปอด ผ่านการกระตุ้น IL-6 และ stat3 โดยใน TF-knockout mice นั้น พบว่า adenocarcinoma มีความสามารถในการเติบโตลดลง และไม่เกิด malignant pleural effusion เช่นเดียวกับการยับยั้งการทำงานของ stat3 แสดงว่า tissue factor ที่มีการ express มากขึ้นโดยเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะกลุ่มที่เป็น adenocarcinoma น่าจะมีบทบาทที่สำคัญต่อการเกิด pleural fibrinous formation นอกเหนือจาก inflammatory cytokines และ anti-fibrinolytic activity เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากในการศึกษานี้เป็นโรคมะเร็งที่มีลักษณะ cell เป็น adenocarcinoma สอดคล้องกับการศึกษาเดิมว่าเซลล์มะเร็งชนิด adenocarcinoma นั้นจะกระตุ้นให้เกิดภาวะ hypercoagulability และ fibrin formation ผ่านการสร้าง tissue factor เพิ่มขึ้น ตลอดจนต่อกระบวนการอักเสบในร่างกาย จึงควรมีการศึกษาต่อไปโดยเพิ่มจำนวนประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา รวมทั้งอาจตรวจหาสาร inflammatory cytokines อื่นที่น่าจะมีความสำคัญกับระดับ tissue factor เพิ่ม เช่น IL-6 และ stat3 เป็นต้น

#### 5.1.4 ความสัมพันธ์ของระดับ biochemical determinants ต่อการทำนายการเกิดเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง

จะเห็นได้ว่าการคำนวณ ROC curve analysis ค่า Area under curve หรือ AUC ของระดับของ PAI-1 และ TNF- $\alpha$  มีค่าน้อยกว่า 0.8 และไม่สามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ ( $p=0.068$ ) เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่ม non-fibrinous group มีจำนวนเพียง 20 คน ซึ่งอาจจะไม่เพียงพอ และค่า Odd Ratio (OR) ของระดับของ PAI-1 (cutoff level 76.56 ng/ml) และ TNF- $\alpha$  (cutoff level 1.56 pg/ml) ไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อตัดปัจจัยอื่นออกไปได้ (multivariate analysis) อาจมีสารบางอย่างที่อยู่ในพยาธิกำเนิดของเส้นใยไฟบรินที่ไม่ได้ศึกษาในงานวิจัยนี้ เช่น Interleukins และ stat3 เป็นต้น

## 5.2 เปรียบเทียบกับผลการวิจัยการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้

ผลการศึกษาในงานวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาคือ ระดับของ PAI-1 และ TNF- $\alpha$  เมื่อแรกวินิจฉัยมีค่าสูงกว่าในกลุ่มที่จะเกิดเส้นใยไฟบรินเมื่อติดตามต่อไปเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิด อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ไม่มีเส้นใยไฟบรินนั้น การตรวจน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดซ้ำที่ 1 สัปดาห์ไม่พบว่าระดับของ PAI-1 และ TNF- $\alpha$  มีความแตกต่างกัน อาจเป็นเพราะในการศึกษาของ Chung และคณะ<sup>1</sup> ได้ทำการเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดซ้ำๆทุกวันเป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน ซึ่งน่าจะกระตุ้นให้เกิดการอักเสบมากกว่า ค่า PAI-1 และ TNF- $\alpha$  จึงมีค่าสูงขึ้นอย่างชัดเจนในกลุ่มที่เกิดไฟบรินหนึ่ง การเจาะน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดทุก 3 วันไม่ใช่มาตรฐานที่ทำกันในเวชปฏิบัติจริง

นอกจากนี้เมื่อทบทวนการศึกษาในอดีตที่ทำการศึกษาระดับของ PAI-1 และ TNF- $\alpha$  ในผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็งและมีเส้นใยไฟบริน พบว่าระดับของ PAI-1 และ TNF- $\alpha$  มีค่าใกล้เคียงกับการศึกษานี้ (ดังแสดงในตารางที่ 22) อย่างไรก็ตาม เป็นที่สังเกตได้ว่าระดับของสารชีวเคมีทั้งสองในแต่ละการศึกษามีช่วงความต่างของค่ามากน้อยค่อนข้างกว้าง อาจเป็นเพราะการตรวจทางห้องปฏิบัติการแต่ละที่มีความแตกต่างกัน วิธีการตรวจไม่ได้ทำเป็นปกติโดยกว้างขวาง (routine laboratory examination) และประชากรที่ศึกษามีความหลากหลาย ดังนั้นการจะหาค่า cutoff เพื่อทำนายการเกิดเส้นใยไฟบรินนั้นคงต้องศึกษาในประชากรที่มีความหลากหลายในจำนวนที่มากขึ้น และด้วยการตรวจมาตรฐานต่อไป มีความเป็นไปได้สูงว่าค่า cutoff จะต้องใช้เฉพาะในห้องปฏิบัติการแต่ละแห่งเท่านั้น ไม่ใช่ค่าที่เป็นสากล

ตารางที่ 22 แสดงระดับของ PAI-1 และ TNF- $\alpha$  ของการศึกษาในอดีตเทียบกับการศึกษานี้

Study	Presence of fibrin in pleural cavity			
	PAI-1 (ng/ml)		TNF- $\alpha$ (pg/ml)	
	Presence	Absence	Presence	Absence
Idell S et al, 1991 <sup>17</sup>	430	-	-	-
Philip JF et al, 1995 <sup>12</sup>	29.8	-	-	-
Hua CC et al, 1999 <sup>18</sup>	252.9	-	5.98	-
Chung C et al, 2003 <sup>1</sup>	94.5	82.3	16.9	14.5
Lee MH et al, 2010 <sup>19</sup>	176.2	-	28.3	-
การศึกษาปัจจุบัน ของผู้วิจัย	115.4	37.52	4.27	1.42

### 5.3 ข้อดีของการศึกษานี้

เป็นการศึกษาพยาธิกำเนิดของกลไกการเกิดเส้นใยไฟบรินในน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดที่เกิดจากมะเร็ง หนึ่งในงานวิจัยจำนวนน้อยที่ทำการศึกษาในมนุษย์ โดยมีการเปรียบเทียบและติดตามผลการศึกษาระหว่างกลุ่มอย่างต่อเนื่อง

## 5.4 ข้อด้อยของการศึกษานี้

มีจำนวนผู้ป่วยน้อยทำให้ไม่สามารถแสดงให้เห็นความแตกต่างของผลสำเร็จในการเชื่อมเยื่อหุ้มปอดโดยใช้ยาในแต่ละกลุ่มการศึกษาได้ เช่นเดียวกับที่ไม่สามารถคำนวณค่า cutoff ที่ใช้ในการทำนายการเกิดเส้นใยไฟบรินได้อย่างเหมาะสม นอกจากนี้เกณฑ์การเลือกผู้ป่วยมาทำการเชื่อมเยื่อหุ้มปอดโดยใช้ยาอาจมี selection bias

Biochemical determinants ที่เลือกมาศึกษายังไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการในโรงพยาบาลทั่วไปและมีราคาแพง จึงนำมาประยุกต์ใช้จริงได้ยาก

## 5.5 ข้อเสนอแนะ

เพิ่มจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเพื่อแสดงให้เห็นความแตกต่างของผลการศึกษารายละเอียด และทำให้คำนวณค่า cutoff ได้เหมาะสมมากขึ้น สามารถนำไปประยุกต์ใช้จริงได้

ปรับเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด้วยวิธีการเชื่อมเยื่อหุ้มปอดโดยใช้ยา โดยอาจพิจารณาทำในผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษาและยินดีเข้ารับการรักษา ในส่วนของผู้ป่วยที่มีภาวะ trapped lung นั้น หากมี fibrinous formation หรือ pleural fibrosis ร่วมด้วย อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม fibrinolysis (intrapleural fibrinolytics) แล้วทำการเชื่อมเยื่อหุ้มปอดโดยใช้ยาต่อ เพื่อลด selection bias

เพิ่มความถี่ในการเจาะเก็บน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดหรือเก็บสารน้ำมาตรวจวิเคราะห์มากกว่า 1 ครั้งในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีเส้นใยไฟบรินเมื่อแรกวินิจฉัย เพื่อแสดงให้เห็นความแตกต่างของระดับสารชีวเคมีที่ศึกษาให้ชัดเจนยิ่งขึ้น

## 5.6 สรุปผล

พยาธิกำเนิดของเส้นใยไฟบรินและ pleural fibrosis ใน malignant pleural effusion เกิดจาก inflammatory pathway และ coagulation โดย PAI-1 และ TNF- $\alpha$  เป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดไฟบริน นอกจากนี้ระดับ tissue factor อาจเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดเส้นใยไฟบรินมากกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจากสาเหตุอื่น การยับยั้งกระบวนการดังกล่าวอาจช่วยให้การดูแลรักษาผู้ป่วย malignant pleural effusion ดีขึ้น และมีผลแทรกซ้อนจาก unexpandable lung ลดลง

## รายการอ้างอิง

- .1 Chung CL, Chen YC, Chang SC. Effect of repeated thoracenteses on fluid characteristics, cytokines, and fibrinolytic activity in malignant pleural effusion. *Chest*. 2003;.95-1188:(4)123
- .2 Mutsaers SE, Prele CM, Brody AR, Idell S. Pathogenesis of pleural fibrosis. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2004;.40-428:(4)9
- .3 Koenig SJ, Narasimhan M, Mayo PH. Thoracic ultrasonography for the pulmonary specialist. *Chest*. 2011;.41-1332:(5)140
- .4 McLoud TC, Flower CD. Imaging the pleura: sonography, CT, and MR imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1991;.53-1145:(6)156
- .5 Kim OH, Kim WS, Kim MJ, Jung JY, Suh JH. US in the diagnosis of pediatric chest diseases. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2000;.71-653:(3)20
- .6 Antunes G. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax*. 2003;29:(90002)58ii-.38
- .7 American Thoracic S. Management of malignant pleural effusions. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;.2001-1987:(5)162
- .8 Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *The European respiratory journal*. 1997;.54-1648:(7)10
- .9 Rodriguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2012;.8-91:(2)83
- .10 Girdhar A, Shujaat A, Bajwa A. Management of infectious processes of the pleural space: a review. *Pulmonary medicine*. 2012;.2012:816502
- .11 Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, Kehoe ST. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*. 2002;.73-465:(6)4
- .12 Philip-Joët F, Alessi MC, Philip-Joët C, Aillaud M, Barriere JR, Arnaud A, et al. Fibrinolytic and inflammatory processes in pleural effusions. *European Respiratory Journal*. 1995;.6-1352:(8)8



- .13 Kastelik JA. Management of malignant pleural effusion. *Lung*. 2013;165(2):191-75
- .14 Huggins JT, Doelken P, Sahn SA. The unexpandable lung. *F1000 medicine reports*. 2010;2:77
- .15 Prina E, Torres A, Carvalho CR. Lung ultrasound in the evaluation of pleural effusion. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2014;5-1(1):40
- .16 Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *The European respiratory journal*. 2002;15(6):20
- .17 Idell S, Girard W, Koenig KB, McLarty J, Fair DS. Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. *The American review of respiratory disease*. 1991;94-187(1):144
- .18 Hua CC, Chang LC, Chen YC, Chang SC. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions. *Chest*. 1999;115(5):116
- .19 Lee MH, Nahm CH, Choi JW. Thrombin-antithrombin III complex, proinflammatory cytokines, and fibrinolytic indices for assessing the severity of inflammation in pleural effusions. *Annals of clinical and laboratory science*. 2010;40(4):342-7
- .20 Yeh HH, Chang WT, Lu KC, Lai WW, Liu HS, Su WC. Upregulation of tissue factor by activated Stat3 contributes to malignant pleural effusion generation via enhancing tumor metastasis and vascular permeability in lung adenocarcinoma. *PloS one*. 2013;8(9):e75287



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายอมรพันธุ์ วงศ์กาญจนนา

วันเดือนปีเกิด 9 ธันวาคม พ.ศ.2526 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

สถานภาพ โสด

ตำแหน่งทางการศึกษาปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด

สาขาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติการหายใจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

พ.ศ.2545 - 2551 นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2551 - 2552 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช จังหวัดลพบุรี

พ.ศ.2552 - 2554 แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลท่าหลวง จังหวัดลพบุรี

พ.ศ.2554 - 2557 แพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุรศาสตร์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2557 - ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด

สาขาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติการหายใจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ.2551 แพทยศาสตรบัณฑิต

พ.ศ.2557 วุฒิบัตรผู้มีความรู้ความชำนาญประกอบวิชาชีพเวชกรรม

สาขาอายุรศาสตร์

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์