

The Association Between Platelet Counts and the Esophageal Varices among Patients with Cirrhosis in Pranangkla Hospital, Thailand

Wichak Kanchanauthai, M.D.*

Abstract

Background: The most common complication in patients with cirrhosis is the occurrence of esophageal varices which can be diagnosed by endoscopic methods. The possible use of platelet count for the diagnosis of esophageal varices in liver cirrhosis patients has been proposed. Therefore, it would be of great importance to reveal the association between platelet counts and the incidence of esophageal varices in cirrhotic patients.

Objective: To study the association between platelet counts and esophageal varices among cirrhotic patients in the Pranangkla Hospital.

Methods: This retrospective study was conducted at Pranangkla Hospital between October 2021 and September 2022. The sample size was calculated from the proportional estimation formula as 233 cases. Clinical information and laboratory results were collected and analyzed using the Chi-square test, Fisher exact test, and one-way ANOVA, as applicable. Optimal platelet cut-off values and esophageal varices were checked for sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and area under the receiver operating characteristic curve (AUROC).

Results: Of the total 233 patients diagnosed with liver cirrhosis at Pranangkla Hospital, 166 patients had esophageal varices (71.24%); and were further divided into Grade I (57 cases), Grade II (32 cases) and Grade III (77 cases). The correlation analysis found that the occurrence of esophageal varices was significantly associated with platelet count ($p < 0.001$), Patients with cirrhosis and platelets $< 150,000 /\mu\text{L}$ were found to be associated with esophageal varices, (sensitivity = 68.7%), specific (specificity = 64.2%), and with ROC area = 0.664 (95%CI = 0.596 – 0.732), likelihood ratio (+) = 1.92, likelihood ratio (-) = 0.488, positive predictive value = 82.6%, and negative predictive value = 45.3%.

Conclusion: The platelets $<150,000/\mu\text{L}$ in patients with cirrhosis and were found to be associated with esophageal varices. Therefore, it could be used as a predictor of the condition.

Keywords: esophageal varices; cirrhosis; platelets; appropriate cut-off values

*Gastroenterology Unit, Department of Medicine, Pranangklao Hospital, Nonthaburi

Received: February 14, 2023; Revised: March 9, 2023; Accepted: April 10, 2023

ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเกล็ดเลือดและผลการเกิดหลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหาร ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า

วิจักขณ์ กาญจนอุทัย, พ.บ.*

บทคัดย่อ

ความเป็นมา ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคตับแข็ง คือ ภาวะการเกิดเส้นเลือดขดในหลอดเลือดอาหาร (esophageal varices) สามารถค้นพบด้วยวิธีการส่องกล้อง ซึ่งต้องมีการใช้ยาที่มีความเป็นพิษได้ที่จะคัดกรองด้วยการตรวจวัดระดับเกล็ดเลือด ซึ่งเป็นวิธีการตรวจทางการแพทย์ที่ไม่ทำให้ผู้ป่วยได้รับความเจ็บปวดและไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องมือทางการแพทย์ที่ซับซ้อน

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของเกล็ดเลือดต่อการเกิดภาวะเส้นเลือดขดในหลอดเลือดอาหารของผู้ป่วยโรคตับแข็ง ในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง retrospective study ทำการศึกษาค่าเกล็ดเลือด (platelet) ในผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยเป็นโรคตับแข็ง ในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2564 – 30 กันยายน 2565 คำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตรการประมาณค่าสัดส่วนได้จำนวน 233 ราย เก็บข้อมูลตามแบบบันทึกที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลทางคลินิก และข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ วิเคราะห์หาความสัมพันธ์โดยใช้สถิติอนุมาน chi-square test หรือ Fisher exact ในตัวแปรแจกแจงนับและสถิติ one way ANOVA ในตัวแปรเชิงปริมาณ วิเคราะห์หาค่าจุดตัดที่เหมาะสม โดยใช้ diagnostic test แสดงค่าความไว ความจำเพาะ positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio และ area under the receiver operating characteristic curve (AUROC)

ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคตับแข็งในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้าจำนวน 233 ราย มีภาวะหลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหาร จำนวน 166 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.24 โดยแบ่งออกเป็น Grade I จำนวน 57 ราย Grade II จำนวน 32 ราย และ Grade III จำนวน 77 ราย ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ พบว่า การเกิดภาวะหลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหารมีความสัมพันธ์กับจำนวนเกล็ดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) กลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีจำนวนเกล็ดเลือด $< 150,000$ count/ μ L มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดขดในหลอดเลือดอาหารซึ่งมีค่าความไว (sensitivity) = 68.7%, ความจำเพาะ (specificity) = 64.2%, ROC area = 0.664 (95%CI = 0.596 – 0.732), likelihood ratio (+) = 1.92, likelihood ratio (-) = 0.488, positive predictive value = 82.6%, negative predictive value = 45.3%

สรุป ค่าของเกล็ดเลือด $<150,000 /\mu\text{L}$ ในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหาร และสามารถใช้ค่าเกล็ดเลือดเป็นตัวคาดการณ์การเกิดหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยตับแข็งได้

คำสำคัญ : ภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหาร; โรคตับแข็ง; เกล็ดเลือด; ค่าจุดตัดที่เหมาะสม

*หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า จังหวัดนนทบุรี
ได้รับต้นฉบับ: 14 กุมภาพันธ์ 2566; แก้ไขบทความ: 9 มีนาคม 2566; รับลงตีพิมพ์: 10 เมษายน 2566

บทนำ

โรคตับแข็งเป็นโรคตับระยะสุดท้ายของโรคตับหลายชนิดโดยการดำเนินโรคจากการอักเสบเรื้อรังที่เรียกว่าโรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease) เข้าสู่โรคตับแข็งในระยะเริ่มต้นจนถึงโรคตับแข็งระยะสุดท้าย (end-stage liver disease) โดยสาเหตุอาจเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบแบบเรื้อรังและการดื่มแอลกอฮอล์ โรคตับคั่งไขมัน หรือกลุ่มโรค autoimmune liver disease ทั้งนี้ลักษณะทางกายวิภาคที่จำเพาะในโรคตับแข็ง ได้แก่ การสร้างพังผืดในตับที่มากขึ้นจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นการเพิ่มขึ้นของแรงดันเลือดในระบบหลอดเลือดดำพอร์ทัลจากการที่เลือดไหลเวียนเข้าตับลดลง หรือเกิดการทำงานของตับ จนนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต ได้แก่ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารจากเส้นเลือดโป่งพอง (varices) โรคสมองเหตุจากโรคตับ (hepatic encephalopathy) ท้องมาน มะเร็งตับ ตับวาย ไตวาย หรือการติดเชื้อ เป็นต้น⁽¹⁾

โรคตับแข็งเป็นโรคที่มีเปลี่ยนแปลงในลักษณะ dynamic process โดยอาจแบ่งระยะของโรคตามระยะทางคลินิก⁽²⁾ โดยปกติผู้ป่วยอาจมีการดำเนินโรคโดยเฉลี่ย 15 ถึง 20 ปี ภายหลังการวินิจฉัยโรคตับแข็ง⁽³⁾ โดยอาจจำแนกผู้ป่วยโรคตับแข็งได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ โรคตับแข็งระยะ compensated และโรคตับแข็งระยะ decompensated ซึ่งในระยะ decompensated การทำงานของตับจะลดลงอย่างมากจนทำให้ตับไม่สามารถจะทำหน้าที่สำคัญต่างๆ ได้

ส่งผลให้การดำเนินโรคแย่ลงเรื่อยๆ⁽⁴⁾ และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนกับผู้ป่วย ได้แก่ ท้องมาน ดีซ่าน และภาวะหลอดเลือดชดในหลอดอาหาร (esophageal varices)⁽⁵⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า การเกิดหลอดเลือดชดในหลอดอาหารและการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ (decompensated events) เช่น ท้องมาน ภาวะการติดเชื้อแบคทีเรียของสารน้ำในช่องท้อง (spontaneous bacterial peritonitis) ภาวะเส้นเลือดดำโป่งพอง (variceal bleeding) หรือโรคสมองเหตุจากโรคตับ เป็นปัจจัยเสี่ยงในการดำเนินโรคและส่งผลต่อโอกาสในการอยู่รอดของผู้ป่วย โดยจำนวนของ decompensated events ที่เกิดขึ้นหากเกิดหลายภาวะก็จะมีเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น⁽⁵⁾

ผู้ป่วยตับแข็งมีอุบัติการณ์การเกิดเส้นเลือดชดในหลอดอาหารร้อยละ 5-8 ต่อปี และหลอดเลือดชดขนาดเล็กจะขยายตัวใหญ่ขึ้นในอัตราร้อยละ 5-30 ต่อปี มีโอกาสที่จะเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดชดร้อยละ 15 ต่อปี ซึ่งเมื่อเกิดภาวะเลือดออกจากเส้นเลือดชดในหลอดอาหาร ผู้ป่วยจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 15-20⁽⁶⁾ ปัจจัยที่สามารถบ่งบอกถึงโอกาสเกิดเลือดออกจากเส้นเลือดชดในหลอดอาหาร ได้แก่ ขนาดของหลอดเลือดชด สมรรถภาพการทำงานของตับ ประเมินโดยใช้ Child-Pugh Score (CPT score) และการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น พบลักษณะ red color sign บนหลอดเลือดชดในหลอดอาหาร มาตรฐานในการตรวจวินิจฉัยเส้นเลือดชดในหลอดอาหารในปัจจุบันทำโดยการส่องกล้องตรวจทางเดิน

อาหารส่วนต้น แต่ในทางคลินิกพบว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางรังสีวิทยา บางอย่างสามารถบ่งบอกโอกาสตรวจพบเส้นเลือดชอตในหลอดอาหารได้บ่อยขึ้นเมื่อนำผู้ป่วยกลุ่มนี้ มาตรวจส่องกล้องทางเดินอาหาร ได้แก่ ผู้ป่วยที่พบจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 count/ μ L เส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดดำพอร์ทัล ใหญ่กว่า 13 มิลลิเมตร และตรวจพบม้ามโตด้วยการตรวจอัลตราซาวด์⁽⁷⁾ สำหรับการแบ่งระดับการเกิดภาวะเส้นเลือดชอตในหลอดอาหาร (esophageal varices) ตาม The gold standard⁽⁸⁾ ในการวินิจฉัย esophagogastroduodenoscopy (EGD) แบ่งออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ Grade 1 small minimally elevated veins above surface, Grade 2 medium tortuous veins occupying <1/3 of esophageal lumen และ Grade 3 large occupying >1/3 of esophageal lumen

จากการศึกษาความสัมพันธ์ของจำนวนเกล็ดเลือดและผลการเกิดหลอดเลือดชอตในหลอดอาหารจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นในผู้ป่วยโรคตับแข็ง ร่วมกับมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (ระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 150,000 count/ μ L) ค่าของเกล็ดเลือดเป็นค่าความเชื่อมั่นที่มีความแม่นยำสูงในการทำนายการเกิดหลอดเลือดชอตในหลอดอาหารกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีจำนวนเกล็ดเลือดปกติ (สูงกว่า 150,000 count/ μ L) โดยเฉพาะในประเทศที่กำลังพัฒนาขาดงบประมาณ สามารถช่วยลดจำนวนผู้ป่วยในการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเพื่อตรวจคัดกรองได้ พร้อมทั้งลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือด

ออกจากเส้นเลือดชอตในหลอดอาหาร

จากข้อมูลดังกล่าวพบว่า ภาวะแทรกซ้อนที่พบมากในผู้ป่วยโรคตับแข็ง คือภาวะการเกิดเส้นเลือดชอตในหลอดอาหาร (esophageal varices) และจะต้องคัดกรองค้นหาด้วยวิธีการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น ซึ่งมีค่าใช้จ่ายและงบประมาณในการดำเนินการเป็นจำนวนมาก ในผู้ป่วยแต่ละราย จากการศึกษาผู้ป่วยโรคตับแข็งในอียิปต์ พบว่า อัตราการเกิดเส้นเลือดชอตในหลอดอาหารสัมพันธ์กับจำนวนเกล็ดเลือดของผู้ป่วย ดังนั้นเพื่อลดจำนวนผู้ป่วยโรคตับแข็งที่จะต้องเข้ารับการคัดกรองด้วยวิธีการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นเพื่อหาเส้นเลือดชอตในหลอดอาหาร ผู้วิจัยจึงนำเอาระดับเกล็ดเลือดจากการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการซึ่งได้ผลเร็วและมีค่าใช้จ่ายน้อย มากำหนดค่าจุดตัดที่เหมาะสม เพื่อนำเอาค่าจำนวนเกล็ดเลือดในระดับดังกล่าว มาช่วยคัดกรองเบื้องต้นก่อนนำเข้าสู่กระบวนการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น ดังนั้นการศึกษาคครั้งนี้ ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนเกล็ดเลือดและผลการเกิดหลอดเลือดชอตในหลอดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็งของโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า โดยแบ่งระดับการเกิดภาวะเส้นเลือดชอตในหลอดอาหารตามแนวทาง gold standard⁽⁸⁾ แล้วนำผลการศึกษาคครั้งนี้ ไปใช้ในการกำหนดค่าจุดตัดของจำนวนเกล็ดเลือดที่เหมาะสมในการทำนายภาวะแทรกซ้อนเส้นเลือดชอตในหลอดอาหาร เพื่อคัดกรองผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีค่าจำนวนเกล็ดเลือดดังกล่าวเข้ารับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น หากการเกิดเส้นเลือดชอตในหลอดอาหาร ได้อย่างเหมาะสม

เพื่อลดจำนวนค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในกระบวนการ
ส่งกล้องตรวจคัดกรอง

วัสดุและวิธีการ

รูปแบบการวิจัย เป็นการศึกษา
เชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (analytical
retrospective study) ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2564
– 30 กันยายน 2565

ประชากรที่ศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคตับแข็ง
ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า

การกำหนดขนาดของกลุ่มตัวอย่างใน
การศึกษานี้ดำเนินการโดยใช้สูตรประมาณ
ค่าสัดส่วนประชากรกลุ่มเดียว ซึ่งจากงานวิจัยที่
ผ่านมาได้ศึกษาของ Abd-El Salam S และคณะ⁽⁹⁾
ที่พบว่าความสามารถในการทำนายค่าเกล็ดเลือด
 $AUC = 0.62$ กำหนดค่า $error = 0.0624$ ได้ขนาด
ตัวอย่างทั้งสิ้น 233 ราย

วิธีการสุ่มตัวอย่าง นำกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดที่
ได้รับการวินิจฉัยโรคตับแข็ง มาทำการสุ่มอย่างง่าย
โดยเก็บข้อมูล โดยใช้ตารางตัวเลขสุ่มที่สร้างโดย
คอมพิวเตอร์ให้ได้จำนวนตาม sample size
ที่คำนวณไว้ เกณฑ์คัดเข้าผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป
ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคตับแข็ง มีค่าเกล็ด
เลือด ได้รับการส่งกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น
เกณฑ์คัดออกเป็นผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียน
ไม่ครบถ้วน

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

ผู้วิจัยได้ทำการสร้างแบบบันทึกข้อมูล
โดยเก็บข้อมูลทั้งหมดตามแบบสอบถาม ได้แก่
เพศ อายุ โรคประจำตัว สาเหตุของภาวะตับแข็ง

การประเมินความรุนแรงของโรคตับ ภาวะท้องมาน
ระดับภาวะโรคสมองจากโรคตับ โรคกระดูก
การติดตามการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคตับแข็งระดับ
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับโปรตีน
อัลบูมินในเลือด ระดับฮีโมโกลบิน ความเข้มข้น
ของเลือด ค่าการแข็งตัวของเลือด ระดับเอนไซม์ตับ
AST ระดับเอนไซม์ตับ ALT ระดับความเหลือง
บิลิรูบิน ระดับเกล็ดเลือดและระยะของภาวะ
เส้นเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหาร

การพิทักษ์สิทธิและจริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาและ
ได้รับอนุมัติจากจากคณะกรรมการจริยธรรม
การวิจัยในมนุษย์ ของโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า
จังหวัดนนทบุรี เลขที่ PE6605 ลงวันที่ 9 กุมภาพันธ์
พ.ศ.2566

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรม STATA สำหรับประมวล
ผลและวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติพรรณนาข้อมูล
นำเสนอค่าเฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใน
กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ นำเสนอค่ามัธยฐาน ค่า
interquartile range ค่าสูงสุด และค่าต่ำสุด และ
ใช้สถิติอนุมาน chi-square test หรือ Fisher
exact ในตัวแปรแจกแจงนับและสถิติ one-way
ANOVA ในตัวแปรเชิงปริมาณส่วนการเปรียบเทียบ
คะแนนเพื่อดูความแม่นยำและจุดตัดที่เหมาะสม
ใช้ diagnostic test แสดงค่าความไว ความจำเพาะ
positive predictive value (PPV), negative
predictive value (NPV), positive likelihood
ratio, negative likelihood ratio และ area

under the receiver operating characteristic curve (AUROC) โดยอ้างอิงความแม่นยำตาม AUROC

ผลการศึกษา

1. ลักษณะส่วนบุคคล ข้อมูลทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

กลุ่มตัวอย่างทั้ง 233 ราย เป็นผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยด้วยโรคตับแข็งมีภาวะหลอดเลือดขาดในหลอดเลือดอาหารจำนวน 166 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.24 โดยแบ่งออกเป็น Grade I จำนวน 57 ราย Grade II จำนวน 32 ราย และ Grade III จำนวน 77 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 69.96 อายุเฉลี่ย 58.15 ± 12.54 ปี มีโรคประจำตัวร้อยละ 54.08 ส่วนใหญ่เป็นโรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 37.77 รองลงมา เป็นเบาหวาน ร้อยละ 30.90 สาเหตุในการเกิดโรคตับแข็งส่วนใหญ่เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ ร้อยละ 51.93 รองลงมาเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ร้อยละ 24.03 Child classification ส่วนใหญ่อยู่ใน class B ร้อยละ 48.07 hepatic encephalopathy grade ส่วนใหญ่ no encephalopathy ร้อยละ 85.84 รองลงมา Grade 1-2 ร้อยละ 10.73 ส่วนใหญ่ไม่มี ascites ร้อยละ 60.94 รองลงมา มีระดับ mild ร้อยละ 24.89 มี HCC ร้อยละ 12.45 ส่วนใหญ่ albumin-bilirubin

(ALBI) Grade 2 ร้อยละ 46.78 รองลงมา Grade 3 ร้อยละ 37.34 มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (Upper GI Bleeding) ร้อยละ 36.48 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีค่าเฉลี่ยของ Hb 9.60 ± 2.61 gm/dL albumin level เฉลี่ย 3.00 ± 0.75 gm/dL, bilirubin level เฉลี่ย 2.67 ± 3.87 mg/dL, INR เฉลี่ย 1.45 ± 0.77 , AST เฉลี่ย 125.43 ± 312.27 U/L, ALT เฉลี่ย 55.80 ± 129.18 U/L

2. เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยจำแนกตามกลุ่มของ Platelets

ประกอบด้วย Group I (platelets <50,000), Group II (platelets 50,000 to <100,000), Group III (platelets 100,000 to <150,000) และ Group IV (platelets $\geq 150,000$) พบว่า ข้อมูลที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ได้แก่ อายุ การไม่มีโรคประจำตัว การเกิดโรคตับแข็งจากสาเหตุอื่นๆ child classification, upper GI bleeding และ bilirubin level ดังตาราง 1 ส่วนข้อมูลการเกิดภาวะหลอดเลือดขาดในหลอดเลือดอาหาร จำแนกตามกลุ่มของ platelets พบว่า การเกิดภาวะหลอดเลือดขาดในหลอดเลือดอาหารมีความสัมพันธ์กับจำนวนเกล็ดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ดังตาราง 2

ตาราง 1 ข้อมูลคุณลักษณะส่วนบุคคล ข้อมูลทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ จำแนกตามกลุ่ม platelets

All patients (n = 233)	Group I (platelets <50,000) (n=12)	Group II (platelets 50,000 to <100,000) (n=57)	Group III (platelets 100,000 to <150,000) (n=69)	Group IV (platelets ≥150,000) (n=95)	p-value
คุณลักษณะส่วนบุคคล					
เพศ					0.143
- ชาย	11(91.67%)	43(75.44%)	43(62.32%)	66(69.47%)	
- หญิง	1(8.33%)	14(24.56%)	26(37.68%)	29(30.53%)	
อายุ (ปี)	49.67±14.22	56.05±11.77	59.11±12.34	59.79±12.53	0.027*
โรคประจำตัว					
(ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)					
- ไม่มี	10(83.33%)	23(40.35%)	35(50.72%)	39(41.05%)	0.029*
- โรคเบาหวาน	1(8.33%)	20(35.09%)	21(30.43%)	30(31.58%)	0.340
- โรคความดันโลหิตสูง	2(16.67%)	19(33.33%)	26(37.68%)	41(43.16%)	0.270
- โรคไขมันในเลือดสูง	1(8.33%)	6(10.53%)	6(8.70%)	13(13.68%)	0.764
- โรคหัวใจ	0(0.00%)	3(5.26%)	2(2.90%)	1(1.05%)	0.413
- โรคไตเสื่อมเรื้อรัง	0(0.00%)	8(14.04%)	9(13.04%)	26(27.37%)	0.020*
ข้อมูลทางคลินิก					
สาเหตุภาวะตับแข็ง					
(ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)					
- ไวรัสตับอักเสบบี	4(33.33%)	6(10.53%)	11(15.94%)	9(9.47%)	0.097
- ไวรัสตับอักเสบซี	4(33.33%)	10(17.54%)	10(14.49%)	16(16.84%)	0.464
- แอลกอฮอล์	6(50.00%)	35(61.40%)	38(55.07%)	42(44.21%)	0.203
- ออโต้ภูมิ (AIH)	1(8.33%)	2(3.51%)	1(1.45%)	3(3.16%)	0.615
- อื่นๆ	0(0.00%)	7(12.28%)	15(21.74%)	34(35.79%)	0.001*
Child classification					0.015*
- A	1(8.33%)	15(26.32%)	25(36.23%)	39(41.05%)	
- B	5(41.67%)	29(50.88%)	32(46.38%)	46(48.42%)	
- C	6(50.00%)	13(22.81%)	12(17.39%)	10(10.53%)	
Hepatic Encephalopathy					0.113
Grade					
- No	10(83.33%)	44(77.19%)	61(88.41%)	85(89.47%)	
Encephalopathy					
- Grade 1-2	1(8.33%)	8(14.04%)	8(11.59%)	8(8.42%)	
- Grade 3-4	1(8.33%)	5(8.77%)	0(0.00%)	2(2.11%)	

ตาราง 1 ข้อมูลคุณลักษณะส่วนบุคคล ข้อมูลทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ จำแนกตามกลุ่ม platelets (ต่อ)

All patients (n = 233)	Group I (platelets <50,000) (n=12)	Group II (platelets 50,000 to <100,000) (n=57)	Group III (platelets 100,000 to <150,000) (n=69)	Group IV (platelets ≥150,000) (n=95)	p-value
Ascites					0.240
- ไม่มี	6(50.00%)	33(57.89%)	47(68.12%)	56(58.95%)	
- Mild	6(50.00%)	15(26.32%)	15(21.74%)	22(23.16%)	
- Moderate	0(0.00%)	9(15.79%)	7(10.14%)	17(17.89%)	
HCC					0.704
- ไม่มี	10(83.33%)	52(91.23%)	61(88.41%)	81(85.26%)	
- มี	2(16.67%)	5(8.77%)	8(11.59%)	14(14.74%)	
ALBI Grade					0.105
- Grade 1	0(0.00%)	9(15.79%)	8(11.59%)	20(21.05%)	
- Grade 2	6(50.00%)	29(50.88%)	27(39.13%)	47(49.47%)	
- Grade 3	6(50.00%)	19(33.33%)	34(49.28%)	28(29.47%)	
Upper GI Bleeding					0.003*
- ไม่มี	6(50.00%)	28(49.12%)	41(59.42%)	73(76.84%)	
- มี	6(50.00%)	29(50.88%)	28(40.58%)	22(23.16%)	
ผลตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ					
Hb (gm/dL)	10.63±2.44	9.55±2.62	9.35±2.56	9.69±2.68	0.457
Albumin level (gm/dL)	2.85±0.72	2.96±0.66	2.93±0.82	3.11±0.75	0.356
Bilirubin Level (mg/dL)	5.78±6.26	3.10±4.01	2.77±4.11	1.94±2.94	0.007*
INR	1.73±0.45	1.49±0.49	1.50±0.51	1.36±1.03	0.341
AST (U/L)	167.08±156.3	206.53±553.6	111.42±224.5	81.67±111.4	0.108
ALT (U/L)	56.50±54.85	78.75±182.52	46.84±99.08	48.45±115.98	0.489

ตาราง 2 การเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหาร จำแนกตามกลุ่ม platelets

All patients (n = 233)	Group I (platelets <50,000)	Group II (platelets50,000 to <100,000)	Group III (platelets 100,000 to <150,000)	Group IV (platelets≥150,000)	p-value
Esophageal Varices Grading					<0.001*
No EV	1(8.33%)	7(12.28%)	16(23.19%)	43(45.26%)	
Grade I EV	2(16.67%)	14(24.56%)	16(23.19%)	25(26.32%)	
Grade II EV	4(33.33%)	9(15.79%)	13(18.84%)	6(6.32%)	
Grade III EV	5(41.67%)	27(47.37%)	24(34.78%)	21(22.11%)	
Grade IV EV	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	

3. การหาความสัมพันธ์ระหว่าง Child classification กับการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหาร จากผู้ป่วยโรคตับแข็ง จำนวน 233 ราย แบ่งเป็น Child classification A จำนวน 80 ราย B จำนวน 112 ราย และ C จำนวน 41 ราย การวิเคราะห์หาค่าความสัมพันธ์ระหว่าง Child classification กับการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคตับแข็ง พบว่า Child classification มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p=0.006) ดังตาราง 3 และจากการหาความสัมพันธ์ระหว่าง Child classification กับขนาดการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหารระดับ large EV (Grade III) พบว่า Child classification มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหารระดับ large EV (Grade III) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (p<0.001) ดังตาราง 4

ตาราง 3 ความสัมพันธ์ระหว่าง Child classification กับการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหาร

Child classification	No EV (n = 67)	Positive for EV (n = 166)
A	30	50
B	33	79
C	4	37
χ^2	10.24	
p-value	0.006	

ตาราง 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง Child classification กับขนาดการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหารระดับ large EV (Grade III)

Child classification	No EV (n = 67)	Large EV (Grade III) (n = 77)
A	30	14
B	33	44
C	4	19
χ^2	16.56	
p-value	<0.001	

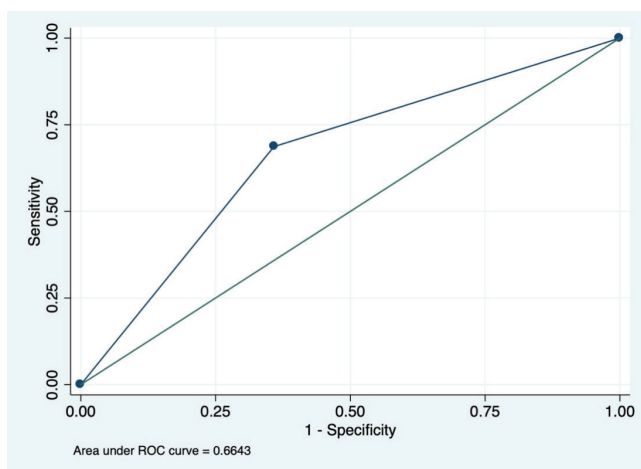
4. การประเมินจุดตัดที่เหมาะสมของวิธี การทดสอบด้วยกราฟ ROC

การประเมินวิธีการทดสอบภาวะการเกิดหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหารของผู้ป่วยตับแข็ง ด้วยจำนวนเกล็ดเลือด พบว่าระดับของเกล็ดเลือดที่มีจุดตัดที่เหมาะสม ได้แก่ platelets <150,000 count/ μ L ซึ่งมีความไว (sensitivity) = 68.7%, ความจำเพาะ (specificity) = 64.2%, ROC area = 0.664 (95%CI = 0.596 – 0.732), likelihood ratio (+) = 1.92, likelihood ratio (-) = 0.488,

positive predictive value = 82.6%, negative predictive value = 45.3% ดังตาราง 5 และภาพ 1 สำหรับการทดสอบระดับ platelets <150,000 count/mL กับขนาดการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหารระดับ large EV (Grade III) พบว่ามีความไว (sensitivity) = 72.7%, ความจำเพาะ (specificity) = 64.2%, ROC area = 0.685 (95%CI = 0.608 – 0.761), likelihood ratio (+) = 2.03, likelihood ratio (-) = 0.425, positive predictive value = 70.0%, negative predictive value = 67.2% ดังตาราง 6 และภาพ 2

ตาราง 5 ผลการทดสอบเมื่อจุดตัดระดับ platelets <150,000 count/ μ L

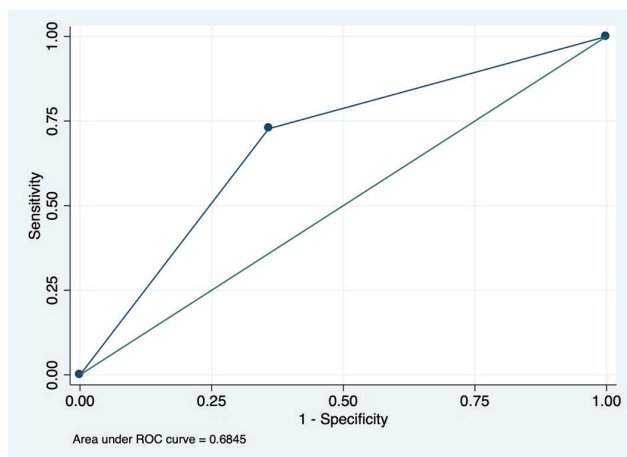
ระดับ platelets (count/ μ L)	No EV (n = 67)	Positive for EV (n = 166)
<150,000	24	114
$\geq$ 150,000	43	52
χ^2	21.34	
p-value	<0.001	



ภาพ 1 ROC curve สำหรับค่าจุดตัดที่เหมาะสมของ platelets <150,000 Count/ μ L สำหรับการทดสอบการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหาร ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

ตาราง 6 ผลการทดสอบเมื่อจุดตัดระดับ platelets <150,000 count/ μ L กับขนาดการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหารระดับ large EV (Grade III)

ระดับ platelets (count/ μ L)	No EV (n = 67)	Large EV (Grade III) (n = 77)
<150,000	24	56
$\geq$ 150,000	43	21
χ^2	21.34	
p-value	<0.001	



ภาพ 2 ROC curve สำหรับค่าจุดตัดที่เหมาะสมของ platelets <150,000 count/ μ L สำหรับการทดสอบการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดอาหารระดับ Large EV (Grade III) ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง

วิจารณ์

ภาวะเส้นเลือดขอดในหลอดอาหาร (esophageal varices) เป็นการขยายตัวของหลอดเลือดดำที่อยู่ชั้นใต้ผิว (sub-mucosal) บริเวณตอนล่างของหนึ่งในสามของหลอดอาหาร⁽¹⁰⁾ มักเป็นผลมาจากความดันเลือดสูงในระบบหลอดเลือดดำของตับ ซึ่งพบบ่อยในโรคตับแข็ง ผู้ที่มีเส้นเลือดขอดในหลอดอาหารมีแนวโน้มที่จะเลือดออกรุนแรง ซึ่งถ้าไม่ได้รับการรักษาก็อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต เส้นเลือดขอดในหลอดอาหารมักวินิจฉัยโดยการส่องตรวจด้วยกล้อง (esophagogastroduodenoscopy) ความลึกของเส้นเลือดขอดในหลอดอาหารของผู้ป่วยตับแข็งประมาณร้อยละ 30-40 และพบเส้นเลือดขอดในหลอดอาหารได้สูงขึ้นถึงร้อยละ 60 ในผู้ป่วย decompensated cirrhosis โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี hepatic venous pressure gradient มากกว่า 10 มม.ปรอท จะเป็นปัจจัยสำคัญทำให้เกิดเส้นเลือดขอดในหลอดอาหาร ผู้ป่วยตับแข็งมีอุบัติการณ์การเกิดเส้นเลือดขอดในหลอดอาหารร้อยละ 5-8 ต่อปี และหลอดเลือดขนาดเล็กจะขยายตัวใหญ่ขึ้นในอัตราร้อยละ 5-30 ต่อปี มีโอกาสที่จะเกิดเลือดออกจากหลอดเลือดร้อยละ 15 ต่อปี เมื่อเกิดภาวะเลือดออกจากเส้นเลือดขอดในหลอดอาหาร ผู้ป่วยจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 15-20⁽⁶⁾ ซึ่งจากการศึกษาในครั้งนี้ได้ศึกษาผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยด้วยโรคตับแข็งในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้าจำนวนทั้งหมด 233 ราย มีภาวะหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารจำนวน 166 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.24 โดยแบ่งออกเป็น Grade I

จำนวน 57 ราย Grade II จำนวน 32 ราย และ Grade III จำนวน 77 ราย ซึ่งใกล้เคียงกับ Romcea AA และคณะ⁽¹¹⁾ ที่ศึกษาผู้ป่วยตับแข็ง 1,284 ราย พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 73 มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน และการศึกษาของ Abd-Elsalam S และคณะ⁽⁹⁾ ซึ่งศึกษาความสัมพันธ์ของจำนวนเกล็ดเลือดและผลการส่องกล้องของผู้ป่วยโรคตับแข็งในอียิปต์ พบว่า มีอัตราการเกิดเส้นเลือดขอดในหลอดอาหารสัมพันธ์กับเกล็ดเลือดของผู้ป่วยที่มากกว่า 150,000 count/ μ L และการเกิดพังผืดในตับร้อยละ 79.09

ปัจจัยที่สามารถบ่งบอกถึงโอกาสเกิดเลือดออกจากเส้นเลือดขอดในหลอดอาหาร ได้แก่ ขนาดของหลอดเลือดขอด สมรรถภาพการทำงานของตับประเมิน โดยใช้ CPT score และส่องกล้องหลอดอาหารพบลักษณะ red color sign บนหลอดเลือดขอดมาตรฐานในการตรวจวินิจฉัยเส้นเลือดขอด ในหลอดอาหารในปัจจุบันทำโดยการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนต้น แต่ในทางคลินิกพบว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการตรวจทางรังสีวิทยาบางอย่างสามารถบ่งบอกโอกาสตรวจพบเส้นเลือดขอดในหลอดอาหารได้บ่อยขึ้นเมื่อนำผู้ป่วยกลุ่มนี้มาตรวจส่องกล้องทางเดินอาหาร ได้แก่ ผู้ป่วยที่พบจำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/ลบ.มม.⁽⁷⁾ ซึ่งในการศึกษานี้ การประเมินวิธีการทดสอบภาวะการเกิดหลอดเลือดขอดในหลอดอาหารของผู้ป่วยตับแข็งด้วยจำนวนเกล็ดเลือด พบว่า ระดับของเกล็ดเลือดที่มีจุดตัดที่เหมาะสม ได้แก่ platelets <150,000 count/ μ L ซึ่งมีค่าความไว = 68.7%, ความจำเพาะ = 64.2%, ROC area = 0.664

(95%CI = 0.596 – 0.732), Likelihood ratio (+) = 1.92, Likelihood ratio (-) = 0.488, positive predictive value = 82.6%, negative predictive value = 45.3% ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Abd-El salam S และคณะ ค่าของเกล็ดเลือดเป็นค่าความเชื่อมั่น มีความแม่นยำสูงในการทำนายการเกิดเส้นเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็ง⁽⁹⁾

จำนวนเกล็ดเลือดปกติที่ $\geq 150,000$ count/ μ L มีประโยชน์ในการพิจารณาว่าไม่มี EV อย่างไรก็ตามการคำนวณต้องใช้สมการทางคณิตศาสตร์ทางการแพทย์ซึ่งมีปัจจัยจำนวนมากที่จะช่วยทำนายการเกิด EV ได้ ดังนั้นการนับเกล็ดเลือดเป็นวิธีหนึ่งที่ยง่ายและมีประโยชน์ ข้อจำกัดอย่างหนึ่งของการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์อย่างไรก็ตามสะท้อนให้เห็นถึงความชุกของการดื่มแอลกอฮอล์ในประเทศไทยที่สูง

เอกสารอ้างอิง

1. ศักรินทร์ จีรพงศ์ธร. Stage and natural history of cirrhosis. กรุงเทพฯ : สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย; 2561.
2. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. Hepatology 2010;51(4):1445-9.
3. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005;115(2):209-18.
4. Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. Curr Gastroenterol Rep 2013;15(2):308.
5. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. Aliment Pharmacol Ther 2014;39(10):1180-93.

สรุป

ค่าของเกล็ดเลือดเป็นค่าความเชื่อมั่น มีความแม่นยำสูงในการทำนายการเกิดเส้นเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็ง โดยพบว่าจำนวนเกล็ดเลือด $< 150,000$ count/ μ L มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ และน่าจะใช้เป็นตัวคาดการณ์ในการเกิดหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งได้

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ แพทย์หญิงนิชาภา สวัสดิ์กานนท์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ที่ให้โอกาสและอนุญาตให้ดำเนินการเก็บข้อมูล และเผยแพร่ผลงานวิจัยในครั้งนี้ หัวหน้ากลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ที่ให้โอกาสและอนุญาตให้ดำเนินการเก็บข้อมูลวิจัยในครั้งนี้ นายศิริชน จิตร์วิภาค และนางสาวพชร อมลวรรณ ที่มีส่วนในการร่วมเก็บข้อมูลวิจัยในครั้งนี้จนสำเร็จลุล่วง

6. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353(21):2254-61.
7. พูลชัย จรัสเจริญวิทยา, วันรัชดา คัชมาตย์, ณสิกาญจน์ อังคเศกวินัย, ไกรวิพร เกียรติสุนทร, บรรณาธิการ. *อายุรศาสตร์ทันยุค 2558 : update in internal medicine 2015 : best practice in internal medicine*. กรุงเทพฯ : คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล; 2558.
8. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46(3):922-38.
9. Abd-Elsalam S, Habba E, Elkhawany W, Tawfeek S, Elbatea H, El-Kalla F, et al. Correlation of platelets count with endoscopic findings in a cohort of Egyptian patients with liver cirrhosis. *Medicine* 2016;95(23):e3853.
10. Rubin R, Strayer DS, Rubin E. Rubin's pathology: clinicopathologic foundations of medicine. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
11. Romcea AA, Tanțău M, Seicean A, Pascu O. The etiology of upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Clujul Med* 2013;86(1):21-3.