



การศึกษาหาความชุกของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยที่มีอาการแทรกซ้อนจากตับแข็งในวชิรพยาบาล

ชาญยุทธ บัณฑิตวัฒนาวงศ์ พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา^{1*}

พันธ์พันธุ์ สุริยะธนาภาส พ.บ.¹

ชญานี เศรษฐปราโมทย์ สพ.บ.²

¹ ภาควิชาอายุรศาสตร์ หน่วยงานมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

² ภาควิชาพยาธิวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

*ผู้ติดต่อ, อีเมล: chanyootmd@gmail.com

Vajira Med J. 2019; 63(5) : 305-14

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2019.xx>

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อหาความชุกของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งที่เข้ารับการรักษาด้วยอาการแทรกซ้อนจากตับแข็ง และหาปัจจัยอิสระที่เป็นตัวทำนายภาวะขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วิธีดำเนินการวิจัย: ผู้วิจัยทำการคัดเลือกผู้ป่วยตับแข็งทุกรายที่นอนโรงพยาบาลด้วยอาการแทรกซ้อนจากตับแข็ง ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม 2560 ถึง 31 ตุลาคม 2560 ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินบี 1 เสริมจะได้รับการคัดออก หลังจากนั้นทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจ Complete blood count, liver function test, gamma-GT, PT-INR, และระดับน้ำตาลในเลือด (Random plasma glucose) วิเคราะห์ประสิทธิภาพของ erythrocyte transketolase activity (aETK) ผู้ป่วยได้รับการประเมินภาวะทุพโภชนาการโดย Subjective global assessment (SGA) และทำการจำแนกผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของตับแข็งโดย Child-Turcotte-Pugh system (CTP)

ผลการวิจัย: จากการรวบรวมข้อมูลได้ผู้ป่วยทั้งหมด 76 คน พบว่าความชุกของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็ง เท่ากับร้อยละ 13.2 โดยเป็นผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 1 ที่มีภาวะตับแข็งจากแอลกอฮอล์ จำนวน 5 คน (ร้อยละ 50) จากไขมันสะสมคั่งในตับ (NASH) 3 คน (ร้อยละ 30) จากไวรัสตับอักเสบบี 1 คน (ร้อยละ 10) และจากไวรัสตับอักเสบซี 1 คน (ร้อยละ 10) AST:ALT ratio ≥ 2 เป็นปัจจัยอิสระเพียงปัจจัยเดียวที่มีผลต่อการขาดวิตามินบี 1

สรุป: ความชุกของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งไม่มากนัก จึงไม่แนะนำให้มีการบำบัดทดแทนวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็ง โดยไม่มีการตรวจหาภาวะขาดวิตามินบี 1 ก่อน AST:ALT ratio ≥ 2 เป็นปัจจัยที่เป็นตัวทำนายภาวะขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งซึ่งต้องการการศึกษาต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ: การขาดวิตามินบี 1, ความชุก, ตับแข็ง



Prevalence of Thiamine Deficiency in Cirrhotic Patients Admitted to Vajira Hospital due to Cirrhotic Complications

Chanyoot Bandidwattanawong MD^{1*}

Phanthaphan Sureeyathanaphat MD¹

Chayanee Setthapramote, DVM²

¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

² Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author, email address: chanyootmd@gmail.com

Vajira Med J. 2019; 63(5) : 305-14

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2019.xx>

Abstract

Objective: To study the prevalence and associated factors of thiamine deficiency in liver cirrhotic patients, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

Methods: Patients with cirrhosis from various causes who were admitted to Vajira Hospital during July 1, 2017 to October 31, 2017 due to any cirrhotic complications were enrolled. Patients who had already received vitamin B1 supplementation were excluded. Blood were collected for complete blood count, liver function testing, gamma-GT level, PT-INR, and random plasma glucose. Vitamin B1 status was determined by coefficient of erythrocyte transketolase activity (aETK) method. Subjective global assessment (SGA) was used to determine nutritional status. All patients were classified with Child-Turcotte-Pugh system to determine the degree of cirrhosis. Primary objective was the prevalence of vitamin B1 deficiency in cirrhotic patients. Secondary outcome was the independent factor predicting the likelihood of vitamin B1 deficiency in such patients.

Results: There were seventy-six eligible patients. Only ten patients (13.2%) were determined to have vitamin B1 deficiency by coefficient of erythrocyte transketolase activity (aETK) method. Five of them had pre-existing alcoholic cirrhosis (50%), three had NASH (30%), one had chronic hepatitis B (10%) and one had chronic hepatitis C (10%). AST:ALT ratio ≥ 2 was the only independent predicting factor associated with vitamin B1 deficiency in these patients.

Conclusion: Vitamin B1 deficiency is not common among patients with liver cirrhosis. Routine vitamin B1 replacement/supplementation is not recommended in such patients. Determination of aETK, vitamin B1 status prior to replacement/supplementation is suggested. AST:ALT ratio ≥ 2 is likely a predictive factor of vitamin B1 deficiency among the cirrhotic patients. Prospective studies to validate this factor are advocated.

Keywords: Thiamine deficiency, prevalence, cirrhosis

บทนำ

ตับแข็งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของผู้ป่วยเขตเมืองของประเทศไทย ภาวะขาดวิตามินบี 1 (Thiamine deficiency) พบได้บ่อยในผู้ป่วยตับแข็งโดยเฉพาะตับแข็งจากการดื่มสุรา สาเหตุของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งเชื่อว่าเกิดจากการลดการสะสมของวิตามินบี 1 ในตับ ภาวะทุพโภชนาการจากความอยากอาหารที่ลดลงและแอลกอฮอล์มีผลลดการดูดซึมของวิตามินบี 1 ในลำไส้¹⁻³

วิตามินบี 1 เป็นวิตามินที่ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ร่วมในขบวนการเผาผลาญกลูโคสในร่างกาย โดยตับเป็นอวัยวะหลักในการเปลี่ยนวิตามินบี 1 ให้เป็น Thiamine pyrophosphate ซึ่งเป็น active form ของวิตามินบี 1 ผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินบี 1 ระยะแรกอาจไม่แสดงอาการ อาการและอาการแสดงมักสัมพันธ์กับการขาดวิตามินอย่างรุนแรง การขาดวิตามินบี 1 ส่งผลให้มีการทำลายของเซลล์ประสาทและกล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติ จึงทำให้มีลักษณะการสำแดงอาการได้ 3 รูปแบบ ได้แก่ Dry beriberi (ภาวะปลายประสาทอักเสบ) และ Wet beriberi (ภาวะหัวใจล้มเหลว) และ Wernicke encephalopathy (พยาธิสภาพในสมองจากเซลล์ประสาทถูกทำลาย) และหากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีผู้ป่วยจะเป็น Korsakoff syndrome ซึ่งเป็นภาวะสมองเสื่อมอย่างถาวร อย่างไรก็ตามงานวิจัยก่อนหน้านี้ มีการศึกษาความชุกของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งไม่มากนัก ทำให้ไม่ทราบความชุกของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งแน่ชัด ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มาโรงพยาบาลด้วยอาการแทรกซ้อนมักได้รับการรักษาด้วยการให้วิตามินบี 1 ทดแทนในทันทีโดยไม่ได้มีการตรวจวัดระดับของวิตามินบี 1 ในเลือดในผู้ป่วยดังกล่าวก่อน นอกจากนี้ในเวชปฏิบัติมักให้การบำบัดทดแทนในระยะเวลายาว ๆ โดยไม่มีการติดตาม จึงไม่มีหลักฐานประจักษ์ว่ามีความจำเป็นต้องให้วิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งทุกรายหรือไม่ และควรให้ไปนานเพียงใดจึงจะป้องกันอาการแทรกซ้อนจากการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยเหล่านั้นได้ ดังนั้นการศึกษานี้ จึงต้องการหาความชุกของภาวะขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาลด้วยอาการแทรกซ้อนจากตับแข็งเพื่อหาความชุกของการขาดวิตามินบี 1 และปัจจัยที่ใช้ในการทำนายภาวะขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

วิธีตรวจวัดภาวะขาดวิตามินบี 1 มีหลายวิธีในปัจจุบัน

การวัด Total Thiamine, Free Thiamine (T), Thiamine monophosphate (TMP), Thiamine diphosphate (TDP) และ Thiamine triphosphate (TTP) ด้วยวิธี High-performance liquid chromatography (HPLC) เป็นการวัดภาวะขาดวิตามินบี 1 โดยตรงและมี Sensitivity และ Specificity สูง^{4,5} แต่ไม่สามารถทำได้ในทุกห้องปฏิบัติการ และมีค่าใช้จ่ายสูงเมื่อเทียบกับการวัดโดยวิธีหาสัมประสิทธิ์ของ erythrocyte transketolase activity (aETK) ซึ่งเป็นวิธีที่ตรวจภาวะขาดวิตามินบี 1 โดยอ้อม หลักการ คือ ทำการวัดการทำงานของเอนไซม์ Transketolase ก่อนและหลังการให้ Thiamine pyrophosphate (TPP) ซึ่งเป็น Coenzyme ของ Transketolase enzyme ในขบวนการ Pentose phosphate pathway ผู้วิจัยจึงเลือกทำการตรวจวัดระดับวิตามินบี 1 โดยวิธีหาสัมประสิทธิ์ของ erythrocyte transketolase activity (aETK) ซึ่งสามารถส่งตรวจได้ไม่ยุ่งยาก และค่าใช้จ่ายไม่สูง ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาหาความชุกของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการแทรกซ้อนจากตับแข็งและเพื่อหาปัจจัยที่เป็นตัวทำนายภาวะขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการแทรกซ้อนจากตับแข็ง

วิธีดำเนินการวิจัย

เป็นการศึกษาโดยการสังเกตเชิงพรรณนา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่งแบบตัดขวาง (Cross-sectional descriptive study) โดยเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับแข็งที่เข้ารับการรักษาด้วยภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็งแบบผู้ป่วยในของคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม ถึง 31 ตุลาคม 2560

เกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับแข็งทั้งแบบ Compensated และ Decompensated⁶ และมีอายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป

เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินบีเสริมอยู่หรือได้รับวิตามินบี 1 ไปแล้วก่อนการศึกษาการคำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตรการประมาณขนาดตัวอย่างสำหรับค่าสัดส่วน

$$n = Z^2_{\alpha/2} * p(1-p) / d^2$$

โดยที่ n = ขนาดตัวอย่าง; α = Type - I error = 0.05; p = 0.216 (21.6%)

ซึ่งคือความชุก (Prevalence) ของภาวะขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งอ้างอิงจากรายงานการวิจัยของ Lévy S et al.⁷; $d = 0.10$ (ขนาดความแตกต่างที่คาดว่าจะพบหรือค่าความเคลื่อนสมบูรณระหว่างค่าสถิติที่เบี่ยงเบนออกจากค่าพารามิเตอร์) และ $Z =$ ค่าสถิติมาตรฐานภายใต้โค้งปกติเมื่อทดสอบแบบสองด้าน (two-sided test) จะได้ว่า

$$Z_{\alpha/2} = 1.96$$

เมื่อแทนค่าตัวแปรในสูตรจะได้

$$n = (1.96)^2 \times 0.216(1-0.216) / (0.10)^2 = 65.06$$

(อนุมานว่า 66 ราย)

และเมื่อทำการปรับขนาดตัวอย่างเพื่อป้องกันการสูญหายจากการติดตาม (Drop-out rate)

$n_{adj} = n/1-R$ โดยที่ $n =$ ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากสูตรคำนวณขนาดตัวอย่าง = 66 ราย

$n_{adj} =$ ขนาดตัวอย่างที่ปรับแล้ว $R =$ สัดส่วนการสูญหายจากการติดตาม = 0.05 (5%)

แทนค่าในสูตร จะได้

$n_{adj} = 66 / 1-0.05 = 69.47 \sim 70$ ดังนั้นจะได้ขนาดตัวอย่าง 70 ราย

วิธีการวิจัย

เมื่อผู้วิจัยได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลแล้ว ผู้วิจัยจึงทำการขอคำยินยอมจากผู้ป่วยโดยให้ผู้ป่วยลงลายมือชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมการวิจัยก่อนทำการเก็บข้อมูล หลังจากนั้นจึงทำการเก็บเลือดเพื่อส่งตรวจหาสัมประสิทธิ์ของ erythrocyte transketolase activity (aETK) ผู้วิจัยทำการเก็บตัวแปรอื่น ๆ ได้แก่ Serum albumin, Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT), Gamma-glutamyl transferase (GGT), Alkaline phosphatase (ALP), Total bilirubin (TB), ระดับน้ำตาลในเลือด (Random plasma glucose), Prothrombin time (PT), International normalized ratio (INR) และ Lymphocyte count ผู้ป่วยทุกรายได้รับการประเมินภาวะทุพโภชนาการโดยแบบ Subjective global assessment⁸ ระดับความรุนแรงของโรคตับแข็ง ประเมินโดย Child-Turcotte-Pugh Scoring System⁹

นิยามตัวแปร

- ภาวะขาดวิตามินบี 1: ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ erythrocyte transketolase activity (aETK) มีค่ามากกว่า 1.25^{10} หรือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีอาการและอาการแสดงของการขาดวิตามินบี 1 ได้แก่ Beriberi, Wernicke encephalopathy (ตาม Caine criteria¹¹) หรือ Korsakoff syndrome

- ระดับน้ำตาลในเลือด: ใช้ระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับของผู้ป่วย (Random plasma glucose)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

- ข้อมูลเชิงปริมาณที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องและมีการกระจายตัวแบบโค้งปกติ (Normal distribution) ได้แก่ อายุ Serum albumin นำเสนอโดยใช้ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD) ตัวแปรต่อเนื่องที่มีการกระจายตัวแบบเบ้ (Skewed distribution) ได้แก่ ค่า AST, ALT, ALP, GGT, Random plasma glucose และ Lymphocyte count นำเสนอโดยใช้ค่ามัธยฐานและค่าพิสัยควอไทล์ (Median and interquartile range)

- ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ, Child-Turcotte-Pugh classification, Nutritional status (SGA) นำเสนอโดยแจกแจงความถี่และร้อยละ

- การวิเคราะห์ค่าความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ใช้ในการทำนายการขาดวิตามินบี 1 ผู้วิจัยจะวิเคราะห์ข้อมูลเชิงเต็ยวนำเสนอในรูปแบบค่าสัดส่วนความเสี่ยง (Odds Ratio หรือ OR) ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence Interval หรือ 95%CI) ระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$ แล้วจึงหาปัจจัยอิสระด้วยวิธี binary logistic regression analysis

- งานวิจัยนี้ใช้โปรแกรมสถิติประยุกต์ SPSS version 23

ผลการวิจัย

ผู้วิจัยคัดเลือกผู้ป่วยที่ตรงกับเกณฑ์การศึกษาได้ทั้งสิ้น 76 คน ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยส่วนใหญ่ เป็นเพศชาย จำนวน 51 คน (ร้อยละ 67.1) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 61.5 ปี เมื่อจำแนกผู้ป่วยตามสาเหตุของภาวะตับแข็งพบว่าเป็นผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์อย่างเดียวจำนวน 14 คน

(ร้อยละ 18.4) แอลกอฮอล์ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 9 คน (ร้อยละ 11.8) แอลกอฮอล์ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 4 คน (ร้อยละ 5.3) ไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 19 คน (ร้อยละ 25) ไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 8 คน (ร้อยละ 10.5) และตับแข็งจากไขมันสะสมคั่งในตับ (NASH) 22 คน (ร้อยละ 29) เมื่อจำแนกตามความรุนแรงของโรคตับแข็งตาม Child-Turcotte-Pugh (CTP) พบว่าส่วนใหญ่เป็น CTP B จำนวน 40 คน (ร้อยละ 52.6)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีภาวะทุพโภชนาการเล็กน้อยถึงปานกลาง จำนวน 42 คน (ร้อยละ 55.3) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาอนโรงพยาบาลด้วยอาการแทรกซ้อนของตับแข็ง คือ Hepatocellular carcinoma รองลงมา คือ Esophageal/gastric variceal bleeding และอื่น ๆ ได้แก่ Hepatic encephalopathy, Spontaneous bacterial peritonitis, Hepato-renal syndrome (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1:

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมศึกษา

ตัวแปร	จำนวน = 76 คน (ร้อยละ)
อายุ (ปี) mean±SD	61.5±13.56
เพศ จำนวน(ร้อยละ)	
ชาย	51 (67.1)
หญิง	25 (32.9)
สาเหตุของตับแข็ง จำนวน(ร้อยละ)	
แอลกอฮอล์	14 (18.4)
แอลกอฮอล์ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี	9 (11.8)
แอลกอฮอล์ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี	4 (5.3)
ไวรัสตับอักเสบบี	19 (25.0)
ไวรัสตับอักเสบบี	8 (10.5)
ไขมันสะสมคั่งในตับ (NASH)	22 (29.0)
CTP N(%)	
A	18 (23.7)
B	40 (52.6)
C	18 (23.7)
Serum albumin (g/dL) mean±SD	2.47±0.63
Nutritional status by SGA จำนวน(ร้อยละ)	
A	20 (26.3)
B	42 (55.3)
C	14 (18.4)
AST (U/L) (median (IQR))	68 (36-167)
ALT (U/L) (median (IQR))	35 (33-86)
ALP (U/L) (median (IQR))	136 (109-195)
GGT (U/L) (median (IQR))	193 (105-237)
Random plasma glucose (mg/dL) (median (IQR))	140 (105-155)
Lymphocyte count (cell/μL) (median (IQR))	991 (649-1149)

ตารางที่ 1:

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมศึกษา (ต่อ)

ตัวแปร	จำนวน = 76 คน (ร้อยละ)
อาการแทรกซ้อนที่ทำให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาล (จำนวน)*	
Hepatic encephalopathy	12
Esophageal/gastric variceal bleeding	21
Hepatocellular carcinoma	26
Spontaneous bacterial peritonitis	10
Hepatorenal syndrome	2
อื่นๆ	17

* ผู้ป่วยบางรายมีอาการแทรกซ้อนมากกว่า 1 อาการ

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในวชิรพยาบาลด้วยอาการแทรกซ้อนจากตับแข็งทั้งหมด 76 คน มีผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินบี 1 ทั้งสิ้นเพียง 10 ราย ความชุกการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็ง จึงเท่ากับร้อยละ 13.2 ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีอาการและอาการแสดงของ Wernicke encephalopathy ตาม Caine criteria 1997 หรืออาการของภาวะขาดวิตามินบี 1 (ทั้ง Dry และ Wet beriberi) เมื่อวิเคราะห์แยกตามสาเหตุของตับแข็งพบว่าผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 1 ที่มีภาวะตับแข็งจากแอลกอฮอล์ จำนวน 5 คน (ไม่พบการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์ร่วมกับตับอักเสบจากไวรัส) ผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 1 ที่มีภาวะตับแข็งจากไขมันสะสมคั่งในตับ 3 คน ผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 1 ที่มีภาวะตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบซี 1 คน และผู้ป่วยที่ขาดวิตามินบี 1 ที่มีภาวะตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี 1 คน

จากการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยวเพื่อหาปัจจัยที่เป็นตัวทำนายการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งพบว่า AST:ALT ≥ 2 เป็นปัจจัยเดียวที่เป็นตัวทำนายภาวะขาดวิตามินบี 1 (Odds ratio 5.43, 95% CI 1.07-27.56, p-value 0.04) ส่วนปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ สาเหตุ (แบ่งเป็น Alcohol และ non-alcohol related), อายุ, เพศ, Child-Turgot-Pugh, ภาวะทุพโภชนาการ (SGA), Serum albumin, AST, ALT, ALP, GGT, random plasma glucose และ lymphocyte count ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็ง (ตารางที่ 2)

วิจารณ์

จากผลการศึกษาค้นคว้าหาความชุกของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งที่เข้ารับการรักษาด้วยภาวะแทรกซ้อนที่วชิรพยาบาล ผู้วิจัยพบว่าความชุกของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งเท่ากับร้อยละ 13.2 เท่านั้น ผลการศึกษานี้พบว่าสอดคล้องกับการศึกษาของ Levy S et al.⁷ ที่พบว่าร้อยละ 21.9 ของผู้ป่วยตับแข็งมีภาวะขาดวิตามินบี 1 และผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์มีความชุกของการขาดวิตามินบี 1 ใกล้เคียงกับตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบี (ร้อยละ 25 และร้อยละ 19 ตามลำดับ) แต่ผลการศึกษานี้ไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Dancy M et al.¹² ที่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของภาวะขาดวิตามินบี 1 ระหว่างกลุ่มที่เป็น Alcoholic liver disease และ Non-alcoholic liver disease และพบว่าในกลุ่ม Alcoholic liver disease มีภาวะขาดวิตามินบี 1 เพียงร้อยละ 8.7 ความชุกที่แตกต่างกันอาจเนื่องมาจากวิธีวัดระดับวิตามินบี 1 ที่แตกต่างกัน กล่าวคือการศึกษาของ Dancy M et al.¹² ใช้วิธีการวัด Thiamine, Thiamine monophosphate, และ Thiamine pyrophosphate ด้วยวิธี Ion exchange chromatography ในขณะที่ Levy S, et al. ใช้วิธี High-performance liquid chromatography นอกจากนี้ผลการศึกษาของ Rossouw JE et al.¹³ พบอุบัติการณ์ของการขาดวิตามินบี 1 ถึงร้อยละ 58 ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังและอุบัติการณ์ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่นซึ่งสอดคล้องการผลการศึกษาของผู้วิจัย การศึกษาของ Rossouw JE et al. ตรวจค่าวิตามินบี 1 ด้วยวิธี aETK เช่นเดียวกับผู้วิจัย

ตารางที่ 2:

แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่มีผลต่อการขาดวิตามินบี 1

ตัวแปร	ภาวะขาดวิตามินบี 1			p-value	
	ใช่	ไม่ใช่	Odds Ratio		
สาเหตุ					
Non-alcohol	5 (10.2%)	44 (88.8%)	1	Reference	0.31
Alcohol	5 (18.5%)	22 (81.5%)	2	(0.52-7.65)	
อายุ (ปี)					
≥65	2 (7.4%)	25 (92.6%)	1	Reference	0.280
<65	8 (16.3%)	41 (83.7%)	2.44	(0.50-12.41)	
เพศ					
ชาย	6 (11.8%)	45 (88.2%)	1	Reference	0.609
หญิง	4 (16.0%)	21 (84.0%)	1.43	(0.36-5.61)	
CTP					
A	4 (22.2%)	14 (77.8%)	1	Reference	0.203
B and C	6 (10.3%)	52 (89.7%)	0.40	(0.61-10.00)	
Albumin (g/dL)					
≥3 g/dl	1 (6.3%)	15 (93.7%)	1	Reference	0.370
<3 g/dl	9 (15.0%)	51 (85.0%)	2.65	(0.31-22.61)	
SGA					
A	2 (10.0%)	18 (90.0%)	1	Reference	0.628
B and C	8 (14.3%)	48 (85.7%)	1.50	(0.29-7.74)	
AST : ALT ratio					
<2	2 (5.0%)	38 (95.0%)	1	Reference	0.040
≥2	8 (22.2%)	28 (77.8%)	5.43	(1.07-27.56)	
ALP (U/L)					
<120	4 (16.0%)	21 (84.0%)	1	Reference	0.609
≥120	6 (11.8%)	45 (88.2%)	0.70	(0.18-2.75)	
Random plasma glucose (mg/dL)					
≥100	8 (13.1%)	53 (86.9%)	1	Reference	0.980
<100	2 (13.3%)	13 (86.7%)	1.02	(0.19-5.38)	
Lymphocyte count (cell/μL)					
≥800	5 (10.6%)	42 (89.4%)	1	Reference	0.412
<800	5 (17.2%)	24 (82.8%)	1.75	(0.46-6.66)	

ภาวะขาดวิตามินบี 1 (Thiamine deficiency) หมายถึงการขาด Active form ของ Thiamine คือ Thiamine pyrophosphate ปกติแล้วร่างกายได้รับ Thiamine จากภายนอกโดยการรับประทานอาหาร หลังจากนั้นร่างกายมีการดูดซึม Thiamine ทางลำไส้เล็กส่วนเจริญม (jejunum) และเกิดขบวนการ Thiamine phosphorylation และเก็บสะสมของ Thiamine ในอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย ซึ่งตับเป็นอวัยวะหนึ่งที่เป็นหลักในการสะสม Thiamine นอกเหนือจากกล้ามเนื้อ สาเหตุของการขาด Thiamine มาจากการรับประทานอาหารที่มี Thiamine น้อยเกินไป หรือการดูดซึมที่ทางเดินอาหารลดลงหรือทั้งสองกลไก ร่วมกัน ส่วนใหญ่มักพบในผู้ป่วยที่ดื่มสุราเป็นอาเจิน ภาวะขาดสารอาหาร ผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหาร หรือลำไส้ นอกจากนี้ยังเกิดเพิ่มเมตาบอลิซึมของร่างกาย ทำให้มีการใช้ Thiamine มากขึ้นเช่น หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วย ไทรอยด์เป็นพิษ เป็นต้น ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย โรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์มีภาวะขาดวิตามินบี 1 มากกว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคตับแข็งจากสาเหตุอื่น และเป็นที่น่าสนใจว่า ภาวะขาดวิตามินบี 1 พบมากในผู้ป่วยที่ปัจจุบันยังคงบริโภค แอลกอฮอล์อยู่ (ผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์และมีภาวะ ขาดวิตามินบี 1 บริโภคสุราในปริมาณเฉลี่ย 403 กรัมต่อวัน) สาเหตุของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์ เชื่อว่า ผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์ที่ยังคงบริโภคแอลกอฮอล์ อยู่แอลกอฮอล์ทำให้การดูดซึมวิตามินบี 1 จากทางเดินอาหาร ลดลง นอกจากนี้แอลกอฮอล์ยังทำให้เกิดความอยากอาหาร ลดลง และการอาเจียนบ่อย ๆ เมื่อผู้ป่วยมีอาการเมาสุรา ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถดูดซึมวิตามินบี 1 จากอาหารได้ เพียงพอ ซึ่งทั้งหมดนี้มาเป็นสาเหตุที่อธิบายว่าทำไมจึงพบภาวะ ขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้มากกว่าผู้ป่วยตับแข็ง จากสาเหตุอื่น^{1-3,14} ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็นตับแข็งจาก แอลกอฮอล์ร่วมกับไวรัสตับอักเสบนั้น พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่ดื่มสุราแล้ว หรือดื่มไม่มากนักเมื่อพบอาการแทรกซ้อน จากตับแข็งแล้ว จึงไม่พบว่ามีภาวะขาดวิตามินบี 1 มากนัก ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แสดงว่าปัจจัยด้านการบริโภคแอลกอฮอล์ ทั้งปริมาณของแอลกอฮอล์ และการยังบริโภคอยู่ในปัจจุบัน อาจสัมพันธ์กับการขาดวิตามินบี 1

จากการศึกษายังพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งจากไขมัน

สะสมคั่งในตับ (NASH) มีความชุกของการขาดวิตามินบี 1 เพียงร้อยละ 13.6 ของผู้ป่วยตับแข็งจากไขมันสะสมคั่ง ในตับทั้งหมด ซึ่งคาดว่าอธิบายได้จากภาวะไขมันพอกตับ (Steatosis) ส่งผลให้ลดการสะสมของ Thiamine ในตับ ทำให้เกิดภาวะขาดวิตามินบี 1² ส่วนผู้ป่วยตับแข็งจากไวรัส ตับอักเสบบี มีความชุกของการขาดวิตามินบี 1 เพียงร้อยละ 12.5 ซึ่งสาเหตุยังไม่แน่ชัด แต่อาจเป็นผลจากภาวะตับแข็ง โดยตรงหรือเป็นจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งอาจต้อง ศึกษาต่อไป

ประเด็นหนึ่งที่น่าสนใจจากการศึกษานี้คือ จากการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อหาปัจจัยอิสระที่ใช้เป็นตัวทำนายการขาด วิตามินบี 1 นั้น ผู้วิจัยพบว่า ระดับ AST:ALT ratio ที่ ≥ 2 เป็นปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์กับภาวะขาดวิตามินบี 1 ส่วนปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ อายุ, เพศ, Child-Turcotte-Pugh status, ภาวะทุพโภชนาการ (SGA), Serum albumin, ALP, GGT, Random plasma glucose และ Lymphocyte count ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วย ตับแข็งเลย สอดคล้องกับการศึกษาของ Levy S, et al.⁷ ที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินบี 1 กับระดับ ความรุนแรงของโรคตับโดยวัดจาก Serum albumin, Child-Turcotte-Pugh สาเหตุที่ AST:ALT ratio ≥ 2 อาจมีได้ หลายสาเหตุ สมมติฐานของผู้วิจัยเชื่อว่าผู้ป่วยตับแข็ง ที่ยังดื่มสุราน่าจะมี active alcoholic hepatitis ซ่อนอยู่ ปัจจัยนี้จึงน่าจะอธิบายถึงการเสฟสุราในปริมาณที่สูงและ นานพอจนทำให้เกิดภาวะตับอักเสบนั่นเองสะท้อนให้เห็นจาก ความผิดปกติของ เอนไซม์ในตับดังกล่าว

ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้มีข้อเด่นคือทำการศึกษาค้นหาความชุก ของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งจากทุกสาเหตุซึ่ง ไม่เคยมีการศึกษาใดทำมาก่อน รวมถึงเก็บข้อมูลและทำ การวิเคราะห์ปัจจัยหลากหลายที่อาจส่งผลต่อการขาด วิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็ง อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีกำลัง ทางสถิติ (statistical power) เพื่อหาความชุกของการขาด วิตามินบี 1 เท่านั้น ไม่ได้มีกำลังทางสถิติเพื่อใช้ในการทำนาย ปัจจัยอิสระที่ใช้ในการทำนาย จึงแนะนำว่าควรนำปัจจัยอิสระ AST:ALT ratio ≥ 2 ที่ได้จากการศึกษานี้นำไปใช้ใน

การพิสูจน์ในการศึกษาลำดับถัดไป ในการศึกษานี้ผู้วิจัยเลือกใช้ การเจาะเลือดเพื่อดูภาวะขาดวิตามินบี 1 โดยวิธีหาสัมประสิทธิ์ ของ erythrocyte transketolase activity (aETK) เนื่องจาก เป็นวิธีที่สามารถทำได้ทั่วชิรพยาบาล สะดวก ค่าใช้จ่ายไม่สูงมาก เมื่อเทียบกับ High-performance liquid chromatography (HPLC) แต่มีข้อจำกัดคือไม่ได้เป็นการวัด Active form ของ Thiamine โดยตรง การประเมินภาวะขาดอาจคลาดเคลื่อน จากการศึกษารุ่นที่ใช้วิธีตรวจที่แม่นยำกว่า

สรุป

ความชุกของการขาดวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็ง ไม่มากนัก จึงไม่แนะนำให้มีการบำบัดทดแทนวิตามินบี 1 ในผู้ป่วยตับแข็งโดยไม่มีการตรวจหาภาวะขาดวิตามินบี 1 ก่อน ในทางปฏิบัติในสถานพยาบาลที่ไม่สามารถตรวจวิตามินบี 1 ได้ ผู้วิจัยเสนอว่าให้ใช้ค่า AST:ALT ratio ≥ 2 หรือซักประวัติ การเสพยา โดยละเอียด ก่อนพิจารณาให้การบำบัดทดแทน

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจาก “กองทุนวิจัย มหาวิทยาลัยนวมินทราชินราช” (Navamindradhiraj University Research Fund) คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการพิจารณา และควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานครที่อนุญาตให้ ดำเนินการวิจัย ขอขอบคุณคณบดีคณะแพทยศาสตร์ชิรพยาบาล หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ ที่อนุญาตให้เสนอผลงานวิจัยนี้ ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือใน การทำวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Chantal B, Roger B. Nutrition in the Management of Cirrhosis and its Neurological Complications. *J clin exp hepatol.* 2015; 5:131–40.
2. Hoyumpa AM. Mechanisms of Thiamine deficiency in chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr.* 1980; 33:2750–61.
3. Roberta ER, Dario C, Sara M. Diagnosis and treatment of nutritional deficiencies in alcoholic liver disease: Overview of available evidence

- and open issues; *Digestive and Liver Disease.* 2015;47 :819–825.
4. Herve´C, Beyne P, Letteron P, Delacoux E: Comparison of erythrocyte transketolase activity with Thiamine and Thiamine phosphate ester levels in chronic alcoholic patients. *Clin Chim Acta.* 1995; 234:91–100.
5. Talwar D, Davidson H, Cooney J, St JO'Reilly D. Vitamin B (1) status assessed by direct measurement of thiamin pyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC: comparison with erythrocyte transketolase activation assay. *Clinical chemistry.* 2000; 46(5):704-10.
6. D'Amico G, Garcia-Tsao G, PagliaroL. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-31.
7. Lévy S, Hervé C, Delacoux E, ErlingerS. Thiamine deficiency in hepatitis C virus and alcohol-related liver diseases. *Digestive Diseases & Sciences.* 2002;47(3):543-8.
8. Singal AK, Charlton MR. Nutrition in alcoholic liver disease. *Clinics in Liver Disease.* 2012;16: 805-26.
9. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In Child Cg, ed *The Liver and Portal Hypertension.* Philadelphia: Saunders. 1964;50–64.
10. BrinM, Ziporin ZZ. Evaluation of Thiamine adequacy in adult humans. *Journal of Nutrition.* 1965; 86:319-324.
11. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG: Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(1):51-60.

12. Dancy M, Evans G, Gaitonde M K, Maxwell J D. Blood Thiamine and Thiamine phosphate ester concentrations in alcoholic and non-alcoholic liver diseases. British Medical Journal. 1984; 289.
13. Rossouw JE, Labadarios D, Krasner N, Davis M, Williams R. Red blood cell transketolase activity and the effect of Thiamine supplementation in patients with chronic liver disease. Sc and J Gastroenterol. 1978;13(2):133-8.
14. Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome. Alcohol & Alcoholism. 2000; 35:2-7.