

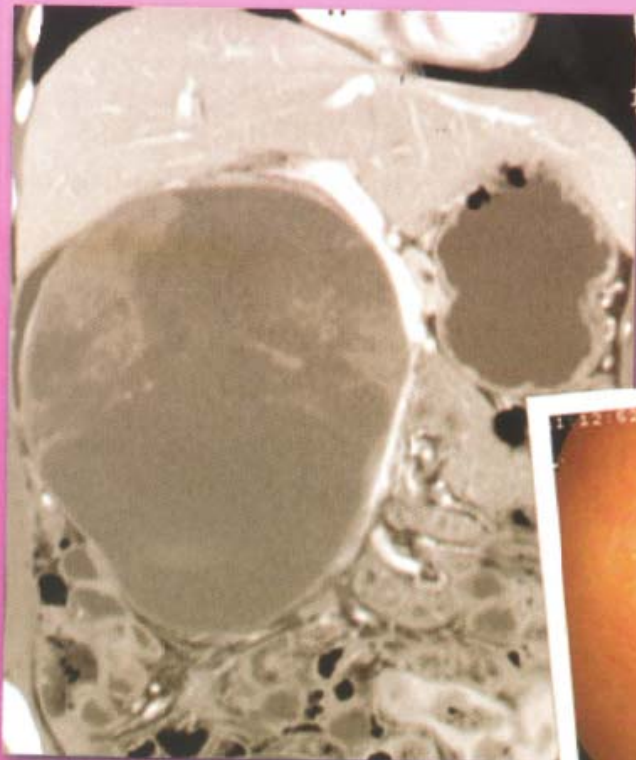
จุลสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย



<http://www.gastrothai.net>

ปีที่ 19 ฉบับที่ 100 ประจำเดือน กรกฎาคม-สิงหาคม 2555



*"What are these?"
in Radiological Corner
and ...*



Endoscopic Corner

- Hyponatremia in Cirrhosis
- Intra-abdominal and GI Tuberculosis
- An Intra-abdominal Mass in An Old Man
- งานประชุม GAT กลางปี

ประธานบรรณาธิการ

จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล

กองบรรณาธิการ

มณฑิรา มณีรัตนะพร

สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

อภิชาติ แสงจันทร์

สารบัญ

Review Article

- Hyponatremia in Cirrhosis** 1
ธีรทัศน์ จงบุญญาณภาพ, ณิชชญา จำรูญกุล
- วัณโรคในทางเดินอาหารและช่องท้อง** 20
ศุภมาส เชิญอักษร, นรินทร์ อจละนันท์

Radiological Corner

- A cystic pancreatic lesion with solid component in a young woman** 29
อภิญา เจริญศักดิ์

Interhospital Conference

- A 75-year-old man with intraabdominal mass** 35
ศักรินทร์ จีรพงศธร, จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล

Endoscopic Corner

- Multiple gastric and colonic tumors in a young man** 46
อภิชาติ แสงจันทร์

Selecial Article

- Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection** 51
วิภากร เพิ่มพูล
- เก็บ (ภาพ) มาฝาก - งานประชุม GAT กลางปี** 62
บ.ก. บอกล่าว 67

จัดรูปเล่มและดำเนินการพิมพ์

สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร

3/3 สุขุมวิท 49 แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110

โทร. 0-2258-7954, 0-2662-4347

โทรสาร 0-2258-7954

E-mail : bkkmed@gmail.com

Hyponatremia in Cirrhosis

ธีรทัศน์ จงบุญญาภาพ
ณัชญา จำรูญกุล

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย decompensated cirrhosis เนื่องจากมีความผิดปกติของกรรไกรสมดุลของน้ำในร่างกาย¹ แม้ว่ามีการศึกษาพบภาวะนี้ในผู้ป่วยตับแข็งมานานกว่า 50 ปี² แต่ในระยะแรกยังไม่ทราบถึงความสำคัญ จนกระทั่งเริ่มมีการศึกษาพบว่า hyponatremia เป็นตัวชี้วัดการพยากรณ์โรค (prognostic indicator) ในภาวะตับแข็ง^{3,4} ทั้งในระยะก่อนและหลังได้รับการปลูกถ่ายตับ⁵⁻⁹ ภาวะนี้จึงได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นจนมีการศึกษาวิจัยต่างๆ มากขึ้นเป็นลำดับ และเริ่มมีการพัฒนาคิดค้นยาเพื่อใช้ในการรักษาภาวะนี้โดยเฉพาะ เช่น ยากลุ่ม Vaptans ซึ่งออกฤทธิ์ต้าน arginine vasopressin ใน renal tubules ทำให้สามารถเพิ่มการขับ solute free water ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มตามกลไกการเกิดโรค คือ 1) hypovolemic hyponatremia และ 2) hypervolemic hyponatremia หรือ dilutional hyponatremia

Hypovolemic hyponatremia เกิดจากการขาด plasma volume เมื่อตรวจร่างกายจะไม่พบน้ำในช่องท้องหรือขาบวม มักเกิดจากการได้รับยาขับปัสสาวะมากเกินไป

Hypervolemic hyponatremia มักจะตรวจพบน้ำในช่องท้องและขาบวม เป็นผลจากการที่ไตไม่สามารถขับ solute free water ได้ ในที่นี้จะกล่าวถึง กลุ่ม hypervolemic hyponatremia เป็นหลัก



คำจำกัดความและความชุก

ในปัจจุบันคำจำกัดความของภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งยังไม่ชัดเจนว่าควรใช้ค่า serum sodium ระดับที่ต่ำกว่า 130 หรือ 135 mEq/L ในการวินิจฉัยภาวะนี้ จากการศึกษาทบทวนวรรณกรรม กลุ่ม Gines P¹¹ ใช้ระดับที่ต่ำกว่า 130 mEq/L เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัย เนื่องจากยังไม่มีเกณฑ์ที่แน่นอน ผลการศึกษาหาความชุกของภาวะนี้จึงแตกต่างกันไปตามคำจำกัดความ การศึกษาแบบ prospective population survey ในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะน้ำในช่องท้องร่วมด้วย¹² พบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมีระดับ serum sodium <135 mEq/L และประมาณหนึ่งในห้ามีระดับ serum sodium <130 mEq/L (ตารางที่ 1)

พยาธิกำเนิด

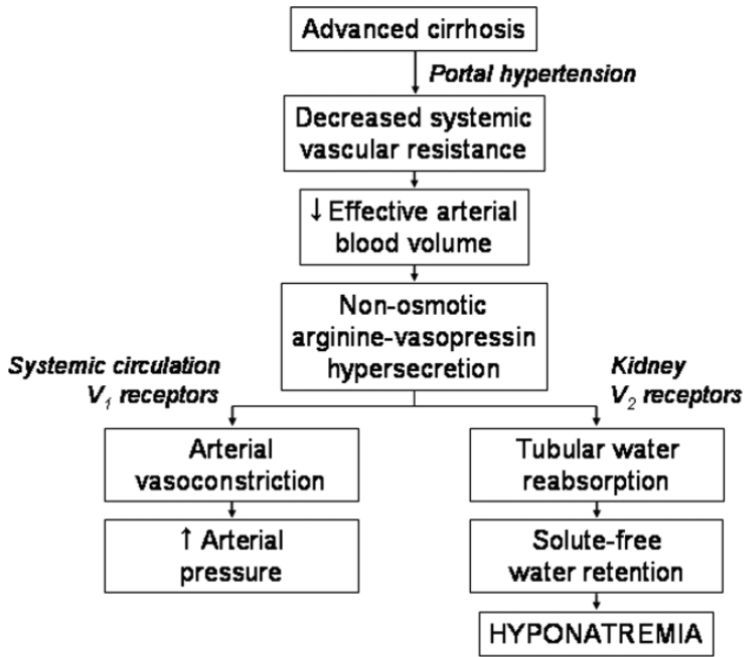
พยาธิกำเนิดของภาวะนี้เกี่ยวข้องกับโดยตรงกับการเปลี่ยนแปลงด้าน hemodynamic และ neurohormonal adaptation ในผู้ป่วยตับแข็งและมีภาวะ portal hypertension (ภาพที่ 1) โดยมีกลไกหลัก 3 ประการ ได้แก่

1. Systemic vasodilatation

การเกิด systemic vasodilatation นั้นเป็นผลจากปัจจัยหลายอย่าง ทั้งจากการเพิ่มขึ้นของ local และ systemic vasodilators ร่วมกับการที่หลอดเลือด splanchnic ตอบสนองต่อ vasoconstrictors ลดลง โดยปัจจัยที่สำคัญที่สุดคือ

ตารางที่ 1 Prevalence of hyponatremia in cirrhosis with ascites

Serum Na (mEq/L)	Prevalence (%)
< 135	49.4
< 130	21.6
< 125	5.7
< 120	1.2



ภาพที่ 1 Proposed mechanism of hypersecretion and renal and systemic effects of vasopressin in cirrhosis with ascites

ว่าเกิดจาก nitric oxide (NO)¹³ ซึ่งถูกกระตุ้นให้มีการสร้างมากขึ้นโดย endotoxin ที่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารและถูกกำจัดออกน้อยลงในภาวะตับแข็งที่มี portal systemic shunting เพิ่มขึ้นและมีการลดลงของ reticuloendothelial cell function^{14,15}

การเกิด systemic vasodilatation ทำให้ systemic vascular resistance ลดลงและนำไปสู่การกระตุ้น endogenous vasoconstrictors ตามมา

2. Activation of endogenous vasoconstrictors

ผลจากการที่มี systemic vasodilatation ทำให้มีแรงดันที่ carotid และ renal baroreceptors ลดลง จึงเกิดการกระตุ้นระบบกลไกต่างๆ ของร่างกายใน



การรักษา serum sodium \downarrow ได้แก่ ระบบ renin-angiotensin ระบบประสาทซิมพาเทติก และฮอร์โมน antidiuretic ซึ่งจะทำให้เกิดการดูดกลับของน้ำและเกลือ ในระยะนี้จะเริ่มเกิดน้ำในช่องท้องขึ้นและมีการลดลงของ systemic vascular resistance

3. Water retention

การเกิด water retention เป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของ vasopressin เพื่อตอบสนองต่อภาวะที่มี effective arterial volume ลดลง โดย vasopressin มีฤทธิ์เป็น antidiuretic hormone (ADH) ทำให้ไม่สามารถขับ solute free water \downarrow ได้ ซึ่งทำให้เกิดภาวะ hyponatremia ในที่สุด¹⁶

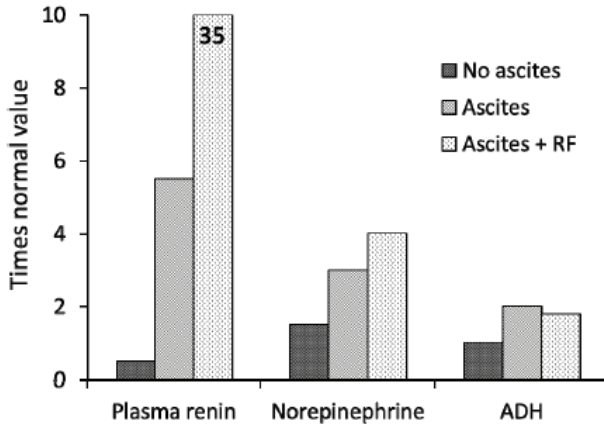
เมื่อพิจารณาจากพยาธิกำเนิดข้างต้น จะพบว่าภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งมีความเกี่ยวข้องกับฮอร์โมนที่สำคัญหลายชนิด และมีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ฮอร์โมนที่มีการเพิ่มขึ้นเมื่อร่างกายเกิดสภาวะ hypovolemia ได้แก่ plasma renin, norepinephrine และ ADH ซึ่งมีความสัมพันธ์โดยตรงกับ renal impairment และ ความรุนแรงของภาวะตับแข็ง (ภาพที่ 2)

ความสำคัญทางคลินิก

การศึกษากลุ่มโดยตรงจากภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งนั้นกระทำได้ยาก เนื่องจากภาวะ hyponatremia มักเกิดในผู้ป่วยตับแข็งที่เป็นระยะหลังๆ (advanced cirrhosis) ซึ่งผู้ป่วยในระยะนี้มักมีอาการต่างๆ มากมายอยู่แล้ว ทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลกระทบทางคลินิกจากภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งมีค่อนข้างจำกัด

ผลของ hyponatremia ต่อการทำงานของระบบประสาท

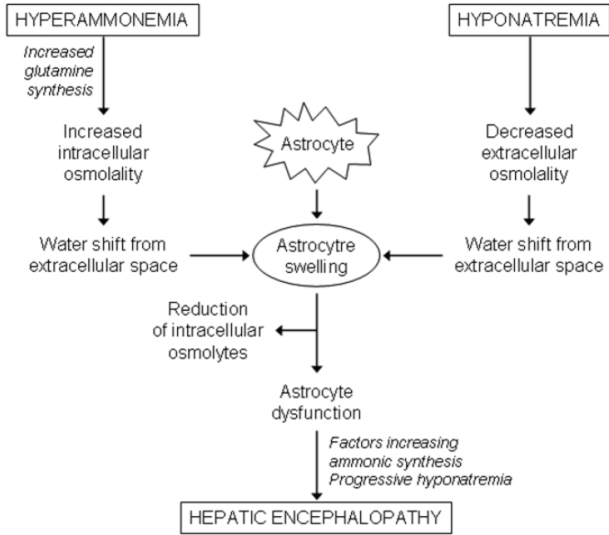
ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับ ภาวะ hyponatremia จะทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทซึ่งเป็นผลมาจากการที่มีสมองบวม (brain edema) เช่น ปวดหัว สับสน ชัก และอาจตรวจพบความผิดปกติที่เป็น focal neurodeficit ในกรณีที่เป็นรุนแรงผู้



ภาพที่ 2 Cirrhosis of increasing severity – no ascites, ascites, and ascites plus renal failure (RF) due to hepatorenal syndrome – is associated with a progressive increase in plasma renin activity (ng/mL per hour) and in the plasma levels of norepinephrine (pg/mL), and antidiuretic hormone (pg/mL). This progressive rise in the secretion of hypovolemic hormones is associated with a vasodilatation-induced fall in mean arterial pressure (from 89 to 75 mmHg) and a reduction in the plasma sodium concentration (from 138 to 128 mEq/L).⁵³

ป่วยอาจเสียชีวิตได้จากการเกิด cerebral herniation¹⁷ โดยอาการจะสัมพันธ์กับระดับของ sodium และอัตราการลดลงของ sodium

ยังไม่มีการศึกษาประเมินอาการทางระบบประสาทในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะ hyponatremia แต่จากประสบการณ์ทางคลินิก พบว่าอาการต่างๆ ของภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งพบได้น้อยมาก¹¹ ซึ่งน่าจะเป็นเพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิด hyponatremia อย่างช้าๆ (chronic hyponatremia) ทำให้สมองสามารถปรับตัวเข้ากับภาวะที่มี osmolality ต่ำได้ อย่างไรก็ตาม พบว่าภาวะ hyponatremia ทำให้เกิด low grade cerebral edema¹⁸⁻²⁰ โดยเป็น second osmotic hit ต่อ astrocytes (first hit คือ ammonia และสาร neurotoxin อื่นๆ) ทำให้เกิดภาวะ encephalopathy (**ภาพที่ 3**) ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ hyponatremia กับภาวะ hepatic encephalopathy ซึ่งมีหลักฐานสนับสนุนได้แก่



ภาพที่ 3 Proposed interaction between hyperammonia and hyponatremia on brain astrocytes and possible pathogenic relationship with hepatic encephalopathy

- ระดับ serum sodium และ serum ammonia เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดความผิดปกติของ electroencephalography ในผู้ป่วยตับแข็ง²¹
- ภาวะ hyponatremia เป็นปัจจัยเสี่ยงหลักของการเกิด hepatic encephalopathy ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย transjugular intrahepatic portosystemic shunts²²
- ภาวะ hyponatremia เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด hepatic encephalopathy ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ¹¹
- Serum sodium เป็น independent predictive factor ของ hepatic encephalopathy²³

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ hyponatremia กับภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็ง

นอกจาก hepatic encephalopathy แล้ว ยังพบว่าภาวะ hyponatremia มีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ของโรคตับแข็งด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง



หากระดับ serum sodium ต่ำกว่า 130 mEq/L ภาวะ hyponatremia เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด massive ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic hydrothorax และ hepatorenal syndrome^{24,25} นอกจากนี้ผู้ป่วยต้องถูกจำกัดน้ำและมักจะทนไม่ได้ มีการศึกษายืนยันว่าภาวะ hyponatremia เป็น independent predictive factor ของคุณภาพชีวิตที่ต่ำลง²⁶

ความสัมพันธ์ระหว่าง hyponatremia กับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

พบว่าภาวะ hyponatremia สามารถทำให้เกิด central pontine myelinolysis (CPM) และ extrapontine myelinolysis (EPM) หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ โดยมีอุบัติการณ์ของ CPM และ EPM อยู่ระหว่าง 0.94-1.2%²⁹⁻³¹ จากรายงานในช่วงปี ค.ศ. 1987-1989 ซึ่งเป็น retrospective review ของผลการตรวจหลังการเสียชีวิต (postmortem examination) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ 14 ราย พบ CPM 4 ราย และ EPM 3 ราย โดยใน 4 รายที่เกิด CPM พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ serum sodium อย่างรวดเร็ว (21-32 mEq/L)^{27,28}

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด CPM ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ได้แก่ ระดับ MELD-Na score สูง มีภาวะ hyponatremia และ hypocholesterolemia ก่อนผ่าตัด มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ sodium ในระหว่างผ่าตัด และยังขึ้นกับปริมาณการให้ blood components และการให้สารน้ำจำพวก crystalloid ทดแทน³²

นอกจาก CPM และ EPM แล้ว การเกิดภาวะ hyponatremia ยังทำให้ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับ ต้องอยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น เกิดภาวะ delirium ภาวะ acute kidney injury ภาวะ acute cellular rejection และการติดเชื้อเพิ่มขึ้น³³ ส่วนอัตราการรอดชีวิตหลังปลูกถ่ายตับนั้น จากข้อมูลในหลายรายงานยังได้ผลไม่เป็นไปในทางเดียวกัน จึงยังสรุปไม่ได้ว่าภาวะ hyponatremia นี้ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตหลังปลูกถ่ายตับหรือไม่^{8,9,33,34}

การรักษาภาวะ hyponatremia

สิ่งที่ควรคำนึงถึงเป็นอันดับแรก คือ การแยกภาวะ hypovolemic hy-



ponatremia ออกจาก hypervolemic hyponatremia (dilutional hyponatremia) เนื่องจากมีการรักษาแตกต่างกัน ใน hypovolemic hyponatremia จะรักษาด้วยการให้ normal saline เพื่อเพิ่ม plasma volume ร่วมกับการตรวจหาและแก้ไขสาเหตุ เช่น การให้ยาขับปัสสาวะที่มากเกินไป

ในที่นี้จะกล่าวถึงการรักษา hypervolemic hyponatremia เป็นหลัก ซึ่งเป้าหมายของการรักษาอยู่ที่การเพิ่มการขับ solute-free water

โดยทั่วไปให้เริ่มการรักษาเมื่อระดับของ sodium <130 mEq/L³⁵ อย่างไรก็ตามยังไม่มียกข้อยกเว้นที่แนะนำให้เริ่มการรักษาที่ระดับ sodium เท่าไร สำหรับการรักษาคือจะกล่าวว่าเป็นหัวข้อหลายๆ 4 หัวข้อ ดังนี้

1. Fluid restriction

การจำกัดน้ำ 1-1.5 ลิตรต่อวัน ถือเป็น standard of care^{11,35} แต่พบว่าประสิทธิผลการรักษาไม่ค่อยดีนัก ส่วนใหญ่ได้ผลในการป้องกันไม่ให้ระดับ sodium ต่ำลงไปกว่าเดิม แต่ไม่ช่วยเพิ่มระดับ sodium ซึ่งอาจเป็นเพราะในทางปฏิบัติ เราไม่สามารถที่จะให้ผู้ป่วยจำกัดน้ำเหลือน้อยกว่าวันละ 1 ลิตร


จากการศึกษาแบบ prospective randomized ในการเปรียบเทียบยากลุ่ม vaptans ร่วมกับการจำกัดน้ำ เทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็นการจำกัดน้ำเพียงอย่างเดียว พบว่าการจำกัดน้ำเพียงอย่างเดียวสามารถทำให้ระดับ sodium เพิ่มขึ้นมากกว่า 5 mEq/L เพียง 0-26% เท่านั้น³⁶⁻³⁸

2. Hypertonic sodium chloride

การให้ hypertonic sodium chloride แม้จะทำให้ระดับ sodium เพิ่มขึ้นได้ แต่มักได้ผลไม่นาน และทำให้มี ascites และ edema มากขึ้น จึงไม่แนะนำ³⁵

3. Albumin

สำหรับการให้ albumin infusion พบว่าสามารถเพิ่มระดับ serum sodium ได้ แต่มีข้อมูลยืนยันจากงานวิจัยเพียง 2 ชิ้น งานวิจัยแรกเป็น case report ในผู้



ป่วย 4 ราย พบว่าใน 3 รายที่เป็น cirrhosis ได้ผลทั้งหมด แต่ไม่ได้ผลในผู้ป่วย 1 รายที่เป็น acute liver failure³⁹ ส่วนงานวิจัยที่สองเป็น RCT ทำในผู้ป่วย refractory ascites ที่ได้รับการจำกัดน้ำ 3 วันแล้วยังไม่ดีขึ้น จำนวน 24 ราย แบ่งเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการจำกัดน้ำ 1.5 ลิตรต่อวัน ร่วมกับจำกัดเกลือ sodium 80 mmol ต่อวัน เทียบกับกลุ่มที่สองซึ่งได้รับการรักษาเช่นเดียวกับกลุ่มแรกแต่ได้รับ albumin 40 g ต่อวันร่วมด้วย ติดตามเป็นเวลา 7 วัน พบว่า ผู้ป่วยสามารถทนต่อการให้ albumin infusion ได้ดี และการให้ albumin infusion ยังสามารถเพิ่มระดับ sodium จาก 124 mEq/L เป็น 133 mEq/L ร่วมกับมี free water clearance เพิ่มขึ้น และระดับ vasopressin ลดต่ำลง นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับ albumin เกิด renal failure, severe hepatic encephalopathy และอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ และมีแนวโน้มเกิดการติดเชื้อน้อยกว่าด้วย⁴⁰ อย่างไรก็ตาม การให้ albumin ยังไม่เป็น standard treatment เนื่องจากยังมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้น้อยอยู่ ทั้งจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัยน้อยประกอบกับระยะเวลาที่ใช้ในการติดตามผลการรักษาล้น

4. Vaptans (Vasopressin receptor antagonists)

จากกลไกการเกิดภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็งที่กล่าวข้างต้น จะพบว่าฮอร์โมนที่มีส่วนสำคัญในการเกิดภาวะนี้คือ vasopressin ซึ่งหลังจาก hypothalamus ในภาวะที่มี effective arterial blood volume ลดลง โดยเมื่อหลั่งออกมาแล้วจะจับกับ receptors ของ vasopressin ซึ่งมีทั้งหมด 3 ชนิด ได้แก่ V1a, V1b, และ V2 receptors โดย V2 receptors เมื่อถูกกระตุ้นจะมีหน้าที่เป็น antidiuretic response ส่วน V1a, V1b receptors ทำให้เกิด vasoconstriction และกระตุ้นการหลั่ง adrenocorticotropin⁴¹ (ตารางที่ 2)

Vaptans ออกฤทธิ์เป็น V2 receptor antagonist ซึ่งยับยั้ง V2 receptor ของ AVP ที่ principle cells ของ collecting ducts จึงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับ serum sodium ในภาวะที่มีระดับ vasopressin สูง เช่น syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), heart



ตารางที่ 2 Pharmacology of arginine vasopressin⁴²

Receptor Type	Location	Pharmacology	Physiologic Effect
V1a	Vascular smooth muscle, platelets, liver	Increase intracellular Ca ²⁺	Vasoconstriction, aggregation, gluconeogenesis
V1b	Anterior pituitary	Increases intracellular Ca ²⁺	Stimulation of ACTH release
V2	Principle cells of the renal collecting duct	Triggers an increased rate of insertion of aquaporin channels in the apical membrane of the renal collection duct	Increased reabsorption of free water, decreased plasma osmolality

ACTH = adrenocorticotrophic hormone

failure และ cirrhosis

โดยยาในกลุ่มนี้มีเพียง conivaptan เท่านั้นที่มีฤทธิ์ยับยั้ง V1a receptor ซึ่งทำให้เกิด systemic vasodilatation และอาจทำให้ภาวะ variceal bleeding รวมถึง renal function แย่ลงด้วย ดังนั้น ถ้าจำเป็นต้องใช้ conivaptan ในผู้ป่วยตับแข็ง ควรใช้ด้วยความระมัดระวังและชั่งน้ำหนักระหว่างประโยชน์กับความเสี่ยง อย่างรอบคอบ สำหรับยาตัวอื่นนั้นเป็น selective V2 receptor antagonist ทั้งหมด (ตารางที่ 3)

ประสิทธิภาพของการรักษาด้วย vaptans ในผู้ป่วยตับแข็งที่มี hyponatremia

ยากลุ่ม selective V2 receptor blocker ปัจจุบันมี tolvaptan เพียงตัวเดียวที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาในการรักษาภาวะ hyponatremia ในผู้ป่วยตับแข็ง⁴³ เนื่องมาจากการศึกษาวิจัยแบบ randomized controlled trial (Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia - SALT trial)⁴⁴ ที่เปรียบเทียบ tolvaptan กับยาหลอกในผู้ป่วยที่มี hyponatremia ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับ tolvaptan ทั้งหมด 225 คน ส่วนใหญ่เป็น congestive heart failure และ SIADH มีผู้ป่วย 63 คนที่เป็นตับแข็ง (แยกผู้ป่วยที่มี Child-Pugh



ตารางที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับยากลุ่ม vaptans

Name	Compound	Receptor	Route of administration	Specific studies in patients with cirrhosis	Current status of clinical development
Conivaptan	YM-087	V1a/V2	Intravenous	No	Approved in the United States for the management of hyponatremia in hospitalized patients
Lixivaptan	VPA-985	V2	Oral	Yes ^{36,46,47}	Phase 2
Satavaptan	SR-121463	V2	Oral	Yes ^{37,38,48,49}	Phase 3
Tolvaptan	OPC-41061	V2	Oral	Yes ⁴⁴	Approved in the United states for the management of hyponatremia in patients with cirrhosis
Mozavaptan	OPC-31260	V2	Oral	Yes ⁵⁰	Approved in Japan for the treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
M-0002	RWJ-351647	V2	Oral	Yes ⁵¹	Phase 2

score >10 หรือ serum sodium <120 mEq/L ออกจากการวิจัย) ผู้ป่วยได้รับยาเป็นเวลา 30 วัน โดยใน 4 วันแรกจะปรับขนาดยาตามการตอบสนองต่อการรักษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ tolvaptan มี serum sodium เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว และมากกว่า 135 mEq/L ที่ 20 วัน แต่เมื่อหยุดยาแล้วระดับ sodium ก็กลับมาต่ำอีก

มีการวิจัยที่ทำต่อจาก SALT trial (SALTWATER)⁴⁵ เป็น open-labeled extension ผู้ป่วย 111 คนได้รับการรักษาด้วย tolvaptan เป็นเวลาเฉลี่ยประมาณ 2 ปี สามารถรักษาระดับ sodium ที่มากกว่า 135 mEq/L ได้เมื่อเทียบกับระดับ sodium ก่อนการรักษาที่ 131 mEq/L แต่กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งตอบสนองต่อการรักษาน้อยกว่ากลุ่ม heart failure หรือ SIADH พบภาวะแทรกซ้อนได้แก่ อาการ



กระหายน้ำ ปากแห้ง ปัสสาวะบ่อย อ่อนเพลีย และมีผู้ป่วย 6 คนที่ต้องหยุดยา เพราะมีระดับ sodium เพิ่มขึ้นเกินที่กำหนด (ผู้ป่วย 5 คนต้องหยุดยาตั้งแต่เริ่มต้น เนื่องจากระดับ sodium เพิ่มขึ้นเร็วมากกว่า 1 mEq/L ต่อชม. อีก 1 คนต้องหยุดยาเนื่องจากมี serum sodium >145 mEq/L)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นๆ ที่แสดงถึงประสิทธิผลของ Vaptans ในผู้ป่วยตับแข็ง ซึ่งอาจจะแบ่งเป็นผลของการรักษาในระยะสั้นและระยะยาว ดังนี้

- ผลการรักษาระยะสั้น

การศึกษาวิจัยแรกของยากลุ่ม vaptans ในผู้ป่วยตับแข็ง ทำในผู้ป่วยที่มี ascites แต่ไม่มี hyponatremia⁴⁶⁻⁵⁰ พบว่าการให้ vaptans ทำให้ปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น มี urine osmolality ลดลง และเพิ่มการขับ solute-free water ซึ่งทำให้มี negative fluid balance แต่การขับ urine sodium ไม่เปลี่ยนแปลง เริ่มเห็นผลการรักษาตั้งแต่ 1-2 ชม. หลังจากให้ยาและยาออกฤทธิ์คงอยู่นาน 4-12 ชม. ขึ้นกับขนาดยาที่ให้ แต่จากการศึกษาทั้งหมดพบว่ามีผลแตกต่างระหว่างบุคคลมาก ตั้งแต่มิมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะจนถึงมีปริมาณปัสสาวะได้ 4-5 ลิตร

ดังนั้นจึงมีการวิจัยต่อๆ มาเพื่อศึกษาผลของยาต่อระดับ sodium ในผู้ป่วยที่เป็น hyponatremia^{36,37,44,47,51} พบว่าเมื่อให้ยากลุ่ม vaptans เป็นเวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum sodium ซึ่งจะเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 1-2 วันแรกของการให้ยา ระดับ sodium ที่เพิ่มขึ้นเฉลี่ยประมาณ 2-7 mEq/L และสามารถทำให้ค่า serum sodium ปกติได้ประมาณ 27-54% โดยไม่พบผลกระทบต่อ renal function, circulatory function และ renin-angiotensin aldosterone system แต่มีผลทำให้ plasma AVP เพิ่มขึ้น

- ผลการรักษาระยะยาว

ปัจจุบันมีงานวิจัยเพียง 2 ชิ้นที่รายงานถึงผลระยะยาวของ vaptans ต่อ serum sodium งานวิจัยแรกคือ SALTWATER trial⁴⁵ ซึ่งได้กล่าวแล้วข้างต้น งานวิจัยอีกชิ้นหนึ่งทำในผู้ป่วยตับแข็งที่มี hyponatremia โดยให้ผู้ป่วยรับยา satavaptan (ปรับขนาดยาตามระดับ serum sodium) ร่วมกับยาขับปัสสาวะ สามารถรักษาระดับ serum sodium ไว้ได้ในระยะเวลา 1 ปี



ผลข้างเคียงของ vaptans

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ อาการกระหายน้ำ ซึ่งพบได้ถึง 29%^{36,37,47} นอกจากนี้ ในการให้ vaptans ยังควรระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่

1) hypernatremia เนื่องจากภาวะ negative fluid balance จากการศึกษาวิจัยระยะสั้นพบว่าภาวะ hypernatremia พบได้ไม่บ่อย ประมาณ 2-4%³⁷ โดยผู้ป่วยที่มีระดับความรู้สึกตัวผิดปกติมีความเสี่ยงที่จะเกิด hypernatremia ได้บ่อยกว่า เนื่องจากไม่สามารถที่จะดื่มน้ำได้อย่างเพียงพอเพื่อชดเชยการสูญเสีย free water ที่มากเกินไปทางปัสสาวะ ดังนั้นในผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัว การให้ vaptans ควรให้ด้วยความระมัดระวัง หรือในกรณีที่ไม่ได้ควรรอจนกระทั่งผู้ป่วยรู้สึกตัวดีขึ้นก่อน

2) การเพิ่มขึ้นของระดับ serum sodium ที่เร็วเกินไป (>8 mEq/L ในวันแรก) พบได้ไม่บ่อยประมาณ 4-14%^{36,37,47} จากงานวิจัยทั้งหลายยังไม่พบว่าเกิดภาวะ central pontine myelinolysis จากการให้ยา อย่างไรก็ตาม ในการวิจัยเหล่านี้ผู้ป่วยได้รับยาระหว่างอยู่ในโรงพยาบาลร่วมกับมีการรักษาตาม protocol ซึ่งต้องตรวจระดับ sodium ทุกวันและต้องหยุดยาถ้าระดับ sodium เพิ่มขึ้นมากกว่า 8 mEq/L ต่อวัน

3) renal failure เนื่องจากมีการลดลงของ intravascular volume แต่จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมายังไม่พบว่ายามีผลกระทบต่อการทำงานของไตรวมถึง effective arterial blood volume ด้วย (โดยประเมินจาก activity ของ renin-angiotensin system)³⁷ อย่างไรก็ตามการวิจัยดังกล่าวยังเป็นเพียงการศึกษาระยะสั้นๆ เท่านั้น

ยา vaptans ถูกกำจัดผ่านเอนไซม์ CYP3A จึงต้องระวังหากให้คู่กับยาที่มีผลต่อ CYP3A ทั้งยาที่เป็น enzyme inducer (เช่น carbamazepine) หรือ enzyme inhibitor (เช่น calcium channel blockers, clarithromycin, itraconazole) รวมถึง grapefruit juice ด้วย ซึ่งจะทำให้ระดับยาเปลี่ยนแปลงไปได้

ผลดีของการรักษาภาวะ hyponatremia ด้วย vaptans ในผู้ป่วยตับแข็ง

1. ผู้ป่วยสามารถดื่มน้ำได้ตามปกติ ไม่ต้องถูกจำกัดน้ำ
2. อาจป้องกันการลดลงของ serum sodium ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้

รับการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะ ทำให้แพทย์ผู้รักษาสามารถที่จะปรับยาขับปัสสาวะ ได้ดีขึ้นในกรณีการรักษาผู้ป่วยที่เป็น difficult to treat ascites

3. เนื่องจากภาวะ hyponatremia เป็นความเสี่ยงต่อ hepatic encephalopathy (HE) การรักษาด้วย vaptans อาจช่วยลดความเสี่ยงต่อ HE ได้

4. การรักษาระดับ serum sodium ให้ปกติตามทฤษฎีแล้วอาจช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตได้

5. ในผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายตับ ระดับ serum sodium ที่ปกติก่อนการปลูกถ่ายตับอาจช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทหลังการผ่าตัดได้

อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการศึกษาวิจัยแบบ prospective ต่อไปก่อนที่จะสรุปเกี่ยวกับข้อดีต่างๆ ของการรักษาดังกล่าว นอกจากนี้ การให้ vaptans ในผู้ป่วยตับแข็งอาจมีประโยชน์ต่อการรักษา ascites ด้วย⁵² เนื่องจากในการศึกษาวิจัยที่ให้ satavaptan พบว่าสามารถลดการเกิด ascites ได้^{37,48} การให้ satavaptan ร่วมกับยาขับปัสสาวะสามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ ascites ในผู้ป่วยตับแข็งหลังทำ large volume paracentesis และลดโอกาสที่ต้องได้รับการทำ abdominal paracentesis ดังนั้น ascites จึงอาจเป็นอีกข้อบ่งชี้ของการใช้ยากลุ่มนี้


ปัจจุบันการใช้ยากลุ่ม vaptans ยังไม่ได้มีคำแนะนำให้ใช้อย่างแพร่หลาย เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับผลในระยะยาวและความคุ้มค่าของการใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. Gines P, Cardenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier RW, ed. Diseases of the Kidney & Urinary Tract. Vol 3. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:2179-205.
2. Eisenmenger WJ, Blondheim SH, Bongiovanni AM, Kunkel HG. Electrolyte studies on patients with cirrhosis of the liver. J Clin Invest 1950;29:1491.
3. Arroyo V, Rodes J, Gutierrez-Lizarraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. Am J Dig Dis 1976;21:249-56.



4. Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Tito L, Badalamenti S, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-7.
5. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802-10.
6. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11:336-43.
7. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, Quinto L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56:1283-90.
8. Londono MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:1135-43.
9. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl* 2007;13:1115-24.
10. Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol* 2006;26:234-43.
11. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in Cirrhosis: Pathogenesis, Clinical Significance, and Management. *Hepatology* 2008;48:1002-10.
12. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-42.
13. Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genesca J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J Hepatol* 2010;2:208-220.
14. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide?. *Lancet* 1991;337:776-8.

- 
15. Guarner C, Soriano G, Tomas A, Bulbena O, Novella MT, Balanzo J, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-43.
 16. Arroyo V, Claria J, Salo J, Jimenez W. Antidiuretic hormone and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites. *Semin Liver Dis* 1994;14:44-58.
 17. Adrogué HJ, Madia NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
 18. Restuccia T, Gomez-Anson B, Guevara M, Alessandria C, Torre A, Alayrach ME, et al. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004;39:1613-22.
 19. Cordoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells L, et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:598-604.
 20. Kale RA, Gupta RK, Saraswat VA, Hasan KM, Trivedi R, Mishra AM, et al. Demonstration of interstitial cerebral edema with diffusion tensor MR imaging in type C hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2006;43:698-706.
 21. Amodio P, Del Piccolo F, Pettenu E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37-45.
 22. Jalan R, Elton RA, Redhead DN, Simpson KJ, Finlayson NDC, Hayes PC, et al. Analysis of prognostic variables in the prediction of shunt failure, variceal rebleeding, early mortality and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt (TIPSS). *J Hepatol* 1995;23:123-8.
 23. Baccaro ME, Guevara M, Torre A, Arcos E, Martin-Llahi M, Terra C, et al. Hyponatremia predisposes to hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Results of a prospective study with time-dependent analysis [Abstract]. *Hepatology* 2006;44:233A.
 24. Kim JH, Lee JS, Lee SH, Bae WK, Kim NH, Kim KA, et al. The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. *Korean J Intern Med.* 2009;24:106-12. Epub 2009 Jun 8.



25. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993;105:229-36.
26. Gines P, Wong F, Smajda Lew E, Diamand F. Hyponatremia is a major determinant of impaired health-related quality of life in cirrhosis with ascites [Abstract]. *Hepatology* 2007;46:567A.
27. Wszolek ZK, McComb RD, Pfeiffer RF, Steg RE, Word RP, Shaw BW Jr, et al. Pontine and extrapontine myelinolysis following liver transplantation. Relationship to serum sodium. *Transplantation* 1989;48:1006-12.
28. Adams DH, Ponsford S, Gunson B, Boon A, Honigsberger L, Williams A, et al. Neurological complications following liver transplantation. *Lancet* 1987;1:949-51.
29. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant recipients - incidence, timing, and long-term follow-up. *Clin Transplant* 2000;14:1-7.
30. Yu J, Zheng SS, Liang TB, Shen Y, Wang WL, Ke QH. Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2004;10:2540-3.
31. Kim BS, Lee SG, Hwang S, Park KM, Kim KH, Ahn CS, et al. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2007;21:544-7.
32. Lee EM, Kang JK, Yun SC, Kim KH, Kim SJ, Hwang KS, et al. Risk Factors for Central Pontine and Extrapontine Myelinolysis following Orthotopic Liver Transplantation. *Eur Neurol* 2009;62:362-8.
33. Hackworth WA, Heuman DM, Sanyal AJ, Fisher RA, Sterling RK, Luketic VA, et al. Effect of hyponatraemia on outcomes following orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 2009;29:1071-7. Epub 2009 Mar 3.
34. Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, et al. Impact of Pretransplant Hyponatremia on Outcome Following Liver Transplantation. *Hepatology* 2009;9:1610-5.
35. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guide-



- lines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
36. Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al, for the VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-9.
 37. Gines P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, Ruiz del Arbol L, Olteanu D, for the HypoCAT Study Investigators. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48. doi:// Available <http://www3.interscience.wiley.com>.
 38. Gines P, Wong F, Watson H. Long-term improvement of serum sodium by the V2-receptor antagonist satavaptan in patients with cirrhosis and hyponatremia [Abstract]. *J Hepatol* 2007;46:90A.
 39. McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990;31:204-7.
 40. Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, Davies N. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: a randomized clinical trial [Abstract]. *J Hepatol* 2007;46:232A.
 41. Greenberg, A, Verbalis, JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69:2124.
 42. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23rd ed. Boston, Mass: McGraw-Hill;2009.
 43. Boyer DT. Tolvaptan and hyponatremia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:699-702.
 44. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112.
 45. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al.



- Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-12.
46. Guyader D, Patat A, Ellis-Grosse EJ, Orczyk GP. Pharmacodynamic effects of a nonpeptide antidiuretic hormone V2 antagonist in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2002;36:1197-205.
 47. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182-91.
 48. Ginès P, Wong F, Watson HR, Ruiz del Arbol L, Bilic A, Dobry D. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan (SR121463B), in patients with cirrhosis and ascites without hyponatremia [Abstract]. *Hepatology* 2006;44(Suppl):691A.
 49. Wong F, Ginès P, Watson HR, Kujundzic M, Angeli P, Horsmans Y. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan (SR121463B), on recurrence of ascites after large volume paracentesis [Abstract]. *Hepatology* 2006;44(Suppl):180A.
 50. Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A, Kawai B, Kunihiro N, Tada Y, et al. Therapeutic and diagnostic potential of a vasopressin-2 antagonist for impaired water handling in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:561-70.
 51. Afdhal N, Cardenas A, Ginès P, Guevara M, Gross P, Verbalis J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tolvaptan, a novel V2-receptor antagonist, in hyponatremia: results of the SALT 2 trial with emphasis on efficacy and safety in cirrhosis [Abstract]. *Hepatology* 2005;42(Suppl):LB19A.
 52. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Wong F, Yoo HW, Schrier RW, Parikh C, et al. Oral V2 receptor antagonist (RWJ-351647) in patients with cirrhosis and ascites: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:973-82.

วัณโรคในทางเดินอาหารและช่องท้อง

ศุภมาส เชิญอักษร
นรินทร์ อจละนันท์

หน่วยโรคทางเดินอาหารและอายุรศาสตร์เขตร้อน ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

วัณโรคเป็นโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* สามารถก่อโรคได้กับหลายอวัยวะในร่างกายโดยอวัยวะหลักคือปอด¹ วัณโรคนอกปอดพบได้ 10-15% ในผู้ป่วย non-HIV แต่พบได้มากถึง 50% หรือมากกว่าในผู้ป่วย HIV¹⁻³ สำหรับวัณโรคในช่องท้องเองพบได้น้อยโดยความชุกเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 3-5%¹ เชื้อวัณโรคสามารถก่อโรคได้กับทุกอวัยวะในช่องท้องไม่ว่าจะเป็น gastrointestinal tract, peritoneum, nodes และ solid organs หรืออาจพบหลายอวัยวะร่วมกันได้ โดยพยาธิกำเนิดอาจเป็นได้ทั้งแบบปฐมภูมิผ่านการ reactivation จากที่เคยติดเชื้อมาก่อน หรือแบบทุติยภูมิผ่านการกลืนเสมหะ ผ่านกระแสเลือด ผ่านอวัยวะข้างเคียงที่ติดเชื้อหรือผ่านการตีมนมที่ไม่ได้ฆ่าเชื้อ⁴⁻⁷ การวินิจฉัยวัณโรคในช่องท้องทำได้ยากเพราะไม่มีอาการแสดงที่จำเพาะและการเพาะหรือย้อมพบเชื้อวัณโรคทำได้ยากพบได้เพียง 10-30% เท่านั้น ทำให้ต้องอาศัยเครื่องมืออื่นไม่ว่าจะเป็นชิ้นเนื้อ ภาพถ่ายรังสี หรือแม้แต่การลองให้ยารักษาแล้วดูการตอบสนองเพื่อช่วยในการวินิจฉัย เราจะพบวัณโรคปอดร่วมกับวัณโรคในช่องท้องได้เพียง 15%⁸

Gastrointestinal tuberculosis (GI TB)

แบ่งออกเป็น 3 ชนิด

1. Ulcerative form พบได้บ่อยที่สุด คือประมาณ 60% ตัวเชื้อ bacilli เจาะเข้าสู่ชั้น mucosa และทำให้เกิดการติดเชื้อใน submucosal lymphoid tissue



ก่อให้เกิด epithelioid tubercle ต่อมาเกิดการหลุดลอกของชั้น mucosa และอีก 2-3 สัปดาห์ต่อมากลายเป็นแผล ลักษณะของแผลจะมีหลายแผล เป็นแผลเล็ก ๆ ขนาด 3-6 มิลลิเมตร ขอบไม่เรียบ ผิวนูน ๆ บวมหนา ต่อมาจะเกิดเป็น granuloma, caseous necrosis และ cicatrization ตามมา⁹

2. Hypertrophic form พบได้น้อยที่สุดเพียง 10% เกิดจากการตอบสนองต่อการอักเสบอย่างมากทำให้พบลักษณะเป็น multinodular mucosa หรือเป็นก้อนคล้ายเนื้องอก

3. Ulcero-hypertrophic form หรือ mass-like lesions พบได้ประมาณ 30%

GI-TB พบได้ตั้งแต่ esophagus จนถึง rectum โดยตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือ ileocaecal junction ต่อด้วย ileum, caecum, ascending colon, jejunum, colon ส่วนอื่นๆ, rectum, duodenum และ stomach ตามลำดับ¹⁰

Esophageal TB

พบได้น้อยมากเพียง 0.15% โดยจะมาด้วยอาการกลืนลำบาก ไอบเวลา กลืน อาเจียนเป็นเลือด อาการแสดงที่รุนแรงคือการมี aorto-esophageal fistula โดยลักษณะทาง endoscopic มักพบเป็น solitary ulcer ที่มี excavating base และ rolled-up nodular edges ตำแหน่งที่พบบ่อยคือ middle third ของหลอดอาหาร

Gastroduodenal TB

ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการคล้ายกับ peptic ulcer หรือมาด้วยอาการของ pyloric obstruction พบได้น้อยด้วยเหตุผลว่าในกระเพาะอาหารมีสภาพเป็นกรดไม่ค่อยมี lymphoid tissue และเชื้อผ่านไปเร็ว ถ้าพบมักจะพบที่ตำแหน่ง antral-pyloric complex ผู้ป่วยบางรายอาจมาด้วยอาการของ gastric outlet obstruction ได้ อาการแสดงอื่นได้แก่ pan-gastritis, non-healing ulcers, malignant-looking ulcers และ submucosal tumors หรืออาจพบเป็น granulomatous gastritis ที่เป็นทั่วทั้งกระเพาะอาหารทำให้มีลักษณะคล้าย linitis plastica ได้

Jejunal TB

ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดท้องเรื้อรังหรืออาจมาด้วย malabsorption จากภาวะ bacterial overgrowth และใน endemic area จะพบการตีบของ jejunum ได้มากถึง 70%

Ileocaecal TB

พบได้บ่อยที่สุด ผู้ป่วยมาด้วยอาการปวดท้อง เลือดออกจากทางเดินอาหาร คล้ำได้ก่อนในท้อง หรือมีการเปลี่ยนแปลงของการขับถ่าย

Appendecal TB

พบได้น้อยมาก ทำให้เกิดอาการเหมือนกับ acute appendicitis แต่พบ granulomas โดยบังเอิญในชั้นเนื้อไส้ติ่ง

Colonic TB

พบได้ประมาณ 10% ทำให้เกิดอาการเหมือนกับมะเร็งลำไส้ใหญ่

Rectal TB

อาการเด่นคือการมีเลือดออกหรือการมี anal fistulae¹¹

ปัญหาหลักในการวินิจฉัย GI-TB คือการต้องแยกโรคกับ Crohn's disease ซึ่งแยกได้คร่าวๆ โดยอาศัยลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง (ตารางที่ 1) และแยก ileocecal involvement ของวัณโรคออกจาก Crohn's disease โดยภาพถ่ายทางรังสี (ตารางที่ 2)

Tuberculous lymphadenopathy

การมีต่อมน้ำเหลืองโตเป็นอาการแสดงหลักของวัณโรคในช่องท้องโดยมักจะพบร่วมกับ GI-TB หรือ peritoneum และ solid organs แต่ก็อาจพบแบบเดี่ยวๆ ได้ โดยเฉพาะบริเวณ periportal¹⁵ ตำแหน่งที่พบได้บ่อย ได้แก่ mesenteric root, celiac, porta hepatis และ peripancreatic LN มีรายงานของ portal vein thrombosis และ portal hypertension ที่เกิดจาก tuberculous periportal lymphad-



ตารางที่ 1 Endoscopic features of GI-TB and Crohn's disease¹²

GI-TB	Crohn's disease
Ulcers	
Circumferential orientation	Longitudinal orientation
Surrounding mucosa	Surrounding mucosa
- inflamed/nodular	- normal
Apthus ulcers: uncommon	Apthus ulcers: common
Hyperaemic nodules – isolated or in clusters	Cobblestoning
Pseudopolyps	Multiple skip lesions
Hypertrophic mucosa	Anorectal lesions
Strictures	Strictures
Destruction of ICV and/or caecum	Preservation of ICV

ตารางที่ 2 Differentiating imaging features of ileocaecal involvement by tuberculosis and Crohn's disease^{13,14}

Tuberculosis	Crohn's disease
Asymmetric wall thickening, irregular	Circumferential bowel wall thickening
Fleischner sign on barium studies	Cobblestone appearance on barium
No creeping fat	Creeping fat (abdominal quantity of mesenteric fat)
Positive chest film (50%)	Negative chest film
Omental and peritoneal thickening	Normal omentum and peritoneum
Enlarged LNs with low-density centers	Enlarged soft-tissue density LNs

enitis ได้¹⁶

Peritoneal tuberculosis

วัณโรคที่ peritoneum อย่างเดียวพบได้น้อยมาก ส่วนใหญ่จะพบร่วมกับการมีวัณโรคในช่องท้องที่อื่นร่วมด้วย แบ่งออกเป็น 3 ชนิดตามปริมาณน้ำในช่องท้อง¹³



1. Wet type พบได้ประมาณ 90% มีลักษณะเป็นน้ำในช่องท้องปริมาณมาก
2. Fibrotic-fixed type พบได้รองลงมา มีลักษณะเป็นก้อนที่ omentum ขนาดใหญ่ติดกับลำไส้ มีน้ำขังในช่องท้องปริมาณน้อย
3. Dry หรือ Plastic type พบได้น้อยที่สุด ลักษณะเป็นก้อน caseous มีพังผืดมาก ไม่มีน้ำในช่องท้อง

พบความชุกของ peritoneal tuberculosis เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคตับที่เกิดจากการดื่มสุรา โดยเฉพาะในประเทศทางตะวันตกพบมากถึง 62%¹⁷ แตกต่างจากในประเทศกำลังพัฒนาซึ่งพบน้อยกว่าคือประมาณ 13%¹⁸⁻²¹

Tuberculosis of solid organs

วัณโรคของ solid organs ในช่องท้อง เกิดจากวัณโรคปอดหรือ miliary tuberculosis หรือผ่านทาง portal vein

Hepatic และ splenic tuberculosis

พบได้ถึง 80-100% จากการชันสูตรผู้ป่วยที่เสียชีวิตจาก disseminated TB พบได้ 2 แบบ คือ

1. Fine miliary หรือ micronodular pattern พบได้บ่อย¹⁸ ถ้าทำ ultrasound จะเห็นเป็น bright liver หรือ spleen
2. Macronodular pattern หรืออาจเรียกว่าเป็น pseudotumor หรือ tuberculoma พบได้น้อย แต่มักพบได้โดยไม่มวัณโรคปอดหรือที่ทางเดินอาหารร่วมด้วย ทั้งนี้จำเป็นต้องแยกโรคกับฝีในตับและมะเร็งทั้งแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ

Pancreatic tuberculosis

พบได้น้อยมาก ตำแหน่งที่พบบ่อยมักเป็นที่ head หรือ neck ของตับอ่อน มีรายงานที่ tail อยู่บ้าง อาการแสดงคือ เบื่ออาหาร ไข้ต่ำๆ น้ำหนักลด และปวดท้องด้านบน แต่สิ่งที่ต่างจากมะเร็งตับอ่อนคือมักจะไม่มีอาการปวดหลังหรือตัวตาเหลือง⁸



Tuberculosis of gall bladder

เป็นตำแหน่งที่พบได้น้อยมากเพราะ mucosa และผนังของถุงน้ำดีมี resistance ต่อเชื้อวัณโรค⁸ มักพบร่วมกับการติดเชื้อวัณโรคในช่องท้องที่รุนแรงมาก

การตรวจวินิจฉัย

Tuberculin skin test

ในอดีตมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับการตรวจ PPD skin test ในผู้ป่วยวัณโรคปอด ซึ่งต่างจากในวัณโรคช่องท้องที่ยังไม่ทราบถึงคุณค่าที่แท้จริงของการตรวจนี้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่ผ่านมาพอจะสรุปได้ว่า การแปลผลขึ้นกับกลุ่มประชากรที่ส่งตรวจ โดยจะถือว่าเป็นวัณโรคจริงในกลุ่มประชากรที่ความชุกของวัณโรคปอดที่มีเสมหะเป็นบวกมากกว่า 20 ต่อ 100,000 คนต่อปี แต่ถ้าในกลุ่มที่ความชุกน้อยกว่า 10 ต่อ 100,000 คนต่อปีจะถือเป็นผลบวกลวง โดยผลบวกลวงจะสามารถพบได้สูงมากในกลุ่มประชากรที่ได้รับวัคซีน Calmette-Guerin (BCG) มาก่อน¹⁹

Quantiferon-TB gold

เริ่มมีการใช้ Quantiferon-TB gold (QFT-G) เพื่อใช้ในการวินิจฉัย latent TB ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม 2548 โดย QFT-G เป็นการเจาะเลือดตรวจเพื่อวัด *Mycobacterium tuberculosis* antigens ข้อดีของการตรวจนี้คือ ไม่มี cross reaction กับ BCG และ nontuberculous mycobacterium โดยจาก meta-analysis ล่าสุดพบว่ามีความ sensitivity 70% และ specificity 99% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับ BCG แต่ specificity ในกลุ่มที่ได้รับ BCG จะเท่ากับ 96%

Adenosine deaminase (ADA)

มีการนำเอา Adenosine deaminase มาใช้เพื่อช่วยในการวินิจฉัยวัณโรคในหลายตำแหน่ง เช่น ที่เยื่อหุ้มหัวใจ เยื่อหุ้มสมอง โดยจาก meta-analysis ปี 2006 สรุปว่าค่า ADA ใน ascites ที่เหมาะสมคือที่ cut-off level 39 IU/L

การรักษา

การรักษามาตรฐานของวัณโรคในช่องท้องคือการใช้ conventional chemotherapy ด้วย Isoniazid + Rifampicin + Ethambutol + Pyrazinamide นาน 2 เดือน ต่อด้วย Isoniazid + Rifampicin อีก 4-7 เดือน

บทบาทของยา corticosteroids ในการรักษาวัณโรคในช่องท้องยังไม่ชัดเจน ต้องอาศัยการศึกษาวิจัยต่อไป สำหรับการผ่าตัดจะใช้รักษาในกรณีที่มีการทะลุของทางเดินอาหารซึ่งจะรักษาด้วยการตัดและต่อลำไส้แบบ end to end anastomosis หรือถ้ามีการอุดตันของลำไส้ก็จะรักษาด้วยการทำ strictureplasty หรือ resection ถ้าเป็นการอุดตันอย่างรุนแรง แต่โดยปกติแล้วการอุดตันและ fistulae จะสามารถรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียวได้

การรักษาวัณโรคในช่องท้องในผู้ป่วย HIV จะมีปัญหาในแง่ของ compliance, drug interactions และ immune reconstitution inflammatory syndrome²⁰ การหลีกเลี่ยง drug interactions สามารถทำได้โดยการใช้ rifabutin แทน rifampicin²⁰ หรือใช้ยาต้านไวรัสสูตร nucleos(t)ide เพียงอย่างเดียว²¹

Preliminary UK recommendation²² สำหรับผู้ป่วย HIV คือ

1. $CD_4 < 100$ ให้เริ่ม HAART ทันที
2. $CD_4 100-200$ ให้ยารักษาวัณโรคไปก่อนนาน 2 เดือนจึงเริ่ม HAART
3. $CD_4 > 200$ รักษาวัณโรคจนครบก่อนจึงเริ่ม HAART

เอกสารอ้างอิง

1. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. Indian J Med Res 2004; 120:316-53.
2. Khan R, Abid S, Jafri w, Abbas Z, Hameed K, Ahmad Z. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: an ongoing challenge for physician. World J Gastroenterol 2006;12:6371-5.
3. Uygur-Bayramicli O, Dabak G, Dabak R. A clinical dilemma: abdominal tuberculosis. World J Gastroenterol 2003;9:1098-110.



4. Horvath KD, Whelan RL. Intestinal tuberculosis: return of an old disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:692-696.
5. Wang HS, Chen WS, Su WJ, Lin JK, Lin TC, Jiang JK. The changing pattern of intestinal tuberculosis: 30 years' experience. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:569-74.
6. Misra SP, Misra V, Dwivedi M, Gupta SC. Colonic tuberculosis: Clinical features, endoscopic appearance and management. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14:723-29.
7. Aston NO. Abdominal tuberculosis. *World J Surg* 1997;21:492-9.
8. Akhan O, Pringkot J. Imaging of abdominal tuberculosis. *Eur Radiol* 2002;12:312-33.
9. Carrera GF, Young S, Lewicki AM. Intestinal tuberculosis. *Gastrointest Radiol* 1976;1:147-55.
10. Paustian FF, Marshal JB. Intestinal tuberculosis. *Gastroenterology* 1985;20:18-30.
11. Helen D, Donoghue and Holton. Intestinal tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:490-6.
12. Epstein D, Watermeyer G, Kirsch R. Review article: the diagnosis and management of Crohn's disease in populations with high-risk rates for tuberculosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1373-88.
13. Thoeni RF, Margulis AR. Gastrointestinal tuberculosis. *Semin Roentgenol* 1979; 14:283-94.
14. Balthazar EJ, Gordon R, Hulnick D. Ileocecal tuberculosis: CT and radiologic evaluation. *AJR* 1990;154:499-503.
15. Mathieu D, Ladeb MF, Guigui B, Rousseau M, Vasile N. Periportal tuberculous adenitis: CT features. *Radiology* 1986;161:713-5.
16. Caroli-Bosc FX, Conio M, Maes B, Chevallier P, Hastier P, Delmont JP. Abdominal tuberculosis involving hepatic hilar lymph nodes: a cause of portal vein thrombosis and portal hypertension. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:541-3.
17. Shakil AO, Korula J, Kanel GC, Murray NG, Reynolds TB. Diagnostic features of tuberculous peritonitis in the absence and presence of chronic liver disease: a



- case control study. *Am J Med* 1996;100:179-85.
18. Mimica M. The usefulness and limitations of laparoscopy in the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Endoscopy* 1992;24:588-91.
 19. Al Jahdali H, Memish ZA, Menzies D. The utility and interpretation of tuberculin skin tests in the Middle East. *Am J Infect Control* 2005;33:151-6.
 20. Manohar A, Simjee AE, Haffejee AA, Pettengell KE. Symptoms and investigative finding in 145 patients with tuberculous peritonitis diagnosed by peritoneoscopy and biopsy over a five year period. *Gut* 1990;31:1130-2.
 21. Lisehora GB, Peters CC, Lee YT, Barcia PJ. Tuberculous-do not miss it. *Dis Colon Rectum* 1996;39:394-9.
 22. Muneef MA, Menish Z, Mahmoud SA, Bannatyne R, Khan Y. Tuberculosis in the belly: a review of forty-six case involving the gastrointestinal tract and peritoneum. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:528-32.
 23. Ledar RA, Low VHS. Tuberculosis of the abdomen. *Radiol Clin North Am* 1995; 33:691-705.
 24. McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ, Maartens G. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* 2007;196:S63-75.
 25. Armstrong-James D, et al. The utility of nucleos(t)ide-only regimens in the treatment of Mycobacterium tuberculosis-HIV-1 coinfection. *AIDS* 2009;23:865-7.
 26. Discussion document from the British HIV association (BHIVA) for treatment of co-infection of HIV and tuberculosis. [Http://www.bhiva.org/cms/1223707.asp](http://www.bhiva.org/cms/1223707.asp).
 27. Nienhaus A, Schblon A, Diel R. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149:177-84.
 28. Chong V H, Lim K S. Gastrointestinal tuberculosis. *Singapore Med J* 2009;50:638-45.
 29. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, et al. Value of Adenosine Deaminase (ADA) in Ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: A meta-analysis. *J clin Gastroenteol* 2006;40:705-10.

A cystic pancreatic lesion with solid component in a young woman

อภิญญา เจริญศักดิ์

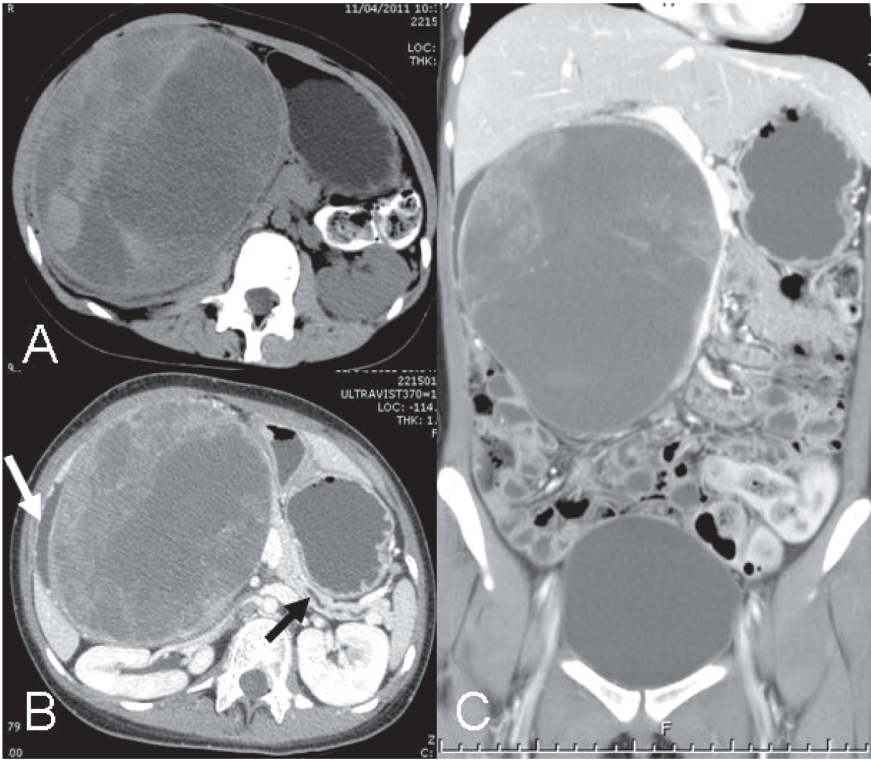
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 19 ปี 3 วันก่อนมีอาการจุกแน่นบริเวณช่องท้องส่วนบนด้านขวา คลื่นไส้อาเจียน ไม่มีไข้ ไม่มีอาการท้องเสีย ปัสสาวะปกติ จึงไปตรวจที่ ร.พ.เอกชนแห่งหนึ่ง ได้รับการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของช่องท้อง พบก้อนเนื้ออกที่ส่วนหัวของตับอ่อน จึงส่งต่อมายัง ร.พ. ศิริราช ผู้ป่วยให้ประวัติว่า คลำพบก้อนที่ช่องท้องส่วนบนด้านขวามาประมาณ 10 ปี ก้อนโตขึ้นเรื่อยๆ ไม่มีอาการผิดปกติอื่น ตรวจร่างกายพบ a large mass at RUQ of abdomen, not tender, no rebound tenderness, normal bowel sound

ผู้ป่วยได้รับการทำ FNA ที่ ร.พ.เอกชน ได้ unclotted blood 500 mL ผล cytology พบ nucleated cells $3,100/\text{mm}^3$ (N 89%, L 9%), RBC - numerous, amylase 157 U/L, LDH 11,000 U/L, ผล culture - no growth, AFB - negative

Tumor markers: AFP 0.72 IU/mL (ค่าปกติ 0-5.8), CEA 0.74 ng/mL (ค่าปกติ 0- 3.4), CA 19-9 57.09 U/mL (ค่าปกติ 0-39)

ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ ร.พ. ศิริราช (**ภาพที่ 1**) พบ well defined, mixed solid-cystic mass ขนาดใหญ่ที่ pancreatic head โดยไม่พบ calcification มี mild dilatation of main pancreatic duct ที่ body และ tail ของตับอ่อน (ลูกศรดำ) ก้อนมีการเบียดดัน fluid-fill duodenum (ลูกศรขาว) และชิดกับ superior mesenteric vein ไม่พบการลุกลามไปยังอวัยวะข้างเคียง ไม่พบ lymphadenopa-



ภาพที่ 1 A. axial unenhanced CT, B. axial enhanced CT และ C. coronal enhanced CT

thy ไม่พบ liver metastasis

ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD) intraoperative findings พบ well capsulated mass ขนาด 13x10 cm ประกอบด้วย hemorrhage และ soft solid component รวมทั้งยัง encase SMV ด้วย

การวินิจฉัยโรค

Solid pseudopapillary tumor



Solid pseudopapillary tumor

Solid pseudopapillary tumors (SPT) มีชื่อเรียกอื่นๆ ได้แก่ solid and papillary epithelial neoplasms (SPEN), papillary and cystic tumors, papillary cystic epithelial neoplasms, solid and cystic tumors และ Franz tumor

ในปี ค.ศ. 1996 องค์การอนามัยโลกได้เรียกชื่อเนื้องอกชนิดนี้ใหม่ว่า solid pseudopapillary tumors เนื้องอกชนิดนี้พบได้น้อยมาก ส่วนใหญ่พบในเพศหญิงอายุน้อย อายุเฉลี่ย 28 ปี¹ จึงเรียกเนื้องอกชนิดนี้ว่า daughter lesion (ส่วน mucinous cystic tumors เรียกว่า mother lesion และ serous cystadenoma เรียกว่า grandmother lesion) บางการศึกษาพบว่าเนื้องอกนี้พบได้บ่อยในคนเอเชียและคนผิวดำ^{2,4} แต่บางการศึกษาก็ไม่พบความแตกต่างด้านเชื้อชาติ⁵ เนื้องอกพบได้ทุกตำแหน่งของตับอ่อน ตำแหน่งที่พบเนื้องอกได้บ่อยยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าพบที่ตำแหน่งใดมากกว่าชัดเจน บางการศึกษาพบว่าเนื้องอกชนิดนี้พบบ่อยที่ส่วนหัวและส่วนหางของตับอ่อน^{2,3}

ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการและอาการแสดงที่ไม่จำเพาะ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง แน่นท้อง ก้อนเนื้องอกมักมีขนาดใหญ่ มีขอบเขตชัดเจนและโตช้าๆ เนื้องอกชนิดนี้มี low malignant potential ส่วนใหญ่เนื้องอกมักจะเบียดดันหลอดเลือดและอวัยวะข้างเคียงมากกว่าการลุกลาม แต่ก็พบเนื้องอกชนิดร้ายแรงคือ solid pseudopapillary carcinoma ได้ประมาณร้อยละ 15⁶ ซึ่งพบมีการลุกลามอวัยวะข้างเคียงและการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่นๆ โดยพบบ่อยในผู้ชายสูงอายุ ตับเป็นอวัยวะที่มีการแพร่กระจายไปมากที่สุด โดยทั่วไปผลการตรวจเลือด เช่น serum amylase levels หรือ tumor markers ของตับอ่อน (เช่น CA 19-9, carcinoembryonic antigen, alfa fetoprotein) มีค่าปกติ

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

พบว่าเนื้องอกมักมีขนาดใหญ่ มี capsule ห่อหุ้ม (encapsulated) และ



ประกอบด้วยส่วนที่เป็น solid, cystic และ hemorrhage การเรียงตัวของเซลล์มี 2 แบบคือ solid และ papillary ลักษณะเฉพาะของเนื้องอกชนิดนี้คือ papillary configuration ซึ่งประกอบด้วย fibrovascular stalk ที่ล้อมรอบด้วย epithelial cells หลายชั้น

ลักษณะทางภาพรังสี

Ultrasound ไม่ช่วยในการวินิจฉัยแยกเนื้องอกชนิดนี้ออกจาก cystic pancreatic tumors อื่นๆ ลักษณะภาพที่เห็นขึ้นกับส่วนประกอบ cystic, solid และ hemorrhage ของเนื้องอก อาจเห็นเป็น mixed solid-cystic หรือ pure solid mass อาจพบ internal septations หรือ calcification

CT มักพบก้อนขนาดใหญ่ well-encapsulated มีส่วนประกอบทั้ง solid และ cystic ในสัดส่วนที่หลากหลาย โดย cystic มักอยู่บริเวณกลางก้อนเนื่องจาก necrosis หรือ hemorrhagic degeneration บริเวณที่มีเลือดออกเห็นเป็น high density อาจพบ peripheral, curvilinear calcifications ได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยพบ central, stripple และ eggshell calcifications ได้ด้วย⁷ ภายหลังจากฉีดสารทึบรังสีมีการ enhancement ในบริเวณที่เป็น solid part และ capsule

MRI จะพบก้อนเนื้องอกเป็น well circumscribed และมี mixed high และ low SI ในภาพ T1w และ T2w โดยส่วนที่เป็น solid มี mildly increased T2w SI ส่วนที่เป็น cystic มี high T2w SI เหมือนกับน้ำ บริเวณที่มีเลือดออกเห็นเป็น high SI ในภาพ T1w หลังฉีด gadolinium พบว่าส่วนที่เป็น solid part มี enhancement บริเวณรอบนอกเล็กน้อยในช่วงแรก จากนั้นค่อยๆ มี enhancement เพิ่มขึ้นจากรอบนอกเข้ามาด้านใน ลักษณะเฉพาะที่สำคัญอย่างหนึ่งของเนื้องอกชนิดนี้ คือ capsule ซึ่งมักพบเป็น low SI ทั้งในภาพ T1w และ T2w และมี enhancement ของ capsule

จากการศึกษาของ Lee JH และคณะ⁸ พบว่าลักษณะทางภาพรังสีที่ช่วยบ่งชี้ว่าเป็น solid pseudopapillary carcinoma คือ pancreatic duct dilation,



vessel encasement และ metastasis

การวินิจฉัยแยกโรค

เนื้องอกชนิดนี้มีลักษณะทางภาพรังสีคล้ายกับ mucinous cystadenocarcinoma และ cystic neuroendocrine tumor ซึ่งการรักษาเนื้องอกทั้ง 3 ชนิด ต้องอาศัยการผ่าตัดเช่นเดียวกัน ถ้าพบ cystic pancreatic tumors with solid component ในเพศหญิงอายุน้อย ที่มีลักษณะเฉพาะของเนื้องอกชนิดนี้คือ capsule และการมีเลือดออกภายในก้อนเนื้องอก ซึ่งไม่ค่อยพบในเนื้องอกตับอ่อนชนิดอื่น ช่วยบ่งชี้ SPT นอกจากนี้การพบ gradual accumulation ของ contrast จากรอบนอกเข้ามาด้านในเนื้องอกก็ช่วยในการวินิจฉัยแยกกับ cystic neuroendocrine tumor ซึ่งพบบ่อยในคนสูงอายุซึ่งไม่มี female predominance นอกจากนี้ส่วนที่เป็น solid จะมี hypervascularity - early arterial enhancement

ในกรณีที่ไม่สามารถวินิจฉัยแยกกับ cystic pancreatic tumors ชนิดอื่น การทำ endoscopic ultrasound with fine needle aspiration ส่งตรวจ cytology และ tumor markers จะช่วยในการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง

การรักษา

การรักษาอาศัยการผ่าตัด ในปัจจุบันมีรายงานการผ่าตัดแบบ enucleation เนื่องจากเนื้องอกมี fibrous capsule หุ้มโดยรอบ เนื้องอกชนิดนี้มีการพยากรณ์โรคดีมาก

เอกสารอ้างอิง

1. Kalb B, Sarmiento JM, Kooby DA, Adsay NV, Martin DR. MR imaging of cystic lesions of the pancreas. Radiographics 2009;29:1749-65.
2. Buetow PC, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Beck KG, Ros PR, Adair CF. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas: imaging-pathologic correla-



- tion on 56 cases. *Radiology* 1996;199:707-11.
3. Yu CC, Tseng JH, Yeh CN, Hwang TL, Jan YY. Clinicopathological study of solid and pseudopapillary tumor of pancreas: emphasis on magnetic resonance imaging findings. *World J Gastroenterol.* 2007;13:1811-5.
 4. Mergo P, Helmberger T, Buetow P, Helmberger R, Ros P. Pancreatic neoplasms: MR imaging and pathologic correlation. *RadioGraphics* 1997;17:281-301.
 5. Cantisani V, Mortelet KJ, Levy A, Glickman JN, Ricci P, Passariello R, et al. MR imaging features of solid pseudopapillary tumor of the pancreas in adult and pediatric patients. *AJR* 2003;181:395-401.
 6. Lam KY, Lo CY, Fan ST. Pancreatic solid-cystic-papillary tumor: clinicopathologic features in eight patients from Hong Kong and review of the literature. *World J Surg* 1999;23:1045-50.
 7. Choi JY, Kim MJ, Kim JH, Kim SH, Lim JS, Oh YT, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: typical and atypical manifestations. *AJR* 2006;187:178-86.
 8. Lee JH, Yu JS, Kim H, Kim JK, Kim TH, Kim KW, et al. Solid pseudopapillary carcinoma of the pancreas: differentiation from benign solid pseudopapillary tumor using CT and MRI. *Clin Radiol* 2008;63:1006-14.

A 75-year-old man with intraabdominal mass

ศักรินทร์ จิรพงศ์

จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล

แผนกโรคทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 75 ปี อาชีพ เกษตรกร ภูมิลำเนา จ.สระแก้ว

CC: อึดแน่นท้องมากขึ้นมา 2 สัปดาห์ PTA

PI: 3 เดือน PTA มีอาการอึดแน่นท้องบริเวณรอบๆ สะดือ โดยอาการเป็นมากขึ้นเมื่อรับประทานอาหาร ไม่มีอาการคลื่นไส้หรืออาเจียน ไม่ปวดท้อง ไม่มีอาการสลายดอกหรือเรอเปรี้ยว ไม่รู้สึกมีลมในกระเพาะอาหารมากผิดปกติ ไม่รู้สึกรับประทานอาหารแล้วอิ่มเร็วกว่าปกติ แต่รับประทานอาหารได้ลดลงเนื่องจากมีอาการอึดแน่นท้อง ถ่ายอุจจาระปกติ ไม่มีไข้ ต่อมาอาการอึดแน่นท้องเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ แต่ไม่มีอาการปวดท้อง ไปพบแพทย์ที่คลินิก ได้ยาช่วยย่อยและยาลดกรดมารับประทาน อาการไม่ดีขึ้น

2 สัปดาห์ PTA อาการอึดแน่นท้องเป็นมากขึ้นจนผู้ป่วยรู้สึกไม่อยากรับประทานอาหาร เริ่มถ่ายอุจจาระลดลง ยังผายลมได้ อาการอึดแน่นจะดีขึ้นหากผู้ป่วยไม่ได้รับประทาน ญาติสังเกตว่าพอมลง จึงพามาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

PH: มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูงรักษาที่โรงพยาบาลจังหวัด รับประทาน

ยา enalapril 5 mg วันละ 1 เม็ด ควบคุมความดันโลหิตได้ดี

ไม่เคยผ่าตัดช่องท้องมาก่อน

ไม่เคยแพ้ยาหรือใช้ยาลูกกลอน ยาต้ม ยาหม้อ ยาสมุนไพร และอาหารเสริม

ไม่มีรอยสัก ไม่เคยได้รับเลือด ไม่เคยใช้สารเสพติดฉีดเข้าหลอดเลือด



Personal History:

ไม่ดื่มสุรา ไม่สูบบุหรี่

FH: สุขภาพแข็งแรงดีทุกคน ไม่มีประวัติมะเร็งในครอบครัว

PE: V/S: BT 37°C, PR 90/min, RR 18/min, BP 140/70 mm Hg

Height 163 cm, BW 65 kg

GA: An old man with normosthenic build, fully conscious, looked weak, well co-operative

HEENT: mildly pale conjunctivae, anicteric sclerae, no thyroid gland enlargement, impalpable cervical lymph node

Heart: normal S1S2, no murmur

Lung: normal breath sound

Abdomen: no surgical scar, mild distension, normoactive bowel sound, palpable ill-defined border mass at LUQ, firm consistency, smooth surface, size about 10 cm, movable, can get above the mass border, not pulsatile, no bruit, no splashing sound no hepatosplenomegaly, no ascites

PR: no rectal shelf

NS: grossly intact

Lymph nodes: not palpable

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hct 29.4%, WBC 16,500/mm³ (N 84%, L 9%, M 7%, E 0%), platelets 549,000/mm³

BUN 10.5 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL

Na 133 mEq/L, K 3.5 mEq/L, Cl 98.2 mEq/L, CO₂ 25.3 mEq/L

LFT: TB 0.4 mg/dL, DB 0.2 mg/dL, AST 26 U/L, ALT 18 U/L, AP 96 U/L, Alb 3.2 g/dL, glob 4.7 g/dL

สรุปปัญหา

1. Ill-defined mass at LUQ of abdomen
2. Clinical suspicious of partial gut obstruction

อภิปราย

ผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการอืดแน่นท้องบริเวณรอบๆ สะดือหลังรับประทานอาหารมา 2 เดือน โดยไม่มีอาการอาเจียน สามารถผายลมและถ่ายอุจจาระได้ ต่อมาอาการอืดแน่นเป็นมากขึ้นจนไม่เอายากรับประทานอะไร และเริ่มถ่ายอุจจาระลดลง แต่สามารถผายลมได้ตามปกติ จากอาการโดยรวมทั้งหมดบ่งบอกว่ามีพยาธิสภาพที่สงสัยการอุดตันในทางเดินอาหารส่วนกลาง เนื่องจากอาการอืดแน่นเป็นที่บริเวณรอบๆ สะดือโดยไม่มีอาการอาเจียนตามหลังการรับประทานอาหาร ตำแหน่งของการอุดตันที่คิดถึง น่าจะเป็นบริเวณ jejunum จนถึงลำไส้ใหญ่ส่วนต้น โดยจากการที่ผู้ป่วยมีอาการเด่นหลังการรับประทานอาหาร แต่ยังคงสามารถผายลมและถ่ายอุจจาระได้เป็นปกติในช่วงแรก ทำให้คิดถึงตำแหน่งของการอุดตันที่บริเวณ jejunum มากกว่า ซึ่งจากการตรวจร่างกายก็ยังไม่พบก้องที่บริเวณ LUQ ร่วมกับตรวจไม่พบ splashing sound จึงสนับสนุนภาวะ partial jejunal obstruction มากที่สุด

สำหรับสาเหตุของ partial jejunal obstruction ในผู้ป่วยรายนี้ น่าจะมีความสัมพันธ์กับก้อนขนาดใหญ่ ที่คลำพบได้ทางหน้าท้อง ซึ่งก้อนที่ตรวจพบคิดถึง intraperitoneal mass มากกว่า retroperitoneal mass เนื่องจากในขณะตรวจสามารถเคลื่อนตัวก้อนได้ ถ้าเป็นก้อนจาก retroperitoneum ถึงแม้จะสามารถโตเข้ามาในช่องท้องได้ แต่ลักษณะของก้อนมักจะยึดติดกับ retroperitoneum จนไม่สามารถเคลื่อนได้ทั้งตามการหายใจหรือในขณะตรวจ ก้อนขนาดใหญ่ที่คลำได้นี้ อาจเป็นเนื้องอกขนาดใหญ่ของลำไส้เล็กเอง หรือเป็นเนื้องอกอื่นๆ ที่มายึดติด



บริเวณลำไส้สาเหตุของเนื้องอกได้สรุปการวินิจฉัยแยกโรคไว้ใน **ตารางที่ 1** โดยคิดถึงสาเหตุของเนื้องอกจากลำไส้เล็กเอง ได้แก่ gastrointestinal stromal tumor (GIST), adenocarcinoma และ lymphoma ของ jejunum ส่วน carcinoid tumor คิดถึงน้อยเนื่องจากมักเป็นเนื้องอกขนาดเล็กหรือเป็นเนื้องอกที่มาจากที่อื่น เช่น germ cell tumor, peritoneal tumor หรือ omental tumor ที่อาจมายึดติดกับลำไส้หรือเกิดจาก metastatic tumor ที่มีการแพร่กระจายมาที่ jejunum ได้แก่ melanoma มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งปอด

ได้ทำการสืบค้นเพิ่มเติมเรื่องทางเดินอาหารอุดตัน โดยการส่งทำ plain film x-ray abdomen supine และ upright position ไม่พบลักษณะที่ชี้บ่งการอุดตันของลำไส้ชัดเจน ต่อมาจึงได้ทำการส่งตรวจ CT abdomen พบ a well-defined, exophytic, hypervascular mass in the jejunum ผู้ป่วยจึงได้รับการทำ double balloon enteroscopy พบลักษณะ submucosal round mass with normal overlying mucosa at proximal jejunum (**ภาพที่ 1**) และได้ปรึกษาศัลยแพทย์พิจารณาผ่าตัด พบก้อนขนาด 10 ซม. ที่ jejunum (**ภาพที่ 2**)

ตารางที่ 1 Differential diagnosis of the left upper quadrant mass in this patient

Tumors of the small intestine

- Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
- Adenocarcinoma
- Lymphoma
- Carcinoid tumor

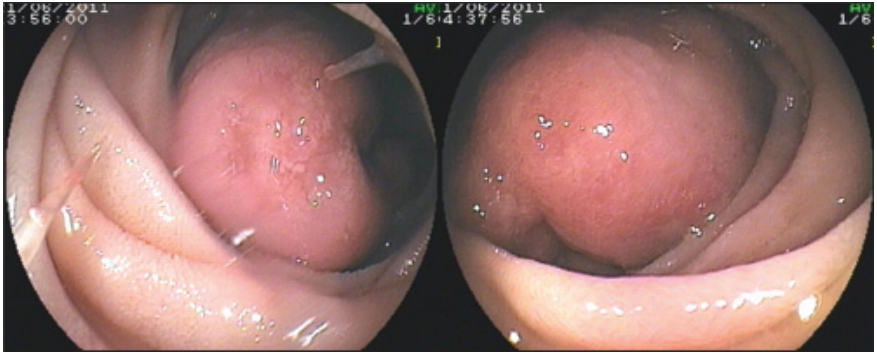
Other tumors with jejunal involvement

- Germ cell tumor
- Peritoneal tumor

Omental tumor

Metastatic tumors spread to small intestine

- Melanoma
- Colon cancer
- Gastric cancer
- Lung cancer

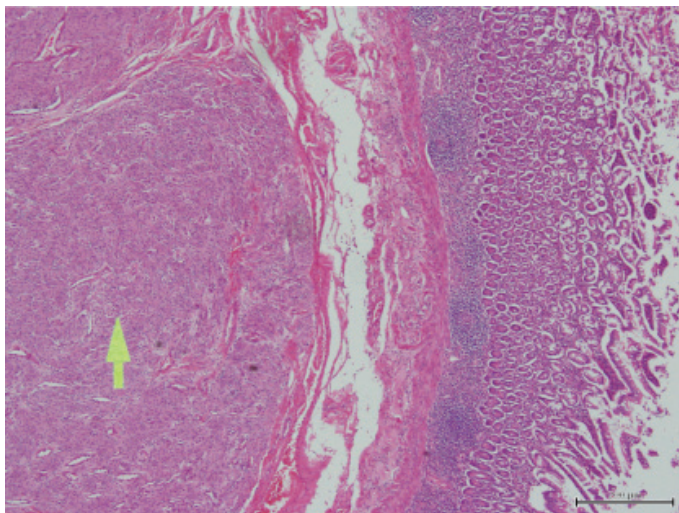


ภาพที่ 1 Double balloon enteroscopy shows submucosal round mass with overlying normal mucosa at proximal jejunum

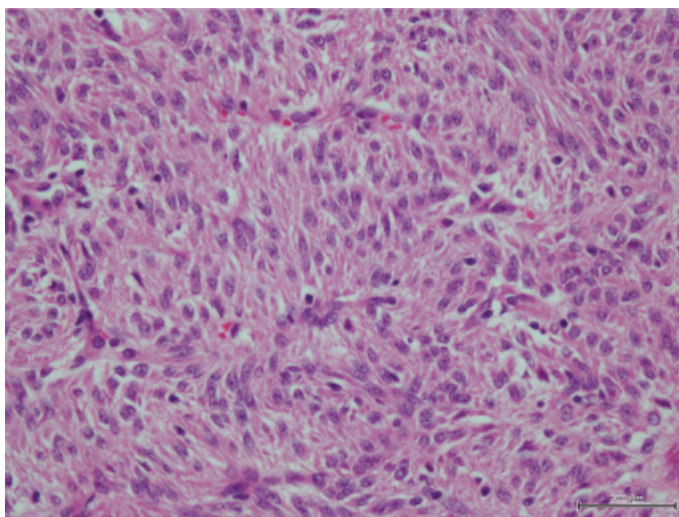


ภาพที่ 2 A 10-cm-sized, jejunal mass involving multiple bowel loops with partial jejunal obstruction

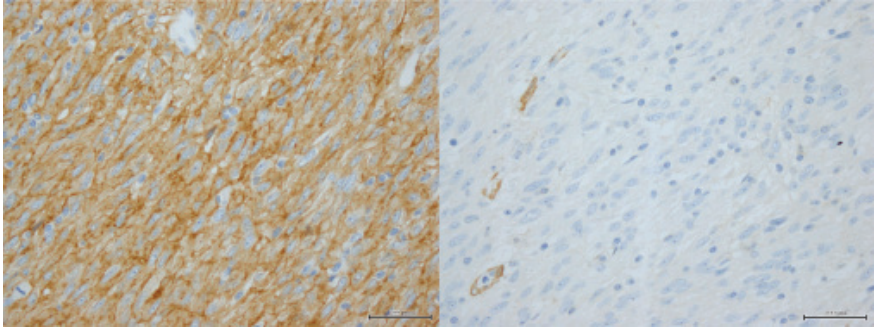
ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยรายนี้ พบเป็น submucosal mass with spindle cell proliferation โดยเมื่อย้อม immunohistochemistry พบเป็น diffusely positive cytoplasmic staining for CD117 (c-kit) พบ mitotic count = 1-2/50 HPFs โดยเมื่อย้อม CD34, S-100 และ SMA ผลเป็น negative staining (ภาพที่ 3-5)



ภาพที่ 3 Submucosal mass with spindle cell proliferation in patternless, like smooth muscle cells



ภาพที่ 4 spindle cell proliferation with mitotic count 1-2/50 HPFs



ภาพที่ 5 immunohistochemistry shows diffusely positive staining for CD117 (ซ้าย) และ negative staining for smooth muscle actin (ขวา)

หลังการผ่าตัดผู้ป่วยสบายดี รับประทานอาหารได้ ไม่มีแน่นท้อง ไม่พบภาวะแทรกซ้อนใดๆ ในขณะนี้อยู่ระหว่างการติดตามการรักษา เพื่อเฝ้าระวังการกลับมาเป็นซ้ำของตัว tumor

Review

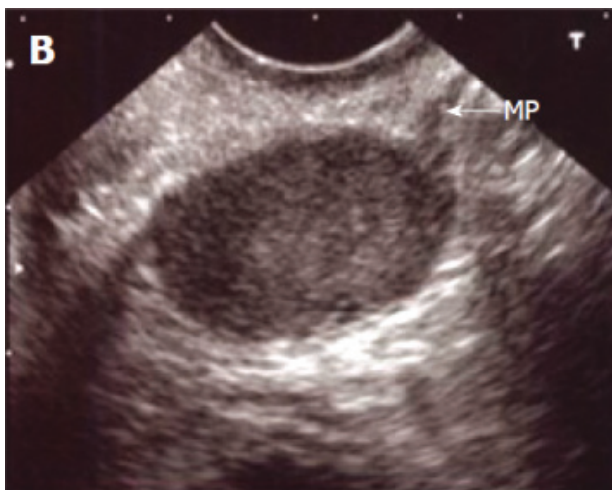
Gastrointestinal stromal tumor (GIST)

GIST ถือเป็น mesenchymal tumor ที่พบได้บ่อยที่สุดในระบบทางเดินอาหาร¹ ซึ่งตัวเนื้องอกเกิดจาก intestinal cell of Cajal ที่อยู่ในชั้นกล้ามเนื้อของลำไส้มีการแบ่งตัวที่ผิดปกติจากการมี over-expression of the tyrosine kinase receptor KIT² การวินิจฉัยแยกแยะการตรวจทางพยาธิวิทยาซึ่งจะพบ histomorphology ที่เป็นลักษณะ spindle cell proliferation ในชั้น submucosal layer ร่วมกับย้อม immunohistochemistry พบ c-kit (CD117) diffusely positive อุบัติการณ์ของ GIST พบได้ประมาณ 1.5 ราย ต่อประชากร 100,000 คนต่อปี³ โดยมักพบในช่วงอายุ 50-70 ปี สัดส่วนของเพศหญิงและเพศชายพอๆ กัน⁴

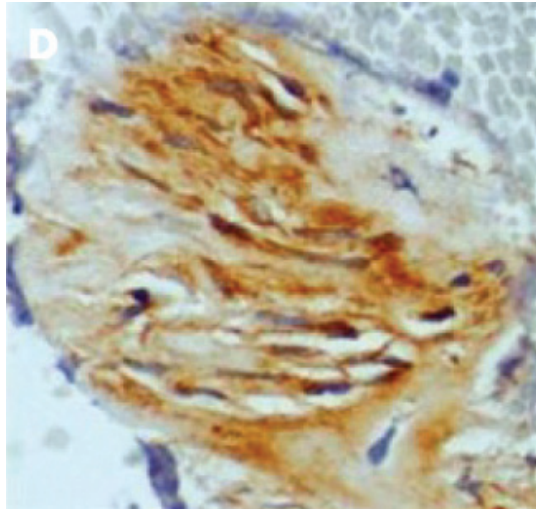
GIST มักพบที่บริเวณกระเพาะอาหารคือร้อยละ 60 และรองลงมาคือที่ลำไส้เล็กพบร้อยละ 30⁵ อาการของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับขนาดและตำแหน่งของก้อน โดย

GIST ที่มีขนาดเล็กมักจะไม่ทำให้เกิดอาการแต่ตรวจพบโดยบังเอิญ สำหรับอาการนำที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ที่บ่อยที่สุดคือ ภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารซึ่งเกิดจาก mucosal erosion ในบริเวณที่ปกคลุมตัวก้อน⁶

การตรวจทางรังสีวิทยาพบว่า ไม่มี การตรวจใดที่จำเพาะในการวินิจฉัย GIST การส่งตรวจ CT scan อาจมีประโยชน์ในการบอกระยะของโรค ส่วนการตรวจด้วยวิธีการส่องกล้องทางเดินอาหารอาจมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยโดยเฉพาะการใช้ endoscopic ultrasound (EUS) ซึ่งจะพบลักษณะ hypoechoic solid tumor ต่อเนื่องมาจากชั้นที่ 4 (muscularis propria) หรือชั้นที่ 2 (muscularis mucosae) ของผนังทางเดินอาหาร (**ภาพที่ 6**) การทำ fine needle aspiration (FNA) แล้วส่ง immunohistochemical analysis จะช่วยในการวินิจฉัย GIST ได้แม่นยำมากขึ้น (**ภาพที่ 7**) และอาจใช้เป็นข้อมูลในการพิจารณาให้ adjuvant chemotherapy ด้วย imatinib แต่การทำ biopsy อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด tumor rupture หรือ



ภาพที่ 6 EUS shows hypoechoic solid tumor contiguous with the fourth (muscularis propria; MP) or second (muscularis mucosae) layer of the normal gut wall (*adapted from Akahoshi K, Oya M. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach: How to manage? World J Gastrointest Endosc 2010; 2:271-7*)



ภาพที่ 7 The immunohistochemical finding of EUS-FNA specimen of GIST. The tumor is diffusely positive for c-kit (*adapted from Akahoshi K, Oya M. Gastrointestinal stromal tumor of the stomach: How to manage? World J Gastrointest Endosc 2010; 2:271-7*)

เกิด tumor cell seeding ระหว่างการ biopsy หรือเพิ่มการกระจายของ tumor cells ผ่าน peritoneal cavity หรือ mesentery ดังนั้นในรายที่สามารถผ่าตัดได้ การทำ biopsy ก่อนผ่าตัดอาจไม่มีความจำเป็น

ในปี ค.ศ. 2001 the National Institutes of Health (NIH) แห่งสหรัฐอเมริกาได้จัดแบ่งการพยากรณ์โรคของ GIST ว่ามีความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำหรือมีโอกาสเกิด metastasis มากน้อยเพียงใดโดยอาศัยขนาดของก้อน และ tumor cell proliferating activity⁷ (**ตารางที่ 2**) อย่างไรก็ตามยังพบรายงานการเกิด metastasis แม้ใน GIST ที่มีขนาดเล็กและมี mitotic activity ต่ำ เพราะฉะนั้นการรักษาจึงควรผ่าตัดเอาก้อนออกทุกราย

ยาในกลุ่ม selective tyrosine kinase inhibitor targeting KIT ถือเป็น targeted therapy ในการรักษา GIST จากการออกฤทธิ์ที่ไปยับยั้งการกระตุ้น KIT pathway ทำให้เกิดการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่ผิดปกติ และเกิด apoptosis ของ



ตารางที่ 2 NIH consensus classification of primary GIST by mitotic index and size

Risk Category	Tumor size in greatest dimension	Mitotic count (per 50 HPFs)
Very low	< 2 cm	< 5
Low	2 – 5 cm	< 5
Intermediate	< 5 cm	6 – 10
	5 – 10 cm	< 5
High	> 5 cm	> 5
	> 10 cm	Any size
	Any mitotic	> 10

tumor cells ตามมา สำหรับยาในกลุ่มนี้ imatinib mesylate (Glivec®) ถือเป็นยาตัวแรกที่น่ามาใช้ในการรักษาและมีข้อมูลมากที่สุด โดยมีข้อมูลการรักษาทั้งใน advanced stage ที่เป็น metastatic หรือ unresectable GIST^๘ หรือในการใช้ เป็น adjuvant therapy ของ early stage GIST เพื่อลดการกลับเป็นซ้ำโดยเฉพาะในกรณีมาก่อนมีขนาดใหญ่มาก และมีจำนวนเซลล์ที่มี mitotic figures ต่อ 50 HPFs สูง ซึ่งลักษณะดังกล่าวจะสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของโรค และมีการกระจายของโรคได้บ่อย อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในระยะยาวยังคงต้องรอการศึกษาต่อไป^๙

เอกสารอ้างอิง

1. Bucher P, Villiger P, Egger JF, et al. Management of gastrointestinal stromal tumors: from diagnosis to treatment. *Swiss Med Wkly* 2004;134:145-53.
2. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-80.
3. Casali PG, Jost L, Reichardt P, et al. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4:64-7.



4. Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnosis of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer* 2002; 38 Suppl 5:S39-S51.
5. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51-8.
6. Ludwig DJ, Tranverso LW. Gut stromal tumors and their clinical behavior. *Am J surg* 1997;173:390-4.
7. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) - update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Canc Netw* 2007; 5 Suppl 2:S1-S29; quiz S30.
8. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: Randomized trial. *Lancet* 2004; 364:1127-34.
9. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-104.

Multiple gastric and colonic tumors in a young man

อภิชาติ แสงจันทร์

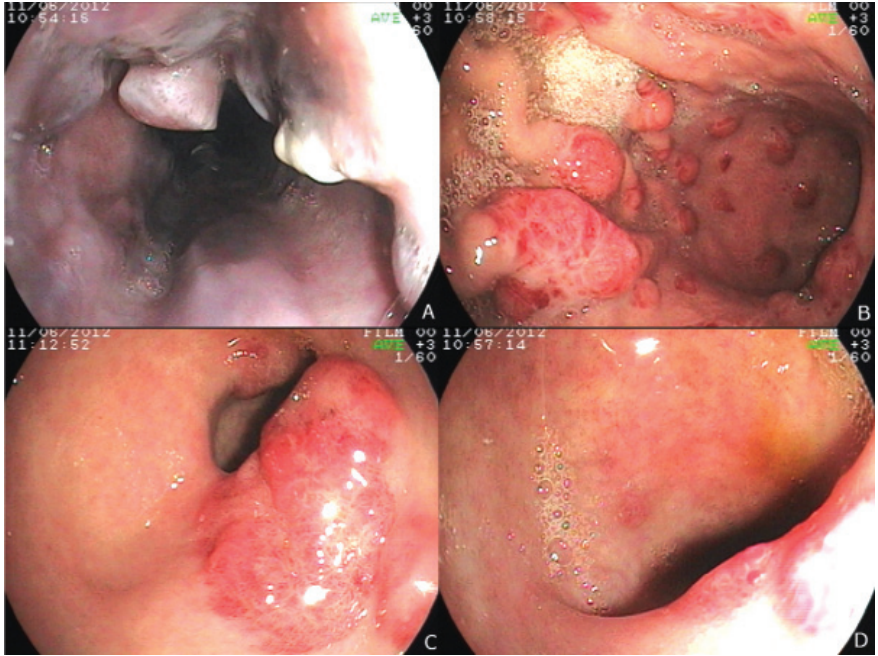
หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลศรีนครินทร์

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 29 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดมหาสารคาม มีอาการไข้ต่ำๆ 7 สัปดาห์ก่อนมา ร.พ. และไปรักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน แพทย์วินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค ได้ให้ยา INH, rifampicin และ ethambutol มารับประทาน หลังได้ยาประมาณ 2 สัปดาห์เกิดภาวะตับอักเสบ แพทย์จึงปรับยาเป็น ethambutol และ ofloxacin และรับประทานยามาตลอด

5 สัปดาห์ก่อนมา ร.พ. เริ่มมีตุ่มสีม่วงคล้ำขึ้นตามตัว ขาและฝ่าเท้า ต่อมาเป็นลูกกลมมากขึ้น ปวดฝ่าเท้าจนเดินไม่ได้ ตรวจร่างกายพบ multiple violaceous nodule and plaque at face, trunk, lower extremities and plantar surface of both feet

ผลตรวจเลือด anti-HIV: positive ผล skin biopsy เป็น Kaposi sarcoma (KS) ผู้ป่วยเริ่มมีอาการถ่ายเหลวตั้งแต่เริ่มเข้าอนรักษานในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ผู้ป่วยได้รับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนต้น (esophagogastroduodenoscopy; EGD) และลำไส้ใหญ่ (colonoscopy) เพื่อประเมินว่ามี KS ใน GI tract ร่วมด้วยหรือไม่

EGD (ภาพที่ 1) พบว่าในหลอดอาหารมี linear violaceous plaque และ nodule ส่วนที่เป็น linear plaque มีลักษณะคล้ายเส้นเลือดขอด แต่เมื่อใช้คีมคิบขึ้นเนื้ออกดจะเป็นเนื้อแข็งไม่อ่อนยุบตัวเหมือนเส้นเลือดขอด ส่วนรอยโรคในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมมีลักษณะเป็น erythematous nodule และ



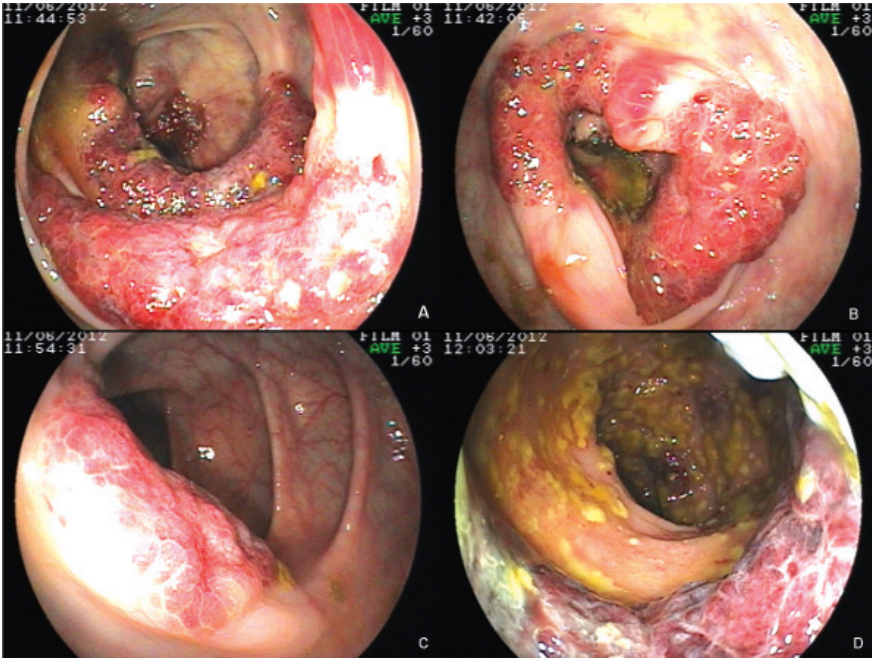
ภาพที่ 1 Multiple linear violaceous plaques และ nodules ในหลอดอาหาร (A) Erythematous nuodules และ flat polyps ขนาด 5-20 mm ใน gastric body (B) gastric antrum (C) และ duodenal bulb (D)

flat polyps ซึ่งมีหลายขนาดตั้งแต่ 5-20 มม.

Colonoscopy (**ภาพที่ 2**) พบรอยโรคของ KS กระจายอยู่ทั่วลำไส้ใหญ่ ลักษณะคล้ายกับที่พบในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมและพบ multiple, discrete ulcer covered with white and yellow exudate ร่วมด้วยที่ sigmoid colon ซึ่งเกิดจากการที่ผู้ป่วยเคยได้ยารักษาวัณโรคและยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียเพื่อรักษาอาการไข้อย่างไม่ทราบตำแหน่งอวัยวะที่ติดเชื้อชัดเจน ทำให้เกิด antibiotic associated colitis ร่วมด้วย

การวินิจฉัยโรค

ผู้ป่วยเป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (AIDS) มีรอยโรคที่ผิวหนังเป็น violaceous



ภาพที่ 2 Multiple violaceous and erythematous flat polyps ที่ cecum และ ascending colon (A), transverse colon (B), descending colon (C) ร่วมกับพบรอยโรคของ pseudomembranous colitis ที่ sigmoid colon (D)

plaque และ nodule และมีรอยโรคที่มีลักษณะเป็น violaceous and erythematous nodules และ flat polyp ในหลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กส่วนต้น และลำไส้ใหญ่ ทำให้นึกถึง Kaposi sarcoma มากที่สุด

ผลตรวจทางพยาธิของชิ้นเนื้อที่ตัดจากหลอดอาหาร กระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่ช่วยยืนยันการวินิจฉัยว่าเป็น Kaposi sarcoma

Kaposi sarcoma ในทางเดินอาหาร

Kaposi sarcoma เป็นเนื้องอกที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วย AIDS¹ โดยพบบ่อยที่สุดที่ผิวหนัง ส่วนรอยโรคในทางเดินอาหารพบได้ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วย

ซึ่งส่วนใหญ่จะมีรอยโรคที่ผิวหนังร่วมด้วยเสมอ² รอยโรคในอวัยวะอื่นๆที่พบร่วมได้ ได้แก่ ปอด ตับ ต่อม้ำเหลือง ตับอ่อน หัวใจ และอذنทะ การพบรอยโรคในอวัยวะภายในถือว่าเป็นโรคที่รุนแรง³

KS สามารถพบได้ในทางเดินอาหารทุกส่วน ตั้งแต่ในช่องปากจนถึงลำไส้ใหญ่ อาการของระบบทางเดินอาหารที่พบคือ odynophagia, dysphagia, nausea, vomiting, abdominal pain, hematemesis, hematochezia, melena, bowel obstruction แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการของระบบทางเดินอาหาร

อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ผิวหนัง แม้ว่าจะไม่มีอาการในระบบทางเดินอาหาร แต่ก็มีความจำเป็นต้องตรวจหารอยโรคในทางเดินอาหารรวมถึงอวัยวะภายในด้วย เพราะถ้าพบรอยโรคในอวัยวะภายในร่วมกับรอยโรคที่ผิวหนัง จะถือว่าเป็นโรคที่รุนแรง ซึ่งจำเป็นต้องให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มเติมนอกเหนือจากการให้ HAART (highly active antiretroviral therapy) ที่เป็นยาหลักอยู่แล้วในการรักษา KS ทุกระยะ

ยาเคมีบำบัดที่เป็น first-line คือ liposomal doxorubicin, liposomal daunorubicin ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาข้างต้นสามารถใช้ยาเคมีบำบัด second-line คือ paclitaxel หรือ oral etoposide¹ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับ targeted therapy เพื่อนำมาใช้รักษา KS ในอนาคตด้วย เช่น ยาในกลุ่ม angiogenesis inhibitors และ platelet-derived growth factor inhibitor เป็นต้น

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ HAART เป็น tenofovir, lamivudine และ efavirenz และได้ยาเคมีบำบัด paclitaxel ทุก 2 สัปดาห์ หลังได้เคมีบำบัด 2 ครั้ง ผู้ป่วยมีอาการคงที่ เนื่องจากไม่ลุกลามมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Cheung MC, Pantanowitz L, Dezube BJ. AIDS-related malignancies: emerging challenges in the era of highly active antiretroviral therapy. *Oncologist* 2005;10:412-



- 26.
2. Dezube BJ, Pantanowitz L, Aboulaflia DM. Management of AIDS-related Kaposi sarcoma: advances in target discovery and treatment. *AIDS Read* 2004;14:236-8, 243-4, 251-3.
3. Ioachim HL, Adsay V, Giacotti FR, Dorsett B, Melamed J. Kaposi's sarcoma of internal organs. A multiparameter study of 86 cases. *Cancer* 1995;75:1376-85.

Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection

วิภากร เพิ่มพูล

ศูนย์ทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์

เนื้อเยื่อของกระเพาะอาหารสามารถคงอยู่ได้ทั้งๆ ที่มีการสัมผัสกับกรด HCl ที่มีความเข้มข้น 0.1 mol/L และน้ำย่อย pepsin ซึ่งมีความสามารถในการย่อยเนื้อเยื่อได้ ทั้งนี้เนื่องมาจากกลไกการปกป้องเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร ซึ่งประกอบไปด้วยชั้นต่างๆ ดังนี้

1. ชั้น pre-epithelial layer ประกอบด้วย mucus bicarbonate-phospholipid
2. ชั้น epithelium ประกอบด้วย การต่อต้านของเซลล์โดยมี tight junction และมีการสร้าง bicarbonate เมือก phospholipid, trefoil peptide, prostaglandin (PG) และ heat shock protein รวมทั้งมีการสร้างเซลล์ใหม่ ควบคุมโดย growth factor, PGE₂ และการไหลเวียนของเลือด
3. ชั้น endothelium ประกอบด้วย ระบบประสาทและมีการสร้าง PG, nitric oxide (NO)

ในบทความนี้จะกล่าวถึงการเกิดความผิดปกติของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ที่มีสาเหตุมาจากการใช้ยา NSAID และ stress-related mucosal disease (SRMD)

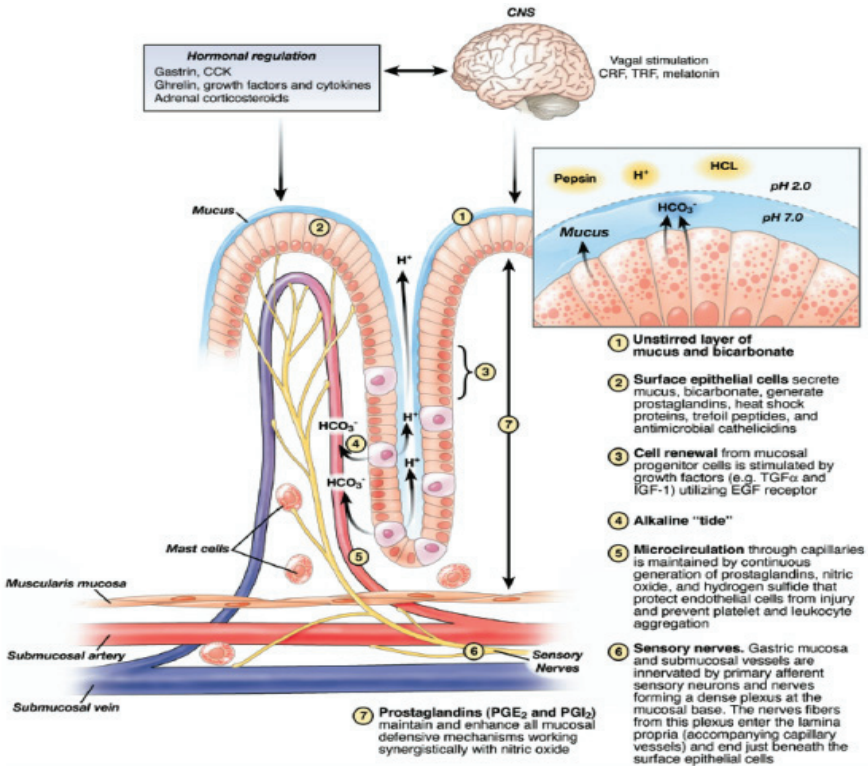
ปัจจัยที่ปกป้องเยื่อบุกระเพาะอาหาร

การที่เยื่อบุกระเพาะอาหารสามารถทนต่อความเป็นกรดได้นั้น น่าจะเกิดจากการไหลเวียนของเลือดที่เป็นต่าง ปัจจัยที่ปกป้องเยื่อบุกระเพาะอาหารให้พ้นจาก

การเปลี่ยนแปลงด้านความเป็นกรดต่าง อุณหภูมิ และ osmolality (ภาพที่ 1) ประกอบด้วย

1. ปัจจัยที่อยู่ในกระเพาะอาหาร

1.1 ชั้นของ mucus-bicarbonate-phospholipid เป็นด่านแรกในการทำหน้าที่ปกป้องเยื่อผิวกระเพาะอาหาร เซลล์เยื่อผิวกระเพาะอาหาร (epithelial cells) หลั่ง bicarbonate ออกมาเพื่อปรับสภาพ pH ให้อยู่ประมาณ 7 และหลั่งเมือกที่ประกอบด้วย phospholipid น้ำ mucin และ glycoprotein เพื่อปกคลุมเยื่อผิวกระเพาะอาหาร โดยมี trefoil factor family peptide (TFFs) เป็นตัวเพิ่มความ



ภาพที่ 1 ปัจจัยที่ปกป้องเยื่อผิวกระเพาะอาหาร

ชนิดของเมือกและทำให้เมือกคงอยู่ได้ การหลั่งของเมือกถูกกระตุ้นโดยฮอร์โมน gastrin, secretin, PGE₂ และ cholinergic agent แต่เมือกจะถูกทำลายจากผลของยา aspirin และเกลือน้ำดี ส่วนสารที่กระตุ้นการหลั่งของ bicarbonate ได้แก่ PG กรดในกระเพาะอาหาร corticotrophin-releasing factor (CRF), melatonin, uroguanylin และ orexin A

1.2 Surface epithelial cells เป็นเซลล์ที่หลังเมือก, HCO₃, PG, heat shock protein, TFF และ cathelicidin เนื่องจากมี phospholipid อยู่ที่ผิวเซลล์เหล่านี้จึงมีคุณสมบัติเป็น hydrophobic

Heat shock protein นั้นถูกสร้างขึ้นเมื่อมีความเครียด เช่น มีไข้ เกิด oxidative stress และสารที่มีผลทำลายเซลล์ heat shock protein นี้สามารถป้องกันเซลล์และป้องกันการสลายของโปรตีน

ส่วน Cathelicidin และ β -defensin เป็นโปรตีนที่มีหน้าที่ป้องกันการเกาะตัวของแบคทีเรียและเพิ่มอัตราการหายของแผล

1.3 การสร้างเซลล์ใหม่จาก mucosal progenitor cells การทดแทนเซลล์ที่ผิวของกระเพาะอาหารจะใช้เวลา 3-7 วัน แต่จะใช้เวลาเป็นเดือนในการแทนที่เซลล์ที่มีหน้าที่หลั่งสารต่างๆ ส่วนการทดแทน epithelial cells หลังจากเกิดความผิดปกติที่ผิวเกิดขึ้นโดยใช้เวลาเป็นนาที่โดยการขยับตัวของ epithelial cells ที่อยู่บริเวณคอของต่อมในกระเพาะอาหารขึ้นมา การแบ่งตัวของ progenitor cells ถูกควบคุมโดย growth factor หลักคือ epidermal growth factor receptor (EGF-R), transforming growth factor α (TGF- α), insulin-like growth factor-1

1.4 Alkaline tide เกิดขึ้นเนื่องจากการกระตุ้นการหลั่งกรดจากเซลล์ parietal และในขณะเดียวกันก็มีการหลั่ง HCO₃ เข้าไปในเนื้อเยื่อระหว่างเซลล์ซึ่ง HCO₃ นี้จะถูกส่งขึ้นไปเหนือต่อมใน epithelial cell และเข้าไปในช่องว่างในกระเพาะอาหาร

1.5 การไหลเวียนของเลือดในชั้นของกล้ามเนื้อ หลอดเลือดแดงจะแตกแขนงออกเป็นหลอดเลือดฝอยเข้าสู่ lamina propria และเข้าสู่ epithelial cells ในที่สุด endothelial cells ซึ่งอยู่ที่ผนังของหลอดเลือดจะสร้างสารที่มีฤทธิ์ขยาย



หลอดเลือด ได้แก่ NO และ PGI₂ ซึ่งสาร 2 ชนิดนี้ มีคุณสมบัติในการป้องกันการเกาะตัวของเกล็ดเลือดและเม็ดเลือดขาวที่ผนังของเส้นเลือดฝอย เมื่อผนังของกระเพาะอาหารถูกทำลาย จะมีการเพิ่มขึ้นของการไหลเวียนของเลือดซึ่งจะพาเอาสารพิษต่างๆ ออกไปและทำให้กรดที่ผ่านเข้ามาในเซลล์เจือจางลง Hydrogen sulfide เป็นสารอีกตัวหนึ่งที่มีคุณสมบัติในการป้องกันผิวของกระเพาะอาหารโดยการลด TNF- α ลดการเกาะตัวของเม็ดเลือดขาวที่ผนังหลอดเลือดและลดการเกิดแผลในทางเดินอาหารจากยา NSAIDs

1.6 เส้นประสาทที่มาเลี้ยงผนังของกระเพาะอาหาร หลอดเลือดที่มาเลี้ยงกระเพาะอาหารจะถูกควบคุมโดยเส้นประสาทซึ่งเข้ามาในชั้น lamina propria พร้อมกับหลอดเลือดฝอยและมาสิ้นสุดที่ epithelial cells โดยเส้นประสาทเหล่านี้สามารถรับรู้ความเป็นกรดที่ผิวของเซลล์ได้ การกระตุ้นเส้นประสาทเหล่านี้จะมีผลถึงผนังของหลอดเลือดแดงซึ่งควบคุมการไหลเวียนของเลือดด้วย

1.7 การสร้าง PGE₂ และ PGI₂ อย่างต่อเนื่อง PG มีคุณสมบัติในการยับยั้งการหลั่งกรด กระตุ้นการสร้างเมือก HCO₃ และการหลั่ง phospholipid เพิ่มการไหลเวียนของเลือดและกระตุ้นการรักษาแผล ยับยั้ง mast cells เม็ดเลือดขาว และ เกล็ดเลือดไม่ให้มาเกาะติดที่ผนังของหลอดเลือดอีกด้วย

PG ทำหน้าที่ผ่าน EP receptor ที่ 1-4 โดยที่

EP1 receptor จะเพิ่มการหลั่งของ HCO₃

EP2 receptor เพิ่มเลือดไปเลี้ยงบริเวณที่มีการทำลายของผนังกระเพาะอาหารและลดการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร

EP3 receptor มีหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมการหลั่งกรด

EP4 receptor มีหน้าที่ควบคุมการหลั่งเมือก

2. การควบคุมโดยระบบฮอร์โมน

การปกป้องเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารถูกควบคุมโดยระบบประสาทส่วนกลางและฮอร์โมน การกระตุ้นระบบประสาท vagal จะเพิ่มการหลั่งของเมือกและเพิ่ม pH ในเซลล์ การหลั่งสาร glucocorticoid จากต่อมหมวกไตในขณะที่มีความเครียด

เป็นส่วนหนึ่งของการปกป้องเยื่อกระเพาะอาหาร และการให้ยา corticosteroid สามารถช่วยลดการเกิดแผลในกระเพาะอาหารได้

สาเหตุที่ทำให้เยื่อกระเพาะอาหารถูกทำลาย

1. NSAIDs

ในระยะแรกแอสไพรินทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารจากการระคายเคืองที่ผิวโดยตรง NSAIDs ส่วนใหญ่มีความเป็นกรดอ่อนๆ จึงสามารถผ่านผนังเซลล์เข้าไปด้านในได้ ความเป็นกลางของ pH ภายในเซลล์ทำให้มีการเปลี่ยนสภาพของ NSAIDs ไปเป็นในรูปของ ionized form สะสมอยู่ภายในเซลล์และมีผลทำลายเซลล์ได้ มีการทดลองพบว่า หลังจากให้แอสไพรินขนาด 650 มิลลิกรัมเป็นเวลา 10 นาที หนึ่งในสี่ของเซลล์จะถูกทำลายในเวลา 15-30 นาที หลังจากนั้นจะพบเลือดออกที่ผิวเซลล์โดยการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหาร เมื่อผู้ป่วยได้รับแอสไพรินขนาดเดิม 4 ครั้ง ในเวลา 1 วัน จะเกิดแผลในกระเพาะอาหารโดยเฉพาะบริเวณ antrum โดยที่ไม่เกิดเลือดออกรุนแรงหรือเกิดการทะลุของทางเดินอาหาร

ผลข้างเคียงของ NSAIDs ต่อเยื่อทางเดินอาหารส่วนใหญ่เกิดขึ้นจากการยับยั้งการสร้าง PG โอกาสเกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กพบได้ประมาณ 15-30% ในผู้ป่วยที่รับประทาน NSAIDs ทั่วๆ ไป แต่หากรับประทานยาต่อเนื่องเป็นเวลา 6 เดือน จะมีอัตราการเกิดแผลเพิ่มขึ้นเป็น 45% โดยเกิดแผลในกระเพาะอาหารมากกว่าแผลในลำไส้เล็ก 4 เท่า

การใช้ NSAIDs ต่อเนื่องหลังจากที่เกิดแผลที่เยื่อทางเดินอาหาร ยังมีผลกระทบต่ออัตราการหายของแผล แม้จะให้ยาลดกรดควบคู่ไปด้วยแล้วก็ตาม หรือแม้แต่การใช้ NSAIDs ชนิดที่มีผลเฉพาะกับ COX-2 ก็ส่งผลกระทบต่ออัตราการหายของแผลด้วยเช่นกัน (ตารางที่ 1)

COX-1 และ COX-2 ต่างก็เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้าง PG ความแตกต่างคือ COX-1 พบในอวัยวะหลายชนิด ส่วน COX-2 ไม่พบในอวัยวะส่วนใหญ่แต่ถูกกระตุ้นโดย growth factor และ cytokines PG ที่สร้างผ่านทาง COX-1 มีหน้าที่



ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบงานวิจัยต่างๆ เกี่ยวกับผลข้างเคียงของ NSAIDs ต่อระบบทางเดินอาหาร

	MUCOSA (n = 4,439)	CLASS (n = 3,981)	VIGOR (n = 4,029)	TARGET (n = 9,127)
Type of arthritis	RA	OA (73%), RA (27%)	RA	OA
NSAIDs	10 specified NSAIDs	Ibuprofen 800 mg thrice daily, diclofenac 75 mg twice daily	Naproxen 500 mg twice daily	Ibuprofen 800 mg thrice daily, naproxen 500 mg twice daily
Low-dose aspirin	Not stated	22%	Exclusion criterion	24%
Median follow-up	6 months	9 months	9 months	12 months
Upper GI complications (annualized incidence; %)	1.5	1.0	1.4	1.3
Upper GI clinical events (annualized incidence; %)	2.7	2.8	4.5	2.8

OA, osteoarthritis; RA, rheumatoid arthritis

Upper GI complications include bleeding, perforation, or obstruction.

Clinical events include complications plus uncomplicated symptomatic ulcers

ในการปกป้องเยื่อหุ้มกระเพาะอาหาร ยาที่มีผลต่อ COX-1 เช่น indomethacin และ ibuprofen ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารโดยทำให้ปริมาณของ PGE₂ ลดลง นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับการยับยั้งของ oxidative phosphorylation ใน mitochondria การยับยั้งของ kinase (phosphorylating enzyme) และมีการกระตุ้นกระบวนการ apoptosis และสาร leukotrienes

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้ออสไพรินกับการใช้ NSAIDs ชนิดอื่นแล้ว ออสไพรินมีแนวโน้มในการทำลายเยื่อหุ้มกระเพาะอาหารน้อยกว่า เนื่องจากออสไพรินต่างจาก NSAIDs อย่างอื่นโดยสามารถกระตุ้นให้เกิดสาร aspirin-triggered lipoxin ซึ่งยับยั้งการรวมตัวกันของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils ยิ่งไปกว่านั้น ออสไพรินยังไม่เพิ่มการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารอีกด้วย



2. Stress related mucosal disease (SRMD)

มักเกิดขึ้นในผู้ป่วยวิกฤต เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุอย่างรุนแรง มีแผลไฟไหม้เกินหนึ่งในสามของพื้นที่ผิวหนัง โรคในระบบสมองที่รุนแรง การผ่าตัดใหญ่ และโรคทางอายุรกรรมอื่นๆ ที่รุนแรง แต่ปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดเลือดออกจากระเพาะอาหารมี 2 ประการ ได้แก่ การใช้เครื่องช่วยหายใจนานเกิน 48 ชั่วโมง และความผิดปกติในการแข็งตัวของเลือด จากการส่องกล้องกระเพาะอาหารในผู้ป่วยวิกฤตเหล่านี้พบแผลในกระเพาะอาหาร 75-100% ใน 1-3 วันแรก และพบลักษณะเป็นจุดเลือดออกขนาดเล็กทั่วๆ ไป โดยพบมากที่สุดที่ส่วนต้นของกระเพาะอาหาร ส่วนใหญ่มักมีเลือดออกไม่มาก พบผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากเพียง 20%

พยาธิสภาพของ SRMD เกิดจากภาวะขาดเลือดหรือภาวะที่ความดันโลหิตต่ำลงจนเหลือเพียง 40% ของภาวะปกติ เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารยังถูกทำลายอีกหลังจากที่เลือดกลับมาเลี้ยงที่กระเพาะอาหารแล้ว จากการที่มี oxygen-free radicals (ซึ่งสามารถป้องกันได้โดยการใช้ยา allopurinol) นอกจากนี้ การลดลงของ nitric oxide (NO) และการเพิ่มขึ้นของ endothelin-1 ยังมีส่วนในการก่อให้เกิด SRMD ด้วย

3. การเสื่อมของกระเพาะอาหารจากอายุ

อายุที่มากขึ้นทำให้ระบบการป้องกันตัวของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารเสื่อมสภาพลง เช่น การลดลงของการหลั่งเมือก HCO_3^- , PG, NO และการลดลงของการตอบสนองของเส้นประสาทต่อกรด รวมทั้งการหายของแฟล็กซ์ด้วย

4. Portal hypertensive gastropathy

มีผลทำให้การป้องกันตัวของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารลดลง เนื่องจากออกซิเจนที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่อลดลง สาเหตุเกิดจากการลดลงของขนาดหลอดเลือด 3.5 เท่าของขนาดหลอดเลือดปกติ ทำให้การหายของแผลช้าลงด้วย ในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์พบว่ามีการสร้างหลอดเลือดใหม่ลดลง 10 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่

การป้องกันการทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหารจากสาเหตุต่างๆ

สาร PG จะป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจาก NSAID เกือบน้ำดี น้ำร้อน แอลกอฮอล์ กรด ต่าง และยังสามารถป้องกันการถูกทำลายในอวัยวะอย่างอื่นได้อีก ได้แก่ ตับ ตับอ่อน ไต หลอดเลือด หัวใจ สารอื่นที่มีผลป้องกันการเกิดแผลกระเพาะอาหาร ได้แก่ sucralfate ยา antacid ที่มีส่วนผสมของ aluminum และยา rebamipide การสร้างสาร PG จะมากขึ้นเมื่อดื่มน้ำแอลกอฮอล์หรือได้รับสาร capsaicin โดยผ่านการกระตุ้น EP-1 receptor แต่กระบวนการนี้จะถูกขัดขวางโดย NSAIDs

การป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจาก NSAID

มีการวิจัยพบว่าการใช้ยา misoprostol, H₂RA หรือ PPI ร่วมกับ NSAIDs และการใช้ COX2-selective inhibitors (COXIBs) ลดการเกิดแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจาก NSAIDs ได้ (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดปัญหาจาก NSAIDs ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ผู้ป่วยที่เคยมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหารมาก่อน ผู้รับยา

ตารางที่ 2 งานวิจัยเปรียบเทียบการใช้ยาต่างๆ ในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจาก NSAIDs

	Gastric ulcer	Duodenal ulcer
Misoprostol cotherapy	0.26(0.17–0.39)	0.47(0.33–0.69)
H ₂ RA (standard dose) cotherapy	0.73(0.50–1.09)	0.36(0.18–0.74)
H ₂ RA (double dose) cotherapy	0.44(0.26–0.74)	0.26(0.11–0.65)
PPI cotherapy	0.40(0.32–0.51)	0.19(0.09–0.37)
COX-2 selective inhibitor	0.21(0.18–0.25)	0.34(0.25–0.45)

Relative risk (95% CI) of traditional NSAIDs + medical cotherapy or of COX-2 selective inhibitors vs traditional NSAIDs alone

corticosteroid หรือยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการป้องกันการเกิดแผลจาก NSAIDs โดย

1. ใช้ยาร่วมกันกับ NSAIDs

1.1 Misoprostol

เป็นสารสังเคราะห์ที่เหมือนกับ PGE_1 มีส่วนในการเพิ่ม PG ในผนังกระเพาะอาหาร จากการวิจัยพบว่าผลในการป้องกันการเกิดแผลในทางเดินอาหารเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มขนาด misoprostol จาก 400 เป็น 800 ไมโครกรัม

การใช้ misoprostol ได้ผลดีในการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารมากกว่าการใช้ H_2RA แต่ไม่ต่างกับ H_2RA ในการป้องกันการเกิดแผลในลำไส้เล็ก ข้อเสียของ misoprostol คือมีผลข้างเคียงได้แก่ ท้องเสียและท้องอืด

1.2 ยาด้าน H_2 -receptor

จากการศึกษาพบว่า H_2RA ไม่สามารถป้องกันการเกิดแผลกระเพาะอาหารจาก NSAIDs แต่ป้องกันการเกิดแผลในลำไส้เล็กได้ อย่างไรก็ตาม ถ้าให้ H_2RA ในขนาดเพิ่มเป็น 2 เท่า ก็จะสามารถป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจาก NSAID ได้เช่นกัน

1.3 PPI

สามารถช่วยลดการเกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กได้ และมีประสิทธิภาพดีกว่า misoprostol ในการป้องกันการเกิดแผลในลำไส้เล็กที่เกิดจาก NSAID แต่ถ้าให้ misoprostol ในขนาดสูง คือ 200 ไมโครกรัม วันละ 4 ครั้ง จะมีผลในการป้องกันการเกิดแผลกระเพาะอาหารดีกว่า PPI

2. การใช้ยาในกลุ่ม COXIBs

การใช้ยาในกลุ่มนี้สามารถลดการเกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กได้เมื่อเทียบกับการใช้ NSAIDs ทั่วไป ยกเว้น diclofenac ซึ่งไม่พบเลือดออกจากรุนแรงจากแผล อาจเนื่องจาก diclofenac มีคุณสมบัติต้านเกล็ดเลือดน้อย (**ตารางที่ 3**)

ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือมีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้นหลายข้อ จัดว่ามีความเสี่ยงสูงมากที่จะเกิดอาการแทรกซ้อนจากแผลในทางเดินอาหาร ควรได้รับยา COXIBs ร่วมกับ PPI



ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารส่วนต้นเมื่อใช้ COXIBs เปรียบเทียบกับ NSAIDs ทั้งหมด

	CLASS (n = 3,981)	VIGOR (n = 4,029)	TARGET (n = 9,127)	SUCCESS (n = 13,274)	MEDAL (n = 34,701)
Type of arthritis	OA (73%), RA (27%)	RA	OA	OA	OA (72%), RA (28%)
COXIBs	Celecoxib 400 mg twice daily	Rofecoxib 50 mg daily	Lumiracoxib 400 mg daily	Celecoxib 100, 200 mg twice daily	Etoricoxib 60, 90 mg daily
Traditional NSAIDs	Ibuprofen 800 mg 3 times daily, diclofenac 75 mg twice daily	Naproxen 500 mg twice daily	Ibuprofen 800 mg 3 times daily, naproxen 500 mg twice daily	Naproxen 500 mg twice daily, diclofenac 50 mg twice daily	Diclofenac 50 mg 3 times daily, 75 mg twice daily
Low-dose aspirin use	22%	Exclusion criterion	24%	7%	33%
PPI use	Exclusion criterion	Exclusion criterion	Exclusion criterion	Exclusion criterion	40%
Median follow-up	9 months	9 months	12 months	12 weeks	mean 18 months
Upper GI complications					
RR (95% CI)	0.77 (0.41–1.46)	0.43 (0.24–0.78)	0.34 (0.22–0.52)	0.14 (0.03–0.69)	0.91 (0.67–1.24)
NNT	-	128(1year)	120(1year)	714(12weeks)	-
Upper GI clinical events					
RR (95% CI)	0.66 (0.45–0.98)	0.46 (0.33–0.64)	0.46 (0.36–0.60)	0.50 (0.26–0.96)	0.69 (0.57–0.83)
NNT	111(1year)	41(1year)	64(1year)	476(12weeks)	333(1year)

Clinical events include complications plus uncomplicated symptomatic ulcers

NNT, number-needed-to-treat (at specific time period based on individual study)



การป้องกันการเกิด SRMD

จากการวิจัยพบว่าการใช้ H₂RA ได้ผลดีกว่า sucralfate ในการป้องกันการเกิด SRMD โดยไม่พบอัตราการเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจเพิ่มมากขึ้น การเริ่มให้อาหารทางปากอย่างรวดเร็วเป็นปัจจัยสำคัญอีกประการหนึ่งในการลดอัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร การให้ PPI สามารถลดเลือดออกในทางเดินอาหารชนิดรุนแรงได้ แต่สำหรับ misoprostol ยังไม่มีหลักฐานทางการวิจัยเกี่ยวกับการใช้ยานี้ในการป้องกันการเกิด SRMD

การพัฒนางνώความรู้ในอนาคต

จากความรู้ทั้งหมดในเรื่องดังกล่าวข้างต้นจะก่อให้เกิด

1. การพัฒนาในส่วนของยา ไม่ว่าจะเป็น No-NSAID, H2s-NSAID และ phosphatidylcholine-NSAID
2. การแบ่งแยกประเภทผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการใช้ยานี้
3. ขยายผลความรู้ไปใช้ประโยชน์กับอวัยวะอื่น เช่น PEG₂ ในการปกป้องตับ ตับอ่อน กล้ามเนื้อหัวใจ
4. การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับกลไกการป้องกันระดับเซลล์

เอกสารอ้างอิง

Laine L, Takeuchi K, Tamawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008;135:41-60.

งานประชุม GAT กลางปี 2555

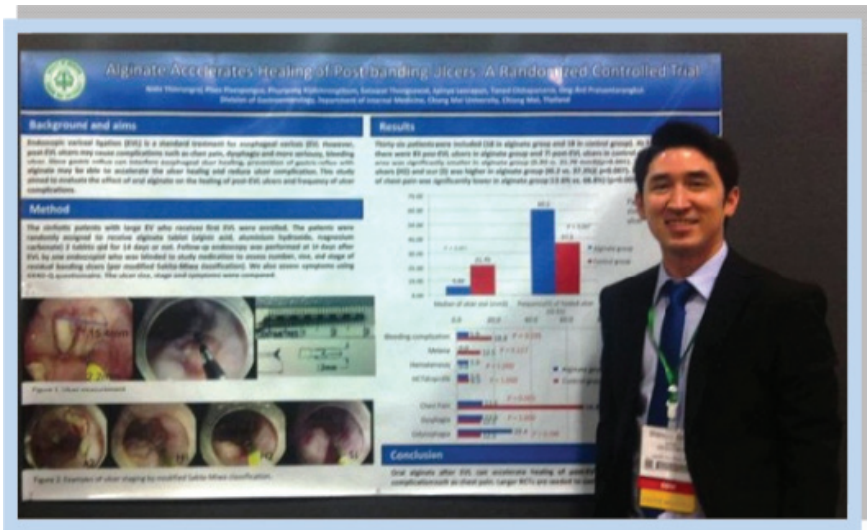
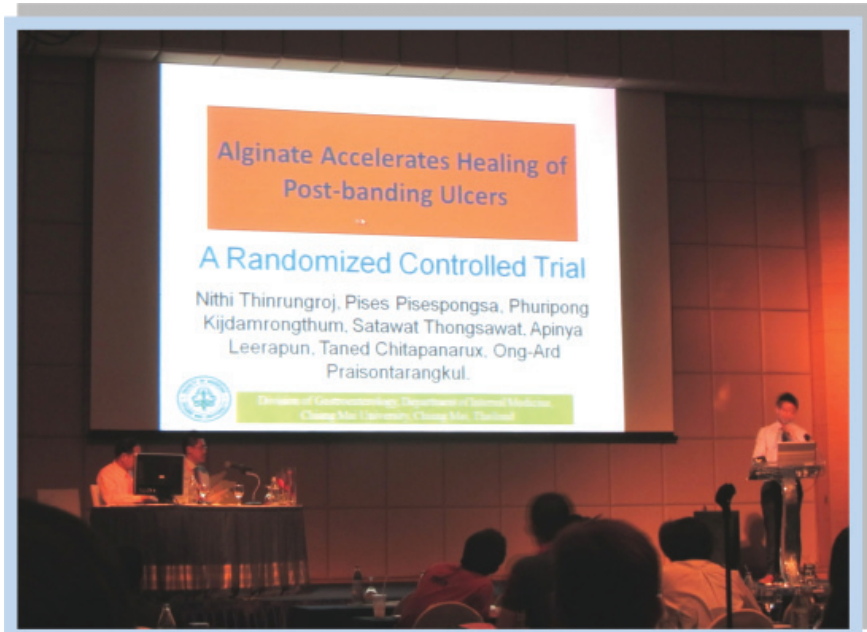
ผ่านไปแล้วเรียบร้อยกับงานประชุม GAT กลางปีที่ผ่านมา ซึ่งจัดขึ้นเมื่อวันที่ 12-14 กรกฎาคม 2555 ที่โรงแรมฮิลตัน หัวหิน มีผู้สนใจลงทะเบียนทั้งสิ้น 306 คน และมาเข้าประชุมกันอย่างอุ่่นหนาผาคั่ง

ในงานนี้ อาจารย์อาภัสณี โสภณสฤกษ์สุข ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง ได้จัดโปรแกรมการประชุมให้มีการนำเสนอผลงานวิจัยของ fellow เพื่อเปิดเวทีวิชาการให้ fellow ได้มีโอกาสเสนอองค์ความรู้จากงานวิจัยที่ได้ทุ่มเททำมาตลอดเวลา 2 ปี โดยมีคณาจารย์ในโรงเรียนแพทย์เป็นที่ปรึกษา



แพทย์หญิง อาภัสณี โสภณสฤกษ์สุข

การเสนอผลงานของ fellow ประกอบด้วย oral presentation และ poster presentation สำหรับ oral presentation กรรมการได้คัดเลือกจากการอ่านผลงานที่ส่งเข้ามาให้เหลือจำนวน 5 คนเพื่อนำเสนอในงานประชุม ซึ่งมีผู้สนใจเข้าฟังจำนวนมาก นอกจากนี้ คณะกรรมการยังได้ตัดสินการประกวด oral presentation ปรากฏว่า รางวัลที่ 1 เป็นของ fellow จากเชียงใหม่ คือ นายแพทย์ นิธิ ชินรุ่งโรจน์ ในหัวข้อเรื่อง **“Alginate Accelerates Healing of Post-banding Ulcers - A Randomized Controlled Trial”** ซึ่งได้มีโอกาสไปเสนอผลงานวิจัย (poster presentation) ที่งาน DDW 2012 ที่ผ่านมามีด้วย โปรดติดตามรายละเอียดในวารสาร Thai Journal of Gastroenterology



นายแพทย์ นธิ อินรุ่งโรจน์ ภาพบน oral presentation ในงานประชุม GAT กลางปี
ภาพล่าง poster presentation DDW 2012

ส่วน poster presentation ในปีนี้ ได้จัดให้มีการนำเสนอเป็น **e-poster** โดยตั้ง LCD ขนาด 22 นิ้ว จำนวน 2 จอ ไว้บริเวณหน้าห้องประชุม ได้รับความสนใจจากผู้เข้าร่วมประชุมเป็นอย่างมาก และทางสมาคมฯ ได้นำไป post ลงบน website ของสมาคมฯ เป็นที่เรียบร้อยแล้ว เชิญแวะเข้าไปชมและอ่านรายละเอียดได้ค่ะ



e-poster ในงานประชุม ซึ่งผู้ชมสามารถสัมผัสหน้าจอ และเลือกหัวข้อที่สนใจอ่านได้



บรรยากาศหน้าห้องประชุม
ผู้ลงทะเบียน และ ผู้สนับสนุน

สำหรับหัวข้อประชุมในครั้ง นี้ จากการประเมินผลพบว่าหัวข้อที่มีกระแสตอบรับมากที่สุด ได้แก่ Highlight 2 เรื่อง คือ Highlight เกี่ยวกับ GI และ Endoscopy ทำให้คณะผู้จัดคงจะต้องพยายามนำ Highlight ในหัวข้อต่างๆ ที่น่าสนใจ มาไว้ในการประชุมครั้งต่อไป รวมทั้งมีแผนการที่จะนำไป post ลงบน website ของสมาคมฯ เพื่อเป็นประโยชน์กับสมาชิกทุกๆ ท่าน ทั้งผู้ที่พลาดโอกาสเข้าฟัง และ ผู้ที่ยังต้องการทบทวนในรายละเอียด ทางผู้จัดยังฝากประชาสัมพันธ์ด้วยว่า ครั้งต่อไปจะมี session สำหรับพยาบาลโรคทางเดินอาหาร ส่องกล้อง และโรคตับด้วย



การประกวดผลงานวิจัยในงานประชุมปีหน้า คงจะไม่ได้มีเพียงผลงานของ fellow เท่านั้น แต่ขอเชิญชวนท่านสมาชิกทุกท่านที่มีความสนใจด้านการทำวิจัย สามารถเตรียมผลงานส่งเข้าประกวดและนำเสนอในปีหน้านะคะ คณะผู้จัดหวังที่จะเห็นบรรยากาศวิชาการเข้มข้นในการประชุม GAT ของเรา และต้องการเปิดโอกาสให้สมาชิกทุกท่านได้มีส่วนร่วมค่ะ





สวัสดีค่ะ ท่านสมาชิกสมาคมฯ ทุกท่าน เพิ่งผ่านพ้นไปไม่นานกับการประชุมวิชาการกลางปีของสมาคมฯ ในเดือนกรกฎาคม ซึ่งการประชุมครั้งนี้มีสิ่งใหม่ๆ เกิดขึ้น ตามยุคสมัยที่เราต้องปรับตัวให้ทันกับเทคโนโลยีที่ก้าวหน้า งานนี้เราได้เก็บภาพและเรื่องราวบางส่วนมาฝากท่านผู้อ่านกันด้วยนะคะ

เนื้อหาในฉบับนี้ คงรูปแบบหลักๆ ไว้เหมือนเดิม ด้วย Review Article ที่น่าสนใจ 2 เรื่องจาก GI Fellow คือ Hyponatremia in Cirrhosis ซึ่งพบได้บ่อยและปัจจุบันมียาใหม่ที่เข้ามามีบทบาทในการรักษา กับอีกเรื่องหนึ่งที่เป็นโรคในบ้านเราคือ วัณโรคในทางเดินอาหารและช่องท้อง ภาพสวยๆ ใน Endoscopic Corner และ Radiological Corner จากอาจารย์อภิชาติ แสงจันทร์ และ อาจารย์อภิญา เจริญศักดิ์ ซึ่งเราคงไม่มีโอกาสได้เห็นบ่อยนักสำหรับ Kaposi sarcoma ใน GI tract และ Solid Pseudopapillary Tumor of Pancreas

และที่ต้องขอขอบคุณเป็นพิเศษคือ แพทย์หญิง วิภากร เพิ่มพูล จากศูนย์ทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลบำรุงราษฎร์ ที่ได้แสดงความจำนงขอส่งบทความพิเศษมายังบรรณาธิการ เกี่ยวกับ Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection ซึ่งมีเนื้อหาความรู้ที่เป็นประโยชน์ และหากแพทย์ท่านใดต้องการส่งบทความดีๆ มีประโยชน์ในลักษณะนี้มายังบรรณาธิการเพื่อเผยแพร่ความรู้แก่เพื่อนสมาชิก ก็สามารถส่งมาได้ที่ drjindarat@yahoo.com ค่ะ

งาน APDW 2012 ซึ่งเราเป็นเจ้าของภาพ ได้ใกล้เข้ามาอีกทุกขณะ ขอเชิญสมาชิกที่ได้ลงทะเบียนทุกท่านเข้าร่วมประชุม เพราะนอกจากในฐานะเจ้าภาพแล้ว การประชุมครั้งนี้ยังอัดแน่นไปด้วยเนื้อหาสาระครบทุกแขนง ท่านจะได้ update



ความรู้ใหม่ๆ โดยมีวิทยากรที่มีชื่อเสียงจากต่างประเทศมาบรรยายหลายต่อหลายท่าน และมีการแสดงผลงานวิจัยอีกมากมาย หวังว่าท่านคงไม่พลาดโอกาสนี้แน่ะคะ

จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล

drjindarat@yahoo.com