

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ

วาระ: พ.ศ. 2555-2557

1. นพ.พิศาล ไม้เรียง นายกสมาคม
2. พญ.วโรชา มหาชัย รั่งตำแหน่งนายก
3. พญ.โหมศรี โฆษิตชัยวัฒน์ อุปนายก
4. นพ.สุเทพ กลชาณวิทย์ เลขาธิการ
5. พ.ต.หญิง พญ.จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ เทรัญญิก
7. นพ.สมชาย ลีลากุศลวงศ์ ประธานฝ่ายปฎิคมและสวัสดิการ
8. นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ ประธานฝ่ายวิจัย
9. พญ.อาภัสณี โสภณสฤษฏ์สุข ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
10. พญ.ดวงพร ทองงาม ประธานฝ่ายวารสาร
11. นพ.สุพจน์ พงศ์ประสพชัย ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
12. น.อ.นพ.ชินวัตร สุทธิวนา ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
13. พ.อ.นพ.วานิช ปิยนรินทร์ ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
14. นพ.ธีระ พิรัชวิสุทธิ ประธานฝ่ายหาทุน
15. นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา ประธานฝ่ายจริยธรรม
16. นพ.รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร ผู้แทนชมรมเอ็นโดสโคปี่
17. นพ.ศตวรรษ ทองสวัสดิ์ ผู้แทนชมรมโมลิตีแห่งประเทศไทย
18. พล.ท.นพ.สุรพล ชื่นรัตนกุล ผู้แทนชมรมโรคกระเพาะอาหาร
19. นพ.พิเศษ พิเศษพงษา ผู้แทนชมรมลำไส้เล็กลำไส้ใหญ่
20. นพ.ปิยะวัฒน์ โกมลมิทร์ ผู้แทนชมรมโรคตับแห่งประเทศไทย
21. นพ.อภิชาติ แสงจันทร์ ผู้แทนชมรมตับอ่อนและทางเดินน้ำดี
22. พญ.ชวนพิศ สุทธินนท์ กรรมการกลาง



- | | |
|-------------------------------------|-------------|
| 23. นพ.ถนอม จิวสีปพงษ์ | กรรมการกลาง |
| 24. นพ.ทวีศักดิ์ แทนวันดี | กรรมการกลาง |
| 25. พญ.นภาพร จำรูญกุล | กรรมการกลาง |
| 26. พญ.บุปผา พรธิดาร | กรรมการกลาง |
| 27. พญ.ปิยะธิดา หาญสมบุรณ์ | กรรมการกลาง |
| 28. นพ.พลรัตน์ วิไลรัตน์ | กรรมการกลาง |
| 29. นพ.พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์ | กรรมการกลาง |
| 30. พ.ต.ท.นพ.ยีนยง เจียงวิรัชชัยกุล | กรรมการกลาง |
| 31. นพ.รัฐกร วิไลชนม์ | กรรมการกลาง |
| 32. พญ.รัตนา บุญศิริจันทร์ | กรรมการกลาง |
| 33. พญ.วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ | กรรมการกลาง |
| 34. นพ.สุพจน์ ตันติพานิชธีระกุล | กรรมการกลาง |
| 35. นพ.อุทัย แก้วเอี่ยม | กรรมการกลาง |
| 36. พญ.กวรรณิการ์ พรพัฒน์กุล | ที่ปรึกษา |
| 37. นพ.กำพล กลั่นกลิน | ที่ปรึกษา |
| 38. พญ.ชุตติมา ประมูลสินทรัพย์ | ที่ปรึกษา |
| 39. นพ.เต็มชัย ไชยนุวัตติ | ที่ปรึกษา |
| 40. นพ.ทวี รัตนชูเอก | ที่ปรึกษา |
| 41. นพ.ทองดี ชัยพานิช | ที่ปรึกษา |
| 42. นพ.นุสนธ์ กลัดเจริญ | ที่ปรึกษา |
| 43. นพ.บัญชา โอวาทพารพร | ที่ปรึกษา |
| 44. พญ.บุษบา วิวัฒน์เวคิน | ที่ปรึกษา |
| 45. นพ.พงษ์พีระ สุวรรณกุล | ที่ปรึกษา |
| 46. นพ.พินิจ กุลละวณิชย์ | ที่ปรึกษา |
| 47. นพ.มานิต สีโหวลิต | ที่ปรึกษา |
| 48. พญ.ลินดา บรรวณ | ที่ปรึกษา |
| 49. พ.ต.อ.นพ.วรพันธุ์ เสาวรส | ที่ปรึกษา |



- | | |
|---------------------------------|-----------|
| 50. พล.ต.นพ.วิชัย ชัยประภา | ที่ปรึกษา |
| 51. พญ.วิภากร เพิ่มพูล | ที่ปรึกษา |
| 52. พญ.วีณา วงศ์พานิช | ที่ปรึกษา |
| 53. พญ.ศศิประภา บุญญพิสิฐ | ที่ปรึกษา |
| 54. นพ.สถาพร มานัสสถิตย์ | ที่ปรึกษา |
| 55. นพ.สมพนธ์ บุญยคุปต์ | ที่ปรึกษา |
| 56. นพ.สมหมาย วิไลรัตน์ | ที่ปรึกษา |
| 57. นพ.สวัสดี หิตะนันท์ | ที่ปรึกษา |
| 58. นพ.สัจพันธ์ อิศรเสนา | ที่ปรึกษา |
| 59. นพ.สิน อนุราษฎร์ | ที่ปรึกษา |
| 60. นพ.สุชา คุระทอง | ที่ปรึกษา |
| 61. นพ.สุริยะ จักกะพาก | ที่ปรึกษา |
| 62. พล.อ.ต.นพ.สุจินต์ จารุจินดา | ที่ปรึกษา |
| 63. พ.อ.นพ.สุรพล สุรงค์ศรีรัฐ | ที่ปรึกษา |
| 64. พล.ต.นพ.อนุชิต จุฑะพุทธิ | ที่ปรึกษา |
| 65. นพ.อุดม คชินทร | ที่ปรึกษา |
| 66. นพ.อำนาจ ศรีรัตนบัลล์ | ที่ปรึกษา |
| 67. พญ.อรพรรณ ชินะภาค | ที่ปรึกษา |
| 68. นพ.องอาจ ไพรสณฑ์ราษฎร์ | ที่ปรึกษา |

สวัสดิ์ค๊ะ ท่านสมาชิกสมาคมฯ

ผ่านร้อน ผ่านฝน มาแล้ว หวังเป็นอย่างยิ่งว่าในเวลานี้พี่น้องไทยคงได้เป็นสุขสมดังเจตนารมณ์ของ ฯพณฯ นายกรัฐมนตรี ในการ “คืนความสุขให้คนในชาติ” ทุกอย่างต้องดำเนินต่อไป ประเทศชาติจะหยุดนิ่งไม่ได้ โครงการต่างๆ ที่มุ่งพัฒนาโครงสร้างพื้นฐานของชาติต่างต้องเร่งดำเนินการเพื่อให้ทันต่อความเจริญของโลก ซึ่งหนึ่งในนั้นยังหมายรวมถึงโครงสร้างของระบบสาธารณสุขด้วย ในฐานะแพทย์คนหนึ่ง พวกเราต่างมีบทบาทในการดูแลรักษาผู้ป่วย ในฐานะของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย เรายังมีส่วนในการส่งเสริมสนับสนุนงานวิจัยที่ชี้ให้เห็นถึงปัญหาหรือความสำคัญของโรกระบบทางเดินอาหาร ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับระบบการให้บริการสาธารณสุขแก่ประชาชนด้วย

สมาคมฯ ได้สนับสนุนให้มีการนำข้อมูลที่สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้รวบรวมเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาล (แยกเป็นโรคต่างๆ) มาทำการวิจัย โดยให้ความสนใจกับโรคในระบบทางเดินอาหารที่เป็นปัญหาของประเทศไทย ผู้ป่วยเหล่านี้สามารถแยกตามสิทธิรักษาพยาบาลได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่เป็นข้าราชการใช้สิทธิสวัสดิการ (กรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง ทำหน้าที่ดูแล) ผู้ป่วยประกันสังคม (สำนักงานประกันสังคม กระทรวงแรงงาน และสวัสดิการสังคม ทำหน้าที่ดูแล) และผู้ป่วยประกันสุขภาพ 30 บาท (สปสช. ทำหน้าที่ดูแล) ดังนั้นการวิเคราะห์ข้อมูลในระดับประเทศและแตกย่อยไปถึงผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม จึงมีประโยชน์ในแง่การประเมินประสิทธิภาพการบริหารจัดการระบบบริการดูแลผู้ป่วยของประเทศไทยด้วย การวิจัยยังมุ่งหวังที่จะลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ส่งเสริมคุณภาพชีวิตของประชาชนไทยให้ดีขึ้น ป้องกันการเกิดโรคที่



สามารถป้องกันได้ และลดงบประมาณค่าใช้จ่ายของ สปสช. ในการดูแลสุขภาพของประชาชน

งานวิจัยที่ได้ดำเนินจนเสร็จสิ้นแล้ว ได้แก่

1) Foodborne disease - A significant burden to Thailand's universal health care system (Poster presentation ที่ DDW เดือนพฤษภาคม 2014)

2) Duration of hospital stay and mortality rate of the appendectomy as an indicator for quality of medical care: the 2010 nationwide study (Poster presentation ที่ DDW เดือนพฤษภาคม 2014)

3) Burden of colorectal cancer hospitalization: the Thailand nationwide study (Poster presentation ที่ ACG เดือนตุลาคม 2014)

4) The burden of Clostridium difficile infection in Thai population: the first report in Thailand by 2010 nationwide study (จะเตรียมพิมพ์ลงในวารสารต่างประเทศ)

5) The burden of illness associated with cirrhosis and impact of universal coverage public health care system in Thailand: nationwide study (Poster presentation ที่ AASLD เดือนพฤศจิกายน 2014)

นับเป็นความร่วมมืออันดีระหว่าง สปสช. กับ สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย และจะมีการประสานงานนำส่งข้อมูลเพื่อการวิจัยเช่นนี้ต่อไปค่ะ

สำหรับการประชุมวิชาการกลางปีที่ผ่านมา มีผู้เข้าร่วมประชุมจำนวนมาก (จนกระทั่งประสบปัญหาที่นั่งในห้องประชุมไม่เพียงพอ) จากการประเมินความพึงพอใจของผู้เข้าร่วมประชุม ทั้งที่เกี่ยวกับเนื้อหาวิชาการ วิทยากร รวมถึงสถานที่จัดประชุม พบว่าอยู่ในเกณฑ์ดีมากแทบทั้งสิ้น ส่วน **การประชุมวิชาการประจำปี 2557 จะจัดขึ้นระหว่างวันที่ 10-12 ธันวาคม 2557 ที่ เดอะกรีนเนอริตี้สอร์ท เขาใหญ่** ซึ่ง



ครั้งนี้จัดในวันพุธ-พฤหัสบดี ตามที่สมาชิกหลายๆ ท่านเสนอแนะมา โดยวันที่ 10 ธันวาคม เป็นวันหยุดราชการคือวันรัฐธรรมนูญ คณะกรรมการผู้จัดหวังเป็นอย่างยิ่งว่าท่านสมาชิกจะให้ความสนใจเข้าร่วมประชุมเป็นจำนวนมากเหมือนเช่นเคย นะคะ

ก่อนจะถึงการประชุมประจำปี ยังมีอีกโครงการหนึ่งที่ได้ประชาสัมพันธ์ให้ทราบไปแล้วในฉบับก่อน คือ **“โครงการให้ความรู้และส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหารแก่ประชาชน”** ซึ่งครั้งนี้เป็นครั้งที่สาม จะจัดที่โรงพยาบาลนครพนม ในวันที่ 7-9 ตุลาคม 2557 และเนื่องจากจังหวัดนครพนมเป็นจังหวัดที่มีสถิติจำนวนประชากรป่วยเป็นมะเร็งท่อน้ำดีเป็นอันดับหนึ่งของประเทศ ในครั้งนี้จึงมีการบริการตรวจอุลตราซาวด์ช่องท้องส่วนบนให้แก่ประชาชนที่มาร่วมโครงการด้วย

เนื้อหาในจุลสารฉบับนี้เต็มไปด้วยบทความที่น่าสนใจและเป็นเรื่องที่น่าสนใจ ตัวอย่างเช่น เรื่องการตรวจวัดพังพืดในตับด้วยวิธี transient elastography ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และยังมีกรณีผู้ป่วยที่น่าสนใจให้ติดตามใน interhospital case conference เชิญติดตามอ่านได้ในฉบับนี้นะคะ

กองบรรณาธิการยินดีรับข้อเสนอแนะ รวมทั้งบทความที่น่าสนใจ จากท่านสมาชิกทุกท่าน โดยส่งมาได้ทั้ง e-mail ข้างล่างนี้ ขอขอบคุณค่ะ

จินดารัตน์ เจียเจษฎากุล

drjindarat@yahoo.com

สรุปการประชุมคณะกรรมการ อำนวยการสมาคมฯ

การประชุม ครั้งที่ 1/2557 วันศุกร์ที่ 7 กุมภาพันธ์ 2557 เวลา 10.00 - 12.00 น.
ณ ห้องประชุม ชั้น 22 อาคารศูนย์การแพทย์วิชัยยุทธ กรุงเทพฯ

เปิดประชุมเวลา 10.00 น. โดยมี นพ.พิศาล ไม้เรียง เป็นประธานในที่ประชุม

วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งเพื่อทราบ

1.1 การอนุมัติเบิกจ่ายค่าอุปกรณ์และการรักษาพยาบาลโรคทางเดินอาหาร
กรมบัญชีกลางได้รับมอบหมายจากกระทรวงการคลังให้ประกาศ
กำหนดรายการอัตรา และเงื่อนไขการเบิกจ่ายค่าอวัยวะเทียมและอุปกรณ์ในการ
บำบัดโรค ซึ่งก่อนหน้านี้ได้มีการประชุมคณะกรรมการชุดนี้กันหลายครั้ง ทั้งนี้ขอ
ขอบคุณนายกสมาคมส่องกล้องฯ สมาคมโรคตับ สมาคมประสาททางเดินอาหาร
และการเคลื่อนไหวฯ นพ.ดรินทร์ โลห่สิทธิ์วัฒน์ และ นพ.อภิชาติ แสงจันทร์ ที่ได้
ร่วมกันประชุมร่วมกับกรมบัญชีกลาง

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

1.2 ประกาศเกียรติคุณ

- 1) นพ.สมพันธ์ บุญยุคปต์ ได้รับรางวัลอายุรแพทย์ดีเด่นด้านศัลยกรรม
แพทย์ ประจำปี 2557 จากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
- 2) นพ.เอลวิล เพชรปลุก ได้รับรางวัลอายุรแพทย์รุ่นใหม่โดดเด่น
ประจำปี 2557 จากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
- 3) นพ.อุดม คชินทร ได้รับรางวัลนักรักษาโรงพยาบาลดีเด่นแห่งชาติ
ประจำปี 2556 จากสมาคมนักรักษาโรงพยาบาลแห่งประเทศไทย



4) นพ.สุพจน์ พงศ์ประสพชัย ได้รับรางวัลครูแพทย์ดีเด่น ภาควิชา
อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ประจำปี 2556
ที่ประชุมมีมติรับทราบ

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 4/2556
ที่ประชุมมีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 4/2556 โดยไม่มีการแก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องพิจารณา

3.1 การจัดสอบแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคระบบ
ทางเดินอาหาร

นพ.พิศาล ไม่เรียง ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

1) กำหนดการสอบคือวันที่ 28 มีนาคม 2557

2) สนามสอบมีทั้งหมด 6 สนามสอบ คือ รพ.จุฬาลงกรณ์
รพ.รามธิบดี รพ.พระมงกุฎเกล้า รพ.ราชวิถี รพ.ธรรมศาสตร์ และ รพ.ศิริราช

3) การสอบรายยาวรอบนี้ จะเป็นการสอบรอบเดียว ไม่ต้องสอบ 2
รอบเหมือนเช่นเดิม หากสอบไม่ผ่านรอบนี้ จะให้สอบแก้ตัวใหม่ในเดือนมิถุนายน 2557
ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.2 การจัดประชุมวิชาการกลางปี 2557

พญ.อาภัสณี โสภณสฤษดิ์สุข ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

1) สรุปผลประเมินการจัดประชุมวิชาการประจำปี 2556

2) กำหนดการจัดประชุมวิชาการกลางปี 2557 คือวันที่ 17-19
กรกฎาคม 2557

3) นพ.สมชาย ลีลากุลวงศ์ ประธานฝ่ายปฏิคม กำลังดำเนินการ
พิจารณาเรื่องสถานที่จัดการประชุม
ที่ประชุมมีมติรับทราบ

นพ.พิศาล ไม่เรียง ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าสืบเนื่องจาก



บริษัทฯไม่มีทุนสำหรับสนับสนุนผู้เข้าร่วมประชุมและทุนจัด symposium ดังนั้นจึงได้มีการปรึกษาหารือกับบริษัทต่างๆ ให้มาร่วมจัด symposium โดยทั้งนี้ทางสมาคมจะเป็นผู้สนับสนุนค่าอาหารว่างและอาหารกลางวัน จึงมีบริษัทร่วมจัด 4 บริษัท และมีรายได้สุทธิจากการจัดประชุมครั้งนี้ เป็นจำนวนเงิน 805,897 บาท
ที่ประชุมมีมติรับทราบ

3.3 การจัดประชุมวิชาการประจำปี 2557 ร่วมกับสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย)

นพ.สิน อนุราษฎร์ ประธานจัดงานประชุม The 1st Federation of Neurogastroenterology and Motility Meeting (FNM 2014) ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบขณะนี้การจัดเตรียมงานประชุม FNM 2014 ได้ดำเนินการไปหลายขั้นตอนแล้ว แต่ที่มีปัญหาคือบริษัทฯส่วนใหญ่มีปัญหาเรื่องทุนสนับสนุน จึงอาจจะมีผลกระทบต่อ การสนับสนุนแพทย์มาร่วมประชุม ทั้งนี้ขอขอบคุณทางสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหาร ที่ให้การสนับสนุนและร่วมจัดด้วยกันช่วง Postgraduate Course ในวันที่ 4 กันยายน 2557
ที่ประชุมมีมติรับทราบ

วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ

4.1 การสมัครเลือกตั้งเป็นผู้รั้งตำแหน่งนายก และการสมัครเลือกตั้งเป็นกรรมการอำนวยการ วาระพ.ศ.2558-2559

นพ.พิศาล ไม้เรียง ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า ตามระเบียบการเลือกตั้งคณะกรรมการอำนวยการสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ให้มีการเลือกตั้งตำแหน่งผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคมและเลือกตั้งกรรมการอำนวยการสมาคมจำนวน 4 ท่าน ให้กระทำโดยการลงคะแนนเสียงของสมาชิกสามัญ และนำมาแจ้งให้ที่ประชุมใหญ่สามัญประจำปีของสมาคมรับทราบ และเนื่องจากในปี 2557 ได้กำหนดให้มีการจัดประชุมวิชาการประจำปีในวันที่ 4 กันยายน 2557 อาศัยอำนาจตามข้อบังคับของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย (ฉบับแก้ไข

พ.ศ.2546) ข้อ 19 และเพื่อให้การดำเนินงานของสมาคมเป็นไปอย่างต่อเนื่อง สมาคมจึงต้องมีการสรรหาผู้รั้งตำแหน่งนายกและกรรมการอำนวยการวาระพ.ศ.2558-2559 ดังนั้นจึงได้แต่งตั้งคณะกรรมการดำเนินการเลือกตั้งดังกล่าวได้แก่ นพ.พิศาล ไม้เรียง พญ.วโรชา มหาชัย พล.ท.นพ.สุรพล ชีวรัตน์กุล และ นพ.สถาพร มานัส สติธัย โดยจะทำการส่งใบสมัครไปยังสมาชิกสมาคม และผลการรับสมัครจะแจ้งให้ ที่ประชุมทราบในคราวต่อไป

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

4.2 โครงการส่งกล่องกระเพาะอาหาร

นพ.พิศาล ไม้เรียง ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าโครงการส่งกล่องกระเพาะอาหารและการให้ความรู้แก่ประชาชน จะจัดในวันที่ 8 ตุลาคม 2557 ณ รพ.นครพนม

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

4.3 รายได้จากการจัดประชุม APDW 2012

นพ.พิศาล ไม้เรียง ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า ขณะนี้ได้แบ่งผลกำไรจากการจัดประชุม APDW 2012 เป็นที่เรียบร้อยแล้ว และได้โอนเงินส่วนแบ่งไปยังสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารฯ 7,800,000 บาท (65%) สมาคมโรคตับฯ 1,200,000 บาท (10%) สมาคมส่งกล่องฯ 1,200,000 บาท (10%) ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์ฯ 1,200,000 บาท (10%) และสมาคมโมริลิตี 600,000 บาท (5%)

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

4.4 การแก้ไขระเบียบเงินออม

นพ.อุทัย แก้วเอียน ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า จะเสนอเรื่องการแก้ไขข้อบังคับสมาคม ว่าด้วยระเบียบเงินออมของสมาคม แต่ทั้งนี้จะขอดูรายละเอียดก่อน และนำเสนอในที่ประชุมสมาคมต่อไป

ที่ประชุมมีมติรับทราบ

4.5 นโยบายคณะกรรมการสมาคมฯ วาระ 2558-2559



พญ.วโรชา มหาชัย ได้แจ้งให้ที่ประชุมเกี่ยวกับนโยบายของคณะกรรมการอำนวยการ วาระพ.ศ.2558-2559 นั้น ขณะนี้อยู่ในระหว่างดำเนินการ ทั้งนี้คงต้องให้สอดคล้องกับสถานการณ์ในปัจจุบันนี้ด้วย
ที่ประชุมมีมติรับทราบ

ปิดประชุมเวลา 11.45 น.

A 69-year-old woman with acute diarrhea

ณัฐพร นรเศรษฐวณิชช
รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 69 ปี ไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนา จ.กรุงเทพฯ

CC: ท้องเสียมา 7 วัน

PI: 3 สัปดาห์ PTA ปวดเข้าข้างซ้าย บวมเล็กน้อย ไม่แดง เดินแล้วปวดมากขึ้น ไม่มีไข้ ไม่มีผื่น มาตรวจที่คลินิกโรคข้อได้ยา Sulindac (200 mg) 1 tab po bid pc อาการปวดเข้าทุเลาลง

7 วัน PTA ไข้ต่ำๆ ถ่ายอุจจาระเหลวเป็นน้ำสีน้ำตาล ไม่มีกาก ไม่มีมูกเลือด วันละ 2 ครั้ง ถ่ายครั้งละ 1 แก้วน้ำ ถ่ายเหลวไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร ถ่ายทั้งกลางวันกลางคืน ปวดมวนท้องน้อยเป็นพักๆ เบื่ออาหาร รับประทานอาหารได้น้อย คลื่นไส้แต่ไม่อาเจียน อ่อนเพลีย ต่อมาเริ่มมีอาการสับสน ถามตอบรู้เรื่องแต่จะเปลี่ยนไปพูดเรื่องอื่น พุดมาก กลางคืนไม่นอน ไม่มีอาการแขนขาอ่อนแรง

4 วัน PTA ญาติพาไปตรวจและได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในที่โรงพยาบาล เอกชน ได้ทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น พบ CBC: Hb 12.1 g/dL, Hct 36.1%, MCV 91.4 fL, RDW 12.6 WBC 4,770/mm³ (N 60%, L 7%, M 3%, Eo 2%, band 28%) Platelet 124,000/mm³; BUN 52.1 mg/dL, Cr 1.55 mg/dL; LFTs: TB/DB 1.75/1.49 mg/dL, AST/ALT 168/247 U/L, Alkaline phosphatase 67 U/L, albumin/globulin 3.6/2.3 g/dL; Na 143 mEq/L, K 3.4 mEq/L, Cl 103 mEq/L, CO₂ 25.7 mEq/L; ESR 61 mm/hr

ระหว่างอยู่ที่โรงพยาบาลแห่งนั้น ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาดังนี้

1) Acute confusion; SLE with cerebritis to be ruled out (ไม่ได้ทำ CT/MRI brain หรือ lumbar puncture) ได้รับการรักษาด้วย dexamethasone 5 mg เข้าทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง เป็นเวลา 2 วัน แล้วเปลี่ยนเป็น dexamethasone 5 mg เข้าทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ในวันที่สาม หลังจากนั้น ได้ methylprednisolone 1 g เข้าทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง ในวันที่สี่ นอกจากนี้ยังได้ยา haldol, zyprexa และ seroquel

2) Sepsis ได้รับการรักษาด้วย ertapenem 1 g เข้าทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง เป็นเวลา 2 วัน แล้วจึงเปลี่ยนเป็น cefditoren รับประทาน 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ในวันที่สามและสี่

3) Left knee arthritis; gout to be ruled out ได้รับการรักษาด้วย colchicine (0.6 mg) 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 วัน

2 วัน PTA ระหว่างนอนอยู่โรงพยาบาล อาการถ่ายเหลวเป็นมากขึ้น ถ่ายวันละ 4-5 ครั้ง ลักษณะอุจจาระเป็นสีน้ำตาล บางครั้งมีสีเขียวปน ถ่ายอุจจาระครั้งหนึ่งเต็มผ้าอ้อม ปวดมวนบริเวณท้องน้อย บางครั้งมีอาการปวดเบ่ง รู้สึกเหมือนถ่ายไม่สุด ไม่มีไข้ ท้องอืดขึ้นเล็กน้อย ญาติขอย้ายมารักษาต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

PH: ความดันโลหิตสูงมา 7 ปี

SLE วินิจฉัยเมื่อ 13 ปีก่อน มาด้วยอาการไข้ polyarthritis (MCP, PIP, wrist, left knee, right. MTP), ANA >1:640 (speckle type), anti-dsDNA positive, pancytopenia, questionable AIHA ได้รับการรักษาด้วย prednisolone และ hydroxychloroquine เป็นเวลา 1 ปี ครั้งจนเข้าสู่ระยะสงบของโรค

Myoma uteri S/P TAH with BSO เมื่อ 20 ปีก่อน

Hashimoto thyroiditis S/P subtotal thyroidectomy เมื่อ 40 ปีก่อน

Current medications:

amlodipine (5 mg) 1 tab OD

HCTZ (50 mg) 0.5 tab OD

prenolol (50 mg) 1 tab OD

folic acid (5 mg) 1 tab OD

hydroxychloroquine (200 mg) 1 tab OD

Personal History:

ไม่ดื่มสุรา ไม่สูบบุหรี่

- PE:** V/S: BT 37°C, PR 100/min, RR 22/min, BP 150/80 mm Hg
GA: An elderly Thai female, good consciousness, talkative
HEENT: not pale, no jaundice, no oral ulcer
no cervical lymphadenopathy
previous surgical scar at lower neck
Heart: normal S1S2, no murmur
Lung: normal breath sound, no adventitious sound
Abdomen: mild distension, surgical scar at mid-lower abdomen
active bowel sound, soft, not tender
liver and spleen not palpable, liver span 8 cm
splenic dullness - negative
no shifting dullness
Extremities: no pitting edema
slightly warm at left knee without swelling or limit
ROM
no chronic liver stigmata
Skin: erythematous popular rash with satellite lesions at
perianal area and buttock
PR: greenish watery stool, loose sphincter tone, no rectal
shelf
Neurological examination:
E₄M₆V₅, disorientated to place but orientated to time



and person, attention deficit, loss of remote and recall memory

cranial nerves - grossly intact

motor gr 4/5 all, no pronator drift

distal myoclonus - positive

DTR 2+ all

Babinski's test - plantar flexion, Clonus - negative

stiffneck - negative

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC: Hb 10.9 g/dL, Hct 31.8%, MCV 92.4 fL, RDW 12.5%, WBC 7,600/mm³ (N 87.5%, L 9.6%, M 2.9%), platelets 188,000/mm³

BUN 22 mg/dL, Cr 0.9 mg/dL

Na 138 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 108 mEq/L, CO₂ 12 mEq/L

LFT: TB 0.61 mg/dL, DB 0.44 mg/dL, AST 54 U/L, ALT 143 U/L, AP 76 U/L albumin 2.4 g/dL

UA: sp.gr. 1.015, pH 5, WBC 0-1/HPF, RBC 3-5/HPF

protein - negative, sugar - negative, ketone - negative

stool exam: WBC 0-1/HPF, RBC 1-2/HPF, parasite - not found, FOBT - positive

สรุปปัญหาของผู้ป่วย

1. Acute diarrhea with low grade fever
2. History of recent NSAIDS use
3. Underlying of SLE (in remission)
4. Acute confusional state



อภิปราย

ผู้ป่วยรายนี้มีปัญหา acute diarrhea ซึ่งลักษณะและปริมาณของอุจจาระ ทำให้คิดว่าพยาธิสภาพในรายนี้น่าจะอยู่ที่ลำไส้เล็ก นอกจากนี้ผู้ป่วยรายนี้ยังมีอาการปวดมวนบริเวณท้องน้อย ปวดเบ่งรู้สึกเหมือนถ่ายไม่สุด และ stool exam พบ WBC 0-1/HPF, RBC 1-2/HPF, FOBT - positive จึงทำให้สงสัยว่าอาจจะมีพยาธิสภาพในลำไส้ใหญ่ด้วย เช่น ภาวะ colitis

สาเหตุของ acute diarrhea ในรายนี้อาจเป็นไปได้ ได้แก่

1) Infection ยังคงเป็นไปได้ ผู้ป่วยมีไข้ร่วมด้วย โดยอาจเป็นจาก infection ที่ GI tract เองหรือเป็น secondary cause จาก systemic infection เนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติของ sepsis ร่วมด้วย

2) Antibiotic associated diarrhea เนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติได้รับยา antibiotic มาตลอด

3) Drug-induced เนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติทานยากลุ่ม NSAIDs (Sulindac) ซึ่งสามารถทำให้เกิดอาการท้องเสียจากผลข้างเคียงของยาได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังได้รับยา colchicine 1.2 mg/d นาน 2 วันระหว่างที่ admit อยู่ที่โรงพยาบาลเอกชน ซึ่งอาจมีส่วนทำให้อาการท้องเสียเป็นมากขึ้นได้

4) SLE เอง ในรายนี้คิดถึงน้อย เนื่องจากสาเหตุของท้องเสียใน SLE โดยทั่วไปมักเป็นจาก malabsorption และ protein-losing enteropathy ซึ่งไม่เหมือนในผู้ป่วยรายนี้ นอกจากนี้โรค SLE ของผู้ป่วยรายนี้อยู่ในภาวะ remission มาประมาณ 10 ปี และในขณะนี้ยังไม่พบ organ อื่นที่สงสัยมีภาวะ active SLE ร่วมด้วย นอกจากอาการปวดเข่าที่ไม่ใช่ arthritis ส่วน GI involvement อื่นๆ ของ SLE ได้แก่ ภาวะลำไส้ขาดเลือดจาก mesenteric vasculitis ภาวะ intestinal pseudo-obstruction ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ก็ไม่พบในผู้ป่วยรายนี้

ระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาอยู่ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ยังคงมีไข้ต่ำๆ ประมาณ 38°C ถ่ายเหลวประมาณวันละ 1-2 ลิตร และได้รับ empirical antibiotic เป็น meropenem (เนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติอยู่โรงพยาบาลอื่นมาก่อน และได้รับ ste-

roid ระหว่างช่วงที่นอนโรงพยาบาล)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม hemoculture: no growth; urine culture: no growth; stool culture: negative for *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio*; Stool agar plate for strongyloid: negative; Stool for *C.difficile* toxin: negative

Thyroid function tests: FT₃ 1.51 pg/mL (1.6-4), FT₄ 1.04 ng/dL (0.8-1.8), TSH 2.86 mU/mL (0.3-4.1)

Anti-HIV: negative, CMV PCR <600 copies/mL

ANA <1:80, anti dsDNA <100, CH₅₀ 31.4 U/mL (19-40), C₃ 87.3 mg/dL (76-171), C₄ 23.9 mg/dL (10-40)

Plain abdomen (supine และ upright) พบ generalized small bowel dilatation โดยไม่พบลักษณะที่ชี้ว่าจะมี gut obstruction และไม่มี free air (ภาพที่ 1 A, B)

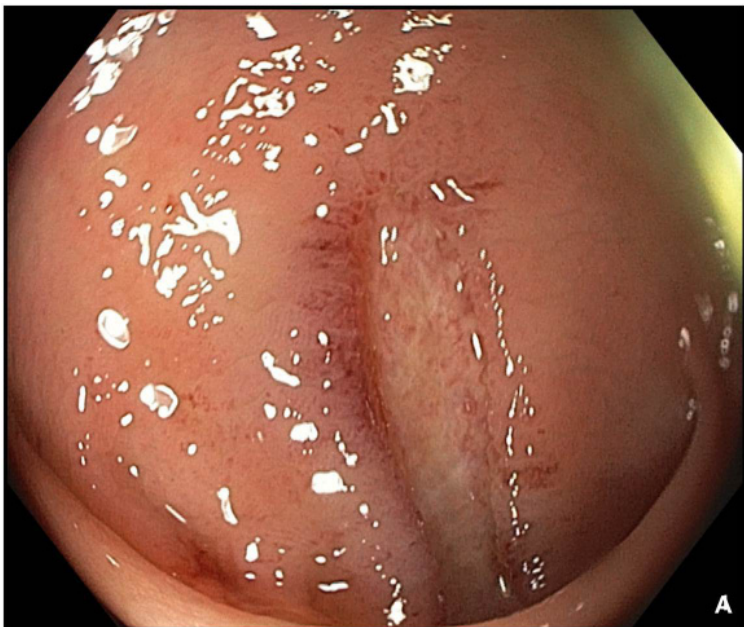
ผู้ป่วยจึงได้รับการส่องกล้องทางลำไส้ใหญ่เพื่อตรวจหาความผิดปกติเพิ่มเติม โดยพบ diffuse swelling mucosa ตลอด rectum และ sigmoid colon และพบ multiple clean-based ulcers ซึ่งมีขอบเขตชัดเจน ขนาดต่างๆ กัน (0.5-2.5 cm) ที่ตำแหน่ง 20-40 cm จาก anal verge โดยแผลที่มีขนาดใหญ่ที่สุด (1.5x2.5 cm) อยู่ที่ตำแหน่ง 40 cm จาก anal verge ได้ทำการส่องกล้องไปถึงบริเวณนี้เท่านั้น เนื่องจากเยื่อลำไส้บวมมาก (ภาพที่ 2 A-F)

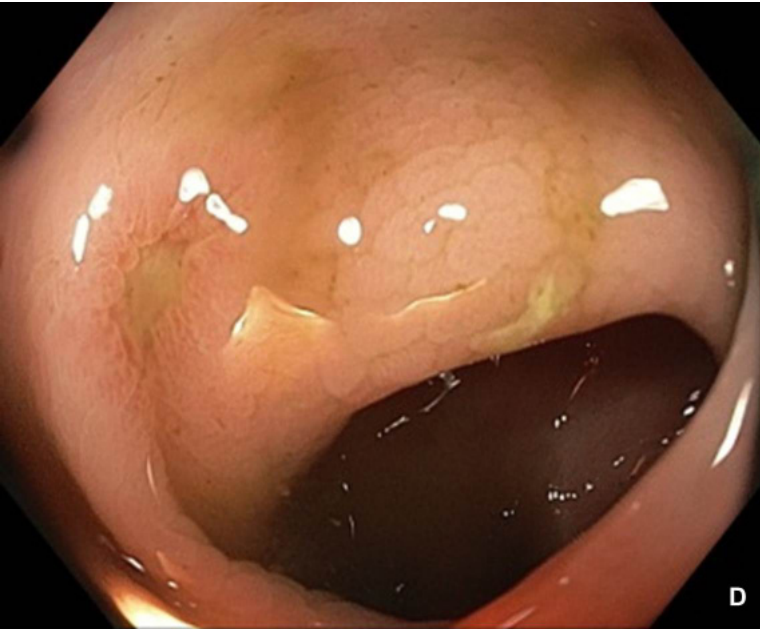
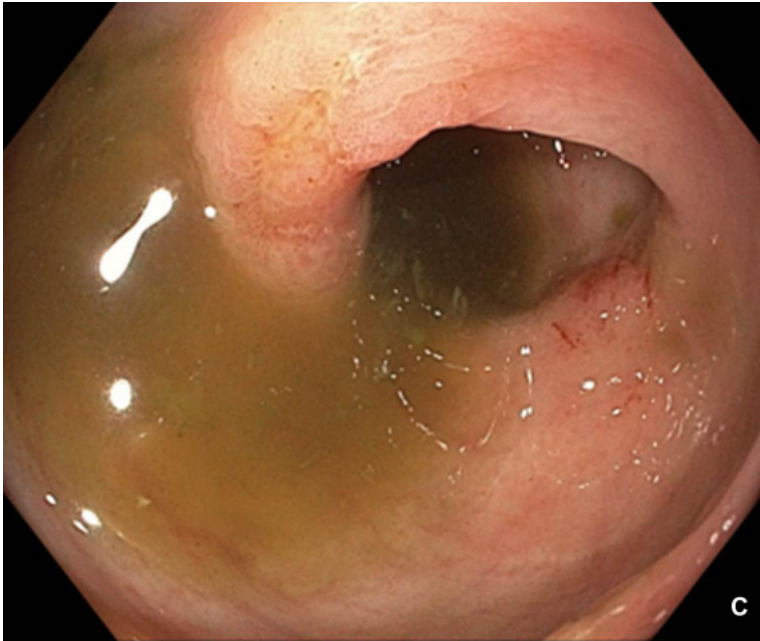
ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อบริเวณขอบแผลเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา พบ hyperplastic crypts and congested vessels in the edematous lamina propria ร่วมกับพบ mild chronic inflammatory lamina propria โดยไม่พบ vasculitis และไม่พบ organism ใดๆ จึงวินิจฉัยเป็น organized (healed) colitis. (ภาพที่ 3)

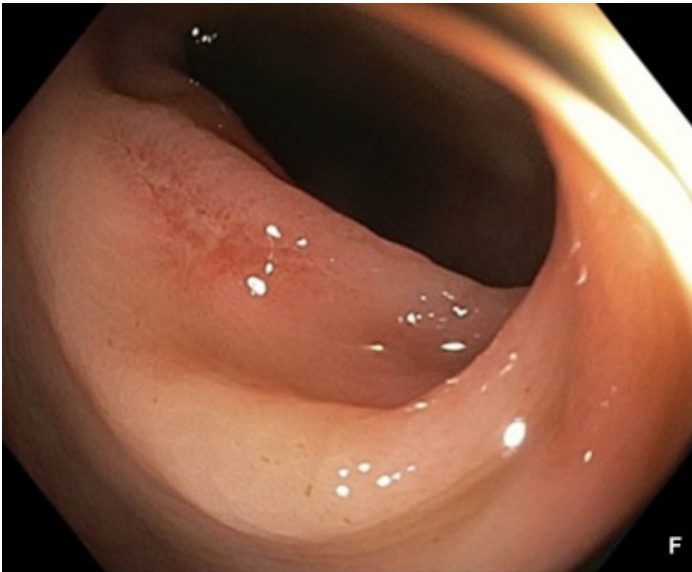
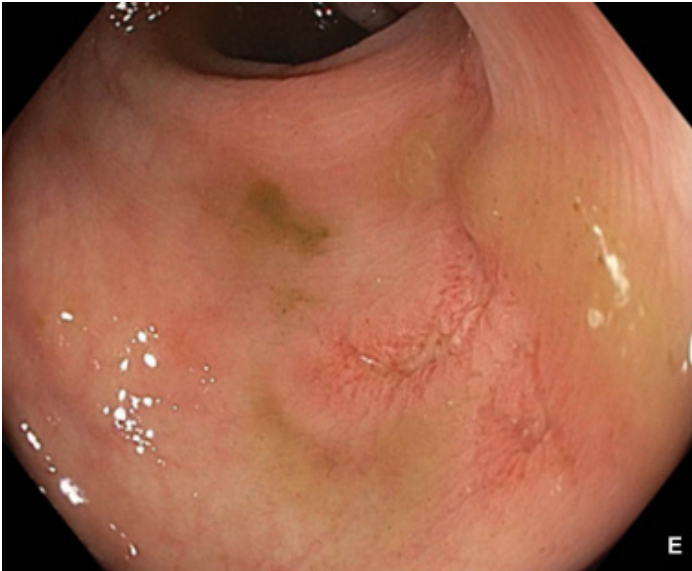
เนื่องจากได้ตัดสาเหตุอื่นได้แก่ infection และ antibiotic ออกแล้ว acute diarrhea ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเกิดจาก drug-induced มากที่สุด ซึ่งผู้ป่วยมีประวัติรับประทานยา sulindac (อยู่ในกลุ่ม NSAIDs) มานาน 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มมีอาการท้องเสีย ส่วนเรื่องใช้ต่างๆ น่าจะอธิบายได้จากภาวะ inflammation จาก gen-



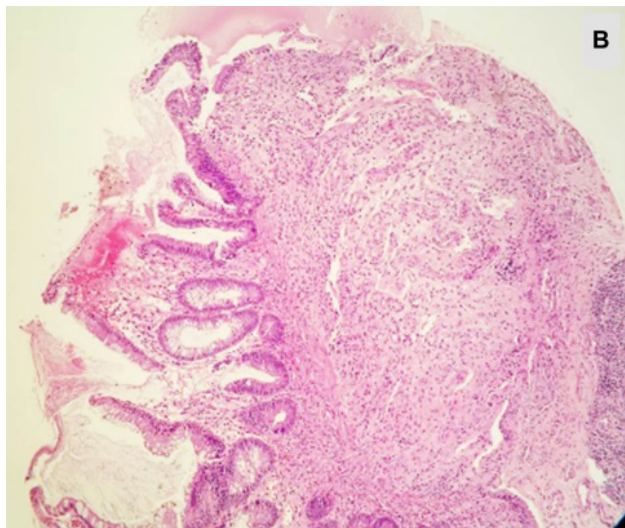
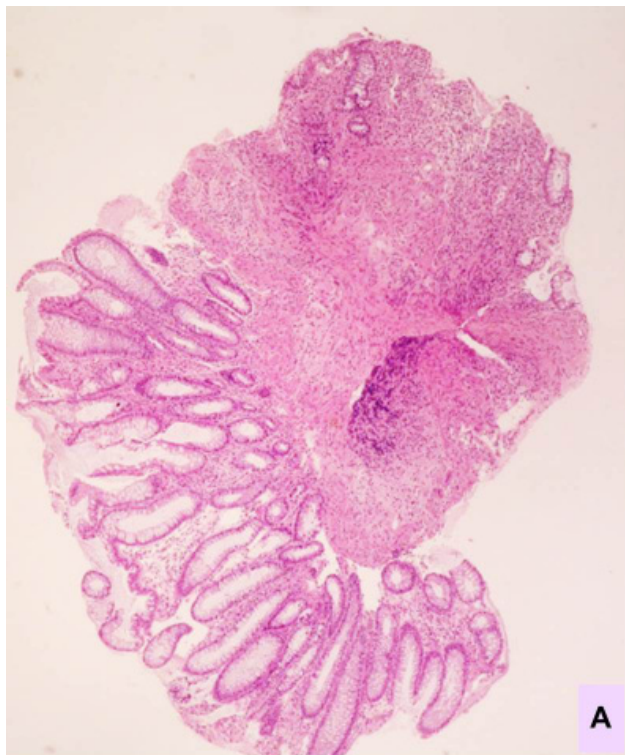
ภาพที่ 1 Plain abdomen supine (A) and upright (B) position showed generalized small bowel dilatation

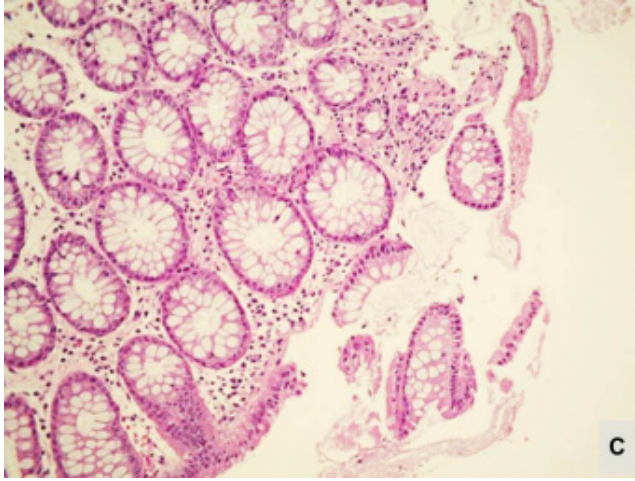






ภาพที่ 2 (A-F) Colonoscopy demonstrated diffuse swelling mucosa along the rectum and sigmoid colon. There were multiple clean-based ulcers with well-defined border, varying in size (0.5–2.5 cm) at 20–40 cm from anal verge.





ภาพที่ 3 (A-C) Histopathology of the colonic ulcers revealed hyperplastic crypts and congested vessel in the edematous lamina propria. There was mild chronic inflammatory lamina propria. Neither vasculitis nor organism was observed.

eralized colitis ที่พบจากการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่

ส่วนภาวะ acute confusional state ในผู้ป่วยรายนี้ คิดถึง delirium จาก metabolic cause มากกว่าจาก neuropsychiatric lupus erythematosus (NPLE) เพราะมี fluctuation และ distal myoclonus เด่น ร่วมกับ MRI brain และ ผลการตรวจ CSF จาก lumbar puncture ปกติ

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยการงดน้ำและอาหารเป็นเวลา 3 วันเนื่องจากมี bowel ileus จากนั้นจึงค่อยๆ ปรับเพิ่มอาหารเป็นอาหารเหลวและอาหารอ่อนตามลำดับ นอกจากนี้ ผู้ป่วยยังได้รับ octreotide 200 µg/d ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ เพื่อช่วยลด secretion ในลำไส้ และลดการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร (โดยค่อยๆ ปรับลดขนาดยาจนหยุดยาได้ก่อนออกจากโรงพยาบาล) ผู้ป่วยยังได้รับ mesalamine 4 gm/d เพื่อลดการอักเสบของลำไส้ โดยให้ยาอยู่นานประมาณ 2 สัปดาห์ ก่อนออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นมาก ถ่ายลดลงเหลือวันละ 2 ครั้ง หลังจากนั้น 1 เดือน อาการก็กลับเป็นปกติ



Review

NSAID enteropathy and colopathy

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการป้องกันและรักษาโรคต่างๆ เช่น inflammatory diseases, arthritis, collagen diseases, pain, fever และ ischemic cerebrovascular disorders เนื่องจากตัวยามีฤทธิ์หลายอย่าง ได้แก่ การลดการอักเสบ ฤทธิ์แก้ปวด ลดไข้ และฤทธิ์ anti-platelet functions

NSAIDs ออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้ง cyclooxygenase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ prostaglandin¹ นอกเหนือจากภาวะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นแล้ว NSAIDs ยังสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ได้เช่นเดียวกัน

NSAID enteropathy

ผู้ป่วยร้อยละ 60-70 ที่เกิด NSAID-induced enteropathy นั้นไม่มีอาการอะไรก็ตาม อาการหรือความผิดปกติที่เกิดขึ้น มีได้ตั้งแต่ อาการไม่เฉพาะ เช่น โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่เกิดจาก occult bleeding เลือดออกในทางเดินอาหาร ภาวะ hypoalbuminemia ภาวะการดูดซึมวิตามินบี 12 หรือกรดน้ำดีบกพร่อง อาการท้องเสียและปวดท้องเฉียบพลัน

ส่วนภาวะแทรกซ้อนอื่นที่พบได้น้อยกว่า ได้แก่ ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารอย่างมาก เกิดการทะลุ และทางเดินอาหารตีบแบบที่เรียกว่า diaphragm-like strictures (ซึ่งเกิดจากการมี submucosal fibrosis ในชั้น muscularis mucosae) อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจะเพิ่มสูงขึ้นในกลุ่มที่ใช้ NSAID ติดต่อกันเป็นเวลานานและใช้ในขนาดสูง^{1,2}

พยาธิกำเนิดของ mucosal injury จาก NSAID ที่ลำไส้เล็ก เชื่อว่าเกิดจากการลดลงของ intestinal mucus การเกิด microcirculatory disturbances ร่วมกับการเคลื่อนไหวน้ำของลำไส้ที่เพิ่มขึ้นอย่างผิดปกติ การเกิด nitrous oxide จาก



iNOS การเกิด inflammatory cytokines, neutrophil infiltration, reactive oxygen species และแบคทีเรียในลำไส้เล็ก³ จากการศึกษาของ Watanabe ยังพบว่า lipopolysaccharides (LPS)/toll-like receptor (TLR4)/ MyD88-dependent signaling pathway ก็มีบทบาทสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพในลำไส้เล็ก⁴

อย่างไรก็ตาม พยาธิกำเนิดของ NSAID-induced small-bowel injury เริ่มต้นจากการ expose ของ enterocytes ต่อ NSAIDs ที่รับประทานเข้าไป ทำให้เกิดการยับยั้งของ oxidative phosphorylation ใน enterocytes และภาวะนี้จะ exacerbate มากขึ้นผ่านทาง enterohepatic circulation ดังนั้นยาที่มี high enterohepatic circulation จึงสามารถทำให้เกิด small intestinal enteropathy ได้ แม้บริหารยาทางหลอดเลือดดำ2 ในทางตรงกันข้าม aspirin ทำให้เกิด small-bowel injury น้อยกว่า NSAIDs ชนิดอื่น เนื่องจากผ่าน enterohepatic recirculation น้อยกว่า³

ในอดีตการวินิจฉัย NSAID-induced enteropathy ใช้วิธีการตรวจ intestinal permeability test ซึ่งจะตรวจการถูกทำลายของ intestinal barrier สารที่ใช้ในการตรวจนี้จะถูกดูดซึมเพียงเล็กน้อยหาก intestinal barrier ปกติ แต่จะถูกดูดซึมมากขึ้นเมื่อ intestinal barrier ถูกทำลาย และสารนั้นจะถูกพาไปผ่านทางกระแสเลือดแล้วขับออกมาทางปัสสาวะ โดยการตรวจจะวัดปริมาณของ reagent ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ สำหรับ probes ที่ใช้ในการวัด intestinal permeability tests ได้แก่ polyethylene glycol, cellobiose, sugars และ radionuclides ได้แก่ chromium-51-labeled ethylenediaminetetraacetic acid (⁵¹Cr-EDTA) ซึ่งเราสามารถตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ intestinal permeability ได้ภายใน 12 ชั่วโมง หลังทานยากลุ่ม NSAIDs การทดสอบชนิดนี้ส่วนใหญ่ใช้ในการศึกษาทางกรวิจัยมากกว่า

นอกจากนี้ยังมีการตรวจวัด intestinal inflammation ด้วย scintigraphy โดยใช้ ¹¹¹Indium-labeled neutrophils แต่การตรวจวิธีนี้มีราคาแพงและประยุกต์ใช้ในทางคลินิกยาก การตรวจ calprotectin ในอุจจาระก็สามารถตรวจหาภาวะการอักเสบของลำไส้จากยา NSAIDs ได้ แต่มีความจำเพาะต่ำกว่า intestinal

permeability test¹ ในหลายปีที่ผ่านมามีการใช้ wireless capsule endoscopy และ double-balloon enteroscopy (DBE) ในการตรวจพยาธิสภาพที่ลำไส้เล็ก พยาธิสภาพที่พบใน NSAID enteropathy ซึ่งได้แก่ multiple ulcers และ erosions นั้นสามารถพบได้ในสาเหตุอื่นๆ ด้วย และการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ไม่สามารถบอกสาเหตุได้ชัดเจน การวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ ได้แก่ภาวะการติดเชื้อ กลุ่มโรค IBD ลำไส้ขาดเลือด ลำไส้อักเสบจากการฉายรังสี หลอดเลือดอักเสบ (vasculitides) และผลจากยา เช่น potassium chloride (KCl)

อย่างไรก็ตาม “**diaphragm-like stricture**” เป็นลักษณะเฉพาะของ NSAID enteropathy ซึ่งเกิดจาก secondary scar reaction ตามหลังการเกิดแผล โดยมี non-inflammatory mucosa ซึ่งส่วนใหญ่มักเป็น multiple strictures เกิดขึ้นที่ลำไส้เล็กส่วนกลางๆ ส่วน ileum และที่ลำไส้ใหญ่¹

Maiden⁵ ได้บรรยายพยาธิสภาพที่ตรวจพบได้จาก video capsule endoscopy (VCE) ในภาวะนี้ไว้ 5 อย่าง ได้แก่ reddened folds, denuded area, red spots, mucosal breaks และ blood ส่วน Graham⁶ ได้บรรยายไว้ 4 อย่าง ได้แก่ red spots, small erosions, large erosions และ ulcers

Hayashi⁷ ได้กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัย NSAID-induced small intestinal injuries ดังนี้

- 1) มีประวัติของการใช้ NSAIDs
- 2) Endoscopic findings พบ erosion และ/หรือ ulcer และ/หรือ typical diaphragm-like strictures
- 3) อาการและอาการแสดง และ/หรือ endoscopic findings ตีขึ้นหลังจากหยุดยา NSAIDs (ยกเว้น diaphragm disease)
- 4) exclude สาเหตุอื่น (เช่น malignant tumor, IBD และ infectious disease)

จากการศึกษาของ Hayashi โดยใช้ DBE พบว่า ผู้ป่วย 16 ใน 18 รายมีแผล ซึ่งส่วนใหญ่มักมีหลายแผลและรูปร่างแผลแตกต่างกันไป โดยแผลมักอยู่ที่ ileum ส่วนอีก 2 รายที่เหลือพบ diaphragm diseases⁷



อย่างไรก็ตาม endoscopic findings จาก balloon enteroscopy (BE) ใน NSAID enteropathy ได้มีการบรรยายไว้หลากหลาย เช่น reddish erosions, sharply demarcated ulcers หรือ concentric stenoses เป็นต้น³ ปัจจุบันยังไม่มีความชัดเจนสำหรับการป้องกันหรือรักษาภาวะ NSAID enteropathy การรักษาที่ดีที่สุดคือการหยุดยา NSAIDs การใช้ COX-2 selective inhibitors ในระยะสั้นพบว่าไม่มีผลต่อ small intestinal permeability ส่วนยาอื่นที่มีการศึกษาว่าอาจมีผลป้องกันหรือรักษาภาวะ small intestinal damage ที่เกิดจาก NSAIDs¹ ได้แก่

1. NO, hydrogen sulfide-releasing NSAID, และ zinc-NSAID: มีฤทธิ์ vasodilation, anti-inflammation และ cytoprotective actions
2. Metronidazole: ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง oxidative phosphorylation ใน mitochondria ของ intestinal cells ลด intestinal inflammation และ blood loss ที่เกิดจาก NSAID แต่ไม่มีผลต่อ intestinal permeability
3. Sulfasalazine: ลดภาวะ NSAID-induced inflammation และ blood loss แต่ประโยชน์ยังไม่ชัดเจน
4. Rebamipide: เพิ่ม mucus กระตุ้นการผลิต prostaglandin และ anti-inflammation
5. Lansoprazole: ป้องกันการเกิด indomethacin-induced small bowel injury โดย upregulating heme oxygenase-1 (HO-1) ซึ่งมีฤทธิ์ anti-inflammation และ anti-oxidative effects

NSAID Colopathy

NSAIDs สามารถทำให้เกิด lower GI tract injury ได้แก่ macroscopic colitis (อาจเป็น primary หรือ exacerbation of preexisting IBD), collagenous colitis, GI bleeding (variety of sources), complicated diverticular disease (bleeding, perforation และ abscess formation) โดยชนิดของ NSAID-associated colonic damage ที่พบมากที่สุด คือ nonspecific colitis

การวินิจฉัย NSAID-associated colitis ขึ้นกับ ประวัติการเข้า การตัด

สาเหตุจากการติดเชื้อออกไป และการตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งอาการและลักษณะทางพยาธิวิทยามีได้หลากหลายและอาจคล้ายลักษณะของ ischemic colitis ได้^{8,9}

ในผู้ป่วยที่ใช้ NSAIDs สามารถพบ colonic erosions, ulcers, strictures และ segmental ischemic-appearing colitis ได้ นอกจากนี้ concentric “diaphragm-like” strictures ของลำไส้ใหญ่ก็สามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ใช้ long-term NSAIDs เหมือนกับที่พบในลำไส้เล็ก¹⁰

อาการของผู้ป่วยที่มี NSAID-associated colitis ได้แก่ ท้องเสียที่อาจมีหรือไม่มีเลือดปน น้ำหนักลด ซีด หรือปวดท้อง แผลที่เกิดขึ้นอาจมีเลือดออกและทำให้ผู้ป่วยมาด้วย frank lower GI bleeding หรือเกิด perforation และมี peritonitis ได้

การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่อาจพบ diffuse rectal และ colonic damage โดยไม่มี normal mucosa ลักษณะคล้าย ulcerative colitis หรืออาจเป็น segmental lesions คล้าย Crohn's disease⁸

ลักษณะทางพยาธิวิทยาจะพบความผิดปกติที่ไม่จำเพาะ โดยมี chronic inflammatory infiltrate ในชั้น lamina propria ซึ่ง inflammatory cells ส่วนใหญ่อาจเป็น eosinophils และมีการเพิ่มขึ้นของ apoptosis ที่ตำแหน่ง basal ของ crypts ลักษณะต่างๆเหล่านี้สามารถหายได้เองหลังจากหยุดยา⁹

จากการศึกษาย้อนหลังของ Shibuya ในผู้ป่วย colitis 75 ราย และผู้ป่วย non-colitis ที่เป็นกลุ่มควบคุม 1,801 ราย พบว่า ในกลุ่มที่มี colitis และกลุ่มควบคุม non-colitis มีผู้ป่วยที่ใช้ long-term NSAIDs (>6 เดือน) จำนวน 20% และ 12.7% ตามลำดับ และมีผู้ป่วยที่ใช้ short-term NSAIDs (<1 สัปดาห์) จำนวน 4% และ 2.1% ตามลำดับ ค่า adjusted OR (95% confidence interval) ของ colonic mucosal lesions ในกลุ่มที่ใช้ NSAIDs (ทั้ง short และ long term) เทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช้ NSAIDs คือ 2.04 (1.16-3.61) แต่เมื่อแบ่งตามกลุ่มที่ใช้ short และ long-term NSAIDs ค่า adjusted ORs คือ 1.48 (0.42-5.25) และ 2.21 (1.19-4.11) ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช้ NSAIDs จึงสรุปว่า การใช้ NSAIDs ระยะยาวเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด colonic mucosal lesions ได้แก่ ulcer, ero-

sion, erythema หรือ bleeding ($p=0.011$ for trend)¹¹

มีรายงานการเกิด eosinophilic colitis ในผู้ป่วยที่ใช้ naproxen และ mefenamic acid โดยมีอาการท้องเสียรุนแรง และ hypersensitivity (ได้แก่การเกิดผื่นระดับ eosinophil ในเลือดสูง ตับอักเสบ) การส่องกล้องลำไส้ใหญ่พบ congested colonic mucosa ซึ่งเมื่อตรวจทางพยาธิวิทยาพบ eosinophil infiltration ในชั้น mucosa

นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด microscopic colitis ในผู้ป่วยที่ใช้ NSAIDs โดยผู้ป่วยมักมีอาการท้องเสียเรื้อรัง ปวดท้อง น้ำหนักลด และการตรวจ investigation อย่างอื่นมักปกติ

ดังนั้นการวินิจฉัยจึงต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยา ซึ่งจะมีลักษณะเฉพาะ คือ thickened subepithelial collagen plate (collagenous type) หรือมีการเพิ่มขึ้นของ intraepithelial lymphocytes (lymphocytic type) บน background ของ mucosal inflammation โดยทั้ง 2 ชนิดมักจะยังมีลักษณะของ crypt ที่ปกติคืออยู่ (preserved crypt architecture)⁹

การใช้ selective COX-2 inhibitors ก็สามารถทำให้เกิด NSAIDs colopathy ได้ โดยมีรายงานการเกิด mild/self-limited colitis, hemorrhagic colitis และ ischemic colitis¹²⁻¹⁵

การรักษาภาวะ NSAID-induced colopathy คือ การหยุดยาในกลุ่ม NSAIDs การใช้ balloon dilatation อาจมีประโยชน์ในรายที่มี colonic และ ileo-colonic strictures ส่วนการผ่าตัดอาจใช้ในรายที่มี multiple strictures หรือมีภาวะแทรกซ้อน¹⁶

เอกสารอ้างอิง

1. Park SC, Chun HJ, Kang CD, Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. World J Gastroenterol. 2011;17:4647-53.
2. Leong RW, Chan FK. Drug-induced side effects affecting the gastrointestinal



- tract. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5:585-92.
3. Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 2009;44:879-88.
 4. Watanabe T, Higuchi K, Kobata A, Nishio H, Tanigawa T, Shiba M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage is Toll-like receptor 4 dependent. *Gut.* 2008;57:181-7.
 5. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology.* 2005;128:1172-8.
 6. Graham DY. Efficient identification and evaluation of effective *Helicobacter pylori* therapies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:145-8.
 7. Hayashi Y, Yamamoto H, Taguchi H, Sunada K, Miyata T, Yano T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel lesions identified by double-balloon endoscopy: endoscopic features of the lesions and endoscopic treatments for diaphragm disease. *J Gastroenterol.* 2009;44 Suppl 19:57-63.
 8. Ballinger A. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the colon. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:485-9.
 9. Puztaszeri MP, Genta RM, Cryer BL. Drug-induced injury in the gastrointestinal tract: clinical and pathologic considerations. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4:442-53.
 10. Kurahara K, Matsumoto T, Iida M, Honda K, Yao T, Fujishima M. Clinical and endoscopic features of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic ulcerations. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:473-80.
 11. Shibuya T, Ohkusa T, Yokoyama T, Harada A, Beppu K, Sakamoto N, et al. Colonic mucosal lesions associated with long-term or short-term administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Colorectal Dis.* 2010;12:1113-21.
 12. d'Halluin PN, Turlin B, Polard E, Dinasquet M, Pagenault M, Rioux N, et al. [Selective COX-2 inhibitor-associated colitis: two case reports]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27:932-5.



13. Radaelli F, Feltri M, Meucci G, Spinzi G, Terruzzi V, Minoli G. Ischemic colitis associated with rofecoxib. *Dig Liver Dis.* 2005;37:372-6.
14. Houmani Z, Imbert A, Duchmann JC, Messerschmitt C, Barbare JC, Latrive JP, et al. [Acute colitis closely following the beginning of celecoxib treatment]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:1294-5.
15. Rey P, Andriamanantena D, Carrere C, Casassus-Builhe D, Hamant N, Perret JL. [Ulcerating haemorrhagic colitis induced by celecoxib]. *Presse Med.* 2005;34:443-5.
16. El Hajj I, Hawchar M, Sharara A. NSAID-induced colopathy: case report and review of the literature. *J Med Liban.* 2009;57:274-6.

Theory and Update in Acute-on-chronic liver failure

สุรัตน์ ปรานีนรารัตน์
ธีระ พิรัชวิสุทธ์

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลสงขลานครินทร์

บทนำ

ในทางทฤษฎีแล้ว acute-on-chronic liver failure (ACLF) คือ ภาวะที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว (acute decompensation) ในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังอยู่เดิม และส่งผลให้การทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลว (organ failure) และท้ายที่สุดทำให้มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงมาก ซึ่งการมีอวัยวะล้มเหลวและเพิ่มอัตราการเสียชีวิตนี้ถือเป็นลักษณะที่สำคัญ (hallmark) ของผู้ป่วย ACLF และเป็นข้อแตกต่างจากภาวะที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็วที่ไม่มี ACLF

เหตุที่ทำให้เกิดภาวะ ACLF นี้ อาจเกิดจากมีปัจจัยกระตุ้นที่มีผลกระทบต่อตับโดยตรง เช่น ไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ เป็นต้น หรือปัจจัยกระตุ้นนอกตับ เช่น การผ่าตัด เป็นต้น อย่างไรก็ตามหากผู้ป่วยพ้นภาวะวิกฤตนี้ไปได้ การทำงานของตับอาจกลับมาสู่พื้นฐานเดิมได้ ซึ่งแตกต่างกับภาวะที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว (chronic decompensation) ที่การทำงานของตับจะแย่ลงเรื่อยๆ ไม่สามารถกลับมาสู่พื้นฐานเดิมได้อีก¹ ความแตกต่างระหว่างภาวะ ACLF และภาวะอื่นๆ ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังสรุปไว้ใน ตารางที่ 1

เกณฑ์การวินิจฉัย

ปัจจุบัน ACLF มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่แตกต่างกันจาก 2 กลุ่มองค์กรคือ

1. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver



ตารางที่ 1 ความแตกต่างระหว่างภาวะ ACLF และภาวะอื่นๆ ในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง

	ภาวะที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว (acute decompensation)		ภาวะที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างเรื้อรัง (chronic decompensation)
	ACLF	ไม่มี ACLF	
ภาวะการทำงานของตับเสื่อมลง (decompensation)	มี	มี	มี
ปัจจัยกระตุ้น	มี	มี	ไม่มี
อวัยวะล้มเหลว	มี	ไม่มี	ขึ้นอยู่กับระยะของโรคตับ
อัตราการเสียชีวิต	สูง	ต่ำ	ขึ้นอยู่กับระยะของโรคตับ
การดำเนินโรค	การทำงานของตับกลับสู่พื้นฐานเดิมได้หากพ้นภาวะวิกฤติ	การทำงานของตับกลับสู่พื้นฐานเดิมได้	การทำงานของตับแย่งลงอย่างเรื้อรัง

ACLF, acute-on-chronic liver failure.

(APASL) ในปี 2008 ได้มีการจัดการประชุม ณ เมืองนิวยอร์ก ประเทศอินเดีย กำหนดคำนิยามของ ACLF คือ ภาวะที่มีภาวะบวมของตับอย่างเฉียบพลันโดยมีอาการแสดง ได้แก่ ดีซ่าน (jaundice) และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) ประกอบกับมีภาวะท้องมาน (ascites) หรืออาการทางสมองอันสืบเนื่องจากตับ (hepatic encephalopathy) ร่วมด้วย ซึ่งอาการเหล่านี้จะต้องเกิดขึ้นภายใน 4 สัปดาห์ และผู้ป่วยจะต้องมีโรคตับเรื้อรังอยู่เดิม²

2. European Association for the study of the liver (EASL) และ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ได้มีการประชุมร่วมกันในปี 2010 ณ เมืองแอตแลนตา ประเทศสหรัฐอเมริกา กำหนดคำนิยามของ ACLF คือ ภาวะที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรัง ซึ่งส่วนใหญ่่มักจะสัมพันธ์กับปัจจัยกระตุ้น และทำให้มีการเพิ่มขึ้น



ของอัตราการเสียชีวิตภายใน 3 เดือนจากการมีอวัยวะล้มเหลวหลายอวัยวะ (multiorgan failure)³

อย่างไรก็ตามนิยามทั้ง 2 ข้างต้นนั้นตั้งขึ้นโดยความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเป็นหลัก ยังไม่ได้มีหลักฐานทางการวิจัยมาสนับสนุน

กลุ่มผู้เชี่ยวชาญจากยุโรปคือ European Association for the Study of the Liver-chronic liver failure (EASL-CLIF) Consortium ได้พยายามศึกษาถึงนิยามของภาวะ ACLF ที่มีหลักฐานทางการวิจัยมารองรับเรียกว่า **CANONIC study** และได้ตีพิมพ์ในปี 2013⁴

CANONIC study นี้ ได้นำผู้ป่วยตับแข็งที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว ได้แก่ 1) ภาวะท้องมาน \geq ระดับ 2 (อ้างอิงจาก International Ascites Club คือ ภาวะท้องมานที่ตรวจพบได้จากการตรวจร่างกาย)⁵ ที่เกิดขึ้นใหม่ในช่วงน้อยกว่า 2 สัปดาห์ หรือ 2) hepatic encephalopathy ในผู้ที่ไม่เคยมีอาการมาก่อน หรือ 3) เลือดออกจากทางเดินอาหารเฉียบพลัน หรือ 4) ติดเชื้อแบคทีเรียแล้วจึงแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามจำนวนของอวัยวะที่ล้มเหลว เพื่อศึกษาหาความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต

โดยให้คำนิยามของอวัยวะล้มเหลวตามเกณฑ์ที่ตั้งขึ้นใหม่ซึ่งดัดแปลงมาจาก SOFA score ที่เรียกว่า CLIF-SOFA score ซึ่งมีคำนิยามของอวัยวะที่ล้มเหลวแบ่งตามอวัยวะต่างๆ 6 อวัยวะดังนี้คือ

1. ตับล้มเหลว คือ ระดับ total bilirubin ในเลือด ≥ 12.0 mg/dL
2. ไตล้มเหลว คือ ระดับ creatinine (Cr) ในเลือด ≥ 2.0 mg/dL
3. สมองล้มเหลว คือ hepatic encephalopathy \geq ระดับ 3 ตามระดับการแบ่งของ West Haven⁶
4. การแข็งตัวของเลือดล้มเหลว คือ INR ≥ 2.5 หรือเกล็ดเลือด $\leq 20,000/\text{mm}^3$
5. ระบบการไหลเวียนเลือดล้มเหลว คือ มีความจำเป็นต้องใช้ยา dopamine หรือ dobutamine หรือ terlipressin หรือ epinephrine หรือ norepinephrine



6. ระบบการหายใจล้มเหลว คือ ค่า $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ หรือ $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 214$

การศึกษานี้กำหนดให้ กลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วัน >15% เป็นกลุ่มที่มีภาวะ ACLF ซึ่งได้แก่กลุ่มผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ ได้แก่

1. ภาวะล้มเหลวมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ภาวะ หรือ
2. ไตล้มเหลว หรือ
3. มีภาวะล้มเหลวที่ไม่ใช่ไต อย่างน้อย 1 ภาวะ ร่วมกับ Cr ในเลือด

ระดับ 1.5-1.9 mg/dL หรือมี hepatic encephalopathy ระดับอ่อนหรือปานกลาง ดังนั้นในปัจจุบันจากนิยามต่างๆ การใช้นิยามของ EASL-CLIF Consortium น่าจะเป็นนิยามที่มีค่าจำกัดความที่ชัดเจนและนำมาทำนายอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ดีที่สุด

ระบาดวิทยา

ข้อมูลในส่วนของระบาดวิทยาในภาวะ ACLF นั้นถือว่ายังมีน้อยมาก เนื่องจากเพิ่งมีการศึกษาไม่นานนัก และก่อนหน้านี้คำนิยามยังไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามจากการสำรวจในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 2006 มีผู้ป่วยโรคตับแข็งที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤตและจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ หรือต้องมีการตรวจติดตามระบบการไหลเวียนโลหิตอย่างใกล้ชิด (ซึ่งอาจจะถือว่าเป็น ACLF) มากถึง 26,300 คน ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระยะเวลาที่ต้องนอนโรงพยาบาลโดยเฉลี่ย 14 วัน⁷ นอกจากนี้ จาก CANONIC study พบว่า ในผู้ป่วยตับแข็งที่ต้องนอนโรงพยาบาลเนื่องจากการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว จะพบภาวะ ACLF ได้ถึง 30.9%⁴

พยาธิสรีรวิทยา

ในปัจจุบันเชื่อว่ากลไกการเกิด ACLF นั้นคล้ายกับภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่เรียกว่า **“PIRO concept”** ซึ่งประกอบด้วย **P**redisposing factors, **I**njury, **R**esponse และ **O**rgan⁸ นั่นคือ เริ่มต้นจากการที่ผู้ป่วยมีโรคตับเรื้อรังอยู่ก่อนแล้ว



มีปัจจัยกระตุ้นทำให้เกิดการบาดเจ็บมาซ้ำเติมก่อให้เกิดการตอบสนองคือมีการอักเสบ (inflammation) และในที่สุดก็จะทำมีอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวเกิดขึ้น¹

ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บ (Injury)

ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิด ACLF จริงๆ แล้วก็คือ ปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้ภาวะที่การทำงานของตับแย่ลงอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังทั่วๆ ไปนั่นเอง โดยอาจจะเป็นปัจจัยกระตุ้นที่มีผลต่อดับโดยตรงหรือเป็นปัจจัยกระตุ้นโดยอ้อมก็ได้

ปัจจัยกระตุ้นที่มีผลกระทบต่อตับโดยตรง ได้แก่ ตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ (alcoholic hepatitis) ตับอักเสบจากยา (drug-induced liver injury) ตับอักเสบจากไวรัสแบบเฉียบพลันหรือกำเริบ (acute viral hepatitis or flare) หลอดเลือดดำพอร์ทัลอุดตัน (portal vein thrombosis) ภาวะการอุดตันของ hepatic venous outflow (Budd-Chiari syndrome) ภาวะตับขาดเลือด (ischemic hepatitis)^{1,9-13} และปัจจัยกระตุ้นโดยอ้อม ได้แก่ อุบัติเหตุ การผ่าตัด การมีเลือดออกจากหลอดเลือดโป่งพอง การติดเชื้อ การทำ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)^{1,14} เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม พบว่า ร้อยละ 43.6 ของผู้ป่วย ACLF ตรวจไม่พบปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้การทำงานของตับแย่ลง⁴

การอักเสบ (Response)

หลังจากที่มีปัจจัยกระตุ้นในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังแล้วสิ่งที่จะเกิดขึ้นตามมาคือมีการอักเสบเกิดขึ้นในร่างกาย¹⁵ โดยพบว่า เมื่อมีภาวะ ACLF เกิดขึ้น ร่างกายจะมีการสร้าง cytokines ที่กระตุ้นการอักเสบและต้านการอักเสบมากมาย ได้แก่ TNF- α , sTNF- α R1, sTNF- α R2, IL-2, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 และ IFN- γ ^{16,17} ซึ่งก็จะทำให้ผู้ป่วยเกิด systemic inflammatory response syndrome (SIRS) ขึ้น

Thabut ได้ทำการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่า SIRS เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีไตบาดเจ็บแบบเฉียบพลัน ซึ่งเปรียบเสมือนผู้ป่วย ACLF¹⁸ หลังจากนั้นหาก SIRS ที่เกิดขึ้นยังคง



มืออยู่อย่างต่อเนื่องและแก้ไขไม่ได้ ก็จะมีผลทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเสียไป (immune paralysis) ทั้งระบบภูมิคุ้มกันที่ติดตัวมาแต่กำเนิด (innate immunity) ได้แก่ การลดลงของกระบวนการ phagocytosis ของ neutrophils การทำงานของ monocytes ลดลง ทำให้ไม่สามารถหลั่ง TNF- α ซึ่งช่วยในการต่อต้านการติดเชื้อโรค และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (adaptive immunity) ได้แก่ ความผิดปกติในการทำหน้าที่และเพิ่มการทำลายของ T-cell^{1,19-21} สุดท้ายแล้วจะส่งผลต่อร่างกาย ทำให้มีโอกาสดติดเชื้อโรคร่างง่ายขึ้น

ภาวะ SIRS และการติดเชื้อโรค จะส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวตามมา และทำให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นในที่สุด

อวัยวะล้มเหลว (Organ failure)

ภาวะอวัยวะล้มเหลวที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย ACLF มักมีมากกว่า 1 แห่ง ซึ่งพบตั้งแต่ตับ ไต สมอง หัวใจและหลอดเลือด การแข็งตัวของเลือด และต่อมหมวกไต

ตับล้มเหลว

จากการศึกษาของ Mookerjee โดยการให้ยา infliximab ซึ่งเป็นยาต่อต้าน TNF- α ในผู้ป่วยตับแข็งจากแอลกอฮอล์ที่มีตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ร่วมด้วย พบว่าช่วยลดระดับ IL-6, IL-8, C-reactive protein, prothrombin time, total bilirubin และ hepatic venous pressure gradient (HVPG) รวมทั้งทำให้ภาวะ SIRS ดีขึ้นด้วย²² ดังนั้นการอักเสบน่าจะเป็นกลไกที่สำคัญที่ทำให้เกิดตับล้มเหลวอาการของภาวะตับล้มเหลวที่สำคัญก็คือ ดีซ่าน การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ¹ และมีกลไกการไหลเวียนเลือดของตับที่แย่ลงคือมี HVPG ที่เพิ่มขึ้น hepatic blood flow ที่ลดลง และ intrahepatic resistance ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งส่งผลให้เลือดมาเลี้ยงตับลดลง และทำให้เซลล์ตับถูกทำลายมากขึ้นจากการขาดเลือดไปเลี้ยง²³ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่าการมี ductular bilirubinostasis ในชั้นเนื้อตับของผู้ป่วย ACLF เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้มีอัตราการติดเชื้อโรคและเสียชีวิตเพิ่มขึ้นด้วย²⁴

ไตล้มเหลว

จากเดิมที่พบว่า hepatorenal syndrome ชนิดที่ 1 มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย terlipressin และ albumin เพียงแค่ 46% เท่านั้น²⁵ ดังนั้น การทำงานของไตผิดปกติในภาวะนี้จึงน่าจะมีกลไกอื่นอีก นอกเหนือจากระบบการไหลเวียนเลือดผิดปกติ จากการศึกษาดังกล่าวที่ผ่านมา พบว่า ยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory agents) จะทำให้การทำงานของไตดีขึ้น

Holt พบว่า N-acetylcysteine ช่วยทำให้ภาวะ hepatorenal syndrome (HRS) ดีขึ้น²⁶ Akriyadis พบว่า pentoxifylline ก็ช่วยลดภาวะ HRS²⁷ นอกจากนี้ Shah ยังได้ทำการศึกษาในหนูทดลองเพื่อให้ทราบถึงกลไกที่ทำให้ norfloxacin สามารถลดการเกิดไตวายและอัตราการตายในผู้ป่วยตับแข็ง และพบว่า การให้ norfloxacin ทำให้มีการปรับเปลี่ยนสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ ได้แก่ renal nuclear factor kappa และ tumor necrotic factor (TNF)- α ผ่านทาง toll-like receptor (TLR) 2²⁸

จากข้อมูลทั้งหมดทำให้เชื่อว่า กลไกการเกิดภาวะไตล้มเหลวน่าจะมีเหตุจากการอักเสบร่วมด้วย โดยภาวะไตวายที่เกิดขึ้นใน ACLF นั้น จะเป็น acute tubular necrosis (ATN) หรือ HRS ก็ได้ แต่หากเป็น ATN การพยากรณ์โรคจะแยกว่า²⁹

ปัจจุบัน เริ่มมีการตรวจสอบบางอย่างใหม่บ่งชี้ถึงการอักเสบ เช่น NAG, NGAL, FABP, IL-18 เป็นต้น เพื่อนำมาวินิจฉัยและทำนายโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีไตล้มเหลว³⁰ อย่างไรก็ตาม การตรวจทางห้องปฏิบัติการนี้ยังอยู่ในขั้นตอนการวิจัยเท่านั้น

สมองล้มเหลว

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมีภาวะสมองฝ่ออยู่เดิม ซึ่งทำให้เกิดภาวะสมองบวมได้ยากกว่าปกติ แต่หากผู้ป่วยมี ACLF เกิดขึ้น ผู้ป่วยก็สามารถมีภาวะสมองบวมได้เหมือนผู้ป่วย acute liver failure เช่นเดียวกัน³¹⁻³³ จากการทดลองในหนูทดลองพบว่า หนูที่ทำการผูกท่อน้ำดีและใส่สาร lipopolysaccharide ซึ่ง



เปรียบเสมือนผู้ป่วย ACLF จะมีเนื้อสมองบวมน้ำมากกว่าหนูที่ทำการผูกท่อหน้าดีเพียงอย่างเดียว³⁴ ผู้ป่วยเหล่านี้จะมาด้วยอาการ hepatic encephalopathy เป็นหลัก³⁵

สาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะสมองบวม ได้แก่ ระดับแอมโมเนียในเลือดสูง ร่วมกับระดับ nitric oxide เพิ่มขึ้น ทำให้มี cerebral blood flow มากขึ้น อย่างไรก็ตามระดับแอมโมเนียในเลือดกลับไม่มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของ hepatic encephalopathy^{36,37} ในผู้ป่วย ACLF

แม้ว่าจะมีภาวะสมองบวมเกิดขึ้นแล้ว หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนตับ ก็พบว่าสามารถทำให้เนื้อสมองกลับคืนสู่ภาวะปกติได้³⁸

หัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว

Ruiz-del-Arbol พบว่า ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ HRS จะมีระดับ mean arterial pressure (MAP), pulmonary artery pressure (PAP), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), cardiac output และ stroke volume ที่ลดลง³⁹ นอกจากนี้ ผู้ป่วย ACLF ยังมีโรคตับเรื้อรังอยู่เดิมซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด cardiomyopathy⁴⁰ จึงเป็นเหตุให้มักจะต้องใช้ยา inotropes ในปริมาณมากเพื่อให้สามารถรักษาระดับความดันโลหิตไว้ได้

การแข็งตัวของเลือดล้มเหลว

ผู้ป่วย ACLF นอกจากจะมีค่าการแข็งตัวของเลือดผิดปกติจากการทำงานของตับที่แย่งแล้ว ผู้ป่วยบางรายที่มีการติดเชื้อก็จะมี endogenous low-molecular weight heparinoids รวมด้วย⁴¹ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงผลลัพธ์ที่แท้จริง เช่น การทำ thromboelastography เป็นต้น เพื่อวิเคราะห์ว่าผู้ป่วย ACLF มีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกมากกว่าปกติหรือไม่

ต่อมหมวกไตล้มเหลว

ภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอสามารถพบได้มากถึง 51-68% ของ



ผู้ป่วย ACLF โดยจากการศึกษาของ Tsai พบว่า ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรง และมีภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอ (ระดับ cortisol ในเลือดพื้นฐานน้อยกว่า 15 g/dL หรือระหว่าง 15-34 g/dL ร่วมกับมีการเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 9 g/dL หลังจากให้ยา adrenocorticotrophic hormone 250 mcg ทางหลอดเลือดดำ) จะมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 90 วันน้อยกว่าผู้ที่ไม่มีภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพออย่างมีนัยสำคัญ คือ 15.3% เมื่อเทียบกับ 63.2%⁴²

Fernandez พบว่า หากมีการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยยา hydrocortisone ก็จะมีอัตราการรอดชีวิตที่มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ อันเป็นผลมาจาก hydrocortisone ทำให้ระบบหลอดเลือดทำงานได้ดีขึ้น ผู้ป่วยจึงไม่เกิดภาวะ refractory shock⁴³

อาการทางคลินิก

จากการศึกษาของ EASL-CLIF Consortium ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็ว พบว่า ผู้ป่วยที่เป็น ACLF จะมีภาวะท้องมานมากกว่าและมี MAP ต่ำกว่าผู้ที่ไม่เป็น ACLF ผู้ป่วย ACLF มักเป็นโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ และเป็นผู้ที่เคยมีการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็วในช่วงน้อยกว่า 3 เดือน รวมทั้งพบว่า ไต เป็นอวัยวะที่พบบ่อยที่สุดที่เกิดการล้มเหลว⁴

การดำเนินโรค

จากการวิจัยต่างๆที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับแข็งที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต พบว่า อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลมีค่าแตกต่างกันตั้งแต่ 35-89%¹ อย่างไรก็ตามในการศึกษาวิจัยเหล่านี้ไม่ได้มีเกณฑ์การเลือกเข้าตามนิยามของ ACLF หากแต่ยึดเอานิยามของ ACLF ตาม EASL-CLIF Consortium ผู้ป่วย ACLF จะมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วันเท่ากับ 33.9% และมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 90 วันเท่ากับ 51.2% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มี ACLF จะมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วันเพียง 1.9% และมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 90 วันเพียง 9.8%⁴

นอกจากนี้จากข้อมูลใน CANONIC study⁴ เรายังสามารถแบ่งระดับความ



รุนแรงของ ACLF ได้ ดังนี้

ระดับ 1 ผู้ป่วยที่มีไตล้มเหลว หรือ มีอวัยวะที่ไม่ใช่ไตล้มเหลวอย่างน้อย 1 อวัยวะร่วมกับระดับ Cr ในเลือด 1.5-1.9 mg/dL หรือ มีอาการ hepatic encephalopathy ระดับอ่อนหรือปานกลาง

ระดับ 2 อวัยวะล้มเหลว 2 อวัยวะ

ระดับ 3 อวัยวะล้มเหลวตั้งแต่ 3 อวัยวะขึ้นไป

โดยจะมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วันและ 90 วันที่ยังมากขึ้นตามระดับที่เพิ่มขึ้น ดังตารางที่ 2

วิธีการประเมินความรุนแรงของโรค

จากงานวิจัยต่างๆ พบว่า การประเมินความรุนแรงของโรคจากการประเมินอวัยวะล้มเหลวด้วยวิธีต่างๆ ได้แก่ Sequential Organ Failure Assessment (SOFA); the Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation (APACHE) III scores และ Organ Failure Scoring system (OFS) สามารถบอกอัตราการเสียชีวิตได้ดีกว่าการประเมินความรุนแรงของตับเพียงอย่างเดียว โดยมี Area under Receiver Operating Characteristic (AUROC) ตั้งแต่ 0.77-0.94 ในขณะที่ Child-Pugh score มี AUROC ที่ต่ำกว่า คือ ตั้งแต่ 0.70-0.831

นอกจากนี้ การใช้ระบบเครือข่ายสมองเทียม (Artificial Neural Network) ก็สามารถทำนายอัตราการเสียชีวิตได้ดีเช่นเดียวกัน⁴⁴ อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องมีการศึกษาอื่นๆ เพิ่มเติมเพื่อสนับสนุนการใช้วิธีนี้ต่อไป

ตารางที่ 2 อัตราการเสียชีวิตของ ACLF แยกตามระดับความรุนแรง

	อัตราการเสียชีวิต ภายใน 28 วัน (%)	อัตราการเสียชีวิต ภายใน 90 วัน (%)
ACLF ระดับ 1	23.3	40.8
ACLF ระดับ 2	31.3	55.2
ACLF ระดับ 3	74.5	78.4



การรักษา

การแก้ไขปัจจัยกระตุ้น

จากข้อมูลที่ผ่านมาไปแล้วข้างต้น มีผู้ป่วยจำนวนมากที่เกิดภาวะ ACLF หลังจากมีปัจจัยกระตุ้น ดังนั้น สิ่งที่สำคัญที่สุดในการป้องกันภาวะนี้ก็คือหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นนั่นเอง ได้แก่ หยุดดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีพิษต่อตับ หลีกเลี่ยงการผ่าตัดหรือการทำ TIPS เมื่อไม่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน ฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง ให้ยา propranolol หรือทำ rubber band ligation เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกจากหลอดเลือดโป่งพองในหลอดอาหาร ให้ยาปฏิชีวนะป้องกันการติดเชื้อในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ ให้ albumin ทางหลอดเลือดดำในกรณีที่มี spontaneous bacterial peritonitis และมีข้อบ่งชี้⁴⁵⁻⁴⁷

หากผู้ป่วยเกิด ACLF แล้ว สิ่งสำคัญคือ การรักษาปัจจัยกระตุ้นอย่างรวดเร็วและเหมาะสม ตามแนวทางการรักษาของปัจจัยกระตุ้นต่างๆ เพื่อให้กระบวนการอักเสบซึ่งเป็นกลไกการเกิดโรคที่สำคัญสงบลงโดยเร็ว ได้แก่ การให้ยาต้านไวรัสในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ ให้ยา prednisolone หรือ pentoxifylline ในผู้ป่วยตับอักเสบบีจากแอลกอฮอล์ ให้ยาปฏิชีวนะอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่สงสัยภาวะติดเชื้อ ให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดในกรณีที่มีการอุดตันของหลอดเลือด ความคุมให้ความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติในผู้ป่วยที่มีภาวะตับขาดเลือด ทำหัตถการห้ามเลือดในกรณีที่มีเลือดออกจากทางเดินอาหาร^{7,48}

การรักษาประคับประคอง

ในกรณีที่มีอวัยวะล้มเหลวเกิดขึ้นแล้ว การรักษาประคับประคองก็มีความจำเป็นเช่นเดียวกับในภาวะตับวายเฉียบพลัน เพื่อรอเวลาให้ผ่านพ้นภาวะวิกฤติและกลับมาสู่สภาวะเดิม การรักษาประคับประคอง ได้แก่ การให้สารน้ำอย่างเพียงพอและแก้ไขความผิดปกติของเกลือแร่ในกรณีที่มีภาวะไตวาย การให้ยา terlipressin หรือ midodrine หรือ norepinephrine ร่วมกับ albumin ในกรณีที่มี HRS การให้นอนคีรีซะสูง 30 องศาหรือให้ยา mannitol ในกรณีภาวะสมองบวม การให้ยา



inotropes เพื่อรักษาความดันโลหิตในกรณีที่มีความดันโลหิตไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำ การให้ส่วนประกอบของเลือด เช่น fresh frozen plasma เพื่อแก้ไขภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติในกรณีที่มีภาวะเลือดออก และการให้ hydrocortisone หากมีภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอตามเกณฑ์การวินิจฉัยของภาวะนี้ซึ่งได้กล่าวแล้วข้างต้น⁷

การรักษาจำเพาะ

การรักษาจำเพาะในภาวะ ACLF ประกอบด้วย การให้ยา การใช้เครื่องพยุงการทำงานของตับ (liver support device) และการปลูกถ่ายตับ

1. ยา

ปัจจุบัน ยาจำเพาะสำหรับ ACLF ที่มีหลักฐานว่ามีประโยชน์ คือ granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) ซึ่งอาศัยหลักการที่ว่า เซลล์ที่มาซ่อมแซมส่วนที่เสียหายของตับนั้น ส่วนหนึ่งมาจากเซลล์ต้นกำเนิดของไขกระดูก⁴⁹

Garg ได้ทำการให้ยา G-CSF ขนาด 5 g/kg ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังผู้ป่วย ACLF (ตามนิยามของ APASL ซึ่ง 50% ของผู้ป่วยมีสาเหตุจากแอลกอฮอล์) เป็นจำนวน 12 ครั้ง โดยแบ่งเป็นวันละครั้ง 5 วันแรกติดต่อกัน หลังจากนั้นฉีดทุก 3 วันจนครบ 1 เดือน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจะมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 60 วันมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ คือ 69.6% เมื่อเทียบกับ 29.2% โดยพบว่าการเกิดอวัยวะล้มเหลวลดลง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจะมีภาวะแทรกซ้อนซึ่งได้แก่ HRS อาการทางสมองจากตับ และการติดเชื้อ ลดลงด้วย⁵⁰

Duan ได้ทำการศึกษาวิจัยคล้ายคลึงกันในผู้ป่วย ACLF (ตามนิยามของ APASL และมีสาเหตุจากไวรัสตับอักเสบบีกำเริบ) โดยให้ยา G-CSF ขนาด 5 g/kg ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังวันละครั้งเป็นเวลา 6 วันติดต่อกัน พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจะมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 90 วันมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญ คือ 48.1% เมื่อเทียบกับ 21.4% โดยสามารถลดการติดเชื้อซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิต⁵¹

การให้ G-CSF จึงมีหลักฐานว่าน่าจะมีประโยชน์ในการรักษา ACLF ตรง



ข้ามกับการใช้ยา infliximab (ออกฤทธิ์ต้าน TNF) ซึ่งกลับมีแนวโน้มเพิ่มอัตราการเสียชีวิต จึงไม่แนะนำให้ใช้⁵²

2. การใช้เครื่องพยุงการทำงานของตับ

เนื่องจากสารพิษและสารก่อการอักเสบต่างๆ ที่เกิดขึ้นในระหว่างที่มี ACLF ไม่สามารถถูกกำจัดที่ตับได้เหมือนกับภาวะปกติ การใช้เครื่องพยุงการทำงานของตับมาทำหน้าที่นี้แทน จึงเป็นการประคับประคองรอเวลาให้ตับดีขึ้น หรือรอเวลาปลูกถ่ายตับ และเป็นการลดการอักเสบซึ่งเป็นกระบวนการที่สำคัญต่อการเกิด ACLF อีกด้วย

ปัจจุบันมีการใช้เครื่องพยุงการทำงานของตับ 2 ชนิด^{53,54} คือ

2.1 Bio-artificial livers

อาศัยเซลล์ตับที่ได้จากมนุษย์หรือสัตว์ มาทำหน้าที่แทนตับของผู้ป่วย รวมถึงการสร้างสารต่างๆ ที่มีประโยชน์ต่อร่างกาย เช่น albumin และ factor V เป็นต้น^{53,54} อย่างไรก็ตาม ข้อมูลของการรักษาด้วยเครื่องพยุงการทำงานของตับชนิดนี้ในผู้ป่วย ACLF ยังมีจำกัด โดยมีเพียงการศึกษาวิจัยขนาดเล็กของ Zhong-Ping Duan ที่ใช้เครื่อง Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD) ซึ่งอาศัยเซลล์ตับที่จากเซลล์มะเร็งตับของมนุษย์ (C3A human hepatoblastoma cells) นำมารักษาผู้ป่วย ACLF แล้วทำให้มีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับ (transplant free survival) ภายใน 30 วัน เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (86% เทียบกับ 47%) แต่กลับพบว่า Model of End-stage Liver Disease (MELD) score ไม่ลดลงเลย⁵⁵ ดังนั้น หากจะนำมาใช้คงต้องมีข้อมูลจากการศึกษาอื่นมาสนับสนุนเพิ่มเติม

2.2 Artificial livers-acellular devices

ปัจจุบันเชื่อว่า albumin นั้นนอกจากจะมีหน้าที่ในการดึงสารน้ำให้อยู่ในหลอดเลือด (oncotic properties) แล้ว ยังพบว่ามีส่วนที่สำคัญในการทำลายสารพิษและสารที่ก่อการอักเสบร่วมด้วย จึงเป็นที่มาของการใช้ albumin จากภายนอกมาจับสารต่างๆ ที่มีการคั่งในร่างกายนอกจากที่เกิดภาวะตับวายขึ้นแล้ว เช่น bilirubin, bile acids, nitric oxide, cytokine เป็นต้น แล้วนำไปกำจัดด้วยวิธีการต่างๆ

เครื่องฟอกการทำงานของตับที่ใช้วิธีการนี้มีหลายชนิด เช่น molecular adsorbent recirculating system (MARS), Prometheus หรือ fractionated plasma separation and adsorption, single-pass albumin dialysis, HepaWash เป็นต้น^{53,54,56} อย่างไรก็ตามชนิดที่มีการศึกษาวิจัยในการรักษา ACLF นั้นมีเพียง MARS และ Prometheus เท่านั้น

2.2.1 MARS

วิธีการของ MARS เริ่มจาก dialysis catheter ดูดเลือดของผู้ป่วยออกมาเพื่อมาเข้าสู่ MARS flux ซึ่งเป็น dialysis ที่มี albumin-impregnated polysulfone membrane มีขนาดในการกรอง 60 กิโลดัลตัน สิ่งที่ผ่านมาได้จะประกอบด้วยสารพิษที่ละลายน้ำและสารพิษที่ไม่ละลายน้ำ (ผ่านมาโดยการจับกับ albumin) อีกฝั่งของเยื่อจะประกอบด้วย dialysate ที่มี 20% albumin 400 มล. สารพิษที่ละลายน้ำจะถูกกำจัดด้วย hemodialysis unit ส่วนสารพิษที่ไม่ละลายน้ำซึ่งจับอยู่กับ albumin จะถูกดูดซึมด้วย charcoal และ anion-exchange resin หลังจากนั้น albumin ที่เป็นอิสระแล้วก็จะวนกลับมาทำหน้าที่จับกับสารพิษในเลือดของผู้ป่วยอีกครั้ง ส่วนเลือดที่ผ่าน MARS flux และถูกดูดซึมสารพิษไปแล้วก็จะคืนสู่ร่างกายของผู้ป่วย⁵⁷

ปัจจุบันงานวิจัยที่ใช้เครื่อง MARS ในการรักษาผู้ป่วย ACLF ที่เป็น randomized controlled trials มีอยู่ 3 งานวิจัย

Mitzner นำผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะ HRS ชนิดที่ 1 มารักษาโดยใช้ MARS เทียบกับการล้างไตตามปกติ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย MARS จะมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 7 วันมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญคือ 37.5% เทียบกับ 0% และอัตราการรอดชีวิตภายใน 30 วันสูงถึง 25%⁵⁸

Heemann นำผู้ป่วยตับแข็งที่มีปัจจัยกระตุ้นและมีภาวะดีซ่านเพิ่มขึ้น มาทำการรักษาโดยใช้ MARS พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย MARS จะมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 30 วันมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญคือ 91.7% เทียบกับ 50% อย่างไรก็ตามอัตราการรอดชีวิตภายใน 6 เดือนกลับพบว่าไม่แตกต่างกัน⁵⁹

งานวิจัยชิ้นล่าสุด ชื่อว่า Relief Trial ซึ่งทำในกลุ่มประเทศในยุโรป



เป็นการนำผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็วและ TB > 5 mg/dL มารักษาด้วย MARS พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับที่ 28 วันไม่แตกต่างกันคือ 59.2% เมื่อเทียบกับ 60%⁶⁰

ดังนั้นจากข้อมูลดังกล่าว MARS น่าจะไม่มีประโยชน์ในแง่อัตราการรอดชีวิตในระยะยาว ส่วนอัตราการรอดชีวิตระยะสั้นนั้นยังสรุปไม่ได้ เนื่องจากผลลัพธ์ที่ออกมาของแต่ละการวิจัยแตกต่างกัน แต่กลุ่มผู้ป่วยที่อาจจะได้รับประโยชน์ คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ HRS ชนิดที่ 1

2.2.2 Prometheus หรือ fractionated plasma separation and adsorption

วิธีการของ Prometheus หรือ fractionated plasma separation and adsorption เริ่มจาก dialysis catheter ดูดเลือดของผู้ป่วยออกมาเพื่อเข้าสู่ Albu-Flow ซึ่งเป็น dialysis ที่เป็น albumin-permeable polysulfone filter มีขนาดในการกรอง 250 กิโลดัลตัน ทำให้ albumin และสารพิษที่จับกับ albumin สามารถกรองผ่านออกไปได้ หลังจากนั้นสารพิษที่จับกับ albumin จะถูกดูดสารพิษโดย neutral resin และ anion exchanger แล้ว albumin ที่เป็นอิสระก็จะกลับเข้าสู่เลือดของผู้ป่วยอีกครั้ง เลือดที่มี albumin กลับเข้ามาแล้วจะเข้าสู่ polysulfone dialyser เพื่อกำจัดสารพิษที่ละลายน้ำแล้วค่อยกลับสู่ร่างกายต่อไป^{61,62}

งานวิจัยเกี่ยวกับการใช้ Prometheus ใน ACLF ได้แก่ HELIOS trial ซึ่งใช้รักษาผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่มีภาวะการทำงานของตับเสื่อมลงอย่างรวดเร็วโดยมี TB > 5 mg/dL และ Child-Pugh score > 10 ปรากฏว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาและไม่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus มีอัตราการเสียชีวิตภายใน 28 วันและ 90 วันไม่แตกต่างกัน แต่หากวิเคราะห์แบบ subgroup analysis พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี MELD score > 30 ที่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus จะมีอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย Prometheus อย่างมีนัยสำคัญโดยมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 28 วันเท่ากับ 57% เทียบกับ 42% และมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 90 วันเท่ากับ 48% เทียบกับ 9%⁶³ ดังนั้น Prometheus อาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วย ACLF ที่มี MELD score > 30 เพื่อช่วยลดอัตราการเสียชีวิตระยะสั้น



การปลูกถ่ายตับ

ในอดีต เคยมีความกังวลว่าการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วย ACLF จะได้ผลไม่ดี เนื่องจากผู้ป่วยมีโรคตับเรื้อรังมาก่อนทำให้สภาพร่างกายอาจมีภาวะทุพโภชนาการ หรือมีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากโรคตับเรื้อรังมาก่อนแล้ว แต่จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่า การปลูกถ่ายตับมีอัตราการรอดชีวิตที่ดี และไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่ออัตราการเสียชีวิต

Finkenstedt พบว่า หากนำผู้ป่วย ACLF ตามนิยามของ APASL มาทำการปลูกถ่ายตับจะมีอัตราการรอดชีวิตภายใน 5 ปีเท่ากับผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับด้วยข้อบ่งชี้อื่นที่ไม่ใช่ ACLF คือ 82% แต่ในทางกลับกันหากผู้ป่วย ACLF ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับจะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ ACLF อย่างมีนัยสำคัญ โดยจะมีอัตราการเสียชีวิตภายใน 3 เดือนมากถึง 52%⁶⁴

ดังนั้น ผู้ป่วย ACLF ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบประคับประคอง การปลูกถ่ายตับนับเป็นการรักษาที่ได้ผลดีเช่นเดียวกับโรคตับอื่นๆ นอกจากนี้ การปลูกถ่ายตับในภาวะนี้อาจต้องถือเป็นข้อบ่งชี้อันดับต้นๆ ในการปลูกถ่ายตับ เนื่องจากการรอเวลาจะมีผลเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก

สรุป

ภาวะ ACLF ถือเป็นภาวะเร่งด่วนในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง มีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยมีอวัยวะล้มเหลวต่างๆ เป็นอาการแสดงที่สำคัญ กลไกสำคัญของการเกิดภาวะนี้คือ การมีกระบวนการอักเสบซึ่งเกิดขึ้นโดยมีปัจจัยกระตุ้น อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่สามารถตรวจพบปัจจัยกระตุ้น การรักษา ได้แก่ การแก้ไขปัจจัยกระตุ้นต่างๆ การรักษาประคับประคองต่ออวัยวะที่ล้มเหลว และการพิจารณาใช้ยาที่จำเพาะ ได้แก่ G-CSF ในที่สุดหากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา การปลูกถ่ายตับถือเป็นการรักษาที่ทำให้หายและได้ผลดี

เอกสารอ้างอิง

1. Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. J Hepatol. 2012;57:1336-48.



2. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int*. 2009;3:269-82.
3. EASL-AASLD Single Topic Symposium on the management of critically ill cirrhotic patients in the ICU (Atlanta, 2010).
4. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144:1426-37.
5. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38:258-66.
6. Blei AT, Córdoba J. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1968-76.
7. Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, Vicente A, Jalan R, Garcia-Tsao G, et al. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54:1864-72.
8. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtel A, Bauer P, Metnitz PG. SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med*. 2008;34:496-504.
9. Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol*. 1995;90:201-5.
10. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, Kumar Mohanty S, Madan K, Kumar Jha J, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol*. 2007;46:387-94.
11. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008;148:519-28.
12. Carman WF, Korula J, Wallace L, MacPhee R, Mimms L, Decker R. Fulminant reactivation of hepatitis B due to envelope protein mutant that escaped detection by monoclonal HBsAg ELISA. *Lancet*. 1995;345:1406-7.



13. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2011;53:774-80.
14. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;132:1261-9.
15. Malik R, Mookerjee RP, Jalan R. Infection and inflammation in liver failure: two sides of the same coin. *J Hepatol*. 2009;51:426-9.
16. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:153-9.
17. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl*. 2004;10:1109-19.
18. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology*. 2007;46:1872-82.
19. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts outcome. *Hepatology*. 2007;46:831-40.
20. Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghöner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display "sepsis-like" immune paralysis. *J Hepatol*. 2005;42:195-201.
21. Berry PA, Antoniades CG, Carey I, McPhail MJ, Hussain MJ, Davies ET, et al. Severity of the compensatory anti-inflammatory response determined by monocyte HLA-DR expression may assist outcome prediction in cirrhosis. *Intensive Care Med*. 2011;37:453-60.
22. Mookerjee RP, Sen S, Davies NA, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Tumour necrosis factor α is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut*. 2003;52:1182-7.



23. Jalan R, Mookerjee RP. Systemic hemodynamics, hepatic blood flow and portal pressure in patients with cirrhosis and multiorgan failure: the role of sympathetic activation. *Hepatology*. 2008;48 (Suppl 1):1077A.
24. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut*. 2010;59:1561-9.
25. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51:219-26.
26. Holt S, Goodier D, Marley R, Patch D, Burroughs A, Fernando B, et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet*. 1999;353:294-5.
27. Akriviadis E, Bolta R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2000;119:1637-48.
28. Shah N, Dhar D, El Zahraa Mohammed F, Habtesion A, Davies NA, Jover-Cobos M, et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *J Hepatol*. 2012;56:1047-53.
29. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, Fieber J, Ananthapanyasut W, Ye W, et al. Impact of etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transpl*. 2012;18:539-48.
30. Cardenas A, Gines P. Acute-on-chronic liver failure: the kidneys. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:184-9.
31. Crippin JS, Gross Jr JB, Lindor KD. Increased intracranial pressure and hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:879-82.
32. Jalan R, Dabos K, Redhead DN, Lee A, Hayes PC. Elevation of intracranial pressure following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *J Hepatol*. 1997;27:928-33.



33. Donovan JP, Schafer DF, Shaw Jr BW, Sorrell MF. Cerebral edema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet*. 1998;351:719-21.
34. Wright G, Davies NA, Shawcross DL, Hodges SJ, Zwingmann C, Brooks HF, et al. Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats. *Hepatology*. 2007;45:1517-26.
35. Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif*. 2002;20:252-61.
36. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol*. 2011;54:640-9.
37. Jalan R, Olde Damink SW, Ter Steege JC, Redhead DN, Lee A, Hayes PC, et al. Acute endotoxemia following transjugular intrahepatic stent-shunt insertion is associated with systemic and cerebral vasodilatation with increased whole body nitric oxide production in critically ill cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2011;54:265-71.
38. Garcia Martinez R, Rovira A, Alonso J, Aymerich FX, Huerga E, Jacas C, et al. A long-term study of changes in the volume of brain ventricles and white matter lesions after successful liver transplantation. *Transplantation*. 2010;89:589-94.
39. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:439-47.
40. Liu H, Lee SS. Acute-on-chronic liver failure: the heart and systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:190-4.
41. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol*. 2002;37:463-70.
42. Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology*.



- 2006;43:673-81.
43. Fernandez J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology*. 2006;44:1288-95.
 44. Zheng MH, Shi KQ, Lin XF, Xiao DD, Chen LL, Liu WY, et al. A model to predict 3-month mortality risk of acute-on-chronic hepatitis B liver failure using artificial neural network. *J Viral Hepatol*. 2013;20:248-55.
 45. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008;148:519-28.
 46. Bernard B, Grange JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poinard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 1999;29:1655-61.
 47. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*. 1999;5:403-9.
 48. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2011;53:774-80.
 49. Sell S. Heterogeneity and plasticity of hepatocyte lineage cells. *Hepatology*. 2001;133:738-50.
 50. Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*. 2012;142:505-12.
 51. Xue-Zhang Duan, Fang-Fang Liu, Jing-Jing Tong, Hao-Zhen Yang, Jing Chen, Xiao-Yan Liu, et al. *World J Gastroenterol*. 2013;19:1104-10.
 52. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. Foie-alcool group of the association Francaise pour l'Etude du Foie. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004;39:1390-7.



53. Laleman W, Verbeke L, Meersseman P, Wauters J, van Pelt J, Cassiman D, et al. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5:523-37.
54. Faybik P, Krenn CG. Extracorporeal liver support. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:149-53.
55. Zhong-Ping Duan JZ, Xin S, Ju Chen M, He D, Brotherton J, Maxwell K, et al. Interim results of randomized controlled trial of ELAD in acute on chronic liver disease. *Hepatology*. 2007;46:274A
56. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, Sen S, Cheshire L, Hodges S, et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology*. 2009;50:555-64.
57. Wauters J, Wilmer A. Albumin dialysis: current practice and future options. *Liver Int*. 2011;31:9-12.
58. Mitzner SR, Stange J, Klammt S. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective randomized controlled clinical trial. *Liver Transpl*. 2000;6:277-86.
59. Heemann U, Treichel U, Looock J. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology*. 2002;36:949-58.
60. Banares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology*. 2013;57:1153-62.
61. Krisper P, Stadlbauer V, Stauber RE. Clearing of toxic substances: are there differences between the available liver support devices? *Liver Int*. 2011;31(Suppl 3):5-8.
62. Rifai K. Fractioned plasma separation and adsorption: current practice and future options. *Liver Int*. 2011;31:13-5.
63. Kribben A, Gerken G, Haag S. Effects of fractioned plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroen-*



terology. 2012;142:782-9.

64. Finkenstedt A, Nachbar K, Zoller H, Joannidis M, Pratschke J, Graziadei IW, et al. Acute-on-chronic liver failure: Excellent outcomes after liver transplantation but high mortality on the wait list. *Liver Transpl.* 2013;19:879-86.

Clinical Application of Transient Elastography in Chronic Hepatitis C

นิพนธ์พนธ์ พรหมมี
อภิญญา สิริพันธ์

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

บทนำ

การประเมินภาวะพังผืดในตับ (liver fibrosis assessment) นั้น มีความสำคัญต่อการดูแลผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เพราะช่วยบอกถึงความรุนแรงของโรค ความเสี่ยงที่จำเป็นต้องได้รับการรักษา และความจำเป็นที่จะต้องรับการประเมินภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ

ในอดีตที่ผ่านมา วิธีมาตรฐานที่ใช้ในการประเมินภาวะพังผืดในตับคือการตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) แต่มีข้อด้อยอยู่หลายประการ เช่น sampling error, intra- and inter-observer variation การกระจายตัวของพังผืดในตับที่ไม่สม่ำเสมอ¹ การได้ความยาวของเนื้อตับสั้นกว่า 2.5 ซม.² และภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง (พบได้ 0.05-5.3%)³

ปัจจุบันมีการศึกษาถึงวิธีการใหม่ๆ ที่ noninvasive อย่างกว้างขวาง วิธีแรกที่มีการคิดค้นและรายงานออกมาคือ การใช้ elastography⁴ ซึ่งต่อมาได้มีการพัฒนาและเริ่มนำมาใช้ทางคลินิกในการประเมินพังผืดในตับ (liver stiffness measurement)⁵ หลังจากนั้นได้มีรายงานต่างๆ เกี่ยวกับการนำมาใช้ทางคลินิกอย่างกว้างขวาง และยังรวมถึงวิธีการอื่นๆ ที่อาศัยการตรวจเลือด เช่น serum biomarker ต่างๆ ด้วย⁶

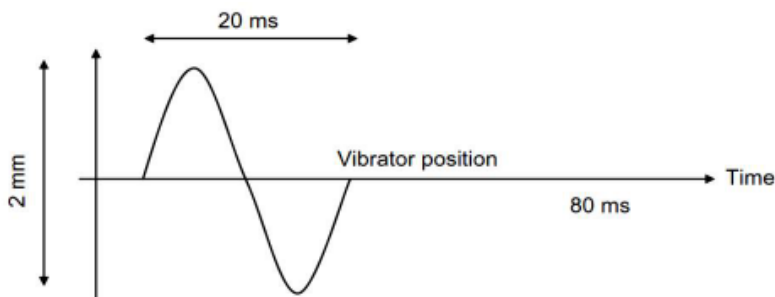
บทความนี้ได้รวบรวมและทบทวนข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน โดยจะเน้นในแง่

ของความแม่นยำในการวินิจฉัยและการนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิกของ transient elastography

หลักการของการตรวจพังพืดด้วยวิธี transient elastography

อวัยวะทุกส่วนจะมีคุณสมบัติต้านทานต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่างที่เกิดจากแรงกระทำภายนอก เมื่อเราอาศัยหลักสมการของ Hook's law ที่กล่าวว่า ความเค้น (strain) จะเป็นปริมาณโดยตรงกับ ความเครียด (stress) โดยที่ค่า E (elasticity) หรือ Young's modulus คือค่าที่บอกระดับความแข็งเกร็งหรือความตึงตัว (stiffness) หรืออีกนัยหนึ่งคือ ความต้านทานของเนื้อเยื่อนั้นต่อการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง เมื่อถูกแรงภายนอกกระทำนั่นเอง มีหน่วยเป็น Kilo Pascals (kPa)⁷

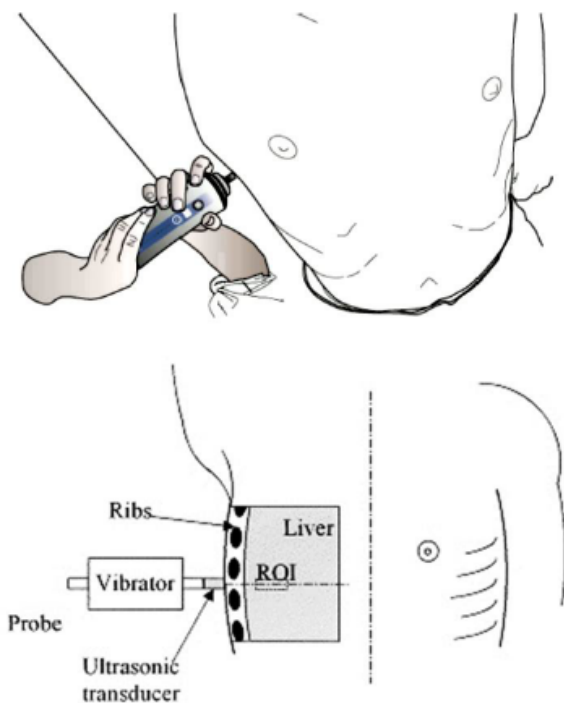
การตรวจหาค่า E ในเนื้อตับโดยวิธีนี้ อาศัยการปล่อย shear wave จากการสั่นของ vibration generator จากนั้นจะส่งคลื่น ultrasound ออกไป เพื่อวัดความเร็วของ shear wave ในขณะที่ผ่านเนื้อตับ และนำมาคำนวณเป็นค่า E ได้ตั้งสมการ $E = 3\rho V_s^2$ โดยที่ ρ = density ในเนื้อตับ ซึ่งเป็นค่าคงที่ และ V = velocity ของ shear wave (ภาพที่ 1) จึงเรียกรูปแบบนี้ว่า transient elastography เนื่องจากมีการปล่อย shear wave ออกไปเป็นพัลส์นั่นเอง^{7,8} บริษัทผู้พัฒนาวิธีการนี้คือบริษัท Echofrance ประเทศฝรั่งเศส ซึ่งนำมาผลิตเป็นเครื่อง Fibroscan® นั่นเอง



ภาพที่ 1 กราฟแสดง shear wave ที่ส่งผ่านเข้าไปยังเนื้อตับ โดยมีความถี่ 50 Hz และ amplitude 2 mm เมื่อใช้ M probe⁷

ด้วยหลักการข้างต้น เนื้อตับที่มีพังผืดสะสมมาก จะมีภาวะคล้ายของแข็งมากขึ้น (solidity) ดังนั้น shear wave velocity จะเร็วกว่าเนื้อตับปกติ และค่าความตึงตัวของตับ (liver stiffness) ก็จะสูงนั่นเอง

วิธีการตรวจตามมาตรฐาน คือ ให้ผู้ป่วยอยู่ในท่านอนหงาย ยกแขนขวาขึ้นวางไว้ใต้ศีรษะ ผู้ตรวจนำ probe วางบนช่องซี่โครงขวาบริเวณเนื้อตับกลีบขวา แล้วกดปุ่มปล่อย shear wave หลังจากนั้น เครื่องจะทำการประมวลผลและคำนวณค่า liver stiffness แล้วรายงานออกมาเป็นค่ากลาง (median) มีหน่วยเป็น kPa ซึ่งจะต้องทำการตรวจเช่นนี้อย่างน้อย 10 ครั้ง โดยต้องมีค่า success rate มากกว่า 6 ครั้ง และค่า IQR/median value <30% จึงจะได้ค่าที่น่าเชื่อถือ (ภาพที่ 2) ด้วยวิธีการนี้บริเวณเนื้อตับที่ทำการตรวจด้วย probe ขนาดปกติ (M) มีพื้นที่ 1x4 ตร.ซม.



ภาพที่ 2 การใช้เครื่อง Fibroscan® ในการตรวจ transient elastography^{5,7}

โดยลึกลงจากผิวหนังประมาณ 2.5 ซม. ดังนั้นจะมีความกว้างกว่าการตรวจโดยวิธีเจาะชิ้นเนื้อตับประมาณ 100 เท่า

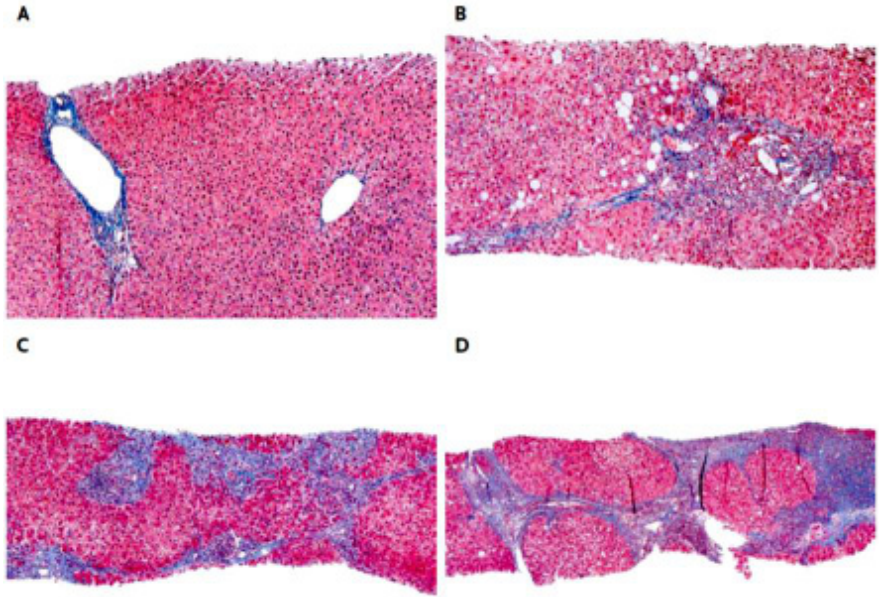
ความแม่นยำของ transient elastography ในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับ

เนื่องจากเป็นเครื่องมือวินิจฉัยใหม่ ดังนั้น การศึกษาเปรียบเทียบความแม่นยำจึงต้องเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐานเดิมคือ liver biopsy ในอดีตนั้นมีการประเมินพังผืดทาง histology ได้หลายวิธีเช่น Ishak score และ Knodell score ปัจจุบันอาศัยเกณฑ์มาตรฐานเดียวกันที่ยอมรับทั่วโลกคือ METAVIR system ซึ่งแบ่งระดับของพังผืดในตับเป็น 5 stages หรือ F0-4 (ภาพที่ 3) และการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่อ้างอิงระบบนี้

1. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีทั่วไป (Nontransplanted-chronic hepatitis C patients)

จากตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่า การวินิจฉัยพังผืดในตับระยะที่สองขึ้นไป ($\geq F2$ หรือ significant fibrosis) มีความแม่นยำดี และมีความแม่นยำสูงสุด (AUROC $>90\%$) ใน fibrosis stage 3, 4 สอดคล้องกับข้อมูลจากงานวิจัยแบบ meta-analysis หลายชิ้น²⁵⁻²⁷ ที่พบว่าค่า AUROC สำหรับวินิจฉัยภาวะตับแข็ง (F4) จะดีกว่าการวินิจฉัยภาวะ significant fibrosis (F2) และเมื่อแยกตามสาเหตุจะพบว่า ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีจะมีแนวโน้มของค่า AUROC ที่สูงกว่าในทุกระยะของ fibrosis stage เมื่อเทียบกับสาเหตุอื่นๆ²⁵ ซึ่งก็สอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาที่เริ่มพบ fibrosis septum และ bridging fibrosis ใน F3 และ 4 ตามลำดับ ซึ่งมีผลทำให้เนื้อตับมีความเป็น solidity มากขึ้นนั่นเอง

เนื่องจากค่า cut-off ในแต่ละ fibrosis stage เป็นค่าที่ได้มาจากการหาค่าที่มีความไวและความจำเพาะสูงที่สุดของแต่ละกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษา ซึ่งในแต่ละกลุ่มประชากรเหล่านั้นมีความชุก (prevalence) ของ significant fibrosis และ cirrhosis ที่แตกต่างกัน จึงทำให้เกิดความหลากหลายของค่า cut-off level ในแต่ละงานวิจัย ดังนั้นการนำมาประยุกต์ใช้จึงควรอาศัยข้อมูลจากการศึกษาในกลุ่มประชากรเดียวกันในประเทศเดียวกัน ผู้เชี่ยวชาญบางท่านเสนอค่า cut-off ที่น่าจะ



ภาพที่ 3 Liver histology ที่ย้อมด้วย Trichrome stain⁹

- A: portal tract (left) and central vein (right) without substantial fibrosis หรือ METAVIR stage 0
- B: portal fibrous expansion with periportal fibrosis หรือ METAVIR stage 2
- C: bridging septal fibrosis with architectural distortion in the absence of regenerative nodules หรือ METAVIR stage 3
- D: marked bridging fibrosis with numerous regenerative nodules หรือ METAVIR stage 4

นำไปใช้ได้อย่างคร่าวๆ คือ 7.65 สำหรับ F2, 8.0 สำหรับ F3 และ 12.5-13.01 สำหรับ F4^{7,25} การนำ transient elastography มาใช้แยกระดับ fibrosis ในผู้ป่วยที่มีพังผืดน้อย เช่น F0 หรือ F1 ไม่ค่อยมีประโยชน์มากนัก เพราะค่าความแม่นยำต่ำ อย่างไรก็ตามค่าที่น้อยกว่า 5-6 kPa น่าจะบอกได้ว่าไม่มีภาวะ fibrosis^{7,28}

ด้วยวิธีนี้เอง การวินิจฉัย significant fibrosis (F2) สามารถลดการทำ liver biopsy ได้ถึง 77% (140/183 cases)¹⁵ และสำหรับการวินิจฉัย cirrhosis (F4)

ตารางที่ 1 Diagnostic performance ในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับโดยวิธี transient elastography

Population	Reference	N	F2		F3		F4	
			Cut-off	AUROC	Cut-off	AUROC	Cut-off	AUROC
HCV mono-infection								
Asian	Kim (10)	91	6.3	0.909	10.3	0.993	16.9	0.970
Caucasian	Lupsor (11)	324	7.4	0.862	9.1	0.910	11.85	0.938
	Degos (12)	913	NA	NA	NA	NA	12.9	0.90
	Sporea (13)	317	6.8	0.750	8.6	0.757	13.3	0.933
	Sadrin (5)	2,050	NA	0.880	NA	NA	NA	0.990
	Ziol (14)	251	8.8	0.79	9.6	0.91	14.6	0.97
	Castera (15)	183	7.1	0.83	9.5	0.90	12.5	0.95
	Kettanech (16)	935	NA	0.786	NA	0.894	NA	0.907
	Arena (17)	150	7.8	0.91	10.8	0.99	14.8	0.98
	Zarski (18)	382	5.2	0.82	NA	NA	12.9	0.93
HCV/HIV coinfection								
	Vergara (19)	169*	7.2	0.83	14.6	0.89	17.6	0.94
	Kirk (20)	139**	9.3	0.87	NA	NA	12.3	0.87
	Conde (21)	100	7.0	0.80	11.0	0.93	14.0	0.99
	Ledinghen (22)	72	4.5	0.72	NA	0.91	11.8	0.97
HCV recurrence after LT								
	Carrion (23)	124	8.5	0.90	NA	0.93	12.5	0.98
	Rigmonti (24)	95	7.9	0.85	11.9	0.90	NA	NA

*123 patients underwent liver biopsy **73% of patients were chronic hepatitis C

นั้น สามารถลดการทำ liver biopsy ได้ถึง 90%²⁹

งานวิจัยหลายชิ้นให้ผลสอดคล้องกันว่า วิธี transient elastography มี reproducibility อยู่ในเกณฑ์ดี นอกจากนี้ยังมี intra- และ inter-observer agreement ที่ดีมาก (>90%)^{30,31}

2. ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ(transplanted-chronic hepatitis C recipient patient)

ปัจจุบันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเป็นสาเหตุหลักที่ต้องเข้ารับการเปลี่ยนตับทั้งในอเมริกาและยุโรป แต่เนื่องปัจจัยต่างๆ ได้แก่ การตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดีนัก การยุติการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียง หรือการทำงานของตับแย่มากกว่าที่จะรับการรักษาได้ ดังนั้นการเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีซ้ำในตับที่ได้รับการปลูกถ่ายมา (HCV recurrence in liver graft) จึงมีโอกาสมาก และที่สำคัญทำให้เกิด fibrosis ได้รวดเร็ว และโอกาสการสูญเสียตับที่ได้รับการปลูกถ่ายมามีมากขึ้น

การใช้ transient elastography ในการประเมินภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีมากขึ้น และพบว่ามีค่าความแม่นยำมากเช่นเดียวกับใน naive liver^{23,24} (ตารางที่ 1) และยังคงมีความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะ portal hypertension (HVPG ≥ 6 mm Hg) ได้ดีมากเช่นกัน (ตารางที่ 3)

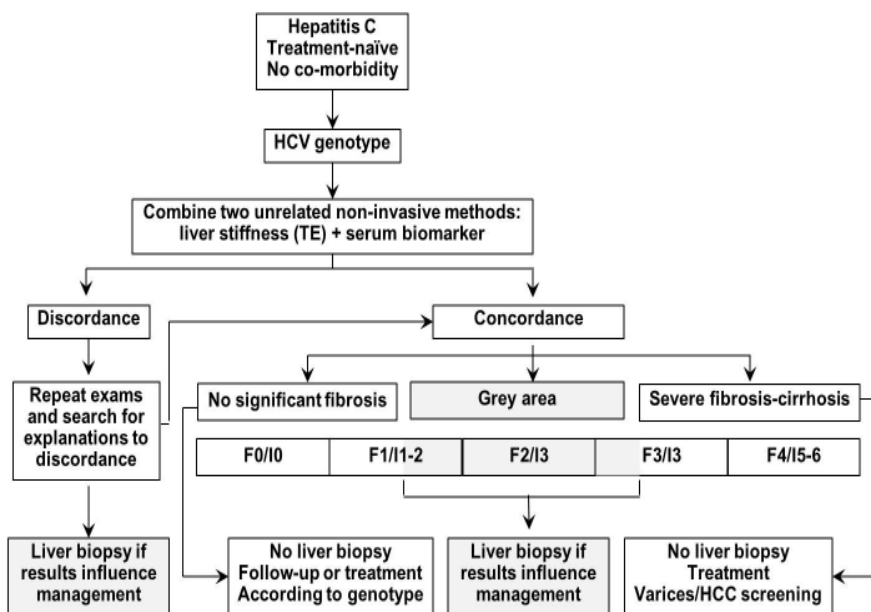
ตารางที่ 2 เปรียบเทียบการวินิจฉัย fibrosis stage ของ transient elastography กับ serum biomarker¹⁵

Method	F ≥ 2	F ≥ 3	F = 4
FS	0.83 (0.76–0.88)	0.90 (0.85–0.94)	0.95 (0.91–0.98)
FT	0.85 (0.78–0.90)	0.90 (0.85–0.94)	0.87 (0.81–0.91)
APRI	0.78 (0.70–0.85)	0.84 (0.78–0.89)	0.83 (0.74–0.89)
FS + APRI	0.84 (0.77–0.89)	0.91 (0.85–0.94)	0.95 (0.91–0.98)
FS + FT	0.88 (0.82–0.92)	0.95 (0.91–0.97)	0.95 (0.91–0.97)
FS + FT + APRI	0.88 (0.82–0.92)	0.95 (0.91–0.97)	0.95 (0.91–0.97)

FS = Fibroscan, FT = Fibrotest, APRI = AST to Platelet ratio index

ความแม่นยำในการวินิจฉัยของ transient elastography เปรียบเทียบกับ serum biomarker

จากตารางที่ 2 จะเห็นได้ว่าความแม่นยำในการวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับในระยะต่างๆ มีความใกล้เคียงกัน การใช้สองวิธีร่วมกัน (Fibroscan ร่วมกับ serum biomarker) จะเพิ่มความแม่นยำมากขึ้นในทุก stage นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ combination noninvasive tests มีความแม่นยำมากกว่าการใช้ single test และการใช้ Fibroscan ร่วมกับ serum biomarker ดีกว่าการใช้ serum biomarkers 2 ชนิด ในการวินิจฉัย significant fibrosis (F2) ในแง่ของการลดการทำ liver biopsy แต่ไม่แตกต่างกันในการวินิจฉัย cirrhosis (F4)³² Castera และคณะ ได้เสนอแนวทางการใช้ noninvasive test เพื่อวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เรืองไว้ดังภาพที่ 4



ภาพที่ 4 แนวทางการใช้ noninvasive tests ในการวินิจฉัย fibrosis stage⁸

ตารางที่ 3 Diagnostic performance ของ transient elastography ในการศึกษาเกี่ยวกับภาวะ portal hypertension⁴⁰

Ref.	N	Etiology	Study design	Prevalence portal HT (%) (HVPg (HVPg ≥ 10 mmHg))	Cut-off for HVPg (HVPg ≥ 10 mmHg)	AUC	Se	Sp	PPV	NPV	+LR	-LR
32	61	HCV	Pro, mono	21	13.6	0.99	97	92	97	92	13.7	0.02
33	150	ALC34% Viral31%	Pro, mono	51	17.6*	0.92	94	81	86	91	4.9	0.08
21	38	HCV/HIV	Pro, mono	74	14.0	0.80	93	50	84	71	3.5	0.62
39	44	HCV	Retro, mono	77	23.0*	0.80	83	67	79	71	2.5	0.49
48	48	ALC		83	20.5	0.76	63	70	88	35	2.1	0.53
23	129	HCV recurrence after LT	Pro, mono	60	34.9	0.94	90	88	97	64	7.5	0.13
					8.75**	0.93	90	81	81	90	NA	NA

Se = sensitivity, Sp = specificity

*HVPg ≥ 12 mmHg **HVPg >6 mmHg

การนำมาประยุกต์ใช้ทางคลินิก

1. ใช้ในการทำนายโอกาสการรอดชีวิตในระยะยาว (Predict long term survival rate)

ปัจจุบันมีงานวิจัยขนาดใหญ่ 2 ชิ้นที่ได้ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลานานพอ งานวิจัยหนึ่งทำในผู้ป่วย HIV/HCV coinfection จำนวน 545 ราย (well-controlled HIV disease, mean CD4 519 ± 284 cell/mm³) ติดตามไปนานกว่า 5 ปี (70 ± 15 เดือน) พบว่า อัตราการรอดชีวิต (overall survival) และ liver-events free survival rate เท่ากับ 84.2% และ 75.7% สำหรับผู้ที่มีค่า liver stiffness >9.5 kPa เทียบกับ 85.6% และ 84.7% ของผู้ที่มีค่า <9.5 kPa ($p=0.002$ และ $p<0.001$ ตามลำดับ)³³

ส่วนงานวิจัยอีกชิ้นหนึ่งทำในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี 1,457 ราย พบว่า สามารถทำนายโอกาสการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-year survival) ได้ และดีกว่าการใช้ การตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) โดยพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับ 77%, 66%, 57%, 47% และ 42% สำหรับค่า liver stiffness $>9.5, 20, 30, 40$ และ 50 kPa ตามลำดับ³⁴

นอกจากนี้แล้วยังพบว่าค่าของ Liver stiffness นั้นสอดคล้องกับ Child-Pugh-Turcotte และ MELD score ด้วยซึ่งยิ่งสนับสนุนการใช้ค่า liver stiffness ในการทำนาย long term outcome ได้³⁵

2. ใช้ในการทำนายการมี portal hypertension และ esophageal varices

ภาวะ portal hypertension นั้น ถือเป็นภาวะแทรกซ้อนเริ่มแรกที่สำคัญ ของผู้ป่วย cirrhosis และนำไปสู่ภาวะ decompensation ในอนาคต เป็นที่ทราบ กันว่า gold standard ในการวินิจฉัยภาวะ portal hypertension คือ การวัด HVPG (hepatic venous pressure gradient) ซึ่งเป็นการตรวจที่ invasive และทำได้ เฉพาะในบางสถานเท่านั้น จึงเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ค่า liver stiffness ในการประเมินภาวะนี้แทน

ตารางที่ 4 Diagnostic performance ของ transient elastography ในการวินิจฉัยภาวะ esophageal varices⁴⁰

Patients (n)	Etiologies	Study design	Child-Pugh A (%)	Endpoint	Prevalence OV (%)	Cut-off (kPa)	AUC	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	+LR	-LR	Saved endoscopy (%)
165	CLD	Retro mono	NA	OV	45	13.9	0.83	95	43	57	91	1.7	0.13	66
47	HCV	Pro mono	60	OV	66	17.6	0.76	90	43	77	66	1.6	0.23	74
211	CLD	Retro mono	NA	OV	NA	19.5	0.74	76	66	56	82	2.2	0.36	NA
89	CLD	Pro mono	34	OV	72	21.1	0.85	84	71	91	55	2.1	0.16	69
70	HCV	Retro mono	100	OV	48	29.3	0.76	81	61	68	84	3.5	0.31	73
102	HIV-HCV	Pro multi	76	CROV*	13	21.0	0.71	100	32	56	94	5.1	0.27	79
183	CLD	Retro mono	63	LOV	22	48.0	0.76	73	73	44	90	2.7	0.37	73
58	HCV/HBV	mono			17	19.8	0.73	89	55	27	97	2.0	0.20	60
103	Alcohol				25	47.2	0.77	85	64	44	93	2.4	0.23	69
124	CLD	Retro mono	NA	OV	51	20.0	0.85	NA	NA	80	75	NA	NA	NA



ตารางที่ 5 Diagnostic performance ของ transient elastography ในการทำนายการเกิด HCC

Reference	n	Patients	Liver stiffness(Kpa)	HCC Likelihood
Masuzaki et al ⁴³ (cross sectional)	262	HCV	<10	0.22
			10.1-15	0.73
			15.1-25	1.3
			>25	5.0
Masuzaki et al ⁴⁴ (prospective)	984	HCV	10.1-15	16.7
			15.1-20	20.9
			20.1-25	25.6
			>25	45.5

ผลการศึกษาวินิจฉัยจำนวนมากทำให้พบว่า ค่า liver stiffness ที่เพิ่มขึ้น มีความสัมพันธ์กับค่า HVPG ที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน^{36,37} (ตารางที่ 3) และ performance ในการวินิจฉัยภาวะ portal hypertension related complication โดยการใช้ liver stiffness เทียบเท่ากับการวัด HVPG³⁸

ยังไม่มีข้อมูลว่า diagnostic performance ในการวินิจฉัยภาวะ portal hypertension โดยการใช้ transient elastography เทียบกับ biologic marker อื่นๆ มีความแตกต่างกันเพียงใด ยกเว้น Bureau และคณะ ที่พบว่าความแม่นยำในการวินิจฉัยไม่แตกต่างกันระหว่างการวัด HVPG กับการใช้ค่า prothrombin index³⁷

ในแง่ของการทำนายการมี esophageal varices หรือไม่นั้น มีงานวิจัยหลายชิ้นที่ศึกษาเรื่องนี้ (ตารางที่ 4) โดยสาเหตุของตับแข็งที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส นั้นส่วนใหญ่เป็นจากไวรัสตับอักเสบบี พบว่าความแม่นยำในการวินิจฉัยอยู่ในเกณฑ์ดีมาก ค่า cut-off คร่าวๆ ที่น่าจะนำมาใช้ได้ทั้ง HCV monoinfection และ HCV/HIV coinfection คือ >20 kPa สำหรับการทำนายว่าจะมี large EV ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Ramires และคณะ ที่พบว่า ถ้าค่า liver stiffness <20 Kpa ร่วมกับการมี platelet count >120x10⁹ cell/L จะไม่พบ esophageal varices

และ portal hypertensive gastropathy เลย (NPV 100%, 95% CI 77.2-100)⁴¹
นอกจากนี้ยังพบว่า ถ้า liver stiffness >50 kPa จะเสี่ยงต่อการเกิด EV
bleeding (sensitivity 53%, specificity 83%, PPV 83%, NPV 53%, AUC
0.73)⁴² จึงน่าจะมีประโยชน์ในการใช้คัดกรองผู้ป่วยที่จำเป็นจะต้องได้รับการส่องกล้อง
ตรวจหา EV หรือประยุกต์ใช้เพื่อให้ primary prophylaxis ในผู้ป่วยที่ไม่พร้อมรับ
การส่องกล้อง

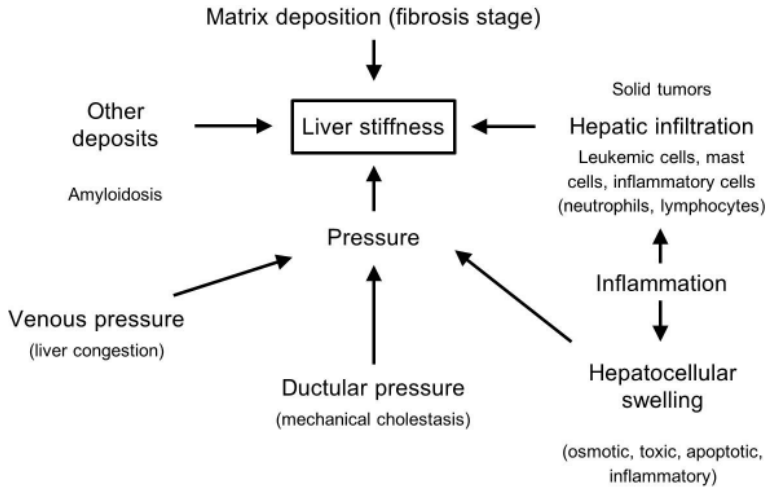
อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลที่น่าสนใจว่าความสัมพันธ์ของค่า liver stiffness กับค่า
HVPG จะมีความสอดคล้องกันได้ดีเมื่อค่า HVPG ไม่เกิน 10-12 mmHg ($r^2=0.81$
และ 0.91 ตามลำดับ) แต่เมื่อค่า HVPG >12 mmHg กลับพบว่าไม่ค่อยมีความ
สัมพันธ์กันเท่าที่ควร ($r^2=0.35$ และ 0.17ตามลำดับ)³⁶ อาจเนื่องมาจากกลไกการเกิด
portal hypertension นั้นไม่ได้มีปัจจัยจากการสะสมของ extracellular matrix
เพียงอย่างเดียว แต่ยังขึ้นกับ hyperdynamic circulation, splanchnic vasodi-
lation, portal blood flow และ portosystemic shunt ด้วย ซึ่งไม่สามารถ
วัดได้จาก liver stiffness ดังนั้นการใช้ transient elastography ในการทำนาย
portal hypertension related complication อย่างอื่นนอกเหนือจาก EV และ EV
bleeding รวมถึงการประเมิน hemodynamic response คงเป็นไปได้ยาก

3. ใช้ทำนายโอกาสการเกิดมะเร็งตับ

การวัด liver stiffness ยังสามารถใช้ทำนายโอกาสการเกิดมะเร็งตับ (HCC)
ด้วย โดยมีงานวิจัย 2 ชิ้นที่ศึกษาในเรื่องนี้โดยมี primary outcome ที่ชัดเจนคือ
โอกาสการเกิด HCC (ตารางที่ 5) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาถึงการทำนายโอกาสเกิด
post operative liver failure (PLF) หลังการรักษา HCC โดยการทำให้ hepatic re-
section ด้วย ซึ่งพบว่า ถ้า liver stiffness ≥ 15.7 kPa จะเสี่ยงต่อการเกิด PLF ตาม
มากมากที่สุด (AUC 0.865) แต่ไม่พบภาวะ PLF เลยหาก liver stiffness <14.8
Kpa⁴⁵

4. ใช้ตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงของพังผืดในตับ

ข้อมูลจาก longitudinal studies ซึ่งไม่มากนัก ได้รายงานผลเกี่ยวกับการ
ติดตาม liver stiffness ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการรักษาด้วย Peg-inter-



ภาพที่ 5 ปัจจัยที่มีผลต่อค่า liver stiffness⁷

feron และ ribavirin พบว่า กลุ่มที่ได้ SVR จะมีค่า liver stiffness ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ^{46,47} ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการลดลงของ inflammation มากกว่าการลดลงของ fibrosis เอง

ข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาของ Chan และคณะ⁴⁸ (แต่เป็นการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี) โดยทำการตรวจชิ้นเนื้อตับและ transient elastography ก่อนการรักษาและขณะที่ให้การรักษาด้วย antiviral drug แล้ว 1 ปี พบว่า มีการลดลงของ liver stiffness แต่ histological fibrosis stage ไม่เปลี่ยนแปลง กล่าวคือ ไม่ได้มี fibrosis regression แต่อย่างใด แสดงให้เห็นว่าการติดตามการเปลี่ยนแปลงของ liver stiffness ระหว่างการรักษาไม่มีความสำคัญทางคลินิกมากนัก อย่างไรก็ตาม คงต้องรอดูผลการศึกษาระยะยาวกว่านี้ว่า กลุ่มที่มีการลดลงนี้จะมี long term outcome เป็นเช่นไร

การเปลี่ยนแปลง fibrosis stage นั้นใช้เวลานาน แม้ว่าจะเป็นกลุ่ม HCV/HIV coinfection ก็ตาม เวลาที่ใช้ในการเพิ่มขึ้น 1 stage ในอยู่ที่ราว 5 ปี⁴⁹ ปัจจุบันจึงยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาที่นานเพียงพอ

อย่างไรก็ตาม การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับและมีการกลับ

เป็นซ้ำของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่าย (HCV recurrence after liver transplant) พบว่า serial liver stiffness measurement โดยวิธี transient elastography ทุก 3 เดือนหลังการเปลี่ยนตับ ช่วยให้เราตรวจพบผู้ที่จะมีโอกาสเกิดพังผืดสะสมในตับอย่างรวดเร็วได้ตั้งแต่เนิ่นๆ โดยนำค่า liver stiffness ที่ 6 เดือน มาคำนวณดังนี้

fibrosis score at 6 months after LT = $[-4.347 + 0.264 \times \text{LSM(kPa)6m} + 0.442 \times \text{bilirubin(mg/dL)6m}]$ โดยมี AUC 0.75 และ 0.83 ใน estimate และ validate group ตามลำดับ⁵⁰

ปัจจัยที่มีผลต่อการแปลผล transient elastography

สามารถแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกคือ ปัจจัยที่มีผลต่อค่า liver stiffness ได้แก่ inflammation (hepatitis), infiltration, venous congestion, extrahepatic cholestasis การรับประทานอาหาร และการวางตำแหน่ง probe (**ภาพที่ 5**) กลุ่มสองคือ ปัจจัยที่มีผลต่อ success rate ได้แก่ obesity ความกว้างของ intercostal space และประสบการณ์ของผู้ทำ (operator experience)

ภาวะ hepatitis นั้นสามารถเพิ่มค่า liver stiffness ให้มากขึ้น และเมื่อ hepatitis ดีขึ้น ค่า liver stiffness ก็จะลดลง ซึ่งข้อมูลส่วนใหญ่ได้จากการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและ alcoholic hepatitis^{51,52} การศึกษาในผู้ป่วย alcoholic hepatitis พบว่า หากค่า AST >100 U/L จะเกิด overestimate fibrosis ได้มาก หากให้หยุดดื่มแอลกอฮอล์และค่า AST <100 U/L จะเริ่มมีความแม่นยำในการวินิจฉัย cirrhosis และหาก AST <50 U/L จะเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยทั้ง F3 และ F4 และเช่นเดียวกันกับการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี หาก ALT >ULN (1-5 เท่า) และค่า liver stiffness ที่ได้อยู่ในช่วง 7.5-12.0 kPa ถือว่าเป็น grey zone ควรทำ liver biopsy ซึ่งตรงข้ามกับกลุ่มที่ normal ALT หากค่า liver stiffness >9.5 kPa จะมี specificity 100% ในการวินิจฉัย F3 และสามารถให้การรักษาได้เลยโดยไม่ต้องทำ liver biopsy²⁸ อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเช่นนี้ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี

มีการศึกษาในผู้ป่วย extrahepatic cholestasis (malignant biliary obstruction) 15 ราย โดย 12/15 ราย มีค่า liver stiffness >12.5 kPa หลังจากได้รับการทำ biliary drainage พบว่าค่า liver stiffness ลดลง 2.2-9.1 kPa⁵³ เช่นเดียวกับผู้ป่วย congestive heart failure 10 ราย หลังจากได้รับการรักษาแล้ว สามารถลดค่า median liver stiffness จาก 41 เหลือ 18 kPa⁵⁴ นอกจากนี้ การมี focal/multiple liver mass, mast cell infiltration in systemic mastocytosis หรือ amyloid deposit ก็สามารถทำให้ค่า liver stiffness เพิ่มขึ้นได้⁵⁵

ดังนั้นการตรวจร่างกายเพื่อดูว่ามีลักษณะที่บ่งบอกถึงภาวะ congestive heart failure หรือ obstructive jaundice หรือ hepatomegaly และการเจาะเลือดตรวจ LFT รวมทั้งการตรวจอัลตราซาวด์ดูตับ จึงเป็นการตรวจที่สำคัญเพื่อประกอบการแปลผลค่า liver stiffness ที่ถูกต้อง

มีข้อมูลที่น่าสนใจว่าค่าของ liver stiffness มีการเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังรับประทานอาหาร โดยหลังรับประทานอาหารจะทำให้ค่าเพิ่มขึ้น และเกิด over-estimation ของ fibrosis stage ได้ แต่ค่าจะกลับสู่ baseline หลังจากรับประทานอาหารไปแล้ว 2-3 ชั่วโมง^{56,57}

ความอ้วนหรือพอมเกินไป มีโอกาสทำให้การตรวจไม่สำเร็จได้มาก เนื่องจากความหนาของผิวหนังส่งผลให้การส่งคลื่นเสียงลดลง โดยเฉพาะผู้ที่มี BMI >30 kg/m² หรือมีภาวะ metabolic syndrome ส่วนการมีช่องซีโครงแคบทำให้ไม่สามารถวางหัว probe ลงบนผิวหนังได้

นอกจากนี้ประสบการณ์ของผู้ทำการตรวจยังเป็นอีกปัจจัยหนึ่ง เดิมเชื่อว่าการได้ทำอย่างน้อย 50 ครั้งขึ้นไปก็เพียงพอ¹⁶ แต่หลังจากมีการใช้อย่างแพร่หลาย และมีรายงานจากการศึกษาขนาดใหญ่ที่ทำการตรวจ 13,369 ครั้ง พบว่า หากประสบการณ์ของผู้ทำการตรวจน้อยกว่า 500 ครั้ง โอกาสที่ผลตรวจจะเชื่อถือไม่ได้ นั้นมีมาก⁵⁸

ตำแหน่งของการวาง probe แม้ว่าจะอยู่บริเวณ anterior to mid axillary line แต่การเลื่อนตำแหน่งห่างกันเพียง 1 ซม. (โดยผู้ทำการตรวจเป็นคนเดียวกัน) จะมีผลทำให้ค่า liver stiffness ที่วัดได้มีการเปลี่ยนแปลงจนส่งผลให้ fibrosis stage

แตกต่างกันได้ถึง 9-28% ขึ้นกับค่า cut-off ของ fibrosis stage ที่นำมาใช้ (ส่วนใหญ่มีความแตกต่างกัน 1 stage)⁵⁹

สรุป

การประเมินพังผืดในตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี ด้วยวิธี transient elastography ทั้งใน HCV mono-infection, HCV/HIV coinfection และ HCV relapse after liver transplant นั้น มี diagnostic performance ที่ดีมากสำหรับ advanced fibrosis/cirrhosis (F3-4) และอยู่ในเกณฑ์ดีสำหรับ significant fibrosis (F2)

การใช้ transient elastography ร่วมกับ serum biologic marker อื่น จะเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยมากขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถใช้ในการพยากรณ์ภาวะที่เกี่ยวกับ liver related complication ได้เป็นอย่างดี อย่างไรก็ตามค่า cut-off นั้น มีความแตกต่างกันขึ้นกับประชากรที่นำมาศึกษา ดังนั้นควรมีการศึกษาวิจัยในกลุ่มประชากรเดียวกันที่มีจำนวนมากขึ้นไป

การแปลผลต้องระวังว่าไม่มีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อ liver stiffness และต้องเข้าเกณฑ์ reliable result เสมอ ส่วนประเด็นเรื่องการงดรับประทานอาหารก่อนตรวจและตำแหน่งการวาง probe นั้น ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน

โดยภาพรวมจะเห็นได้ว่าการใช้ประโยชน์จากวิธี transient elastography ด้วยเครื่อง Fibroscan นั้น จะมีเฉพาะใน cross sectional study หรือใน prospective study ที่มีการวัด baseline LSM แล้วนำมาทำนายโอกาสการเกิดโรคหรือภาวะแทรกซ้อนต่างๆ แต่การนำมาใช้แบบ serial measurement นั้น ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปได้ ยกเว้นในกรณีไวรัสตับอักเสบบีที่กลับเป็นซ้ำหลังจากการปลูกถ่ายตับ

เอกสารอ้างอิง

1. Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, Weston SR, Pabst MS, Aouizerat BE, et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected



- nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2006;44:874-80.
2. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-57.
 3. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49:1017-44.
 4. Sandrin L, Catheline S, Tanter M, Hennequin X, Fink M. Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging. *Ultrason Imaging*. 1999;21:259-72.
 5. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705-13.
 6. Smith JO, Sterling RK. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:557-76.
 7. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatol Med*. 2010;2001:49-67.
 8. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142:1293-302 e4.
 9. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2429-38.
 10. Kim SU, Jang HW, Cheong JY, Kim JK, Lee MH, Kim DJ, et al. The usefulness of liver stiffness measurement using FibroScan in chronic hepatitis C in South Korea: a multicenter, prospective study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:171-8.
 11. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, et al. Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2008;17:155-63.
 12. Degos Fea. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study) *J Hepatol*. 2010, doi:101016/jjhep201005035.
 13. Sporea I, Sirlu R, Deleanu A, Tudora A, Popescu A, Curescu M, et al. Liver



- stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. *World J Gastroenterol.* 2010;16:4832-7.
14. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48-54.
 15. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:343-50.
 16. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol.* 2007;46:628-34.
 17. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut.* 2008;57:1288-93.
 18. Zarski JP, Sturm N, Guechot J, Paris A, Zafrani ES, Asselah T, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C: the ANRS HCEP-23 study. *J Hepatol.* 2012;56:55-62.
 19. Vergara S, Macias J, Rivero A, Gutierrez-Valencia A, Gonzalez-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2007;45:969-74.
 20. Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, Spoler C, Fisher C, Allen D, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2009;48:963-72.
 21. Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellon JM, Ramirez M, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepatol.* 2010;17:280-6.



22. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:175-9.
23. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1791-8.
24. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut*. 2008;57:821-7.
25. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:960-74.
26. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1214-20.
27. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54:650-9.
28. Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol*. 2009;16:36-44.
29. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol*. 2009;50:59-68.
30. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al.



- Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2007;56:968-73.
31. Boursier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E, et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:693-701.
 32. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, de Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010;52:191-8.
 33. Ferna_ndez-Montero Jose Vicente BP, Vispo Eugenia. Liver stiffness predicts liver-related complications and mortality in HIV patients with chronic hepatitis C on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27:1129-34.
 34. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, le Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140:1970-9, 9 e1-3.
 35. Recio E, Macias J, Rivero-Juarez A, Tellez F, Merino D, Rios M, et al. Liver stiffness correlates with Child-Pugh-Turcotte and MELD scores in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32:1031-2.
 36. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45:1290-7.
 37. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:1261-8.
 38. Robic, MA, Procopet B, Métivier S, Péron JM, Selves J, Vinel JP, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol*. 2011, doi: 10.1016/j.jhep.2011.01.051.
 39. Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, et al.



- Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:1102-10.
40. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non-invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol.* 2012;56:696-703.
 41. Montes Ramirez ML, Pascual-Pareja JF, Sanchez-Conde M, Bernardino De la Serna JI, Zamora Vargas FX, Miralles P, et al. Transient elastography to rule out esophageal varices and portal hypertensive gastropathy in HIV-infected individuals with liver cirrhosis. *AIDS.* 2012;26:1807-12.
 42. Sporea I, Ratiu I, Sirlu R, Popescu A, Bota S. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2011;17:2206-10.
 43. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Sato S, Kato N, Kanai F, et al. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:839-43.
 44. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology.* 2009;49:1954-61.
 45. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2012;256:706-12; discussion 12-3.
 46. Macias J, del Valle J, Rivero A, Mira JA, Camacho A, Merchante N, et al. Changes in liver stiffness in patients with chronic hepatitis C with and without HIV co-infection treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2204-11.
 47. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Res.* 2009;83:127-34.
 48. Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Wong VW. On-treatment monitoring of



- liver fibrosis with transient elastography in chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2010;52 (Suppl 1):S162.
49. Schiavini M, Angeli E, Mainini A, Zerbi P, Duca PG, Gubertini G, et al. Risk factors for fibrosis progression in HIV/HCV coinfecting patients from a retrospective analysis of liver biopsies in 1985-2002. *HIV Med.* 2006;7:331-7.
 50. Carrion JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology.* 2010;51:23-34.
 51. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Clinical factors associated with liver stiffness in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:227-33.
 52. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology.* 2008;47:592-5.
 53. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Buchler MW, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology.* 2008;48:1718-23.
 54. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol.* 2010;52:206-10.
 55. Lanzi A, Gianstefani A, Mirarchi MG, Pini P, Conti F, Bolondi L. Liver AL amyloidosis as a possible cause of high liver stiffness values. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* Epub 2009 Aug 20.
 56. Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic HCV hepatitis at different stages of fibrotic evolution. doi: 10.1002/hep.26343.
 57. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2009;29:1500-6.
 58. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al.



Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51:828-35.

59. Zelber-Sagi S, Yeshua H, Shlomain A, Blendis L, Leshno M, Levit S, et al. Sampling variability of transient elastography according to probe location. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:507-14.

ภาวะท้องผูกในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลัง

ศุภรัตน์ เข็มนาท
สุเทพ กลชาลวิทย์

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทนำ

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลัง พบได้มากถึงร้อยละ 27-62 โดยอาการที่พบ ได้แก่ ท้องผูก ท้องอืด กลั้นอุจจาระไม่ได้ ปวดท้อง คลื่นไส้ ท้องเสีย¹ และยังมีอาการที่พบตามมาหลังมีอาการทางระบบทางเดินอาหารแล้ว ได้แก่ ริดสีดวงทวาร อุจจาระอุดตัน (fecal impaction) ผื่นง้ำลำไส้ เป็นกระเปาะหรือถุงเยื่อที่ลำไส้ (diverticular disease) และลำไส้บิดพันกัน (volvulus)²

นอกจากนี้ การบาดเจ็บที่ไขสันหลังสามารถทำให้เกิดภาวะระบบประสาทอัตโนมัติไวเกินหรือตอบสนองผิดปกติ (autonomic hyperreflexia (AH) or dysreflexia)¹ ซึ่งเป็นภาวะที่เกิด reflex vasoconstriction ในระดับที่ได้รับบาดเจ็บ (level of spinal cord injury) โดยอาการแสดงจะประกอบไปด้วย หัวใจเต้นผิดจังหวะ อาจเร็วหรือช้าเกินไป (tachycardia or bradycardia) ความดันโลหิตสูง เหงื่อออกมากผิดปกติ (diaphoresis) ปวดศีรษะ กระเพาะปัสสาวะหดเกร็ง และท้องเสีย (โดยถ้าได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลังสูงกว่าระดับ T6 อาการแสดงอาจรุนแรงมาก) การกระตุ้นให้เกิดภาวะนี้คือการทำให้ลำไส้ขยายหรือการกระตุ้นกระเพาะปัสสาวะ เช่นการสวนปัสสาวะ เป็นต้น

Lynch³ ได้ทำการวิจัยโดยใช้แบบสอบถามในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลังจำนวน 467 ราย และศึกษาใน 3 ประเด็น ได้แก่



1) ระดับความรุนแรงของการกลั้นอุจจาระไม่ได้ (fecal incontinence score) พบว่า ระดับความรุนแรงของการกลั้นอุจจาระไม่ได้ในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มที่ได้รับการบาดเจ็บแบบ complete cord lesion มีความรุนแรงมากกว่าในกลุ่ม incomplete cord lesion อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

2) การเกิดผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตจากภาวะกลั้นอุจจาระไม่ได้ ในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับผลกระทบร้อยละ 62 เทียบกับกลุ่มควบคุมที่พบเพียงร้อยละ 8

3) เวลาที่ใช้ในการเข้าห้องน้ำ พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยมีจำนวนที่ต้องใช้เวลาในการเข้าห้องน้ำเพื่อถ่ายอุจจาระนานกว่า 15 นาทีมากถึงร้อยละ 61 ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีเพียงร้อยละ 9

ดังนั้น จะเห็นได้ว่า การขับถ่ายผิดปกติ เช่น ภาวะท้องผูกหรือกลั้นอุจจาระไม่ได้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ถือเป็นภาวะที่สำคัญ เพราะมีผลต่อคุณภาพชีวิตและการเข้าถึงสังคมของผู้ป่วย ในที่นี้จะขอลำดับถึงภาวะท้องผูกเป็นหลัก

ระบาดวิทยาและความชุกของโรคท้องผูกในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลัง

ความชุกของภาวะท้องผูกในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลังพบได้ประมาณร้อยละ 20-58^{4,5} โดยความชุกจะแตกต่างกันไปในแต่ละรอยโรค ทั้ง ระดับของการบาดเจ็บและประเภทของการบาดเจ็บ เคยมีรายงานความชุกสูงสุดใน ผู้ป่วยที่ได้รับการบาดเจ็บแบบไขสันหลังถูกตัดขาดอย่างสมบูรณ์ (complete lesion)³ ปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ทำให้พบความชุกเรื่องท้องผูกมากขึ้น ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ เพศชาย ระดับการบาดเจ็บที่ไขสันหลังอยู่ที่บริเวณคอ (C-level injury) และผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บหลายระบบ (multisystem trauma)

พยาธิสรีระวิทยาของการเกิดท้องผูกในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลัง

แบ่งตามรอยโรคที่เกิดกับประสาทควบคุม (motor neurons)

1. Supranuclear (supraconal) lesion

รอยโรคอยู่เหนือต่อระดับ conus medullaris/sacral level (S2-S4)

ทำให้เกิดอาการแสดงจากความผิดปกติของระบบประสาทสั่งการส่วนบน (upper motor neuron; UMN) พบความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติโดยแสดงอาการ เช่น เหงื่อออก ร้อนวูบวาบ เหงื่อต่อระดับของรอยโรคของไขสันหลัง

ด้านการขับถ่าย ทำให้เกิดอาการได้ตั้งแต่ขาดแรงเบ่งหรือแรงดันจากช่องท้อง เนื่องจากกล้ามเนื้อช่องท้องอ่อนแรง แต่หารอยโรคอยู่เหนือระดับ T5 ยังพอส่งแรงดันในช่องท้องจากกล้ามเนื้อระหว่างซี่โครง (intercostal muscle) และการหดเกร็งกระบังลมช่วยได้⁶ ส่วนผลต่อลำไส้จะทำให้มีลักษณะตอบสนองไวเกินต่อสิ่งกระตุ้น (hyperreflexic bowel) มีการเพิ่มขึ้นของความตึงตัว (tone) ของผนังลำไส้ใหญ่รวมไปถึงทวารหนัก⁷ และผลต่อหูรูดด้านนอกของทวารหนัก (external anal sphincter; EAS) โดยจะขาดความควบคุมจากอำนาจจิตใจ ส่งผลให้หูรูดปิดแน่นตลอดเวลาจนเกิดการคั่งของอุจจาระ ดังนั้นการเกิดรอยโรคต่อระบบประสาทสั่งการส่วนบน (UMN) ส่งผลให้เกิดภาวะท้องผูกและกัณ้้นอุจจาระไม่ได้เล็กน้อย

2. Infranuclear lesion

รอยโรคอยู่ที่ conus medullaris (S2-S4) ทำให้เกิดอาการแสดงจากความผิดปกติของระบบประสาทสั่งการส่วนล่าง (lower motor neuron; LMN) ผู้ป่วยจะสามารถควบคุมกล้ามเนื้อบริเวณท้อง ทำให้มีแรงดันส่งได้ ลักษณะของลำไส้จะไม่เกิดการตอบสนอง (areflexic bowel) หรือเกิดได้แต่ความตึงตัวของผนังลำไส้ (tone) ลดลง โดยเฉพาะส่วนของทวารหนัก (rectum) ส่งผลให้การคลายตัวของทวารหนัก (rectal compliance) เพิ่มขึ้น สำหรับผลต่อหูรูดโดยเฉพาะหูรูดด้านนอกจะมีความตึงตัว (tone) ลดลงร่วมด้วย ทำให้เกิดภาวะกัณ้้นอุจจาระไม่ได้ตามมา

ถึงแม้จะมีแรงดันจากช่องท้อง แต่ผลที่เกิดจากการเสียการควบคุมของระบบประสาทอัตโนมัติชนิด parasympathetic ต่อหูรูด ทำให้แรงบีบตัวของหูรูดทวารหนักขณะพัก (resting anal tone) ต่ำ รวมไปถึงไม่ตอบสนองต่อแรงดันในช่องท้อง ผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้ามีการเพิ่มแรงดันในท้อง เช่น การทำ valsalva maneuver จะทำให้อุจจาระเล็ดได้

ประการสุดท้าย ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มี reflex-mediated defecation การ



ขยับถ่ายจึงมักต้องอาศัยทั้งการใช้นิ้วล้วง valsava maneuver และ การนวดท้อง (abdominal massage) ช่วย

แบ่งตามผลที่เกิดต่อการถ่ายอุจจาระ

ได้แก่ ผลต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่และการลำเลียง ผลต่อการขยับถ่าย และผลต่อระบบอื่นๆ เช่น ผลต่อแรงดันในช่องท้องอันเนื่องมาจากกล้ามเนื้อหน้าท้อง จะขอกล่าวในรายละเอียดสำหรับผลต่อลำไส้ใหญ่และการขยับถ่าย ดังต่อไปนี้

1. ผลต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่และการลำเลียง (effects on colorectal motility and transport)

1.1 ผลต่อการเคลื่อนผ่านของอุจจาระในลำไส้ใหญ่ (colonic transit time)

Krogh⁸ ได้ศึกษาเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลังเปรียบเทียบกับคนปกติ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลังเฉียบพลันไม่ว่าจะเป็น supraconal หรือ conal/quada equina lesions มี gastrointestinal Transit Time (GITT) นานกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และถ้าแบ่งลำไส้ใหญ่เป็นส่วนต่างๆ (ascending, transverse, descending and rectosigmoid colon) พบว่าการเคลื่อนผ่านของอุจจาระในลำไส้ใหญ่ (colonic transit time; CTT) ยังนานกว่ากลุ่มควบคุมด้วย ในผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ conal หรือ quada equina พบว่า transit time ในส่วน rectosigmoid colon นานกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไปประมาณ 1 ปี (ผู้ป่วยได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลังเรื้อรัง) พบว่า GITT ของผู้ป่วยจะยังคงนานกว่ากลุ่มควบคุม และ CTT ส่วนต่างๆ ทุกส่วนของลำไส้ใหญ่ก็นานกว่ากลุ่มควบคุม โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่ conal/quada equina พบว่า transit time นานกว่ากลุ่มควบคุมมาก

1.2 ผลต่อการลำเลียงในลำไส้ใหญ่ (colonic transport)

Krogh ยังได้ศึกษาการเคลื่อนผ่านของอุจจาระในขณะขยับถ่าย⁹ ทั้ง colonic emptying ระหว่างการขยับถ่าย และการลำเลียงผ่านไปในแต่ละส่วนของ

ลำไส้ใหญ่ (transport through each colorectal segment) โดยการให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่ติดสารกัมมันตภาพรังสีเข้าไปและในเช้าวันรุ่งขึ้นให้มาถ่ายภาพรังสีไว้ แล้วรับประทานอาหารเช้าที่โรงพยาบาล หลังจากนั้น เมื่อถ่ายอุจจาระแล้ว ถ่ายภาพรังสีอีกครั้ง พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยสามารถขับถ่ายสารกัมมันตภาพรังสีออกจาก rectosigmoid (colorectal emptying during defecation) ได้เพียงร้อยละ 44 เทียบกับร้อยละ 100 ในกลุ่มควบคุม สำหรับการลำเลียงผ่านไปในแต่ละส่วน (transport within the colorectal during defecation) นั้น พบว่าค่าเฉลี่ย (mean antegrade transport) ในกลุ่มควบคุมน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 82 เทียบกับร้อยละ 27 $p < 0.001$)

1.3 ผลต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่

การศึกษาเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บต่อไขสันหลัง ทำโดย Fajardo และคณะ¹⁰ วิธีการคือการใช้สายวัดการเคลื่อนไหว (manometry catheter) ติดในลำไส้ใหญ่ตั้งแต่ splenic flexure ลงมาทางกัน 10 ซม. โดยส่องกล้องลำไส้ใหญ่และใช้ fluoroscopy เป็นตัวช่วยวางตำแหน่ง วันรุ่งขึ้นให้รับประทานอาหารเช้าในเวลา 08.00 น. จากนั้นศึกษาการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ 2 ระยะ คือ ระยะพัก (resting phase) และระยะการตอบสนองต่อการรับประทานอาหาร (food phase) (หลังรับประทานอาหารเช้า 1 ชั่วโมง) เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลังกับกลุ่มควบคุม โดยวิเคราะห์ผลออกมาใน 2 รูปแบบ คือ 1) colonic pressure activity ซึ่งทำการวัดออกมาในรูปแบบ motility index, mean amplitude, number of wave และ percent activity 2) visual analysis wave motor pattern ซึ่งประกอบด้วย 3 ลักษณะ ได้แก่ propagating wave, simultaneous wave และ retrograde wave

พบว่า baseline colonic pressure activity ในกลุ่มผู้ป่วยมีค่าน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมไปถึงในช่วงรับประทานอาหารเช้าก็ให้ผลเช่นเดียวกัน สำหรับการตอบสนองหลังรับประทานอาหารเช้า พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยนั้นมีการตอบสนองเฉพาะส่วน descending colon แต่ไม่มีการตอบสนองในส่วน rectosigmoid colon

2. ผลต่อการขับถ่าย (defecation)

จากการวัดการทำงานของหูรูดและทวารหนัก (anorectal manometry)¹¹ ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลัง 37 ราย พบว่า rectal compliance รวมไปถึงแรงดันหูรูดขณะพัก มีค่าต่ำกว่าค่าปกติ ถ้าจำแนกในรายละเอียดจะพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี incomplete injury จะมี rectal sensation มากกว่ากลุ่มที่มี complete injury

การรักษาภาวะท้องผูกในผู้ป่วยที่ได้รับการบาดเจ็บที่ไขสันหลัง

แบ่งใหญ่ๆ ออกเป็น 3 ประการ ได้แก่ การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological) การรักษาโดยใช้ยา (pharmacological) และการรักษาโดยการผ่าตัด (surgery)

1. การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological)

มีหลายวิธี ได้แก่

1.1 การปรับเปลี่ยนเรื่องอาหาร น้ำดื่ม รวมไปถึงการทำตารางการเข้าห้องน้ำ เป็นวิธีที่ดีและได้ผล โดยใช้ลักษณะเป็นขั้นบันได มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลังพบว่าสามารถช่วยลด transit time และช่วยเพิ่มความถี่ในการบีบตัวของลำไส้^{12,13}

1.2 การกระตุ้นด้วยการใช้นิ้ว (digital rectal stimulation) จากการศึกษพบว่าหลังจากใช้นิ้วกระตุ้นทวารหนัก 5 รอบ รอบละ 1 นาที โดยเว้นระยะ 2 นาที สามารถเพิ่มได้ทั้งความถี่ในการบีบตัวของลำไส้ ความแรงของการบีบตัว รวมไปถึงกระตุ้นการถ่ายออกมาได้เร็วขึ้นด้วย¹⁴

1.3 การนวดท้อง (abdominal massage) จากการศึกษพบว่าสามารถลด gastrointestinal transit time ได้ โดยวิธีการนวดจะเป็นการนวดกดลึกเริ่มตั้งแต่ลำไส้ใหญ่ส่วนต้น (cecum) ไปตลอดความยาวของลำไส้ใหญ่จนถึงไส้ตรง โดยใช้เวลาการนวดอย่างน้อย 15 นาที และใช้นิ้วกระตุ้นทวารหนักร่วมด้วย¹⁵

1.4 การสวนล้างลำไส้ (irrigation technique) โดยการใช้น้ำสวนล้างผ่านระบบ peristeen anal irrigation วิธีการสวนล้างเริ่มจากการใส่ rectal cath-

eter เข้าไปทางทวารหนักแล้วเป่าบอลลูนให้ขยายออก จากนั้นค่อยๆ ใส่น้ำเข้าไป แล้วจึงค่อยลดบอลลูนให้ถ่างออกได้ พบว่าการทำวิธีนี้สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้มาก^{16,17}

1.5 Functional electrical and magnetic stimulation of skeletal muscles เป็นการกระตุ้นกล้ามเนื้อหน้าท้อง มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่กล้ามเนื้อหน้าท้องไม่มีแรงเนื่องจากรอยโรคที่ไขสันหลังเป็นแบบสมบูรณ์ (complete injury) และอยู่เหนือระดับ T10 โดยการกระตุ้นจะทำผ่าน electrode ที่ติดไว้บริเวณกล้ามเนื้อ external oblique และ rectus abdominis หลังจากมีการกระตุ้นด้วยความถี่ 25-40 Hz เป็นเวลา 6 วินาที สลับพัก 6 วินาที ต่อเนื่องรวม 25 นาที พบว่าทำให้ colonic transit time เร็วขึ้นในส่วน ascending, transverse และ descending colon แต่ไม่มีผลต่อ rectosigmoid colon¹⁸

2. การรักษาโดยการให้ยา (pharmacological)

โดยทั่วไปการรักษาภาวะท้องผูกในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลัง โดยการใช้ยาจะเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกมาก ซึ่งอาการมักไม่ดีขึ้นหลังจากใช้วิธีไม่ใช้ยาดังกล่าวข้างต้นแล้ว และยาที่ใช้ก็คือยาระบายทั่วไป

ยาที่ได้มีการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือยาในกลุ่ม prokinetic drugs เช่น cisapride, prucalopride และ neostigmine รวมถึงยาที่ใช้เหน็บทางทวารหนัก (suppositories)

2.1 Prokinetic drugs

Cisapride เป็นยาที่มีการศึกษามากในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีงานวิจัยแบบ randomized, controlled trial (RCT)¹⁹⁻²¹ แสดงให้เห็นว่า cisapride สามารถลด colonic transit time ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลังได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในปัจจุบัน ยานี้ถูกถอนออกจากตลาดเนื่องจากผลข้างเคียงต่อหัวใจ

Prucalopride มีคุณสมบัติเป็น highly selective serotonin receptor agonist จากงานวิจัยแบบ RCT²² พบว่ายานี้ช่วยเพิ่ม stool frequency ทำให้ stool consistency ดีขึ้น และลด gastrointestinal transit time ลงด้วย แต่ยังคงพบปัญหาเรื่องผลข้างเคียงอยู่ โดยถ้าใช้ปริมาณยา 1 mg อาการเริ่มดีขึ้นแต่



ยังไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถ้าใช้ปริมาณยา 2 mg อาการต่างๆ จะดีขึ้นกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบผู้ป่วยมีอาการปวดท้องปานกลางถึงรุนแรงได้ครึ่งหนึ่ง (โดยร้อยละ 50 ของผู้ที่ปวดท้องปานกลางถึงรุนแรงต้องหยุดยา)

Neostigmine มีการทำ RCT²³ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งให้ยาหลอก (normal saline) กลุ่มหนึ่งให้ neostigmine อย่างเดียว และอีกกลุ่มหนึ่งให้ neostigmine ร่วมกับ glycoporate (selective anticholinergic agent) เพื่อช่วยลดผลข้างเคียงเรื่องหัวใจพบว่ากลุ่มที่ได้ยานั้นอาการท้องผูกดีขึ้นมากสามารถลดระยะเวลาตั้งแต่ให้ยาจนถ่ายอุจจาระออกได้ (mean time to evacuation) เมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) ไม่ว่าจะได้รับหรือไม่ได้รับยา glycoporate ร่วมด้วยก็ตาม

2.2 ยาเหน็บทวาร (suppositories)

ออกฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของลำไส้ใหญ่ มักนิยมใช้รักษาอาการท้องผูกในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่ไขสันหลัง ยาที่มีใช้ ได้แก่ glycerine ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้นทวารหนักเฉพาะที่และช่วยหล่อลื่น และยาชนิดอื่นคือ bisacodyl ซึ่งออกฤทธิ์โดยตรงต่อผนังลำไส้ใหญ่ ช่วยกระตุ้นให้มีการบีบตัวได้ตลอดลำไส้ใหญ่ โดยรูปแบบของยาจะผสมกับ HVB (hydrogenated vegetable oil-based bisacodyl) หรือ PEG (polyethylene glycol-based bisacodyl) แต่พบว่าประสิทธิผลของกลุ่ม PEG base ดีกว่า^{24,25}

3. การรักษาโดยการผ่าตัด (surgery)

เนื่องจากการรักษาโดยไม่ใช้ยาและการใช้ยาได้ผลเพียงประมาณร้อยละ 70 จึงมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งซึ่งการรักษาด้วยยาได้ผลไม่ดี การผ่าตัดจึงเข้ามามีบทบาท ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้ในผู้ป่วยที่ท้องผูกมาก ไม่สามารถถ่ายออกได้โดยวิธีต่างๆ ข้างต้น การรักษามี 3 วิธี ได้แก่

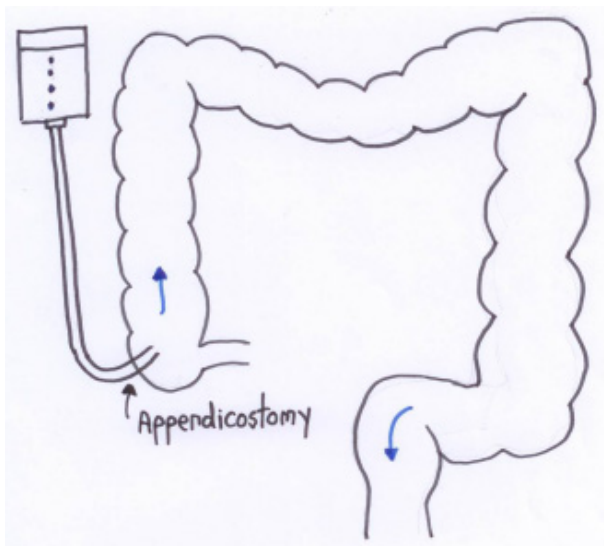
3.1 การฝังเครื่องกระตุ้น (implantation of electrical stimulant systems)

การฝังเครื่องกระตุ้นรากประสาท (sacral anterior root stimulation)

ซึ่งจะฝังเข้าไปที่บริเวณรากประสาทส่วน S2, S3 หรือ S4 ด้านใดด้านหนึ่ง จากนั้นกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากำลังอ่อน 0.5 ถึง 3 โวลต์ ที่ความถี่ 15 เฮิรซ์ จะทำให้เกิดผลโดยตรงต่อกล้ามเนื้อของกระเพาะปัสสาวะ (bladder muscle) ทูรูดท่อปัสสาวะ (urethral sphincter) และทูรูดทวารหนัก (anal sphincter) โดยผ่านทาง motor nerve แต่ต่อมาพบว่าการออกฤทธิ์ส่งผลเชิงซ้อน โดยออกฤทธิ์กับทั้ง motor, sensory รวมไปถึง autonomic system²⁶ วิธีนี้ทำให้การเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ดีขึ้น เพิ่มการบีบตัวของลำไส้ใหญ่ รวมถึงทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นด้วย^{27,28}

3.2 ผ่าตัดเปิดถ่ายทางหน้าท้อง (colostomy)

ในผู้ป่วยที่ท้องผูกมาก การผ่าตัดเปิดถ่ายทางหน้าท้องสามารถช่วยให้อุณหภูมิชีวิตดีขึ้น และเคยมีการศึกษาพบว่าลดปัญหาเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารและลดอัตราการนอนโรงพยาบาล^{29,30} วิธีนี้จะใช้เมื่อรักษาด้วยวิธีการข้างต้นแล้วไม่ดีขึ้นนอกจากนี้ยังได้ผลดีในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาอื่นที่เกิดจากการบาดเจ็บที่ไขสันหลัง เช่น เกิดแผลกดทับลึก ติดเชื้อใกล้บริเวณทวารหนัก เป็นต้น



ภาพที่ 1 The Malone Antegrade Continence Enema and the Enema Continence (MACE)



3.3 การสวนล้างลำไส้โดยการผ่าตัด The Malone Antegrade Continence Enema and the Enema Continence (MACE)

เป็นการผ่าตัดเปิดช่องทางเชื่อมต่อกับไส้ติ่ง โดยทำเป็นรูท่อต่อออกมาในลักษณะลิ้นเปิดปิดได้ เรียกปลายกระเปาะว่า appendicostomy กันการรั่วซึม (ภาพที่ 1) ใช้เป็นตำแหน่งสำหรับใส่ catheter เข้าไปเพื่อสวนล้างลำไส้ โดยหลังจากใส่ น้ำเกลือสวนล้างเข้าไปจะกระตุ้นให้มีการบีบตัวของลำไส้ใหญ่ด้วย ซึ่งสามารถทำให้ถ่ายออกทางทวารหนักได้ทั้งหมด³¹

เอกสารอ้างอิง

1. Ebert E. Gastrointestinal Involvement in Spinal Cord Injury: a Clinical perspective. J Gastrointestin Liver Dis. 2012;21:75-82.
2. Lynch AC, Frizelle FA. Colorectal motility and defecation after spinal cord injury in humans. Prog Brain Res. 2006;152:335-43.
3. Lynch AC, Wong C, Anthony A, Dobbs BR, Frizelle FA. Bowel dysfunction following spinal cord injury: a description of bowel function in a spinal cord-injured population and comparison with age and gender matched controls. Spinal Cord. 2000;38:717-23.
4. Ng C, Prott G, Rutkowski S, Li Y, Hansen R, Kellow J, et al. Gastrointestinal symptoms in spinal cord injury: relationships with level of injury and psychologic factors. Dis Colon Rectum. 2005;48:1562-8.
5. DeLooze D, Van Laere M, De Muynck M, Beke R, Elewaut A. Constipation and other chronic gastrointestinal problems in spinal cord injury patients. Spinal Cord. 1998;36:63-6.
6. MacDonagh R, Sun WM, Thomas DG, Smallwood R, Read NW. Anorectal function in patients with complete supraconal spinal cord lesions. Gut. 1992;33:1532-8.
7. Krogh K, Mosdal C, Gregersen H, Laurberg S. Rectal wall properties in patients with acute and chronic spinal cord lesions. Dis Colon Rectum. 2002;45:641-9.



8. Krogh K, Mosdal C, Laurberg S. Gastrointestinal and segmental colonic transit times in patients with acute and chronic spinal cord lesions. *Spinal Cord*. 2000;38:615-21.
9. Krogh K, Olsen N, Christensen P, Madsen JL, Laurberg S. Colorectal transport during defecation in patients with lesions of the sacral spinal cord. *Neurogastroenterol Motil*. 2003;15:25-31.
10. Fajardo NR, Pasillao RV, Modeste-Duncan R, Creasey G, Bauman WA, Korsten MA. Decreased colonic motility in persons with chronic spinal cord injury. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:128-34.
11. Lynch AC, Anthony A, Dobbs BR, Frizelle FA. Anorectal physiology following spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2000;38:573-80.
12. Badiali D, Bracci F, Castellano V, Corazziari E, Fuoco U, Habib FI, et al. Sequential treatment of chronic constipation in paraplegic subjects. *Spinal Cord*. 1997;35:116-20.
13. Correa GI, Rotter KP. Clinical evaluation and management of neurologic bowel after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2000;38:301-8.
14. Korsten M, Singal AK, Monga A, Chaparala G, Khan AM, Palmon R, et al. Anorectal stimulation causes increased colonic motor activity in subjects with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2007;30:31-5.
15. Ayas S, Leblebici B, Sozay S, Bayramoglu M, Niron EA. The effect of abdominal massage on bowel function in patients with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85:951-5.
16. Christensen P, Bazzocchi G, Coggrave M, Abel R, Hultling C, Krogh K, et al. A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel management in spinal cord-injured patients. *Gastroenterology*. 2006;131:738-47.
17. Christensen P, Bazzocchi G, Coggrave M, Abel R, Hultling C, Krogh K, et al. Outcome of transanal irrigation for bowel dysfunction in patients with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2008;31:560-67.
18. Hascakova-Bartova R, Dinant J-F, Parent A, Ventura M. Neuromuscular electrical stimulation of completely paralyzed abdominal muscles in spinal cord-in-



- jured patients: a pilot study. *Spinal Cord*. 2008;46:445-50.
19. Rajendran SK, Reiser JR, Bauman W, Zhang RL, Gordon SK, Korsten MA. Gastrointestinal transit after spinal cord injury: effect of cisapride. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1614-7.
 20. Geders JM, Gaing A, Bauman WA, Korsten MA. The effect of cisapride on segmental colonic transit time in patients with spinal cord injury. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:285-9.
 21. De Both PSM, de Groot GH, Slotman HR. Effects of cisapride on constipation in paraplegic patients: a placebo-controlled randomized double-blind cross-over study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1992;4:1013-7.
 22. Krogh K, Jensen MB, Gandrup P, Laurberg S, Nilsson J, Kerstens R, et al. Efficacy and tolerability of prucalopride in patients with constipation due to spinal cord injury. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:431-6.
 23. Korsten MA, Rosman AS, Ng A, Cavusoglu E, Spungen AM, Radulovic M, et al. Infusion of neostigmine-glycopyrrolate for bowel evacuation in persons with spinal cord injury. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1560-5.
 24. House JG, Steins SA. Pharmacologically initiated defecation for persons with spinal cord injury: effectiveness of three agents. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78:1062-5.
 25. Steins SA, Luttrell W, Binard JE. Polyethylene glycol versus vegetable oil based bisacodyl suppositories to initiate side-lying bowel care: A clinical trial in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1998;36:777-81.
 26. Norderval S, Rydningen M, Lindsetmo RO, Lein D, Vonon B. Sacral nerve stimulation. *Tidsskr Nor Legeforen*. 2011;131:1190-3.
 27. Chia YW, Lee TKY, Kour NW, Tung KH, Tan ES. Microchip implants on the anterior sacral roots in patients with spinal trauma: Dose it improve bowel function? *Dis Colon Rectum*. 1996;39:690-4.
 28. Gstadtner K, Rosen H, Hufgard, Mark R, Scheri K. Sacral nerve stimulation as an option for the treatment of faecal incontinence in patients suffering from cauda equine syndrome. *Spinal Cord*. 2008;46:644-7.



29. Rosito O, Nino-Murcia M, Wolfe VA, Kiratli BJ, Perakash I. The effects of colostomy on the quality of life in patients with spinal cord injury: a retrospective analysis. *J Spinal Cord Med.* 2002;25:174-83.
30. Munck J, Simoens Ch, Thill V, Smets D, Debergh N, Fievet F, et al. Intestinal stoma in patients with spinal cord injury: a retrospective study of 23 patients. *Hepatogastroenterology.* 2008;55:2125-9.
31. Christensen P, Kvitzau B, Krogh K, Buntzen S, Laurberg S. Neurologic colorectal dysfunction use of new antegrade and retrograde wash-out method. *Spinal Cord.* 2000;38:255-61.

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้าขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพของ “สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย”
โดยรับรองว่าจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและระเบียบของสมาคมฯทุกประการ รายละเอียดของข้าพเจ้ามีดังนี้

กรุณาเขียนด้วยตัวบรรจง [] นายแพทย์ [] แพทย์หญิง

1. ชื่อ-สกุล
First Name / Last Name
ตำแหน่งทางวิชาการ
เกิดวันที่ เดือน พ.ศ. เชื้อชาติ สัญชาติ
คุณวุฒิ
2. ท่านปฏิบัติงานด้านโรคระบบทางเดินอาหาร
[] น้อยกว่า 50% ของเวลาทำงาน [] มากกว่า 50% ของเวลาทำงาน
3. ที่อยู่ปัจจุบัน (ที่สามารถติดต่อและส่งจดหมายถึงได้) บ้านเลขที่ ตรอก/ซอย ถนน
ตำบล/แขวง อำเภอ/เขต จังหวัด รหัสไปรษณีย์
โทรศัพท์
4. ที่ทำงาน
โทรศัพท์ โทรสาร
5. การติดต่อทางไปรษณีย์ กรุณาส่งไปที่ [] บ้าน [] ที่ทำงาน
6. ผู้รับรองในการสมัครสมาชิกของสมาคมฯครั้งนี้ คือ
1)
2)

การสมัครสมาชิกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

1. ใบสมัครสมาชิกฯ
2. ค่าสมัครสมาชิกฯ จำนวน 1,000 บาท (ตลอดชีพ)

สถานที่รับสมัคร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ตึกผะอบ ชั้น 1 สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร

โรงพยาบาลศิริราช บางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700 โทร 02-4197281-2 โทรสาร 02-4115013

หมายเหตุ: ในการสมัครสมาชิกจะสมบูรณ์ต่อได้ผ่านมติที่ประชุมของกรรมการสมาคมฯแล้วเท่านั้น

พร้อมกันนี้ ข้าพเจ้าได้ชำระเงินเป็นค่าสมัครสมาชิกตลอดชีพแล้ว เป็นเงิน 1,000.00 บาท (=หนึ่งพันบาทถ้วน=)

ซึ่งข้าพเจ้า

ได้ชำระเป็น [] เงินสด [] เช็คธนาคาร สาขา เลขที่ ลงวันที่

ลงชื่อ

(.....)