

A 69-year-old woman with acute diarrhea

ณัฐพร อรเศรษฐวนิชย์
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)

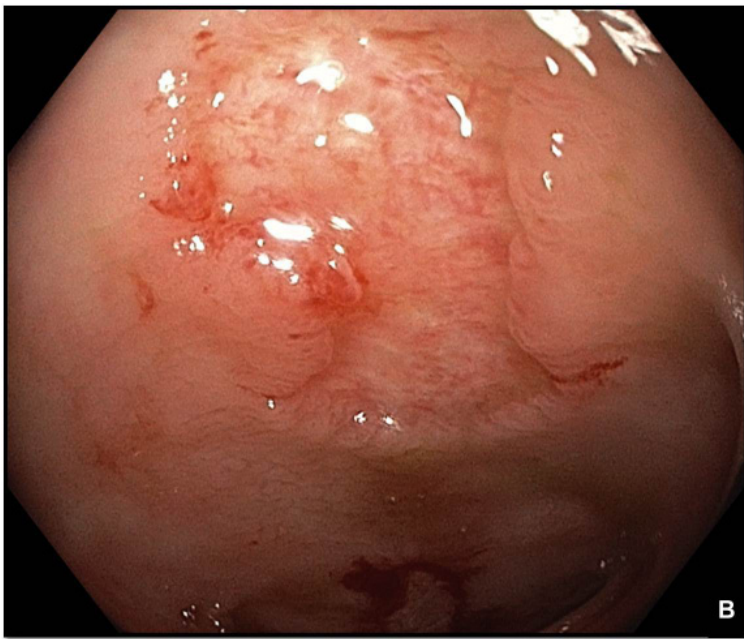
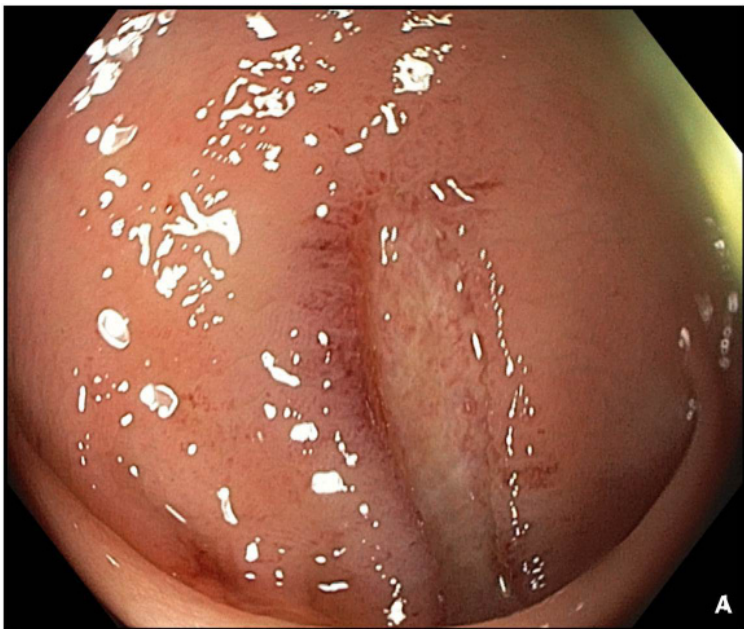
ผู้ป่วยจึงได้รับการส่องกล้องทางลำไส้ใหญ่เพื่อตรวจหาความผิดปกติเพิ่มเติม โดยพบ diffuse swelling mucosa ตลอด rectum และ sigmoid colon และพบ multiple clean-based ulcers ซึ่งมีขอบเขตชัดเจน ขนาดต่างๆ กัน (0.5-2.5 cm) ที่ตำแหน่ง 20-40 cm จาก anal verge โดยแผลที่มีขนาดใหญ่ที่สุด (1.5x2.5 cm) อยู่ที่ตำแหน่ง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

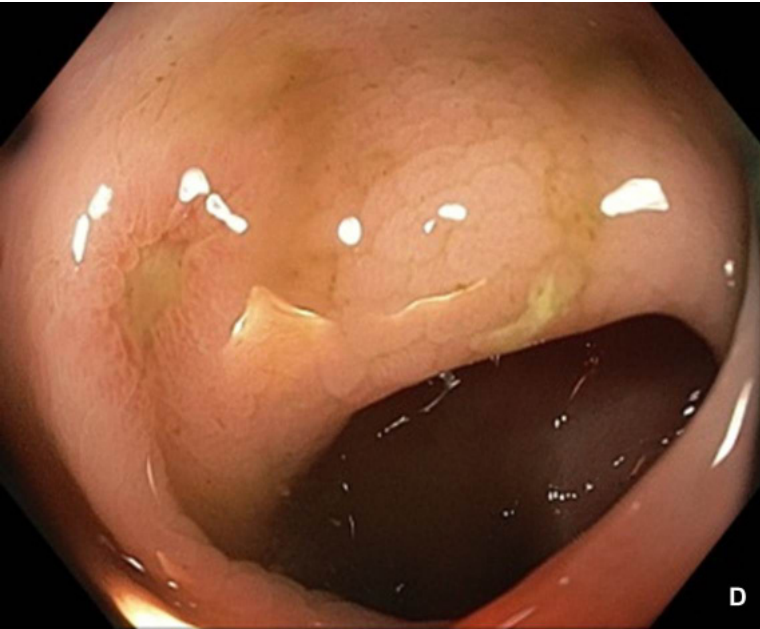
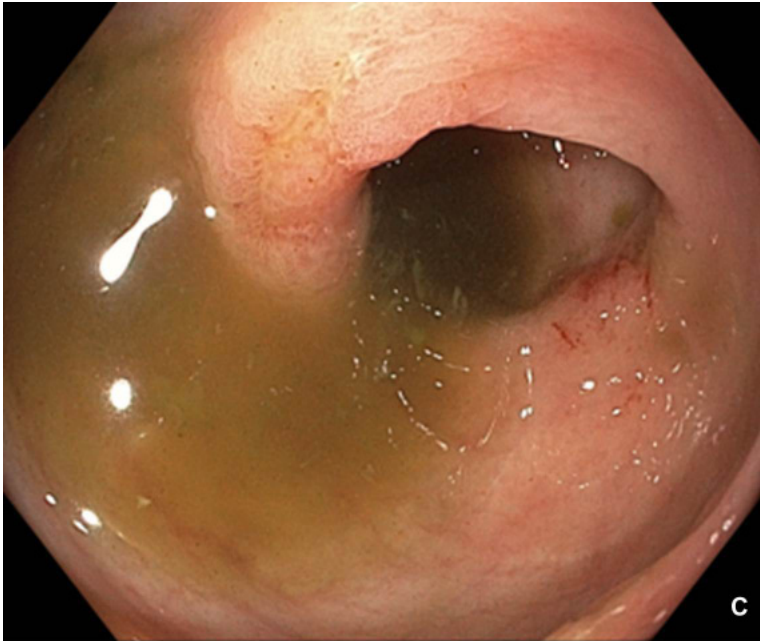
ได้ทำการตัดชิ้นเนื้อบริเวณขอบแผลเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา พบ hyperplastic crypts and congested vessels in the edematous lamina propria ร่วมกับพบ mild chronic inflammatory lamina propria โดยไม่พบ vasculitis และไม่พบ organism ใดๆ จึงวินิจฉัยเป็น organized (healed) colitis. (ภาพที่ 3)

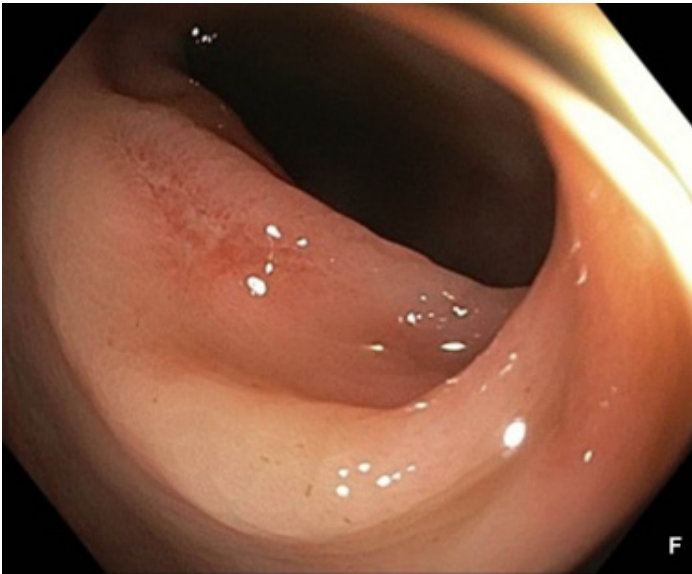
เนื่องจากได้ตัดสาเหตุอื่นได้แก่ infection และ antibiotic ออกแล้ว acute diarrhea ในผู้ป่วยรายนี้น่าจะเกิดจาก drug-induced มากที่สุด ซึ่งผู้ป่วยมีประวัติรับประทานยา sulindac (อยู่ในกลุ่ม NSAIDs) มานาน 2 สัปดาห์ก่อนเริ่มมีอาการท้องเสีย ส่วนเรื่องใช้ต่างๆ น่าจะอธิบายได้จากภาวะ inflammation จาก gen-



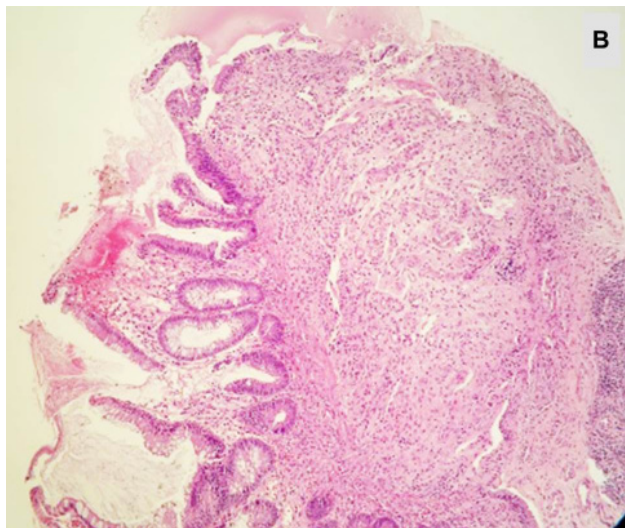
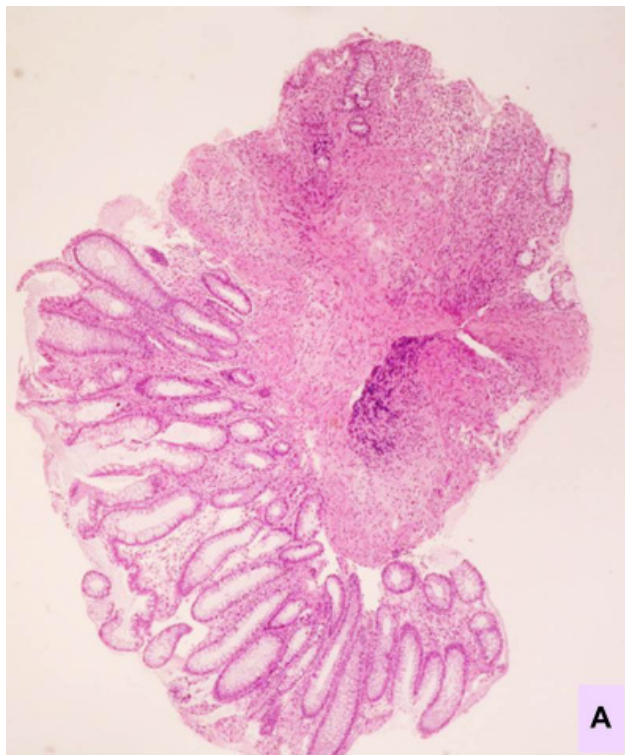
ภาพที่ 1 Plain abdomen supine (A) and upright (B) position showed generalized small bowel dilatation

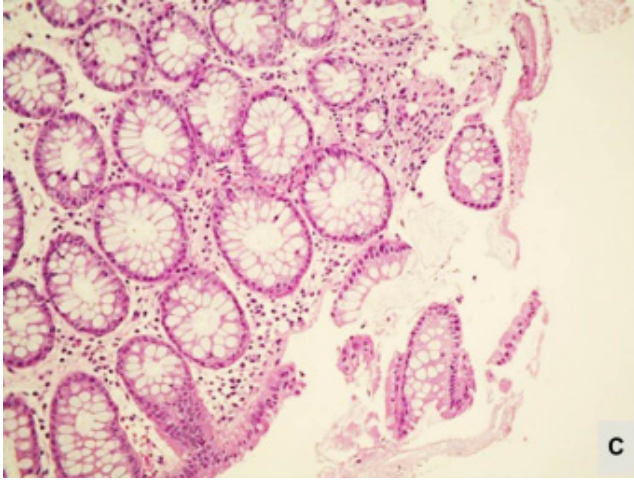






ภาพที่ 2 (A-F) Colonoscopy demonstrated diffuse swelling mucosa along the rectum and sigmoid colon. There were multiple clean-based ulcers with well-defined border, varying in size (0.5–2.5 cm) at 20–40 cm from anal verge.





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 ในหลายปีที่ผ่านมาได้มีการใช้ wireless capsule endoscopy และ double-balloon enteroscopy (DBE) ในการตรวจพยาธิสภาพที่ลำไส้เล็ก พยาธิสภาพที่พบใน NSAID enteropathy ซึ่งได้แก่ multiple ulcers และ erosions นั้นสามารถพบได้ในสาเหตุอื่นๆ ด้วย และการตรวจทางพยาธิวิทยาที่ไม่สามารถบอกลำไส้เล็กได้ชัดเจน 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 ดีขึ้นหลังจากหยุดยา NSAIDs (ยกเว้น diaphragm disease)
- 4) exclude สาเหตุอื่น (เช่น malignant tumor, IBD และ infectious disease)

จากการศึกษาของ Hayashi โดยใช้ DBE พบว่า ผู้ป่วย 16 ใน 18 รายมีแผล ซึ่งส่วนใหญ่มีหลายแผลและรูปร่างแผลแตกต่างกันไป 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 ประวัติการใช้ยา 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 การหยุดยากลุ่ม 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.