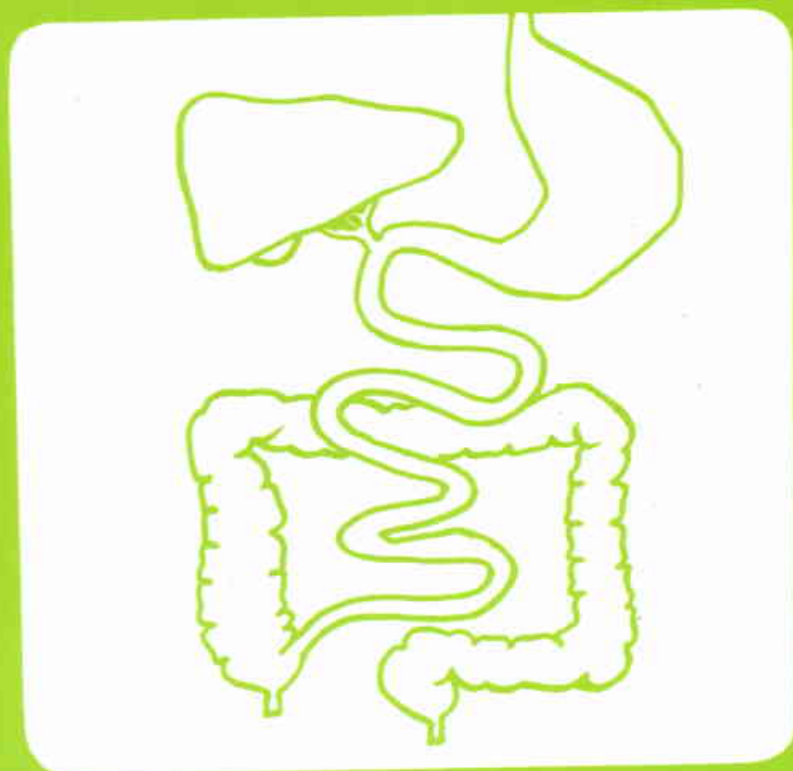


จุดสาร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหาร
แห่งประเทศไทย

ปีที่ 5 ฉบับที่ 17 มกราคม 2540 ISSN 0857-6351



จุดสารสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
ปีที่ 5 ฉบับที่ 17 มกราคม 2540

สารบัญ

หน้า

รายนามคณะกรรมการอำนวยการ

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย 4

สารจากนายกสมาคมฯ 9

รายงานการประชุมคณะกรรมการอำนวยการ

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยครั้งที่ 8/2539 21

Interesting Topic Review

Liver in Anesthesia and Surgery I 27

Ascites and SBP 55

The Natural History of Hepatitis C:

Viral Load and Severity of Liver Disease 67

Wilson's Disease 87

ปฏิทินประชุมวิชาการ 111

บรรณาธิการแถลง 113

**รายนามคณะกรรมการอำนวยการ
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
วาระ 2538-2540**

1. นายกสมาคมฯ	นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์
2. อุปนายก	พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล
3. เลขาธิการ	นพ.อุดม	คชินทร
4. เภรัญญิก	นพ.ประวิทย์	เลิศวีระศิริกุล
5. ปฏิคม	พ.อ.นพ.สุรพล	ชื่นรัตนกุล
6. ประธานฝ่ายวิเทศสัมพันธ์	นพ.นุสนธิ์	กัลดเจริญ
7. ประธานฝ่ายวิจัย	นพ.พิศาล	ไม้เรียง
8. ประธานฝ่ายวิชาการ	พญ.วโรชา	มหาชัย
9. ประธานฝ่ายโรคตับ	นพ.เต็มชัย	ไชยнуวัต
10. ประธานฝ่ายเอ็นโดสโคปีย์	นพ.ไพโรจน์	เหลือองโรจนกุล
11. ประธานฝ่ายวารสาร	นพ.สิน	อนุราษฎร์
12. ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา	นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์
13. กรรมการกลาง	นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์
14. กรรมการกลาง	พญ.เกษร	วัชระพงศ์
15. กรรมการกลาง	นพ.ชาญวิทย์	ตันติพิพัฒน์
16. กรรมการกลาง	พญ.ชุติมา	ประมูลสินทรัพย์
17. กรรมการกลาง	นพ.ทองดี	ชัยพานิช
18. กรรมการกลาง	นพ.ปัญญา	โอวาทสารพร
19. กรรมการกลาง	นพ.พงษ์พีระ	สุวรรณกุล
20. กรรมการกลาง	น.อ.นพ.ไพฑูรย์	จ้วงพานิช

21. กรรมการกลาง
22. กรรมการกลาง
23. กรรมการกลาง
24. กรรมการกลาง
25. กรรมการกลาง
26. กรรมการกลาง
27. กรรมการกลาง
28. ที่ปรึกษา
29. ที่ปรึกษา
30. ที่ปรึกษา
31. ที่ปรึกษา
32. ที่ปรึกษา
33. ที่ปรึกษา

นพ.มานิต	ลีโทชวลิต
พ.ต.อ.นพ.วรพันธุ์	เสาวรส
นพ.วีกิจ	วีรานูวัตต์
พญ.วีณา	วงศ์พานิช
นพ.สวัสดิ์	ฟองวัฒนานนท์
นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์
พ.ท.นพ.อนุชิต	จุฑะพุทธิ
นพ.จินดา	สุวรรณรักษ์
พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา
นพ.สมหมาย	วิไลรัตน์
นพ.สังพันธ์	อิสรเสนา
พล.อ.ต.นพ.สุจินต์	จารุจินดา
นพ.สุชา	คุระทอง

รายนามคณะกรรมการฝ่ายต่างๆของ สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

รายนามคณะกรรมการฝ่ายวิชาการ

1. พญ.วโรชา	มหาชัย	ประธาน
2. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	อนุกรรมการ
3. พญ.ชุตินา	ประมูลสินทรัพย์	อนุกรรมการ
4. นพ.บัญญัติ	โอวาทสารพร	อนุกรรมการ
5. พญ.บุษบา	วิวัฒน์เวคิน	อนุกรรมการ
6. นพ.ไพโรจน์	เหลื่องโรจนกุล	อนุกรรมการ
7. พ.ท.นพ.อนุชิต	จู่ทะพุทธิ	อนุกรรมการ

รายนามคณะกรรมการฝ่ายวิจัย

1. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ประธาน
2. นพ.องอาจ	ไพรสถทรงกูร	อนุกรรมการ
3. นพ.บัญญัติ	โอวาทสารพร	อนุกรรมการ
4. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	อนุกรรมการ
5. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	อนุกรรมการ
6. นพ.สิริวัฒน์	อนันต์พันธุ์พงศ์	อนุกรรมการ
7. นพ.สมพนธ์	บุญยุคปต์	ที่ปรึกษา
8. นพ.เกรียงไกร	อัศวรงค์	ที่ปรึกษา
9. นพ.สิน	อนุราษฎร์	ที่ปรึกษา

รายนามคณะกรรมการฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา

1. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ประธาน
2. นพ.สัจพันธ์	อิศรเสนา	อนุกรรมการ
3. นพ.อุดม	คชินทร	อนุกรรมการ
4. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	อนุกรรมการ
5. พ.ต.อ.นพ.วรพันธุ์	เสาวรส	อนุกรรมการ
6. นพ.มานิต	ลีโทชวลิต	อนุกรรมการ
7. พ.อ.นพ.สุรพล	ซีนรัตน์กุล	อนุกรรมการ
8. นพ.สุรพล	สุรางค์ศรีรัฐ	อนุกรรมการ
9. นพ.นุสนธิ์	กัลต์เจริญ	อนุกรรมการ
10. นพ.ประวิทย์	เลิศวีระศิริกุล	อนุกรรมการ
11. นพ.สิริวัฒน์	อนันต์พันธุ์พงศ์	อนุกรรมการ
12. พญ.ภาวิณี	สุวรรณกุล	อนุกรรมการ
13. นพ.พงษ์พีระ	สุวรรณกุล	อนุกรรมการ
14. พญ.นฤมล	ศรีสุพรรณ ฮาร์โกรฟ	อนุกรรมการ
15. พญ.เกษร	วัชรพงษ์	อนุกรรมการ

รายนามคณะกรรมการฝ่ายการศึกษาหลังปริญญาเพิ่มเติม

1. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
2. นพ.เต็มชัย	ไชยनुวัตติ	ที่ปรึกษา
3. นพ.สิน	อนุราษฎร์	ที่ปรึกษา
4. นพ.อนุชิต	จู่ทะพุทธิ	อนุกรรมการ
5. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	อนุกรรมการ
6. นพ.บัญญัติ	โอวาทสารพร	อนุกรรมการ

รายนามคณะกรรมการฝ่ายวารสาร

1. นพ.สิน	อนุราชภร	ประธาน
2. นพ.ไพโรจน์	เหลื่องโรจนกุล	อนุกรรมการ
3. นพ.สิริวัฒน์	อนันต์พันธุ์พงศ์	อนุกรรมการ
4. นพ.เติมชัย	ไชยนิติ	อนุกรรมการ
5. นพ.วีระศักดิ์	ว่องไพฑูรย์	อนุกรรมการ
6. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	อนุกรรมการ
7. นพ.บัญชา	โอวาทพารพ	อนุกรรมการ
8. นพ.นุสนธิ์	กลัดเจริญ	อนุกรรมการ
9. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	อนุกรรมการ
10. พญ.วโรชา	มหาชัย	อนุกรรมการ
11. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	อนุกรรมการ
12. นพ.สุชา	คุระทอง	อนุกรรมการ
13. พ.อ.นพ.สุรพล	ชินรัตน์กุล	อนุกรรมการ
14. นพ.สุริยะ	จักกะพาก	อนุกรรมการ
15. พ.ท.นพ.อนุชิต	จุฑะพุทธิ	อนุกรรมการ
16. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	อนุกรรมการ
17. นพ.ทองดี	ชัยพานิช	อนุกรรมการ

สารจากนายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

เรียน ท่านสมาชิกและเพื่อนแพทย์ที่เคารพรัก

จุลสารฉบับนี้เป็นฉบับสุดท้ายของคณะกรรมการอำนวยการสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยชุดนี้ และเป็นฉบับสุดท้ายของผมด้วยในฐานะนายก ระยะเวลา 2 ปีได้ผ่านไปเร็วมาก คงจะเป็นเพราะผมมีความสุข - enjoy - กับงานมาก ไม่มีความรู้สึกว่า stress หนักใจ ลำบากใจ แต่ประการใด ทั้งนี้เพราะทุกๆ ท่าน ตั้งแต่เจ้าหน้าที่สมาคมฯ (ซึ่งขณะนี้ มี 3 คน) ท่านกรรมการ ท่านที่ปรึกษา แพทย์สมาชิก เพื่อนแพทย์ ครอบครัวของพวกเขา บริษัทฯ และเจ้าหน้าที่ทั้งหลายได้กรุณาให้ความร่วมมืออย่างดียิ่งในทุกกิจกรรมของสมาคมฯ คงไม่มีช่วงเวลาใดที่สมาคมฯ ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทฯ เช่นนี้ บริษัทฯ ได้กรุณาให้การสนับสนุนทุกอย่าง เช่น sponsor แพทย์ไปร่วมประชุมในประเทศไทย และต่างประเทศ ออก booth ทำจุลสาร วารสาร sponsor การประชุม กลางปี ประจำปี หนังสือ กระเป๋า poster แผ่นพับ การประชุม Interhospital GI Conference วิชาการสัญจร ฯลฯ ผมคิดว่าช่วง 2 ปีที่ผ่านมาได้มีแพทย์ไทยไปร่วมการประชุมต่างประเทศมากที่สุด และไม่ใช่เป็นแพทย์เฉพาะจากกรุงเทพฯ แต่เป็นแพทย์จากต่างจังหวัด รวมทั้งแพทย์ที่ไม่ได้มาจากโรงเรียนแพทย์ด้วย คณะกรรมการอำนวยการทุกท่านก็ได้ให้ความร่วมมืออย่างดียิ่ง ผมมีความภูมิใจมากที่ได้มีโอกาสรับเกียรติเป็นถึงนายกของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยที่มีแต่ความรัก ออบอ้อน ความเป็นน้ำหนึ่งใจเดียวกัน ทุกๆ คนมีความสามัคคีปรองดองกัน

ดีมาก เหมือนพี่เหมือนน้อง พูดอะไรกันง่าย ชอบพระคุณมากครับสำหรับ
เกียรติอันสูงส่งนี้

2 ปีที่เกือบจะผ่านไป กรรมการชุดนี้ได้ทำอะไรบ้าง ของใหม่ที่เห็น
ได้ชัดคือจุลสารซึ่งออกทุก 2 เดือนและผมคิดว่าเป็นจุดเด่นที่สุด เพราะไป
ทั่วถึงเพื่อนๆ แพทย์ถึง 2,000 ท่านหรือโรงพยาบาล (และกำลังจะเพิ่มเป็น
2,500 ฉบับ) และเพราะเป็นหนังสือที่ให้ข่าวสารของวงการ GI ทั้งในและ
นอกประเทศ ให้นโยบาย ความคิดความอ่านของผมและสมาคมฯ ผม
พยายามให้ทั้งความรู้ ข้อมูลทาง GI และความรู้รอบตัวที่น่าจะเป็นประโยชน์
เพราะผมคิดว่าแพทย์ไม่ควรเก่งทางแพทย์อย่างเดียว ต้องมีความรอบรู้ใน
ชีวิตด้วย เป็นนักวิชาการ นักกีฬา นักพัฒนา นักปราชญ์ นักดนตรี
นักเขียน นักร้อง นักไต่เวที (นักรัก!) ฯลฯ เรามีสมองอยู่แล้ว ควรใช้ให้
เป็นประโยชน์ ในทางที่ถูกที่ควร ที่ผมสอนลูกศิษย์อยู่เสมอคือ เราเกิดมา
โชคดี 3 อย่างอยู่แล้วโดยไม่ใช้ความดีของเราคือ 1) เรามีสมองดีมาแต่เกิด
2) เราไม่พิการ 3) เรามีข้าวกิน ทั้ง 3 อย่างนี้เราโชคดี (congenital ทั้งนั้น!)
แต่ที่จะเป็นเพราะการ กระทำของเราคือ การเป็นคนดี ฉะนั้นถ้าเราทำดีไม่
ได้ก็แย่แล้ว เพราะผมคิดเช่นนี้ผมจึงพยายามทำแต่ความดี(เท่าที่จะทำได้)
คือตอนเป็นเด็ก ยังหาเงินช่วยพ่อแม่ไม่ได้ก็ขยันเรียน เชื่อฟังพ่อแม่ โตขึ้น
ช่วยตัวเองได้แล้วก็พยายามช่วยคนอื่น โดยเฉพาะผู้ที่ด้อยโอกาส ให้มาก
ที่สุดเท่าที่จะทำได้

นอกจากจุลสารก็มีวารสารซึ่งผมก็โชคดีอีก คุณหมอสินกลับจาก
นอกมาพอดี กำลังพิด ถ้ากลับมาเร็วกว่านี้หรือช้ากว่านี้ก็ไม่คลอดในวาระผม
โชคดีสัมผัส่นพอดี และเพราะคุณหมอสินเหมือนกัน เลยได้มีการเกิดขึ้นของ
Motility Club ด้วยการสนับสนุนของบริษัท Janssen มีการประชุมกันทุก 2-
3 เดือน กำลังเขียนตำรากัน มี course เกิดขึ้น ส่งแพทย์ไทยไปนอก

ทุกปีๆ ละ 1 คน เป็นเวลา 2-3 เดือน มี Interhospital GI Conference ทุก 2 เดือน ซึ่งผมคิดว่าดีมาก เพราะเป็น cases ที่ rare มาก อาจไม่พบในชีวิตของการเป็นแพทย์ของแต่ละท่าน หรือเป็น cases ที่พบบ่อยๆ เช่น TB แต่มา present แบบแปลกๆ และยังมี การ review ที่ดีมากจากท่านเจ้าของ case อีกด้วย มีวิชาการสัญจรในปีที่ผ่านมาเกือบ 10 ครั้งได้ ไปพิษณุโลก ลำปาง ชลบุรี นครสวรรค์ สุราษฎร์ธานี พัทธยา โคราช อีสาน (จำไม่ได้ว่า ศรีสะเกษหรือที่ไหน)วิชาการสัญจรเกิดจากการที่ผมมีนโยบายว่า ถ้าแพทย์ที่ต่างจังหวัดต้องการความรู้ในเรื่องใดก็ให้ขอมา สมาคมฯ จะจัดวิทยากรให้ แต่ต้องมีความต้องการจริงๆ เพราะผมก็เห็นใจแพทย์ต่างจังหวัดที่ต้องทำงานหนักมากๆ จนแทบไม่มีเวลาจะมาฟัง และก็มีแพทย์ไม่กี่คนด้วย ฉะนั้นผมจึงไม่อยากเอาความรู้ไปยึดเยียดให้ท่านเหล่านั้น นอกจากท่านต้องขอมาเอง การประชุมประจำปีของสมาคมฯ ที่เชียงราย กลางปีที่ภูเก็ต และชะอำ การประชุมกลางปีและประจำปีของเราได้รับการต้อนรับอย่างอบอุ่นและ อุ่นหนาฝาคั่งจากท่านเจ้าภาพ ท่านสมาชิกเพื่อนแพทย์และบริษัทยา คือมี พวกเราไปมากขึ้นกว่าทุกครั้งที่ผ่านมา เรา break record อยู่เรื่อยๆ จนผมคิดว่าอีกหน่อยเราคงมีแพทย์ไปร่วมประชุมไม่น้อยกว่า RCP ถึงตอนนั้นคงจัดลำบากพิลึก

เราได้จัด endoscopy course ไป 1 ครั้ง(ในวาระของคณะกรรมการชุดนี้) กำลังจะจัด liver meeting ระหว่าง 10-12 กันยายน 2540 จัดให้มีการทำวิจัยในระดับ Fellow, multicentre, จัดติวอาจารย์เกี่ยวกับการฝึกอบรมและสอบ

เราได้ทำอะไรไปมากพอสมควร แต่ก็ยังขาดและไม่สำเร็จอีกหลายอย่างเนื่องจากเวลามีน้อย เช่น Topics in Gastroenterology ผมทำสำเร็จเพียงเล่มเดียว เล่มที่ 2 ยังไม่คลอด วิทยากรยังส่งไม่ครบ คงต้องฝากท่าน

กรรมการชุดต่อไป ผมยังอยากเห็นการตีความเกี่ยวกับเรื่องการฝึกอบรมและ
สอบต่อไปเพื่อให้มีการฝึกอบรมที่ดีที่สุด ทันสมัย โดยต้องปรับปรุงตลอด
เวลา จะได้ออกข้อสอบที่เหมาะสมด้วยและมีวิธีการวัดความรู้ที่ดีได้มาตรฐาน

และที่อยากเห็นมากที่สุดคือความรู้ทางด้าน GI กระจายกันไปทั่ว
ประเทศไทย ที่สำคัญที่สุดคือความรู้ใหม่ๆ เพื่อ diagnosis และ treatment
นอกจากนั้นผมอยากเห็นพวกเราทำการวิจัยให้มากขึ้น ไม่ต้องเป็น basic หรือ
lab. research เป็นเพียง good clinical research ก็พอ เราต้องเริ่ม ค่อยๆ
ไป แต่ต้องทำต่อเนื่อง ผมก็ได้ขอให้บริษัทที่สนใจทางนี้จัดอบรมวิธีการทำ
research บ่อยๆ เช่น Roche, Astra ฯลฯ ซึ่งจัดทำมาแล้ว และคงจะทำ
ต่อไปเกี่ยวกับเรื่องนี้ ผมคิดว่านอกจากจัดการอบรมบ่อยๆ แล้ว รร.แพทย์
ยังควรมี อ. ที่ได้ board และ Ph D อีกมากๆ จะได้สอนลูกศิษย์ได้ดียิ่งขึ้น
ทางด้านวิจัย

แต่ที่สำคัญที่สุดคือ ผมอยากเห็นพวกเรา care care ต่อคนไข้
care ต่อความเก่งของพวกเรา(ตัวเราเอง) care ต่อความเป็นคนดีหรือไม่ดี
ของพวกเราเอง อยากให้สนใจกับคนไข้มากกว่านี้ มองเขาเป็นคน ไม่ใช่เป็น
งานเท่านั้น ไม่ใช่เป็นส่วนหนึ่งของการหากิน

ทำไมผมจึงพูดเช่นนี้ ขณะนี้ผมแน่ใจว่าพวกเรามีความสามารถมาก
เพราะขณะนี้ทางอายุรศาสตร์ก็มีแพทย์ที่มี board med เป็นพันทั้งประเทศ
แล้วยังมี board ศัลยฯ สูติ เด็ก ฯลฯ อีกมากมาย แต่เวลาผมได้ฟังประวัติ
ที่ได้มาจากนสพ, Resident, Fellow ฯลฯ ผมคิดว่าพวกเขายังแย่มาก เช่น
เป็นไข้มา 2 เดือน บอกว่าเป็นหวัด ฯลฯ ผมคิดว่าทุกๆ คนมีความรู้ดีมาก
เพียงแต่ไม่สนใจ ไม่พูดกับคนไข้ ไม่อธิบาย คนไข้เป็นเบาหวาน ความดันสูง
แต่อ้วนปี ถูกละครับ อาจจะเป็นความผิดของคนไข้เอง แต่เราต้องพิจารณา
ตัวเราเองด้วยว่าเราผิดหรือเปล่า ส่วนใหญ่แล้วผมจะโทษตัวเองก่อนๆ ที่จะ

โทษคนอื่น เราอธิบายให้เขาเข้าใจดีพอหรือเปล่า ปล่อยให้เขาอ่านได้
อย่างไรในเมื่อเป็น DM เป็น hypertension มีอีกหลายตัวอย่างที่ผมได้รับ
ทราบเนื่องจากผมสอน resident ทุกเช้า ไม่น่าเชื่อเลย! ผมคิดว่าทั้งหมดนี้
เกิดจากการประมาท รีบร้อน ไม่สนใจ ไม่ care พอ ผมว่าพวกเราต้อง
พยายามดูคนใช้ทุกๆ คนให้ดีที่สุด ไม่ว่าจะจนจะรวย เหมือนเขาเป็นบิดา
มารดาเราๆ จะได้ทำอย่างดีที่สุด ผมสอนลูกศิษย์เสมอว่า แพทย์คือ James
Bond คือ 007! คือเรามี licence to kill (โดยไม่ (ค่อย) ผิดกฎหมาย) -007
เป็น code นำหน้ามีความหมายว่า licence to kill 7 เป็นเลขประจำตัวของ
James Bond ฉะนั้นในเมื่อเราสามารถฆ่าคนตายได้โดยไม่ผิดกฎหมาย เรา
ต้องพยายามฆ่าให้น้อยที่สุด (น่าจะคิดอย่างนั้นใช้ไหมครับ) ฉะนั้นเราต้องฝึก
ฝนวิทยายุทธให้เก่งที่สุด ถ้าเราเก่งขึ้นอีก 1/2 เปอร์เซนต์ เราอาจจะฆ่าคน
โดยเราไม่ได้ตั้งใจน้อยลงไปอีก 100 คนในชีวิตเรา ถึงแม้เราจะเก่ง เก่งอย่าง
มีระบบ เราก็กจะทำให้คนตายอยู่ดี แต่ถ้าเราไม่เก่ง ไม่มีระบบ หรือประมาท
หรือไม่ care เราจะยิ่งทำให้คนตายมากขึ้นอีกมากมาย และในขณะนี้ไม่
เหมือนสมัยก่อนแล้ว เดี่ยวนี้มีการฟ้องร้องกันมาก เรายิ่งต้องระวังตัวกันใหญ่
ผมคิดว่าขณะนี้แพทย์เราขาด clinical acueement กันมาก ขาดหัวใจ ผม
อยากให้พวกเราทำงานด้วยความรัก ด้วยหัวใจ ด้วยความมัน ถ้าเราทำงาน
ด้วยความมันๆ จะทำให้เราสนุก และคนไข้จะ appreciate เรามาก

ผมอยากให้มีแพทย์ GI มากกว่านี้ มีทำเนียบแพทย์ GI ทั่ว
ประเทศว่าแต่ละจังหวัด (อำเภอ?) มีใครอยู่บ้าง ทำงานไหนของ GI มีความ
สนใจหรือผลงานทางไหนบ้าง? อยากมีข้อมูลในประเทศของทุกๆ โรคทาง GI
อยากเห็นไทยเป็น authorities ในโรคที่ไทยมีมาก เช่น โรคที่เกิดจากตับ
อักเสบจากไวรัสบี ซี hepatoma, cholangiocarcinoma, amoebiasis TB,
AIDS, dysenteries etc. ไม่ใช่ต้องไปอ่านจากตำราฝรั่งที่พบ case น้อยกว่า

เรามากมาย ผมคิดว่าอีก 10 ปีจากนี้เราคงเป็นแน่ อย่างน้อยบาง area เราคงต้องช่วยกันวางแผน ทำงาน อย่างแก่งแย่งกันในทางที่ไม่ดี เราต้องทำวิจัยมากๆ เพราะอย่างน้อยในปี 1999 เราจะจัดการประชุมที่ยิ่งใหญ่ร่วมกับ American Gastro. Asso. ก็เหลือเวลาประมาณ 2 ปี 10 เดือนเท่านั้น แต่ผมก็เรียนพวกเราไว้ 1 ปีกว่าๆ แล้ว ขณะนี้คงมีพวกเราคิดหรือทำวิจัยกันไปบ้างแล้วสำหรับงานนี้ แต่ผมอยากเห็นงานวิจัยจากต่างจังหวัดที่ไม่ใช่ รร.แพทย์ด้วยครับ โดยเฉพาะที่มี diseases อะไรหลายๆ เช่น meliodosis, cholangiocarc., AIDS, พยาธิต่างๆ อย่างลิมนะครับ just good clinical research will be fine สมาคมฯ พอมมีเงินที่จะสนับสนุนท่านที่สนใจที่จะทำงานวิจัยบ้างนะครับ ถ้าใครสนใจก็ติดต่อมาได้ครับ ถึงผมไม่ได้เป็นนายกแล้วก็จะส่งต่อให้

จริงๆ แล้วถ้าทาง GI จะเจริญได้จะต้องมีสถาบันโรคทางเดินอาหาร และตับ จะอยู่ที่ไหนไม่สำคัญ ผมคิดว่าอยู่ที่ทบวงคงยาก เคยเรียนท่านปลัดวิฑูรแล้วไปท่านก็เห็นดีด้วย เลยส่งให้กรมการแพทย์ ซึ่งรู้สึกว่าจะส่งให้ รพ.ราชวิถี แต่เห็นเงียบไปจริงๆ แล้วค่อยๆ ทำก็ได้ มีแผน 1,2,3 ของบที่ละน้อยๆ แต่ในที่สุดควรมี GI Staff 20 คน Ph D 20 คน จะได้รับรู้ลึก รู้มาก ทำวิจัยในงานที่สำคัญของประเทศได้ เรามีเพื่อนเยอะแยะที่ต่างประเทศ ส่งคนไปดูงาน เรียน technology หลักการจากเขามา อีกหน่อยก็ทำได้เอง มี lab ที่ดี endoscopy ที่ดี molecular biology ที่ดี ที่ต้องมี GI 20 คน ก็คือ liver อย่างเดียวควรมีแพทย์ 5 คน เป็นอย่างน้อย ถ้ารู้สึกมากจะดูหลายอย่างไม่ได้ stomach อีก small bowel, large bowel, pancreas, GB & biliary system, oncology, molecular, Xray, patho. etc. ผมพูดเสมอว่า GI จุฬา 6 คนน้อยไป (ที่อื่นยิ่งน้อยกว่านั้น ผมเข้าใจ) ต้องมี fellow 3 ปี ปีละ 4-5 คน จะได้ช่วยกันได้ ต้องมี Ph D (scientist) แต่ทุกๆ อย่างไม่มี

แม้แต่เจ้าหน้าที่ธุรการยังมีเพียง 1/2 คน (ลูกจ้างชั่วคราว) ซึ่งกว่าจะได้ก็ต้องใช้เวลาขอ 7-8 ปี ขณะนี้ทุกๆ อย่างต้องช่วยตัวเองทั้งนั้น แล้วจะเจริญได้อย่างไรขณะนี้ที่จุฬามี Fellow 7 คน ต้องหาเงินให้เอง 5 คน เจ้าหน้าที่ธุรการมี 5 คน ต้องหาเงินให้เอง 4 1/2 คน เดือนละเกือบแสนบาทแล้วสำหรับ Fellow ทางโรงพยาบาลหรือคณะควรให้เงินเดือนแต่ก็ไม่ยอมออกให้

ผมอยากเห็นสมาคมมีสมาชิกมากๆ มีเงินมากๆ ส่งคนไปประชุมเมืองนอกด้วยเงินของตัวเอง ไปเรียน Ph D ด้วยทุนของสมาคม (หรือหาให้) ให้เงินวิจัยมากกว่านี้และมีคนขอทุนวิจัยมากกว่านี้ อยากเห็นการวิจัยร่วมกับต่างประเทศ อยากเห็น Visiting Professor จากต่างประเทศมาอยู่ไทย อยากเห็น exchange program ระหว่างแพทย์ พยาบาล นักวิทยาศาสตร์ ระหว่างไทย-ต่างประเทศ อยากเห็นไทยมีเครื่องมือ Urea breath test เพื่อหา H.pylori ผมก็พยายามให้บริษัทยาสับสนุนอยู่ แต่ยังไม่สำเร็จ ไทยไม่จำเป็นต้องมีหลายเครื่อง ได้เครื่องเดียวก็พอแล้ว ราคาประมาณ 2.5 ล้านบาท บริษัทใหญ่ๆ น่าจะให้นะครับ

ผมอยากตั้งชมรม Stomach Club, Pancreas Club, Malabsorption Club, Molecular Biology Club, Oncology Club etc. แต่คนของเราน้อย Club ไหนๆ ก็หน้าเก่าทั้งนั้น แต่มีชมรมก็ดีครับ เป็นการกระตุ้นให้พวกเราสนใจ ไปอ่าน ไปทำ และมาพูดให้ฟังกันเอง

ที่สำคัญที่สุดคืออยากให้พวกเรารักกันมากๆ เช่นนี้ตลอดไปและเป็นคนดี

พูดเรื่องสมาคมมานานแล้วขอพูดเรื่องอื่นบ้างนะครับ ช่วงนี้ (วันที่ 31-12-39) เป็นช่วงปีใหม่พอดี แปลกแต่จริง ช่วงนี้เป็นช่วงที่ผมพยายามลดน้ำหนัก และลดได้ด้วย หยุด 5 วันนี้ผมไม่ได้ไปไหนเลย นั่งอ่าน research proposal ของ Fellow, เขียนบทความ, เขียนจดหมายถึง

ต่างประเทศ กับทศวรรษของตนเอง ฯลฯ แล้วก็วิ่งที่บ้านทุกวัน เข้า 1 ชั่วโมง
เย็น 40 นาที แต่ผมวิ่งช้ามาก อาจช้ากว่าเดิน จริงๆ แล้วเดินอาจจะเหนื่อย
กว่า แต่ผมอยากกระโดดด้วย เพราะการวิ่งต้องกระโดดมากกว่าเดิน การวิ่ง
ช้าๆ ถ้าเทียบ ratio แล้วใช้ fat เป็นพลังงานมากกว่า glycogen เมื่อเปรียบ
เทียบกับการวิ่งเร็วซึ่งใช้ glycogen มากกว่า แต่ total calories วิ่งเร็วจะใช้
มากกว่า ผมวิ่งช้าเพราะวิ่งที่บ้าน วิ่งเร็วเดี๋ยวเดียวก็จะมีทางให้วิ่ง ฉะนั้น
การวิ่งช้าๆ ของผมซึ่งจรคงเด่นไม่เข้าเป้า คืออาจจะเป็นเพียง 50% ของ
maximal heart rate เท่านั้น แทนที่จะเป็น 70% (สูตร คือ MHR = 220-
อายุปี) แต่มีบางช่วงที่ผมวิ่งเร็วมาก แต่เป็นระยะสั้น การออกกำลังกายที่ดี
ที่สุดคือการออกกำลังกายเพื่อสุขภาพคือ เดิน วิ่ง ว่ายน้ำ ถีบจักรยาน
กระโดดเชือก เดิน aerobic เพราะเป็นการออกกำลังกายแบบต่อเนื่อง(ไม่วิ่งๆ
หยุดๆ) ทำให้ catecholamines ค่อยๆ ออก หัวใจจะชิน ถ้าวิ่งๆ หยุดๆ
catecholamines อาจออกพรวดพลาดเลยอาจมี arrhythmia ทำให้มีปัญหาได้
การวิ่งช้าๆ เป็นการ train aerobic capacity (ดีต่อหัวใจ) ส่วนการวิ่งเร็ว
เป็นการ train anaerobic capacity (ไม่ดีต่อหัวใจ) ฉะนั้นการวิ่งช้าๆ สลับ
กับวิ่งเร็วจะดีมากต่อสุขภาพ เพราะนอกจากทำให้หัวใจแข็งแรงแล้วยังทำให้
เราวิ่งเร็วอีกด้วย

ปีนี้ผมไปนอก 9 ครั้ง ไปวิชาการสัญจรทั้งของ GI, RCP, สมาคม
ศิษย์เก่าแพทย์จุฬา, บรรยายให้กระทรวงสาธารณสุขแล้วคง 20 ครั้งได้
จึงทำให้ผมอ้วนมาก น้ำหนักควรจะอยู่ที่ 75 (อยากให้เป็น 73 มากกว่า)
ไปอยู่ที่ 80 กก.ตอน 2.12.39 หลังกลับจากประชุมต่างประเทศครั้งสุดท้าย
ของปี ทั้งนี้เพราะว่า นั่ง (ประชุม) กิน ประชุม กิน นอน เท่านั้น ไม่ได้ออก
กำลังกาย หรือไปเดิน shopping เลย จึงอ้วนเอาๆ หลัง 2.12.39 ผมว่าง
ทุกเย็นจึงตี tennis 2-4 sets ทุกจันทร์-เสาร์ และคุมอาหาร(บ้าง) ก็ลดได้

2 กก. เป็น 78 ช่วง 5 วันที่หยุด ปีใหม่จึงอยู่บ้าน เพราะผมเวลาอยู่บ้านคนเดียวลดน้ำหนักได้ดีมาก เพราะวิ่งเข้าเย็น คุมอาหาร แต่จากประสบการณ์ของผมพบว่าออกกำลังกายอย่างเดียวไม่ค่อยลดน้ำหนัก (แต่คนอ้วน 2 คนที่อ้วนเท่ากันแต่ 1 คนออกกำลังกายคนนี้อีกสัปดาห์ใจจะน้อยกว่า และถ้าเป็นก็จะเป็นน้อยกว่าคนที่ไม่ออกกำลังกาย) ฉะนั้นในช่วง 5 วันนี่ผมจึงชอบที่จะอยู่บ้าน จะได้คุมคนสวนทำสวน จะได้เดินดูสวน นั่งดูไก่ ซึ่งมีตัวใหญ่แล้ว 20 ตัว (ตัวเมีย 7) ลูกไก่ซึ่งมี 4 ชุดที่โตพอสมควรแล้วอีก 15 ตัวคือ 4,4,3,4, และมีลูกเจี๊ยบอีก 3 ชุด ซึ่งลูกเจี๊ยบนี้ต้องเอาขังไว้ในกรงเนื่องจากมีแมวของข้างๆ บ้านมากคอยกินอยู่เรื่อยๆ จริงๆ แล้วถ้าลูกเจี๊ยบไม่ตายบ้าง ถูกแมวกินบ้างคงมีเป็นร้อยแล้ว เพราะตัวโตมี 20 ตัวมานานแล้ว ไม่ได้เพิ่มขึ้นเลย แต่คราวนี้คงเพิ่มแน่อย่างน้อยจาก 15 ตัวคงมีรอดไปเป็น 10 ตัว เนื่องจากตัวเมียมีน้อยผมเลยไปซื้อไก่แจ้ตัวเมียมา 3 ตัว เป็นสีที่สวยงามที่ๆ บ้านยังไม่มี 7 ตัวเมียที่มีอยู่ออกไข่ตลอด แต่ผมไม่เคยเอาไข่ไก่หรือตัวไก่ที่เลี้ยงไว้ทานเลย นอกจากไข่แล้วผมยังมีกระต่าย 3 ตัว (เมีย 1 ผู้ 2) เลี้ยงไว้ 1-2 เดือนแล้ว อ้วนโตขึ้นมาก แต่ยังไม่โตพอที่จะมีลูก ทำรั้วลวดล้อมให้อยู่โดยเปลี่ยนทุก 2 วัน ปรากฏว่ากระต่ายกินหญ้าและผักจุกมาก! กินหญ้ายังไม่พอไปขอเศษผักมาให้กินอีกวันละถุง! หญ้าหมดไปเป็นแถบๆ ยังสงสัยว่าถ้ามีลูกเป็น 10 ตัว คงจะไม่มีหญ้าพอให้ทานเป็นแน่ หน้าหนาวนี้หญ้าขึ้นช้าด้วย และผมมีเต่าอีก 4 ตัว คลานมาหาเอง 3 ตัว! และชาวบ้านให้อีก 1 ตัว! ทำบ่อให้อยู่ 1/2 เป็นน้ำ 1/2 เป็นบก วันดีคืนดีออกมาจากบ่อ! ไม่ทราบออกมาได้อย่างไร นอกจากสัตว์ดังกล่าวที่เลี้ยงไว้แล้วยังมีกระรอกซึ่งอยู่เอง น่ารักดี หลายตัว ข้อเสียคือผลไม้ที่ปลูกไว้ไม่ถึงปากผมเลย เช่น มะพร้าว กระรอกกินหมด ผมปลูกผัก ผลไม้ไว้มาก เช่น ฝรั่ง กล้วย ชมพู ขนุน มะละกอ ตำลึง ผักกาด ค่ะน้ำ พริก มะพร้าว มะนาว ไม่ค่อยได้ทาน

เพราะไก่และกระรอกทานหมด บ้านผมปลูกต้นสัก ประคูดั่งไว้มากมาย
ขณะนี้สูงเท่ากับตึก 6 ชั้นได้ สวยงาม ร่มรื่นมาก ที่ยังวันยังไม่มีแดดเลย
แต่หญ้า Malaysia ก็ขึ้นได้ ผมยังปลูกเฟื่องฟ้าไว้ที่โคนต้นไม้ใหญ่ด้วย เวลา
โตจะได้ออกดอกสวยบนต้นไม้ใหญ่ ดูสวยงามมาก ผมมีต้นไม้โตได้ทุกวันด้วย
ใหญ่เท่าข้อมือของผมได้ ทราบว่าผู้ใหญ่ของไทยไปได้มาจากไต้หวัน ผมได้
มาจากเพื่อนของผมที่เชียงใหม่ เพิ่งปลูกปีนี้ ปีหน้าคงโต ทราบว่าพอโตแล้ว
ทานหน่อไม้ไม่ไหวเพราะโตมากและตกด้วย ผมชอบปลูกต้นไม้ป่า ถ้าเห็น
อะไรที่ชอบจะเอามาปลูก เมื่อปีแล้วต้นยางป่าของผมที่สูงมาก เพิ่งออกเมล็ด
ผมเก็บมาเพาะหลายสิบเมล็ด มาปลูกทั้งหมดโตได้มาต้นเดียว แต่ต้นยางก็
สูงมาก ตรงมาก ใหญ่ด้วย ผมปลูกไว้ 20 ปีแล้วมี 6 ต้น แต่ปีนี้คงจะได้
เมล็ดเพาะอีกมากเป็นแน่ บ้านผมใครๆ มา (คนใช้ของหมอผู้หญิง) ก็ชอบมา
เดินดูต้นไม้ สัตว์ ไม่มีใครเคยเห็นป่าในกรุง!

ช่วง 5 วันผมจึงอยู่บ้านเพื่อลดน้ำหนัก อดอาหาร อดเหล้า (alcohol
ทุกชนิด) ออกกำลังกาย ทำงานที่ค้างอยู่ ผมยอมรับแล้วว่าออกกำลังกาย
อย่างเดียวไม่ลดน้ำหนัก คุณอาหารอย่างเดียวก็ไม่ดี เพราะนอกจากจะลด
ไขมันแล้วจะลดกล้ามเนื้อด้วย ถ้าออกกำลังกายจะช่วยลดไขมัน และป้องกัน
ไม่ให้ลดกล้ามเนื้อ แต่อายุอย่างผม 50 กว่า รู้สึกว่าคงออกกำลังกายน้อยลง
(แบบ automatic) basal metabolic rate คงลดลงเพราะอ้วนง่าย ออก
กำลังกายเท่าไรก็ยังไม่อ้วน คงจะเป็นเพราะว่ามีหนึ่งผมกินมาก อาจเท่ากับ
ทั้งวันอะไรทำนองนี้ ปกติผมจะทานชาจีนเท่านั้นตอนเช้า กลางวันถ้วยเดียว
2 จาน ที่รพ. (คิดว่าไม่เกิน 700 K cal) มีกาแฟ 2-3 ถ้วย (ใส่ equal และ
นมพร่องไขมัน) เย็นถ้าทานที่บ้านก็มีซุบผัก ผักกาดขาวเปล่าๆ 1-2 จาน
ข้าว 1 จาน ผัดผัก ปลาหนึ่งหรือเผา แต่ที่อ้วน เพราะไปทานข้างนอกซึ่งผม

ก็ทานจุกมาก alcohol ด้วย beer 1 แก้วก็เท่ากับข้าว 1 จาน บางทีกิน beer 4-6 ถ้วย

ฉะนั้นการลดน้ำหนัก ไม่ใช่ของง่าย ๆ (ตามที่เคยคิดเสียแล้ว) ต้องมีวินัย ต้องคุมจริงๆ จริงๆ แล้วผมคิดว่าผมมีวินัย เพราะกินเก่ง ต้มเก่ง มี whisky, wine เต็มบ้าน ไม่มีใครห้าม แต่ก็ไม่กิน หยุด 5 วันนี่ผมทานทั้งวัน ขนมปังปัง 2 แผ่น ก๋วยเตี๋ยว 1 จาน ข้าว 1 จาน ผัก ใก่นิดหน่อยเท่านั้น ริง 1.30 ชม. คิดว่าวันที่ 2.1.40 คงจะมี wt. 76 กิโลกรัม เท่านั้น (หวังว่า) (จาก 80 กิโลกรัม เมื่อวันที่ 2 .12.39) ความจริง ใครๆบอกว่าผมไม่อ้วน แต่ผมรู้ดีเพราะรูปร่างผมมีโครงเป็นแบบบาง แบบ slim และพุ่งยื่นจึงอ้วน BMI เกิน 24 ไปหน่อย BMI คือ wt. เป็นกิโลกรัมหารด้วยสูงเป็นเมตรกำลังสอง BMI ของชายไม่ควรเกิน 24 ผมอยากมี wt. ชัก 73 กิโลกรัม แต่คงยาก เพราะมีงานเลี้ยงบ่อยมาก ไปงานเลี้ยงไม่กินไม่ดื่มก็กระไรอยู่ แต่อีกหน่อยคงต้องไม่กินหรือดื่มมากแล้ว พอแก่ตัวแล้วความต้องการอาหารของร่างกายลดลงมาก ทานนิดเดียวก็อ้วนมากแล้วที่ผมต้องพยายามลดความอ้วน เพราะหนึ่งผมอ้วนจริง สองผมมีไขมันในเลือดสูง เวลาฟิตเต็มที่จะอยู่ที่ระดับ 240 mg% แต่ถ้าไม่ดูแลก็จะขึ้นไปถึง 300 mg ! (ค่าปกติไม่ควรเกิน 200 mg ไม่ใช่ 260 mg อย่างที่เคยคิด!) ผมจึงต้องทานยามาเป็นเวลาเป็นปีแล้ว ถ้าผมสอนแพทย์ ผู้ป่วยให้ลดน้ำหนัก ลดไขมันในเลือด แต่ตัวเองไม่ทำมันก็แย่มาก ตัวเองจึงต้องทำด้วย แต่ hyperlipidaemia ของผมเป็น congenital เพราะพี่น้องผมมีไขมันสูงทุกคนเลย

สุดท้ายนี้ผมคงต้องขออนุญาตขอบพระคุณทุกๆท่านอีกครั้งหนึ่ง ตั้งแต่เจ้าหน้าที่ กรรมการสมาคมฯ สมาชิก เพื่อนแพทย์ ครอบครัว บริษัทฯ เจ้าหน้าที่ทุกๆ ท่านที่ได้กรุณาให้การสนับสนุนผม สมาคมฯ เป็นอย่างดี ผมหวังว่าทุกๆ ท่านคงจะกรุณาให้การสนับสนุนแก่ท่านนายกใหม่ สมาคมฯ อย่างดียิ่งเช่นกัน และตลอดไป ถ้าไม่มีพวกท่าน ผมและสมาคมฯ จะไม่ประสบความสำเร็จดังที่เห็นอยู่ สุดท้ายนี้ในวาระดิถีขึ้นปีใหม่ ผมขอกราบอาราธนาคุณพระศรีรัตนไตร และสิ่งศักดิ์สิทธิ์ทั้งหลายในสากลโลกจงดลบันดาลให้ทุกๆ ท่าน จงมีแต่ความสุขความเจริญ สุขกายสบายใจ ประสงค์สิ่งใดที่ดั่งงามขอให้สมประสงค์ทุกประการ.

ขอขอบพระคุณอย่างสูงและขอให้โชคดีครับ

รศ.นพ.พินิจ กุลละวณิชย์

นายกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

รายงานการประชุมคณะกรรมการอำนวยการ (2538-2539)
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
ครั้งที่ 8/2539 ณ โรงแรมโซลทวินทาวเวอร์ กรุงเทพฯ
วันศุกร์ที่ 13 ธันวาคม 2539 เวลา 10.00-12.00 น.

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.อุดม	คชินทร	เลขาธิการ
3. นพ.ประวิทย์	เลิศวีระศิริกุล	แพทย์ญีก
4. พ.อ.นพ.สุรพล	ชื่นรัตน์กุล	ปฏิคม
5. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ประธานฝ่ายการศึกษา หลังปริญญา
6. พญ.วโรชา	มหาชัย	ประธานฝ่ายวิชาการ
7. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	กรรมการกลาง
8. น.อ.นพ.ไพฑูรย์	จ้วงพานิช	กรรมการกลาง
9. พ.ต.อ.นพ.วรพันธุ์	เสาวรส	กรรมการกลาง
10. นพ.วิกิจ	วีรานูวัตต์	กรรมการกลาง
11. พญ.วีณา	วงศ์พานิช	กรรมการกลาง
12. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	กรรมการกลาง
13. พล.อ.ต.นพ.สุจินต์	จารุจินดา	ที่ปรึกษา

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุมได้

1. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	อุปนายก
2. นพ.นุสนธิ์	กลัดเจริญ	ประธานฝ่ายวิเทศ สัมพันธ์
3. นพ. พิศาล	ไม้เรียง	ประธานฝ่ายวิจัย
4. นพ.เติมชัย	ไชยนุวัต	ประธานฝ่ายโรคตับ
5. นพ.ไพโรจน์	เหลื่องโรจนกุล	ประธานฝ่ายเอ็นโดสโคปี
6. นพ.สิน	อนุราษฎร์	ประธานฝ่ายวารสาร
7. พญ.เกษร	วัชรพงศ์	กรรมการกลาง
8. นพ.ชาญวิทย์	ตันติพิพัฒน์	กรรมการกลาง
9. พญ.ชุติมา	ประมูลสินทรัพย์	กรรมการกลาง
10. นพ.ทองดี	ชัยพานิช	กรรมการกลาง
11. นพ.บัญญัติ	โอวาทสารพร	กรรมการกลาง
12. นพ.พงษ์พีระ	สุวรรณกุล	กรรมการกลาง
13. นพ.มานิต	ลีโทชวลิต	กรรมการกลาง
14. นพ.สวัสดิ์	พองวัฒนานนท์	กรรมการกลาง
15. พ.ท.นพ.อนุชิต	จู่ทะพุทธิ	กรรมการกลาง
16. นพ.จินดา	สุวรรณรักษ์	ที่ปรึกษา
17. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
18. นพ.สมหมาย	วิไลรัตน์	ที่ปรึกษา
19. นพ.สังพันธ์	อิศรเสนา	ที่ปรึกษา
20. นพ.สุชา	คุระทอง	ที่ปรึกษา

เปิดประชุม เวลา 10.25 น. นายแพทย์พินิจ กุลละวณิช เป็นประธาน
ในการประชุม

วาระที่ 1 เรื่องที่ประธานแจ้งให้ทราบ

1. รายงานคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯที่แจ้งลาประชุม

- 1.1 นายแพทย์นุสนธิ์ กัดเจริญ
- 1.2 นายแพทย์เดิมชัย ไชยนิติ
- 1.3 แพทย์หญิงชุตินา ประมูลสินทรัพย์
- 1.4 นายแพทย์พงษ์พีระ สุวรรณกุล
- 1.5 พล.ต.นพ.วิชัย ชัยประภา

2. ขอขอบคุณคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯทุกท่าน และ
บริษัทฯที่ให้การสนับสนุนการทำงานของสมาคมฯ และขอเชิญไปงานเลี้ยง
ขอบคุณในวันอาทิตย์ที่ 22 ธันวาคม 2539 ที่บ้านซอยทองหล่อ 55

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯครั้งที่
7/2539

ที่ประชุมมีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 7/2539

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่อง

1. นายแพทย์พินิจ กุลละวณิช นายกสมาคมฯได้แจ้งให้ที่ประชุม
ทราบดังนี้

1.1 ได้แนะนำให้คณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯทุกท่าน
ควรใส่เนคไทและเสื้อเบลเซอร์ ที่มีตราสมาคมฯเพื่อเป็นเกียรติในวันที่มีการ
ประชุม 1st Vikit Viranuvatti's Lecture ด้วย

1.2 การเตรียมของขวัญสำหรับวิทยากร ควรจะเป็นงานเงินแกะสลัก

2. นายแพทย์ประวิทย์ เลิศวีระศิริกุล เหมัญญิก ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบเกี่ยวกับการจัดทำบัญชีของสมาคมฯ ไปได้ประมาณ 90% แล้ว โดยได้ทำโปรแกรมเก็บไว้ในแผ่นดิสต์ เพื่อความสะดวกของเหมัญญิกคนใหม่ที่จะทำงานปฏิบัติงานได้สะดวก

3. นายแพทย์สถาพร มานัสสถิตย์ ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

3.1 ในปี 2540 นี้ จะมีการเปิดรับฝึกอบรม Fellow แต่ละสถาบันเพิ่มมากขึ้น

3.2 มีผู้ตักสำรวจในการรับใบอนุญาตบัตร อีกจำนวนหนึ่งซึ่งกำลังทำการตรวจเช็ค เมื่อเรียบร้อยแล้วจะนำมาเสนอให้ที่ประชุมรับรองต่อไป

วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ

นายแพทย์อุดม คชินทร เลขาธิการสมาคมฯ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

1. มีสมาชิกสมัครใหม่ 10 ท่านคือ นายแพทย์สมชาย พรหมจักร, นายแพทย์เสริมศักดิ์ สุทธิคณาวิวัฒน์, นายแพทย์ทวีศิลป์ ไชยบุตร, แพทย์หญิงกาญจนา เจนวณิชสถาพร, นายแพทย์ พันธุ์ศักดิ์ กังสวิวัฒน์, นายแพทย์วิชัย วิริยะอุตสาหกุล, นายแพทย์วิญญู จันทรสุนทรกุล, นายแพทย์อดุลย์ บัณฑกุล, นายแพทย์สุเทพ กลชาญวิทย์, นายแพทย์ ยุทธพล เทภาลิต

ที่ประชุมมีมติรับรองสมาชิกใหม่ทั้ง 10 ท่าน

2. หนังสือจุลสารสมาคมฯประจำปี 2540 จะเริ่มเล่มแรกในเดือนมกราคม 2540 จึงขอคำแนะนำจากที่ประชุม จะขึ้นอัตราค่าโฆษณาใหม่หรือไม่

ที่ประชุมมีมติให้ปรับอัตราค่าโฆษณาใหม่ดังนี้

ในปกหน้า/หลัง	35,000 บาท
ปกหลัง	40,000 บาท
ข้างใน/ใบแทรก	22,000 บาท

3. ในการประชุมวิชาการประจำปี 2539 นี้ จะมีหนังสือซึ่งเป็นที่นิยมสมาชิกออกมาแจกด้วย จึงขอคำแนะนำจากที่ประชุมในเรื่องขอเลขประจำตัวสมาชิก ซึ่งจะจัดทำขึ้นใหม่

ที่ประชุมมีมติดังนี้ ให้มีหมายเลขประจำตัวสมาชิกสมาคมฯทุกท่าน ถ้าสมาชิกท่านใดที่เสียชีวิต ก็คงให้มีชื่อและหมายเลขคงอยู่

ปิดประชุมเวลา 11.50 น.
นายแพทย์อุดม คชินทร
บันทึกการประชุม

สมาชิกท่านใดย้ายที่อยู่ หรือไม่ได้รับจดสารสมาคมนานาชาติ

กรุณาแจ้งที่

ฝ่ายเลขานุการสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร

ตึกมะขาม ชั้น 1 โรงพยาบาลศิริราช

ถนนพหลโยธิน บางกอกน้อย

กรุงเทพฯ 10700

โทร 419-7280-3 โทรสาร 411-0040

Liver in Anesthesia and Surgery I

นพ.ชุมพล แยมเจริญ
โรงพยาบาลศิริราช

การดมยาสลบ (anesthesia) และการผ่าตัด เป็นปัจจัยซึ่งก่อให้เกิดผลกระทบต่อการทำงานของตับหรือผู้ที่มีโรคตับอยู่แล้ว หน้าที่ของตับซึ่งปกติจะทำให้การดมยาสลบราบรื่นปลอดภัย และไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด ซึ่งตรงกันข้ามกับการดมยาสลบ หรือการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีโรคตับอยู่ก่อนแล้ว จะทำให้มี mortality และ morbidity สูงขึ้น โดยเฉพาะโรคตับที่เป็น acute หรือ acutely deteriorated disease หรือผู้ที่เป็นโรคตับอยู่แล้ว แต่ไม่ได้รับการวินิจฉัย Powell Jackson และ คณะ¹ รายงานผู้ป่วยที่มีโรคตับอยู่ก่อน แต่ถูกละเลยหรือไม่ได้รับการวินิจฉัย แล้วได้รับการผ่าตัด laparoscopy มี mortality และ morbidity สูงถึง 31% และ 61% ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็น viral หรือ alcoholic hepatitis ดังนั้นแพทย์ผู้ทำการรักษาจะต้องระลึกถึงสิ่งต่างๆ เหล่านี้เสมอก่อนทำการผ่าตัดหรือดมยาสลบ

1. ประวัติการตรวจร่างกาย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย
2. การประเมินสาเหตุและ activity ของโรคตับก่อนการผ่าตัด
3. การที่ทำให้หน้าที่ของตับอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมก่อนการผ่าตัด
4. การหลีกเลี่ยงปัจจัยที่จะทำให้หน้าที่ของตับเลวลงระหว่างการผ่าตัด

บทความนี้จะแบ่งเป็น 3 ส่วนคือ : ความสัมพันธ์ระหว่างการดมยา
สลบกับตับ (relationship of anesthesia and liver), การประเมินความ
เสี่ยงต่อการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีโรคตับ (assessment of operative risk in
the presense of liver disease), ภาวะเหลืองหลังการผ่าตัด (post-
operative jaundice)

Risk ของ anesthesia และ sedation

จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคตับ เนื่องจากสาเหตุหลายประการ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Heightened anesthetic risk associated with liver disease

Hepatic hemodynamic effects of anesthesia and surgery

Increased sedative sensitivity

Precipitation of encephalopathy by sedatives

Exquisite benzodiazepine sensitivity

Hepatotoxic effects of anesthetics

Altered drug metabolism and pharmacokinetics

Due to liver disease

Due to surgery

Hemodynamic factors

การเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือดในตับ (hepatic blood flow)
พบได้บ่อยในระหว่างการดมยาสลบและการผ่าตัด

ผลของการดมยาสลบ

- มีการลดลงของ cardiac output
- การเปลี่ยนแปลงของ hepatic arterial "buffer" response
- vasodilatation ของ intestinal vasculature
- การเปลี่ยนแปลงของ intestinal และ hepatic oxygen

uptake

ซึ่งภาวะต่างๆเหล่านี้จะ vary ไปตามชนิดของยาที่ใช้ หรือ operative procedure ในสัตว์ทดลองพบว่า halothane, isoflurane และ enflurane ลด portal blood flow ได้ประมาณ 30-50%² เนื่องจากมี intestinal vascular dilatation, halothane และ enflurane จะลด hepatic arterial blood flow แต่ isoflurane กลับเพิ่ม hepatic arterial blood flow³ ดังนั้น isoflurane จึง preserve hepatic oxygen delivery ได้ดีกว่า Morphine ก็มีผลต่อ hepatic blood flow เป็นลักษณะ dose dependent คือ dose < 1 mg/kg จะลด splanchnic blood flow แต่ถ้า dose > 3 mg/kg จะเพิ่ม blood flow⁴

ชนิดของการผ่าตัดก็มีผลต่อ hepatic blood flow เช่นการทำ laparotomy จะลด hepatic blood flow มากกว่าการทำ extraabdominal procedures ซึ่ง mechanism ยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกี่ยวข้องกับการหลั่ง catecholamine, การเปลี่ยนแปลงในระบบ renin-angiotensin และ antidiuretic hormone นอกจากนี้ยังพบว่า anesthesia และ laparotomy ยังมีผลส่งเสริมซึ่งกันและกัน จากการศึกษาหนึ่งพบว่า anesthesia ลด hepatic blood flow ประมาณ 15% และเมื่อนำผู้ป่วยไปทำ laparotomy ต่อ hepatic blood flow จะลดลงอีก 40%⁵

จากปัจจัยต่างๆที่กล่าวมาทั้งหมดนี้จะพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคตับ จะมีโอกาสเกิดการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic ที่เลวลง เมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติ

Sedative sensitivity and Liver disease

ผู้ป่วยโรคตับเมื่อได้รับ sedation จะมีโอกาสเกิด hepatic encephalopathy หรือ exaggerated sedation ได้ การที่ผู้ป่วยไวต่อ sedation ก็เนื่องจาก

- การลดลงของ first pass hepatic extraction ของยา
- การเปลี่ยนแปลงของ bioavailability เนื่องจาก portosystemic shunt
- การเปลี่ยนแปลงของ protein binding
- การเปลี่ยนแปลงของ conjugative (phase I) excretion into bile
- การลดลงของ enterohepatic circulation

ตารางที่ 2 Factors which produce altered drug pharmacokinetics in patients with liver disease

Blood supply

Diminished portal venous blood supply with hepatic fibrosis decreases clearance of drugs from GI tract

Biotransformation enzymes

In early alcoholic liver disease, microsomal enzyme induction may predominate; advanced parenchymal disease causes destruction of biotransformation enzymes. Phase I reactions are generally more susceptible than are Phase II reactions

Drug albumin binding

Hypoalbuminaemia causes increased free plasma concentrations of drugs

Volume of distribution

Altered by ascites, increased extracellular fluid secondary to water-sodium retention

Decreased liver mass

Operative risk ในผู้ป่วยโรคตับ

Preoperative considerations

1. Cardiovascular

โรคตับมีผลต่อระบบ cardiovascular ได้หลากหลาย ที่พบบ่อยก็คือการเกิด shunts ชนิดต่างๆ

ชนิดของ shunts ที่พบในผู้ป่วย cirrhosis

- Cutaneous shunts (spiders)
- Intrapulmonic shunts
- Portopulmonary shunts
- Pleural shunts

Shunts ต่างๆนี้จะทำให้ cardiac output เพิ่มขึ้น ขณะที่ total peripheral resistance ลดลง

Greenspan และคณะ⁶ ได้ศึกษา survival ของผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperdynamic cardiac state ที่ได้รับการทำ elective surgery พบว่าผู้ป่วย cirrhosis ที่ได้รับการผ่าตัดทำ shunt ผู้ป่วยเหล่านี้จะมี cardiac index ที่สูง มีการเพิ่มขึ้นของ mean ejection rate เมื่อเทียบกับก่อนผ่าตัด ภาวะที่เกิดหลังผ่าตัดเหล่านี้บ่งชี้ว่ามี hyperdynamic state ซึ่งอาจคงอยู่ได้ถึง 2 ปีหลังผ่าตัด ผู้ป่วยที่มี cardiac state ที่สูงมากก่อนผ่าตัดนั้นพบว่าเกิดแทรกซ้อน และมีอัตราตายที่มากกว่าผู้ที่มี cardiac index ต่ำๆ

ผู้ป่วย alcoholics จะตรงข้ามดังที่กล่าว พวกนี้จะมี cardiac output ที่ต่ำและอาจเกิด heart failure เนื่องจาก alcoholic cardiomyopathy cardiac arrhythmia โดยเฉพาะ ventricular extrasystole พบได้ค่อนข้างบ่อยในผู้ป่วย alcoholic hepatitis pulmonary hypertension ก็พบได้ในผู้ป่วย cirrhosis บางราย

2. Pulmonary

ผู้ป่วย cirrhosis (moderate to severe cirrhosis) จะมีการเปลี่ยนแปลงของระบบการหายใจคือ

- restrictive defects เนื่องจาก abdominal ascites
- pleural effusions
- ventilation / perfusion mismatches
(V/Q abnormalities)
- restricted alveolar diffusion

ซึ่งอาจพบได้ตั้งแต่ 15-45%⁷ ผู้ป่วยเหล่านี้ อาจเกิดภาวะ hypoxia ที่รุนแรงได้ เนื่องจาก intrapulmonary shunt (ปริมาณ shunt อาจมากถึง 70% ของ cardiac output) และ mechanical effects จาก pleural effusion (ซึ่งอาจพบได้ถึง 10% ใน cirrhosis)

ดับที่โตมากหรือ ascites ปริมาณมาก จะทำให้ diaphragm ยกสูงขึ้น มีการเพิ่มของ intraabdominal pressure ซึ่งจะเพิ่ม risk ต่อการสำลัก gastric contents ระหว่างการ induction anesthesia

3. Renal

ผู้ป่วยโรคตับมีโอกาสเกิดปัญหาทางไตได้บ่อย สาเหตุอาจเกิดจากการได้ diuretic มากเกินไป ทำให้เกิด volume depletion, prerenal azotemia หรือ acute tubular necrosis ได้ นอกจากนี้ยังเป็นอีกสาเหตุที่สำคัญ โดยเฉพาะ aminoglycoside และ NSAID aminoglycoside nephrotoxicity อาจพบได้ถึง 32%⁸ ของผู้ป่วย cirrhosis ที่ได้รับ aminoglycoside และมีรายงานว่า การให้ indomethacin ในผู้ป่วย alcoholic

liver disease และมี ascites ทำให้ creatinine clearance ลดลงถึง 58%⁹ เกิดจาก NSAID ไปลดการสร้าง prostaglandin ---> renal plasma flow ↓---> GFR ลดลง ↓

hepatorenal syndrome เป็น renal failure ที่เกิดในผู้ป่วยที่เป็น severe liver disease มักมี ascites และ encephalopathy ร่วมด้วย การวินิจฉัยต้องแยกภาวะ prerenal azotemia และ acute tubular necrosis ออกไปก่อน อัตราตายใน HRS สูงมากเกือบ 100%

serum creatinine ก็เป็น risk factor อันหนึ่งที่จะบอกถึง survival ในผู้ป่วยที่ทำ orthotopic liver transplantation โดย Cuervas-Mass¹⁰ และคณะพบว่า serum creatinine ก่อนผ่าตัดที่น้อยกว่า 1.72 mg/dl จะมี survival 79% ในขณะที่ creatinine มากกว่า 1.72 mg/dl มักไม่พบว่ามี survival

ผู้ป่วย cirrhosis พบว่ามี metabolic alkalosis ได้บ่อย สาเหตุที่แท้จริงยังไม่ทราบ นอกจากนี้ยังพบว่ามี kaliuresis ทำให้เกิด hypopotassemia ได้ ดังนั้นผู้ป่วยโรคตับทุกรายก่อนผ่าตัดจึงควรเช็ค potassium และแก้ไข ถ้าพบว่าผิดปกติ

4. Impaired host defense

ผู้ป่วยโรคตับ มีโอกาสเกิด infection ได้ง่าย เนื่องจากมีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ภาวะ endotoxemia พบได้บ่อยในผู้ป่วย cirrhosis มีรายงานว่า enolotoremia ที่มีระดับสูงอาจทำให้เกิด hepatic failure, encephalopathy และเสียชีวิตได้¹¹ นอกจากนี้ endotoxin ยังทำให้มีการเพิ่ม gastric secretion ซึ่งทำให้เกิด stress gastritis ได้ endotoxin ในขนาดสูง ถ้าร่วมกับ bilirubin ที่สูงด้วย (>300 μmol/L) อาจก่อให้เกิดอันตรายต่อไตได้

หลังผ่าตัดพบว่าผู้ป่วยเกือบ 1 ใน 3 จะเกิด bacterial septicemia¹¹ ผู้ป่วยที่มี ascites อาจเกิด spontaneous bacterial peritonitis เนื่องจาก ascitic fluid ได้รับเชื้อผ่านทาง bacterial septicemia นอกจากนี้ abdominal abscess ก็ยังพบได้ในผู้ป่วยโรคตับภายหลังการทำ abdominal surgery

5. ascites

ascites เป็น poor prognostic sign บ่งบอกกว่ามีความผิดปกติของหน้าที่ของตับค่อนข้างมาก มักเกิดใน cirrhosis ascites ทำให้เกิดผลเสียหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดได้หลายประการเช่นการเพิ่ม intraabdominal pressure ทำให้การทำงานของ diaphragm ลดลง และจะมีผลต่อ mechanical ventilation, ชัดขวางการ healing ของ laparotomy incision , incisional leaks, wound dehiscence, postoperative ventral hernia การระบาย ascitic fluid จำนวนมากขณะทำการผ่าตัด laparotomy อาจทำให้เกิด intravascular fluid shift เกิด hypotension และ renal dysfunction ตามมา นอกจากนี้ ascites ยังอาจถูก infect โดยตรงขณะทำ laparotomy หรืออาจเป็นผลของ seeding จาก septicemia ซึ่งจะพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มี ascites protein ต่ำ¹³ มีรายงานว่าภาวะ diuresis อาจเพิ่ม opsonin activity¹⁴, intestinal decontamination และการให้ antibiotic prophylaxis ก่อนการผ่าตัดหรือหัตถการที่อาจทำให้เกิด septicemia จะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ spontaneous bacterial peritonitis ได้

ดังนั้นการรักษาภาวะ ascites จะช่วยลด risk ต่อการผ่าตัดได้ และควรเริ่มให้การรักษาก่อนจะทำผ่าตัดสักระยะหนึ่ง โดยในรายที่ทำการผ่าตัดไม่เร่งด่วน ผู้ป่วยสามารถรอได้ จะเริ่มให้จำกัดเกลือ (sodium restriction) ให้น้อยกว่า 1 gm ต่อวัน และให้ยาขับปัสสาวะ เช่น Spironolactone,

Furosemide ระวังภาวะแทรกซ้อนจากยาขับปัสสาวะ เช่น hypokalemia, hyponatremia ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะ metabolic alkalosis รุนแรงขึ้น และนำไปสู่ hepatic encephalopathy, hepatic failure ได้

ส่วนในรายที่ต้องรีบผ่าตัด ก็อาจใช้การเจาะน้ำปริมาณมาก (large volume paracentesis) และให้ albumin infusion หลังเจาะน้ำ วิธีนี้ก็ได้ผลดีและปลอดภัย

6. Hyperbilirubinemia

มีหลายรายงานที่แสดงว่า hyperbilirubinemia เป็น risk factor ต่อการผ่าตัด โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี neoplastic obstruction ของ biliary tract เมื่อได้รับการทำ decompression โดย PTC จน bilirubin ลดลงแล้วนำไปทำผ่าตัด biliary surgery พบว่า mortality จะลดลง โดย Nakayama¹⁵ และคณะ รายงานว่า mortality ลดลงจาก 28% เหลือ 8% นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ภาวะ cholemia (deep jaundice with minimal liver damage) จะทำให้ left ventricular performance ลดลง โดยการตอบสนองของ myocardial contraction ต่อ sympathomimetic agent ลดลง¹⁶ แต่เนื่องจากการทำ PTC มักมี complication หลายประการ เช่น cholangitis sepsis, hemorrhage, biliary leakage เป็นต้น จึงทำให้ความนิยมลดลง มีการศึกษาภายหลังอีกหลายรายงานพบว่า preoperative biliary decompression ไม่ได้ลด morbidity และ mortality หลังผ่าตัด^{17,18} และทำให้ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น

ดังนั้นการทำ PTC เพื่อเป็น preoperative decompression จึงไม่เป็นที่แนะนำอีกต่อไปในปัจจุบัน

7. Coagulopathy

ผู้ป่วยโรคตับมีปัญหาเรื่อง abnormal hemostasis ได้บ่อย ความเป็นอวัยวะที่สร้าง procoagulant protein ทุกตัวยกเว้น factor V การขาด vitamin K-dependent factors จะ manifest ได้เร็วในผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของตับผิดปกติ เนื่องจากมี half life ที่สั้น prothrombin time (PT) ที่ prolonged เกิดจากหลายปัจจัยเช่น ภาวะ cholestasis ทำให้เกิด vitamin K malabsorption, antibiotic จะกดการสร้าง vitamin K โดย endogenous gut bacteria, การสร้าง procoagulant ลดลง เนื่องจากหน้าที่ของตับผิดปกติ

การให้ parenteral vitamin K 10 mg/วัน จะ correct PT ที่ prolonged ได้ ถ้าผู้ป่วยเป็น obstructive liver disease แต่ถ้าไม่สามารถ correct ได้ แสดงว่าผู้ป่วยมี severe hepatocellular dysfunction และมี poor prognosis ในกรณีเช่นนี้การผ่าตัดควรจะเลื่อนออกไป และควรให้ parenteral vitamin K ในผู้ป่วย cholestasis ที่ได้รับ antibiotic ทุกราย ก่อนการผ่าตัด

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอีกหลายอย่างที่พบในผู้ป่วยโรคตับ ที่มีผลต่อ hemostasis ได้แก่

- platelet abnormalities (qualitative+quantitative) จาก splenic sequestration (portal hypertension)
- splenomegaly
- marrow suppression
- immune dysfunction
- disseminated intravascular coagulation (DIC) ซึ่ง DIC นี้มักเกิดในผู้ป่วยที่ทำ peritoneovenous shunt หรืออาจเกิดจากโรคตับเองก็ได้

ตารางที่ 3 Common cause of coagulation factor abnormalities and platelet deficiencies in hepatic disease

Decreased synthesis of coagulation factors

Isolated or single factor reduction

Reduced vitamin K-dependent coagulation factors

(Factors II, VII, IX, X)

Reduced non-vitamin K-dependent coagulation factors

(Factors V, XIII, fibrinogen)

Shortened circulating half-lives of coagulation factors

Increased utilization (disseminated intravascular coagulation; hyperfibrinolysis)

Loss from variceal bleeding

Platelet abnormalities

Quantitative platelet deficiencies

Qualitative platelet deficiencies

Assessment of operative risk

ลักษณะทางคลินิกที่ใช้ประเมิน perioperative risk สำหรับ hepatic injury และ hepatic failure ดังแสดงในตาราง

ตารางที่ 4 Preoperative risk assessment clinical variables

Disease type and extent

Acute hepatitis

Chronic hepatitis

Multivariant clinical assessment systems

Child-Turcotte classification

Child-Turcotte classification-Pugh modification

Quantitative liver function assessment

(¹⁴C) Aminopyrine breath test

Prothrombin time (response to vitamin K)

Hepatic volumetric analysis

Surgical procedure contemplated

Emergent

Laparotomy versus extraabdominal

Colectomy

Cholecystectomy and biliary procedures

Hepatic resection

สิ่งที่คล้ายแพทย์และวิสัญญีแพทย์ วิตกกังวลมากคือการที่มี serum aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) และ bilirubin สูง นอกจากนี้ยังมีความผิดปกติของ coagulation ส่วน alkaline phosphatase หรือ gamma glutamyltranspeptidase ที่สูง มีความสำคัญไม่มาก จะไม่นำมาพิจารณาเป็นลำดับแรก นอกจากจะมีความผิดปกติทางคลินิกอื่น ๆ รวมด้วย ส่วนค่า albumin ที่ต่ำ ก็แปลผลได้ค่อนข้างลำบาก เนื่องจากมีสาเหตุหลายอย่างที่ทำให้ albumin ต่ำ

Abnormal liver function test in asymptomatic and normal physical examination patients

ผู้ป่วยที่พบบ่อยๆคือผู้ป่วยที่มี liver function test ที่ผิดปกติ แต่ไม่มีอาการและการตรวจร่างกายปกติ แสดงว่าผู้ป่วยนี้มี underlying liver disease ที่อาจเพิ่ม risk ต่อการผ่าตัดได้ liver function test ที่ผิดปกตินี้อาจเป็นผลมาจาก sub acute หรือ chronic liver disease จากสาเหตุ viral hepatitis, ยา, alcohol หรือ fatty liver ซึ่งถ้า serum bilirubin, albumin และ coagulogram ปกติ แต่มี AST, ALT เพิ่มขึ้น (2-5 เท่า) ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี risk ต่อการผ่าตัดไม่มาก ในกรณีนี้การตัดสินใจจะผ่าตัดหรือไม่ได้ขึ้นกับภาวะทางตับ

Acute hepatitis

มีรายงานหลายรายงานที่แสดงว่าผู้ป่วย acute hepatitis ที่รับการผ่าตัดจะเกิด operative mortality เพิ่มขึ้น โดย Harville และ Summerskill²⁰ ได้รายงานผู้ป่วย acute viral hepatitis ที่รับการผ่าตัด พบว่ามี operative mortality 9.5% และ major postoperative complication 11% แต่ก็มีรายงานอีกจำนวนหนึ่งที่ไม่พบว่ามี operative mortality เพิ่มขึ้น^{21,22} ซึ่งเมื่อพิจารณาแล้วจะพบว่าผู้ป่วยที่มี mortality เพิ่มขึ้น เป็นกลุ่มที่เหลืองมาก แสดงว่ามี liver injury ค่อนข้างมาก แต่อย่างไรก็ตามถ้าการ ผ่าตัดนั้นเป็น elective surgery ก็ควรจะเลื่อนออกไปก่อน และติดตาม liver function test อีก 2-3 สัปดาห์ต่อมา ถ้าพบว่า AST, ALT ยังสูงเกิน 5 เท่าอยู่ แต่ albumin prothrombin time และ bilirubin ปกติ risk ต่อการผ่าตัดจะต่ำ

ผู้ป่วย acute alcoholic hepatitis จะมี risk ต่อการผ่าตัดสูงกว่า acute viral hepatitis Greenwood และคณะ²³ พบว่า ผู้ป่วย alcoholic hepatitis ที่รับการทำการ laparotomy และ open biopsy มี mortality สูงถึง 58% ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำการ percutaneous liver biopsy ถึง 5 เท่า ดังนั้นผู้ป่วย alcoholic hepatitis จึงควรได้รับการรักษาจนกว่าไข้จะลง bilirubin และ white blood count เป็นปกติเสียก่อน จึงค่อยพิจารณา elective surgery ซึ่งการรักษานี้อาจใช้เวลานาน 6-12 สัปดาห์

Chronic hepatitis

ผู้ป่วย chronic active hepatitis จะมี postoperative mortality เพิ่มขึ้น ซึ่งผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ มีแต่ aminotransferase ที่สูง จะมี risk ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีอาการ ส่วน chronic persistent hepatitis มี risk ต่อการผ่าตัดน้อยกว่า chronic active hepatitis มาก^{24,25} ดังนั้นการทำการ liver biopsy ก่อนการผ่าตัดจึงมีความสำคัญ เพื่อเป็นการประเมิน severity จาก liver histology แต่จะช่วยลด operative mortality และ morbidity หรือไม่ก็ยังไม่ทราบแน่ชัด

สาเหตุของ chronic liver disease ที่พบได้บ่อยอีกอย่างคือ alcoholism, alcoholic liver disease อาจ manifest ได้ตั้งแต่ fatty liver, alcoholic hepatitis ถึง cirrhosis ซึ่งภาวะต่างๆเหล่านี้อาจพบร่วมกันได้ risk ต่อการผ่าตัดของผู้ป่วยที่เป็น fatty liver มีน้อยมาก²⁶ ส่วน risk ของ alcoholic hepatitis ได้กล่าวไปแล้ว

Cirrhosis

มีข้อมูลมากมายที่แสดงว่า cirrhosis เพิ่ม risk ต่อการผ่าตัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเป็นการผ่าตัดของท้อง (intraabdominal operation) mortality rate vary ตั้งแต่ 5-67%, morbidity rate 7-39%²⁶ การประเมิน severity ของ cirrhosis นั้น ส่วนใหญ่จะใช้ multivariant clinical assessment systems (Child-Turcotte classification)

ตารางที่ 5 The Child-Turcotte classification

	A	B	C
Ascites	None	Controlled	Uncontrolled
Encephalopathy	None	Minimal	Coma
Nutrition	Excellent	Good	Poor
Albumin (g/dl)	> 3.5	3.0-3.5	< 3.0
Bilirubin (mg/dl)	< 2.0	2.0-3.0	> 3.0
PT prolongation(s) ^a	< 4.0	4.0-6.0	> 6.0
Operative mortality	0-10%	4-31%	19-76%

^aThe Pugh modification substitutes the prothrombin time (PT) for nutritional status

จาก Child-Turcotte classification (CTC)²⁷ จะพบว่าผู้ป่วย cirrhosis ที่หน้าที่ของตับยังดี ไม่มี ascites, มี nutritional state ที่ดี (Child's A) จะมี mortality ที่ต่ำ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี jaundice, albumin ต่ำ, มี ascites, muscle wasting จะมี mortality ที่สูงมาก

แต่การใช้ CTC ก็มีข้อจำกัดบางประการ การประเมิน severity ของ ascites, encephalopathy และ nutritional status นั้น เป็น subjective ซึ่ง

จะแตกต่างกันไปตามผู้ประเมินแต่ละคน (interobserver variation) ส่วน serum albumin และ bilirubin ก็ไม่ได้ reflect ถึง quantitative hepatic function Pugh และคณะ²⁸ จึงได้ดัดแปลง CTC โดยการใช้ prothrombin time peolongation แทน nutritional status

ตารางที่ 6 Classification of risk category for surgery in cirrhosis

Variables	Points Score		
	1	2	3
Grade of encephalopathy	None	Grades 1, 2	Grades 3,4
Bilirubin (mg/dl)	1.5	1.5-2.0	> 2.0
Albumin (mg/dl)	3.5	2.0-3.5	< 2.8
Prothrombin time	1-4	4-6	> 6
Good risk (5% mortality): 5-6 points			
Moderate risk (10% mortality): 7-9 points			
Poor risk (>50% mortality): 10-15 points			
(Pugh et al)			

CTC ไม่ได้พิจารณา surgical risk factor เช่น ชนิด และ ความเร่งด่วน (nature and urgency) ของ surgical procedure, การตอบสนองของ prothrombin time ต่อ parenteral vitamin K ซึ่งข้อจำกัดเหล่านี้ ทำให้เกิดความแตกต่างกันมาก ในแง่ mortality และ morbidity ตามผู้ประเมินแต่ละคน ได้มีผู้พยายามใช้ parameter อื่นที่เป็น quantitative liver function test เช่น (¹⁴C) aminopyrine breath test และ galactose elimination capacity²⁹ ก็ยังไม่เป็นที่ยอมรับ เนื่องจากเป็น test ที่ทำได้ในสถาบันไม่กี่แห่ง

โดยสรุป CTC ก็ยังเป็นสิ่งที่จะประเมิน Perioperative risk สำหรับผู้ป่วย advanced liver disease ที่ดีที่สุดในปัจจุบัน Garrison และคณะ รายงานผู้ป่วย cirrhosis 100 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดในช่องท้อง (cholecystectomy, duodenal ulcer surgery, miscellaneous intraabdominal surgeries ไม่รวม portasystemic shunt surgery) จุดประสงค์เพื่อศึกษาว่ามีตัวแปรใดบ้างที่อาจใช้เป็น predictive risk factors พบว่าผู้ป่วย 30 รายจาก 100 ราย เสียชีวิตหลังผ่าตัด อีก 30 รายเกิด major complication sepsis with multisystem failure เป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญที่สุด รองลงมาคือ bleeding ผลการศึกษาดังที่แสดงไว้ในตาราง 7, 8

ตารางที่ 7 Variables found to increase mortality in cirrhotics and percent mortality

Preoperative Variables	Mortality if present
Pulmonary failure	100%
Cardiac failure	92%
Requirement for > 2 antibiotics	82%
Renal failure	73%
Hepatic failure	66%
Gastrointestinal bleeding	86%
Required second operation	81%
Positive blood cultures	61%
> 2 units blood required	69%
< 2 units blood required	22%

ตารางที่ 8 Mortality rates and blood and plasma requirements in patients for cholecystectomy

Patient Classification	Patients	Deaths	Blood		Plasma
	(n)	(n)	%	Requirements	Requirements
Non cirrhotics	374	4	1.1	0.0352	0.012
Moderate cirrhosis	43	4	9	0.452	0.9752
Secere cirrhosis	12	10	83	4.52	4.02

(Modified from Arhama³¹)

Nature of surgical procedure

การผ่าตัดในช่องท้อง (intraabdominal surgery) จะลด hepatic blood flow ได้มากกว่าการผ่าตัดอื่นๆ² ยิ่งกว่านั้น ผู้ป่วย cirrhosis ที่เคยรับการผ่าตัดช่องท้องมาแล้ว จะเกิด vascular intraabdominal adhesion ได้มาก ทำให้การผ่าตัดยิ่งยาก และมี operative risk สูงมาก

cholecystectomy ในผู้ป่วย cirrhosis^{30,31} มี risk สูง operative mortality ตั้งแต่ 10% (compensated disease) จนถึงมากกว่า 80% (decompensated cirrhosis) เนื่องจาก intraoperative bleeding จาก engorged collateral ใน porta hepatis ซึ่งจะเกิดมากขณะ dissect gall bladder fossa และผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งจะเสียชีวิตจาก hepatic, combined hepatic–renal failure, sepsis และ variceal hemorrhage

ตารางที่ 9 Preoperative variables and mortality rates of survivors and nonsurvivors of abdominal surgery

Preoperative variable	Mortality if Present	Mortality if Absent
Child's class		
A	10%	
B	31%	
C	76%	
Ascites	58%	11%
Emergency surgery	57%	10%
Bilirubin > 3 mg/dl	62%	17%
Albumin < 3 mg/dl	58%	12%
Pt > 1.5 sec over control	63%	18%
WBC > 10000	54%	19%
(P < 0.01 for all the variables listed)		

common bile duct exploration ก็มี perioperative morbidity และ mortality ที่สูงเช่นกัน

สำหรับการผ่าตัด major hepatic resection เช่นการผ่าตัด hepatic neoplasm หรือ trauma ก็มี risk ที่สูง พบว่าผู้ป่วย cirrhosis ที่อายุมาก เมื่อทำผ่าตัด hepatic lobectomy หรือ segmentectomy มีผู้รายงานว่ามี mortality ได้ถึง 89% (เนื่องจาก intraperitoneal sepsis) เมื่อเทียบกับ 25% ในผู้ป่วยอายุมากที่ไม่มี cirrhosis แพทย์ผู้ผ่าตัดจะต้องพิจารณาว่าเนื้อตับที่เหลือ (hepatic remnant) จะ regenerate ได้ดีพอที่จะทำหน้าที่ได้อย่างเพียงพอหรือไม่ ซึ่งขึ้นกับโรคและ severity ของโรคในเนื้อตับส่วนที่เหลือ และขึ้นกับ patency ของ portal vein ส่วนผู้ป่วยที่เป็น hepatic trauma

postoperative morbidity และ mortality จะสูงที่สุดในผู้ที่รับการทำการ resection ตั้งแต่ 2 hepatic segment ขึ้นไป และขึ้นกับว่า injury นั้นโดน retrohepatic veins ด้วยหรือไม่³²

Practical implication of risk assessment³³

จากข้อมูลต่างๆทั้งหมดที่กล่าวมาแล้ว จะเห็นว่าการรวบรวม risk assessment system ให้เข้ามาเป็น preoperative evaluation system ระบบเดียวนั้นค่อนข้างยุ่งยากและไม่ practical ระบบ CTC ที่ใช้อยู่ก็ค่อนข้างดี เพียงแต่การใช้จำกัดเฉพาะผู้ป่วย cirrhosis ส่วนการจะใช้ในโรคตับอื่นๆที่ไม่ใช่ cirrhosis นั้นยังไม่ชัดเจน

Gholson และ Bacon จึงได้เสนอ classification ง่ายๆ (ตารางที่ 10) ที่จะประเมิน risk ต่อการผ่าตัด โดยอาศัย severity และ chronicity ของโรคตับของผู้ป่วย และชนิดของการผ่าตัด (elective surgery - การผ่าตัดที่สามารถเลื่อนได้, emergent surgery-การผ่าตัดฉุกเฉินที่ไม่สามารถเลื่อนได้)

ตารางที่ 10 Preoperative classification of hepatologic patients

Class	Hepatitis		Cirrhosis	Surgical urgency
	Acute	Chronic		
I	+	-	-	Elective
II	-	+	-	Elective
III	-	+/-	+	Elective
IV	+/-	+/-	+/-	Emergent

Class I ผู้ป่วยที่เป็น acute hepatitis และ รับการผ่าตัด elective surgery ในสภาพเช่นนี้ให้พยายามเลื่อนการผ่าตัดออกไปจนกระทั่ง serum aminotransferase กลับสู่ปกติ ซึ่งจะใช้เวลาไม่นานนักในผู้ป่วยส่วนใหญ่ การ identify ก่อนการผ่าตัด ว่าผู้ป่วยเป็น acute hepatitis เป็นสิ่งที่สำคัญ ในการลด perioperative morbidity และ mortality ควรหลีกเลี่ยงการผ่าตัด laparotomy ที่ไม่จำเป็น เช่นในกรณีที่สงสัยว่าจะมี biliary obstruction (แต่ยังพิสูจน์ไม่ได้แน่ชัด) แต่ผู้ป่วยจริงๆแล้วอยู่ใน class I ซึ่งตรงนี้จะเน้นให้เห็นความสำคัญของการแยกระหว่าง obstructive กับ non obstructive jaundice

Class II ผู้ป่วยเป็น chronic hepatitis รับการทำ elective surgery ต้องทราบวาระยะเวลาที่มีความผิดปกติของตับเกิน 6 เดือน (เพื่อ exclude resolving acute hepatitis) และทราบ histologic severity จาก liver biopsy ผู้ป่วยที่เป็น chronic persistent hepatitis จะทนต่อการผ่าตัดได้ดีกว่า ผู้ป่วย chronic active hepatitis ถ้าเป็น chronic hepatitis ที่รักษาได้ (เช่น α -IFN, corticosteroid ใน chronic hepatitis B และ C) ก็ควรให้การรักษา และเลื่อนการผ่าตัดไปจนกว่าโรคจะมี remission แต่ถ้าไม่มีการรักษาหรือรักษาแล้วไม่ได้ผล ก็ต้องชั่งน้ำหนักระหว่าง risk-benefit ของการผ่าตัด ในกรณีเช่นนี้จะจัดอยู่ใน class IV

Class III ผู้ป่วย cirrhosis ที่จะรับการผ่าตัด elective surgery ในกรณีนี้ก็ประเมิน risk โดยใช้ CTC ผู้ป่วย Child's class A ทนต่อการผ่าตัดได้ดี โดยมี risk ไม่มาก ในขณะที่ Child's class C ควรหลีกเลี่ยงการผ่าตัด ผู้ป่วย Child's class B เป็นกลุ่มที่ประเมินยากที่สุด การพิจารณาก็ขึ้นอยู่กับแต่ละ

บุคคล บ้างก็อาจใช้ร่วมในการพิจารณาได้แก่ activity ของโรคในขณะนั้น, การตอบสนองของ prothrombin time ต่อ parenteral vitamin K , ชนิดของการผ่าตัด เช่นถ้าจะทำ laparotomy ในผู้ที่เคยผ่าตัดช่องท้องมาก่อนแล้ว พบว่า risk ของ hemorrhage จาก postoperative adhesion สูงมากหรือถ้า prothrombin time ดีขึ้นเมื่อให้ parenteral vitamin K และ laboratory parameter อื่นๆก็ดีขึ้น การผ่าตัดก็อาจเลื่อนไปจนกระทั่ง condition ของผู้ป่วยดี เหมาะสมที่สุด

เมื่อพิจารณาทำผ่าตัดในผู้ป่วย class III มี preoperative measures หลายอย่างที่มีประโยชน์ในการเตรียมผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนว่า วิธีต่างๆเหล่านี้จะช่วยลด perioperative morbidity และ mortality ได้

ตารางที่ 11 Perioperative preparation of the Class III cirrhotic

Restriction of dietary protein and salt

Diuresis of ascites

Correction of coagulopathy with parenteral vitamin K

Correction of encephalopathy (oral lactulose, neomycin)

Intraoperative hemodynamic monitoring

Board spectrum antibiotic prophylaxis

Possible intraoperative vasopressin to minimize hemorrhage

Class IV ผู้ป่วยโรคตับที่ต้องรับการผ่าตัดอย่างเร่งด่วน ในกรณีที่เป็น life-threatening illness เนื่องจากมีเวลาในการเตรียมผู้ป่วยน้อย ดังนั้นแพทย์จึงต้องพิจารณาความผิดปกติที่สามารถแก้ไขได้อย่างรวดเร็ว ได้แก่ การแก้ไขภาวะ abnormal coagulopathy โดยการให้ fresh frozen plasma และ

platelet ในรายที่เป็น DIC การให้ antithrombin III และ desmopressin (DDAVP) อาจมีประโยชน์ การแก้ไข electrolyte ที่ผิดปกติ เช่น hypokalemia, metabolic alkalosis ก็มีประโยชน์

การดูแลผู้ป่วย class IV หลังผ่าตัด เป็นสิ่งที่มีปัญหา มาก ผู้ป่วยมักมี hepatocellular function ที่เลวลง และอาจเกิด multisystem organ failure ซึ่งส่วนใหญ่ผู้ป่วยหลังการผ่าตัดเหล่านี้จะได้รับการดูแลรักษาใน ICU จนกระทั่ง stable การดูแลที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้ แสดงในตารางข้างล่างนี้

มีสิ่งที่ต้องเน้นบางประการคือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีแนวโน้มจะเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหลังผ่าตัด คือผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเกิน 2 unit ระหว่างผ่าตัด ซึ่งสาเหตุก็มักเกิดจาก septicemia ร่วมกับ multiple organ system failure source ของ infection มักมาจาก infected หรือ contaminated ascitic fluid ดังนั้นการให้ broad spectrum antibiotic ตั้งแต่ระยะแรกหลังผ่าตัดจึงเป็นสิ่งจำเป็น

การให้อาหารในผู้ป่วยเหล่านี้ ควรใช้เฉพาะที่มีความจำเป็นจริงๆ เพื่อลดภาวะ drug-induced hepatotoxicity และ encephalopathy

การให้ acetaminophen เป็น prn doses ควรหลีกเลี่ยง เนื่องจาก hepatic cytochrome P-450 จะเพิ่มขึ้นโดยยาสลบ หรือ การดื่มเหล้าในระยะก่อนหน้านี้ ทำให้มีการเพิ่มของ toxic intermediate มากขึ้น ยากลุ่ม benzodiazopine ก็ควรหลีกเลี่ยง เนื่องจากอาจกระตุ้นให้เกิด hepatic encephalopathy

ผู้ป่วยหนักเหล่านี้ มีโอกาสเกิด stress-related gastritis ได้บ่อย ดังนั้นการให้ prophylactic H2 blocker จึงมีความจำเป็น มีผู้กล่าวว่า

Famotidine อาจเป็นยาที่เหมาะสม เนื่องจากไม่ลด hepatic blood flow และไม่ผ่านเข้า CNS ในกรณีที่มี hepatic dysfunction

ตารางที่ 12 Postoperative management of class IV patients

Objective	Intervention
Avoid septicemia	Broad-spectrum antibiotics
Preserve hepatic function	Avoid acetaminophen
Maintain hemostasis	Avoid hypotension
Hemodynamic balance	Monitor prothrombin time, ALT, bilirubin
Avoid encephalopathy	Vitamin K, FFP
Minimize GI bleeding	Platelet infusions
	DDAVP (selected cases)
	Swan-Ganz catheter
	Salt-poor albumin
	Avoid dopamine
	Correct alkalosis
	Minimize sedatives
	Avoid benzodiazepines
	Stop GI bleeding
	Cleansing enemas
	Lactulose, neomycin
	Prophylactic famotidine
	Avoid overtransfusion
	Prompt endoscopy
	Sclerotherapy for varices

DDAVP, desmopressin; FFP, fresh frozen plasma; GI, gastrointestinal

References:

1. Powell- Jackson P, Greenway B, William R. Adverse effects of exploratory laparotomy in patients with unsuspected liver disease. *Br J Surg* 1982;69:449
2. Gelman SI. General anesthesia and hepatic circulation. *Can J Physiol Pharmacol* 1987;65:1762-1779
3. Gelman S, Fowler KC, Smith LR. Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1981;55:236-243
4. Priano LL, Vatner SF. Morphine effects on cardiac output and regional blood flow distribution in conscious dogs. *Anesthesiology* 1981;55:236-247
5. Gelman SI. Disturbance in hepatic blood flow during anesthesia and surgery. *Arch Surg* 1976;111:8881-8883
6. Greenspan M, Del Guercio LRM. Cardiorespiratory determinants of survival in cirrhotic patients requiring surgery for portal hypertension. *Am J Surg* 1968;115:43
7. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease in liver transplantation. *Mayo Clinic Proceeding* 1985;407-18
8. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Increased risk of renal dysfunction due to interaction of liver disease and aminoglycosides. *Am J Med* 1986;80:1033
9. Epstein M. The hepatorenal syndrome. *Hosp Pract* 1989;24(4):65
10. Cuervas-Mons V, Millon I, Gavaler JS, et al. Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986;6(5):922

11. Locascini A, Bacigalupo A, Alberti A, et al. Predictability before transplant of hepatic complications following allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1989;48(1):68
12. Norton L, Moore G, Eisman B. Liver failure in the postoperative patient: the role of sepsis and immunologic deficiency. *Surgery* 1975;78:6-13
13. Runyan BA. Low protein concentration ascitic fluid is predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1986;91:1343-1346
14. Runyan BA, Van Eps DE. Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1986;6:396-399
15. Nakayama T, Ikeda A, Okuda K. Percutaneous transhepatic drainage of the biliary tract. *Gastroenterology* 1978;74(3):554
16. Green J, Beyar R, Sideman S, et al. The "Jaundiced heart" a possible explanation for postoperative shock in obstructive jaundice. *Surgery* 1986;100(1):14
17. Hatfield AR, Terblanche J, Fataar S, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. *Lancet* 1982;2(8304):896
18. McPherson GAD, Benjamin IS, Hodgson HJF, et al. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Br J Surg* 1984;71:371
19. Boyer TD. Preoperative and postoperative hepatic dysfunction. *Hepatology: A text book of liver disease Vol II* 1996:1912-1913
20. Harville DD, Summerskill WH. Surgery in acute hepatitis. *J Am Med Assoc* 1963;184:257-261
21. Hardy KJ, Hughes ESR. Laparotomy in acute viral hepatitis. *Med J Aust* 1968;1:710

22. Bourke JB, Cannon P, Ritchie HD. Laparotomy for jaundice. *Lancet* 1967;ii:521
23. Greenwood SM, Leffler CT, Minkowitz S. The increased mortality rate of open liver biopsy in alcoholic hepatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1972;134:600
24. Hargrove MD. Chronic active hepatitis: possible adverse effects of exploratory laparotomy. *Surg* 1970;68:771-773
25. Runyan BA. Surgical procedures pre tolerated well by patients with asymptomatic chronic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:542-544
26. Friedman LS, Maddrey WC. Surgery in the patient with liver disease. *Med Clin North Am* 1987;71:453
27. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, ed. *The liver and portal hypertension*. Philadelphia: WR Saunders 1964:1-85
28. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dowson JL, et al. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649
29. Gill RA, Goodman MW, Golfus GR, et al. Aminopyrine breath test predicts surgical risk for patient with liver disease. *Ann Surg* 1983;198:701-704
30. Block RS, Allaben RD, Walt AJ. Cholecystectomy in patients with cirrhosis: A Surgical challenge. *Ach Surg* 1985;120:669-672
31. Arhana GV, Santag SJ, Greenlee HB. Cholecystectomy in cirrhotic patients: a formidable operation. *An J Surg* 1982;143:55-60
32. Benchter KJ, Zeppa R, Gomez G. The use of segmental anatomy for an operative classification of liver injury. *Ann Surg* 1990;211:669-675
33. Gholson CF, Bacon BR. *The liver in anesthesia and surgery. The liver in systemic disease*: Raven press 1993:155-158

Ascites and SBP

พญ.ดวงพร ทองงาม,
ศ.นพ.สัจพันธ์ อิศรเสนา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

Ascites คือ pathologic fluid accumulation within Peritoneal cavity
สาเหตุ 80% เป็นจาก cirrhotic ส่วนอีก 20% เป็น nonhepatic cause
เช่น malignancy heart failure, TB, pancreatic, NS, Chlamydial (Fitg -
Hugh-Curtis syndromes)¹

- ในคนที่ stable cirrhosis แล้วมี sudden develop ascites ให้
สงสัยว่าจาก hepatocellular carcinoma precipitate ให้เกิด decompensate

- malignancy ที่ทำให้เกิด ascites ได้แก่ Breast, lung, colon,
pancreas²

- ใน Alcoholic ที่เกิด ascites อาจเกิดได้จาก alcoholic
cardiomyopathy หรือจาก alcoholic liver disease ก็ได้

- ตรวจร่างกายจะพบ flank dullness, shifting แสดงว่ามี fluid
 ≥ 1500 ml ส่วน puddles sign สามารถพบได้เมื่อ ≥ 120 ml ปัจจุบันพบว่า
การทำ ultrasonography สามารถพบ ascites ได้ แม้จะมีน้อยกว่า 100 ml
ก็ตาม³

Grading Ascites ได้ดังนี้

- 1 + Detect only by careful examination
- 2 + Easy detect, but relative small volume
- 3 + Obvious ascites, but not tense
- 4 + Tense ascites

การวินิจฉัย

- Abdominal paracentesis ควรทำในกรณี
 1. new onset ascites
 2. rapid decompensate ascites
 3. Unexplained hypotension, encephalopathy, acidosis

Contraindication⁴

obvious coagulopathy (ความจริงโอกาสเกิด hemoperitoneum น้อยมากยกเว้นเจาะเข้าเส้นเลือดโดยตรง, การให้ FFP หรือ Plt. ก่อนไม่จำเป็น เพราะโอกาส risk ต่อ post transfusion hepatitis 5% เทียบกับเกิด hematoma 0.9%

Ascites fluid Analysis

- Routine : cell count , alb, culture
Option : total protein, glucose, LDH, Amylase, gram stain
Unusual : TB smear and C/S, Cytology, TG, Bilirubin
Unhelpful: PH, lactate, cholesterol, Fibronectin ,(1 antitrypsin

gross appearance : ปกติ cell < 5000/mm³, Transparent yellow
cell > 5000 / mm³ - ชุ่น > 50,000 - mayonnaise
RBC > 10,000 - pink
TG > 200 - chylous milkly
Bilirubin > ในเลือด - bile peritonitis
black ascites - malignant melanoma

Ascitis fluid test

- cell count mean WBC ใน uncomplicated cirrhosis 281 ± 25 ยกเว้นกรณีได้ diuretic จะสูงเป็นพัน โดยมี lymphocyte เด่น PMN upper limit $250/\text{mm}^3$ แม้ได้ diuretic ก็ไม่มากกว่านี้⁵ ถ้าเจาะได้เลือดปนต้อง correct 1 PMN จาก RBC 250 ตัว
- Serum Ascites Albumin gradient : ขึ้นกับ oncotic-hydrostatic balance ถ้า SAAG $> 1.1 \text{ gm/dl}$ แสดงว่ามี portal HT มี accuracy 97% และถ้า SAAG $< 1.1 \text{ gm/dl}$ แสดงว่าไม่มี portal HT มี accuracy 97% เช่นกัน test นี้ยังถูกต้องถึงแม้จะได้ diuresis , therapeutic paracentesis alb.infusion^{6,7}

High gradient $\geq 1.1 \text{ gm/dl}$

- cirrhosis
- Alcoholic hepatitis
- Cardiac ascites
- Mixed ascites
- Massive liver metastasis
- Fulminant hepatic failure
- Budd. Chiari syndrome
- veno-occlusive disease
- Myxedema
- Fatty liver of pregnancy

Low gradient $\leq 1.1 \text{ gm/dl}$

- Peritoneal carcinomatosis
- TB peritonitis
- Pancreatic ascites
- Bowel Obstruction/infarction
- Biliary ascites
- Nephrotic syndrome
- Post-op lymphatic leak
- Serositis in connective tissue disease

ความผิดปกติเกิดได้จาก

1. เจาะเลือด & ท้องคนละเวลากัน
2. มีภาวะ hypotension ทำให้ portal pressure ลดลงด้วย
3. มี chylous ascites จะ false เป็น high gradient
4. ภาวะ hyperglobulinemia $> 5 \text{ gm/dl}^{\circ}$
5. two causes of ascites formation

การมี high SAAG ไม่ได้บอกว่ามี cirrhosis แต่บอกว่ามี portal HT

- culture : SBP เป็น infection ที่มักเป็น monomicrobial with very low bacterial concentration (1 colony/1ml) ดังนั้นควร C/S ด้วยวิธี three plate and blood culture bottle จะเพิ่ม yield ในการวินิจฉัย^o

- total protein : เดิม exudate เมื่อ protein $> 2.5 \text{ gm/dl}$ และ transudate เมื่อ protein $< 2.5 \text{ gm/dl}$ แต่พบว่าไม่มีประโยชน์ ผิดพลาดมาก อาจใช้ช่วยในการวินิจฉัยแยก SBP กับ 2^o peritonitis โดยที่เมื่อ protein $> 1 \text{ gm/dl}$, glucose $< 50 \text{ mg/dl}$, LDH $>$ upper normal ถ้าพบ 2/3 criteria คิดถึง 2^o peritonitis¹⁰

- glucose : ปกติจะมีค่าเท่ากับในเลือด จะลดต่ำลงเมื่อถูก consume ด้วย WBC และ bacteria

- LDH : ปกติมีค่าน้อยกว่าครึ่งหนึ่งของเลือด ค่าสูงขึ้นเมื่อมี \uparrow PMN หลัง LDH

- Amylase : พบสูงขึ้นใน ascites เมื่อมีสาเหตุจาก pancreatitis, gut perforations มัก > 5 เท่าใน serum

- gramstain : ไม่ค่อยพบเชื้อ ยกเว้นในกรณี 2^o peritonitis

- cytology : sensitive 58-75% ในการ detect tumor cell line peritoneal cavity ไม่พบใน hepatoma, liver metastasis, lymphoma ทำให้ PMN สูงขึ้นได้ แต่ก็ยังเป็น lymphocyte predominate
- Triglyceride : วินิจฉัย Chylous ascites เมื่อ TB > 200 mg/dl และมากกว่าใน serum
- Bilirubin : วินิจฉัย bile peritonitis เมื่อ TB > 6 mg/dl และมากกว่าใน serum
- ส่วนการหา Fibronectin, cholesterol, CEA เพื่อวินิจฉัย Malignant ascites พบว่ายังไม่มียประโยชน์
- การทำ Adenosine deaminase test เพื่อวินิจฉัย TB peritonitis พบว่ามี sensitive และ specificity อาจใช้แทนการทำ laparoscopy ได้

Pathogenesis "Underfill-overflow theory"

1. increase hydrostatic pressure
2. decrease oncotic pressure
3. Chemical peritoneal reaction
4. lymphatic leak

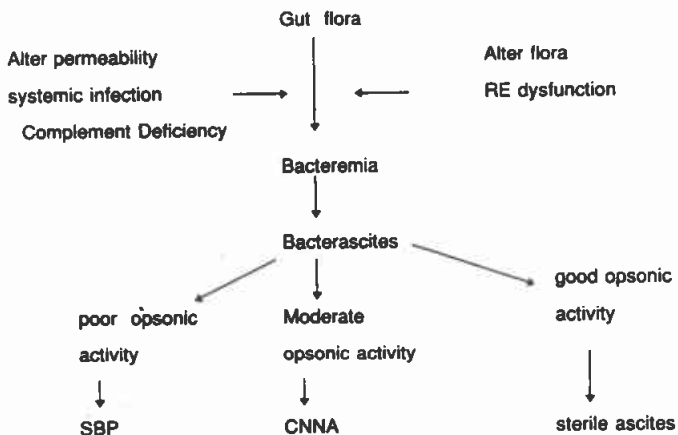
Complication of Ascites แบ่งเป็น¹

1. Spontaneous ascites fluid infection
 - SBP
 - Monomicrobial non-neutrocytic bacterascites
 - Culture negative neutrocytic ascites
2. 2^o peritonitis
3. Polymicrobial bacterascites (needle perforation)

	Culture	PMN	Other
- SBP	+	≥ 250	no evidence intra Abd. Surgical infection
- MMNB	+	< 250	no evidence intra Abd.Surgical infection
-CNNA	-	≥ 250	no antibiotic used,C/S method

2° peritonitis : culture + มักเป็น polyorganism , PMN ≥ 250
 มี source of infection ที่รักษาได้ด้วย surgical เช่น perforation, Abscess
 polymicrobial bacterascites: พบ multiple organism, PMN
 < 250 สงสัยเมื่อเจาะท้อง Trauma, มี ileus , ได้ Stool or air content

Pathogenesis



<u>Clinical</u>	fever, Abd. pain, tenderness.Rebound tenderness Mental change (Bowel Sound
<u>เชื้อที่พบ</u>	70% ส่วนใหญ่ gram - : E.coli, Klebsiella 25 % เป็น gram + : strep.pneumo, Strep viridan <6% เป็น anarobe : ปัจจุบันพบเพียง 1 % เท่านั้น 1% ของ SBP เป็น polymicrobial ¹¹

การรักษา

- SBP - antibiotic iv 10-14 วัน ตามเชื้อที่สงสัย เพราะเชื่อว่าการที่เกิด SBP ได้ต้องผ่านมาทาง Bacteremia จึงควรใช้ยาที่นานพอ แม้จะมีรายงานว่าให้ยาเพียง 5 วันก็ได้ผลดีก็ตาม
- MMNB - antibiotic iv 10-14 วัน ถ้ามีอาการ หรือยัง persist C/S +
- CNNA - antibiotic iv 10-14 วัน เลือก 30 cephalosporin
- 2^o peritonitis - Surgical intervention, 2 wk antibiotic เลือก 3^o cephalosporin + Metronidazole
- polymicrobial bacterascites - antibiotic iv เลือก 3^o ceph + metronidazole ระยะเวลาดูตาม response, serial ascites
- PMN, C/S

Prognosis¹²

mortality 5% ที่จะตายจาก infection ถ้าเสียชีวิตมักจาก GI bleeding การมี SBP เป็น good marker ของ end-stage liver disease ควรทำ liver transplant ในรายที่ candidate

Prevention¹³

พบว่าในคนที่รอดชีวิต 69% จะมี recurrence ใน 1 ปี

ในคนที่ ascites protein <1 gm/dl เป็น best predictor of recurrence

การให้ Norfloxacin 400 mg/D สามารถลด recurrence ได้ แต่อาจทำให้เกิด Bacterial resistance และ superinfection¹⁴

Complication อื่น ๆ

Abdominal wall hernia : umbilical, inguinal ควรทำ surgical correction

Tense ascites : required urgent therapeutic paracentesis

Pleural effusion : มักพบ Rt. side or bilateral เรียกว่า hepatic hydrothorax เกิดจาก small defect ของ Rt. hemidiaphragm การรักษาเลือด surgical repair ในรายที่ operative

candidate ดีที่สุดคือ Sodium restriction and diuretic

การรักษา Ascites

- low SAAG

: peritoneal carcinomatosis : ถ้ามี peripheral edema ให้ diuretic ได้ therapeutic paracentesis

: TB peritonitis : anti TB drug

: pancreatic ascites : spontaneous resolve อาจต้องใช้ endoscope stent, surgery ช่วย, มีรายงานให้ Somatostatin ได้

: Chlamydia peritonitis : cure โดย tetracycline

: Lupus ascites : steroid

- High SAAG

: รักษา cirrhosis : หยุดเหล้า, รักษาตามสาเหตุของ cirrhosis (Wilson, Lupoid)

: Hospitalization : ทา precipitate เช่น Na load, non compliance

: diet education : Restrict Na < 2 g/D, ส่วน fluid restriction ไม่จำเป็นยกเว้นในรายมี severe hypoNa < 120

: Urine Na excretion เก็บ 24 hr. baseline ถือว่าเก็บครบเมื่อ ชาย Cr 15-20 mg/kg/d, หญิง 10-15 mg/kg/d

- ในราย Una >25 mEq แสดงว่ามี spontaneous natriuresis การรักษาเพียง Na restriction ก็พอไม่ต้องให้ diuretic

- ในราย Una <10 mEq ควรเริ่ม High dose diuretic + Intermittent paracentesis

(ให้ spironolactone 100mg + furosemide 40 mg ไม่พอ)

: Diuretic

- spironolactone ออกฤทธิ์ช้า ≥ 2 wk จึงจะเห็นผล อาจใช้ amiloride 10 mg แทนได้ ออกฤทธิ์เร็วกว่า, ไม่เกิด gynecomastia แต่ราคาแพง half life 24 hr ยาวขึ้นใน cirrhosis ดังนั้นกินวันละครึ่งก็พอให้ ร่วมกับ furosemide 40 mg เห็นผลเร็วขึ้น อัตราส่วน 200+80, 300+120, 400 +160 หรือ max amiloride 40 mg อาจใช้ขนาดมากกว่านี้ ต้องระวังรักษา Electrolyte imbalance no limit daily wt. loss ในคนที่ massive edema แต่ถึงไม่บวม ควรให้น.ลดลง 0.5 kg/d ถ้า Na < 120 หรือ Cr > 2 ให้หยุด diuretic ก่อนการทำให้ ascites เหลือน้อยที่สุด

ช่วยทำให้ comfort, prevent hernia, hydrothorax ยิ่งเพิ่ม opsonic activity 10 เท่า จึงลดการเกิด SBP ได้ด้วย¹⁵

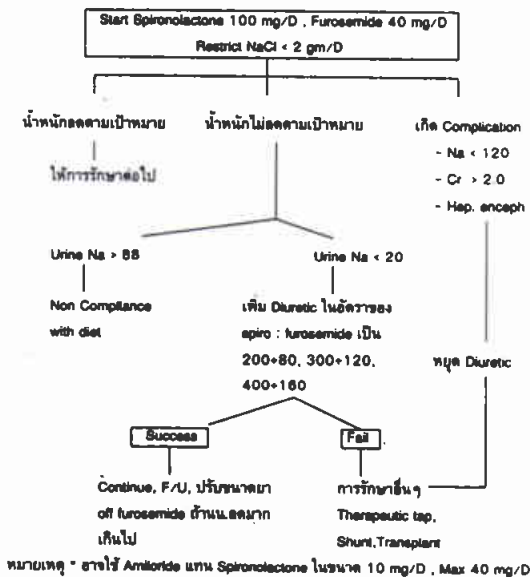
Refractory ascites คือ fluid overload unresponsive to Na restriction and high dose diuretic manifest โดย นน.ไม่ลดลงหรือเกิด complication จาก diuretic พบได้ <10% การรักษา

- Therapeutic paracentesis พบว่าการให้ colloid infusion + tapping ช่วยลดการเปลี่ยนแปลงของ Electrolyte, Cr ได้ แต่อย่างไรก็ตาม ไม่ลด morbidity หรือ mortality (10 gm per liter of fluid removed)

- Peritoneovenous shunt พบว่าไม่เปลี่ยนแปลง survival เมื่อเทียบกับ medical Rx นอกจากนี้จะเกิด complication จาก pulm edema, bleeding varices, DIC, embolic phenomenon, infection

- liver Transplantation

Once ascites present ; mortality ประมาณ 50% in 2 years¹⁶



References:

1. Runyon, B.A. Ascites and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Gastrointestinal Disease Pathophysiology / Diagnosis / Management*. W.B. Saunders Company 1993, vol.2 page 1977-1999
2. Runyon, B.A Hoefs, J.C., and Morgan, T.R. Ascitic fluid analysis in malignancy - related ascites. *Hepatology* 8 : 1104, 1988
3. Goldberg, B.B. Goodman, G.A., and Clearfield, H.R. Evaluation of ascites by ultrasound. *Radiology* 96 : 15, 1970
4. Runyon, B.A Paracentesis of ascites fluid : A safe procedure. *Arch. Intern. Med* 146 : 2259, 1986
5. Hoefs, J.C. Increase in ascites WBC and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1: 249-1981
6. Pare, P., Talbot, J., Hoefs, J.C. Serum - ascites albumin concentration gradient : A physiologic approach to the differential diagnosis of ascites . *Gastroenterology* 85 : 240, 1983
7. Runyon, B.A., Montano, A.A. Akriviadis, E.A., Autillon, M.R., Irving , M.A., and ne Hutchison, J.C. The serum-ascites albumin gradient in the differential diagnosis of ascites is superior to the exudate / transudate concept. *Ann. Intern, Med* 117 : 215, 1992
8. Hoefs, J.C. The impact of the serum globulin on the serum to ascites albumin gradient *Hepatology* 10 : 718, 1989
9. Runyon, B.A. Umland, E.T., and Merlin, T. Inoculation of blood Culture bottle with ascites fluid : Improved of spontaneous bacterial peritonitis, *Arch, Intern Med* . 147: 73, 1987

10. Runyon, B.A. and Hoefs, J.C. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology* 4: 447, 1984
11. Runyon, B.A. Mono microbial nonneutrocytic bacterascites : A variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 12 : 710 , 1990
12. Runyon, B.A. Mc Hutchison, J.G. Antillon, M.R. Akriviadia, E.A. and Montano. A Short - course VS. long course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis : A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 100 : 1737, 1991
13. Tito. L., Rimola, A., Gines, P., et al . Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis : Fsegnency and predictive factors. *Hepatology* 8 : 27, 1988
14. Gines, P., Rimola, a, Planas, R., et al . Norfloxacin psevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis : Results of double blind, Placebo - controlled trial, *Hepatology* 12 : 716, 1990
15. Runyon, B.A and Van Epps, O.E. Diuresis of cirrhotic ascites increase its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis, *Hepatology* 6 : 396, 1986
16. Gines, P., Quintero, E., Arroyo, V., et al. compensated cirrhosis : Natural history and prognostic factors *Hepatology* 7 : 12, 1987

The Natural History of Hepatitis C : Viral Load and Severity of Liver Disease

นพ. วิชัย วิริยะอุตสาหกุล
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นานมาแล้วที่วงการแพทย์รู้จัก non A non B Hepatitis ซึ่งเกิดจากไวรัส จนกระทั่งปีค.ศ.1989 ที่ Choo และคณะค้นพบ genome ของไวรัส Hepatitis C Virus (HCV) โดยวิธีการทำ molecular cloning จากลิง chimpanzees ที่ได้รับการทดลองให้ human factor VIII concentrate ที่มีเชื้อไวรัสอยู่¹ หลังจากนั้นก็ได้มีการศึกษามากมายตามมาและก็พบว่า HCV เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่เป็น non A non B hepatitis โดยเฉพาะอย่างยิ่งจาก posttransfusion ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อส่วนน้อยเท่านั้นที่จะมี acute hepatitis ซึ่งเกือบทั้งหมดไม่มีอาการและมากกว่า 80% จะกลายเป็น chronic hepatitis ซึ่งจำนวนหนึ่งจะมี progressive liver injury บางการศึกษาพบว่าจะมี cirrhosis สูงถึง 20% ภายในระยะเวลา เพียง 20 ปีและในจำนวนนี้จะเกิด hepatocellular carcinoma (HCC) ถึง 1% ต่อปี² จากการศึกษา prevalence ของผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัส HCV โดยการตรวจ anti-HCV ในผู้ป่วยที่มาบริจาคเลือดที่สภากาชาดไทยพบว่าสูงถึง 1.5% แสดงว่าตับอักเสบจากไวรัส HCV ในประเทศไทยก็เป็นปัญหามาก³ ภายในเวลา 5-6 ปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาและความเข้าใจทางด้าน virology, epidemiology, pathogenesis, natural history และ clinical manifestations เพิ่มขึ้นมาก อย่างไรก็ตามความเข้าใจในด้านต่าง ๆ ก็ยังไม่เพียงพอ ซึ่งทำให้การรักษาและป้องกันตับอักเสบจากไวรัส HCV ยังไม่ได้ผลเพียงพอ

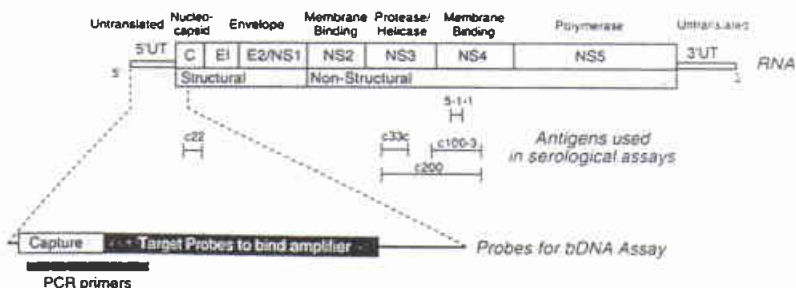
Virology

HCV เป็นไวรัส RNA สายบวกที่มีลักษณะใกล้เคียงกับไวรัสในกลุ่ม Flaviviridae มี genome ที่ประกอบด้วย nucleotides ประมาณ 9400 ตำแหน่งซึ่งเป็น code ของ amino acids 3000 โมเลกุลทั้ง structural และ nonstructural proteins ส่วนที่สร้าง structural proteins คือ C สำหรับ nucleocapsid, E1 และ E2/NS1 สำหรับ envelop ส่วน nonstructural proteins ประกอบด้วย membrane binding proteins, helicase และ protease enzymes ที่ปลายสาย RNA ทั้งสองด้านยังมีส่วนที่เป็น noncoding regions ด้วย ดังภาพที่ 1⁴

Genome ของไวรัส HCV มีความแปรปรวนสูงมาก ปัจจุบันพบว่ามีอย่างน้อย 6 genotypes ซึ่งในแต่ละ genotype จะมีตำแหน่งของ nucleotides ต่างกันอยู่ 31-34% นอกจากนี้แต่ละ genotype ยังแบ่งออกเป็นหลาย subtypes โดยที่มีตำแหน่งของ nucleotides ต่างกันอยู่ 20-23% แม้แต่ไวรัสใน subtype เดียวกันก็ยังสามารถมีความแปรปรวนของ genome อยู่อีกสูงถึง 10% ส่วนที่มีความแปรปรวนน้อยที่สุดในระหว่างแต่ละ genotype ก็คือ 5' noncoding region ซึ่งมีอยู่น้อยกว่า 8% ดังนั้นจึงเป็นบริเวณที่นิยมใช้เป็นที่จับของ probes ต่างๆเช่น polymerase chain reaction (PCR) และ branched DNA (bDNA) ส่วนบริเวณด้าน amino-terminus ของ E2/NS1 เป็นบริเวณที่เรียกว่า hypervariable region ซึ่งมีความสำคัญในการที่ไวรัสป้องกันตัวเองจาก immune ของ host ซึ่งเชื่อว่าอาจเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้ไวรัส HCV สามารถมี persistent infection ปัจจุบันหลักการในการแบ่งและเรียก genotypes ของไวรัส HCV ยังมีความสับสนอยู่มาก ที่เป็นที่ยอมรับและใช้มากที่สุดก็คือที่ Simmonds และ

คณะได้เสนอในปี 1994 ตารางที่ 1⁵ ได้เปรียบเทียบการแบ่ง genotypes ในแบบต่างๆที่มีรายงาน

ภาพที่ 1 Hepatitis C Viral Genome



ตารางที่ 1 Hepatitis C Viral Genotypes

Simmonds 1994	Simmonds 1993	Cha	Enomoto	Mori/Okamoto	Tsukiyama-Kohara
1a	1a	I	K-PT	I	
1b	1b	II	K-1	II	I
1c					
2a	2a	III	K-2A	III	II
2b	2b	III	K-2B	IV	II
2c		III			
3a	3	IV		V	
3b		IV		VI	
4a	4				
5a		V			
6a					

Epidemiology

การติดต่อของไวรัส HCV อาศัยทาง parenteral route เป็นหลัก สูงที่สุดคือการได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือด ภายหลังจากที่มีการ screening หา anti-HCV ด้วยวิธีการที่ sensitive ในเลือดที่ได้รับบริจาคก็ ทำให้อัตราการติดเชื้อลดลงอย่างมาก อย่างไรก็ตามการตรวจหา anti-HCV ก็มีข้อจำกัดคือจะตรวจพบหลังจากได้รับเชื้อแล้วโดยเฉลี่ย 12 สัปดาห์และ บางรายอาจนานถึง 6 เดือน⁶ ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ก็คือ IVDU และ hemodialysis การศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis จะมีผลบวกต่อ anti-HCV โดย เฉลี่ยประมาณ 20% สำหรับ health care personnel พบว่าไม่ได้มีความ เสี่ยงมากกว่า general population ส่วนผู้ที่ได้รับ needle stick injury จาก ผู้ป่วยที่เป็นตับอักเสบจากไวรัส HCV พบว่ามีอัตราการเกิด seroconversion 0-10% แม้ว่าจะมีการตรวจพบ HCV-RNA ใน saliva, urine, semen และ ascitic fluid ด้วยแต่การติดต่อทาง sexual contact และ household contact พบว่าน้อยมาก⁷

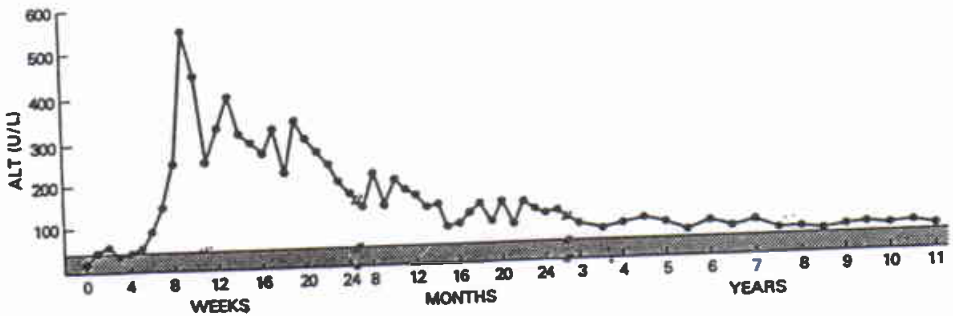
มีผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัส HCV อีกประมาณ 40-50% ที่ไม่มี ประวัติการมี parenteral exposure ต่อไวรัส HCV เลย กลุ่มผู้ป่วย sporadic เหล่านี้ยังไม่ทราบว่าได้รับเชื้อไวรัสมาอย่างไร

The Natural History of Hepatitis C

จากการศึกษาแบบ cohort โดย Di Bisceglie และคณะในผู้ป่วย posttransfusion hepatitis พบว่าเมื่อได้รับไวรัส HCV เข้าสู่ร่างกายจะมี serum ALT สูงขึ้นในสัปดาห์ที่ 2-26 หลังได้รับเลือด ค่าเฉลี่ยคือ 8.3 สัปดาห์ ระดับของ serum ALT จะเปลี่ยนแปลงแบบ polyphasic ในช่วง แรกโดยจะสูงที่สุดในช่วงสัปดาห์ที่ 8-12 หลังจากนั้นระดับจะลดลงเรื่อยๆ

ระดับจะอยู่ที่ประมาณ 3 เท่าและ 1.5 เท่าของค่าปกติที่ 1 และ 10 ปีตามลำดับดังภาพที่ 2^o ในจำนวนนี้น้อยมากที่มีอาการ เมื่อติดตามไปพบว่า 69% กลายเป็นตับอักเสบเรื้อรัง, 20% เป็น cirrhosis และ 12% เป็น end-stage liver disease

ภาพที่ 2 Mean Serum ALT Activities in Chronic Posttransfusion Hepatitis



Seeff และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบเดียวกันคือติดตามผู้ป่วยที่มี acute posttransfusion non-A non-B hepatitis โดยเทียบกับกลุ่ม control 2 กลุ่ม กลับพบว่า long-term mortality rate ไม่ว่าจะจากสาเหตุใดๆในผู้ป่วยหลังการติดตามไป 18 ปีไม่ต่างจาก control กลุ่มที่ 1 และ 2 คือ 51%, 52% และ 50% ตามลำดับ ในจำนวนนี้เป็น mortality ที่เกี่ยวกับโรคตับเพียง 3.3%, 1.1% และ 2.0% ตามลำดับ^o อย่างไรก็ตามอาจเป็นเพราะระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยในการศึกษาของ Seeff และคณะไม่นานพอ

เนื่องจากการศึกษาของ Tong และคณะพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยจากการได้รับเลือดในการเกิด cirrhosis และ HCC ในผู้ป่วย posttransfusion hepatitis คือ 20.6 และ 28.3 ปีตามลำดับ โดยมี cirrhosis 51% และ HCC 5.3%¹⁰

การดำเนินโรคของ chronic hepatitis C จะเป็นลักษณะแบบ slowly progressive ผู้ป่วยจะไม่มีอาการและระดับ serum ALT จะสูงไม่มากหรือปกติ Alberti และคณะได้ศึกษา histopathology ของผู้ป่วยที่มี anti-HCV แต่ไม่มีอาการและระดับ serum ALT ปกติ 16 รายพบว่ามีอาการอักเสบทาง histology ถึง 9 รายโดยที่เป็น chronic persistent hepatitis (CPH) 6 ราย, chronic active hepatitis (CAH) 2 รายและ cirrhosis 1 ราย ระดับ serum ALT ไม่สัมพันธ์กับการอักเสบของตับทาง histology แต่พบว่าผู้ป่วยทั้ง 9 รายมี HCV-RNA ขณะที่ผู้ป่วยที่ histology ปกติ 7 รายไม่มี HCV-RNA เลย¹¹

วิธีการที่ดีที่สุดในปัจจุบันที่จะบอกระดับความรุนแรงของตับอักเสบที่เกิดจากไวรัส HCV คือการดูทาง histology ได้มีข้อเสนอการแบ่งระดับความรุนแรงของตับอักเสบเรื้อรังจากสาเหตุต่างๆไว้หลายระบบดังสรุปได้ในตารางที่ 2¹²

ตารางที่ 2 Semiquantitative Scoring Systems for Chronic Hepatitis

Components of the System		Range of Scores
Knodell et al. 1981	Periportal inflammation with or without bridging necrosis	0-10
	Intralobular degeneration and focal necrosis	0-4
	Portal inflammation	0-4
	Fibrosis	0-4
Scheuer 1991	Portal/periportal necroinflam- matory activity	0-4
	Lobular necroinflammatory activity	0-4
	Fibrosis/cirrhosis	0-4
Ludwig 1993	Portal inflammation activity	0-4
	Lobular inflammation activity	0-4
	Stage/degree of fibrosis	1-4
Ishak et al 1995	Periportal or periseptal interface hepatitis	0-4
	Confluent necrosis	0-6
	Focal lyptic necrosis, apoptosis and focal inflammation	0-4
	Portal inflammation	0-4
	Fibrosis/cirrhosis	0-6

Histologic activity index (HAI) ซึ่งเสนอโดย Knodell และคณะ เป็นระบบที่ได้รับความนิยมแต่มีข้อเสียคือรวมเอา grading และ staging ไว้ด้วยกัน ดังนั้นระบบของ Sheuer และ modified Sheuer ซึ่งเสนอโดย Ludwig จึงได้แยก grading ของ necroinflammation และ staging ของ fibrosis ออกจากกันดังแสดงในตารางที่ 3¹³

ตารางที่ 3 Grading and Staging of Chronic Hepatitis

Grade	Grading of inflammatory activity		Stage/degree of fibrosis	
	Portal	Lobular	Stage	Degree of fibrosis
0	None or Minimal	None	1	No fibrosis or fibrosis confined to enlarged portal tracts
1	Portal inflammation	Inflammation but no necrosis	2	Periportal fibrosis or portal-to-portal septa but intact architecture
2	Mild limiting plate necrosis	Focal necrosis or acidophilic bodies	3	Septal fibrosis with architectural distortion; no obvious cirrhosis
3	Moderate limiting plate necrosis	Severe focal cell damage	4	Probable or definite cirrhosis
4	Severe limiting plate necrosis	Damage includes bridging necrosis		

ระดับความรุนแรงของตับอักเสบหรือ grading เป็นปัจจัยสำคัญในการตัดสินใจรักษาและบอก prognosis ของตับอักเสบจากไวรัส HCV มาตลอดแต่เพิ่งจะไม่นานมานี้เองที่มีการศึกษาถึง pathological evolution ของตับอักเสบจากไวรัส HCV โดย Yano และคณะซึ่งรายงานว่าผู้ป่วยที่มี grading ของ inflammation ตาม modified Sheuer สูงคือมากกว่าหรือ

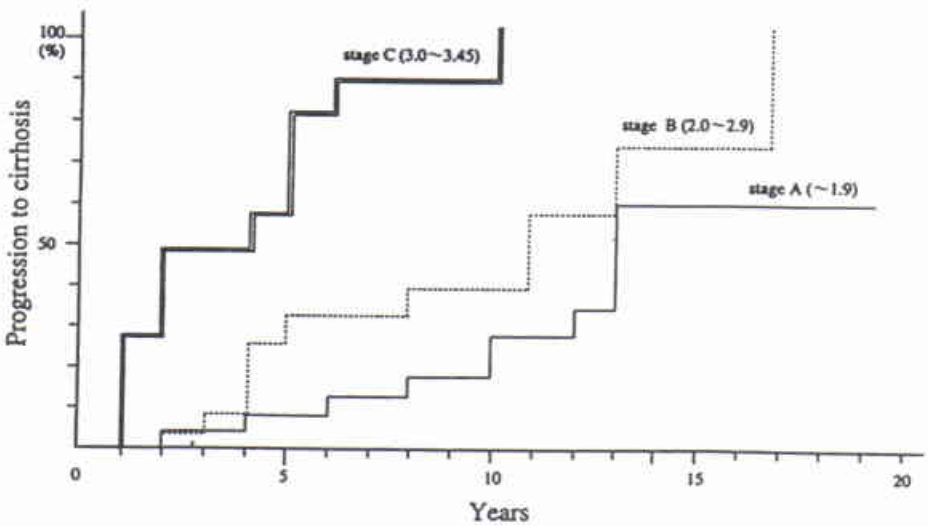
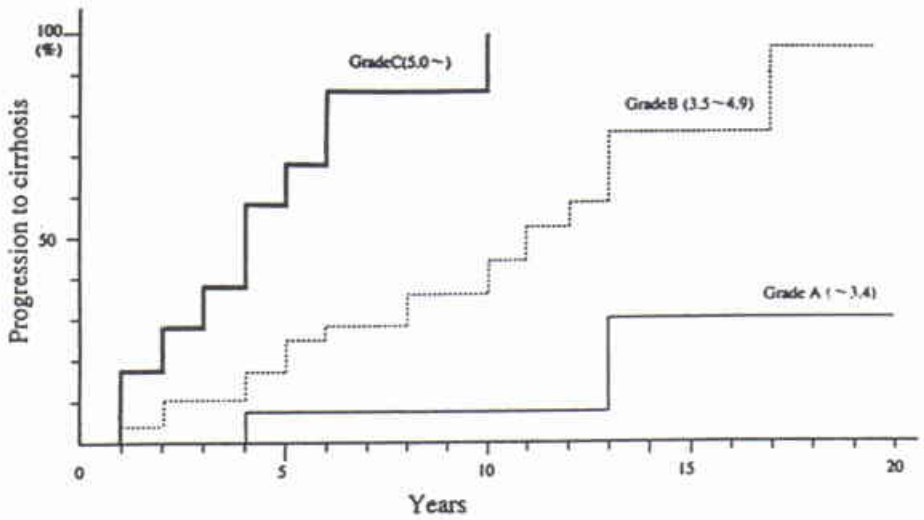
เท่ากับ 5 จะเกิด cirrhosis 100% ใน 10 ปีและปานกลางคือ 3.5-4.9 จะเกิด cirrhosis 96% ใน 17 ปี ส่วนผู้ป่วยที่มี score น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3.4 จะเกิด cirrhosis เพียง 30.4% ใน 13 ปี นอกจาก grading แล้ว Yano และคณะยังพบว่า staging หรือ degree of fibrosis เมื่อเริ่มต้นก็ให้ผลเหมือนกันดังแสดงในภาพที่ 3¹⁴ ทั้งนี้เนื่องจาก fibrosis เป็นตัวที่บ่งบอกถึงระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีตับอักเสบมา คือเมื่อ fibrosis มากก็แสดงว่าผู้ป่วยก็ใกล้จะมี cirrhosis มากกว่าผู้ป่วยที่มีน้อยเนื่องจากเป็นมานานกว่า

ปัจจัยหลายอย่างที่อาจมีผลต่อการอักเสบของตับในผู้ป่วยตับอักเสบบจากไวรัส HCV ดังที่ได้สรุปไว้ในตารางที่ 4¹⁵

ตารางที่ 4 Factors in Severity of Hepatitis C

- Epidemiology	Transfusion versus sporadic hepatitis
- Time	Patient age Duration of infection
- Hepatitis C virus	Genotypes Viral load Degree of variation
- Host	Immunity
- Environment	Alcohol intake Hepatitis B coinfection

Figure 3 Grading and Staging and Progression to Cirrhosis of Hepatitis C



Alter และคณะ ได้ศึกษาติดตามผู้ป่วยที่เป็น acute community acquired non-A non-B hepatitis 30 รายไป 9 ถึง 48 เดือนก็พบว่ามีการเกิดเป็น chronic hepatitis ประมาณ 60% เท่ากันในทุกกลุ่มที่มีประวัติ parenteral exposure และกลุ่มที่เป็น sporadic โดยที่พบว่าระดับความรุนแรงของ chronic active hepatitis ในกลุ่ม posttransfusion จะมากกว่า เชื่อว่าเป็นเพราะการได้รับเชื้อจาก transfusion จะทำให้ได้รับปริมาณไวรัสที่มากกว่า¹⁶ แต่อีกกลุ่มหนึ่งศึกษาในผู้ป่วยถึง 288 ราย ซึ่งเป็น posttransfusion 77 รายและ community-acquired 211 รายโดยติดตามไป 10 ปีกลับพบว่าอัตราการเกิด chronic hepatitis ประมาณ 90%, cirrhosis ประมาณ 30% และ overall mortality ประมาณ 4-9% ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม¹⁵

รายงานการศึกษาจากสเปนในผู้ที่มาบริจาคเลือดพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 40 พบว่าเป็น chronic active hepatitis และ cirrhosis มากกว่ากลุ่มที่อายุน้อยกว่า 40 ปีคือ 66% ต่อ 33% และผู้ที่มีประวัติการติดเชื้อมานานกว่า 10 ปีก็พบมากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีประวัติการติดเชื้อน้อยกว่า 10 ปีคือ 70% ต่อ 30%¹⁵ ทั้งสองปัจจัยช่วยสนับสนุนอีกว่าตับอักเสบจากไวรัส HCV เป็น slowly progressive disease

มีการศึกษาจำนวนมากเปรียบเทียบความรุนแรงของตับอักเสบและอัตราการเกิด cirrhosis ระหว่างผู้ป่วยที่เป็น genotype 1b กับ genotypes อื่นๆเช่น 2a, 2b หรือ 3a ผลของการศึกษายังค่อนข้างขัดแย้งกัน การเปรียบเทียบดังกล่าวค่อนข้างจะมีปัญหาเนื่องจาก prevalence ของ genotypes ต่างๆแตกต่างกันในแต่ละประเทศและกลุ่มอายุ เช่น genotype 1b มักพบในผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ขณะที่ genotype 3a จะพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยอายุน้อย เป็นไปได้ว่าการระบาดของ genotype 1b เกิดขึ้นก่อน

ทำให้ผู้ที่ เป็น genotype 1b เป็นมานานกว่า¹⁷ Pol และคณะ ในประเทศ ฝรั่งเศส พบว่าผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis ก่อนปี 1977 แล้วได้รับไวรัส HCV จะเป็น genotype 1b ถึง 62.6% แต่ผู้ป่วยที่ทำหลังปี 1985 เป็นต้นมาเป็น genotype 1b เพียง 16.7% และเป็น genotype 2a ถึง 41.7% นอกจากนี้ genotype 3a, 4a และ 5a เพิ่งเริ่มพบหลังปี 1982 เท่านั้น¹⁸ สิ่งที่ยืนยัน การศึกษาจำนวนมากพบเหมือนกันก็คือ genotype 1b มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย interferon ไม่ดีเมื่อเทียบกับ genotype อื่นๆ เช่นการศึกษา โดย Mahaney และคณะพบว่า genotype 2 มีความรุนแรงของตับอักเสบ จาก histology มากกว่าแต่กลับมีระดับของ circulating hepatitis C ribonucleic acid (HCV-RNA) ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับ genotypes อื่นๆ สำหรับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย interferon พบแค่ 7% ใน genotype 1 ขณะที่ genotype อื่นๆอยู่ที่ 40%¹⁹

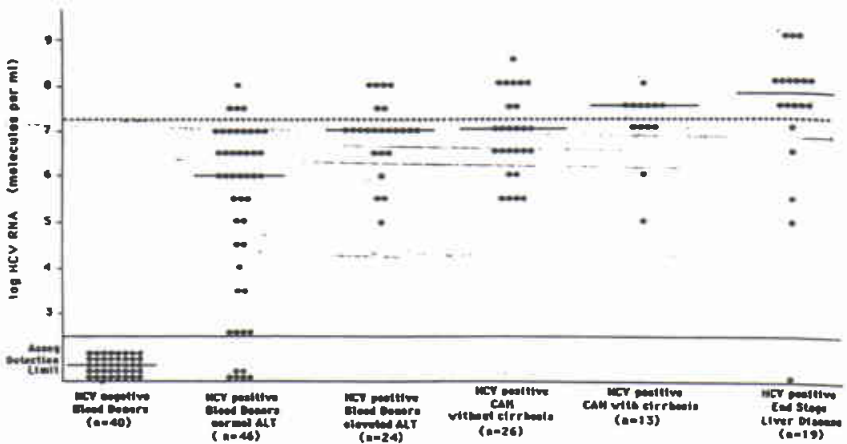
ก่อนหน้าที่จะมีการหาปริมาณ viral load ได้ก็มีการศึกษาจำนวนมากพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ viremia คือการที่ตรวจพบ HCV-RNA ด้วยวิธี reverse transcription polymerase chain reaction (rt-PCR) ในเลือดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของตับอักเสบบดงเช่นการศึกษาของ Alberti และคณะที่ได้กล่าวมาแล้ว Shakil และคณะก็รายงานว่าการมีตรวจพบ HCV-RNA ในเลือดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของตับอักเสบบดงทั้งทาง biochemical และ histological ดังแสดงในภาพที่ 5²⁰

ปริมาณ viral load ในผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัส HCV สามารถหาได้จาก การหาระดับ HCV-RNA ของไวรัสในเลือดซึ่งปัจจุบันมี 2 วิธีคือการทำ competitive rt-PCR และ bDNA ซึ่งทั้งสองวิธีอาศัยเทคนิคทาง molecular biology ในการขยายสัญญาณของ RNA ของไวรัสเพื่อให้สามารถวัดปริมาณได้ วิธีทาง PCR ก็อาศัยขบวนการ reverse transcription ให้เกิดสาย complementary DNA จากนั้นใส่ตัวแข่งที่เป็น mutant ของ HCV-RNA ที่รู้ปริมาณแน่นอนใน dilution ต่างๆเข้าไป เมื่อทำการเพิ่มจำนวนของทั้ง sample และ mutant RNA ที่ทราบปริมาณและ dilution ด้วยวิธี PCR ก็จะสามารถวัดเป็นปริมาณของ sample ได้โดยเทียบจากตัว mutant RNA ที่เป็นตัวแข่ง ส่วนวิธี bDNA เป็นการขยายสัญญาณโดยใส่ probe เข้าไปจับกับ HCV-RNA จากนั้นก็ใส่ branched DNA ที่มีกิ่งก้านมากมายสำหรับจับกับ enzyme ซึ่งมีหน้าที่ขยายสัญญาณให้วัดเป็นปริมาณได้เมื่อใส่ substrate เข้าไป ทั้งสองวิธีให้ค่าที่สัมพันธ์กันโดยตรง วิธี bDNA วัดได้ต่ำที่สุด 5.5 log Eq/L ส่วน PCR สามารถวัดได้ต่ำที่สุด 0.5 log Eq/L²¹

Lau และคณะ พบว่าระดับ HCV-RNA ในผู้ป่วย chronic persistent hepatitis (CPH), chronic active hepatitis (CAH) และ cirrhosis ไม่แตกต่างกัน แต่ก็ยังพบว่าระดับ HCV-RNA มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ lobular inflammation²² การศึกษาของ Lau และคณะใช้วิธี bDNA ซึ่งมี sensitivity ต่ำกว่า ต่อมา Kato และคณะใช้วิธี competitive PCR และก็พบว่าระดับของ HCV-RNA ในผู้ป่วย CPH, CAH และ cirrhosis คือ 3.3 +/- 2.2 log Eq/L, 5.7 +/- 1.6 log Eq/L และ 6.0 +/- 1.6 log Eq/L ตามลำดับ ซึ่งพบว่าระดับ HCV-RNA มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของตับอักเสบทาง histology และระดับจะสูงขึ้นเป็น

exponential เมื่อระยะเวลาของการติดเชื้อนานขึ้น²³ การศึกษาโดย Gretch และคณะก็ได้ผลเช่นเดียวกันดังแสดงในภาพที่ 6²⁴

ภาพที่ 6 HCV-RNA Titers in Chronic Hepatitis C



ไม่นานนี้ได้มีการศึกษาระดับ HCV-RNA ในตับพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระดับระดับความรุนแรงของโรคตับในผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัส HCV²⁵ การศึกษาดังกล่าวได้รวมผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับการรักษาด้วย interferon ด้วยซึ่งอาจรบกวนต่อทั้งระดับ HCV-RNA และ histological activity ไม่พร้อมกัน จึงทำให้เมื่อวัดระดับแล้วไม่มีความสัมพันธ์กัน อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่าง viral load และความรุนแรงของตับอักเสบจากไวรัส HCV ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

Honda และคณะ พบว่า sequence diversity ของ genome ของไวรัส HCV ในกลุ่ม CAH และ cirrhosis คือ 1.79% และ 3.05% ซึ่งสูงกว่าเมื่อเทียบกับ CPH คือ 0.85%²⁶ แต่ผลของการศึกษาอื่นก็ยังไม่ชัดเจน¹⁵

ในผู้ป่วย immuno-compromised มักจะมีการดำเนินโรคของตับอักเสบจากไวรัส HCV ที่ค่อนข้างรุนแรงกว่าผู้ป่วย immunocompetent มีรายงานว่าเกิด fulminant hepatic failure ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย immunosuppressive agents หลังการทำ bone marrow transplant สำหรับผู้ป่วย HIV ก็พบว่ามีอาการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยทั่วไป โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีจำนวน CD4 cells ต่ำ¹⁵

การดำเนินโรคของตับอักเสบจากไวรัส HCV สามารถเปลี่ยนแปลงได้จากการรักษา Nishiguchi และคณะพบว่าการรักษาด้วย interferon สามารถลดการเกิด cirrhosis และ HCC ได้แม้ว่าผู้ป่วยจะอยู่ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาคือไม่มี remission จากการติดตามผู้ป่วย 7 ปี หลังการรักษาด้วย interferon ซึ่งมีผู้ที่ตอบสนองเพียง 16% พบว่าอุบัติการณ์ของ HCC ในกลุ่มที่ได้รับการรักษามีเพียง 4% ขณะที่กลุ่มควบคุมเกิดถึง 38%²⁷

Summary

ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัส HCV ส่วนมากจะกลายเป็น chronic hepatitis โดยที่ส่วนน้อยมากที่จะแสดงอาการของ acute hepatitis การดำเนินโรคของตับอักเสบจากไวรัส HCV จะเป็นแบบ slowly progressive มักจะมีการอักเสบของตับไม่ค่อยรุนแรง แต่ก็จะเป็น cirrhosis เมื่อระยะเวลาผ่านไป มีความเสี่ยงต่อการเกิด HCC สูง มีปัจจัยหลายอย่างที่อาจจะมีผลต่อความรุนแรงของตับอักเสบและการดำเนินโรคเช่นอายุ, ระยะเวลาที่ได้รับเชื้อไวรัส, genotypes ของไวรัส, ปริมาณของไวรัสในเลือดหรือในตับ,

ภูมิคุ้มกันของร่างกาย และปัจจัยแวดล้อมอื่นๆ ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมอีกมากเพื่อที่จะรู้และเข้าใจการดำเนินโรคของ HCV จะได้นำไปสู่การดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ

References:

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
2. Booth JCL, Thomas HC. Pathogenesis of chronic hepatitis C and associated clinical manifestation. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1996; 10(2): 257-74.
3. รศ. จันทพงษ์ วะสี,รศ.นพ. ยง ภู่วรวรรณ,พญ. ศรีวิไล ดันประเสริฐ. การประชุมวิชาการครั้งที่ 6/2533[193]. Hepatitis C. วารสารศูนย์ บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย: 69-84.
4. Houghton M, Weiner AJ, Han J, et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991; 14: 382-8.
5. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994;19: 1321-4.
6. Van der Poel CL, Cuypers HT, Reesink HW. Hepatitis C virus six year on. *Lancet* 1994; 341: 1475-9.
7. Sharara AI, Hunt CM, Hamilton JD. Hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; 125: 658-68.
8. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, et al. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991;14:969-74.

9. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long-term mortality after transfusion-associated non-A non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-11.
10. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332:1463-6.
11. Alberti A, Morsica G, Chemello L, et al. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet* 1992; 340:697-8.
12. Hytioglou P, Thung SN, Gerber MA. Histological classification and quantitation of the severity of chronic hepatitis: keep it simple. *Seminars in Liver Disease* 1995;15: 414-21.
13. Ludwig J. The nomenclature of chronic active hepatitis: an obituary. *Gastroenterology* 1993; 105: 274-8.
14. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The long term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 1334-40.
15. Colombo M. The natural history of hepatitis C. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1996; 10: 275-88.
16. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-905.
17. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995; 21: 570-83.
18. Pol S, Thiers V, Noursbaum JB, et al. The changing relative prevalence of hepatitis C virus genotypes: evidence in hemodialysed patients and kidney recipients. *Gastroenterology* 1995; 108: 581-3.

19. Mahaney K, Tedeschi V, Maertens G, Di Bisceglie AM, et al. Genotypic analysis of hepatitis C virus in American patients. *Hepatology* 1994; 20: 1405-11.
20. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic and histologic features. *Ann Intern Med* 1995; 123: 330-7.
21. Gretch DR, Dela Rosa C, Carithers RL, et al. Assessment of hepatitis C viremia using molecular amplification technologies: correlations and clinical implications. *Ann Intern Med* 1995; 123: 321-9.
22. Lau JYN, Davis GL, Kniffen J, et al. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 1993; 341: 1501-4.
23. Kato N, Yokosuka O, Hosoda K, et al. Quantification of hepatitis C virus by competitive reverse transcription polymerase chain reaction: increase of the virus in advanced liver disease. *Hepatology* 1993; 18: 16-20.
24. Gretch D, Corey L, Wilson J, et al. Assessment of hepatitis C virus RNA levels by quantitative competitive RNA polymerase chain reaction: high-titer viremia correlates with advanced stage of disease. *J Infect Dis* 1994; 169: 1219-25.
25. McGuinness PH, Bishop GA, Painter DM, et al. Intrahepatic hepatitis C RNA levels do not correlate with degree of liver injury in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 676-87.
26. Honda M, Kaneko S, Sakai A, et al. Degree of diversity of hepatitis C virus quasispecies and progression of liver disease. *Hepatology* 1994; 20: 1144-51.

27. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani, et al. Randomised trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5.

WILSON'S DISEASE

พญ.รุติมา วุฒิวิวัฒน์กุล
โรงพยาบาลศิริราช

Wilson's disease is an inherited disorder of copper accumulation. First report by Samuel Aleander Kinnier Wilson in 1912, he reported the familial syndrome of progressive lenticular degeneration associated with cirrhosis of the liver. He postulated that disease was attributable to enviromental rather than genetic factor. Nearly a decade later, Hall reported that Wilson's disease was more frequent in siblings, in contradistinction to their parents, who rarely were affected. In 1953, Beam presented evidence for autosomal recessive mode of inheritance.⁴

The gene for Wilson's disease is distributed worldwide, having been demonstrated in virtually all races. The prevalence of the disease is approximately 1 in 30,000 live births, with incidence rates ranging from 15 to 30 per million.

GENETICS

Recently 2 diseases that disrupt copper transport, Menkes's disease and Wilson's disease were found to be caused by mutations in 2 closely related genes, MNK and WND, which encode proteins belonging to the P-type ATPase family of cation transporter (copper transporting P-type ATPase proteins). It was located on

chromosome 13 q 14-21, as yet unknown, seems likely to be involved in preparing copper to apo-ceruloplasmin to form ceruloplasmin. In Wilson's disease result from the toxic effects of copper accumulation, while Menkes's disease result from copper deficiency secondary to disturbances in copper transport.^{14,15} The discover of that gene has greatly improved our understanding of the pathophysiology of this disorder.

PATHOGENESIS

The basic defect is a failure to excret of excess copper in the bile by the liver for loss in the stool, the accumulating copper caused damage primary to liver and brain. This may be due to a failure to excret copper packaged in ceruloplasmin into the bile.¹⁰

In normal individual, copper homeostasis is controlled by the balance between intestinal absorption of dietary copper and hepatic excretion of excess copper in bile. The normal dailay dietary intake of copper is 4 mg, of which 2 mg is absorbed and excreted in bile so that the patient is in balance. In Wilson's disease, only 0.2 – 0.4 mg can be excreted in bile with 1 mg in the urine, so that a positive copper balance develops.^{1,18}

A number of observations provide strong evidence for implicating copper toxicity in the pathogenesis of Wilson's disease. Experimental copper overload results in peroxidation of hepatic mitochondrial lipids and this may be one mechanism leading to liver damage.² It is postulated that the harmful effects of excess copper are mediated by the generation of free radicals, which deplete cellular store of glutathione and oxidize lipids, enzymes, and cytoskeletal proteins. These changes may be important steps in the pathophysiologic events leading to lipid peroxidation and triglyceride accumulation in the hepatocyte. Regardless of the site(s) of cellular toxicity, the majority of the clinical manifestations of Wilson's disease appear to be a direct result of excessive accumulation of copper in various organ systems, particularly the liver and brain.⁴

The absence or deficiency of ceruloplasmin per se is unlikely to be primarily involved, for several reasons:

(1) the gene for this protein having been mapped to chromosome 3, whereas the gene for Wilson's disease is located on chromosome¹³

(2) occasional patients with Wilson's disease have serum ceruloplasmin levels within the normal range.

(3) heterozygous individuals may have significantly reduced levels of ceruloplasmin and yet never develop toxic tissue levels of copper.

(4) the serum ceruloplasmin concentration does not correlate with the clinical severity of the disease.

(5) Intravenous administration of purified ceruloplasmin from normal subjects to patients does not normalize copper metabolism.

CLINICAL FEATURES

The biochemical defect in Wilson's disease is present at birth: however, clinical symptoms rarely are observed before the age of 5 years. The median age at presentation varies from 12 to 23 years. (in case report, range from 4–58 years) Wilson's disease patients typically present with hepatic and/or neurologic dysfunction . In large series of patients, the initial clinical manifestations were hepatic in 42%, neurologic in 34%, psychiatric in 10 %, hematologic in 12%, and renal in 1 %.⁵ Approximately 25% of patients have involvement of 2 or more organ systems at initial evaluation.

Hepatic

Hepatic involvement tends to manifest at a younger age (mean 8–12 years) than does neurologic dysfunction. and is non specific, mimicking the features of a variety of acute and chronic liver diseases. Three major clinical patterns of liver disease are observed:

1.) cirrhosis In the majority of cases, hepatic injury develops insidiously and, if untreated, pursues a chronic and relentless course to cirrhosis.

2.) chronic active hepatitis were observed in 5-30% of patients with Wilson's disease. The diagnosis may be overlooked, since almost 50% in one series, have no evidence of neurologic dysfunction or Kayser-Fleischer rings on examination.⁶

3.) fulminant hepatic failure The clinical features include the presence of intravascular hemolysis, splenomegaly, and Kayser-Fleischer rings. The serum level of SGOT typically is higher than SGPT, as a result of the associated hemolysis, but relatively mild elevations despite massive hepatic necrosis, and a markedly elevated copper concentration. A ratio of alkaline phosphatase to total bilirubin of less than 2, in association with an SGOT/SGPT ratio of greater than 4.⁷

Neurologic

The neurologic complications generally present in the second or third decade of life, the onset somewhat later than the hepatic manifestation. It is unusual for neurologic dysfunction to develop prior to adolescence or after 40 years of age. Almost invariably, patients with neurologic abnormalities exhibit KF rings on ophthalmologic examination. Initial symptoms are subtle, commonly manifesting as abnormal behavior and deteriorating school performance.

Incoordination, clumsiness, tremor, dysarthria, excessive salivation, ataxia, dysphagia, and mask like facies may develop subsequently, with movement disorders being the most prominent features. Other manifestations, now rare, include dystonia, spasticity, grand mal seizures, rigidity, and flexion contractures. Neurologic sequelae frequently are resolved by oral chelation therapy, with the best results achieved by early intervention.

Psychiatric

Psychiatric and behavioral abnormalities are frequent manifestations of Wilson's disease. The estimates range from 30 – 100% of symptomatic patients, Psychiatric and/or behavioral abnormalities are often the initial manifestation in as many as 1/3 of cases. The most common manifestation include: personality changes such as irritability and low threshold to anger, depression, sometimes leading to suicidal ideation and attempts, deteriorating academic and work performance that is present in almost all neurologically affected patients. Some of psychiatric and behavioral symptoms are reversible with therapy, whereas others are not.¹⁹

Ophthalmologic

The Kayser–Fleischer ring is a golden brown or greenish discoloration in the limbic region of the cornea caused by copper deposition in Descemet membrane. They are observed in up to

90% of individuals with symptomatic Wilson's disease, and are almost invariably present in those with neurologic manifestations. However they are frequently absent in asymptomatic cases and, not uncommonly, in patients who have hepatic disease, particularly those with chronic active hepatitis. With adequate chelation therapy, KF rings gradually resolve over 3 to 5 years in 80% of patients. There appears to be no association between the stage of the disease, or the effectiveness of treatment, and the rate of resolution.

KF rings occasionally may be observed in patients with chronic cholestasis disorders, such as intrahepatic cholestasis of childhood, partial biliary atresia, primary biliary cirrhosis, chronic active hepatitis with cirrhosis, and cryptogenic cirrhosis.

Sunflower cataracts, which are a less frequent ocular manifestation of Wilson's disease. The cataracts appears as a central green or golden disk in the anterior capsule of the lens. Vision is unimpeded by the cataracts, and they tend to clear more rapidly than KF rings in response to medical therapy. They also may occur in association with copper containing intraocular foreign bodies (chalcosis).

Hematologic

Acute intravascular hemolysis may be the presenting manifestation in as many as 15% of patients. It is postulated that hemolysis results from the sudden release of copper from liver into the blood. Copper is taken up by the red blood cells, where it is presumed to cause oxidative damage to cell membranes and hemoglobin. The hemolysis of Wilson's disease usually is transient and self limited, and may antedate the hepatic manifestation by several years. Those patients who develop hemolysis in association with acute hepatic failure have a poor prognosis, with death frequently occurring within weeks, usually as a result of hepatic or renal insufficiency.

Renal

Reduced GFR, diminished renal plasma flow, proximal tubular defects which results from toxic effect of copper, and distal renal tubular acidosis have been documented.

Chelation therapy generally results in a marked improvement in renal function. However, severe renal side effect, include nephrotic syndrome and less frequently, a Goodpasture's like syndrome, have been associated with D-penicillamine therapy.

Cardiovascular

Left ventricular, or biventricular hypertrophy, early repolarization, ST segment depression, T wave inversion, heart rhythm and conduction disturbances, also were noted. In a retrospective analysis, pathologic abnormalities include interstitial and replacement myocardial fibrosis, intramyocardial small vessel disease, focal myocarditis. The pathogenesis of the histologic cardiac abnormalities remains uncertain, since myocardial copper level do not appear to correlate with the severity of the pathologic lesions or with the clinical cardiac manifestations.

Musculoskeletal

Osteomalacia, osteoporosis, or a combination of both have been described. The former may result from associated renal tubular abnormalities, and the latter from decreased weight bearing secondary to neurologic disability. There are no pathognomonic features on radiographic examination to distinguish Wilson's disease from other cause of bone loss. The arthropathy, observed in 3/4 of all patients, is a degenerative process that resembles premature osteoarthritis.

Gastrointestinal

In Wilson's disease, cirrhosis and hemolysis predispose to the development of cholelithiasis. And there are case reports of pancreatitis, that in some instances, has resolved with the initiation

of chelation therapy. They may be caused by gallstone, or copper toxicity per se. Deficiencies in pancreatic endocrine and exocrine function have been described.

Endocrinology

In male patients, both delayed puberty and gynecomastia have been noted. Amenorrhea is commonly reported in female patients. Blunt LH and FSH respond to GnRH, hypoparathyroidism, glucose intolerance, and abnormalities of humeral and cell-mediated immunity were reported.

Dermatologic

Blunt lunulae of the fingernails are an unusual but characteristic finding in Wilson's disease. Hyperpigmentation of the skin, acanthosis nigricans also have been described.

BIOCHEMICAL DIAGNOSIS

The diagnosis of Wilson's disease relies on both clinical and biochemical findings. If KF rings are present and ceruloplasmin levels below 20 mg/dL in a patient with neurologic signs or symptoms, the diagnosis of Wilson's disease is secure. If a patient is asymptomatic, exhibits isolated liver disease, or lacks corneal rings, the coexistence of a hepatic copper concentration above 250

μg/g. dry weight and a low serum ceruloplasmin level also is sufficient to establish the diagnosis.

Serum ceruloplasmin

The normal serum concentration of ceruloplasmin is 20 - 40 mg/dL and, while levels are low in the human newborn, they gradually rise during the first 2 years of life, coincident with the postnatal decline in hepatic copper concentration. Although a decreased ceruloplasmin level per se is not diagnostic of Wilson's disease, approximately 90 % of all patients and 85 % of individuals presenting with hepatic manifestation of the disease have levels of this glycoprotein that are below the normal range. Hypoceruloplasmin also occur in other hepatic conditions, such as fulminant non-Wilsonian hepatitis, as a consequence of diminished hepatic synthetic function. Patients with nephrotic syndrome, protein losing enteropathy, malabsorption, or severe malnutrition also may manifest low serum ceruloplasmin levels. In 10 % of heterozygous carriers of the gene of Wilson's disease also manifest low levels too. Conversely, normal ceruloplasmin concentrations are found in up to 15% of patients with Wilson's disease and active liver involvement. This presumably is due to increased hepatic synthesis and release of the glycoprotein in response to hepatic inflammation, as ceruloplasmin is an "acute phase reactant".

Non-ceruloplasmin serum copper

In normal adult, the concentration of copper bound to serum albumin, amino acids, or transcuprein (non ceruloplasmin copper) is 5 – 12 $\mu\text{g/dL}$. Patients with untreated Wilson's disease have elevated concentrations of non ceruloplasmin copper, reaching levels as high as 50 $\mu\text{g/dL}$. Total serum copper (ceruloplasmin copper fraction + non ceruloplasmin fraction), typically remains below 80 $\mu\text{g/dL}$ in Wilson's disease patients, since the increase in the non ceruloplasmin fraction usually is insufficient to compensate for the markedly reduced ceruloplasmin levels, except in the setting of fulminant hepatic failure.

Urinary copper excretion

The urinary excretion of copper is greater than 100 $\mu\text{g}/24$ hours (normal < 40 $\mu\text{g}/24$ hours) in most patients with symptomatic Wilson's disease, reflecting the increased serum levels of the readily filterable fraction of non ceruloplasmin copper. In patients with fulminant hepatic necrosis due to Wilson's disease, urinary excretion of metal may exceed 1000 $\mu\text{g}/24$ hours, as hepatic copper stores are released into the systemic circulation. Urinary copper levels may be elevated in variety of other hepatic disorders including cirrhosis, chronic active hepatitis, and cholestasis disorders, such as primary biliary cirrhosis. But urinary excretion of copper may not be elevated in asymptomatic patients. Thus it has little value as a screening test

for Wilson's disease, but may be useful as a means of confirming the diagnosis. At the onset of treatment, copper excretion rises dramatically, approaching levels of 2000 to 5000 $\mu\text{g}/24$ hours. With continued therapy, urinary copper levels gradually decline to as low as 500 $\mu\text{g}/24$ hours, coincident with decreasing hepatic copper stores. The use of D-penicillamine to increase urinary excretion appears to be of little diagnostic value, since it does not reliably distinguish Wilson's disease from other liver disorders.

Hepatic copper concentration

In the absence of KF rings or neurologic abnormalities, a liver biopsy for quantitative copper determination is essential to establish the diagnosis of Wilson's disease. The biopsy needle and specimen container must be free from copper contamination. It is recommended that a disposable needle made entirely of steel, or washed in 0.1 M EDTA and rinsed with demineralized water, be used. In addition, the syringe should contain 5 % dextrose rather than saline solution, and an adequate sized sample (2 cm core) sent for quantitative copper analysis. The normal hepatic copper concentration varies from 15 to 55 $\mu\text{g}/\text{g}$ dry liver. Virtually all untreated patients with Wilson's disease have elevated hepatic copper levels, ranging from 250 to as high as 3000 $\mu\text{g}/\text{g}$ dry liver. Values below 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ dry liver usually are attributable to the irregular distribution of copper in the liver, particularly presence of

cirrhosis, when small, fragmented biopsy samples are obtained. An elevated liver copper alone is insufficient to establish the diagnosis of Wilson's disease, since concentration above 250 $\mu\text{g/g}$ may be found in other chronic hepatic (mostly cholestasis) disorders, including primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, extrahepatic biliary obstruction or atresia, chronic active hepatitis, intrahepatic cholestasis of childhood, Indian childhood cirrhosis, and in vineyard sprayers inhaling copper salts.

Incorporation of orally administration radiocopper into ceruloplasmin

In patients that the diagnosis remain in doubt, and the severity of hepatic dysfunction contraindicates liver biopsy, a radiocopper loading test may establish the diagnosis of Wilson's disease. In healthy subjects and in patients with hepatic disorders that mimic Wilson's disease, the plasma concentration of radiocopper rise rapidly, and maximal within 1 to 2 hours, and then fall and rise again over the ensuing 48 hours, as the non ceruloplasmin bound radiocopper is incorporated into newly synthesized ceruloplasmin in the liver and released into the circulation. Wilson's disease patients, on the other hand, incorporate little or no radiocopper into nascent ceruloplasmin, even in the presence of normal ceruloplasmin concentrations.

RADIOLOGIC FEATURES

Abdominal imaging

CT, MRI, U/S, and nuclear medicine imaging of the liver have little value to diagnosis or evaluation of hepatic involvement in Wilson's disease, except may identified evidence of chronic liver disease (e.g. splenomegaly, varices, heterogeneous liver parenchyma) in patients with advanced disease.

Cerebral imaging

It is notable that as many as 50% of asymptomatic patients and 75 % of those with only hepatic manifestation will exhibit abnormal findings on cranial CT. MRI of the brain appears to be more sensitive than CT in detecting early lesion in Wilson's disease patients. As with CT, basal ganglia lesions, generalized atrophy, and ventricular dilatation are the most common abnormalities notes. The lack of correlation between radiologic findings and neurologic symptoms, and the documented reversal of cranial CT and MRI findings following chelation therapy or liver transplantation suggest that the presence of radiologic abnormalities is not necessarily indicative of permanent cerebral injury. In addition, there appears to be no clear association between the degree of neurologic improvement and the extent or type of abnormalities found in imaging. Majority of asymptomatic patients do not exhibit abnormalities

on MRI and CT. Thus, while imaging of the brain may be supportive of the diagnosis of Wilson's disease, it is not useful for screening.

DIAGNOSIS SCREENING

Once the disease comes under consideration, a series of diagnostic steps can be undertaken which almost always establish or rule out the diagnosis of Wilson's disease. These include urine copper, blood ceruloplasmin, slit lamp examination for KF ring, and liver biopsy with quantitative copper assay.

Since all clinical features of Wilson's disease can be prevented if the diagnosis is established and treatment initiated before functional impairment occurs, it is imperative that all first degree relatives be screened, particularly siblings. Once the diagnosis of presymptomatic Wilson's disease is established, lifelong chelation therapy should be commenced immediately.

TREATMENT

The manifestations of Wilson's disease are so protean, and the disease masquerades so well as something else, recognition of the possibility of Wilson's disease is a major problem, leading to serious underdiagnosis of the disease. Excellent results exist for both the prophylaxis and treatment of Wilson's disease. The longer recognition and diagnosis are delayed, the greater the risk of permanent

damage to liver and/or brain. The availability of effective therapy and the risks in delay of therapy make the earliest possible diagnosis critical.⁹

Dietary management

It is suggested that patients avoid eating foods with a high copper content, such as liver, chocolate, nuts, mushrooms, legumes, and shellfish.

Pharmacology therapy

After diagnosis, patients must receive anticopper treatment for the rest of their lives, to reduce copper levels and prevent copper reaccumulation. Cessation of therapy may result in rapid and irreversible hepatic and neurologic deterioration. Currently there are 4 drugs being used as anticopper agents in Wilson's disease.

1.) Zinc blocks intestinal absorption of copper, and induces hepatic metallothionein, which sequesters hepatic copper. Zinc is clearly the treatment of choice for maintenance therapy, for the treatment of the presymptomatic patient from the beginning and for the treatment of the pregnant patient, because of its complete efficacy and lack of toxicity.⁹ For the initial treatment, zinc therapy is not an ideal because it is relatively slow-acting.¹⁰

2.) Penicillamine is chelators that increase urinary excretion of copper, but the precise mechanism of action remains controversial. It should be administered prior to meal, since food interferes with absorption. For initial therapy of the acutely ill patient, no currently available therapy has proven to be ideal. A chelator-type drug, either penicillamine or trientine, can be used for the initial therapy of patients who present with liver; transition to zinc acetate and then be made after a few months. For the initial therapy of acutely ill patients who present with neurologic disease, chelation should be avoided because neurologic worsening frequently occurs (20%), probably due to redistribution of copper which temporarily raises the levels of copper in the brain.¹⁰ It tends to occur within the first 4 weeks of therapy.

3.) Trientine : The exact mechanism of action remains unknown, although it has been shown both to enhance urinary copper excretion and to decrease intestinal copper absorption. It gives strong, fast, negative copper balance.⁹

4.) Tetrathiomolybdate which forms tripartite complex with copper and protein, and can block copper absorption from intestine, or render blood copper non-toxic. It provides rapid, safe control of copper. It is suggested for the initial treatment of patients presenting with neurological disease who are worsening with penicillamine.⁹
(Table I)

Surgery

Intervention in these patients carries a high mortality and may precipitate neurologic deterioration. When surgery is necessary, the dose of D-penicillamine should be reduced for 1–2 weeks postoperatively, since the drug inhibits collagen cross linking and potentially may interfere with wound healing.

Table 1 : Available treatment for Wilson's disease

1.) D-penicillamine (250 mg/tab)

- chelating agent
- initial dose 1.5-2.0 g/day; maintainance 750 mg-1.0 g/day
- infrequent long term side effects
- adminster with oral pyridoxine 25 mg/day

2.) Trientine (triethylene tetramine dihydrochloride)

- chelating agents
- dose range 1.0-2.0 g/day
- effective in patients intolerate of D-penicillamine

3.) Zinc sulfate/acetate

- block copper absorption from GI tract
- dose range 150-300 mg/day
- slower onset of action than chelating agents

4.) Tetrathiomolybdate

- block copper absorption from GI tract, chelating agents
- dose range 120-200 mg/day
- limited clinical experience

5.) Hepatic transplantation

- cures underlying biochemical abnormality
 - requires chronic immunosuppressive therapy
-

Liver transplantation is recommended for

1.) fulminant hepatic failure with hemolysis and hypercupremia and a calculated prognostic index scale of 7 or greater. (table 2)⁸

2.) advanced cirrhosis and hepatic insufficiency.

3.) unresponsive to an adequate trial of chelation therapy and supportive measures.

Table 2 Calculation of prognostic index in fluminant Wilsonian hepatitis

	Score				
	0	1	2	3	4
Bilirubin (3-20 ---Mol/l)	< 100	100-150	151-200	201-300	> 300
SGOT (7-40 IU/L)	< 100	100-150	151-200	201-300	> 300
PT Prolong (sec)	< 4	4-8	9-12	13-20	> 20

Gene therapy

The technique is to replace normal WND gene into the hepatocytes of patient with homozygous defective gene in order to reconstitute metabolic function. However, the ability to treat this disorder effectively awaits further characterization of the gene product and more efficient methods for gene delivery to all hepatocyted in the liver.¹⁶

SPECIAL CONDITION

Pregnancy

It is postulated that excessive intrauterine copper concentration may be responsible for the high risk of spontaneous abortions observed in Wilson's disease patients. Penicillamine, in a dose of 0.75 – 1.5 g/day, appears to pose no major undue risk to fetus, and should be continued throughout the pregnancy. There have been no neonatal abnormalities attributable to this medication, except transient cutis laxa in 2 cases. If cesarean section is anticipated, the dose may be reduced to 0.25 g/day approximately 6 weeks prior to delivery in order to minimize the risk of impaired wound healing. Zinc, and trientine are probably safe for use in pregnant patients with Wilson's disease.¹¹ Although these medications should be reserved for those patients intolerant of D- penicillamine.⁴

Hepatocellular carcinoma

HCC are very rare in Wilson's disease. It has only 3 cases reported in the literature.¹² Excessive copper in the liver appears to have a protective effect against HCC and type B hepatitis.¹³

Prenatal diagnosis

There is a report by analysis of DNA polymorphism in a chorionic villus biopsy performed at 9 weeks gestation.¹⁷

REFERENCES:

1. Sherlock S, Dooley J. Disease of the liver and biliary system Blackwell scientific publication 1993; 400
2. Sokol RJ, Deverreux M, Mieran GW et al. Oxidant injury to hepatic mitochondrial lipids in rats with dietary copper overload. *Gastroenterology* 1990; 99: 1061
3. Yang F, Naylor SA, Lum JB et al . Characterisation, mapping and expression of the human ceruloplasmin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986; 83: 3257
4. Zucker SD, Gollan JL. Wilson's disease and hepatic copper toxicosis. *Hepatology* W.B.Saunders company 1996;1405-39
5. Sternlieb I, Scheinberg IH. Wilson's disease. In : Wright R, Millward-Sadler GH, Alberti KGMM, et al., *Liver and Biliary disease*. London, W.B. Saunders Company, 1985: 949.
6. Scott J, Gollan JL, Samourian S, et al. Wilson's disease, presenting as chronic active hepatitis. *Gastroenterol* 1978;76:645
7. Berman DH, Leventhal RI, Gavaler JS, et al. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure. *Gastroenterol* 1991;100:1129
8. Nazar H, Ede RJ, Mowat AP, et al. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 1986;27:1377
9. Brewer GJ, et al. Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drug* 1995;50(2):240-9
10. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V, et al. Wilson's disease. *Medicine* 1992;71(3):139-64
11. Yarze JC, Martin P, Munoz SJ, Friedman LS, et al. Wilson's disease: current status. *American Journal of Medicine*

1992;92(6):643-54

12. Cheng WS, Govindarajan S, Redeker AG, et al. Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's disease. *Liver* 1992;12(1): 42-5
13. Chu NS, Hung Tp, et al. Geographic variation in Wilson's disease. *Journal of Neurological Sciences* 1993;117(1-2):1-7
14. Bull PC, Cox DW, et al. Wilson disease and Menkes disease: new handles on heavy metal transport. *Trend in Genetics* 1994; 10 (7) : 246-52
15. Petrukhin K, Gilliam TC, et al. Genetic disorders of copper metabolism. *Current opinion in Pediatrics* 1994;6(6):698-701
16. Schilsky ML, et al. Wilson's disease: genetic basis of copper toxicity and natural history. *Seminar in liver disease* 1996;16 (1): 83 - 95
17. Cossu P, Pirastu M, Nucaro A, et al. Prenatal diagnosis of Wilson's disease by analysis DNA polymorphism. *N Eng J Med* 1993; 327: 57
18. Cuthbert JA, et al. Wilson's disease: a new gene and an animal model for an old disease. *Journal of Investigative Medicine* 1995;43(4): 323-36
19. Akil M, Breweer GJ, et al. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Advances in Neurology* 1995;65: 171-8

ปฏิทินประชุมวิชาการที่สนใจ

32nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL)

April 9-12, 1997

London, UK.

98th Annual Meeting of AGA (DDW)

May 11-14, 1997

Washington, D.C., USA.

Intestinal Week In the Black Forest 1997

(Falk Symposium)

May 25-30, 1997

Titisee and Freiburg

Germany

International Symposium on Viral Hepatitis and Perspective from the ASEAN Region

September 10-12, 1997

Bangkok, Thailand

**10th International Workshop on Gastroduodenal Pathology and
Helicobacter pylori
(European Helicobacter pylori Study Group)
September 12-14, 1997
Lisbon, Portugal**

**6th United European Gastroenterology Week
October 18-22, 1997
Birmingham, UK.**

**48th Annual Meeting of the American Association for
the Study of Liver Diseases (AASLD)
November 7-11, 1997
Chicago, USA.**

**Alimentary Disease Week Hong Kong 1997
(3th Asian AGA Course)
December 12-17, 1997
Hong Kong, China.**

บรรณาธิการแถลง

สวัสดีปีใหม่ 2540 ครับ!

จุลสารสมาคมฯฉบับนี้เป็นฉบับแรกของปี พ.ศ.2540 ซึ่งออกมาทันการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมฯพอดี ในฉบับนี้ไม่มีคอลัมน์ Interhospital GI Conference เนื่องจากเดือนที่ผ่านมาเราไม่มีการประชุมดังกล่าว เพื่อให้เข้ากับบรรยากาศการประชุมวิชาการประจำปี เราจึงทดแทนด้วย Interesting Topic Review ที่น่าสนใจถึง 4 เรื่อง เป็น review ที่ดีมาก อ่านสนุก และได้ความรู้เพิ่มเติมอีกด้วย

ในปีใหม่นี้เนื้อหาของจุลสารสมาคมฯน่าจะเข้มข้นขึ้น เนื่องจากสมาคมฯจะมี Fellow ซึ่งจะเริ่มการฝึกอบรมในเดือนมิถุนายน 2540 นี้ รวมกันทุกสถาบันเกือบ 20 ท่าน ผมคิดว่าจุลสารสมาคมฯควรจะเป็นเวทีที่ Fellow ทุกท่านจะได้แสดงผลฝีมือให้เห็นเด่นชัด ผมเสนอว่านโยบายของสมาคมฯควรให้ทุกสถาบันที่มีการฝึกอบรมผลัดกันทำ Interhospital GI Conference ซึ่งจะเป็นการเสริมให้ Fellow ได้มีโอกาสฝึกฝนความสามารถในด้านวิชาการและ Fellow ทุกท่านควรจะทำ Interesting Topic Review มาลงในจุลสารสมาคมฯอย่างน้อย 2 เรื่องต่อปี สิ่งเหล่านี้คงจะเป็นส่วนหนึ่งของการฝึกอบรมอันจะนำไปสู่การพัฒนาการฝึกอบรมของเราให้ดียิ่งขึ้น

เนื่องจากจุลสารสมาคมฯฉบับนี้เป็นสุดท้ายของวาระของคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯชุดนี้ ผมขอถือโอกาสนี้ขอขอบพระคุณท่านสมาชิกทุกท่านที่กรุณาส่งบทความมาเผยแพร่ในจุลสารสมาคมฯ ขอขอบพระคุณบริษัทยาที่กรุณาให้ความสนับสนุนการจัดทำจุลสารสมาคมฯนี้อย่างดีตลอดมา ขอขอบพระคุณกองบรรณาธิการทุกท่านโดยเฉพาะคุณพรทิพย์ จิณแพทย์ ซึ่งเป็นผู้เตรียมต้นฉบับของจุลสารสมาคมฯที่ผ่านมามากฉบับได้อย่างดีเยี่ยม ผมหวังว่าความร่วมมือที่ดีจากทุกๆฝ่ายจะมีอยู่ตลอดไป เพื่อสนับสนุนให้จุลสารสมาคมฯคงอยู่และรุดหน้ายิ่งขึ้นไป ทั้งในด้านการเผยแพร่ความรู้ทางวิชาการและการสื่อสารกับสมาชิกของสมาคมฯทุกท่าน

นพ. อุดม คชินทร