

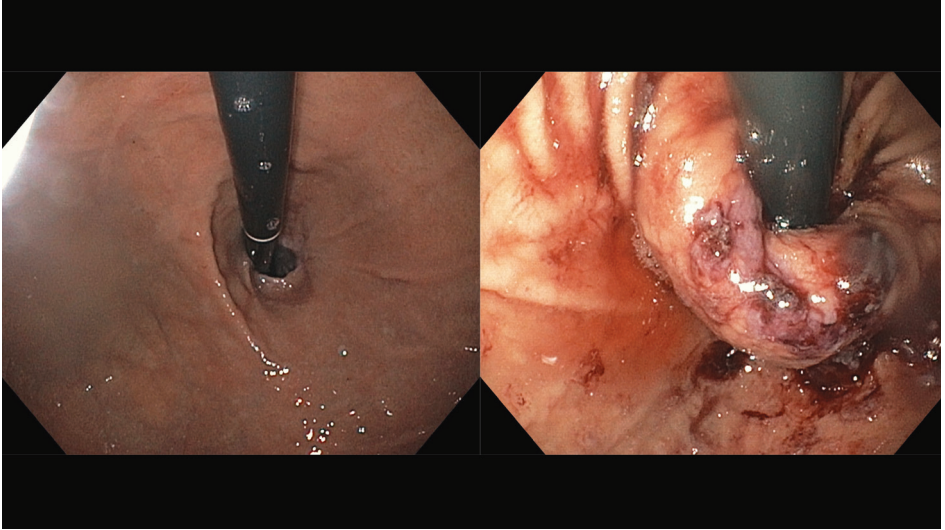


จุลสาร

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

<http://www.gastrothai.net>

ปีที่ 28 ฉบับที่ 129 ประจำเดือน กันยายน-ธันวาคม 2564



Interhospital Conference

กรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 70 ปี ถ่ายอุจจาระเหลวมา 4 เดือน

กรณีศึกษาที่ 2 ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 18 ปี ตัวเหลืองมากขึ้นมา 1 สัปดาห์

Topic Review

โรคจากกระเพาะลำไส้ใหญ่

ภาวะตับวายเฉียบพลันในโรคลมแดด

บทบาทของยาในกลุ่ม neuromodulator ในผู้ป่วย functional dyspepsia

GI Snapshot

Combined transoral incisionless fundoplication with laparoscopic hiatal hernia repair

บรรณาธิการ

พันโท รศ.นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

นพ.ศุภพัชญ ศรีภูษาพรพรณ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กองบรรณาธิการ

รศ.นพ.จุลจักร ลิ้มศรีวิไล
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

นพ.ชาญณรงค์ ตริสุวรรณวัฒน์
คณะแพทยศาสตร์วิชิรพยาบาล

ผศ.พญ.ธนิดา สุทธิชัยมงคล
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ฝ่ายสรีรวิทยา

พญ.มณีนรัตน์ ชยานุภัทร์กุล
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฝ่ายต่างประเทศ

นพ.พรชัย ลีลาสินเจริญ
Pacific Northwest University of
Health Science, Washington, USA

พญ.ศุภมาส เขียวอักษร
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

พญ. อวยพร คำสัมบัติวัฒนา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

พญ.ปัญญาวีร์ ปิติสุทธิธรรม
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฝ่ายพยาธิวิทยา

พันโท รศ.นพ.มงคล เจริญพิทักษ์ชัย
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ฝ่ายรังสีวิทยา

ผศ.พญ.ณัชชา ปิ่นเจริญ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

รายนามคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ	1
บรรณานุกรมบอกกล่าว	4
รายงานการประชุมคณะกรรมการสมาคมฯ ครั้งที่ 4/2564	5
รายงานการประชุมคณะกรรมการสมาคมฯ ครั้งที่ 5/2564	16

Highlight Topics in GAT Mid-Year 2021

- **The impact and natural history of occult chronic hepatitis B** 31
รศ.พญ.อาภัสสณี โสภณสฤษดิ์สุข
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
- **ALBUMIN: prolonged infusion in cirrhotic patients** 34
- **Myths or Facts?**
ผศ.พญ.พิมพ์ศิริ ศรีพงษ์พันธุ์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
- **Acute pancreatitis - The First 72 hours: Golden period of management** 37
อ.นพ.ชัยพิชิต พุทธาพิทักษ์พงศ์
โรงพยาบาลพระรามเก้า

Interhospital Conference

- **กรณีศึกษาที่ 1** ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 70 ปี ถ่ายอุจจาระเหลวมา 4 เดือน 40
พญ.ณัฐธิดา ศรีบัวทอง และ รศ.(พิเศษ) นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล
โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์
- **กรณีศึกษาที่ 2** ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 18 ปี ตัวเหลืองมากขึ้นมา 1 สัปดาห์ 60
พญ.ฉันทย์ลิตา กมลศรีวัฒน์ และ ผศ.นพ.นิธิ ชินรุ่งโรจน์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Topic Review

- โรคจากกระเพาะลำไส้ใหญ่ 75
พญ. นันทภรณ์ ศรีวานิชภูมิ และ อาจารย์ นพ. นรินทร์ อจลชนันท์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
- ภาวะตับวายเฉียบพลันในโรคลมแดด 102
นพ. วิศรุต มานะศิริสุข และ ผศ. พญ. ธนิตา สุทธิชัยมงคล
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
- บทบาทของยาในกลุ่ม neuromodulator ในผู้ป่วย functional dyspepsia 128
นพ. อิศริยพงศ์ โกฏิกุล และ ผศ. นพ. นิธิ ชินรุ่งโรจน์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Basic Science Corner

- ATP8B1 ABCB4 และ ABCB11 cholestasis hepatitis 153
นพ. วสุวิช วันไชยธนวงศ์ และ ผศ. พญ. อภิญา ลีรพันธ์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

GI Snapshot

Combined transoral incisionless fundoplication with laparoscopic hiatal hernia repair 172

Veeravich Jaruvongvanich, MD and

Barham K. Abu Dayyeh, MD, MPH

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic,
Rochester, MN, United States*

รายนามคณาจารย์ผู้ทวนสอบคุณภาพบทความจุลสาร ประจำปี พ.ศ. 2564 174

ไบสมัครสมาชิกสมาคม 176

จัดรูปเล่ม: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร

โทร. 0-2258-7954, 0-2662-4347

คณะกรรมการอำนวยการสมาคม แพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย วาระ พ.ศ. 2564-2565

ดังมีรายนามต่อไปนี้

1. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.สมชาย	ลีลากุลวงศ์	รั้งตำแหน่งนายก
3. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	อุปนายก
4. พญ.รภัส	พิทยานนท์	เลขาธิการ
5. นพ.ศักรินทร์	จิรพงศธร	รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
7. นพ.ภาฤทธิ์	เมฆอรุณกมล	ปฏิคมและสวัสดิการ
8. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	ประธานฝ่ายวิจัย
9. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษา ต่อเนื่อง
10. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสพชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
11. นพ.เนลิมรัฐ	บัญญัติเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
12. นพ.มล.ทยา	กิตติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
13. พญ.พิมพ์ศิริ	ศรีพงศ์พันธุ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการ สื่อสาร
14. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์	ประธานฝ่ายหาทุน
15. พญ.วัฒนา	สุชีพศาลเจริญ	ประธานฝ่ายจริยธรรม

16. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
17. น.ต.พญ.ชนันหา	หงส์ธนากร	กรรมการกลาง
18. พญ.ธนิตา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
19. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง
20. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบุรณ์	กรรมการกลาง
21. พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสินธุ์	กรรมการกลาง
22. พญ.ณัยชญา	จำรูญกุล	กรรมการกลาง
23. พญ.อภิัญญา	สีร์พันธ์	กรรมการกลาง
24. นพ.สุนทร	ชลประเสริฐสุข	กรรมการกลาง
25. นพ.กิตติ	ชื่นยง	กรรมการกลาง
26. นพ.คมสันต์	เลิศคุณิณีจ	กรรมการกลาง
27. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
28. นพ.อุทัย	แก้วเอียน	กรรมการกลาง
29. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	กรรมการกลาง
30. นพ.พิสิฐ	ตั้งกิจวานิชย์	กรรมการกลาง
31. นพ.สยาม	ศิรินธรปัญญา	กรรมการกลาง
32. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	กรรมการกลาง
33. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
34. น.อ.นพ.ชินวัตร์	สุทธิวงา	กรรมการกลาง
35. นพ.ปิยะพันธ์	พฤกษพานิช	กรรมการกลาง
36. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
37. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
38. นพ.จุลจักร	ลิมศรีวิไล	ที่ปรึกษา
39. พญ.โณมศรี	โสมชาติชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
40. พญ.สุติมา	ประมุขสินทรัพย์	ที่ปรึกษา

41. นพ.เต็มชัย	ไชยhurst	ที่ปรึกษา
42. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
43. พญ.นภาพร	จำรุงกุล	ที่ปรึกษา
44. นพ.บัญชา	โอวาทฟารพร	ที่ปรึกษา
45. พญ.บุบผา	พรธิสาร	ที่ปรึกษา
46. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
47. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
48. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษ์ษา	ที่ปรึกษา
49. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ที่ปรึกษา
50. พญ.จิตนา	บุญศิริจันทร์	ที่ปรึกษา
51. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
52. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
53. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฐ	ที่ปรึกษา
54. พญ.ศิวะพร	ไชยhurst	ที่ปรึกษา
55. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ที่ปรึกษา
56. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
57. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
58. พล.ท.นพ.สุรพล	ชื่นรัตนกุล	ที่ปรึกษา
59. นพ.สิน	อนุราชฎ์	ที่ปรึกษา
60. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤษฏ์สุข	ที่ปรึกษา
61. นพ.องอาจ	ไพโรสตรงากร	ที่ปรึกษา
62. พล.ต.นพ.อนุชิต	จุกะพุทธิ	ที่ปรึกษา
63. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

สวัสดิ์ศรีชัย ท่านสมาชิกสมาคมฯ ที่เคารพ

จุลสารสมาคมฯ ฉบับนี้ เป็นฉบับที่ 3 ของปี 2564 ซึ่งเป็นฉบับสุดท้ายส่งท้ายปี โดยเนื้อหาในจุลสารฉบับนี้ยังคงเนื้อหาเข้มข้นเช่นเดิม นอกจากนี้ยังได้รับเกียรติจาก นพ.วีรวิทย์ จารุวงศ์วิเศษ และ ศ.นพ. Barham K. Abu Dayyeh จาก Mayo Clinic, Rochester สหรัฐอเมริกา ในคอลัมน์ GI Snapshot ที่มุ่งเน้นองค์ความรู้ที่ทันสมัยและน่าสนใจเกี่ยวกับโรคทางเดินอาหาร ยังได้มีคอลัมน์พิเศษที่รวบรวมหัวข้อบรรยายที่มีผู้ชมสูงสุดจากงานประชุมวิชาการกลางปีที่ผ่าน มา 3 อันดับแรก มาฝากเพื่อนสมาชิกทุกท่านครับ โดยทางกองบรรณาธิการหวังว่า จุลสารสมาคมฯ ฉบับนี้น่าจะเป็นประโยชน์แก่ผู้อ่านไม่เฉพาะที่เป็นสมาชิกสมาคมฯ เท่านั้นแต่รวมถึงแพทย์ในเวชปฏิบัติทุกท่าน หากสมาชิกท่านใดมีคำแนะนำ หรือข้อเสนอแนะเพิ่มเติม สามารถแจ้งมาได้ทีอีเมล sakkarin.chi@pcm.ac.th ทางกองบรรณาธิการยินดีรับฟังความคิดเห็นจากทุกท่านครับ นอกจากนี้ทางบรรณาธิการขอขอบคุณอาจารย์ผู้ทวนสอบคุณภาพบทความทุกท่านที่เป็นส่วนสำคัญในการขจัดเงลา แกไขคุณภาพทางวิชาการของบทความในจุลสารให้ดียิ่งขึ้น ดังรายชื่อท้ายแนบจุลสารฉบับนี้ครับ

ก้าวเข้าสู่เทศกาลปีใหม่ 2565 สถานการณ์การระบาดของโควิดที่เริ่มบรรเทา ลงภายหลังจากอัตราการฉีดวัคซีนเพื่อป้องกันโควิดทยอยปรับเพิ่มขึ้น และวัคซีน มีการแพร่กระจายไปในหลายประเทศมากขึ้น ทำให้หลายฝ่ายคาดว่า การฟื้นตัวของเศรษฐกิจจะมีแนวโน้มปรับดีขึ้นในปีหน้า ผมขอส่งความสุขผ่านถ้อยคำเพื่อเป็นพลังให้กันและกัน หลังก้าวผ่านปีแห่งความยากลำบาก ขอให้เพื่อนสมาชิกทุกท่าน รวมไปถึงครอบครัว มีแต่ความสุข สมหวัง ปราศจากความทุกข์ มีสุขภาพแข็งแรง มีพลังมาร่วมกัน มุ่งมั่น สร้างสรรค์ สิ่งที่สวยงามและเป็นประโยชน์ให้กับประเทศ สุขสันต์วันปีใหม่ 2565 ครับ

พันโท รศ.นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร

บรรณาธิการ

รายงานการประชุม ครั้งที่ 4/2564

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่ 11 มิถุนายน 2564 เวลา 10.00-12.00 น.

ผ่านระบบออนไลน์ Zoom Meeting

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.สมชาย	ลีลากุลสงวงศ์	รองตำแหน่งนายก
3. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	อุปนายก
4. พญ.รภัส	พิทยานนท์	เลขาธิการ
5. นพ.ศักรินทร์	จิรพงศธร	รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
7. นพ.ภาฤทธิ์	เมฆอรุณกมล	ปฏิคมและสวัสดิการ
8. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	ประธานฝ่ายวิจัย
9. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษา ต่อเนื่อง
10. นพ.เฉลิมรัฐ	บัญชากรเทวกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
11. พญ.พิมพ์ศิริ	ศรีพงศ์พันธุ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
12. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธิ์	ประธานฝ่ายหาทุน
13. พญ.วัฒนา	สุชีพไพศาลเจริญ	ประธานฝ่ายจริยธรรม
14. น.ต.พญ.ชนันหา	หงษ์ธนากร	กรรมการกลาง
15. น.อ.นพ.ชินวัตร์	สุทธิวนา	กรรมการกลาง

16. พญ.ธนิตา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
17. นพ.มล.ทยา	กิตติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
18. นพ.นรินทร์	อจละนันท์	กรรมการกลาง
19. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	กรรมการกลาง
20. พญ.ณัยชญา	จำริญกุล	กรรมการกลาง
21. นพ.สุนทร	ชลประเสริฐสุข	กรรมการกลาง
22. นพ.กิตติ	ชื่นยง	กรรมการกลาง
23. นพ.พลรัตน์	วิไลรัตน์	กรรมการกลาง
24. นพ.อุทัย	แก้วเอี่ยม	กรรมการกลาง
25. นพ.พิสิฐ	ตั้งกิจวานิชย์	กรรมการกลาง
26. นพ.สยาม	ศิรินครปัญญา	กรรมการกลาง
27. พญ.นนทลี	เผ่าสวัสดิ์	กรรมการกลาง
28. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
29. นพ.ปิยะพันธ์	พฤษพานิช	กรรมการกลาง
30. พญ.อภิัญญา	ลีรพันธ์	กรรมการกลาง
31. พญ.นภาพร	จำริญกุล	ที่ปรึกษา
32. พล.ต.นพ.อนุชิต	จุฑะพุทธิ	ที่ปรึกษา
33. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤกษ์สุข	ที่ปรึกษา
34. นพ.องอาจ	ไพโรสทรานกูร	ที่ปรึกษา

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

1. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสพชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
2. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
3. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบุญ	กรรมการกลาง
4. นพ.คมสันต์	เลิศคุณิณี	กรรมการกลาง

5. พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสิรินทร์	กรรมการกลาง
6. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
7. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
8. นพ.จุลจักร	ลิ้มศรีวิไล	ที่ปรึกษา
9. พญ.โณมศรี	โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
10. พญ.สุติมา	ประมุขสิรินทร์พย์	ที่ปรึกษา
11. นพ.เต็มชัย	ไชยนุวัตติ	ที่ปรึกษา
12. นพ.ทวี	รัตน์ชอุก	ที่ปรึกษา
13. นพ.บัญญัติ	โอวาทฟารพร	ที่ปรึกษา
14. พญ.บุบผา	พรธิสาร	ที่ปรึกษา
15. นพ.พินิจ	กุลละวณิษฐ์	ที่ปรึกษา
16. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
17. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษ์	ที่ปรึกษา
18. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ที่ปรึกษา
19. พญ.รัตนา	บุญศิริจันทร์	ที่ปรึกษา
20. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
21. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
22. พญ.ศิวะพร	ไชยนุวัตติ	ที่ปรึกษา
23. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฐ	ที่ปรึกษา
24. นพ.สวัสดิ์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
25. นพ.สุเทพ	กลชาณวิทย์	ที่ปรึกษา
26. พล.ท.นพ.สุรพล	ชินรัตน์กุล	ที่ปรึกษา
27. นพ.สิน	อนุราษฎร์	ที่ปรึกษา
28. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ที่ปรึกษา
29. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

วาระที่ 1 เรื่องแจ้งให้ที่ประชุมทราบ

1.1 ความคืบหน้าเรื่อง The Academic Hub of The South Mekong Gastroenterology

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าเราได้รับการตอบกลับจากประเทศเพื่อนบ้านค่อนข้างดีและในอนาคตหากสถานการณ์การระบาดของ COVID-19 ดีขึ้น แต่ละประเทศยินดีที่จะมาร่วมงานประชุมวิชาการประจำปีตามที่เชิญไว้

1.2 ความคืบหน้าเรื่อง Pension Plan

นพ.อภิชาติ สันติงามกุล ได้อธิบายรายละเอียดต่างๆ เกี่ยวกับสิทธิประโยชน์ของลูกจ้างบำนาญบำนาญประกันสังคม ลูกจ้างที่เกษียณตามที่กฎหมายแรงงานกำหนด โดยจะต้องดำเนินการทั้งหมดตามระเบียบ ข้อบังคับหรือระเบียบปฏิบัติที่ชัดเจน เพื่อใช้กับลูกจ้างทุกคนโดยไม่มีการเลือกปฏิบัติ โดยต้องระบุในสัญญาจ้างเกี่ยวกับเงื่อนไขต่างๆ

1.3 ความคืบหน้าการส่งแบบสอบถามของโรงพยาบาลต้นสังกัดเรื่องหลักสูตรการอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร จาก 2 ปีเป็น 3 ปี ตอบกลับจำนวน 8 แห่ง

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบเกี่ยวกับความคืบหน้าในการส่งแบบสอบถามไปยังต้นสังกัดที่ส่งแพทย์เข้าฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านต่อยอด ซึ่งมีตอบกลับมาประมาณ 8 แห่ง มีเพียงแห่งเดียวที่เห็นด้วยให้เปิดหลักสูตรเป็น 3 ปี

1.4 ความคืบหน้าร่างหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ปีที่ 3

พญ.รภัส พิทยานนท์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าตามที่สมาคมฯ ได้ทำหนังสือไปถึงสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย สมาคมส่องกล้องทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย และสมาคมประสาททางเดินอาหารและการเคลื่อนไหว (ไทย) นั้น

ซึ่งทั้ง 3 สมาคมฯ ยินดีจะร่วมร่างหลักสูตรฯ สำหรับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดที่มีความสนใจในการเข้ารับการฝึกอบรมเพิ่มเติมหลังจากจบ 2 ปีแล้วในสาขาที่ตัวเองสนใจ โดยมีความคืบหน้าดังนี้

1. สมาคมส่องกล้องฯ กำลังจัดตั้งคณะกรรมการ และเริ่มร่างหลักสูตรฯ บางส่วนแล้ว คาดว่าจะใช้เวลาประมาณ 3-6 เดือน แล้วจะนำมาเสนอต่อคณะกรรมการสมาคมฯ ต่อไป

2. สมาคมโรคตับฯ กำลังนำเข้าในวาระการประชุมครั้งต่อไป ในเบื้องต้นเห็นด้วยกับการจัดทำหลักสูตรสำหรับในโรคตับในปีที่ 3 แต่ต้องรอมติที่ประชุมก่อน

3. สมาคมประสาททางเดินอาหารฯ กำลังทำแบบสอบถามไปยังแต่ละสถาบันที่ฝึกอบรมว่ามีแนวโน้มหรือมีความสามารถที่จะจัดอบรมเพิ่มเติมอีก 1 ปีได้หรือไม่ เนื่องจากบางสถาบันมีข้อจำกัด อาจจะต้องจัดทำฝึกอบรมหลายสถาบันร่วมกัน

นพ.กำธร เฝ้าสวัสดิ์ แจ้งว่าเหตุที่ต้องการให้มีการอบรมเพิ่มเติมอีก 1 ปีเนื่องจากเพื่อป้องกันการกันถูกฟ้องในกรณีที่ทำการหัตถการ และควรออกใบประกาศนียบัตรให้กับผู้เข้าฝึกอบรมอย่างเป็นทางการด้วย

นพ.อุทัย แก้วเย็น ได้เรียนถามในที่ประชุมว่าถ้าในอนาคตหลักสูตรของสมาคมฯ เป็น 3 ปี ในส่วนต่อยอดของแต่ละสมาคมฯ จะกลายเป็นปีที่ 4 ถูกต้องหรือไม่

นพ.รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร แจ้งว่าในอนาคตสมาคมส่องกล้องมีแนวโน้มเปิดรองรับเป็นปีที่ 4 เนื่องจากหัตถการส่วนใหญ่เป็น advanced endoscopy หากหมอต่านใดจบฝึกอบรมปี 3 แล้ว หากมีความสนใจด้านส่องกล้องสามารถฝึกอบรมต่อในปีที่ 4 ได้

นพ.ประเดิมชัย คงคำ แจ้งว่า ในกลุ่มของแพทย์ส่องกล้อง ซึ่งมีคัลยแพทย์รวมอยู่ด้วยจะเน้นไปทางด้าน advanced endoscopy ในส่วนของ

สมาคม GAT จะเป็นการฝึกอบรม basic endoscopy เพื่อต่อยอด advanced endoscopy ในปีที่ 4 ของสมาคมสองกล่องฯ ต่อไป

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งว่าสรุปสมาคมฯ จะจัดฝึกอบรม 2 ปีก่อน เพราะว่าการเปลี่ยนแปลงหลักสูตรในขณะนี้ทำค่อนข้าง อย่างไม่รู้ก็ตามจะมีคณะอนุกรรมการพิจารณาให้ใบประกาศนียบัตรกับผู้ฝึกอบรมต่อยอดในปี 3 เพิ่มเติมต่อไป

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 3/2564

มติที่ประชุม: มีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 3/2564 โดยไม่มีการแก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 ความคืบหน้าการจัดประชุมวิชาการกลางปี วันที่ 15-17 กรกฎาคม 2564

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบดังนี้

1. การจัดประชุมวิชาการกลางปี 2564 จะจัดในรูปแบบ virtual meeting ณ ห้องประชุมโรงแรม Pullman
2. ได้จัดหาบริษัทที่จะเข้ามาดำเนินการจัดประชุมในระบบ virtual meeting มีบริษัทมาเสนอราคาจำนวน 3 บริษัท จากการพิจารณาแล้ว จึงเลือกบริษัท Cyber Kit (CK) โดยค่าใช้จ่ายประมาณ 170,000 บาท
3. มีบริษัทร่วมสนับสนุนจัด symposium จำนวน 9 symposium และบริษัทร่วมออกบูธ จำนวน 6 บูธ
4. ในการประชุมครั้งนี้คาดว่าจะมีผู้เข้าร่วมประชุมมากกว่า 600 ท่าน
5. สำหรับท่านวิทยากร จะบรรยายเป็น pre-recording ทั้งหมด

บริษัท CK จะประสานงานโดยตรงไปยังท่านวิทยากรทุกท่านทั้งในกรุงเทพฯ และต่างจังหวัด สำหรับท่านวิทยากรที่สะดวกจะไปบรรยายสดที่โรงแรม Pullman ก็ได้เช่นกัน

6. เนื่องจากเป็นการบรรยายเป็น pre-recording ดังนั้นตอนท้ายของแต่ละ session วิทยากรและ moderator ต้องเข้ามาในช่วง Q and A ทั้งนี้จะมีจดหมายแจ้งรายละเอียดต่างๆ ไปยังวิทยากร และ moderator ต่อไป

มติที่ประชุม : เห็นชอบ

3.2 การจัดสอบภาคทฤษฎีแพทย์ประจำบ้านต่อยอด อนุสาขาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ปี 2564

นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าสืบเนื่องจากได้รับจดหมายจากแพทยสภา และราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ลงวันที่ 1 มิถุนายน ศกนี้ ในเนื้อหาจดหมายของแพทยสภาอนุมัติให้ทุกราชวิทยาลัยฯ ดำเนินการปรับวิธีการประเมินผลการสอบเพื่อวุฒิบัตรทุกสาขา โดยปรับ/เปลี่ยนแปลง หรืองดการสอบ หรือกระบวนการวัดผลอื่นใดให้มีความเหมาะสมกับสถานการณ์ โดยยังคงมาตรฐานตามที่ราชวิทยาลัยและคณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบฯ เห็นสมควรเฉพาะปี 2564 โดยขอให้กระบวนการประเมินผลเสร็จสิ้นภายในช่วงกลางเดือนมิถุนายน พ.ศ.2564 เพื่อให้ผู้รับการฝึกอบรมมีโอกาสได้ทุ่มความช่วยเหลือผู้ป่วยในภาวะฉุกเฉินได้อย่างเต็มกำลังความสามารถ และทันสถานการณ์ ทั้งนี้ได้มีการประชุมคณะอนุกรรมการฝึกอบรมและสอบ (อฝส.) มีมติให้จัดสอบภาคทฤษฎี โดยสอบ MCQ และ OSCE ทั้งนี้จะตัดการสอบ MEQ ออก โดยใช้ข้อสอบจากส่วนกลาง และสอบพร้อมๆ กันทุกสถาบันในวันศุกร์ที่ 25 มิถุนายน 2564

มติที่ประชุม : เห็นชอบ และให้มีการประชุมกรรมการอำนวยการสมาคมฯ วาระพิเศษเพื่อพิจารณา : รับรองผลสอบในวันที่ 9 กรกฎาคม 2564

3.3 ความคืบหน้าการคัดเลือกแพทย์ระบบทางเดินอาหารดีเด่น และ รุ่นใหม่โดดเด่น ปี 2564

นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า มีผู้เสนอชื่อแพทย์ระบบทางเดินอาหารดีเด่น และรุ่นใหม่โดดเด่น ปี 2564 ทั้งหมด 14 รายชื่อ โดยเสนอชื่อแพทย์ดีเด่น จำนวน 8 ท่าน และแพทย์รุ่นใหม่โดดเด่นจำนวน 6 ท่าน ขั้นตอนต่อไปคือคณะกรรมการจะดำเนินการหาข้อมูลเพิ่มเติม รวมทั้งประวัติและผลงานของผู้ได้รับการเสนอชื่อ สำหรับหลักเกณฑ์ในการคัดเลือกนั้น จะใช้เกณฑ์คล้ายๆ กับหลักเกณฑ์ของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ สำหรับผลการคัดเลือกแพทย์ดีเด่น 1 ท่าน และรุ่นใหม่โดดเด่น 1 ท่าน จะนำมาแจ้งในที่ประชุมวันที่ 6 สิงหาคม 2564

มติที่ประชุม : รับทราบ

3.4 ค่าตอบแทนที่ปรึกษาทางกฎหมายของสมาคมฯ

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าขณะนี้ทางสมาคมฯ ได้เชิญ นพ.อภิชาติ สันติงามกุล มาเป็นที่ปรึกษาด้านกฎหมายของสมาคมฯ ทุกท่านสามารถปรึกษาด้านกฎหมายได้โดยสมาคมฯ จะมีค่าตอบแทนให้กับที่ปรึกษา ทั้งนี้จะส่งรายละเอียดอัตราค่าตอบแทนไปยังคณะกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ทางอีเมล เพื่อให้ร่วมพิจารณาด้วย หากไม่มีผู้ใดคัดค้านจะดำเนินการเบิกจ่ายค่าตอบแทนรายเดือนให้แก่ที่ปรึกษาด้านกฎหมายต่อไป

มติที่ประชุม: รับทราบ

3.5 การ Bid World Congress of Gastroenterology (WGO) 2025

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าได้รับอีเมลจาก World Congress of Gastroenterology

แจ้งว่าประเทศไทยสามารถเสนอชื่อเพื่อเป็นเจ้าภาพจัดการประชุม

WGO 2025 โดยเจ้าภาพจัดการประชุม WGO 2023 คือประเทศเกาหลี หากประเทศไทยสนใจจะเสนอตัวเป็นเจ้าภาพต้องส่งเอกสารภายในวันที่ 1 กรกฎาคม 2564 โดยขอเสนอให้ นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข เป็นหัวหน้าคณะทำงาน สำหรับสถานที่จัดประชุมน่าจะเป็นศูนย์การประชุมแห่งชาติสิริกิติ์ และการแบ่งสัดส่วนรายได้นั้นคงต้องมีการเจรจากับทาง WGO ต่อไป จึงขอปรึกษาในที่ประชุมกรรมการอำนวยการสมาคมฯ ว่าจะส่งเอกสารไป Bid WGO 2025 หรือไม่

มติที่ประชุม : เห็นชอบอนุมัติให้สมาคมฯ ส่งเอกสารเสนอตัวเป็นเจ้าภาพจัดการประชุม WGO 2025

3.6 ร่างข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม พ.ศ. 2564

นพ.กัธร เภาสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าได้รับจดหมายแจ้งจากราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ เพื่อขอความเห็นและข้อเสนอแนะเกี่ยวกับร่างข้อบังคับว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม ทั้งนี้ราชวิทยาลัยฯ เป็นผู้ประสานงานจากแพทยสภามายังสมาคมฯ จากการอ่านร่างแล้วเห็นด้วยกับร่างดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตามจะส่งร่างฯ ไปยังคณะกรรมการอำนวยการเพื่อร่วมพิจารณา และหากมีความเห็นหรือข้อเสนอแนะ โปรดส่งไปที่ฝ่ายเลขานุการสมาคมฯ ภายในวันที่ 17 มิถุนายน 2564 เพื่อดำเนินการกรอกข้อมูลผ่านระบบ QR Code ต่อไป

มติที่ประชุม : รับทราบ

3.7 การเปลี่ยนหัวข้อวิจัยแพทย์ประจำบ้านต่อยอด (เฟลโลว์) อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ปี 1

นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา แจ้งในที่ประชุมว่าเนื่องจากขณะนี้เฟลโลว์ ปี 1 ได้ดำเนินการทำโครงการวิจัยไปแล้วได้ระยะหนึ่ง แต่ด้วยสถานการณ์

ปัจจุบันการติดเชื้อไวรัส COVID-19 ในประเทศไทยยังมีการแพร่กระจายในวงกว้างอย่างต่อเนื่อง จึงอาจเป็นอุปสรรคและส่งผลต่อการดำเนินโครงการวิจัยของเฟลโลว์ ดังนั้นจึงขอเสนอในที่ประชุมกรรมการสมาคมฯ ขอให้เฟลโลว์ ปี 1 (เฉพาะปี 1 รุ่นนี้เท่านั้น) สามารถปรับเปลี่ยนโครงการวิจัยเพื่อให้สามารถดำเนินการทำวิจัยต่อไปได้ แต่ทั้งนี้ต้องได้รับความเห็นชอบจากอาจารย์ที่ปรึกษาของโครงการวิจัยนั้นๆ โดยต้องแจ้งเหตุผลที่ชัดเจน พร้อมทั้งส่งโครงการวิจัยใหม่ที่ได้รับการรับรองหรือกำลังอยู่ระหว่างรอผลพิจารณาจริยธรรม (ใบรับรองสามารถส่งตามมาภายหลังได้) ไปยังประธานฝ่ายวิจัยของสมาคมฯ ภายในสิ้นเดือนสิงหาคม 2564

มติที่ประชุม : เห็นชอบและอนุมัติ

3.8 ประชุมวิชาการ International Digestive Disease Forum (IDDF)

2021

พญ.รภัศ พิทยานนท์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าได้รับจดหมายจาก The Chinese University of Hong Kong ที่จะจัดการประชุมวิชาการ International Digestive Disease Forum (IDDF) 2021 วันที่ 4-5 กันยายน 2564 ณ ห้องประชุม Henry Cheng International Conference Centre, Hong Kong ซึ่งจะเป็นการจัดประชุมในรูปแบบ Hybrid ทางผู้จัดการประชุม IDDF2021 ได้ขอความร่วมมือจากสมาคมฯ ให้การสนับสนุนการประชุมครั้งนี้ โดยทางผู้จัดการประชุมได้มอบสิทธิ์การลงทะเบียนฟรีให้แก่สมาชิกสมาคมฯ จำนวน 50 ท่าน ทั้งนี้หากท่านใดสนใจโปรดแจ้งชื่อ-นามสกุล ส่งไปที่ฝ่ายเลขานุการสมาคมฯ secretariat.thaigastro@gmail.com ภายในวันที่ 1 สิงหาคม 2564 เพื่อรวบรวมรายชื่อส่งไปยัง IDDF ต่อไป

มติที่ประชุม : เห็นชอบและอนุมัติ

วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ

1. International Convention Bid Achievement Appreciation 2021

นพ.สมชาย ลีลากุลสงศ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่า Thailand Convention and Exhibition Bureau (TCEB) ได้กำหนดจัดงาน International Convention Bid Achievement Appreciation 2021 ในวันที่พฤหัสบดีที่ 1 กรกฎาคม 2564 ระหว่างเวลา 18.00-20.30 น. ณ โรงแรมเพนินซูล่า กรุงเทพฯ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นงานเลี้ยงขอบคุณและมอบรางวัลเชิดชูเกียรติจากนายกรัฐมนตรี ให้แก่องค์กรที่ประสบความสำเร็จในการเสนอตัวเป็นเจ้าของจัดงานประชุมนานาชาติ ซึ่งจะก่อให้เกิดคุณประโยชน์และสร้างคุณค่าทั้งทางเศรษฐกิจและสังคมให้แก่ประเทศไทย ซึ่งทาง TCEB ได้เชิญกระผม ในฐานะประธาน Bidding APDW 2023 เข้าร่วมงานดังกล่าว

มติที่ประชุม : รับทราบ

2. Letter of Support from Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE)

นพ.กำธร เป่าสวัสดิ์ แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าได้รับจดหมายจากประธาน Asian Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) เนื้อหาในจดหมายแสดงความห่วงใยและการร่วมสนับสนุนเป็นน้ำหนึ่งใจ ในช่วงเวลาที่ยากลำบากเหล่านี้ และอนุญาตให้เผยแพร่จดหมายนี้ไปยังสมาชิกสมาคมฯ หรือประชาสัมพันธ์ใน website ของสมาคมฯ

มติที่ประชุม : รับทราบ

ปิดการประชุมเวลา 12.00 น.

พญ.รภัฏ พิทยานนท์

เลขาธิการสมาคม

ผู้ตรวจรายงานการประชุม

รายงานการประชุม ครั้งที่ 5/2564

คณะกรรมการอำนวยการสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันศุกร์ที่ 6 สิงหาคม 2564 เวลา 10.00-12.00 น.

ระบบออนไลน์ Zoom Meeting

รายนามผู้เข้าร่วมประชุม

1. นพ.กำธร	เผ่าสวัสดิ์	นายกสมาคมฯ
2. นพ.สมชาย	ลีลากุลสงวงศ์	รองตำแหน่งนายก
3. นพ.ทวีศักดิ์	แทนวันดี	อุปนายก
4. พญ.รภัส	พิทยานนท์	เลขาธิการ
5. นพ.ศักรินทร์	จิรพงศธร	รองเลขาธิการ
6. นพ.สิริวัฒน์	อนันตพันธุ์พงศ์	เหรัญญิก
7. นพ.ภาฤทธิ์	เมฆอรุณกมล	ปฏิคมและสวัสดิการ
8. นพ.พูลชัย	จรัสเจริญวิทยา	ประธานฝ่ายวิจัย
9. นพ.สมบัติ	ตรีประเสริฐสุข	ประธานฝ่ายวิชาการและการศึกษาต่อเนื่อง
10. นพ.เฉลิมรัฐ	บัญชาเรทกุล	ประธานฝ่ายการศึกษาหลังปริญญา
11. พญ.พิมพ์ศิริ	ศรีพงศ์พันธุ์	ประธานฝ่ายสารสนเทศและการสื่อสาร
12. พญ.วัฒนา	สุชีพศาลเจริญ	ประธานฝ่ายจริยธรรม
13. นพ.มล.ทยา	กิตติยากร	ประธานฝ่ายกิจกรรมสังคม
14. นพ.ธีระ	พิรัชวิสุทธ์	ประธานฝ่ายหาทุน
15. พ.อ.นพ.กฤษณ์	อุปัชฌาย์	กรรมการกลาง
16. น.ต.พญ.ชนันหา	หงส์ธนากร	กรรมการกลาง

17. น.อ.นพ.ชินวัตร์	สุทิวินา	กรรมการกลาง
18. พญ.ธนิดา	สุทธิชัยมงคล	กรรมการกลาง
19. นพ.นรินทร์	อจลชนันท์	กรรมการกลาง
20. นพ.ประเดิมชัย	คงคำ	กรรมการกลาง
21. พญ.ณัยชญา	จำรูญกุล	กรรมการกลาง
22. นพ.สุนทร	ชลประเสริฐสุข	กรรมการกลาง
23. นพ.พลรัตน์	วีไลรัตน์	กรรมการกลาง
24. พญ.สุภัทศรี	เศรษฐสินธุ์	กรรมการกลาง
25. นพ.อุทัย	แก้วเอี่ยม	กรรมการกลาง
26. นพ.พิสิฐ	ตั้งกิจวานิชย์	กรรมการกลาง
27. นพ.รังสรรค์	ฤกษ์นิมิตร	กรรมการกลาง
28. นพ.ปิยะพันธ์	พฤษพานิช	กรรมการกลาง
29. พญ.อภิญา	ลีรพันธ์	กรรมการกลาง
30. นพ.จุลจักร	ลิ้มศรีวิไล	ที่ปรึกษา
31. พญ.นภาพร	จำรูญกุล	ที่ปรึกษา
32. นพ.สถาพร	มานัสสถิตย์	ที่ปรึกษา
33. พล.ต.นพ.อนุชิต	จู่ทะพุทธิ	ที่ปรึกษา
34. พญ.อาภัสณี	โสภณสฤษดิ์สุข	ที่ปรึกษา

รายนามผู้ไม่สามารถเข้าร่วมประชุม

1. นพ.สุพจน์	พงศ์ประสพชัย	ประธานฝ่ายวารสาร
2. นพ.กิตติ	ชื่นยง	กรรมการกลาง
3. พญ.ปิยะธิดา	หาญสมบูรณ์	กรรมการกลาง
4. นพ.คมสันต์	เลิศคุณิณ	กรรมการกลาง
5. นพ.สยาม	ศิรินทรปัญญา	กรรมการกลาง

6. พญ.นนทลี	เผ่าสวรรค์	กรรมการกลาง
7. พญ.กรรณิการ์	พรพัฒน์กุล	ที่ปรึกษา
8. นพ.จรินทร์	โรจน์บวรวิทยา	ที่ปรึกษา
9. พญ.โณมศรี	โฆษิตชัยวัฒน์	ที่ปรึกษา
10. พญ.ชุติมา	ประมุขลลินทรัพย์	ที่ปรึกษา
11. นพ.เต็มชัย	ไชยนุวัตติ	ที่ปรึกษา
12. นพ.ทวี	รัตนชูเอก	ที่ปรึกษา
13. นพ.บัญชา	โอวาทฟารพร	ที่ปรึกษา
14. พญ.บุบผา	พรธิดาร	ที่ปรึกษา
15. นพ.พินิจ	กุลละวณิชย์	ที่ปรึกษา
16. นพ.พิศาล	ไม้เรียง	ที่ปรึกษา
17. นพ.พิเศษ	พิเศษพงษ์	ที่ปรึกษา
18. นพ.รัฐกร	วิไลชนม์	ที่ปรึกษา
19. พญ.รัตนา	บุญศิริจันทร์	ที่ปรึกษา
20. พญ.วโรชา	มหาชัย	ที่ปรึกษา
21. พล.ต.นพ.วิชัย	ชัยประภา	ที่ปรึกษา
22. พญ.คิระพร	ไชยนุวัตติ	ที่ปรึกษา
23. พญ.ศศิประภา	บุญญพิสิฐ	ที่ปรึกษา
24. นพ.สวรรค์	หิตะนันท์	ที่ปรึกษา
25. นพ.สุเทพ	กลชาญวิทย์	ที่ปรึกษา
26. พล.ท.นพ.สุรพล	ชินรัตนกุล	ที่ปรึกษา
27. นพ.สิน	อนุราษฎร์	ที่ปรึกษา
28. นพ.องอาจ	ไพรสณทรางกูร	ที่ปรึกษา
29. นพ.อุดม	คชินทร	ที่ปรึกษา

วาระที่ 1 เรื่องแจ้งให้ที่ประชุมทราบ

1.1 ความคืบหน้าการส่งเอกสารเพื่อ BID WGO 2025

นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุข แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าตามที่ได้รับมอบหมายให้เป็นหัวหน้าคณะทำงานเพื่อดำเนินการเสนอชื่อประเทศไทยเป็นเจ้าภาพจัดการประชุม Word Congress of Gastroenterology 2025 นั้น ขณะนี้ได้ดำเนินการส่ง proposal ไปยังคณะกรรมการ WGO เป็นที่เรียบร้อยแล้ว ความคืบหน้าจะแจ้งให้ที่ประชุมทราบต่อไป

มติที่ประชุม : รับทราบ

วาระที่ 2 รับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 4/2564

มติที่ประชุม: มีมติรับรองรายงานการประชุมครั้งที่ 4/2564 โดยไม่มีการแก้ไข

วาระที่ 3 เรื่องสืบเนื่องและพิจารณา

3.1 สรุปการจัดประชุมวิชาการกลางปี วันที่ 15-17 กรกฎาคม 2564

นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุข แจ้งให้ที่ประชุมทราบเกี่ยวกับสรุปจัดประชุมวิชาการกลางปี 2564 ตามเอกสารประกอบการประชุม ดังนี้

1. มีผู้ลงทะเบียนทั้งหมด 785 ท่าน แยกเป็นลงทะเบียนผ่านระบบ 633 ท่าน และวิทยากร กรรมการ ผู้แทนบริษัทฯ จำนวน 152 ท่าน
2. วันที่ 15 กรกฎาคม 2564 มีผู้เข้าร่วมฟังทั้งหมด 518 ท่าน และเข้าฟังพร้อมๆ กัน จำนวน 222 ท่าน ในช่วงของ THASL: Chronic Hepatitis B in special populations
3. วันที่ 16 กรกฎาคม 2564 มีผู้เข้าร่วมฟังทั้งหมด 480 ท่าน และเข้าฟังพร้อมๆ กัน จำนวน 179 ท่าน ในช่วงของ Modern GI Bleeding Management 2021

4. วันที่ 17 กรกฎาคม 2564 มีผู้เข้าร่วมฟังทั้งหมด 387 ท่าน และเข้าฟังพร้อมๆ กัน จำนวน 175 ท่าน ในช่วงของ Therapeutic Diets for Digestive Diseases

5. มีบริษัทร่วมจัด symposium ทั้งหมด 9 symposium เป็นส่วนของหัวข้อ GI จำนวน 5 symposium หัวข้อ IBD จำนวน 3 symposium, โรคตับ จำนวน 1 symposium และบริษัทร่วมแสดงโลโก้ของบริษัทในช่วงพักเบรก (เดิมเป็นการออกบูธ) จำนวน 6 บริษัท

6. นพ.กัทร เผ่าสวัสดิ์ จะนัดเลี้ยงอาหารกลางวันและมอบของที่ระลึกเพื่อขอบคุณบริษัทที่ร่วมสนับสนุนจัด symposium แต่รอเวลาหลังปลดล็อกดาวน์

7. รายรับสุทธิจากการจัดประชุมครั้งนี้ เป็นจำนวน 2,907,910 บาท

มติที่ประชุม : รับทราบ

นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุข แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่ากำหนดประชุมวิชาการประจำปี วันที่ 16-18 ธันวาคม 2564 เบื้องต้นวางแผนจะจัดในรูปแบบ virtual meeting เนื่องจากระบบการจัดการสะดวกและ platform เข้าที่แล้ว หากจะจัดประชุมแบบ face to face ต้องดูสถานการณ์การระบาดของโควิดกันอีกครั้ง และเนื่องด้วยปัญหาเศรษฐกิจที่อาจจะยังไม่ดีอยู่ในขณะนี้ บริษัทที่สนับสนุนปลายปีอาจจะลดลงเพราะฉะนั้นอาจจะต้องดูแนวโน้มภาพรวมของทั้งปีก่อน

นพ.กัทร เผ่าสวัสดิ์ สอบถามในเรื่องรายได้จากการจัดงานประชุมวิชาการสมาคมฯ ในปีที่ผ่านมา และขอให้ทำข้อมูลย้อนหลัง เพื่อเป็นการวางแผนงานในอนาคตต่อไป อาจจะต้องพิจารณาการจัดรูปแบบการประชุมในรูปแบบ virtual ควบคู่ไปด้วกับการจัดประชุมปกติ

นพ.รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร เสนอข้อคิดเห็นว่าในส่วนของบริษัทที่มีบสนับสนุนงานประชุมไม่มาก อาจจะจัดให้มี mini symposium โดยจัดเป็นช่วง

สั้นๆ น่าจะมีบริษัทที่สนใจสนับสนุนมากขึ้น ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ต่อสมาคมฯ และสามารถดำเนินการได้อย่างต่อเนื่อง

นพ.อุทัย แก้วเอี่ยม เสนอความเห็นไว้ในช่วงเวลาที่พักเบรกของงานประชุม อาจให้บริษัทที่สนับสนุนงานประชุมสามารถทำการโฆษณาแนะนำเสนอได้

มติที่ประชุม : เห็นชอบกับข้อเสนอแนะและมอบหมายให้ นพ.สมบัติ ตริประเสริฐสุข พิจารณาดำเนินการ

3.2 สมาคมแพทย์ส่องกล้องทางเดินอาหารไทย ขอความร่วมมือให้ Fellow เข้าร่วมกิจกรรม GI Endoscopy Challenge ประจำปี 2564

พญ.รภัศ พิทยานนท์ ได้แจ้งให้ที่ประชุมทราบว่าสมาคมส่องกล้องฯ จะจัดประชุมกิจกรรม GI Endoscopy Challenge ประจำปี 2564 ในรูปแบบออนไลน์จำนวน 2 ครั้ง ครั้งที่ 1. วันศุกร์ที่ 22 ตุลาคม 2564 และ ครั้งที่ 2 วันศุกร์ที่ 3 ธันวาคม 2564 เวลา 14.00-15.30 น. จึงขอความอนุเคราะห์ให้สมาคมฯ สนับสนุนให้ Fellow เข้าร่วมประชุมในวันและเวลาดังกล่าว โดยรูปแบบกิจกรรมจะให้ Fellow นำเสนอเคสและร่วมกันอภิปราย ทั้งนี้จะมีอาจารย์มาให้ความรู้ในรูปแบบการบรรยายให้กับ Fellow ด้วย

มติที่ประชุม : เห็นชอบให้การสนับสนุน Fellow เข้าร่วมประชุมดังกล่าว

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ เสนอว่าควรวางแผนหาแนวทางการป้องกันการถูกฟ้องร้องจากการทำหัตถการ ทางคณะกรรมการมีการอภิปรายกันอย่างกว้างขวาง เช่น การกำหนดจำนวนเคสที่ต้องทำหัตถการในระหว่างการฝึกอบรม เป็นต้น

นพ.รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร มีความคิดเห็นว่าปัญหาหลักๆ ที่จะทำให้เกิดการฟ้องร้องหรือไม่ อยู่ที่ข้อบ่งชี้ คือ มีข้อบ่งชี้ที่ไม่ชัดเจน ดังนั้นปัญหาหลักไม่ได้อยู่ที่ประสบการณ์เพียงอย่างเดียวแต่จะมีเรื่องของวิจักษณ์ญาณในการทำ

หัตถการด้วย

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข ซึ่งแจ้งเพิ่มเติมว่าฝ่ายวิชาการเคยมีการประชุมและเสนอให้รับเรื่องนี้ไปเป็นหัวข้อหนึ่งในการประชุมวิชาการโดยใช้กรณีศึกษาจากคดีที่เกิดขึ้นจริงแต่ไม่เปิดเผยชื่อผู้ถูกฟ้องร้อง ซึ่งในการประชุมปลายปีนี้ก็จะเน้นในเรื่องนี้และเรื่อง Quality of Endoscopy ที่ นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ ได้แนะนำ โดยจะไปพิจารณาในรายละเอียดเพื่อกำหนดหัวข้อในการประชุมต่อไป

นพ.ประเดิมชัย คงคำ มีความคิดเห็นว่าเป็นเนื่องจากเทคโนโลยีทั้งทางด้าน GI และทางด้านส่องกล้องมีการพัฒนาไปอย่างต่อเนื่อง การจัดการกิจกรรม GI Endoscopy Challenge จะเป็นสิ่งที่ช่วยให้การทำการส่องกล้องให้มีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

นพ.อุทัย แก้วเอี่ยม มีความคิดเห็นว่าเป็นเรื่องของการฟ้องร้องแพทย์ทางเดินอาหารนั้น จะมีการไต่ถามในส่วนของการทำงานว่าทำระยะเวลาเท่าไร จำนวนตัวเลขของเคสที่เคยทำหัตถการนั้น อาจจะไม่สามารถบอกในเรื่องความชำนาญได้ โดยเห็นว่าการทำกรณีศึกษาจะสามารถช่วยได้เป็นอย่างมากเพราะจะทำให้มีความเข้าใจมากขึ้น และคลายความกังวลได้ด้วย

นพ.อภิชาติ สันติงามกุล ที่ปรึกษาด้านกฎหมายของสมาคมฯ มีความคิดเห็นในส่วนของคดีฟ้องร้องว่า ในกรณีที่ศาลจะตัดสินให้แพ้หรือชนะนั้นจะมีเกณฑ์สอบผ่านการพิจารณาของศาลโดยวางไว้ว่าแพทย์ได้ใช้ความระมัดระวังเพียงพอหรือไม่ ประมาทหรือไม่ ซึ่งในส่วนของระดับความระมัดระวังนั้นจะไม่คงที่ เช่น ระมัดระวังในระดับนักศึกษาแพทย์, ระดับของ GP, ระดับของแพทย์เฉพาะทาง ซึ่งศาลจะพิจารณาโดยหลักฐานแวดล้อมประกอบด้วย 1. ข้อบ่งชี้ 2. วิสัย คือสภาพเกี่ยวกับผู้กระทำ เช่น เป็นแพทย์ หรือ แพทย์เฉพาะทาง โดยเกี่ยวเนื่องกับประสบการณ์ในอดีตว่ามีประสบการณ์ในการทำเคสเหล่านั้นมากน้อยเพียงใด 3. พฤติการณ์ ซึ่งจะเป็นส่วนของเหตุภายนอกของผู้กระทำในขณะนั้น เช่น เป็นเวลากลางวัน, กลางคืน, กำลังคนอยู่เวร, ภาวะฉุกเฉิน ฯลฯ ที่เป็นภาวะที่ส่งผลกระทบต่อ

ทั้งสิ้น เมื่อศาลจะพิจารณาคัดสินจะมองทุกอย่างเป็นเรื่องรวม ในส่วนของศาลต่างประเทศในการพิจารณาคัดสินจะทำการสร้างเป็น peer review โดยจะสร้างตัวอย่างบุคคลสมมติขึ้นมาว่าถ้าแพทย์ที่ถูกฟ้องเป็นแพทย์เฉพาะทาง ศาลจะพิจารณาจากการสร้างบุคคลสมมติขึ้นมาในระดับเดียวกันกับผู้ถูกฟ้องและให้อยู่ในภาวะสถานการณ์เดียวกัน และถ้าเปรียบเทียบแล้วว่าแพทย์ที่ถูกฟ้องได้ใช้ความระมัดระวังได้สูงกว่าบุคคลสมมติแสดงว่าผ่าน แต่ในความเป็นจริงนั้นเป็นไปได้ว่าจะมีบุคคลสมมติตรงตามจริงได้ ศาลจึงจะพิจารณาจากพยานหลักฐานของทั้ง 2 ฝ่ายแล้วนำข้อมูลจากพยานหลักฐานของบุคคลทั้ง 2 ฝ่ายมาสร้างเป็นบุคคลสมมติขึ้นมาเพื่อเปรียบเทียบระดับความระมัดระวังว่าใช้ได้ถึงเกณฑ์ระดับระมัดระวังเดียวกันหรือไม่ ดังนั้นประเด็นเรื่องประสบการณ์ในการทำหัตถการว่ามีการทำมากหรือน้อยเพียงใดนั้นเป็นเพียง 1 ในหลายๆ ข้อมูลที่ศาลจะนำมาใช้แต่จะไม่ใช้จุดชี้ขาด โดยศาลจะพิจารณาจากองค์รวมของทั้งหมด

3.3 คำแนะนำของ นพ.อภิชาติ สันติงามกุล เรื่องเงินบำนาญของลูกจ้างประจำของสมาคมฯ ตามกฎหมายแรงงาน และการตั้งคณะกรรมการเพื่อพิจารณา

นพ.กัธร เผ่าสวัสดิ์ กล่าวต่อที่ประชุมว่าเนื่องจากตามกฎหมายแรงงานลูกจ้างทุกคนจะต้องมีเงินบำนาญหลังจากเกษียณไปแล้ว แต่ทางสมาคมฯ ยังไม่ได้ทำการกำหนดจำนวนตัวเลขว่าเป็นจำนวนเงินเท่าไร จึงจะจัดให้มีคณะกรรมการเพื่อพิจารณาผลประโยชน์ต่อลูกจ้างประจำของสมาคมฯ (เลขฯ และคณะไม่รวมแพทย์ที่เป็นสมาชิก)

นพ.อภิชาติ สันติงามกุล รายงานต่อที่ประชุมว่าจากการศึกษาข้อบังคับสมาคมฯ ฉบับปัจจุบัน ไม่ได้ทำการลงรายละเอียดในส่วนนี้ไว้ ซึ่งเมื่อระยะเวลาผ่านไปแนวทางการปฏิบัติอาจจะคลุมเครือไม่ชัดเจนขึ้นได้และถ้ามีการปฏิบัติที่ผิดไปจากที่กฎหมายคุ้มครองแรงงานกำหนดไว้จะมีโทษตามกฎหมาย จึงมีข้อเสนอแนะให้ทำการปรับ แก้ไขในข้อบังคับของสมาคมฯ ให้มีความชัดเจนโดยทำการ

ระบุว่าสมาคมมีภาระหน้าที่ที่จะต้องให้สวัสดิการ ต่อลูกจ้างของสมาคมเป็นไปตาม บทบัญญัติกฎหมาย และแนวทางปฏิบัติจะออกเป็นระเบียบย่อย เพื่อให้การดำเนินการของสมาคมฯ ไม่หลุดในประเด็นนี้ต่อไป

มติที่ประชุม : ให้ตั้งคณะกรรมการเพื่อพิจารณาจำนวนตัวเลขเงิน บำนาญของลูกจ้างประจำของสมาคมฯ

3.4 คำแนะนำของ นพ. อภิชาติ สันติงามกุล เกี่ยวกับข้อบังคับมูลนิธิตะบบทางเดินอาหาร

นพ.มล.ทยา กิตติยากร รายงานต่อที่ประชุมถึงกิจกรรมทางสังคมของสมาคมฯ คือการทำการส่งกล้อง เพื่อคัดกรองมะเร็งในพื้นที่ที่ขาดแคลนบุคลากร เช่น โรงพยาบาลระนอง ซึ่งเป็นโรงพยาบาลขนาดเล็ก มีการจัดทีมไปช่วยเหลือมาแล้ว 3 ปี แต่เนื่องด้วยในขณะนี้ยังมีปัญหาการระบาดของโควิด จึงได้มีการงดกิจกรรมนี้ไปก่อนและยังมีกิจกรรมการจัดกลุ่มวิชาชีพต่อต้านแอลกอฮอล์ ซึ่งได้ประสานงานร่วมกับสมาคมโรคตับ และสมาคมอื่นๆ ด้วย โดยส่วนใหญ่ได้รับเงินสนับสนุนจากสมาคมฯ และมีการเปิดขอทุนจากเทใจ.com เป็น platform ออนไลน์ที่สามารถบริจาคเงินสนับสนุนกิจกรรมเข้ามาได้

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ กล่าวต่อที่ประชุมเพิ่มเติมว่าเพื่อเป็นการช่วยเหลือกิจกรรมทางสังคม ทางสมาคมฯ ได้จัดให้มีมูลนิธิตะบบทางเดินอาหารไทยขึ้น ซึ่งจะดำเนินการอย่างเป็นทางการ โดยนพ.อภิชาติ สันติงามกุล มีคำแนะนำในการแก้ไขเพิ่มเติมข้อบังคับของมูลนิธิตะบบทางเดินอาหารไทย พ.ศ. 2563

นพ.อภิชาติ สันติงามกุล กล่าวรายงานต่อที่ประชุมถึงประเด็นข้อเสนอเพื่อขอแก้ไขข้อบังคับฯ ว่าถ้าหากสมาคมฯ จะใช้ข้อบังคับตามกฎหมาย กำหนดการร่างข้อบังคับของมูลนิธิก็สามารถใช้งานได้ถูกต้องตามกฎหมาย ตามเอกสารประกอบการประชุม

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ มีความคิดเห็นว่าควรตั้งคณะกรรมการฯ ขึ้น

มาเพื่อช่วยในการดำเนินการของ นพ. อภิชาติ สันติงามกุล ให้ชัดเจน เช่น เรื่อง กรรมการมูลนิธิ ว่าต้องมีวาระดำรงตำแหน่งนานเท่าไร และทำการเลือกตั้งมาอย่างไร และทางสมาคมฯ ควรพิจารณาในการช่วยเหลือทุนต่อกิจกรรมเพื่อสังคมของ นพ.มล.ทยา กิตติยากร และไม่ขัดข้องถ้ามีเงินบริจาคจากมูลนิธิอื่น

นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ มีข้อเสนอว่าในการตั้งคณะกรรมการในการดำเนินการนั้นควรเชิญ นพ.จรินทร์ โรจน์บวรวิทยา เข้าร่วมในคณะอนุกรรมการด้วยเนื่องจากในปัจจุบันดำรงตำแหน่งประธานกรรมการมูลนิธิ

มติที่ประชุม : เห็นชอบ

3.5 ความคืบหน้าการจัดทำหนังสือประวัติของสมาคมฯ ซึ่งเริ่มจัดทำมาตั้งปี 2563 ได้สัมภาษณ์ อ.เต็มชัย ไชยhurst ไปแล้ว แต่ยังไม่ได้มีการสัมภาษณ์ต่อเนื่อง

นพ.กัธร เผ่าสวัสดิ์ กล่าวรายงานความคืบหน้าว่าได้มีการจัดทำหนังสือประวัติของสมาคมฯ มาตั้งแต่ปี 2563 และได้ทำการสัมภาษณ์อาจารย์ไปแล้วหลายท่าน เช่น นพ.เต็มชัย ไชยhurst จึงจะขอรับไปติดตามในส่วนนี้ต่อเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์การจัดทำหนังสือของคณะกรรมการชุดก่อน

นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข แจ้งต่อที่ประชุมว่าเป็นหนึ่งในกรรมการซึ่งมีการประชุมไปแล้ว 1 ครั้ง ซึ่งในขณะนั้นมีเลขธิการสมาคมฯ คือ นพ.พิเศษ พิเศษพงษา และอาจารย์อีก 2-3 ท่านเข้าร่วมประชุม โดยมีการหารือกำหนดโครงสร้างว่าจะทำหนังสือประวัติในรอบ 60 ปีอย่างไรบ้าง แต่หลังจากนั้นไม่ได้มีการประชุมเพิ่มเติมอีกจึงทำให้ขาดช่วงไป ซึ่งการทำหนังสือต่อควรตั้งคณะกรรมการเพื่อประสานการดำเนินงาน และเรียนเชิญท่านอาจารย์อาวุโสที่เคยเป็นที่ปรึกษาให้ร่วมดำเนินการต่อด้วย โดยเฉพาะ นพ.พิเศษ พิเศษพงษา เพราะที่ท่านมีความรู้ความสามารถด้านประวัติศาสตร์และภาษา และเห็นควรเชิญพญ.พิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์ ที่ดูแลด้านเว็บไซต์สมาคมฯ มาร่วมด้วย

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งที่ประชุมเพิ่มเติมว่าจะขอรับไปประสานกับ นพ.อุดม คชินทร เพื่อให้เข้าร่วมเป็นคณะกรรมการในการจัดทำหนังสือและจะแจ้งให้ที่ประชุมทราบต่อไป และในส่วนของ นพ.เติมชัย ไชยนุวัติ ท่านยินดีที่จะให้สัมภาษณ์ต่อจากข้อมูลเดิม

มติที่ประชุม : เห็นชอบ

3.6 ส่งหนังสือตอบกลับไปยังนายกสมาคม APAGE นำเสนอ

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งต่อที่ประชุมทราบว่าได้ส่งจดหมายขอบคุณไปยังสมาคม APAGE เรียบร้อยแล้ว (รายละเอียดตามเอกสารแนบประชุม)

มติที่ประชุม : รับทราบ

3.7 แนวทางการประชาสัมพันธ์ข่าวจากสมาคมผ่านทาง social media โดยพญ.พิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธุ์

- ขอนำเสนอในการประชุมครั้งต่อไป-

มติที่ประชุม : รับทราบ

3.8 ความคืบหน้าการจัดทำจุลสารสมาคม ฉบับที่ 2

นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร กล่าวรายงานต่อที่ประชุมว่าขณะนี้ทางสมาคมฯ ได้ทำการตีพิมพ์จุลสารฉบับที่ 2 ตั้งแต่วันที่ 15 กรกฎาคม 2564 ลงในเว็บไซต์ของสมาคมฯ เรียบร้อยแล้ว ขอขอบพระคุณคณะกรรมการและที่ปรึกษารวมถึง Fellow ทุกท่านที่ได้ส่งบทความทั้งในเรื่องของกรณีศึกษาที่นำเสนอใน Inter hospital conference , review literature และบทความด้านอื่นๆ ทั้งนี้ในช่วงเวลา 13.00 - 15.00 น. ของวันนี้ (6 สิงหาคม 2564) จะมีการประชุม Interhospital conference ครั้งที่ 3 ของปี 2564 จึงขอเรียนเชิญอาจารย์ทุกท่านเข้าร่วมประชุม

มติที่ประชุม : รับทราบ

3.9 ผลการคัดเลือกแพทย์ระบบทางเดินอาหารดีเด่น และรุ่นใหม่โดดเด่น ประจำปี 2564

นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ กล่าวรายงานต่อที่ประชุมว่า เนื่องจากสมาคมฯ ได้จัดตั้งคณะกรรมการขึ้นมาเพื่อสรรหาแพทย์ระบบทางเดินอาหารดีเด่น และรุ่นใหม่โดดเด่น ประจำปี 2564 ตามระเบียบว่าด้วยเกณฑ์การคัดเลือกซึ่งหลักจากผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการฯ แล้วนั้น จะมีการประกาศเกียรติคุณในการประชุมปลายปี โดยรางวัลจะเป็นโล่ให้ประกาศเกียรติคุณและเข็มกลัดทองคำ การตัดสินของคณะกรรมการทั้งสิ้น 6 ท่าน ประกอบด้วย นพ.สิริวัฒน์ อนันตพันธุ์พงศ์ นพ.อุดม คชินทร, นพ.สมชาย ลีลากุลสงวงศ์, นพ.พลรัตน์ วิไลรัตน์, นพ.ประเดิมชัย คงคำ และเลขาธิการ พญ.รภัส พิทยานนท์ ซึ่งมีการเสนอชื่อแพทย์เพื่อคัดเลือกหลายท่าน มีการทำการประชุมทั้งหมด 4 ครั้ง ซึ่งเกณฑ์การพิจารณานั้นคณะกรรมการได้พิจารณาในหลายๆ ด้าน ได้แก่ ด้านศัลยกรรม, ด้านนิเวศวิทยา, การบริการคลินิก และด้านบริการสังคมและชุมชน โดยในการประชุมครั้งสุดท้าย ตัดสินโดยให้กรรมการแต่ละท่าน (ยกเว้น พญ.รภัส พิทยานนท์ ไม่มีสิทธิ์ออกเสียงเลือกแพทย์รุ่นใหม่โดดเด่น เนื่องจากเป็นหนึ่งในผู้ถูกเสนอชื่อ) เลือกผู้ที่ได้รับการเสนอชื่อเพียง 1 คนในแต่ละด้านและผู้ที่ได้คะแนนรวมสูงสุดเป็นผู้ได้รับรางวัล

ผลการคัดเลือกแพทย์ระบบทางเดินอาหารรุ่นใหม่โดดเด่นปี 2564 ได้แก่ นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล และคณะกรรมการมีความคิดเห็นว่าจะเสนอชื่อผู้ที่ได้รับคัดเลือกคะแนนสูงสุดในด้านต่างๆ ไปที่ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ฯ เพื่อรับการพิจารณาให้เป็นแพทย์รุ่นใหม่โดดเด่นของราชวิทยาลัยฯ ประกอบไปด้วย

1. นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล รพ.ราชวิถี ด้านศัลยกรรม
2. พญ.รภัส พิทยานนท์ รพ.จุฬาลงกรณ์ ด้านนิเวศวิทยา
3. นพ.โชติพงษ์ ศิริพิพัฒน์มงคล รพ.เชียงใหม่ประชานุเคราะห์ จ.เชียงใหม่ ด้านบริการสังคมและชุมชน

ผลการคัดเลือกแพทย์ระบบทางเดินอาหารดีเด่น ประจำปี 2564 ได้แก่ นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข เนื่องจากมีคะแนนรวมสูงสุด และที่ประชุมได้มีมติให้มีการเพิ่มรางวัลแพทย์ระบบทางเดินอาหารดีเด่นทางด้านศัลยกรรมประจำปี 2564 อีก 1 รางวัลด้วยคะแนนเสียง 15 ต่อ 4 คะแนน เนื่องจากมีผู้ได้รับการเสนอชื่อได้คะแนนด้านศัลยกรรมสูงสุดอย่างเป็นเอกฉันท์ ซึ่งได้แก่นพ.สุพจน์ พงศ์ประสพชัย

มติที่ประชุม : เห็นชอบ

วาระที่ 4 เรื่องอื่นๆ

4.1 รับรองผู้มีความประสงค์สมัครสมาชิกสมาคมฯ จำนวน 2 ท่าน

พญ.รภัศ พิทยานนท์ แจ้งต่อที่ประชุมว่ามีผู้ประสงค์จะสมัครสมาชิกสมาคมฯ จำนวน 2 ท่าน โดยตามกฎหมายระเบียบของสมาคมฯ นั้น ต้องให้ทางสมาคมฯ รับรอง โดยมีรายชื่อผู้สมัคร ดังนี้

1. นพ.เทอดชัย พีรพัฒน์ดิษฐ์ จบการศึกษาศัลยกรรมระบบทางเดินอาหารจากประเทศสหรัฐอเมริกา ปัจจุบันปฏิบัติงานที่ University of Nebraska ประเทศสหรัฐอเมริกา
2. นพ.มนตรี คุรุรัตน์สกุล จบแพทย์ระบบทางเดินอาหารจากประเทศออสเตรเลีย ปัจจุบันปฏิบัติงานที่รพ.จุฬารัตน์

มติที่ประชุม : มีมติรับรองสมาชิกทั้ง 2 ท่านเป็นสมาชิกประเภทวิสามัญ และควรต้องทำการแก้ไขปรับระเบียบข้อบังคับใหม่ แล้วจึงค่อยทำการปรับเป็นสมาชิกสามัญ

4.2 จดหมายลาออกจากการเป็นเลขานุการมูลนิธิระบบทางเดินอาหารไทย

นพ.กำธร เผ่าสวัสดิ์ แจ้งเพื่อทราบต่อที่ประชุมว่า นพ.รัฐกร วิไลชนม์ ได้ทำหนังสือแจ้งมายังนายกสมาคมฯ เพื่อขอลาออกจากตำแหน่งกรรมการและเลขานุการมูลนิธิระบบทางเดินอาหารไทย เนื่องจากมีภาระหน้าที่หลายอย่างที่ต้อง

รับผิดชอบ

มติที่ประชุม : รับทราบ

4.3 กำหนดการเสนองานวิจัยของแพทย์ประจำบ้าน (เฟลโลว์)

อายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ปี 1 จำนวน 35 ท่าน

นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา แจ้งต่อที่ประชุมว่าฝ่ายวิจัยจะมีหนังสือแจ้งไปยังทุกสถาบันในเรื่องรายละเอียด การนำเสนอโครงร่างวิจัย โดยมีเนื้อหา ดังนี้

1. นำเสนองานวิจัยในวันศุกร์ที่ 8 ตุลาคม 2564 เวลา 8.00-17.30 น.
2. นำเสนอท่านละ 6 นาที ชักถาม 8 นาที (รวมใช้เวลาประมาณ 8 ชม.)
3. ส่ง proposal งานวิจัยไปยังประธานฝ่ายวิจัย ภายในวันที่ 20

กันยายน 2564

4. ประชุมผ่านระบบ Zoom Meeting

มติที่ประชุม : รับทราบ

4.4 จดหมายเชิญประชุมจากมูลนิธิเพื่อการพัฒนานโยบายสุขภาพ

ระหว่างประเทศ

พญ.รภัศ พิทยานนท์ แจ้งว่ามูลนิธิเพื่อการพัฒนาโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ ได้ทำจดหมายถึงนายกสมาคมฯ เพื่อเชิญเข้าร่วมประชุมปรึกษาหารือเรื่องแผนงานที่จะพัฒนาตรรกษนี้ภาวะโรคแห่งประเทศไทยโดยการศึกษาวิจัยภาวะโรคและการบาดเจ็บของประชากรในปี 2562 เพื่อให้ทราบถึงปัญหาสุขภาพของประเทศไทยและการจัดลำดับความสำคัญ ในการนี้นายกสมาคมฯ ขอมอบหมายให้ นพ.พูลชัย จรัสเจริญวิทยา เข้าประชุมแทน ในวันศุกร์ที่ 6 สิงหาคม 2564 เวลา 14.00 น. ผ่านระบบออนไลน์

มติที่ประชุม : รับทราบ

4.5 กำหนดประชุมคณะกรรมการอำนวยการสมาคมแพทย์ระบบทาง เดินอาหารแห่งประเทศไทยครั้งต่อไป

พญ.รภัส พิทยานนท์ แจ้งต่อที่ประชุมถึงกำหนดการประชุมครั้งต่อไปในวันศุกร์ที่ 10 กันยายน 2564 หากท่านคณะกรรมการมีความประสงค์จะเสนอเรื่องหรือในที่ประชุม สามารถแจ้งไปที่ฝ่ายเลขานุการสมาคมฯ ได้

ปิดการประชุมเวลา 12.05 น.

พญ.รภัส พิทยานนท์

เลขาธิการสมาคมฯ

ผู้ตรวจรายงานการประชุม

The Impact and Natural History of Occult Chronic Hepatitis B

รศ.พญ.อาภัสณี ไสภณสฤกษ์สุข

Occult HBV infection (OBI) คือภาวะที่พบว่ามี HBV DNA ใน hepatocyte (\pm การตรวจพบ serum HBV DNA) ในขณะที่ตรวจไม่พบ HBsAg หรือ มี HBsAg เป็นลบ ภาวะ OBI แบ่งเป็น 2 ประเภท

1. Anti-HBc positive หรือ Seropositive OBI พบได้ 80%
2. Anti-HBc negative หรือ Seronegative OBI พบได้ 20%

สำหรับการหายของ Chronic hepatitis B infection จากการรักษาด้วย ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีหรือหายได้เอง มีลักษณะของการไม่พบ HBsAg และ serum HBV DNA ส่วนใหญ่มักเป็น Functional cure ไม่ได้เป็น Complete cure คือยังตรวจพบ HBV cccDNA และ integrated HBV DNA ในตับได้ใน Functional cure ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด OBI (Fig. 1) มีดังต่อไปนี้ 1. ปัจจัยของตัวไวรัส HBV ได้แก่ low viral load, coinfections with HCV or HIV, ภาวะ viral mutations ของ surface protein, core protein, precore protein, x-protein, polymerase protein 2. ปัจจัยของผู้ป่วย ด้านภูมิคุ้มกันและพันธุกรรม

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

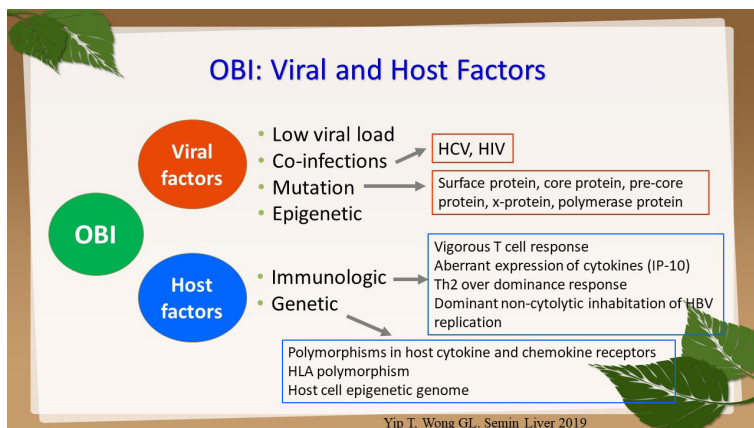


Fig. 1

พบความชุกของ OBI สูงขึ้นในผู้ที่มีการติดเชื้อที่ได้รับเลือดหรือเคยได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ และผู้ป่วยด้วยภาวะต่อไปนี้ (Fig. 2) ได้แก่ ตับแข็งไม่ทราบสาเหตุ (Cryptogenic cirrhosis) ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซี (Chronic hepatitis C) HIV infection และผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดเป็นประจำ พบความชุกของ OBI สูงขึ้นในคนเอเชียมากกว่าคนอเมริกันหรือตะวันตก

Occult HBV Infection (OBI): Prevalence

Conditions	Prevalence (%)
Cryptogenic cirrhosis	4-38
Transfusion exposure	45
Chronic HCV infection	52
HIV infection	0-45
Blood donors	0-22.7
Hemodialysis	0-54

OBI in the US = 5% and in Asians = 7.5-16%

Yip T. Wong GL. Semin Liver 2019, Morales-Romero J, et al. Viruses 2014

Fig. 2

สำหรับผู้ที่ Isolated anti-HBc positive สามารถตรวจพบ HBV DNA ได้ถึง 1.7-41% มีความเสี่ยงของการเกิด OBI reactivation ถ้าได้รับยากดภูมิหรือเคมีบำบัด โดยเฉพาะ B-cell depleting agent (: rituximab) การปลูกถ่ายอวัยวะจากผู้บริจาคที่มี Isolated anti-HBc ก็มีโอกาสดังกล่าวเกิด De novo HBV infection ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ โดยพบปัญหานี้ได้บ่อยในการปลูกถ่ายตับที่ไม่ได้ให้ antiviral prophylaxis

OBI ยังเป็นปัจจัยของการเกิด Cryptogenic hepatocellular carcinoma (HCC) หรือมีผล additive effect ของการเกิด HCC ในผู้ป่วยตับแข็งหรือตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสซี จึงมีความจำเป็นที่ต้องมองหาภาวะ OBI ในผู้ป่วย Cryptogenic cirrhosis หรือ Cryptogenic HCC ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ผู้ที่เคยได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ รวมทั้งผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิหรือยาเคมีบำบัด (Fig. 3)

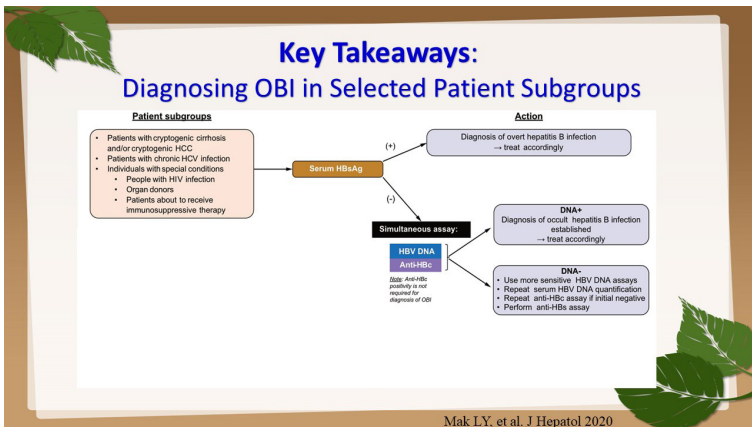


Fig. 3

ALBUMIN: prolonged infusion in cirrhotic patients - Myths or Facts?

พศ.พญ.พิมพ์ศิริ ศรีพงศ์พันธ์

การศึกษาเกี่ยวกับ disease modifying agents ในผู้ป่วยตับแข็งได้รับความสนใจมากขึ้นในปัจจุบัน โดยเป็นการมุ่งหาการรักษาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ให้ผลดีหลายด้าน และเป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วยตับแข็งในภาพรวม โดยมีได้ช่วยป้องกันหรือรักษาภาวะไตภาวะหนึ่งเท่านั้น ซึ่ง human albumin มีคุณสมบัติดังกล่าว กล่าวคือ นอกเหนือจากการทำหน้าที่ในการดึงดูน้ำไว้ภายในหลอดเลือด (oncotic pressure) อันเป็นที่ทราบกันดีแล้ว ยังมีผลช่วยต้านอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ ช่วยปรับสมดุลกรดเบสในร่างกาย เพิ่มความแข็งแรงของผนังหลอดเลือด และเพิ่มการบีบตัวของหัวใจได้อีกด้วย ทำให้ human albumin ได้รับความการศึกษาในผู้ป่วยตับแข็งมากขึ้น

ในช่วงระยะเวลา 15 ปีที่ผ่านมา มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial 4 การศึกษาหลัก ที่พิจารณาบทบาทของการให้ human albumin ระยะยาวในผู้ป่วยตับแข็ง ได้แก่ Romanelli 2006, ANSWER 2018, MACTH 2018 และ ATTIRE 2021 ดังแสดงในภาพประกอบ โดยผลลัพธ์การศึกษาที่สำคัญที่สุดคือ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาวเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม Romanelli 2006 และ ANSWER 2018 เป็นการศึกษาในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
KEY & CORE IN GASTROENTEROLOGY VIRTUAL MEETING

PSU Gastroenterology and Hepatology Unit

Something worth mentioning ...

Study	Romanelli 2006	ANSWER 2018	MACTH 2018	ATTIRE 2021
P inclusion	1 st Dx ascites gr 2-3	Gr 2-3 ascites while on moderate dose diuretics	Any ascites but Waiting list for transplantation	Decompensated cirrhosis w/ acute complication w/ Albumin <3 g/dL
P exclusion	No previous decompensation	No refractory ascites/ recent cpx/ active HCC	-	Advanced HCC, palliative care, severe cardiac dysfunction
P baseline ALB	3.1-3.2 g/dL	~3.1 g/dL	~3.0 g/dL	~2.3 g/dL
P baseline MELD	Not mentioned	12-13	16-17	~19.5-19.6
I dose	25 gm q 2 wks	40 gm q 1 wk	40 gm q 2 wks + midodrine	as much as needed to keep ALB>3.5g/dL
I duration	? years	18 mo	12 mo	14 days
C comparator	SOC	SOC	Placebo	SOC
O outcome	↑Survival ↓recurrent ascites	↑Survival ↓recurrent/refractory ascites	↔Survival ↔Cirrhosis Cpx	↔Survival ↑Complications

Albunin: prolonged infusion in cirrhotic patients - Myths or Facts

นางสาวณัฏฐา นนทวัฒน์ ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

นางสาวณัฏฐา นนทวัฒน์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

รูปที่ 1

สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย
KEY & CORE IN GASTROENTEROLOGY VIRTUAL MEETING

PSU Gastroenterology and Hepatology Unit

FACTS ... In my opinion ... MYTHS

FACTS

- ✓ Human albumin poses beneficial properties beyond oncotic property
 - anti-oxidant
 - anti-inflammatory
 - cardiac output ↑
 - capillary integrity
- ✓ Short-term albumin infusion benefit for treatment/prevention of complications has been established
- ✓ Long-term albumin infusion as a disease modifying agent in **STABLE CIRRHOSIS PATIENTS WITH ASCITES** shows promising results

MYTHS

- ✓ **RIGHT PATIENTS**
when is too sick?
- ✓ **RIGHT DOSE**
how much is too low?
how much is too much?
- ✓ **RIGHT DURATION**
how long?
- ✓ Cost-effectiveness?
- ✓ Synthetic albumin will have the same benefits as human albumin?

Albunin: prolonged infusion in cirrhotic patients - Myths or Facts

นางสาวณัฏฐา นนทวัฒน์ ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

นางสาวณัฏฐา นนทวัฒน์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

รูปที่ 2

(ascites) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ albumin 25-40 กรัม ทางหลอดเลือดดำ ทุก 1-2 สัปดาห์ มีอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่ MACTH 2018 ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยตับแข็งที่รอรับการปลูกถ่ายตับ และ ATTIRE 2021 ศึกษาในผู้ป่วยตับแข็งที่ต้องเข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยใน

และมีระดับ albumin ในเลือดต่ำ รายงานผลการศึกษาว่า ผู้ป่วยที่ได้ albumin มีอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุม จึงยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่า การให้ albumin ระยะยาวเป็นประโยชน์ในผู้ป่วยตับแข็งหรือไม่

แต่มีข้อสังเกตว่า ในสองการศึกษาแรก ผู้ป่วยมีความรุนแรงของโรคน้อยกว่าสองการศึกษาหลัง และไม่ได้เป็น placebo-controlled trial จึงอาจส่งผลให้ผู้ป่วยที่ได้ albumin ต้องมาโรงพยาบาลบ่อยกว่า ได้รับการดูแลจากบุคลากรทางการแพทย์มากกว่า ด้วยปัจจัยดังกล่าวอาจสัมพันธ์กับผลลัพธ์การศึกษาที่แตกต่างกันระหว่างสองการศึกษาแรกและสองการศึกษาหลัง นอกจากนี้ ในรายละเอียดของการศึกษา MACTH พบว่าผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายตับเร็วมาก โดยเวลามัธยฐานของการอยู่ในโครงการวิจัยเพียง 80 วันเท่านั้น จากระยะเวลาของโครงการทั้งหมด 1 ปี ซึ่งอาจทำให้ไม่เห็นผลที่แท้จริงของ albumin ได้ และท้ายสุด การศึกษา ATTIRE ที่ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมก็สามารถได้รับ albumin ได้หากมีข้อบ่งชี้ พบว่าในระยะเวลา 14 วันที่ทำการศึกษา ผู้ป่วยกลุ่มทดลองได้รับปริมาณของ albumin โดยเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มควบคุมถึง 10 เท่า ซึ่งอาจสัมพันธ์กับการพบภาวะ pulmonary edema ที่มากกว่าในกลุ่มทดลองได้

กล่าวโดยสรุปคือ โดยทฤษฎีและผลการศึกษาเบื้องต้น การให้ human albumin ระยะยาว น่าจะเป็นผลดีแก่ผู้ป่วยตับแข็งได้ แต่ควรให้กับผู้ป่วยที่มีความรุนแรงระดับใด ให้ขนาดเท่าใด เป็นระยะเวลานานเท่าใด จึงจะเหมาะสมที่สุดนั้น ยังคงไม่สามารถสรุปได้และต้องการการการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม

Acute pancreatitis – The First 72 hours: Golden Period of Management

อ.ว.ชัยวิชิต พุทราพิทักษ์พงศ์

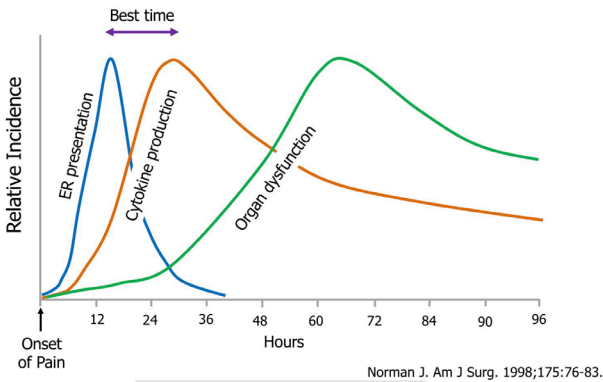
การให้สารน้ำเป็นการรักษาหลักของโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งการให้สารน้ำจะมีประโยชน์ชัดเจนในช่วง 12-24 ชั่วโมงแรก และหลังจากนั้นจะเริ่มมีประโยชน์ลดลงเรื่อยๆ โดยแนะนำการใช้สารน้ำดังนี้

ชนิดของสารน้ำที่แนะนำให้ใช้คือ สารน้ำชนิด isotonic solution โดยทั้งสมาคม ACG 2013 และ IAP/APA 2013 ได้แนะนำให้ใช้เป็น สารน้ำ LRS เนื่องจากมีการศึกษาของ Wu 2011 และ Choosakul 2018 พบว่าการให้ LRS เมื่อเทียบกับ NSS สามารถลดการเกิด SIRS และลดระดับ CRP ในผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลันได้ แต่อย่างไรก็ตามอัตราการเสียชีวิตไม่มีความแตกต่างกัน ทำให้ในปี 2018 มีคำแนะนำจากสมาคม AGA ว่าเนื่องจากข้อมูลยังมีจำกัด จะใช้เป็นสารน้ำ LRS หรือ NSS ก็ได้

ปริมาณของสารน้ำที่ควรได้ในผู้ป่วยแต่ละคนอาจไม่เท่ากัน ขึ้นกับความรุนแรงของการขาดสารน้ำและโรคร่วมต่างๆ ของผู้ป่วยแต่ละคน โดยคำแนะนำจาก ACG 2013 ได้แนะนำให้สารน้ำ ในอัตรา 250-500 ซีซี/ชม. ส่วน IAP/APA 2013 ได้แนะนำให้ในอัตรา 5-10 ซีซี/กก./ชม จากการศึกษาในผู้ป่วยคนไทยในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า โดย Angsubhakorn 2021 พบว่าผู้ป่วยควรได้สารน้ำประมาณ

โรงพยาบาลพระรามเก้า

The best time for treatment



รูปที่ 1

Fluid is a mainstay of treatment

Question 1: Type of fluid ?

- Isotonic solution
- LRS may be the preferred one

Question 2: Volume and rate of fluid ?

- Aggressive vs Non-aggressive
- 4,000-5,000 mL within the first 24 h (Thai study)

Question 3: Target ?

- Goal-directed therapy was recommended

รูปที่ 2

4,000-5,000 ซีซีใน 24 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มนอนโรงพยาบาล

การติดตามความเพียงพอของการให้สารน้ำ (goal directed therapy) นั้น ACG 2013 ได้แนะนำว่าถ้าสารน้ำที่ให้นั้นเริ่มเพียงพอ ควรจะต้องมีการลดลงของระดับ BUN ในเลือด โดยให้ประเมินที่ 6 ชั่วโมงหลังจากเข้ารับการรักษาใน

โรงพยาบาล และอีกครั้งที่อีก 24-48 ชั่วโมง ในขณะที่ IAP/APA 2013 แนะนำวิธีประเมินโดยใช้สัญญาณชีพ ปริมาณปัสสาวะ และระดับ hematocrit ที่อยู่ระหว่างร้อยละ 35-44

สรุปการให้สารน้ำในรักษาผู้ป่วยโรคตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน จะเลือกใช้สารน้ำชนิด isotonic solution เป็นหลัก โดยจะใช้เป็น LRS หรือ NSS ก็ได้พยายามเติมสารน้ำให้เพียงพอกับความต้องการของผู้ป่วย แต่ต้องไม่ให้เกินความจำเป็น เพราะอาจทำให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยตามมาได้

วันที่ 11 มิถุนายน 2564 เวลา 13.00-15.00 น. Teleconference

ผญ.ณัฐริกา ศรีบัวทอง
สฟ. (พิเศษ) นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรทกุล

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 70 ปี อาชีพ รับจ้างรับเหมาก่อสร้างอาคาร
ภูมิลำเนา จังหวัดกาฬสินธุ์

อาการสำคัญ: ถ่ายเหลว 4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน:

4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการถ่ายเหลวเป็นน้ำปนเนื้อ ปฏิเสธถ่ายมีมูกหรือเลือดปน อาการถ่ายเหลวเป็นวันละ 4-5 ครั้ง ปริมาณครั้งละ 200-300 ml โดยมีถ่ายช่วงกลางคืน 1-2 ครั้ง อาการถ่ายไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร ปฏิเสธอาการปวดท้อง ปฏิเสธอาการปวดเบ่งลงกัน ปฏิเสธไข้ ปฏิเสธอาเจียน มีอาการเบื่ออาหาร ทานได้น้อย ร่วมกับมีน้ำหนักลดลง 8 กิโลกรัมในเวลา 4 เดือน (จาก 45 กิโลกรัม เป็น 37 กิโลกรัม คิดเป็น 17%) ปัสสาวะปกติ ปฏิเสธประวัติคนใกล้ชิดมีอาการคล้ายกัน ปฏิเสธซื้อยาทานเอง ปฏิเสธประวัติไปรับการรักษาที่ใด

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล อาการถ่ายเหลวยังคงเป็นเหมือนเดิม ร่วมกับสังเกตมีววมบริเวณขาทั้งสองข้างร่วมด้วย ผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาล ราชวิถีเป็นผู้ป่วยในนาน 12 วัน ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ Ceftriaxone และ Metronidazole ทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลา 7 วัน, ยาถ่ายพยาธิ Albenda-

หน่วยโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

zole 800 mg ต่อวันเป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ อาการถ่ายเหลวดีขึ้น

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล (หลังได้รับการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ได้ 3 วัน) ผู้ป่วยมีอาการท้องเสียกลับมาใหม่ โดยลักษณะอาการถ่ายเหลวเป็นเหมือนเดิมก่อนเข้าโรงพยาบาล ปฏิเสธอาการปวดท้อง ปวดเบ่งลงก้น ปฏิเสธใช้ปฏิเสหาเจียน รู้สึกอ่อนเพลีย จึงตัดสินใจมาโรงพยาบาล

ปฏิเสธอาการเหงื่อแตกใจสั่น ปฏิเสธกินจุหรือซีร่อนผิปกติ ปฏิเสธไอ/เสมหะ/น้ำมูก ปฏิเสธไอเป็นเลือด ปฏิเสธประวัติสัมผัสผู้ป่วยวัณโรค ปฏิเสธคลำได้ก้อนตามตัว ปฏิเสธแน่นหน้าอก ปฏิเสธเหนื่อยนอนราบไม่ได้ ปฏิเสธหลับไปแล้วต้องตื่นขึ้นมาเพราะเหนื่อย ปฏิเสธตาแห้งปากแห้ง ปฏิเสธปวดตามข้อตามกระดูก

ประวัติอดีต:

- ปฏิเสธประวัติแพ้ยา แพ้อาหาร
- ปฏิเสธโรคประจำตัวและยาที่รับประทานเป็นประจำ
- ปฏิเสธประวัติผ่าตัด

ประวัติส่วนตัว:

- ปฏิเสธประวัติดื่มสุรา
- สูบบุหรี่ วันละ 2 มวน เป็นเวลา 40 ปี
- ปฏิเสธประวัติการใช้ยาสมุนไพรและอาหารเสริม
- ปฏิเสธประวัติได้รับเลือดหรือใช้สารเสพติด ปฏิเสธ unsafe sex
- มีประวัติรับประทานอาหารสุกๆ ดิบๆ จำพวกลาบ ก้อย เป็นประจำ

ประวัติครอบครัว:

- ปฏิเสธโรคมะเร็ง โรคตับ โรคทางพันธุกรรมของคนในครอบครัว

Physical examination:

- Vital sign: BT 36.8 C, PR 92 BPM, BP 96/60 mmHg, RR14 TPM, O2Sat 98% on room air
- Body weight 37 kg, Height 160 cm (BMI 14 kg/m²)

- General appearance: A Thai male, alert, active, cachexia, look fatigue
- HEENT: mildly pale conjunctiva, anicteric sclera, no exophthalmos, no parotid gland enlargement, no thyroid gland enlargement, no thyroid bruit, no tonsil enlargement, no glossitis, no macroglossia, no oral ulcer, no oral thrush, no oral hairy leukoplakia, cervical and supraclavicular lymph node can't be palpable
- CVS: no cyanosis, pulses are full and equal all extremities, apical impulse at 5th midclavicular line, no heaving, no thrill, regular rhythm, normal S1S2, no murmur, no S3/S4 gallop
- Chest wall: no spider nevi, no chest wall abnormality, no gynecomastia
- Lungs: clear and equal breath sound both lungs
- Abdomen: no surgical scar, no abdominal distension, no visible peristalsis, no superficial vein dilatation, no umbilical mass, normoactive bowel sound, no succussion splash, no abdominal bruit, no venous hum, soft, not tender, no guarding, no rebound tenderness, no palpable gallbladder, Murphy's sign negative, no abnormal mass palpable, liver span 10 cm, firm consistency, smooth surface, sharp edge, fist test negative, splenic dullness negative, shifting dullness negative, fluid thrill negative
- Extremity: no deformity, pitting edema 1+, no arthritis, no clubbing of finger, no palmar erythema, no nail abnormality

- Skin: no rash, no hyperpigmentation, no PPE
- Neuro: alert, active, well cooperative, no asterixis, motor power grade V all
- PR: Yellow feces, no rectal shelf

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

- CBC: Hb 7.6 g/dL, Hct 23.6%, MCV 91.9 fl, WBC 5300 /m³ (N55%, L27%, M8%, E9%) platelet 143,000/m³
- BUN 82 mg/dL, Cr 3.74 mg/dL, Na 143 mmol/L, K 2.96 mmol/L, Cl 103 mmol/L, HCO₃ 12 mmol/L
- LFT: Total protein 5.1 mg/dL, albumin 2.7 mg/dL
TB 0.28 mg/dL, DB 0.12 mg/dL, AST 46 U/L, ALT 20 U/L, ALP 83 U/L
- Stool examination: Yellow, watery, WBC 0/HPF, RBC 0/HPF
- Stool fat: negative, Stool concentration for parasite × 3 วัน: negative
- Stool for C. difficile toxin A+B: negative
- Stool for mAFB stain: negative
- Anti-HIV: Non-reactive, HBsAg: non-reactive, Anti-HBs: non-reactive, Anti-HCV: non-reactive

สรุปปัญหาของผู้ป่วย

- Chronic watery diarrhea for 4 months
- Significant weight loss with physical examination of cachexia, anemia, and edema

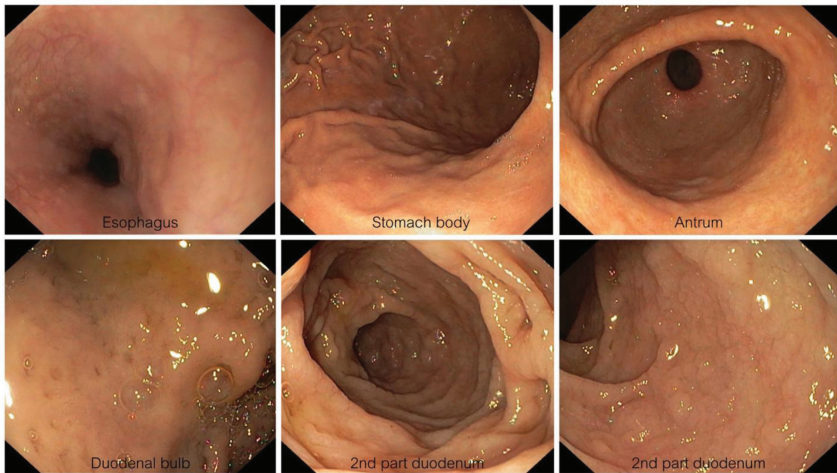
อภิปราย

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 70 ปี ปฏิเสธโรคประจำตัว มาโรงพยาบาลด้วยอาการถ่ายเหลวเรื้อรังมา 4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล โดยมีอาการบวมร่วมด้วยมา 1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีน้ำหนักลดลง 8 กิโลกรัม อาการถ่ายเหลวของผู้ป่วยรายนี้มีลักษณะเป็นน้ำปริมาณมาก (watery voluminous diarrhea) ปฏิเสธอุจจาระเป็นมันลอย ปฏิเสธมูกหรือเลือดปน และปฏิเสธอาการปวดท้องหรือปวดเบ่งร่วมด้วย ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะแบบฉีด และยาถ่ายพยาธิ แต่อาการไม่ดีขึ้น ตรวจร่างกายพบมีภาวะซีด ผอม ขาบวม ตรวจไม่พบอาการแสดงของโรคไทรอยด์เป็นพิษ (Thyrototoxicosis) จากอาการของผู้ป่วยดังกล่าว ทำให้คิดถึงพยาธิสภาพหลักน่าจะเกิดบริเวณลำไส้เล็ก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบมีภาวะซีดแบบเม็ดเลือดแดงขนาดปกติ ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ ไตวาย ค่าโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และมีภาวะเลือดเป็นกรด ผลการตรวจอุจจาระเบื้องต้นไม่พบมีหลักฐานของเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว ตรวจอุจจาระหาพยาธิไม่พบใน 3 วันแรก ส่งอุจจาระเพาะเชื้อไม่พบเชื้อก่อโรค และไม่พบหลักฐานการติดเชื้อ *Clostridium difficile* จากประวัติ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นของผู้ป่วย แสดงถึงลักษณะของการมีภาวะ small bowel malabsorption อย่างเรื้อรัง และทำให้นึกถึงโรคที่อาจเป็นไปได้ในผู้ป่วยดังนี้

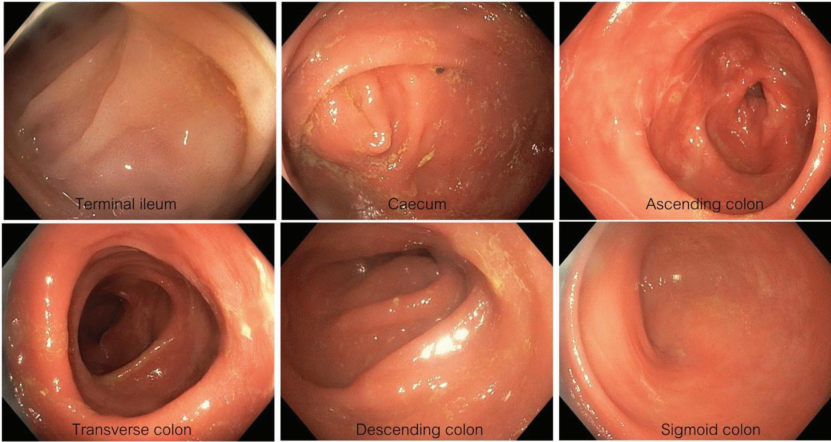
1. การติดเชื้อในลำไส้ ซึ่งอาจเป็นจากการติดเชื้อพยาธิ ได้แก่ *Strongyloides stercoralis*, *Capillaria philippinensis* การติดเชื้อพยาธิโปรโตซัว ได้แก่ *Giardia lamblia* และกลุ่ม Coccidia ซึ่งประกอบด้วย *Cryptosporidium spp.*, *Cyclospora cayatenensis*, *Microsporidiasis*, และ *Cystoisospora belli* แต่เนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติได้รับยา Albendazole มาแล้วนาน 21 วันแต่อาการไม่ดีขึ้น หากสาเหตุของอาการถ่ายเหลวในผู้ป่วยรายนี้เกิดจากการติดเชื้อในกลุ่มนี้จริง ก็อาจเกิดจากเชื้อที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย albendazole ได้แก่ *Giardia lamblia* และกลุ่มพยาธิโปรโตซัวกลุ่ม Coccidia

2. Neuroendocrine tumor (NET) เช่น gastrinoma, carcinoid syndrome, VIPoma เป็นต้น
3. Inflammatory disease เช่น ลำไส้อักเสบจาก eosinophil (Eosinophilic gastroenteritis)
4. Infiltrative disease ต่างๆ เช่น โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองของลำไส้เล็ก โรคแอมิลอยโดสิสในลำไส้ (Amyloidosis)

จากโรคที่นึกถึงดังกล่าวข้างต้น จึงได้ทำการตรวจเพิ่มเติมโดยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและส่วนล่าง เพื่อมองหาความผิดปกติของเยื่อบุผิวทางเดินอาหาร ดูดน้ำบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal juice) เพื่อตรวจหาการติดเชื้อเพิ่มเติม ตัดชิ้นเนื้อบริเวณเยื่อบุผิวทางเดินอาหารเพื่อหา infiltrative disease และตรวจปริมาณ eosinophil รวมถึง tissue parasite โดยผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนและส่วนล่างในผู้ป่วยรายนี้เป็นดังแสดงในรูปภาพที่ 1 และ 2 ตามลำดับ



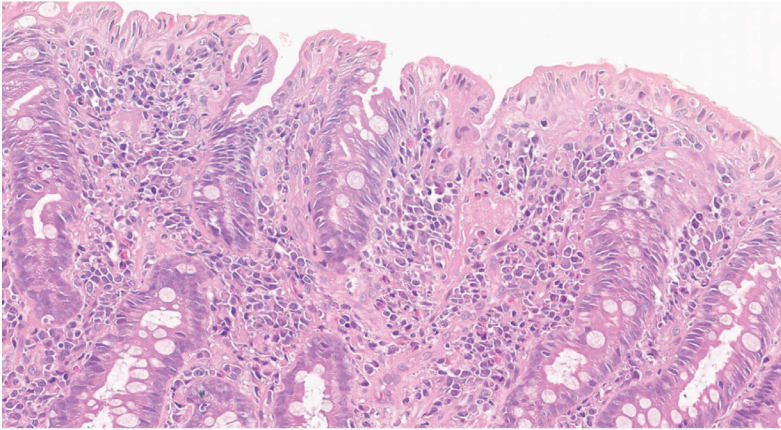
รูปภาพ 1 ผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนพบลักษณะ flat villi, granular appearance ของเยื่อบุลำไส้เล็กดูโอดีทัม



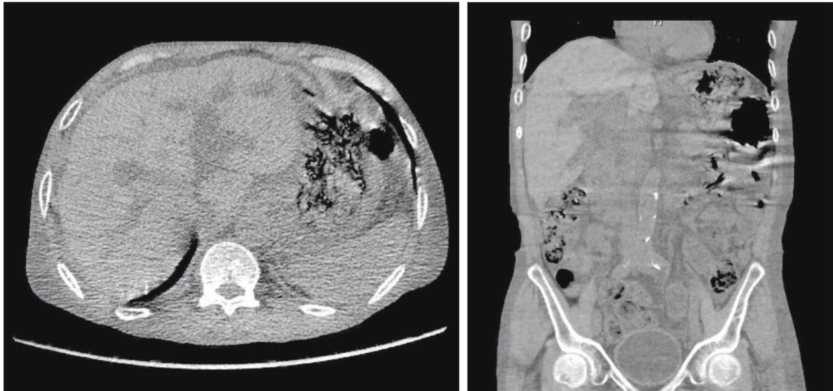
รูปภาพ 2 ผลการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนล่างไม่พบความผิดปกติ

ผลการตรวจชิ้นเนื้อพบมีการอักเสบเรื้อรังของลำไส้เล็กดูโอดีนัม และ flat villi โดยไม่พบเซลล์ผิดปกติและเซลล์มะเร็ง ระดับ eosinophil ในชิ้นเนื้ออยู่ในเกณฑ์ปกติ (รูปภาพ 3) ตรวจไม่พบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในชิ้นเนื้อกระเพาะอาหาร และตรวจไม่พบเชื้อพยาธิหรือพยาธิโปรโตซัวในชิ้นเนื้อบริเวณลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่

นอกจากนั้น ได้ทำการส่งการตรวจเพิ่มเติมด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณช่องท้องแบบไม่ได้ฉีดสี (เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะไตวาย) ดังแสดงในรูปภาพที่ 4 เพื่อมองหาก้อนในช่องท้องซึ่งอาจผลิตฮอร์โมนและเปปไทด์ในปริมาณที่มากกว่าปกติ ทำให้เป็นสาเหตุของอาการถ่ายเหลวของผู้ป่วยในครั้งนี้อย่างยิ่ง ซึ่งจากการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทางช่องท้องไม่พบก้อนที่ผิดปกติ แต่พบว่าท่อน้ำดีทั้งในและนอกตับนั้นมีขนาดขยายใหญ่ โดยไม่พบนิ่วหรือก้อนเนื้อที่เป็นสาเหตุการอุดตันของท่อน้ำดี จึงได้ทำการตรวจเพิ่มเติมโดย ERCP ซึ่งพบมีการขยายของท่อน้ำดีรวม และท่อน้ำดีในตับทั้งสองข้างแบบทั่วๆ และ



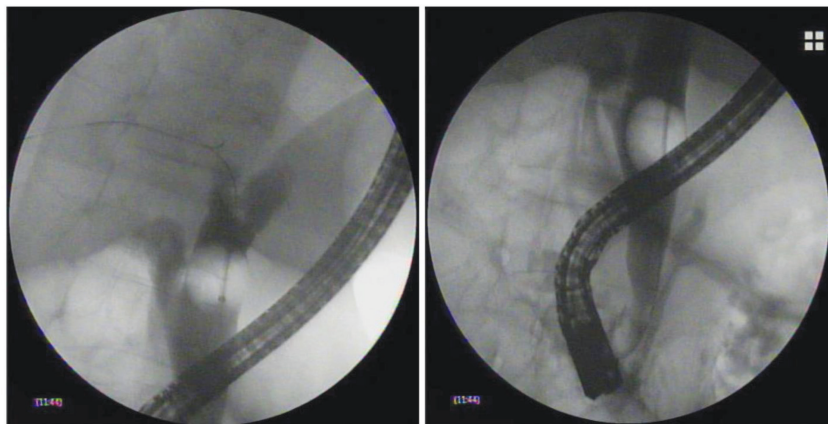
รูปภาพ 3 ผลตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อบริเวณลำไส้เล็กดูโอดีนัมพบมีเซลล์อักเสบแทรกใน lamina propria และ blunt villi



รูปภาพ 4 เอกซเรย์คอมพิวเตอร์แสดงการขยายของท่อน้ำดีในและนอกตับ

พบมี papillary stenosis โดยไม่พบนิ่ว หรือก้อนเนื้อที่ผิดปกติบริเวณ ampulla of vater ดังแสดงในรูปภาพที่ 5

ผู้ป่วยรายนี้ได้ตรวจอุจจาระด้วยเทคนิคทำให้อุจจาระเข้มข้น และตรวจพบ *Cystoisospora belli* (*C.belli*) oocyst ในอุจจาระของผู้ป่วยในวันที่ 5 และ



รูปภาพ 5 ERCP แสดงถึงการขยายของท่อน้ำดีรวม ท่อน้ำดีภายในตับ และ papillary stenosis

6 ของการตรวจ เมื่อผนวกประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมทั้งการตรวจเพิ่มเติมต่างๆ ทั้งหมด ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น *C. belli* infestation with *C. belli* associated cholangiopathy และได้รับการรักษาด้วย Trimethoprim-sulfamethoxazole double-strength วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 10 วัน จากนั้นผู้ป่วยอาการหายเป็นปกติ หายถ่ายเหลว น้ำหนักขึ้น และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ก็กลับสู่ค่าปกติ

เนื่องจาก *C. belli* เป็นการติดเชื้อฉวยโอกาสที่มักพบในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง จึงได้ทำการตรวจเพิ่มเติม พบว่าผู้ป่วยไม่มีหลักฐานของการมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง กล่าวคือ ไม่พบหลักฐานการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี, ตรวจปริมาณอิมมูโนโกลบูลินต่างๆ พบมีอิมมูโนโกลบูลินจี (IgG) สูงขึ้นเล็กน้อยเท่ากับ 18.5 g/L (5.40-18.22 g/L), อิมมูโนโกลบูลินเอ 3.87 g/L (0.63-4.48 g/L), อิมมูโนโกลบูลินเอ็ม 1.16 g/L (0.22-2.40 g/L), CD4 count 1270 cells/mm³ (ร้อยละ 44) ซึ่งจัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ

จึงให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยรายนี้เป็น *C. belli* infestation with *C. belli* associated cholangiopathy ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

บทบรรณกรรมเรื่อง *C. belli* infestation และ *C. belli* associated cholangiopathy

บทนำ

C. belli หรือที่เดิมรู้จักกันว่า *Isospora hominis*, *Isospora belli* เป็นพยาธิโปรโตซัวในกลุ่ม Coccidia ที่อาศัยอยู่ในเซลล์เยื่อบุลำไส้และก่อให้เกิดโรคในคน จัดอยู่ในไฟลัม Apicomplexa จีโนส *Cystoisospora* สามารถแพร่กระจายได้โดยการรับประทานอาหารหรือน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อ การติดเชื้อดังกล่าวทำให้เกิดพยาธิสภาพบริเวณเยื่อบุผิวลำไส้ จึงมีอาการแสดงหลักคืออาการถ่ายเหลวเป็นน้ำ การติดเชื้อ *C. belli* นั้นสามารถพบได้ทั่วโลก โดยพบมีอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นในพื้นที่เขตร้อนและกึ่งเขตร้อน^{2,3} และมักพบในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยที่ทานยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยง

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อ *C. belli* นั้นจัดว่าต่ำเมื่อเทียบกับการติดเชื้อพยาธิชนิดอื่นๆ โดยพบมีอุบัติการณ์สูงขึ้นในพื้นที่เขตร้อนและกึ่งเขตร้อนของโลก รวมถึงประเทศที่กำลังพัฒนา เช่น อเมริกาใต้ แอฟริกา ตะวันออกกลาง เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เป็นต้น²⁻⁴ รายงานพบอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 12-15 ในประเทศเฮติ⁵⁻⁷ ร้อยละ 0.2-28 ในประเทศแอฟริกา^{8,9} และร้อยละ 20.9-30.8 ในประเทศอินเดีย^{2,10,11} ในขณะที่อุบัติการณ์ในประเทศแถบยุโรปนั้นเท่ากับร้อยละ 0.01-5 เท่านั้น^{2,12}

การติดเชื้อ *C. belli* พบมากขึ้นในผู้ป่วยภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยมีรายงานพบอุบัติการณ์ร้อยละ 0.3-0.5 ในคนที่ภูมิคุ้มกันปกติ และเพิ่มมากขึ้นถึง

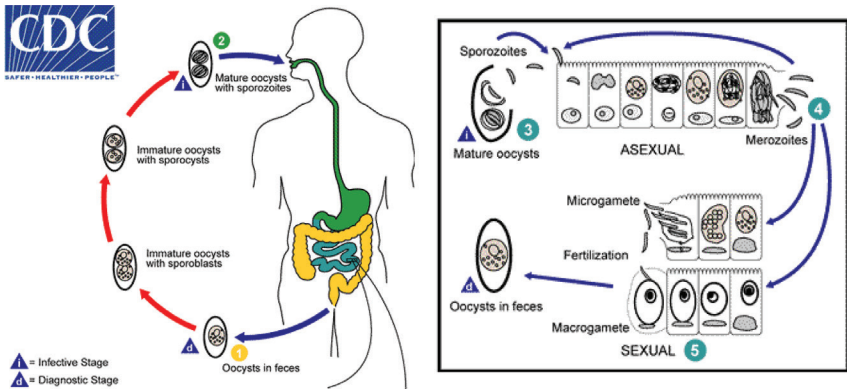
ร้อยละ 15 ในผู้ป่วยติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรีย¹³ นอกจากนี้ ยังมีรายงานพบการติดเชื้อ *C. belli* ในผู้ป่วยโรค Eosinophilic gastroenteritis¹⁴ และผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากสาเหตุอื่นๆ เช่น human T-lymphotropic type 1 infection¹⁵, lymphoblastic leukemia, adult T-cell leukemia, hypogammaglobulinemia, Hodgkin's disease, non-Hodgkin lymphoma¹⁶ ผู้ป่วยที่ทานยากดภูมิ TNF-inhibitors¹⁷ อีกด้วย

การศึกษาในคนที่ไม่มีอาการในประเทศไทยในปี 2545-2547 พบมีอุบัติการณ์การตรวจพบเชื้อ *C. belli* จากอุจจาระร้อยละ 0.096 โดยส่วนมากเป็นผู้ป่วยติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรีย และพบเชื้อ *C. belli* ในคนที่มีภูมิคุ้มกันปกติเพียงร้อยละ 0.01 เท่านั้น¹⁸

วงจรชีวิตและการติดต่อ (รูปภาพ 6)

การติดต่อกันมักเกิดจากการรับประทานอาหารหรือแหล่งน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อ^{19,20} โดยคนจะได้รับเชื้อโดยการรับประทานอาหารที่ปนเปื้อน mature (sporulated) oocyst (มีลักษณะ เป็นรูปร่างรี มีเปลือก หุ้มสองชั้น ภายในเป็นเม็ดเนื้อกลม ขนาดของ oocyst ยาวประมาณ 20-30 ไมครอน และกว้างประมาณ 10-19 ไมครอน) ของเชื้อนี้เข้าไป เมื่อเชื้อเข้าไปภายในร่างกาย sporozoites จะแตกออกจาก cyst เหล่านี้ และกระจายเข้าไปอาศัยอยู่ในเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้เป็นระยะ trophozoites จากนั้นเกิดการเจริญเติบโตทั้งแบบอาศัยเพศ (gametocytes) และไม่อาศัยเพศ (schizonts) จากนั้น gametocytes จะสร้าง immature oocyst ปะปนออกมากับอุจจาระของคน หรืออาจฟักตัวออกมาเป็น sporozoites และเกิดการติดเชื้อซ้ำกลับเข้าไปในเซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ต่อไป โดยทั่วไป ผู้ที่ได้รับเชื้อจะถ่ายอุจจาระที่ปนเปื้อน immature oocyst ออกมาภายใน 9-17 วันหลังจากได้รับเชื้อจากนั้น immature oocyst จะเกิดการ sporulation ในสิ่งแวดล้อมเป็น mature (sporulated) oocyst ภายใน 1 ถึง 2 วัน (มีรายงานตั้งแต่ 24 ชั่วโมงถึง 10

วัน)^{18,21} โดยนอกจากเชื้อจะทำให้เกิดพยาธิสภาพของเยื่อลำไส้แล้ว ก็ยังพบมีรายงานของการพบเชื้อบริเวณท่อน้ำดี และถุงน้ำดี ทำให้เกิดพยาธิสภาพด้วยเช่นกัน โดยสันนิษฐานว่า ส่วนหนึ่งอาจเกิดจากการบีบตัวของลำไส้แบบย้อนกลับ (reverse peristalsis) ในผู้ที่ได้รับเชื้อ²²



รูปภาพ 6 วงจรชีวิตของ *C.belli*²³

อาการแสดง

C.belli มีระยะฟักตัวที่ 7-14 วัน โดยการติดเชื้อดังกล่าวมักไม่แสดงอาการหรือแสดงอาการเพียงเล็กน้อย ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติ ผู้ป่วยสามารถมี อาการแสดงได้หลากหลายและไม่จำเพาะเจาะจง อาการที่พบได้บ่อย ได้แก่ ปวดท้อง ถ่ายเหลว อ่อนเพลีย ปวดกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ น้ำหนักลด คลื่นไส้อาเจียน เบื่ออาหาร โดยอาการหลักทางระบบทางเดินอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อ *C.belli* มักเป็นอาการถ่ายเหลวลักษณะเป็นน้ำเด่น ไม่มีมูกหรือเลือดปน และมักหายได้เองภายในระยะเวลาไม่เกิน 3 สัปดาห์ (โดยเฉลี่ย 7-10 วัน)^{24,25} แต่ก็พบมีรายงานอาการถ่ายเหลวเรื้อรังได้นานถึง 26 ปี²⁶ และสามารถพบอาการถ่ายมีกลิ่นเหม็น เป็นมันลอกจากความผิดปกติในการดูดซึมไขมันซึ่งเป็นผลจากพยาธิสภาพบริเวณลำไส้เล็กได้

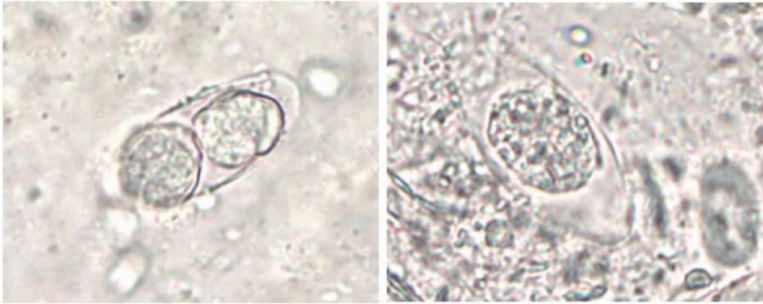
เช่นกัน ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องสามารถพบการติดเชื้อได้บ่อยกว่า²⁷ อีกทั้งยังมีอาการแสดงที่รุนแรงกว่า และป่วยเป็นระยะเวลาที่นานกว่าผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ โดยผู้ป่วยอาจมีอาการถ่ายเหลวเรื้อรังนานหลายเดือน ถ่ายอุจจาระเป็นน้ำปริมาณมาก มีไข้สูง น้ำหนักลด มีภาวะขาดสารอาหารและน้ำอย่างรุนแรง จนมีค่าอิเล็กโทรไลต์ในเลือดผิดปกติ และเกิดภาวะไตวายร่วมด้วยได้ อีกทั้งยังพบมีอัตราการล้มเหลวจากการรักษาสูงกว่า และแม้ได้รับการรักษาจนหายแล้ว ก็พบอัตราการติดเชื้อซ้ำได้บ่อยกว่าด้วย^{5,6,12,28}

นอกจากอาการทางลำไส้แล้ว ก็ยังพบรายงานการเกิดโรคที่อวัยวะอื่นๆ จากการติดเชื้อ *C. belli* ได้ เช่น ภาวะถุงน้ำดีอักเสบโดยไม่มีนิ่ว (acalculous cholecystitis)^{29,30}, ข้ออักเสบรีแอกทีฟ (reactive arthritis)³¹, ท่อน้ำดีอักเสบตีบตัน (cholangiopathy) ซึ่งพบได้ไม่บ่อย แต่ก็ เป็นภาวะที่ควรนึกถึงในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการแสดงเข้าได้กับภาวะดังกล่าวและพบหลักฐานการติดเชื้อพยาธิ โดยการศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศฝรั่งเศสพบว่า อุบัติการณ์การเกิดภาวะท่อน้ำดีอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มาโรงพยาบาลด้วยอาการถ่ายเหลวจากการติดเชื้อ *C. belli* นั้นสูงถึงร้อยละ 14 (วินิจฉัยจากการตรวจสอบแอลคาไลน์ฟอสฟาเทสที่สูงกว่าปกติ ประกอบกับการตรวจพบท่อน้ำดีขยายจากอัลตราซาวนด์ช่องท้อง)¹² นอกจากนี้ ยังมีรายงานการตรวจพบเชื้อ *C. belli* ในอวัยวะอื่นๆ ได้แก่ ม้าม ตับ และต่อมน้ำเหลืองบริเวณซั้วปอด จากการ autopsy ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีอีกด้วย³²

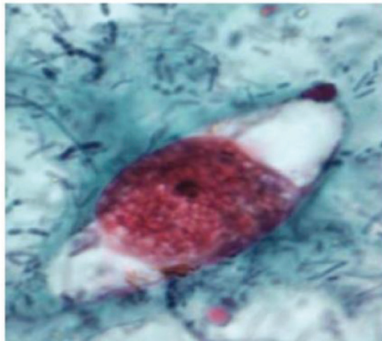
การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการและการวินิจฉัย

1. การตรวจอุจจาระ แนะนำตรวจอย่างน้อย 3 ครั้งร่วมกับการย้อมพิเศษเพื่อเพิ่มความไวในการวินิจฉัย การตรวจวิเคราะห์ห่อจุลจากรนั้นเพื่อหา oocyst ของเชื้อ (รูปภาพ 7) โดยสามารถทำได้ด้วย saline wet mount หรือการย้อมพิเศษเพิ่มเติมต่างๆ เพื่อเพิ่มโอกาสในการพบเชื้อ เช่น ย้อมสี modified acid-fast, ย้อมสี lactophenol cotton blue, ย้อมสี Auramine-rhodamine, ย้อมสี Giemsa, ย้อม

สี heated safranin-methylene blue เป็นต้น *C.belli* oocyst จะมีลักษณะยาวรี ขนาดกว้าง 10-19 ไมโครเมตร ยาว 25-30 ไมโครเมตร ผนังบางใส ภายในประกอบไปด้วย 1-2 sporocyst ลักษณะกลม การตรวจโดยการย้อมสี Modified acid-fast จะเห็นเชื้อติดสีแดงในขณะที่ย้อมด้วยน้ำเงิน (รูปภาพ 8) มักไม่พบเซลล์เม็ดเลือดจากการตรวจจุลจากระ แต่สามารถพบ Charcot-Leyden crystals ซึ่งเป็น eosinophilic lysophospholipase binding protein ที่เรียกว่า Galectin-10 ได้ โดยมีรายงานการพบ Charcot-Leyden crystals มากถึงร้อยละ 75 ในผู้ป่วยติดเชื้อ³³ อย่างไรก็ตาม การตรวจพบ Charcot-Leyden crystals นั้นไม่



รูปภาพ 7 Saline wet mount³



รูปภาพ 8 ย้อมสี Modified acid-fast³

จำเพาะเจาะจงกับการติดเชื้อ *C. belli* แต่สามารถพบจากการติดเชื้อพยาธิชนิดอื่นๆ เช่นกัน นอกจากนี้ สามารถตรวจพบอุจจาระเป็นมันลอย (steatorrhea) ได้ในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพบริเวณลำไส้เล็กซึ่งมีความผิดปกติในการดูดซึมไขมัน

2. การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) การติดเชื้อ *C. belli* จัดเป็นการติดเชื้อในกลุ่ม Coccidia ที่พบมีปริมาณเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง (peripheral eosinophilia) ได้บ่อยที่สุด โดยมีรายงานการตรวจพบปริมาณเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูงกว่าปกติได้มากถึงร้อยละ 53.6-76^{33,34} จึงแนะนำให้มองหาการติดเชื้อในกลุ่มนี้เสมอในผู้ป่วยที่มาด้วยถ่ายเหลวเรื้อรังร่วมกับมีปริมาณเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลสูง

3. การตรวจสารเคมีในเลือด (Blood chemistry) สามารถพบมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เลือดเป็นกรด และค่าการทำงานของไตที่ลดลงได้ในผู้ป่วยที่มีอาการถ่ายเหลวเป็นน้ำรุนแรง

4. การตรวจสอบกล้องระบบทางเดินอาหาร มีประโยชน์ในกรณีที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้จากการตรวจอุจจาระ เนื่องจากสามารถทำการตรวจเพิ่มเติมโดยการเก็บน้ำ duodenal juice รวมถึงสามารถตัดชิ้นเนื้อมาตรวจหาพยาธิได้ โดยการส่องกล้องทางระบบทางเดินอาหารอาจไม่พบความผิดปกติ หรืออาจพบเยื่อぶผิวลำไส้เล็กมีลักษณะบวมแดง, granular appearance, flat villi ได้³⁵ โรคที่ตรวจพบจะขึ้นกับความรุนแรงของโรค หากโรคมีความรุนแรงมาก ก็จะมีการอักเสบทั่วไปของผนังลำไส้เล็ก โดยตรวจพบมีเซลล์อักเสบกระจายอยู่ทั่วไปในผนังลำไส้ และชั้น lamina propria ร่วมกับพบว่า villi ของเยื่อぶผนังลำไส้หดสั้นลง crypt มีความลึกมากขึ้นและยื่นลึกลงไปใผนังใต้ชั้นเยื่อぶผนัง นอกจากนี้สามารถตรวจพบเชื้อพยาธิระยะต่างๆ ภายในเซลล์เยื่อぶลำไส้ได้เช่นกัน

ปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานการตรวจวินิจฉัยมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยการติดเชื้อ *C. belli* โดยการวินิจฉัยการติดเชื้อ *C. belli* นั้นสามารถทำได้จากการตรวจพบเชื้อพยาธิก่อโรคจากการตรวจวิเคราะห์อุจจาระ การส่องกล้องเพื่อ

ดูต้นน้ำในลำไส้เล็ก ไปจนถึงการตัดชิ้นเนื้อมาเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา แต่ก็ยังไม่มี การตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่มีค่าความไวและความจำเพาะที่ดีพอ³⁶ นอกจากนี้ ก็ยังมีการตรวจหาเชื้อด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) จากอุจจาระ แต่ก็ยังคงเป็นวิธีการที่ใช้ทำในงานวิจัย ไม่เป็นที่ใช้กันจริงในทางปฏิบัติ ปัจจุบัน จึง แนะนำให้ใช้การตรวจวิเคราะห์อุจจาระเพื่อหาเชื้อพยาธิหลายๆ ครั้ง ร่วมกับการใช้ เทคนิคในการทำอุจจาระให้เข้มข้นขึ้นในการวินิจฉัยการติดเชื้อ เนื่องจากเป็นวิธีที่ ง่าย, ราคาถูก, non-invasive, และสามารถทำได้ทั่วไปในโรงพยาบาลทุกระดับ³⁷

การรักษา

Cystoisosporiasis สามารถรักษาได้ด้วยการใช้ยาปฏิชีวนะ Trimethoprim-sulfamethoxazole double-strength (TMP/SMZ; 160 มก./800 มก.) ทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 เวลา เป็นระยะเวลา 7-10 วัน ในผู้ป่วยที่มี ภูมิคุ้มกันปกติ แต่ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (โดยเฉพาะผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่มี CD4 ต่ำกว่า 150 เซลล์/ไมโครลิตร) พบมีโอกาสการรักษาล้มเหลว รวมถึงเกิด การติดเชื้อซ้ำ หรือมีอาการกำเริบหลังหยุดการรักษาได้ จึงแนะนำให้ขยายระยะเวลาการรักษาออกเป็น 3-4 สัปดาห์ และให้ทานยาต่อเนื่องเพื่อเป็นการป้องกันการ ติดเชื้อซ้ำ (secondary prophylaxis) ด้วย Trimethoprim-sulfamethoxazole double-strength (TMP/SMZ; 160 มก./800 มก.) ครั้งละ 1 เม็ด 3 ครั้งต่อ สัปดาห์ จนกว่าระดับภูมิคุ้มกันจะเป็นปกติ⁵ ในกรณีที่ไม่มีตอบสนองหรือผู้ป่วยแพ้ยา Trimethoprim-sulfamethoxazole (มีส่วนผสมของยาซัลฟาร์) พิจารณาให้การรักษาด้วย Pyrimethamine 50-75 มก.ต่อวัน ร่วมกับ Sulfadiazine/ Sulfadoxine หรือ Ciprofloxacin 500 มก. 1 เม็ด สองเวลา เป็นเวลา 7 วัน^{7,38}

การป้องกัน

การติดเชื้อ *C.belli* สามารถป้องกันได้จากการมีสุขอนามัยที่ดี และบริโภค

อาหารและน้ำที่สะอาด ในพื้นที่ที่มีความชุกของการเกิดโรคสูงแนะนำให้ต้มน้ำให้เดือดก่อนนำมาใช้เพื่อการอุปโภคบริโภคเสมอ ในปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อ *C. belli*^{2,39}

เอกสารอ้างอิง

1. Lindsay DS, Dubey JP, Blagburn BL. Biology of *Isospora* spp. from humans, nonhuman primates, and domestic animals. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:19-34.
2. Dubey JP, Almeria S. *Cystoisospora belli* infections in humans: the past 100 years. *Parasitology* 2019;146(12):1490-527.
3. CDC - DPDx - *Cystoisosporiasis* [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention; 2017 [updated 2017 Dec 05; cited 2021 Jul 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/cystoisosporiasis/index.html>.
4. Rudrapatna JS, Kumar V, Sridhar H. Intestinal parasitic infections in patients with malignancy. *J Diarrhoeal Dis Res* 1997;17:71-4.
5. Pape JW, Verdier RI, Johnson WD Jr. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;320(16):1044-7.
6. DeHovitz JA, Pape JW, Boncy M, Johnson WD Jr. Clinical manifestations and therapy of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1986;315:87.
7. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD, Jr., Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132(11):885-8.
8. Olusegun AF, Okaka CE and Machado RLD. *Isosporiasis* in HIV/ AIDS Patients in Edo State, Nigeria. *Malaysian Journal of Medical Sciences* 2009;16:41-4.
9. Cranendonk RJ, Kodde CJ, Chipeta D, Zijlstra EE and Sluiter JF. *Cryptosporidium parvum* and *Isospora belli* infections among patients with and without

- diarrhoea. *East African Medical Journal* 2003;80:398-401.
10. Vignesh R, Balakrishnan P, Shankar EM, et al. High proportion of isosporiasis among HIV-infected patients with diarrhea in southern India. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:823.
 11. Swathirajan CR, Vignesh R, Pradeep A, et al. Occurrence of enteric parasitic infections among HIV-infected individuals and its relation to CD4 T-cell counts with a special emphasis on coccidian parasites at a tertiary care centre in South India. *Indian J Med Microbiol* 2017;35:37.
 12. Lagrange-Xêlot M, Porcher R, Sarfati C, et al. Isosporiasis in patients with HIV infection in the highly active antiretroviral therapy era in France. *HIV Med* 2008;9:126.
 13. Serra S, Jani PA. An approach to duodenal biopsies. *J Clin Pathol* 2006; 59(11):1133-50.
 14. Navaneethan U, Venkatesh PG, Downs-Kelly E, Shen B. *Isospora belli* superinfection in a patient with eosinophilic gastroenteritis--a diagnostic challenge. *J Crohns Colitis* 2012;6(2):236-9.
 15. Greenberg SJ, Davey MP, Zierdt WS, Waldmann TA. *Isospora belli* enteric infection in patients with human T-cell leukemia virus type I-associated adult T-cell leukemia. *Am J Med* 1988;85:435.
 16. Resiere D, Vantelon JM, Bourée P, et al. *Isospora belli* infection in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1065.
 17. Stein J, Tannich E, Hartmann F. An unusual complication in ulcerative colitis during treatment with azathioprine and infliximab: *Isospora belli* as 'Causus belli'. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
 18. Jongwutiwes S, Putaporntip C, Charoenkorn M, et al. Morphologic and molecular characterization of *Isospora belli* oocysts from patients in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77:107.
 19. Bilung LM, Tahar AS, Yunos NE, Apun K, Lim YA-L, Nillian E, et al. Detection of *Cryptosporidium* and *Cyclospora* Oocysts from Environmental Water for Drinking and Recreational Activities in Sarawak, Malaysia. *BioMed Research*

- International 2017;2017:1-9.
20. Bekele F, Tefera T, Biresaw G, Yohannes T. Parasitic contamination of raw vegetables and fruits collected from selected local markets in Arba Minch town, Southern Ethiopia. *Infect Dis Poverty* 2017;6(1):19.
 21. Contreras-Puentes N, et al. Intestinal coccidian: an overview epidemiologic worldwide and Colombia. *Infectio* 2020;24(2):112-25.
 22. Dubey JP, Evason KJ, Walther Z. Endogenous development of *Cystoisospora belli* in intestinal and biliary epithelium of humans. *Parasitology* 2019;146(7):865-72.
 23. Centers for Disease Control and Prevention. PHIL photo ID#3398: *C. belli* life cycle [Image on the internet]. 2007 [updated 2007 Dec 05; cited 2021 July 02]. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/cystoisosporiasis/index.html>.
 24. Gellin BG, Soave R. Coccidian infections in AIDS. Toxoplasmosis, cryptosporidiosis, and isosporiasis. *Med Clin North Am* 1992;76:205.
 25. Miller FH, et al. Human isosporosis: two cases. *Am J Trop Med Hyg* 1971;20:23-5.
 26. Ravenel JM, Suggs JL, Legerton CW. Human coccidiosis. Recurrent diarrhea of 26 years duration due *Isospora belli*: a case report. *Journal of the South Carolina Medical Association* 1976;72:217-9.
 27. Lewthwaite P, Gill GV, Hart CA, Beeching NJ. Gastrointestinal parasites in the immunocompromised. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:427-35.
 28. Berlin OG, Novak SM, Porschen RK, et al. Recovery of *Cyclospora* organisms from patients with prolonged diarrhea. *Clin Infect Dis* 1994;18:606-9.
 29. Takahashi H, Falk GA, Cruise M, Morris-Stiff G. Chronic cholecystitis with *Cystoisospora belli* in an immunocompetent patient. *BMJ Case Rep* 2015;2015.
 30. Benator DA, French AL, Beaudet LM, et al. *Isospora belli* infection associated with acalculous cholecystitis in a patient with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121:663.
 31. González-Domínguez J, Roldán R, Villanueva JL, et al. *Isospora belli* reactive arthritis in a patient with AIDS. *Ann Rheum Dis* 1994;53:618.
 32. Restrepo C, Macher AM, Radany EH. Disseminated extraintestinal isosporiasis

- in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1987; 87:536.
33. Jarpa Gana A. Coccidiosis humana. *Biologica* 1966;39:3-26.
 34. Sagua H, Soto J, Delano B, Fuentes A and Becker P. Brote epidémico de isosporosis por *Isospora belli* en la ciudad de Antofagasta, Chile. Consideraciones sobre 90 casos diagnosticados en 3 meses. *Boletín Chileno de Parasitología* 1978; 33: 8-12.
 35. Bhajjee F, Subramony C, Tang SJ, Pepper DJ. Human immunodeficiency virus-associated gastrointestinal disease: common endoscopic biopsy diagnoses. *Patholog Res Int* 2011;2011:247923.
 36. Woon SA, Yang R, Ryan U, et al. Chronic *Cystoisospora belli* infection in an immunocompetent Myanmar refugee - microscopy is not sensitive enough. *BMC Infect Dis* 2016;16:221.
 37. Pacheco FT, Silva RK, Martins AS, Oliveira RR, Alcantara-Neves NM, Silva MP, et al. Differences in the detection of *Cryptosporidium* and *Isospora* (*Cystoisospora*) oocysts according to the fecal concentration or staining method used in a clinical laboratory. *J Parasitol* 2013;99(6):1002-8.
 38. Weiss LM, Perlman DC, Sherman J, Tanowitz H, Wittner M. *Isospora belli* infection: treatment with pyrimethamine. *Ann Intern Med.* 1988;109(6):474-5.
 39. Gajadhar AA, Lalonde LF, Al-Adhami B, Singh BB and Lobanov V. Foodborne apicomplexan protozoa: coccidia. In Gajadher AA (ed), *Foodborne Parasites in the Food Supply Web. Occurrence and Control.* Cambridge: WoodHead Publishing; 2015. p. 101-47.

วันที่ 14 พฤษภาคม 2564 เวลา 13.00-15.00 น. Teleconference

พญ.ธัญสิตา กมลศรีวัฒน์
พศ.นพ.นิธิ รินรุ่งโรจน์

ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 18 ปี นักศึกษามหาวิทยาลัย
ภูมิลำนา จ.เชียงใหม่

อาการสำคัญ:

ท้องมากขึ้น 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล

ประวัติปัจจุบัน:

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการปวด จุกแน่นบริเวณลิ้นปี่ ราวไป
หลัง ปวดตลอดเวลา ไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหาร ไม่สัมพันธ์กับท่าทาง อิ่มง่ายขึ้นหลัง
รับประทานอาหาร คลื่นไส้เป็นบางครั้ง ไม่มีอาเจียน ไม่มีแสบร้อนกลางอก
เรอเปรี้ยว กลืนลำบาก

2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มาตรวจที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกเวลา แพทย์
แจ้งว่าเป็นโรคกระเพาะอาหารอักเสบ ได้ omeprazole (20) 1 × 1 po ac, simethi-
cone 1 × 3 po pc, domperidone 1 × 3 po ac มารับประทาน อาการทุเลาลง
บ้างแต่ไม่หายสนิท

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ยังมีอาการปวดลิ้นปี่พอๆ เดิม ลังเกตว่ามีตัว
ท้องมากขึ้น ปัสสาวะสีเหลืองเข้มขึ้น อุจจาระสีเหลืองซีด ไม่มีถ่ายเหลว/มูกมัน/

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มูกเลือด ไม่มีไข้ ไม่มีปวดเมื่อยตามตัวนำมาก่อน ไม่มีไม่มีเบื่ออาหารน้ำหนักลดไม่เคยตัวเหลืองมาก่อน คลำไม่ได้ก้อนที่เหน ไม่มีปวดข้อ ไม่มีผื่น ไม่มีผมม่วง ปฏิเสธประวัติเข้าป่าลุยน้ำ อาการไม่ดีขึ้นจึงมาโรงพยาบาล

ประวัติอดีต:

- ปฏิเสธโรคประจำตัว
- ปฏิเสธประวัติผ่าตัด

ยาที่ใช้ในปัจจุบัน:

- omeprazole (20) 1 × 1 po ac
- simethicone 1 × 3 po pc
- domperidone 1 × 3 po ac

ประวัติส่วนตัว:

- ดื่มเบียร์ 1-2 วัน/สัปดาห์ ครั้งละ 1-2 ขวด
- ปฏิเสธประวัติสูบบุหรี่
- ปฏิเสธประวัติแพ้ยาแพ้อาหาร
- ปฏิเสธประวัติรับประทานอาหารดิบ
- ปฏิเสธประวัติได้รับเลือด
- ปฏิเสธประวัติใช้ยาสมุนไพร อาหารเสริมทุกชนิด
- ปฏิเสธประวัติใช้สารเสพติด ลักตามร่างกาย
- ปฏิเสธประวัติได้รับเลือด
- มีคู่นอน 1 คน ใช้ถุงยางอนามัยทุกครั้ง

ประวัติครอบครัว:

- ปฏิเสธคนในครอบครัวตัวเหลือง/โรคตับอักเสบ
- ตาเป็นมะเร็งตับ, มารดาเป็นมะเร็งเต้านม

ตรวจร่างกาย:

GA : A young man, looked jaundice, BW 69 kg , Ht 171 cm BMI 23.6

V/S : BT 36.3 c PR 98 RR 16 BP 140/90

HEENT : not pale , marked icteric sclerae, no rash, no LN palpable

Heart : PMI at 5th ICS MCL, normal S1S2, no murmur

Lungs : clear and equal breath sound both lungs

Abdomen : No distension, normoactive bowel sound, soft, no tenderness,
Palpable liver 1 FB BRCM, liver span 12 cm, splenic dullness
negative, shifting dullness negative, no superficial vein dilation,
no spider nevi

Extremities no edema, no arthritis, no rash, no petechiae, no palmar
erythema

Neuro : alert and aware, motor power grade V all, sensory intact

PR : good sphincter tone, pale yellowish stool, no rectal shelf

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

CBC : Hb 14 g/dL Hct 43% WBC 9110 /mcL (N65%, L26%) platelet 412,000
/mcL, MCV 65 fL

BUN 9 mg/dL Cr 1.04 mg/dL Na 139 mEq/L K 3.7 mEq/L Cl 99
mEq/L HCO₃ 24 mEq/L

LFT : Alb 4.4 g/dL Glb 3.8 g/dL ALP 280 U/L Chol 259 mg/dL AST 146
U/L ALT 382 U/L TB 4.95 mg/dL DB 4.60 mg/dL
PT 12.5 sec, PTT 36.4 sec, INR 1.11

HBsAg : negative, Anti-HCV : negative, Anti-HIV : non-reactive

สรุปปัญหาสำคัญของผู้ป่วย

Chronic epigastric pain with obstructive jaundice

อภิปราย

ผู้ป่วยชายไทยโตอายุน้อย มาด้วยอาการจุกแน่นลิ้นปี่ร้าวไปหลัง อิ่มเร็วขึ้นหลังรับประทานอาหารอาการดีขึ้นเล็กน้อยหลังได้รับการรักษาแบบโรคกระเพาะอาหารอักเสบแต่ไม่หายสนิท ต่อมาเริ่มมีตัวและตาเหลืองมากขึ้น อุจจาระสีซีดขึ้น ตรวจร่างกายพบว่าไม่มีไข้ คลำไม่พบก้อนบริเวณช่องท้อง คลำไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต คลำไม่พบตับม้ามโต ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบมี cholestatic jaundice

จากข้อมูลข้างต้น ลักษณะอาการปวดของผู้ป่วยมีแนบบริเวณลิ้นปี่และร้าวไปหลัง เข้าได้กับอาการปวดจากอวัยวะบริเวณ retroperitoneal มากที่สุด ร่วมกับมีภาวะทางเดินน้ำดีอุดตัน (obstructive jaundice) ซึ่งตามมาในภายหลัง นอกจากนี้ยังมีอาการอิ่มเร็วขึ้น (early satiety) ทำให้คิดถึงลักษณะของพยาธิสภาพที่อาจจะเป็นก้อนบริเวณ retroperitoneal ได้แก่ ตับอ่อน มากที่สุด โดยเป็นก้อนที่โตค่อนข้างไว ทำให้มี compressive symptoms เกิดขึ้นตามมามากภายในระยะเวลา 1 เดือน ซึ่งโรคหรือพยาธิสภาพที่คิดถึงได้ในผู้ป่วยรายนี้ได้แก่

Pancreatic tumors

1. มะเร็งตับอ่อน (Pancreatic adenocarcinoma (PDAC))

ผู้ป่วยมักมาด้วยปวดท้องร้าวไปหลังเด่น และพบ obstructive jaundice อย่างไรก็ดีตาม PDAC มักพบในผู้ป่วยที่มีตับอ่อนอักเสบเรื้อรัง ซึ่งมักพบในกลุ่มผู้สูงอายุ พยากรณ์โรคไม่ดี มักมีอาการของภาวะพร่องเอนไซม์ตับอ่อน (pancreatic exocrine insufficiency) ร่วมด้วย เช่น ถ่ายเหลวเป็นมัก น้ำหนักลดลงอย่างมาก เบาหวานที่คุมได้ไม่ดี ซึ่งไม่พบเลยในผู้ป่วยรายนี้ อย่างไรก็ตาม PDAC อาจพบได้ในกลุ่มคนอายุน้อย ซึ่งสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีนส์ เช่น hereditary pancreatitis หรือ tropical pancreatitis ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มักจะต้องมิตับอ่อนอักเสบหลายครั้งมาก่อนหน้านั้น จนกลายเป็นตับอ่อนอักเสบเรื้อรังในที่สุด โดยอาจ

พบ PDAC ได้ในช่วงอายุ 30-40 ขึ้นไป อย่างไรก็ตาม จากประวัติของผู้ป่วยรายนี้ แม้อาการจะเข้าได้ แต่ก็ไม่ได้มีประวัติตับอ่อนอักเสบ หรืออาการของตับอ่อนอักเสบเรื้อรังมาก่อน จึงอาจทำให้คิดถึงได้น้อยลง

2. มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ตับอ่อน (Primary pancreatic lymphoma (PPL))

เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย อาการส่วนใหญ่ไม่จำเพาะ ค่อนข้างแยกได้ยากจาก PDAC แต่พบว่าเกิดในเพศชายได้มากกว่า ช่วงอายุประมาณ 50-60 ปี ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวดท้อง ในขณะที่อาการไข้ เหงื่อออกตอนกลางคืน (B symptoms) มักพบได้น้อยกว่า lymphoma ที่พบบริเวณอื่น โดยประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะมีดีซ่าน เนื่องจากมีภาวะทางเดินน้ำดีอุดตัน (obstructive jaundice) ซึ่งเกิดจากก้อนไปกดเบียดท่อน้ำดีส่วนปลาย ในผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้มี B symptoms ไม่มีตับม้าม หรือต่อมน้ำเหลืองโต แต่มีอาการปวดท้องและดีซ่าน อาจจะต้องคิดถึง PPL ซึ่งก้อนจะอยู่บริเวณตับอ่อนเป็นหลัก โดยที่ตรวจไม่พบต่อมน้ำเหลืองที่อื่นโต อย่างไรก็ตามผู้ป่วยอายุน้อย โรคนี้มักพบในช่วงอายุมากกว่านี้ตามที่ได้กล่าวไปข้างต้น

3. Pancreatic pseudocyst

เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นตามหลังภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน โดยหากมีขนาดใหญ่มาก สามารถทำให้เกิดอาการปวดท้องได้ และไปกดเบียดอวัยวะข้างเคียง เช่น กระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัม ทำให้เกิดอาการอึดอัดเร็ว จนไปถึงกระเพาะอาหารหรือลำไส้อุดตันเลยก็ได้ หากไปกดเบียดท่อน้ำดีส่วนปลาย ก็ทำให้มี obstructive jaundice ได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยรายนี้ไม่เคยมีตับอ่อนอักเสบมาก่อนหน้านี้ จึงทำให้คิดถึงได้น้อย

Inflammation

4. Autoimmune pancreatitis type 1 (AIP)

มักพบในผู้ป่วยชาย อายุเฉลี่ยประมาณ 60 ปี มาด้วยอาการปวดท้องจาก

ภาวะตับอ่อนอักเสบหรือมีอาการตัวตาเหลืองจากภาวะท่อน้ำดีในตับมีการอักเสบและตีบตันเรื้อรัง (sclerosing cholangitis) และพบต่อมน้ำลายอักเสบร่วมด้วย อย่างไรก็ตามคิดถึงได้น้อยเนื่องจากผู้ป่วยอายุน้อย อาการมาค่อนข้างเร็ว จึงคิดถึงกลุ่ม pancreatic tumor มากกว่า

ผลตรวจภาพถ่ายรังสี

ผล CT upper abdomen พบความผิดปกติที่ตับอ่อน ดังแสดงในรูปที่ 1



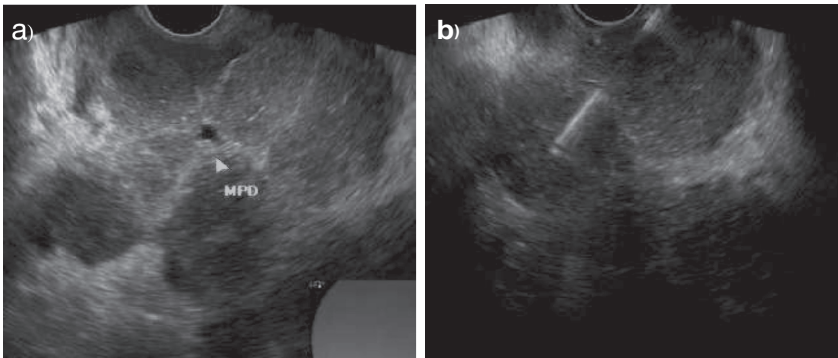
รูปที่ 1 CT upper abdomen : Lobulated heterogenous enhancement involves entire pancreas with some area shows cystic degeneration, size up to 1.4 cm in body of pancreas, causing complete obstruction of distal CBD, resulting in upstream dilatation of proximal CBD and IHDs. No pancreatic duct dilatation is noted. Normal liver and spleen

จากลักษณะดังกล่าว เห็นลักษณะเป็น diffuse lobulated heterogenous mass ที่ตับอ่อน โดยก้อนไปกดเบียดท่อน้ำดีทำให้เกิดการโป่งของท่อน้ำดีส่วนที่เหนือกว่าก้อน (upstream bile duct dilatation) ทั้งนี้ไม่พบว่ามีการโป่งของท่อ

ตีบอ่อนเลย (pancreatic duct dilatation) ลักษณะเช่นนี้จึงเข้าได้กับมะเร็งต่อม
น้ำเหลืองที่ตีบอ่อนมากที่สุด

ผู้ป่วยจึงได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการส่องกล้องอัลตราซาวนด์ช่องท้อง
และเก็บชิ้นเนื้อมาตรวจทางพยาธิวิทยา เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องต่อไป

ผล EUS พบความผิดปกติที่ตีบอ่อน ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 a) pancreatic body b) FNB was performed using needle 22G

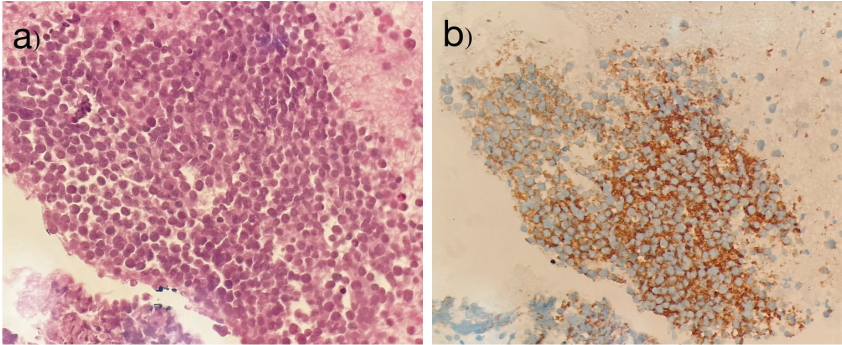
EUS : Diffused hypoechoic pancreatic nodular mass entire pancreas. MPD
diameter 2.2 mm.

ผลพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อ

ผลการตรวจชิ้นเนื้อด้วยการย้อม H&E stain พบ atypical medium
to large sized round tumor cells เมื่อย้อม Immunohistochemistry พบว่า
ติด CD20 ซึ่งเข้าได้กับ large B-cell lymphoma มากที่สุด

การรักษา

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาดังต่อไปนี้



รูปที่ 3 a) การตรวจชิ้นเนื้อด้วยการย้อม H&E stain b) การตรวจชิ้นเนื้อด้วยการย้อม Immunohistochemistry ต่อ CD20

Symptomatic treatment

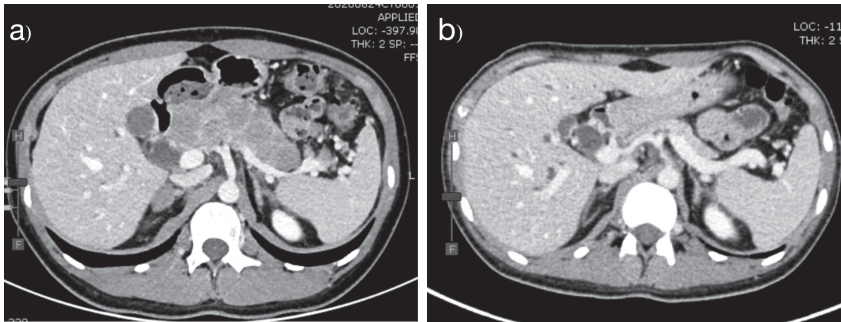
เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะ obstructive jaundice จึงได้รับการทำ Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with biliary drainage (ERCP-BD) with plastic stent insertion เพื่อรักษาภาวะดีซ่านก่อนได้รับยาเคมีบำบัด



รูปที่ 4 ERCP Upstream dilated CBD, CHD and both IHDs

Definitive treatment

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดสูตร R-CHOP จำนวน 6 cycle หลังจากได้ยาเคมีบำบัดครบพบว่ามีก้อนยุบหายไปจนได้ complete response ดังแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 a) ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด b) หลังได้รับยาเคมีบำบัด

บททวนวรรณกรรม

Primary pancreatic lymphoma

มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ตับอ่อน (primary pancreatic lymphoma, PPL) ถือเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย ส่วนใหญ่เป็นชนิด Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) โดยมีอุบัติการณ์น้อยกว่า ร้อยละ 0.5 ของมะเร็งตับอ่อนทั้งหมด และน้อยกว่า ร้อยละ 2 ของ extranodal lymphoma ทั้งนี้มีรายงานพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยทุกช่วงอายุ (15-85 ปี) มักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 7 เท่า¹ และมีรายงานบ่อยในชาว Caucasians² โดย Behrns และคณะ ได้ให้เกณฑ์การวินิจฉัยของ PPL ว่าเป็นโรคที่พบบ่อยก่อนมะเร็งที่ตับอ่อนเป็นหลัก อาจพบที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้าง

เคียงได้ และจะต้องไม่พบตับ ม้าม หรือ ต่อมน้ำเหลืองบริเวณอื่นโต รวมถึงเซลล์เม็ดเลือดขาวผิดปกติ³

อาการและอาการแสดง

PPL มักได้รับการวินิจฉัยผิดเป็นมะเร็งตับอ่อน (Pancreatic adenocarcinoma, PDAC) ในตอนแรกเนื่องจากผู้ป่วยมักมีอาการคล้ายกัน อาการที่พบได้บ่อยที่สุด คือ ปวดท้อง (ร้อยละ 67-73), ไข้ เหงื่อออกตอนกลางคืน น้ำหนักลด (ร้อยละ 38-58), ดีซ่าน (ร้อยละ 33-42), กระเพาะและลำไส้เล็กส่วนดูโอติ้นมอุดตัน (ร้อยละ 2-26%), ถ่ายเหลว (ร้อยละ 12) และเลือดออกในทางเดินอาหาร (ร้อยละ 2) เป็นต้น^{4,5}

การวินิจฉัย

Dawson และคณะ ได้นำเสนอเกณฑ์ในการวินิจฉัย PPL ทั้งหมด 5 ข้อ ได้แก่⁶

1. ก้อนอยู่เฉพาะที่ตับอ่อน หรือ ต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียง
2. ไม่มีต่อมน้ำเหลืองบริเวณภายนอกโต (absence of peripheral lymphadenopathy)
3. ไม่มีต่อมน้ำเหลืองบริเวณช่องอกโต (absence of mediastinal lymphadenopathy)
4. ไม่มีตับและม้ามโต (absence of liver or spleen involvement)
5. จำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดปกติ (normal serum white blood cell count)

การวินิจฉัย PPL ทำได้โดยอาศัยหลายเครื่องมือประกอบกับ ได้แก่ การทำ cross sectional imaging เช่น CT หรือ MRI เพื่อดูลักษณะความผิดปกติเบื้องต้นของตับอ่อน ต่อมน้ำเหลือง และอวัยวะมนช่องท้องอื่นๆ การทำ Endo-

scopic ultrasound เพื่อให้เห็นลักษณะที่ชัดเจนขึ้นในกรณีที่ย้อนมีขนาดเล็ก และเพื่อเก็บชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิสภาพ โดยทั้งนี้ เพื่อให้ได้ definitive diagnosis จำเป็นต้องใช้การส่งตรวจทางพยาธิวิทยาพร้อมกับ flow cytometry และ immunohistochemistry ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ PPL ชนิด NHL จะพบ atypical lymphocyte infiltration เมื่อนำไปย้อม immunohistochemistry จะพบ CD20-positive CD3-negative

ลักษณะภาพถ่าย Endoscopic ultrasound

เป็นการตรวจที่มีความแม่นยำสูง โดย PPL มักจะเห็นลักษณะเป็น hypoechoic lesion without pancreatic duct dilatation ในปัจจุบันการทำ endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) ถือเป็นเครื่องมือที่ใช้ในการวินิจฉัยที่ดี มีความไวในการวินิจฉัยสูงถึงร้อยละ 95 และมีความจำเพาะในการวินิจฉัยอยู่ที่ร้อยละ 100^{7,8} โดยในเมืองต้นควรเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง เพื่อวางแผนในการรักษาาร่วมด้วย

ลักษณะภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง

ถือเป็นการตรวจทางรังสีที่ช่วยประเมินขอบเขตของก้อน และ distant metastasis ได้เป็นอย่างดี ลักษณะที่พบได้บ่อยของ PPL คือ มักเป็นก้อนขนาดใหญ่ (bulky mass) โดยมีขนาดเฉลี่ยอยู่ที่ 7.9 เซนติเมตร ตัวก้อนมักมีลักษณะ homogenous non-enhancing mass โดยพบได้ 2 รูปแบบหลักๆ คือ ในรูปแบบ localized และ diffused^{5,9}

สำหรับรูปแบบ localized อาจพบลักษณะเป็น well-defined focal nodular หรือ poorly-defined infiltrative mass โดยที่มักไม่พบเนื้อตายหรือหินปูนที่ตัวก้อน ขนาดของท่อนตับอ่อนมักจะปกติ ไม่มีการโป่งขยาย ซึ่งในทางกลับกันเป็นลักษณะที่เจอได้บ่อยใน PDAC สำหรับรูปแบบ diffused จะพบลักษณะ diffused

pancreatic enlargement หรือ sausage-like pancreas อาจคล้ายคลึงกับภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน หรือ โรค autoimmune pancreatitis อย่างไรก็ตาม มักพบว่าผู้ป่วยจะไม่มีอาการที่เข้าได้กับตับอ่อนอักเสบแต่อย่างใด^{3,10}

นอกจากนี้ลักษณะอื่นๆ ที่พบใน PPL อาจพอช่วยวินิจฉัยแยกโรคจาก PDAC ได้ นั่น ได้แก่ การไม่พบ vascular invasion, calcification, necrosis, elevated CA 19-9 และการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใต้ต่อ renal vein^{3,5,11,12} (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทางรังสีวิทยาที่พบใน PPL และ PDAC

	PPL	PDAC
Pancreatic duct dilatation	ไม่พบ	พบ
Vascular invasion	ไม่พบ	พบ
Calcification	ไม่พบ	พบ
Necrosis	ไม่พบ	พบ
CA 19-9	ปกติ	สูง
LN involvement	ใต้ต่อ renal vein	เหนือต่อ renal vein
LDH	สูง	ปกติ

การรักษา

แนวทางการรักษามาตรฐานของ PPL ได้แก่ systemic chemotherapy สูตร cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride, vincristine, and prednisone (CHOP) หรือ R-CHOP (Rituximab-CHOP) โดยโรคมักมีการตอบสนองที่ดีต่อยา^{3,4,13-16} และอาจทำร่วมกับ radiotherapy มีการศึกษาก่อนหน้านี้รายงานว่าหากได้รับการรักษาด้วย Chemotherapy หรือ radiotherapy เพียงอย่างเดียวหนึ่ง จะมี median survival time เท่ากับ 13 และ 22 เดือน ตามลำดับ ใน

ขณะที่หากได้รับการรักษาด้วย combined chemoradiotherapy จะมี median survival time ได้ถึง 26 เดือน³

ทั้งนี้มักพบอาการดีซ่านได้เกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย เนื่องจากก้อนไปเบียดกวดท่อทางเดินน้ำดี ทำให้เกิดภาวะทางเดินน้ำดีอุดตัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรได้รับการทำ Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with biliary drainage (ERCP-BD) เพื่อรักษาภาวะดีซ่านก่อนได้รับยาเคมีบำบัด

ไม่แนะนำให้ผ่าตัดเนื่องจากมี progression-free survival (PFS) ที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยอาจพิจารณาผ่าตัดได้กรณียังไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้จาก EUS-FNA หรือ ผ่าตัด by passing biliary obstruction กรณีไม่สามารถทำ ERCP-BD ได้^{4,16}

สรุปความน่าสนใจในผู้ป่วยรายนี้

PPL แม้เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย อย่างไรก็ตาม อาจจะต้องคิดถึงในผู้ป่วยอายุน้อยที่มาด้วยก้อนที่ตับอ่อนดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ ทั้งนี้เห็นได้ว่าอาการและอาการแสดงไม่จำเพาะ และค่อนข้างแยกได้ยากจากโรคอื่นๆ เช่น PDAC เป็นต้น ดังนั้นเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยที่ถูกต้อง จำเป็นต้องใช้การตรวจเพิ่มเติมหลายๆ อย่างประกอบกัน ได้แก่ ภาพรังสีวินิจฉัย ซึ่งอาจมีลักษณะบางอย่างที่ช่วยวินิจฉัยแยกโรค และเพื่อยืนยันการวินิจฉัยนั้นจำเป็นที่จะต้องได้ผลชิ้นเนื้อจาก EUS-FNB มาตรวจทางพยาธิวิทยา การรักษามาตรฐานของ PPL นั้นคือยาเคมีบำบัด ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีโดยไม่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด ดังนั้นการวินิจฉัยโรคได้อย่างถูกต้องจึงมีความสำคัญเป็นอย่างมาก หากผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสม ก็จะช่วยลดความเสี่ยงที่ผู้ป่วยอาจจะต้องได้รับการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงโดยไม่จำเป็น ซึ่งอาจนำมาซึ่งภาวะแทรกซ้อน เช่น โรคเบาหวาน หรือ ภาวะพร่องน้ำย่อยตับอ่อนได้

เอกสารอ้างอิง

1. Haji AG, Sharma S, Majeed KA, Vijaykumar DK, Pavithran K, Dinesh M. Primary pancreatic lymphoma: Report of three cases with review of literature. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2009;30:20-3.
2. Hamilton SR, Aaltonen AL (eds): World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000.
3. Behrns KE, Sarr MG, Strickler JG. Pancreatic lymphoma: Is it a surgical disease? *Pancreas* 1994;9:662-7.
4. Sadot E, Yahalom J, Do RK, et al. Clinical features and outcome of primary pancreatic lymphoma. *Ann Surg Oncol* 2015;22(4):1176-84.
5. Merkle EM, Bender GN, Brambs HJ. Imaging findings in pancreatic lymphoma: differential aspects. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(3):671-5.
6. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961;49:80-9.
7. Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC, et al. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003;99:285-92.
8. Johnson EA, Benson ME, Guda N, et al. Differentiating primary pancreatic lymphoma from adenocarcinoma using endoscopic ultrasound characteristics and flow cytometry: A case-control study. *Endosc Ultrasound* 2014;3(4):221-5.
9. Prayer L, Schurawitzki H, Mallek R, Mostbeck G. CT in pancreatic involvement of non-Hodgkin lymphoma. *Acta Radiol* 1992;33:123-7.
10. Van Beers B, Lalonde L, Soyer P, et al. Dynamic CT in pancreatic lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:94-7.
11. Teefey SA, Stephens DH, Sheedy PF 2nd. CT appearance of primary pancreatic lymphoma. *Gastrointest Radiol* 1986;11(1):41-3.
12. Mergo PJ, Helmberger TK, Buetow PC, Helmberger RC, Ros PR. Pancreatic neoplasms: MR imaging and pathologic correlation. *Radiographics* 1997;17(2):281-

301.

13. Grimison PS, ChinMT, HarrisonML, Goldstein D. Primary pancreatic lymphoma-pancreatic tumours that are potentially curable without resection, a retrospective review of four cases. BMC Cancer 2006;6:117.
14. Bouvet M, Staerkel GA, Spitz FR, et al. Primary pancreatic lymphoma. Surgery 1998;123(4):382-90.
15. Webb TH, Lillemoe KD, Pitt HA, Jones RJ, Cameron JL . Pancreatic lymphoma. Is surgery mandatory for diagnosis or treatment? Ann Surg 1989;209(1):25-30.
16. Saif MW: Primary pancreatic lymphomas. JOP 2009;7(3):262-73.
17. Baysal B, Kayar Y, Ali Tuzun Ince A, Arici S, Turkmen I, Senturk H. Primary pancreatic lymphoma is a rare cause of pancreatic mass: A case report. Oncology letters 2015;10:1701-3.

โรคจากกระเปาะลำไส้ใหญ่ (Colonic diverticular disease)

พญ.นันทกรณ ศรีวานิชภูมิ
อาจารย์ นพ.นรินทร์ อจลนันทน์

บทนำ

กระเปาะลำไส้ใหญ่เกิดจากการยื่นตัวของเยื่อผนังลำไส้ด้านในเข้าไปในตัวผนังลำไส้ใหญ่ ทำให้ผนังลำไส้ใหญ่ด้านในมีลักษณะเป็นกระเปาะ พบได้บ่อยในประเทศตะวันตกและประชากรสูงอายุ^{1,2} เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้จากกระเปาะลำไส้ใหญ่ ได้แก่ การอักเสบของกระเปาะลำไส้ใหญ่ (Diverticulitis) ภาวะเลือดออกจากรกระเปาะลำไส้ใหญ่ (Diverticular Bleeding) ภาวะลำไส้ใหญ่อักเสบเป็นช่วงร่วมกับกระเปาะลำไส้ใหญ่หรือ Segmental colitis associated with diverticulosis (SCAD) และภาวะปวดท้องจากกระเปาะลำไส้ใหญ่โดยไม่มีอาการอักเสบหรือ Symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD)

นิยาม

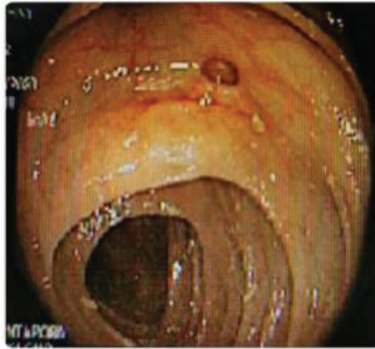
Diverticulum หมายถึง การยื่นตัวของเยื่อผนังลำไส้ด้านในเข้าไปในตัวผนังลำไส้ใหญ่ทำให้ผนังลำไส้ใหญ่มีลักษณะกระเปาะ³ (ภาพที่ 1)

หน่วยทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลรามธิบดี

Diverticula หมายถึง ภาวะที่มีกระเปาะลำไส้ใหญ่มากกว่า 1 อัน

Diverticulosis หมายถึง ภาวะที่มีกระเปาะลำไส้ใหญ่หลายกระเปาะแต่
ไม่มีอาการและภาวะแทรกซ้อน

Diverticulitis หมายถึง โรคที่เกิดจากการอักเสบของกระเปาะลำไส้ใหญ่



ภาพที่ 1 แสดงลักษณะกระเปาะลำไส้ใหญ่บริเวณลำไส้ใหญ่ส่วน transverse (Diverticulum)

ระบาดวิทยา

กระเปาะลำไส้ใหญ่เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในประเทศตะวันตก มีความชุกประมาณร้อยละ 40-60⁴ โดยความชุกจะสูงขึ้นตามอายุ จากน้อยกว่าร้อยละ 5 ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี เป็นร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี⁵ พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายในกลุ่มช่วงอายุมากกว่า 70 ปี ตำแหน่งรอยโรคที่พบมากที่สุดได้แก่ ลำไส้ใหญ่ฝั่งซ้ายบริเวณซิกมอยด์ สำหรับประเทศตะวันออกมีข้อมูลความชุกของตัวโรคน้อยกว่าฝั่งตะวันตก พบประมาณร้อยละ 10-24 และตำแหน่งรอยโรคมักพบบริเวณลำไส้ใหญ่ฝั่งขวา⁶ การศึกษาของโรงพยาบาลราชวิถีพบว่า ตำแหน่งกระเปาะลำไส้ใหญ่ด้านขวาร้อยละ 42, ด้านซ้ายร้อยละ 35 และตลอดลำไส้ใหญ่ร้อยละ 23⁷

พยาธิกำเนิด

กระเปาะลำไส้ใหญ่ (Diverticulum) เกิดจากการยื่นตัวของเยื่อบุผนังลำไส้ชั้น mucosa และ submucosa ผ่านชั้นกล้ามเนื้อ (muscular layer) ออกไปจากผนังลำไส้และคลุมด้วยเนื้อเยื่อเยื่อผนังลำไส้ด้านนอก (serosa) โดยเป็นการยื่นผ่านบริเวณที่มีเส้นเลือดแดงวาซา เรกโต (vasa recti) มาเลี้ยงลำไส้ใหญ่ ทำให้ผนังลำไส้ใหญ่ด้านในมีลักษณะยื่นออกเป็นกระเปาะมาทางด้านนอก โดยกระเปาะบริเวณลำไส้ใหญ่นี้จัดว่าเป็นกระเปาะลำไส้เทียม (False diverticulum) เนื่องจากไม่มีบริเวณชั้นกล้ามเนื้อ (muscular layer) ยื่นออกไปด้วย

จำนวนของกระเปาะลำไส้ใหญ่สามารถมีได้ตั้งแต่ 1 จนถึง 100 กระเปาะ และมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง (diameter) เฉลี่ยประมาณ 3-10 มิลลิเมตร โดยกระเปาะขนาดใหญ่ (Giant diverticulum) มักมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 4 เซนติเมตร โดยจากการศึกษาพบว่าสามารถพบกระเปาะขนาดใหญ่ที่มีเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยถึง 25 เซนติเมตร⁹

ในปัจจุบันกลไกการเกิดกระเปาะลำไส้ใหญ่ยังไม่ทราบแน่ชัดสันนิษฐานว่าอาจเกิดจากหลายปัจจัย ได้แก่ ลักษณะโครงสร้างของลำไส้ใหญ่ ลักษณะการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ สิ่งแวดล้อม และกรรมพันธุ์

1. ลักษณะโครงสร้างของลำไส้ใหญ่ (Colonic wall structure)

อายุที่เพิ่มมากขึ้น⁹ และโรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) เช่น Ehlers Danlos syndrome, Marfan syndrome, และ scleroderma¹⁰ ส่งผลทำให้เกิดการสะสมของคอลลาเจนชนิดที่ 3 (Type III collagen) และ สารอีลาสติน (elastin) ทำให้มีการหนาตัวขึ้นของกล้ามเนื้อตามแนวยาวของลำไส้ใหญ่ส่งผลให้กล้ามเนื้อ taenia coli หดตัวและสั้นลง

2. ลักษณะการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ (Motility)

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีกระเปาะลำไส้ใหญ่มีการบีบตัวที่ผิดปกติทั้งทิศทางและขนาดของการบีบตัว ซึ่งเป็นผลมาจากการลดลงของ interstitial cell

of Cajal (enteric pacemaker cell) และความไม่สมดุลของสารสื่อประสาทที่กระตุ้นและยับยั้งการบีบตัวของลำไส้ใหญ่ทำให้เพิ่มความเกร็งตัวของผนังลำไส้ใหญ่¹¹ อีกทั้งยังมีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีกระเพาะลำไส้ใหญ่มีความดันในรูลำไส้ใหญ่ (Intraluminal pressure) สูงกว่าคนปกติ โดยเชื่อว่าเกิดจากการบีบรัดตัวของลำไส้ใหญ่แบบเป็นช่วง (segmentation) ส่งผลให้ความดันในรูลำไส้ใหญ่แต่ละช่วงสูงขึ้นจึงเพิ่มโอกาสในการเกิดกระเพาะลำไส้ใหญ่¹²

3. สิ่งแวดล้อม (Environment)

ปัจจัยที่สัมพันธ์ในการเกิดกระเพาะลำไส้ใหญ่แสดงดังตารางที่ 1 โดยมีการศึกษาพบว่าอาหารที่มีกากใยน้อยส่งผลให้การเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ช้าลง มี stool transit time มากขึ้น ปริมาณอุจจาระลดลงและความดันในรูลำไส้ใหญ่สูงขึ้น เมื่อเทียบกับการรับประทานอาหารที่มีกากใยสูงส่งผลให้เกิดกระเพาะลำไส้ใหญ่ตามมา¹³ การศึกษาในประเทศตะวันตกพบว่ามีกรรับประทานอาหารที่มีกากใยน้อยทำให้พบภาวะกระเพาะลำไส้ใหญ่มากกว่าประเทศตะวันออก ในทางกลับกันพบว่า

ตารางที่ 1 ปัจจัยสิ่งแวดล้อมที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดกระเพาะลำไส้ใหญ่

ปัจจัยเพิ่มความเสี่ยง	ปัจจัยลดความเสี่ยง
เครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ ยา Aspirin และ NSAIDs อาหารที่มีกากใยน้อย อาหารที่มีเนื้อแดงสูง อายุที่เพิ่มมากขึ้น อ้วน การสูบบุหรี่ การขาดวิตามินดี การไม่ออกกำลังกาย ประชาชนในแถบประเทศตะวันตก	อาหารที่มีกากใยสูง ประชาชนในแถบเอเชียและแอฟริกา

ภาวะกระเปาะลำไส้ใหญ่ฝั่งขวา (Right sided diverticulosis) ในชาวเอเชียโดยไม่สัมพันธ์กับอาหารที่มีกากใยแต่สัมพันธ์กับการรับประทานอาหารประเภทเนื้อสัตว์¹⁴ อย่างไรก็ตามการเกิดภาวะกระเปาะลำไส้ใหญ่ฝั่งขวาในประเทศตะวันตกยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด

4. กรรมพันธุ์ (Heritable Factors)

พบในเพศชายและเพศหญิงใกล้เคียงกัน แต่ในเพศชายจะพบภาวะเลือดออกจากระเปาะลำไส้ใหญ่ (Diverticular bleeding) บ่อยกว่า ในขณะที่เพศหญิงจะพบภาวะกระเปาะลำไส้ใหญ่อักเสบ (Diverticulitis) บ่อยกว่า¹⁵ การศึกษาความสัมพันธ์ของภาวะกระเปาะลำไส้ใหญ่กับกรรมพันธุ์ในประเทศเดนมาร์กพบว่า บุตรที่เกิดในครอบครัวที่มีกระเปาะลำไส้ใหญ่มีโอกาสเกิดภาวะนี้มากกว่าคนทั่วไปประมาณ 3 เท่า¹⁶

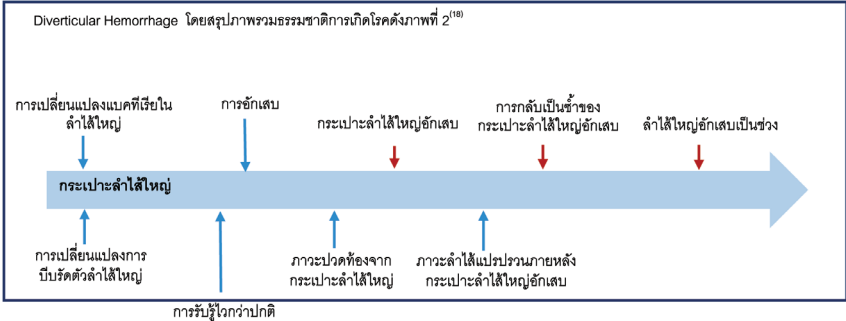
ธรรมชาติและการดำเนินโรค

ผู้ป่วยที่มีกระเปาะลำไส้ใหญ่ประมาณร้อยละ 80 จะไม่มีอาการตลอดช่วงอายุ¹⁷ ในรายที่มีอาการจำแนกได้เป็น Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease (SUDD), Segmental Colitis Associated with Diverticulosis (SCAD), Diverticulitis, และ Diverticular Hemorrhage โดยสรุปภาพรวมธรรมชาติการเกิดโรคดังภาพที่ 2¹⁸

ภาวะกระเปาะลำไส้ใหญ่ที่ไม่มีอาการ (Asymptomatic Diverticulosis)

เป็นภาวะที่มักพบโดยบังเอิญจากการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องด้วยสาเหตุอื่นหรือการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (colonoscopy) เพื่อคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่¹ โดยผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติ อาทิ ปวดท้อง ถ่ายเป็นเลือด ถ่ายเหลว

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อบ่งชี้แน่ชัดในการรักษารวมถึงการติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ และยังไม่มีความสนับสนุนเพียงพอว่าการเพิ่มอาหารที่มีกากใยสูงจะสามารถ



ภาพที่ 2 ธรรมชาติการดำเนินโรคของผู้ป่วยที่มีภาวะเปาะลำไส้ใหญ่ (ดัดแปลงจาก Scarpignato C, Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. Therapeutic advances in gastroenterology. 2018)

บ่งกัณภาวะแทรกซ้อนได้¹⁹⁾

ภาวะปวดท้องจากภาวะเปาะลำไส้ใหญ่โดยไม่มีอาการอักเสบ หรือ Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease (SUDD)

คือภาวะผู้ป่วยที่มีภาวะเปาะลำไส้ใหญ่มีอาการปวดท้องแต่ไม่พบหลักฐานของการอักเสบ โดยกลไกการเกิดอาจเกี่ยวข้องกับภาวะการรับรู้ของระบบประสาทภายในไวกว่าปกติ (visceral hypersensitivity) การบีบรัดตัวของลำไส้ใหญ่ที่เปลี่ยนไป (altered colonic motility) การเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ (altered colonic microbiota) การอักเสบที่ไม่รุนแรง (low-graded chronic inflammation)²⁰⁾

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยมักมีอาการปวดท้องบริเวณซ้ายล่าง ลักษณะไม่จำเพาะและเป็นๆ หายๆ กระตุ้นโดยการรับประทานอาหารและดีขึ้นภายหลังการถ่ายอุจจาระ

ตารางที่ 2 ข้อแตกต่างระหว่างโรคลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel syndrome, IBS) กับภาวะปวดท้องจากกระเปาะลำไส้ใหญ่โดยไม่มีอาการอักเสบ (Symptomatic uncomplicated diverticular disease, SUDD)

	ภาวะปวดท้องจากกระเปาะลำไส้ใหญ่โดยไม่มีอาการอักเสบ	โรคลำไส้แปรปรวน
ลักษณะผู้ป่วย	อายุมาก (ชาย \geq หญิง)	อายุน้อย (หญิง $>$ ชาย)
รูปแบบอาการปวด	ปวดต่อเนื่อง ส่วนมากนานกว่า 24 ชั่วโมง นานๆ เป็นครั้ง	ปวดสั้นๆ ไม่นาน เป็นๆ หายๆ เป็นบ่อยครั้ง
ตำแหน่งปวด	ท้องด้านซ้ายล่าง	ทั่วๆ ท้อง
ความรุนแรงของอาการปวด	ปานกลางถึงรุนแรง	เล็กน้อยถึงปานกลาง
เข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัย Rome (Rome criteria)	ร้อยละ 15	ร้อยละ 100
การเปลี่ยนแปลงของลำไส้	ท้องเสีย $>$ ท้องผูก	ท้องเสียและท้องผูก
สาร Calprotectin ในอุจจาระ	ส่วนมากสูงกว่าปกติ	ส่วนมากปกติ

หรือผายลม รวมทั้งสามารถมีอาการท้องอืด ท้องผูก ถ่ายเป็นมูกร่วมด้วยได้ โดยอาการดังกล่าวต้องแยกออกจากโรคลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel syndrome, IBS) เนื่องจากมีกลไกการเกิดคล้ายกัน ดังตารางที่ 2

การตรวจร่างกายอาจตรวจไม่พบความผิดปกติในขณะที่ไม่มีอาการ ในบางรายอาจตรวจพบอาการกดเจ็บบริเวณท้องด้านซ้ายล่าง โดยไม่มีสัญญาณการอักเสบของเยื่อช่องท้อง (rebound tenderness and guarding)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การศึกษาพบว่า สามารถตรวจพบสาร Calprotectin สูงขึ้นในอุจจาระผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อเทียบกับคนปกติและผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวน โดยตัดที่มากกว่า

เท่ากับ 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร²¹

การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่

แนะนำให้ส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่เพื่อค้นหาสาเหตุอื่น เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยมีข้อควรระวังในการส่องกล้องผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่นิยมให้ใช้การเป่าอากาศมากเกินไปเนื่องจากมีโอกาสดังกล่าวได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีกระเพาะลำไส้ใหญ่จะมีการหดตัวที่ผิดปกติ รูปร่างลำไส้ขนาดเล็ก มีการยึดติดภายหลังการอักเสบหรือพังผืด และมีโอกาสสับสนในการแยกระหว่างรูปร่างลำไส้ใหญ่กับรูเปิดของกระเพาะลำไส้ใหญ่ วิธีแก้ไขสามารถใช้กล้องส่องลำไส้ใหญ่สำหรับผู้ป่วยเด็กในกรณีที่ไม่สามารถผ่านกล้องส่องลำไส้สำหรับผู้ใหญ่บริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนซิกมอยด์²² หรือการใช้วิธี “Sigmoid flotation maneuver” คือการส่องกล้องร่วมกับฉีดน้ำปริมาณ 100 ถึง 300 มิลลิลิตรเพื่อช่วยลดความยากในการส่องกล้องและยังช่วยเพิ่มการตรวจพบติ่งเนื้อบริเวณลำไส้ใหญ่²³

การตรวจทางรังสีวิทยา

การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (Computed tomography abdomen) การตรวจลำไส้ใหญ่ด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (Computed tomography colonography) และการตรวจลำไส้ใหญ่โดยการสวนสารทึบแสงแบบเตรียม (Barium enema) สามารถส่งตรวจได้หากผู้ป่วยไม่สามารถทำการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ได้อย่างปลอดภัยและสมบูรณ์

การรักษา

การรักษามุ่งเน้นการควบคุมและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของอาการรวมถึงภาวะแทรกซ้อนจากกระเพาะลำไส้ใหญ่

1. การรับประทานอาหารที่มีกากใยสูง : ในปัจจุบันยังไม่มีประโยชน์

ชัดเจน

2. Rifaximin : จากการศึกษาพบว่าการใช้ Rifaximin ร่วมกับ กากใยอาหารที่ละลายน้ำ (soluble fiber) สามารถลดอาการได้ดีกว่ากากใยอาหารอย่างเดียว โดยมี number needed to treat (NNT) เท่ากับ 3²⁴

3. Mesalazine : ยาต้านการอักเสบและสารอนุมูลอิสระ จากการศึกษาพบว่าสามารถลดอาการได้ดีกว่ายาหลอก อาหารที่มีกากใยสูง และยา Rifaximin และเกิดอุบัติการณ์ของกระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบ (Diverticulitis) น้อยกว่ายาหลอก²⁵

4. โพรไบโอติก (Probiotic) : มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ Escherichia coli, Lactobacillus casei, and Bifidobacterium infantis ร่วมกับยา Mesalazine^{26,27} แต่เนื่องจากการเป็นการศึกษาที่มีจำนวนประชากรศึกษาขนาดเล็ก จึงยังรอข้อมูลการศึกษาในอนาคต

5. ยายับยั้งการบีบตัวของลำไส้ (Anticholinergics and Antispasmodics) ได้แก่ Dicyclomine และ Hyoscine : บรรเทาอาการปวดได้เนื่องจากยาช่วยลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลำไส้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนเกี่ยวกับยาดังกล่าวชัดเจน

6. การผ่าตัด : ยังไม่มีบทบาทและข้อบ่งชี้ชัดเจนในภาวะนี้

ภาวะลำไส้ใหญ่อักเสบเป็นช่วงร่วมกับกระเพาะลำไส้ใหญ่ หรือ Segmental colitis associated with diverticulosis (SCAD)

เป็นภาวะที่มีลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรังเป็นช่วงยกเว้นบริเวณรูเปิดกระเพาะลำไส้ใหญ่ กลไกการเกิดเชื่อกันว่าเกิดจากการโผล่ของชั้น mucosa (mucosal prolapse) ทำให้ชั้น mucosa เกิดอาการอักเสบ ร่วมกับการมีอุจจาระในกระเพาะลำไส้ใหญ่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของแบคทีเรียประจำถิ่นและเอนไซม์แบคทีเรียพบได้ประมาณร้อยละ 0.3-1.3 ของผู้ป่วยที่มีกระเพาะลำไส้ใหญ่ พบในเพศชายเป็น

ส่วนใหญ่และมีอายุเฉลี่ย 63.6 ปี และมักพบบริเวณลำไส้ส่วนซีกมอด²⁸

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยสามารถมีอาการปวดท้องน้อยด้านซ้าย ถ่ายเหลว และถ่ายเป็นเลือด

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตรวจพบสาร Calprotectin สูงขึ้นในอุจจาระ และเม็ดเลือดขาวในเลือดเพิ่มขึ้น (leukocytosis)

การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่

พบความบวมแดง เปราะบางและแผลขนาดเล็กที่ผนังลำไส้ใหญ่บริเวณที่มีกระเปาะลำไส้ใหญ่ โดยเป็นเพียงบริเวณช่วงหนึ่งของลำไส้ใหญ่ บริเวณอื่นของลำไส้ใหญ่มองถึงทวารหนักไม่พบความผิดปกติ การตรวจทางพยาธิวิทยาบริเวณที่มีความผิดปกติจะพบเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟซัยท์ การอักเสบหรือฝีของคริป (cryptitis or crypt abscess) หรือแกรนูโลมา ซึ่งลักษณะดังกล่าวอาจจะแยกไม่ได้จากภาวะลำไส้อักเสบจาก Inflammatory bowel disease (IBD) หรือลำไส้ขาดเลือดไปเลี้ยง²⁹

การรักษา

การดำเนินโรคไม่รุนแรงแต่ไม่หายขาด ประมาณร้อยละ 80 อาการหายได้เอง ส่วนใหญ่ตอบสนองต่อยากลุ่ม Mesalazine ได้ดี ในรายที่มีเลือดออกหรือการตีบของลำไส้อาจต้องได้รับการผ่าตัด (segmental resection) ผู้ป่วยที่เป็น SCAD ไม่เพิ่มความเสี่ยงของการอักเสบของกระเปาะลำไส้ใหญ่ (diverticulitis) และมะเร็งลำไส้ใหญ่³⁰

การอักเสบของกระเพาะลำไส้ใหญ่ (Diverticulitis)

เกิดจากการอักเสบและหรือร่วมกับการติดเชื้อของ diverticulum พบได้ประมาณร้อยละ 10-25 ของผู้ป่วย เป็นสาเหตุสำคัญของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล³¹ สามารถจำแนกได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน (uncomplicated diverticulitis) และกลุ่มที่มีภาวะแทรกซ้อน (complicated diverticulitis) ได้แก่ ฝี (abscess) รูต่อของลำไส้ใหญ่และอวัยวะอื่น (fistula) ลำไส้อุดตัน (obstruction) และลำไส้ทะลุ (perforation)

สาเหตุ

เชื่อว่ากลไกการเกิดคล้ายคลึงกับการเกิดโรคไส้ติ่งอักเสบ กล่าวคือ เกิดจากการที่อุจจาระหรืออาหารที่ไม่ถูกย่อยไปสะสมในกระเพาะลำไส้ส่งผลให้เกิดการอุดตัน และการหลั่งสารน้ำของเยื่อบุลำไส้ใหญ่ร่วมกับการเติบโตมากเกินไปของเชื้อแบคทีเรีย ทำให้เลือดไปเลี้ยงกระเพาะลำไส้ลดลง ส่งผลให้เกิดการอักเสบรุนแรง และเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมาได้ อีกกลไกหนึ่งเชื่อว่าเกิดจากการความดันในลำไส้ใหญ่สูงขึ้นหรืออาหารก่อให้เกิดรอยแผลที่ผนังของกระเพาะลำไส้ใหญ่เกิดการอักเสบ การตายของเนื้อเยื่อ และการทะลุได้

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรค

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด diverticulitis คือ การสูบบุหรี่ ยากลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ภาวะอ้วน การไม่ออกกำลังกาย และการรับประทานที่มีกากใยน้อยและอาหารจำพวกเนื้อสัตว์³²

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงขึ้นอยู่กับตำแหน่งของกระเพาะลำไส้ใหญ่ที่มีการอักเสบ ความรุนแรงของการอักเสบและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น โดยอาการปวด

ท้องมักเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุด มักปวดบริเวณท้องน้อยด้านซ้ายซึ่งตรงกับตำแหน่งลำไส้ใหญ่ส่วนซิกมอยด์ และบางครั้งพบร่วมกับการเปลี่ยนแปลงการถ่ายอุจจาระ อาการอื่นที่สามารถพบร่วม ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ถ่ายเหลว แน่นท้อง เป็นต้น ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการปวดท้องน้อยด้านขวาหรือบริเวณหัวหน่าวหากลำไส้ใหญ่ซิกมอยด์ยาวหรือคดเคี้ยวมาก (redundant sigmoid colon) หรือมีการอักเสบที่บริเวณลำไส้ใหญ่ส่วนฝิ่งขวา³³ ในรายที่มีลำไส้ทะลุหรือมีการอักเสบติดเชื้อของเยื่อช่องท้อง (peritonitis) จะมีอาการปวดท้องรุนแรงทั่วๆ ท้องร่วมกับอาการไข้ ในรายที่มี colovesicular fistula จะมีลมหรืออุจจาระปนออกมาทางปัสสาวะ โดยทั่วไปจะแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม

1. กระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบแบบไม่มีภาวะแทรกซ้อน (uncomplicated diverticulitis)

พบได้ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่มีอาการอักเสบครั้งแรก³⁴ มักมีอาการปวดท้องไม่รุนแรง อาจมีไข้ต่ำๆ ร่วมด้วยหรืออาจตรวจไม่พบได้ จากการตรวจร่างกายพบตำแหน่งกดเจ็บบริเวณท้องน้อยด้านซ้าย หรือบริเวณท้องน้อยด้านขวาขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่มีการอักเสบของรอยโรค แต่ส่วนมากจะพบการกดเจ็บบริเวณที่ท้องน้อยด้านซ้ายและตรวจไม่พบลักษณะของเยื่อช่องท้องอักเสบ (peritonitis)

2. กระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบที่มีภาวะแทรกซ้อน (complicated diverticulitis)

พบได้ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่มีอาการอักเสบของกระเพาะลำไส้ใหญ่ ส่วนมากมักมีอาการปวดท้องรุนแรงร่วมกับไข้ ตรวจร่างกายพบมีลักษณะของเยื่อช่องท้องอักเสบร่วมด้วย และพบภาวะแทรกซ้อนอันได้แก่ การทะลุของกระเพาะลำไส้ใหญ่ (perforation) การอุดตันของลำไส้ (obstruction) ฝีหนอง (abscess) การเชื่อมของผนังลำไส้ใหญ่กับอวัยวะข้างเคียง (fistula) เช่นกระเพาะปัสสาวะ มดลูก หรือผิวหนัง ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตรวจพบ localized/generalized guarding, rebound tenderness, ตรวจพบ cylindrical palpated mass

บริเวณผนังหน้าท้อง หัวหน่าวและจากการตรวจ per rectum examination, เสียงการเคลื่อนไหวตัวของลำไส้มีกตกลง (decreased bowel sound) แต่ในรายที่มีการอุดตันของลำไส้ใหญ่มักพบเสียงการเคลื่อนไหวตัวของลำไส้เพิ่มขึ้น (increased bowel sound) และตรวจพบหนอง (pus) บริเวณช่องคลอด (vagina) ในผู้ป่วยที่มีการรอยต่อของลำไส้กับช่องคลอด (colovaginal fistula)³⁴

การวินิจฉัยแยกโรค

ภาวะอื่นๆ อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการคล้ายคลึงกับ diverticulitis อาทิ ไล่ตั้งอักเสบเฉียบพลัน (acute appendicitis) ลำไส้อักเสบจากการติดเชื้อหรือขาดเลือด (enterocolitis or ischemic colitis) โรคลำไส้อักเสบในกลุ่ม inflammatory bowel disease โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer) และโรคทางนรีเวช เช่น ภาวะอักเสบของอุ้งเชิงกราน (pelvic inflammatory disease) การอักเสบของปีกมดลูก การอักเสบของมดลูก ภาวะเยื่อมดลูกเจริญผิดที่ การตั้งครรภ์นอกมดลูก ถุงน้ำรังไข่แตก และเนื้องอกบริเวณมดลูกและรังไข่ เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ช่วยในการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยและประเมินความรุนแรงของโรค ได้แก่ การตรวจพบเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง (leukocytosis) และการตรวจพบสารบ่งชี้การอักเสบในเลือด เช่น erythrocyte sedimentation rate (ESR) มากกว่า 15 มม./ชม หรือ C-reactive protein (CRP) มากกว่า 5 มก./ดล. บ่งชี้ถึงการอักเสบในช่องท้อง โดยระดับ CRP ที่มากกว่า 20 มก./ดล. บ่งบอกว่าอาจมีลำไส้ทะลุโดยมี positive predictive value ร้อยละ 69³⁵ นอกจากนี้การตรวจปัสสาวะอาจพบเม็ดเลือดขาวโดยไม่พบเชื้อ (sterile pyuria) แสดงถึงตำแหน่งที่มีการอักเสบอยู่ใกล้กับกระเพาะปัสสาวะและถ้าพบว่ามีเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดจากการเพาะเชื้อปัสสาวะให้สงสัยภาวะ colovesicular fistula ร่วมด้วย

การตรวจทางรังสีวิทยา

1. อัลตราซาวด์

การตรวจชนิดนี้ช่วยประเมินการอักเสบที่เกิดขึ้นบริเวณผนังลำไส้สามารถทำได้ง่าย สะดวก ปลอดภัย ลดความเสี่ยงในการสัมผัสรังสีและสารทึบแสง โดยจากการศึกษาพบว่ามีความไวและความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 84 ถึง 98 และร้อยละ 80 ถึง 93 ตามลำดับ³⁶ และจากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่า graded compression ultrasound มีความแม่นยำในการวินิจฉัย diverticulitis ไม่แตกต่างจากการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง³⁷ อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพในการวินิจฉัยโรคขึ้นกับเครื่องมือและความชำนาญของรังสีแพทย์

2. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์

การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องร่วมกับการกลืน สวน และฉีดสารทึบแสงมีประโยชน์ในการวินิจฉัย ประเมินความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อน และประเมินผลการรักษาโรคกระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบ โดยมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยเท่ากับ ร้อยละ 94 และ 99 ตามลำดับ³⁷ โดยลักษณะที่พบในเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ได้แก่ ลำไส้ใหญ่หนาตัวขึ้น (bowel wall thickening) การดูดซึมสารทึบบริเวณอักเสบมากขึ้น การอักเสบของไขมันล้อมรอบลำไส้ใหญ่ (pericolic fat stranding) กระเพาะลำไส้ใหญ่ที่หนาและอักเสบขึ้น (ภาพที่ 3) นอกจากนี้ยังสามารถตรวจพบภาวะแทรกซ้อนจากกระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบ เช่น เยื่อช่องท้องอักเสบ (peritonitis), fluid collection ใกล้บริเวณรอยโรค, ฝีบริเวณรอยโรค (pericolic abscess), การตรวจพบสารทึบแสงรั่วออกจากลำไส้เข้าไปในอวัยวะใกล้เคียงบ่งบอกถึงการมี fistula, ลำไส้ทะลุ และลำไส้อุดตัน

ซึ่งในปัจจุบันการประเมินความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องใช้การจำแนกตาม Hinchev's classification โดยแบ่งออกเป็น 4 ระยะ³⁸ ได้แก่

ระยะที่ 1 = ฝักรอบลำไส้ใหญ่หรือภายในเยื่อช่องท้อง (ภาพที่ 4)

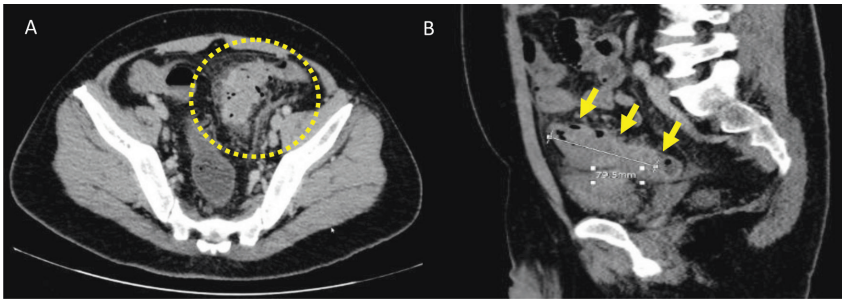
ระยะที่ 2 = ฝีขนาดใหญ่ในอุ้งเชิงกราน

ระยะที่ 3 = เยื่อช่องท้องอักเสบกระจายทั่วไปจากหนอง

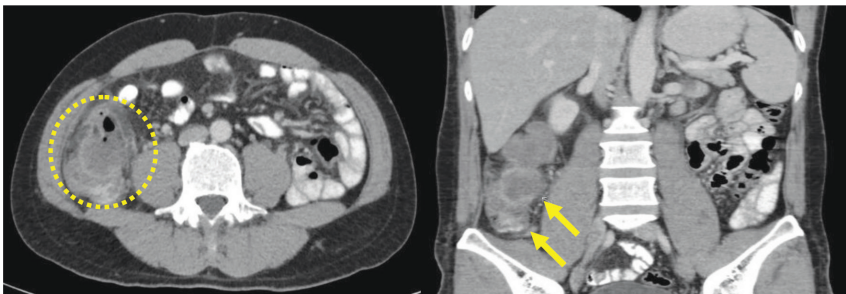
ระยะที่ 4 = เยื่อช่องท้องอักเสบกระจายทั่วไปจากอุจจาระ (ภาพที่ 5)

3. การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า

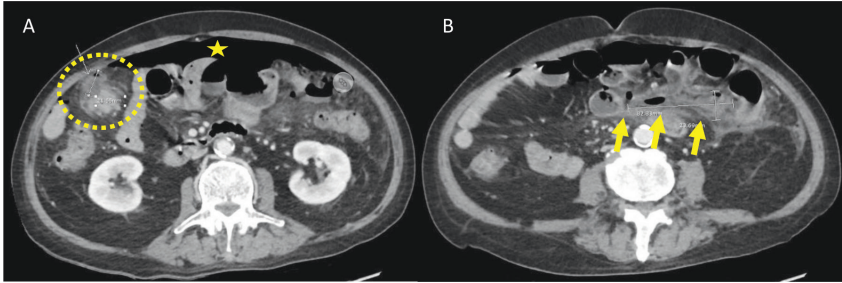
การตรวจประเภทนี้ช่วยในการวินิจฉัยภาวะกระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบ โดย



ภาพที่ 3 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องของผู้ป่วยโรงพยาบาลรามาริบัติที่มีภาวะกระเพาะลำไส้ใหญ่บริเวณซิกมอยด์อักเสบ A) Axial plane, กระเพาะลำไส้ใหญ่และลำไส้ใหญ่บริเวณซิกมอยด์หนาตัวขึ้นร่วมกับการอักเสบของไขมันล้อมรอบ B) Sagittal plane, ลำไส้ใหญ่บริเวณซิกมอยด์หนาตัวขึ้นส่งผลให้ขนาดรูลำไส้บริเวณดังกล่าวตีบแคบลง



ภาพที่ 4 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องที่มีภาวะกระเพาะลำไส้ใหญ่บริเวณ ascending อักเสบร่วมกับฝีบริเวณรอบลำไส้ใหญ่ (pericolic abscess) เข้าได้กับ Hinchev's classification ระยะที่ 1



ภาพที่ 5 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง Hinchey's classification ระยะที่ 4 A) กระเพาะลำไส้ใหญ่บริเวณ ascending colon หนาตัว ร่วมกับการอักเสบของไขมันล้อมรอบ (วงกลมจุด) และมีลมรั่วในช่องท้อง (ดาว), B) บริเวณรอบกระเพาะลำไส้ descending colon มี rim enhancing air-fluid collection ขนาดใหญ่ (ลูกศร)

ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับสารทึบรังสี แต่ข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำยังไม่แพร่หลาย³⁹ อีกทั้งยังต้องอาศัยรังสีแพทย์ที่มีความชำนาญสูงเนื่องจากมีข้อจำกัดด้าน motion artifact และใช้ระยะเวลาในการตรวจนานจึงไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน⁶

4. การตรวจลำไส้ใหญ่โดยการสวนสารทึบแสงแบบเร็ว

ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยทุกรายเนื่องจากอาจทำให้กระเพาะลำไส้ใหญ่ที่อักเสบแตกได้ ส่งผลให้เกิดการอักเสบของช่องท้องและสารทึบแสงรั่วเข้าไปในช่องท้อง ยกเว้นในกรณีที่มีจำเป็นต้องตรวจเนื่องการวินิจฉัยไม่ชัดเจนและอาการไม่รุนแรงแนะนำให้ใช้สารทึบแสงชนิดละลายน้ำแทน (water soluble contrast)

การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่

ควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยกระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบ เนื่องจากการเตรียมลำไส้ใหญ่และการเป่าลมขณะส่องกล้องอาจทำให้กระเพาะลำไส้ใหญ่แตกได้

การรักษา

การรักษาผู้ป่วยกระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบจะแบ่งตามความรุนแรงของตัวโรคดังนี้

1. กระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบแบบไม่มีภาวะแทรกซ้อน (uncomplicated diverticulitis)

ผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง ไม่มีไข้หรือภาวะ sepsis และไม่โรคร่วมสามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ควรได้รับการพิจารณารักษาในโรงพยาบาล อาทิ ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม (เบาหวาน, ฤๅงลมโป่งพอง, การทำงานของไตและหัวใจผิดปกติ) ผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis ผู้ป่วยที่มีอาการอาเจียนรุนแรงร่วมกับไม่สามารถรับประทานอาหารได้ ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของเยื่อช่องท้องอักเสบ ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาแบบผู้ป่วยนอก

- **การรักษาแบบผู้ป่วยนอก** โอกาสสำเร็จรักษาหายร้อยละ 94 ถึง 97⁴⁰

1. ยาปฏิชีวนะ

แนะนำให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและเชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจนแบบรับประทานในกลุ่ม quinolone ร่วมกับ metronidazole (สามารถให้ clindamycin แทนในกรณีที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงหรือแพ้ metronidazole) หรือ amoxicillin+clavulanate เป็นระยะเวลา 7-10 วัน สำหรับคำแนะนำของสมาคมทางเดินอาหารสหรัฐอเมริกา (American Gastroenterological Associated Institute) แนะนำให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้อย่างสมเหตุสมผลมากกว่าให้ในผู้ป่วยทุกราย⁴¹ ดังนั้นในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคร่วมที่รุนแรงหรือภูมิคุ้มกันร่างกายบกพร่องอาจไม่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะ แต่ควรได้รับการติดตามการรักษาและอธิบายถึงความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นตามมาได้

2. การรับประทานอาหาร

แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารเหลว 2-3 วัน แล้วปรับเป็นอาหารอ่อน หากอาการดีขึ้นสามารถปรับมารับประทานอาหารปกติได้ตามเดิม

3. การประเมินอาการ

หากอาการดีขึ้นไม่มีความจำเป็นต้องตรวจทางรังสีวิทยาซ้ำ และควรเฝ้าระวังติดตามอาการการกลับเป็นซ้ำของกระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบ แต่หากภายหลังการรักษาแบบผู้ป่วยนอก 2-3 วัน อาการไม่ดีขึ้นแนะนำให้ประเมินความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนด้วยการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องและพิจารณาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

- การรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาล

1. ยาปฏิชีวนะ

แนะนำให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและเชื้อแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน เช่น second หรือ third generation cephalosporin หรือ quinolone ร่วมกับ metronidazole

2. การรับประทานอาหาร

ควรรับประทานอาหารเป็นอาหารเหลวและจำกัดปริมาณอาหารให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำแทน หากอาการไม่ตอบสนองต่อการรักษาควรงดน้ำและอาหารทางปากเพื่อลดความดันและการบวมตัวของลำไส้

3. การประเมินอาการ

ประเมินอาการซ้ำภายหลังการรักษา 48-72 ชั่วโมง ในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาควรได้รับการประเมินเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องเพราะอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคหรือวินิจฉัยพลาดในตอนแรก และควรปรึกษาศัลยแพทย์ในเบื้องต้น แต่ถ้าหากอาการตอบสนองต่อการรักษา โดยพิจารณาจากไข้ อาการปวดท้อง เม็ดเลือดขาวในเลือดลดลงใน 48-96 ชั่วโมง สามารถเปลี่ยนจากอาหารเหลวเป็นอาหารอ่อนหรืออาหารธรรมดาตามลำดับ และสามารถรักษา

ผู้ป่วยแบบผู้ป่วยนอกได้ โดยให้ยาปฏิชีวนะต่อจนครบ 7-10 วัน

4. การผ่าตัด

สำหรับการผ่าตัดในผู้ป่วย uncomplicated diverticulitis ทางสมาคมทางเดินอาหารสหรัฐอเมริกา (American Gastroenterological Association) ไม่แนะนำการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ (elective colonic resection) ในผู้ป่วยที่มีกระเปาะลำไส้ใหญ่อักเสบครั้งแรก ซึ่งสอดคล้องกับคำแนะนำของสมาคมศัลยแพทย์เชี่ยวชาญด้านลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (American Society of Colon and Rectal Surgeons) ที่ให้ประเมินผู้ป่วยเป็นรายๆ ไปในการผ่าตัดลำไส้ใหญ่ (elective surgery) ภายหลังจากกลับเป็นซ้ำของกระเปาะลำไส้ใหญ่อักเสบรอบที่สอง⁴²

2. กระเปาะลำไส้ใหญ่อักเสบที่มีภาวะแทรกซ้อน (complicated diverticulitis)

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยในงดน้ำและอาหารทางปาก ร่วมกับให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ ยาบรรเทาอาการปวดในกลุ่มมอร์ฟีนและเมเฟอร์ดิน ร่วมกับปรึกษาศัลยแพทย์ร่วมดูแลเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อน

- ฝีในช่องท้อง (Hinchey ระยะที่ 1 และ 2)

ประมาณร้อยละ 15 ของผู้ป่วยกระเปาะลำไส้ใหญ่อักเสบจะมีฝีในช่องท้องร่วมด้วย⁴³ โดยการรักษาขึ้นกับลักษณะและขนาดของฝี โดยฝีที่มีขนาดเล็กกว่า 4 ซม. มักตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะเพียงอย่างเดียว ส่วนฝีที่มีขนาดใหญ่กว่า 4 ซม. จำเป็นต้องได้รับการระบายหนองผ่านทางผิวหนังโดยใช้เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ประเมินตำแหน่ง (CT-guided percutaneous drainage) ร่วมกับยาปฏิชีวนะ โดยมีการศึกษาพบว่า การระบายหนองผ่านทางผิวหนังหน้าท้องสามารถควบคุมการติดเชื้อ ลดการผ่าตัดที่ซับซ้อนได้ โดยมีอัตราสำเร็จร้อยละ 74 ถึง 80⁴⁴ สำหรับฝีที่อยู่ในตำแหน่งที่ไม่สามารถระบายผ่านทางผิวหนังหรือมีหลาย

ตำแหน่งและไม่ตอบสนองต่อการระบายผ่านทางผิวหนังควรได้รับการผ่าตัด

- **ลำไส้ทะลุ (Hinchey ระยะที่ 3 และ 4)**

การทะลุของกระเพาะลำไส้ใหญ่ควรได้รับการผ่าตัดฉุกเฉินหลังจากผู้ป่วยได้รับสารน้ำและยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมแล้วเนื่องจากอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 20-30⁴⁵

- **รอยต่อระหว่างกระเพาะลำไส้ใหญ่กับอวัยวะอื่น (Fistula)**

โดยปกติเมื่อมีการแตกหรือยื่นของฝีไปบริเวณอวัยวะใกล้เคียงจะทำให้เกิดรอยต่อ (fistula) ขึ้น โดยจะพบ fistula น้อยกว่าร้อยละ 5 ของผู้ป่วยกระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบแต่พบมากขึ้นประมาณร้อยละ 20 ในผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดเพื่อรักษากระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบ⁴⁶ รอยต่อที่พบบ่อย ได้แก่

1. รอยต่อกับทางเดินปัสสาวะ (Colovesicular fistula) พบได้ร้อยละ 65 มักพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง จะมีอาการปัสสาวะแล้วมีลมหรืออุจจาระปน (fecaluria) การตรวจวินิจฉัยยืนยันด้วยการส่องกล้องทางเดินปัสสาวะ (cystoscopy) การฉีดสารทึบแสงเพื่อประเมินกระเพาะปัสสาวะ (Cystography) และการสวนแป้งตรวจลำไส้ใหญ่ (Barium enema) โดยรักษาด้วยการผ่าตัดแบบขั้นตอนเดียวเพื่อตัดรอยโรคออกพร้อมกับปิดรอยต่อ (single-stage operative resection with fistula closure and primary anastomosis)

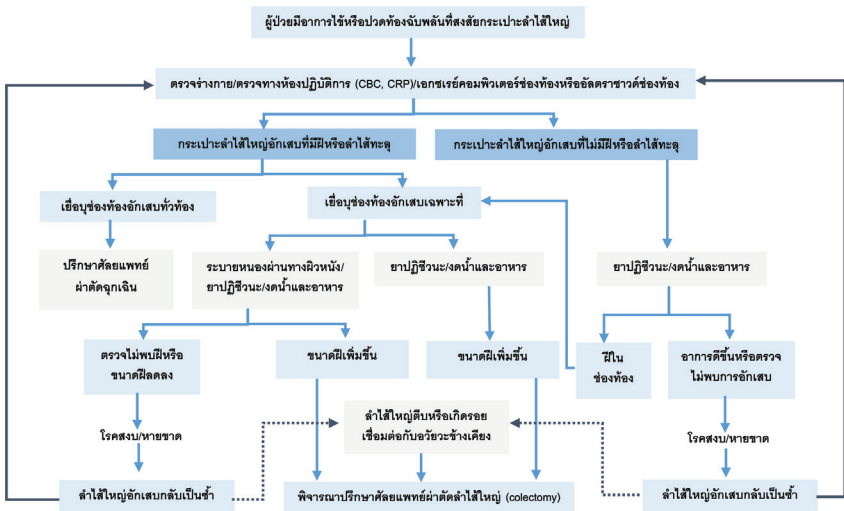
2. รอยต่อกับช่องคลอด (Colovaginal fistula) พบรองลงมาอยู่ประมาณร้อยละ 25⁴⁷ มักพบว่ามีอุจจาระหรือฝายลมออกทางช่องคลอด และการติดเชื้อบริเวณช่องคลอดบ่อยครั้ง โดยมักพบรอยต่อชนิดนี้ในผู้ป่วยที่เคยเข้ารับการผ่าตัดมดลูกมาก่อน (hysterectomy) สำหรับการรักษามะเร็งลำไส้บริเวณรอยโรคและปิดรอยต่อเช่นเดียวกัน

3. รอยต่อกับอวัยวะอื่น เช่น ลำไส้เล็ก (Coloenteric fistula) มดลูก (Colouterine fistula) ท่อไต (Coloureteral fistula) และผิวหนัง (Colocutaneous fistula) พบได้ไม่บ่อยและรักษาด้วยการผ่าตัดเช่นเดียวกัน

• ลำไส้อุดตัน

ภาวะลำไส้อุดตันสามารถเกิดตามหลังกระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบเฉียบพลันหรือแบบเรื้อรังก็ได้ ซึ่งเกิดจากการบวมอักเสบของเนื้อเยื่อบริเวณรอบลำไส้หรือจากการกดของฝีที่อยู่รอบๆ ส่วนมากมักเป็นการอุดตันแบบไม่สมบูรณ์ ซึ่งอาการจะดีขึ้นภายหลังการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ในทางตรงข้ามหากเป็นการอุดตันแบบสมบูรณ์ (persistent obstruction) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่สามารถแยกสาเหตุของการอุดตันจากมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ควรได้รับการผ่าตัด ซึ่งมักจะผ่าตัด 2 ขั้นตอนแบบฮาร์ทแมน (Hartmann procedure)

กล่าวโดยสรุปแนวทางการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยกระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบเป็นดังภาพที่ 6



ภาพที่ 6 แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคกระเพาะลำไส้ใหญ่อักเสบ (CBC: complete blood count, CRP: C-reactive protein) (ดัดแปลงจาก Nagata N, et al. Guidelines for colonic diverticular bleeding and colonic diverticulitis: Japan Gastroenterological Association. Digestion. 2019;99(1):1-26.)

การป้องกันและการดูแลผู้ป่วยภายหลังการเป็นกระเปาะลำไส้ใหญ่อักเสบ

1. การส่องกล้องลำไส้ใหญ่

ควรทำเพื่อประเมินรอยโรคอื่นๆ ที่อาจเป็นไปได้โดยเฉพาะมะเร็งลำไส้ใหญ่ ซึ่งมีการศึกษาพบอุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ตรวจพบจากการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ภายหลังการวินิจฉัยกระเปาะลำไส้ใหญ่อักเสบด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เท่ากับร้อยละ 2.1⁴⁸ โดยควรทำภายหลังหายจาก diverticulitis 6-8 สัปดาห์⁴¹

2. การผ่าตัดเพื่อป้องกันการเกิดกระเปาะลำไส้ใหญ่อักเสบซ้ำ

ปัจจุบันพิจารณาผ่าตัดเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำเป็นรายๆ ไป โดยประเมินจากจำนวนครั้ง ความรุนแรงของ diverticulitis การได้รับยากดภูมิ ผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต ความเสี่ยงในการผ่าตัด การเข้าถึงสถานพยาบาล และความต้องการผู้ป่วย⁴¹

3. การใช้ยาเพื่อลดการกลับเป็นกระเปาะลำไส้ใหญ่อักเสบซ้ำ

จากการศึกษาพบว่าการใช้ยา Mesalamine อย่างเดียวหรือร่วมกับ Rifaximin หรือแลคโตบาซิลลัส สามารถลดการเกิดการเป็นซ้ำของกระเปาะลำไส้ใหญ่อักเสบได้⁴⁹

4. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม

อ้างอิงจากคำแนะนำของสมาคมทางเดินอาหารสหรัฐอเมริกา (American Gastroenterological Associated Institute) ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ diverticulitis ควรให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารที่มีกากใยสูงหรือรับประทานกากใย

เสริมเพิ่มเติม ออกกำลังกายสม่ำเสมอ หลีกเลี่ยงยากลุ่ม NSAIDs และหลีกเลี่ยงยา aspirin ในผู้ป่วยที่รับประทานเพื่อ primary prophylaxis

เอกสารอ้างอิง

1. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(3):741-54.
2. Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, Gangarosa LM, Ringel Y, Thiny MT, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(9):2128-38.
3. Young-Fadok TM, Roberts PL, Spencer MP, Wolff BG. Colonic diverticular disease. *Curr Probl Surg*. 2000;37(7):459-514.
4. Peery AF, Keku TO, Martin CF, Eluri S, Runge T, Galanko JA, et al. Distribution and characteristics of colonic diverticula in a United States screening population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(7):980-5. e1.
5. Weizman AV, Nguyen GC. Diverticular disease: epidemiology and management. *Canad J Gastroenterol*. 2011;25.
6. Nagata N, Ishii N, Manabe N, Tomizawa K, Urita Y, Funabiki T, et al. Guidelines for colonic diverticular bleeding and colonic diverticulitis: Japan Gastroenterological Association. *Digestion*. 2019;99(1):1-26.
7. Rungjiratananon S, Sirinthornpunya S. Prevalence of colonic diverticulosis in irritable bowel syndrome patients compared to other patients in Rajavithi hospital prevalence of colonic diverticulosis. *Thai J Gastroenterol*. 2009;10(3):148-51.
8. Steenvoorde P, Vogelaar F, Oskam J, Tollenaar R. Giant colonic diverticula. *Dig Surg*. 2004;21(1):1-6.
9. Watters D, Smith A. Strength of the colon wall in diverticular disease. *Br J Surg*. 1990;77(3):257-9.
10. Whiteway J, Morson B. Pathology of the ageing--diverticular disease. *Clin Gastroenterol*. 1985;14(4):829-46.
11. Bassotti G, Battaglia E, Bellone G, Dughera L, Fisogni S, Zambelli C, et al.

- Interstitial cells of Cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease. *J Clin Pathol*. 2005;58(9):973-7.
12. Painter NS, Truelove SC, Ardran GM, Tuckey M. Segmentation and the localization of intraluminal pressures in the human colon, with special reference to the pathogenesis of colonic diverticula. *Gastroenterology*. 1965;49(2):169-77.
 13. Gear J, Fursdon P, Nolan D, Ware A, Mann J, Brodribb A, et al. Symptomless diverticular disease and intake of dietary fibre. *The Lancet*. 1979;313(8115):511-4.
 14. Lin OS, Soon M-S, Wu S-S, Chen Y-Y, Hwang K-L, Triadafilopoulos G. Dietary habits and right-sided colonic diverticulosis. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(10):1412-8.
 15. Wheat CL, Strate LL. Trends in hospitalization for diverticulitis and diverticular bleeding in the United States from 2000 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):96-103. e1.
 16. Granlund J, Svensson T, Olèn O, Hjærn F, Pedersen N, Magnusson P, et al. The genetic influence on diverticular disease-a twin study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(9):1103-7.
 17. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, Cohen E, Vu M, Shah R, et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1609-13.
 18. Scarpignato C, Barbara G, Lanås A, Strate LL. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818771305.
 19. Liu P-H, Cao Y, Keeley BR, Tam I, Wu K, Strate LL, et al. Adherence to a healthy lifestyle is associated with a lower risk of diverticulitis among men. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(12):1868.
 20. Trifan A, Gheorghe C, Sabo CM, Diculescu M, Nedelcuş L, Singeap AM, et al. Diagnosis and Treatment of Colonic Diverticular Disease: Position Paper of the Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(4).

21. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(1):49-55.
22. Bat L, Williams CB. Usefulness of pediatric colonoscopes in adult colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1989;35(4):329-32.
23. Falchuk Z, Griffin P. A technique to facilitate colonoscopy in areas of severe diverticular disease. *N Engl J Med.* 1984;310(9):598.
24. Bianchi M, Festa V, Moretti A, Ciaco A, Mangone M, Tornatore V, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(8):902-10.
25. Picchio M, Elisei W, Brandimarte G, Di Mario F, Malfertheiner P, Scarpignato C, et al. Mesalazine for the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon and for primary prevention of diverticulitis: a systematic review of randomized clinical trials. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50:S64-S9.
26. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Pianese G, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease-a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(7):741-51.
27. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Mesalazine and/or Lactobacillus casei in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a prospective, randomized, open-label study. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(4):312-6.
28. Mann NS, Hoda KK. Segmental colitis associated with diverticulosis: systematic evaluation of 486 cases with meta-analysis. *Hepato-gastroenterology.* 2012;59(119):2119-21.
29. Lamps LW, Knapple WL. Diverticular disease-associated segmental colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):27-31.
30. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical behavior of segmental colitis associated with diverticulosis (SCAD syndrome). *Dig Dis Sci.* 2008;53(9):2452-7.
31. Parks T, TG P. Natural history of diverticular disease of the colon. 1975.

32. Young-Fadok TM. Diverticulitis. N Engl J Med. 2018;379(17):1635-42.
33. Markham N, Li A. Diverticulitis of the right colon--experience from Hong Kong. Gut. 1992;33(4):547-9.
34. Bharucha AE, Parthasarathy G, Ditah I, Fletcher J, Ewelukwa O, Pendlimari R, et al. Temporal trends in the incidence and natural history of diverticulitis: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2015;110(11):1589.
35. Kåser S, Fankhauser G, Glauser P, Toia D, Maurer CA. Diagnostic value of inflammation markers in predicting perforation in acute sigmoid diverticulitis. World J Surg. 2010;34(11):2717-22.
36. Zielke A, Hasse C, Nies C, Kisker O, Voss M, Sitter H, et al. Prospective evaluation of ultrasonography in acute colonic diverticulitis. J Br Surg. 1997;84(3):385-8.
37. Lamêris W, van Randen A, Bipat S, Bossuyt PM, Boermeester MA, Stoker J. Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: meta-analysis of test accuracy. Eur Radiol. 2008;18(11):2498-511.
38. Hinchey E, Schaal P, Richards G. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. Adv Surg. 1978;12:85-109.
39. Öistämö E, Hjern F, Blomqvist L, Von Heijne A, Abraham-Nordling M. Cancer and diverticulitis of the sigmoid colon. Differentiation with computed tomography versus magnetic resonance imaging: preliminary experiences. Acta Radiol. 2013;54(3):237-41.
40. Rafferty J, Shellito P, Hyman NH, Buie WD. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. Dis Colon Rectum. 2006;49(7):939-44.
41. Stollman N, Smalley W, Hirano I, Adams MA, Dorn SD, Dudley-Brown SL, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the management of acute diverticulitis. Gastroenterology. 2015;149(7):1944-9.
42. Feingold D, Steele SR, Lee S, Kaiser A, Boushey R, Buie WD, et al. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis. Dis Colon Rectum. 2014;57(3):284-94.
43. Ambrosetti P, Chautems R, Soravia C, Peiris-Waser N, Terrier F. Long-term

- outcome of mesocolic and pelvic diverticular abscesses of the left colon: a prospective study of 73 cases. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(4):787-91.
44. Saini S, Mueller PR, Wittenberg J, Butch RJ, Rodkey GV, Welch CE. Percutaneous drainage of diverticular abscess: an adjunct to surgical therapy. *Arch Surg*. 1986;121(4):475-8.
 45. Nagorney DM, Adson MA, Pemberton JH. Sigmoid diverticulitis with perforation and generalized peritonitis. *Dis Colon Rectum*. 1985;28(2):71-5.
 46. Rothenberger DA, Wiltz O. Surgery for complicated diverticulitis. *Surg Clin North Am*. 1993;73(5):975-92.
 47. Woods RJ, Lavery IC, Fazio VW, Jagelman DG, Weakley FL. Internal fistulas in diverticular disease. *Dis Colon Rectum*. 1988;31(8):591-6.
 48. Sai VF, Velayos F, Neuhaus J, Westphalen AC. Colonoscopy after CT diagnosis of diverticulitis to exclude colon cancer: a systematic literature review. *Radiology*. 2012;263(2):383-90.
 49. Binda G, Cuomo R, Laghi A, Nascimbeni R, Serventi A, Bellini D, et al. Practice parameters for the treatment of colonic diverticular disease: Italian Society of Colon and Rectal Surgery (SICCR) guidelines. *Techn Coloproctol*. 2015;19(10):615-26.

ภาวะตับวายเฉียบพลันในโรค ลมแดดที่เกิดจากการใช้กำลังกายหนัก (Acute liver injury in exertional heatstroke)

นพ.วิศรุต มานะศิริสุข

พศ.พญ.รนิตา สุทธิชัยมงคล

บทนำ

ภาวะการเจ็บป่วยจากความร้อน หรือ heat-related illness เป็นกลุ่มภาวะที่ประกอบด้วยอาการรุนแรงน้อยเช่น อ่อนเพลีย ไปจนถึงภาวะที่อันตรายถึงชีวิตคือภาวะโรคลมแดด (heatstroke)

โรคลมแดดสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิดคือกลุ่มที่ไม่ได้เกิดจากการออกกำลังกายหนัก หรือ non-exertional heatstroke และกลุ่มที่เกิดจากการออกกำลังกายหนัก หรือ exertional heatstroke ซึ่งกลไกการเกิดโรค และอาการของทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกัน ซึ่งพบว่าในกลุ่มของ exertion heatstroke จะมีอาการรุนแรงมากกว่า

โรคลมแดดชนิดไม่ได้ออกกำลังเป็นภาวะที่อันตรายถึงชีวิต จากการศึกษาพบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันและ 2 ปีมีค่าสูงถึงร้อยละ 58 และร้อยละ 71 ลำดับ¹ และพบว่าภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญอย่างหนึ่งของภาวะโรคลมแดดนั้นคือภาวะตับอักเสบ รวมไปถึงภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure)² ซึ่งอาจจะมีผลให้

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เสียชีวิตได้ต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้

ผู้ป่วยตัวอย่าง

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 31 ปี อาชีพทหาร ปฏิเสธโรคประจำตัว มาโรงพยาบาลด้วยอาการหมดสติขณะวิ่งมาราธอน 10 กิโลเมตร

แรกรับ อุณหภูมิร่างกาย 38.9 องศาเซลเซียส (วัดอุณหภูมิหลังได้รับการรักษา) และตรวจพบมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ซีมัสสันได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและส่งตัวผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์

ในผู้ป่วยรายนี้เนื่องจากแรกรับมีภาวะไตวายเฉียบพลัน (creatinine 11.6 mg%, BUN 54.0 mg%) และมีภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) ที่รุนแรง (CPK 28,823 IU/L) จึงได้ทำการฟอกไตฉุกเฉิน มีภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation) prothrombin time 30.5 วินาที INR 2.7 และมีเกล็ดเลือดต่ำ (47,000 cell/ul) ร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ผลการทำงานของตับพบว่า AST 7,535 IU/L ALT 6,745 IU/L ALP 155 IU/L total bilirubin 10.34 มก./ดล. direct bilirubin 6.93 มก./ดล. albumin 3.0 ก./ดล. globulin 2.1 ก./ดล. จึงได้ทำ single pass albumin dialysis (SPAD) ร่วมกับทำ continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) ในวันที่ 4 และได้ปรึกษาทีม liver transplantation เพื่อเข้าคิวเร่งด่วน (super urgent list) อย่างไรก็ตามหลังจากการรักษาพบว่าภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation) ไม่ได้ดีขึ้นร่วมกับมีภาวะติดเชื้อรุนแรงในโรงพยาบาล และเสียชีวิตในที่สุด

ระบาดวิทยา

ในปัจจุบันพบว่าสภาวะอากาศร้อนมีความรุนแรงเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จึงพบว่า

ภาวะโรคลมแดด เป็นภาวะที่พบได้บ่อยขึ้น³ จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าในปี 2004-2018 พบการเสียชีวิตจากภาวะโรคลมแดด จำนวน 702 ราย⁴ สำหรับในประเทศไทยพบว่ามีการ heat related illness ในปี 2010-2013 จำนวน 3,963 ราย และมีการเสียชีวิตจำนวน 9 ราย โดยพบว่าภาคเหนือมีการพบภาวะนี้มากที่สุด⁵

โรคลมแดดสามารถพบการอักเสบของตับได้บ่อย แต่การเกิดตับอักเสบรุนแรงจนถึง acute liver failure พบได้ประมาณร้อยละ 5⁶

การแบ่งชนิดของ heatstroke และความเสี่ยงของโรค (classification and risk factor)

1. Exertional heatstroke

เป็นภาวะฉุกเฉินทางการแพทย์ มีสาเหตุเกิดจากการออกกำลังกายหรือใช้แรงอย่างหนัก เช่นนักกีฬา คนใช้แรงงานรวมถึงทหาร โดยจะพบอาการนี้มากขึ้นเมื่ออยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีอุณหภูมิสูง⁷ จากการเก็บข้อมูลในทหารที่เกิดภาวะโรคลมแดด ซึ่งมีกลุ่มประชากรทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักร ญี่ปุ่น รวมถึงประเทศไทย พบว่าการมีค่าดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ที่สูง การดื่มน้ำที่ไม่เพียงพอ น้ำหนักที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 3 ในหนึ่งวัน ความไม่ชินต่ออากาศที่ร้อน หรืออากาศที่ร้อนจัด มีผลต่อการเกิดภาวะนี้^{8,9} ในนักกีฬาพบว่าการกอดต้นจากผู้สอน หรือการใช้สารเสพติดประเภท amphetamine หรือ amphetamine-like สามารถทำให้เกิดภาวะนี้มากขึ้น¹⁰ เนื่องจากภาวะนี้มักพบในผู้ป่วยอายุน้อยและไม่มีโรคประจำตัว จึงทำให้อัตราการเสียชีวิตต่ำกว่าร้อยละ 5¹¹

2. Non-exertional heatstroke

หรือ classic heatstroke เป็นภาวะที่ไม่ได้เกิดจากการออกกำลังกาย แต่ส่วนใหญ่เกิดจากดัชนีความร้อน (heat index) สูงเป็นภาวะที่พบได้มากในผู้ป่วยวัยสูงอายุที่มีการตอบสนองต่อการความร้อนที่ไม่ดี เช่นในผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วย

ตารางที่ 1 ความแตกต่างระหว่าง exertional และ non-exertional heatstroke (ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงที่ 10, 11)

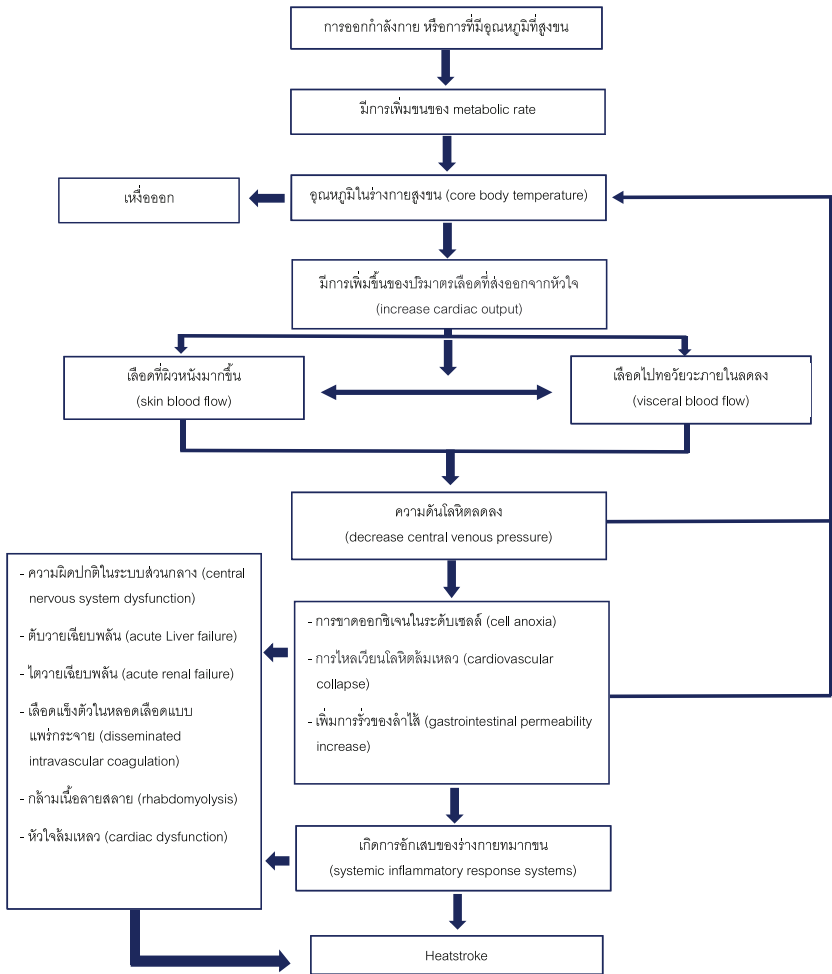
	Exertional Heatstroke	Non-exertional Heatstroke
กลุ่มอายุ	วัยรุ่นหรือวัยกลางคน	วัยเด็กหรือสูงอายุ
ช่วงเวลาที่พบ	พบได้ตลอดทั้งปี	พบในช่วงอากาศร้อนจัด
กิจกรรม	ออกกำลังกายอย่างหนัก	เคลื่อนไหวร่างกายน้อย
สุขภาพ	แข็งแรง	มักพบว่าไม่มีโรคเรื้อรัง
กลไกการเกิดโรค	สร้างความร้อนในร่างกายมากเกินไปจนกลไกการระบายความร้อน (heat-loss mechanisms) ของร่างกายจะทดแทนได้	การดูดซึมความร้อน (absorption) จากสิ่งแวดล้อม และการกระจายความร้อนที่ไม่ดี (poor dissipation)
เหงื่อ	มี	อาจจะไม่มีก็ได้
ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง	พบบ่อย	พบบ่อย
ความผิดปกติของกรดและด่างในร่างกาย	ภาวะกรดเกิน (metabolic acidosis)	ภาวะต่างเกินร่วมกับภาวะกรดเกิน (mixed respiratory alkalosis and metabolic acidosis)
ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis)	พบบ่อย	พบน้อย
การทำงานของตับที่ผิดปกติ	รุนแรง	ไม่รุนแรง
ภาวะไตวาย	พบบ่อย (ร้อยละ 25-30)	พบน้อย (น้อยกว่าร้อยละ 5)
ภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation)	รุนแรง	ไม่รุนแรง
ภาวะการหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome)	พบบ่อย	พบบ่อย
เอนไซม์ครีเอทีนีน ไคเนส (creatinine kinase)	ขึ้นสูงมาก	ขึ้นสูงเล็กน้อย
ระดับแคลเซียมในเลือด (calcium)	ต่ำ	ปกติ
ระดับโพแทสเซียมในเลือด (potassium)	ส่วนใหญ่พบว่าสูง, ต่ำ (ร้อยละ 30)	ปกติ
ระดับฟอสเฟตในเลือด (phosphate)	สูง	ต่ำ

เด็ก ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหลายโรค ผู้ป่วยที่รับประทานยาบางชนิด เช่น ยาขับปัสสาวะ (diuretic) ยาลดภาวะซึมเศร้า (antidepressant) หรือยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม beta blocker เป็นต้น ผู้ป่วยติดเตียง หรืออยู่ในสถานที่ที่แออัด การระบายอากาศไม่ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเกิดคลื่นความร้อนตามฤดูกาลที่สูง จะทำให้พบภาวะนี้ได้มากขึ้น^{12,13} ซึ่งภาวะนี้มีอัตราการตายที่สูงใน 1 เดือนแรกถึงร้อยละ 58¹ โดยความแตกต่างของโรคลมแดด ทั้ง 2 ชนิดแสดงในตารางที่ 1

พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

เมื่ออุณหภูมิในร่างกายสูงขึ้น เนื่องจากการออกกำลังกายหรือการออกแรงที่มากเกินไป ร่างกายจะมีการเพิ่มขึ้นของปริมาตรเลือดที่ส่งออกจากหัวใจ (cardiac output) เพื่อช่วยลดอุณหภูมิในร่างกายลง กลไกการเกิดโรคลมแดดที่สำคัญที่สุดคือเมื่อปริมาตรเลือดที่ส่งออกจากหัวใจ (cardiac output) ไม่เพียงพอที่จะระบายความร้อนในร่างกายได้ทัน จะทำให้อุณหภูมิในร่างกายค่อยๆ สูงขึ้น เกิดการเปลี่ยนจากภาวะที่การระบายความร้อนของร่างกายมากกว่าความร้อนของร่างกายที่เพิ่มขึ้น (compensable thermoregulatory phase) ไปเป็นภาวะที่ความร้อนของร่างกายที่เพิ่มขึ้นมากกว่าการระบายความร้อนของร่างกาย (non-compensable phase) ส่งผลให้เกิด direct cytotoxic effect and inflammatory response โดยกลไกดังกล่าวได้ส่งผลทำให้อุณหภูมิในร่างกายสูงขึ้น เกิดเป็น vicious cycle ส่งผลให้เกิดภาวะอวัยวะในร่างกายล้มเหลว (multiorgan failure) ในที่สุด^{10,11} (รูปที่ 1)

สำหรับกลไกการเกิดดับอักเสบรุนแรงในโรคลมแดดพบว่าเป็นจาก 2 กลไกหลัก คือ เกิดจากความร้อนโดยตรง (direct thermal injury) และเกิดจากการขาดออกซิเจนที่ตับ (hepatic hypoxia) เช่น จากการขาดเลือดไปเลี้ยงที่ตับ (hepatic hypoperfusion), หัวใจล้มเหลว (cardiac failure) หรือภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagula-



รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) การเกิดโรคลมแดด (ตัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10)

tion)¹¹ และมีรายงานการเกิด acute portal vein thrombosis ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของตับวายเฉียบพลันได้¹⁴ จากกลไกดังกล่าวเมื่อเกิดการอักเสบของร่างกายที่มากขึ้น (systemic inflammatory response syndrome) จะทำให้ circulating mes-

senger RNA หลัง cytokine โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Interleukin-1 β ^{15,16} และ high-mobility group box 1 protein (HMGB1) เกิดการกระตุ้นของเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte และ endothelial cell¹⁷ ซึ่งกลไกดังกล่าวคล้ายคลึงกับภาวะการติดเชื้อ จึงเชื่อว่าโรคลมแดดคือภาวะที่อุณหภูมิที่สูงขึ้นทำให้เกิด “systemic inflammatory response leading to a syndrome of multiorgan dysfunction”¹⁰ ภาวะดังกล่าวเมื่อเกิดมากขึ้นจะทำให้เกิดภาวะเลือดไปเลี้ยงที่ลำไส้ไม่เพียงพอ ก่อให้เกิดการขาดเลือดของลำไส้ ส่งผลทำให้เกิด endotoxin และเชื้อโรคเคลื่อนที่เข้ามาในระบบหลอดเลือดได้ง่ายขึ้น เชื้อโรสดังกล่าวจะถูก detoxification ที่ตับ ซึ่งเมื่อเกินความสามารถของตับในการ detoxification จะเกิดเป็น endotoxemia เช่น plasma intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), fecal calprotectin หรือ Interleukin-10 เป็นต้น¹⁸ ซึ่งอาจเป็นตัวบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี¹⁰

การเปลี่ยนแปลงของตับจะเกิดขึ้นภายหลังจากเกิดโรคลมแดดเป็นหลัก วัน¹⁹ โดยการอักเสบของตับจะพบว่ามี centrilobular degeneration and necrosis, hepatic steatosis หรือมี parenchymal damage extensive cholestasis²⁰ ซึ่งการอักเสบดังกล่าวจะส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ AST, LDH โดยจะเพิ่มขึ้นสูงสุดในวันที่ 3 หรือ 4 และจะมีการเพิ่มขึ้นของค่า bilirubin ในวันที่ 2 หรือ 3¹¹ โดยการเพิ่มขึ้นของค่า bilirubin เกิดจากการแตกของเม็ดเลือดแดง รวมถึงเกิดจากการอักเสบของตับ และจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นในอีกหลายวัน รวมถึงยังพบลักษณะของ fatty liver change ซึ่งเกิดจากการที่ mitochondria ของตับไม่สามารถสลายไขมัน (fat) ได้ ภาวะนี้มักพบร่วมกับการอักเสบของตับที่รุนแรง²¹ นอกจากนี้ยังพบภาวะน้ำตาลต่ำหรือสูงผิดปกติในภาวะนี้ได้บ่อย เนื่องจากเมื่อตับอักเสบรุนแรงจะส่งผลทำให้การทำงานของ phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) ผิดปกติไป ส่งผลต่อ gluconeogenic pathway ภายในตับ²²

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าเมื่อมีภาวะฟอสเฟตต่ำในเลือด (hypophos-

phatemia) เป็นการพยากรณ์ว่าจะเกิดภาวะตัววายเฉียบพลันได้^{23,24} แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด²⁵

อาการและอาการแสดง (Clinical presentation)

อาการของโรคลมแดดสามารถแบ่งได้เป็น 3 ระยะ ซึ่งพบได้บ่อยใน exertional heatstroke มากกว่า non-exertional heatstroke โดยมีระยะดังต่อไปนี้

1. Hyperthermic-neurologic acute phase

ระยะนี้เป็นระยะที่เกิดเร็วที่สุด เป็นระยะที่แพทย์ควรรู้จักและต้องให้การรักษาที่เหมาะสมเพื่อลดอัตราการตายและลดภาวะแทรกซ้อนต่อไป โดยในระยะนี้จะพบอุณหภูมิในร่างกายสูงขึ้นร่วมกับมีอาการเหงื่อออกมาก หายใจเร็ว ชีพจรเต้นเร็ว หรือความดันโลหิตต่ำ สับสน มีสีแดงมากขึ้น โดยทั่วไปจะพบอุณหภูมิแกน (core temperature) สูงกว่า 40.5 องศาเซลเซียส อย่างไรก็ตามอาจพบว่าอุณหภูมิในร่างกายอาจไม่สูงได้ซึ่งอาจเกิดจากการวัดอุณหภูมิที่ไม่ถูกต้อง กล่าวคือโดยปกติแนะนำให้วัดอุณหภูมิทางทวารหนัก หากวัดอุณหภูมิที่บริเวณรักแร้หรือทางปากจะทำให้คลาดเคลื่อนได้ อย่างไรก็ตามพึงระลึกเสมอว่าการวัดอุณหภูมิร่างกายได้สูงไม่จำเป็นต้องเป็นโรคลมแดดเท่านั้น มีการเก็บข้อมูลนักวิ่งมาราธอนพบว่าสามารถพบอุณหภูมิร่างกายที่สูงกว่า 40 องศาเซลเซียส ได้โดยที่ไม่มีอาการและการแสดงของโรคลมแดด²⁶ นอกจากนี้ในระยะนี้จะพบอาการและอาการแสดงของระบบประสาทเนื่องจากเป็นอวัยวะที่ไวต่ออุณหภูมิที่สูง โดยอาการในช่วงแรกจะมีอาการพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง ซึม ลับสน เวียนศีรษะ พูดไม่ชัดหรือคลื่นไส้ อาเจียน ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจพบภาวะชักเกร็งได้¹¹

2. Hematologic-enzymatic phase

ระยะนี้จะเกิดขึ้นภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังเกิดภาวะ heatstroke โดยจะพบว่ามีอาการและอาการแสดงของระบบโลหิต เช่น ภาวะเม็ดเลือดขาวสูง (leuko-

cytosis) ไม่ว่าจะเป็ นเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) หรือชนิดลิมโฟไซต์ (lymphocyte) และพบการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) โดยความรุนแรงอาจพบว่าไม่มีอาการไปจนถึงเกิดภาวะเลือดแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation) ทำให้เกิดเสียชีวิตได้¹¹ นอกจากนี้ยังพบภาวะกล้ามเนื้ออักเสบ ตับอักเสบ ไตวายเฉียบพลัน ภาวะการหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome) และ/หรือ หัวใจล้มเหลวเฉียบพลันได้¹⁰ โดยในระย ะนี้การที่มี CPK มากกว่า 1,000 U/L ภาวะกรดเกินในร่าง กาย (metabolic acidosis) และ AST/ALT มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ เป็นค่าบ่งบอกถึงการเกิดภาวะอวัยวะในร่างกายล้มเหลว (multiorgan failure) ในอนาคต²⁷ โดยค่าเฉลี่ยของผลเลือดเป็นดังแสดงในตารางที่ 2²⁸

สำหรับการบาดเจ็บของตับโดยส่วนใหญ่มักพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของการอักเสบของตับในระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe transaminase level) ซึ่งโดยทั่วไปจะไม่พบว่า มีอาการผิดปกติ และสามารถกลับมาเป็นปกติ (reversible) ได้

3. Late renal-hepatic phase

ระยะนี้พบหลังจาก 96 ชั่วโมงไปแล้ว¹⁰ โดยจะพบต่อเมื่ออาการในระยะที่ 2 ไม่ดีขึ้น หากภาวะตับหรือไตวายที่ไม่ดีขึ้นในระยะนี้ บ่งถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

การวินิจฉัย และการวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยภาวะนี้ อาศัยอาการและอาการแสดงเป็นหลัก โดยมี triad คือ อุณหภูมิในร่างกายที่สูง (มักสูงมากกว่า 40.5 องศาเซลเซียส²⁹) มีอาการแสดงของระบบประสาท และมีประวัติการออกแรงอย่างหนักหรือสัมผัสกับอากาศที่ร้อนจัด¹⁰ อย่างไรก็ตามยังมีภาวะที่คล้ายคลึงกับภาวะนี้ได้ เช่น การติดเชื้อระบบประสาทหรือไขสันหลัง การติดเชื้อมาลาเรีย ผลข้างเคียงของยาบางชนิด เช่น โคเคน แอมเฟตตามีน

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยของผลเลือดของผู้ป่วยโรคลมแดด (ตัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 28)

	Median (IQR)
INR	4.2 (3.0-4.6)
AST (U/L)	5,179 (1,784.0-9,897.5)
ALT (U/L)	6,092 (4,259.0-8,811.5)
ALP (U/L)	123.0 (99.0-198.5)
Total bilirubin (มก./ดล.)	12.9 (11.0-25.9)
Creatinine kinase (U/L)	12,346.0 (2,626.0-4,8770.0)
Lactate (มก./ดล.)	8.8 (6.7-13.1)
Creatinine (มก./ดล.)	4.3 (1.4-6.4)

ภาวะทางเมตาบอลิก เช่น thyroid storm, neuroleptic malignant syndrome เป็นต้น รวมไปถึงภาวะที่หมดสติในขณะออกแรงที่อาจเกี่ยวข้องกับระบบหัวใจ เช่น hypertrophic obstructive cardiomyopathy^{11,30}

ข้อสำคัญในการวินิจฉัยภาวะนี้ หากผู้ป่วยมีอาการเข้าได้กับโรคลมแดด จะต้องเริ่มรักษาเสมือนว่าผู้ป่วยเป็นโรคลมแดดไปก่อน เนื่องจากหากไม่ได้รับการรักษาจะทำให้มีโอกาเสียชีวิตได้ หลังจากนั้นหากสามารถแยกโรคลมแดดออกได้ จึงจะไปหาสาเหตุอื่นต่อไปตั้งภาวะข้างต้นที่กล่าวมา¹⁰

การรักษา

ในการรักษาโรคลมแดด สิ่งสำคัญที่สุดคือการรีบลดอุณหภูมิในร่างกาย และการรักษาประคับประคอง โดยสามารถแบ่งการรักษาเป็น 2 ระยะ¹¹

1. Pre-hospital management

1.1 ประเมินผู้ป่วยตามการช่วยชีวิตขั้นพื้นฐานหรือ basic life support และการกู้ชีวิตขั้นสูง หรือ advance cardiovascular life support (ACLS) จุดสำคัญในการรักษาคือทำการวัดอุณหภูมิทางทวารหนัก และการประเมินระดับ

ความรู้สึกตัว ในกรณีที่อาการรุนแรงอาจทำให้หัวใจหยุดเต้นได้ ให้ปฏิบัติตามการรักษาของ ACLS

1.2. การลดอุณหภูมิ ถ้าอุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 40.5 องศาเซลเซียส จะทำให้การพยากรณ์โรคไม่ดี การลดอุณหภูมิให้ลดลงเร็วที่สุดถือเป็นการรักษาหลักของภาวะนี้ ในสมัยก่อนมีความเชื่อว่าการลดอุณหภูมิอย่างรวดเร็วจะกระตุ้นการเกิด vasoconstrictor และเกิดอาการตัวสั่น (shivering) ซึ่งอาจทำให้อุณหภูมิของร่างกายกลับมาสูงขึ้นใหม่ (paradoxical rise in body temperature) ได้ แต่ข้อมูลล่าสุดพบว่าไม่เป็นความจริงแต่อย่างใด³¹ การศึกษาพบว่าถ้าลดอุณหภูมิให้ต่ำกว่า 40 องศาเซลเซียสได้ภายใน 30 นาที จะสัมพันธ์กับอัตราการตายที่ลดลง และถือว่าเป็น golden period ของการรักษาโรคลมแดด³²

a. Ice-water and cold water immersion เป็นวิธีการลดอุณหภูมิที่ดีที่สุด³¹ โดยการใช้น้ำที่อุณหภูมิ 1-3 องศาเซลเซียสสามารถลดอุณหภูมิได้ 0.2 องศาเซลเซียสต่อนาที³³ โดยเป้าหมายที่ต้องการคือการลดอุณหภูมิมากกว่า 0.155 องศาเซลเซียสต่อนาที การใช้วิธีนี้จำเป็นต้องมีอุปกรณ์โดยเฉพาะอ่างสำหรับแช่ตัว ซึ่งอาจไม่สามารถหาได้ในสถานที่เกิดเหตุ

b. วิธีอื่นๆ เช่น Ice pack application, showering the body with water and fanning, fanning the body, wet-towel application, intravenous temperature management จากข้อมูลแนะนำให้ใช้มากกว่า 1 วิธีในการลดอุณหภูมิในร่างกายของผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้วิธีแรกได้ โดยพึงระลึกเสมอว่าการใช้อุปกรณ์จำพวกผ้าเย็น จำเป็นต้องเปลี่ยนทุกๆ 2-3 นาทีต่อครั้ง และต้องเคลื่อนย้ายผู้ป่วยออกจากบริเวณที่ร้อนจัดด้วยเสมอ³¹

โดยในกรณีที่ เป็น non-exertional heatstroke ให้รีบส่งตัวผู้ป่วยไปที่โรงพยาบาลโดยทันที โดยไม่จำเป็นต้องลดอุณหภูมิก่อน แต่หากเป็นภาวะ exertional heatstroke จำเป็นต้องทำการลดอุณหภูมิในร่างกายลงก่อน โดยให้อุณหภูมิในร่างกายต่ำกว่า 39 องศาเซลเซียส^{10,34} ก่อนการส่งตัวผู้ป่วยเข้าโรงพยาบาล หรือ

ใช้หลักการของ “Cool and run”

ในปัจจุบันยังไม่มียาที่ใช้ลดอุณหภูมิของร่างกายอย่างได้ผล การใช้ยาลดไข้ เช่น aspirin, paracetamol ไม่สามารถลด core temperature ได้ และการใช้ยาดังกล่าวอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) และ ตับอักเสบจนถึงขั้นตับวายเฉียบพลันได้¹⁰

3. การให้สารน้ำอย่างเพียงพอ โดยทั่วไปโรคลมแดด การขาดน้ำมักไม่ใช้สาเหตุหลักที่ทำให้อาการรุนแรง แนะนำให้ isotonic saline ทางหลอดเลือดดำในปริมาณ 1-2 ลิตร/ชั่วโมง

4. การคุมอาการชัก หากมีอาการดังกล่าวให้ใช้ benzodiazepine ทางหลอดเลือดดำขนาด 5 มก. จนกว่าจะหยุดชัก โดยขนาดไม่เกิน 20 มก.¹⁰

2. In-hospital management

การรักษาในขั้นตอนนี้ คือ การควบคุมอุณหภูมิให้ core temperature โดยแนะนำการใช้ thermistor probe ใส่เข้าทางทวารหนักให้ลึกประมาณ 20 เซนติเมตร โดยให้อุณหภูมิต่ำกว่า 39 องศาเซลเซียส หรือหากวัดอุณหภูมิทางผิวหนังแนะนำให้อยู่ประมาณ 33 องศาเซลเซียส¹¹ การรักษาอื่นเป็นการรักษาประคับประคองอวัยวะต่างๆ โดยในที่นี้จะกล่าวเฉพาะภาวะตับวายเฉียบพลัน

การรักษาภาวะตับวายเฉียบพลันในโรคลมแดด

ภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) คือการที่มี prothrombin time น้อยกว่าร้อยละ 50 ร่วมกับการมีอาการของ hepatic encephalopathy³⁵ ส่วนในภาวะตับอักเสบรุนแรง (severe acute liver injury) คือการที่มี prothrombin time น้อยกว่าร้อยละ 50 ซึ่งเป็นค่าตั้งแต่แรกรับหรือขณะนอนโรงพยาบาลก็ได้³⁶ ภาวะนี้พบได้ประมาณร้อยละ 5 ของโรคลมแดด แต่หากพบจะสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงขึ้น

จากที่กล่าวเบื้องต้นจะพบว่าการวินิจฉัย acute liver failure เป็นเรื่องที่ยากในภาวะนี้ เนื่องจากการวินิจฉัย hepatic encephalopathy ลำบากเนื่องจากมีหลายภาวะที่ทำให้เกิดได้ ไม่ว่าจะเป็นอาการทางระบบประสาทของโรคลมแดดเองหรือในกรณีของการมี multiorgan failure อื่นๆ เช่น ไตวายเฉียบพลัน เป็นต้น รวมถึงยาในการทำให้ผู้ป่วยสลบขณะใส่เครื่องช่วยหายใจ ในบางครั้งอาจจำเป็นต้องทำการวัด electrical activity โดยการทำ electroencephalogram³⁷ หรือมีการใช้ serum arterial ammonia เพื่อใช้ประเมินเนื่องจากมีข้อมูลที่ว่า serum ammonia ที่สูงมักพบในผู้ป่วยที่เป็น encephalopathy ที่รุนแรงและมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี³⁸ นอกจากนี้การวินิจฉัยโดยใช้การวัดการแข็งตัวของเลือด (coagulogram) ที่ผิดปกติ อาจมีภาวะกวนเช่นภาวะแข็งตัวในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation) เป็นต้น และการให้ freeze frozen plasma ฟิงระวังในภาวะนี้เนื่องจากในภาวะ acute liver failure การใช้ค่า INR เป็นตัวบ่งบอกพยากรณ์โรคที่สำคัญ³⁹ การใช้ดังกล่าวอาจทำให้ประเมินการรักษา เช่น การทำ liver transplant ได้ล่าช้า แนะนำให้ใช้เฉพาะเมื่อจะทำหัตถการหรือกรณีเลือดออกรุนแรงเท่านั้น

การรักษาโดยทั่วไปจะเป็นการรักษาประคับประคอง ควรสังเกตการณ์ในหอผู้ป่วยวิกฤติเนื่องจากในผู้ป่วยที่มีอาการ acute liver failure มักพบว่า multiorgan failure โดยการประเมินการทำงานของตับและการประเมินระดับความรู้สึกร่างกาย การประคับประคองให้สัญญาณชีพอยู่ในระดับที่ปกติ นอกจากนั้นจะมีการรักษาประคับประคองอื่นๆ ดังนี้

1. N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำโดยให้ขนาด 150 มก./กก. ใน 200 มล. ของ 5% glucose solution ให้ภายใน 20 นาที หลังจากนั้นให้ขนาด 50 มก./กก. ใน 500 มล. ของ 5% glucose solution ให้ภายใน 4 ชั่วโมง หลังจากนั้นให้ 100 มก./กก. ใน 1,000 มล. ของ 5% glucose solution ให้ภายใน 16 ชั่วโมง¹⁰

2. ให้ hypertonic saline 3% IV หรือ mannitol ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 0.25-2 ก./กก. ใน 30 นาที ใน 20% solution¹⁰ เพื่อลดภาวะสมองบวม (cerebral edema)

3. การทำ hemoinfiltrate

4. Liver support โดยมีข้อมูลการทำ high-volume plasma exchange ใน non-exertional heatstroke พบว่าได้ประโยชน์⁴⁰ รวมทั้งมีการใช้ The Molecular adsorbent reticulating system (MARS®) ในการศึกษา^{36,41} อย่างไรก็ตามยังไม่มียังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเกี่ยวกับประโยชน์ของการรักษานี้ การใช้ควรพิจารณาเป็นรายๆ ไป

5. Laxative ให้เป็น lactulose 30 มล. ทุก 2 ชั่วโมงจนกว่าจะถ่ายเหลว¹⁰

6. Oral rifaximin ขนาด 400 มก. วันละ 3 ครั้ง¹⁰

7. Glucose monitoring

8. Nutritional support โดยให้โปรตีนในขนาด 1-1.5 ก./กก.³⁹ อย่างไรก็ตามให้ติดตามผล ammonia ที่มากขึ้นโดยเฉพาะหากสูงเกิน 150 ไมโครโมล/ล. จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะสมองบวมได้ ให้ปรับลดปริมาณโปรตีนและติดตามเป็นระยะ^{39,42,43}

ปัจจุบันการทำ liver transplantation ในภาวะโรคคลมแดงยังไม่มีคำแนะนำใน guideline^{10,44-46} โดยการประเมิน liver transplantation ในผู้ป่วย acute liver failure ที่ไม่ได้เกิดจาก paracetamol มีการใช้คะแนนหรือการเจาะเนื้องอับมาประเมินการทำ liver transplantation คือ King collage Criteria for non-paracetamol, Clichy criteria, MELD score, ALFSG prognostic index หรือการทำ liver biopsy เพื่อดู hepatocyte necrosis⁴⁷ ดังแสดงในตารางที่ 3

การพิจารณาในการทำ liver transplant ในแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน แต่โดยส่วนมากจะใช้ King's College Criteria (KCH) for non-paracetamol หรือ Clichy criteria หรือทั้งสอง ซึ่งพบว่าไม่ดีพอในการประเมิน ซึ่งจากการเก็บ

ข้อมูลของ Ichai P และคณะ³⁶ ซึ่งเป็นการรายงานผู้ป่วยโรคลมแดดที่มี acute liver failure จำนวนมากที่สุดถึง 24 รายพบว่า การใช้ King's College Criteria (KCH) for non-paracetamol หรือ Clichy criteria ในการประเมินการทำ liver transplant พบว่าเข้าเกณฑ์ข้อบ่งชี้การทำ liver transplantation ทั้งหมด 9 ราย จากจำนวน 24 ราย และในจำนวนนี้ได้ทำ liver transplantation ทั้งหมดเพียง 4 ราย ส่วน 5 รายที่มีข้อบ่งชี้ในการทำ liver transplant พบว่าการรักษาประคับประคองสามารถทำให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้นได้ ซึ่งสาเหตุอาจเป็นจากการมีภาวะทวนที่ส่งผลต่อเกณฑ์การทำ liver transplantation เช่นการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) จากภาวะอื่นๆ ดังที่กล่าวมาเบื้องต้น หรือ hepatic encephalopathy ซึ่งในภาวะที่เกิดร่วมกับ acute liver failure ยังไม่มีการประเมินได้ที่เหมาะสมสำหรับการเปลี่ยนตับ^{39,50} และพบว่าการให้การรักษาโดยการประคับประคอง

ตารางที่ 3 รายละเอียดข้อบ่งชี้ในการทำ liver transplant (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 47)

	การพยากรณ์โรคที่ไม่ดี หรือต้องการทำ liver transplant
King's College Criteria (KCH) for non-paracetamol	Prothrombin time > 100 seconds (INR > 6.5) or any three of the following: non-A, non-B viral hepatitis, or drug or halothane cause; jaundice to encephalopathy > 7 days; age between 10-40 years; prothrombin time > 50 seconds, bilirubin > 17.4 mg/dL
Clichy criteria	Age < 30 years with clotting factor V < 20% or ang age with clotting factor V < 30% and grade 3 or 4 encephalopathy
MELD score ⁴⁸	> 30.5
ALFSG prognostic index ⁴⁹	Predict transplant-free survival rather than death or need liver transplantation, continuous data
Liver biopsy	Hepatocyte necrosis > 70%

และติดตามค่า prothrombin time โดยหากพบว่าค่า prothrombin time ต่ำกว่า ร้อยละ 10 เป็นเวลาอย่างน้อย 3 วันติดกันหรือไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นของ prothrombin time อาจเป็นข้อบ่งชี้ในการพิจารณาทำ liver transplantation³⁶

จากการทบทวนวรรณกรรม ในฐานข้อมูลของ PubMed โดยใช้ key words : heatstroke AND liver transplantation พบข้อมูลทั้งหมด 15 เอกสาร พบจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 46 ราย โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย exertional heatstroke มีเพียง 2 รายที่เป็น non-exertional heatstroke (ตารางที่ 4) พบว่า 24 คนอาการ ดีขึ้นเองโดยไม่ได้ทำ liver transplantation มี 4 คนที่ไม่ได้ทำ liver transplantation เสียชีวิต ได้ทำ liver transplantation ทั้งหมด 18 คน โดยพบว่า มีผู้ป่วยที่ได้ ทำ liver transplantation แล้วเสียชีวิต 3 ราย รายแรกเสียชีวิตหลังจาก liver transplant 10 วันจากภาวะกล้ามเนื้อลายสลายรุนแรง (severe rhabdomyolysis) และไตวายเฉียบพลันจนเกิดเกล็ดเลือดในร่างกายนิดปกติ⁵¹ รายที่สองพบว่าเกิด chronic graft rejection เสียชีวิตหลังจาก Liver transplantation 11 เดือน⁵² และรายสุดท้ายพบว่าเสียชีวิตจาก chronic graft rejection โดยได้ทำการ re-transplantation ที่เดือนที่ 9 หลังการทำ liver transplantation ครั้งแรก และเสียชีวิตหลัง liver transplantation ครั้งที่ 2 เป็นระยะเวลา 2 เดือน³⁶ จะพบว่า การทำ liver transplantation ไม่ใช่การรักษาที่ดีที่สุดเสมอไป จำเป็นต้องประเมินอวัยวะล้มเหลวอื่นๆ ด้วยเสมอ อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าผู้ป่วยที่ทำ liver transplantation จำนวน 15 คนที่เหลือ สามารถรอดชีวิตได้ และจากข้อมูลพบว่ามี long term survival มากที่สุดคือมากกว่า 4 ปีถึง 2 ราย นอกจากนั้นโดยส่วนใหญ่มี survival ที่มากกว่า 1 ปีทั้งหมด อย่างไรก็ตามคงต้องรอดติดตามข้อมูลระยะยาวกว่านี้ เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มวิจัยมีอายุค่อนข้างน้อยคือต่ำกว่า 30 ปีเป็นส่วนใหญ่

กล่าวโดยสรุปการทำ liver support และ/หรือ liver transplantation ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าผู้ป่วยกลุ่มใดที่เหมาะสมในการทำ การพิจารณาในการทำ ขึ้นกับทีมแพทย์ผู้รักษา ซึ่งจำเป็นต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป

ตารางที่ 4 รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยใน case report และ case series

เอกสารอ้างอิง กิจกรรม	อายุ (ปี)	อุณหภูมิ	Liver transplantation	โรคชีวิต	TB (มก./ดล.)	INR	AST/ALT (U/L)	CK(U/L)	Creatinine (มก./ดล.)	อื่นๆ
52 นิคคอมมานโด	30	20	Liver transplantation ในวันที่ 2 transplantation 11 เดือน	เสียชีวิตจาก chronic graft rejection หลังทำ liver	-	Prothrombin level below 5% Factor V below 5%	5,200/-	5,900 (34,000 หลังทำ Liver transplanta- tion)	8.91 หลังทำ transplanta- tion)	hemodialysis
51 หนักกีฬาฟุตบอล	16	41.8	Liver transplantation ในวันที่ 3	เสียชีวิตจาก Rhabdomyolysis, acute renal failure และ severe electrolyte imbalance หลังทำ Live transplanta- tion 10 วัน	14.3	-	11,400/-	14,500	8.2	hemodialysis
53 ทหารวัง 8 กิโดเมตร	18	39.8	ไม่ได้ทำ	โรคชีวิต	11.1	2.17	1,500/ 3,410	7,328	1.4	-
6 หนักกีฬารักบี้	16	42.0	Living donor liver transplan- tation ในวันที่ 3	โรคชีวิต มากกว่า 1 ปี	-	10.05	7,410/ 6,370	128,800		Hemodiali- tation and NPPV

ตารางที่ 4 (ต่อ) รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยใน case report และ case series

เอกสารอ้างอิง กิจกรรม	อายุ (ปี)	อุณหภูมิ	Liver transplantation	โรคซีดีที	TB (มก./ดล.)	INR	AST/ALT (U/L)	CK(U/L)	Creatinine (มก./ดล.)	อื่นๆ
54 หลังทำขบวนการ (Nonexertional heatstroke)	63	40	ไม่ได้ทำ (แต่เข้า คิว liver transplantation)	เสียชีวิตใน วันที่ 6	7.8	9.48	3,450/ 2,600	2,494	7.7	
55 Ultranatation (62 กิโลเมตร)	40	-	liver transplantation ในวันที่ 3 (total hepatectomy and portocaval shunting)	รอดชีวิตมากกว่า 6 เดือน พบภาวะ acute cellular rejection ในวันที่ 7 หลังทำ liver transplantation แต่หายเป็นปกติ	-	20	4,900/ 6,300	25,650	6.71	hemodialysis
56 หนักกีฬาฟุตบอล	20	40	liver transplan- tation ในวันที่ 6	รอดชีวิตมาก กว่า 1 ปี		9.3 factor V 8%	32/145	72,000	10.1	
28 5 ราย	31.0 (25.5- 35.5)	40.7 (40.6- 42.2)	1 รายได้ทำ Simultaneous Liver-Kidney Transplantation	2 จาก 5 รายเสียชีวิต ผู้ป่วยที่ได้ทำ liver transplata- tion รอดชีวิตมาก กว่า 1 ปี	12.9 (11.0- 25.9)	42 (3.0-4.6)	5,179.0 (1,784.5- 9,897.5)/ 6,092.0 (3,882.- 8,811.5)	12,346.0 (2,626.0- 48,770.0)	4.3 (1.4-6.4)	
57 หลังทำขบวนการ	69	40.3	liver transplantation	รอดชีวิตมาก กว่า 10 เดือน	8.65	> 10	12,688/ 10,857	4329	3.61	

ตารางที่ 4 (ต่อ) รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยใน case report และ case series

เอกสารอ้างอิง กิจกรรม	อายุ (ปี)	อุณหภูมิ	Liver transplantation	โรคชีวิต	TB (มก./ดล.)	INR	AST/ALT (U/L)	CK(U/L)	Creatinine (มก./ดล.)	อื่น ๆ
(nonexertional heatstroke)			ในวันที่ 6							
58 ทหาร	27	-	liver transplantation ในวันที่ 5	โรคชีวิต	-	-	-	-	-	
41 1 รายเป็น นักกีฬาฟุตบอล 2 รายเป็น นักปั่นจักรยาน	20	40.5	liver transplantation ในวันที่ 2	โรคชีวิตมาก กว่า 4 ปี	3.5	8.5	> 15,000/ 16.38	6,706 3	2.82	MARS therapy
	32	41.7,	liver transplantation ในวันที่ 3	โรคชีวิตมาก กว่า 2 ปี	3.4	6.8	7,498/ 5,350	62,186	2.6	
	28	42.2	liver transplantation ในวันที่ 2	โรคชีวิตมาก กว่า 1 ปี	3.3	8.2	13,794/ 9,120	236,769	3.19	MARS therapy
59 พนักงานส่งของ	32	42	liver transplantation ในวันที่ 2	โรคชีวิตมาก กว่า 3 เดือน	9	prothrombin activity 12% Factor V 25.6%	11,000/ 9,000	-	-	-
38 ไม่เข้าเกณฑ์ liver transplan- tation 15/24	26.3 (24.,9 37.0)	40.0 (40.- 41.0)	ไม่ได้ทำ	โรคชีวิตทั้งหมด	-	-	-	-	-	MARS therapy

ตารางที่ 4 (ต่อ) รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยใน case report และ case series

เอกสารอ้างอิง กิจกรรม	อายุ (ปี)	อุณหภูมิ	Liver transplantation	รอดชีวิต	TB (มก./ดล.)	INR	AST/ALT (U/L)	CK(U/L)	Creatinine (มก./ดล.)	อื่น ๆ
36 เข้าเกณฑ์ liver transplantation 9/24	28.2 (26.2- 37.3)	41 (40.0- 42.0)	4 จาก 9 ราย ได้ทำ liver transplantation	3 ใน 4 ราย ที่ทำการ transplantation รอดชีวิตมากกว่า 1 ปี 1 ราย หลัง ทำการ transplantation เสียชีวิตที่ 11 เดือน 5 รายที่ไม่ได้ทำการ transplantation รอด ชีวิตทั้งหมด	12.5 (11.25- 16.75)	PT 69 (55-82)%	5,361 (4,494- 10,077)/-	10,639 (4,116- 65,318)/-	1.9 (1.7- 3.7)	MARS therapy
50 4 ราย เป็นพาหะ	18.27	42.8	2 จาก 4 ราย ได้ทำการ transplantation ในวันที่ 5 และ 8	2 รายที่ทำการ transplantation รอดชีวิตมาก กว่า 2 และ 4 ปี 2 รายที่ไม่ได้ทำ liver transplan- tation พบว่า รอดชีวิต 1 ราย และเสียชีวิตจาก progressive cerebral edema 1 ราย	11.7 (9.1- 15.8)	3.4 (3.2-9.5)	11,143.5 (5,494.3- 16,744.5)/ 9,926.0 (7,383.3- 12,899.8)	71,523.0 (16,995.3- 122,284.3)	7.1 (6.6-7.6)	-

สรุป

Exertional heatstroke เป็นภาวะฉุกเฉินทางการแพทย์ โดยมักพบว่ามี การเกิดภาวะอวัยวะในร่างกายล้มเหลว (multiorgan failure) ได้ อย่างไรก็ตาม พบ acute liver failure ได้ไม่บ่อย แต่หากมีภาวะดังกล่าวจะสัมพันธ์กับการเพิ่ม อัตราการตายได้ การรักษาในปัจจุบันแนะนำให้รักษาประคับประคองเป็นหลัก ส่วน การทำ liver support และ liver transplantation อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่รุนแรง และไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีตัวชี้วัดในการตัดสินใจที่แม่นยำ ในการทำ liver transplantation จำเป็นต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป

References

1. Argaud L, Ferry T, Le Q-H, Marfisi A, Ciorba D, Achache P, et al. Short- and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon, France. *Arch Intern Med.* 2007 Nov 12;167(20):2177-83.
2. Bianchi L, Ohnacker H, Beck K, Zimmerli-Ning M. Liver damage in heatstroke and its regression. A biopsy study. *Hum Pathol.* 1972 Jun;3(2):237-48.
3. Nakamura S, Aruga T. *Epidemiology of Heat Illness.* 2013;56(3):5.
4. Vaidyanathan A, Malilay J, Schramm P, Saha S. Heat-Related Deaths - United States, 2004-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 19;69(24):729-34.
5. Situation of Heat-related Illness in Thailand, and the Proposing of Heat Warning System | OSIR Journal. [cited 2021 Apr 9]; Available from: <http://www.osirjournal.net/index.php/osir/article/view/23>
6. Takahashi K, Chin K, Ogawa K, Kasahara M, Sakaguchi T, Hasegawa S, et al. Living donor liver transplantation with noninvasive ventilation for exertional heat stroke and severe rhabdomyolysis. *Liver Transplantation.* 2005;11(5):570-2.
7. Hosokawa Y, Adams WM, Belval LN, Davis RJ, Huggins RA, Jardine JF, et al. Exertional heat illness incidence and on-site medical team preparedness in warm weather. *Int J Biometeorol.* 2018 Jul;62(7):1147-53.

8. Personal risk factors associated with heat-related illness among new conscripts undergoing basic training in Thailand - PubMed [Internet]. [cited 2021 Apr 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30180213/>
9. Deepreecha K, Buranatreveth S. Factors Associated with Heat Related Illnesses among Soldiers: A Systematic Review. JOURNAL OF THE MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND. 2020 Apr 1;103(4):5.
10. Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke. New England Journal of Medicine. 2019 Jun 20;380(25):2449-59.
11. Leon LR, Bouchama A. Heat stroke. Compr Physiol. 2015 Apr;5(2):611-47.
12. Kravchenko J, Abernethy AP, Fawzy M, Lyerly HK. Minimization of heatwave morbidity and mortality. Am J Prev Med. 2013 Mar;44(3):274-82.
13. Hifumi T, Kondo Y, Shimizu K, Miyake Y. Heat stroke. J Intensive Care [Internet]. 2018 May 22 [cited 2021 Apr 9];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964884/>
14. Scobie BA. Gastrointestinal emergencies with marathon-type running: omental infarction with pancreatitis and liver failure with portal vein thrombosis. N Z Med J. 1998 Jun 12;111(1067):211-2.
15. Helwig BG, Leon LR. Tissue and circulating expression of IL-1 family members following heat stroke. Physiol Genomics. 2011 Oct 6;43(19):1096-104.
16. Geng Y, Ma Q, Liu Y-N, Peng N, Yuan F-F, Li X-G, et al. Heatstroke induces liver injury via IL-1 β and HMGB1-induced pyroptosis. J Hepatol. 2015 Sep;63(3):622-33.
17. Caserta S, Mengozzi M, Kern F, Newbury SF, Ghezzi P, Llewelyn MJ. Severity of Systemic Inflammatory Response Syndrome Affects the Blood Levels of Circulating Inflammatory-Relevant MicroRNAs. Front Immunol. 2017;8:1977.
18. Snipe RMJ, Khoo A, Kitic CM, Gibson PR, Costa RJS. The impact of exertional-heat stress on gastrointestinal integrity, gastrointestinal symptoms, systemic endotoxin and cytokine profile. Eur J Appl Physiol. 2018 Feb;118(2):389-400.
19. Denborough M. Malignant hyperthermia. Lancet. 1998 Oct 3;352(9134):1131-6.
20. Hassanein T, Razack A, Gavalier JS, Van Thiel DH. Heatstroke: its clinical and

- pathological presentation, with particular attention to the liver. *Am J Gastroenterol.* 1992 Oct;87(10):1382-9.
21. Chao TC, Sinniah R, Pakiam JE. Acute heat stroke deaths. *Pathology.* 1981 Jan;13(1):145-56.
 22. Leon LR. Heat stroke and cytokines. *Prog Brain Res.* 2007;162:481-524.
 23. Salathé C, Pellaton C, Carron P-N, Coronado M, Liaudet L. Acute liver failure complicating exertional heat stroke: possible role of hypophosphatemia. *Curr Sports Med Rep.* 2015 Jan;14(1):49-50.
 24. Garcin JM, Bronstein JA, Cremades S, Courbin P, Cointet F. Acute liver failure is frequent during heat stroke. *World J Gastroenterol.* 2008 Jan 7;14(1):158-9.
 25. Castro RRT de, Costa Filho R, Nôbrega ACL da. Fulminant liver failure in a street runner: Effects of heat stroke. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2018 Mar;64(3):208-11.
 26. Maron MB, Wagner JA, Horvath SM. Thermoregulatory responses during competitive marathon running. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1977 Jun;42(6):909-14.
 27. Varghese GM, John G, Thomas K, Abraham OC, Mathai D. Predictors of multi-organ dysfunction in heatstroke. *Emerg Med J.* 2005 Mar;22(3):185-7.
 28. Davis BC, Tillman H, Chung RT, Stravitz RT, Reddy R, Fontana RJ, et al. Heat stroke leading to acute liver injury & failure: A case series from the Acute Liver Failure Study Group. *Liver Int.* 2017 Apr;37(4):509-13.
 29. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med.* 2002 Jun 20;346(25):1978-88.
 30. Aquilina A, Pirota T, Aquilina A. Acute liver failure and hepatic encephalopathy in exertional heat stroke. *BMJ Case Rep.* 2018 Jul 30;2018.
 31. McDermott BP, Casa DJ, Ganio MS, Lopez RM, Yeargin SW, Armstrong LE, et al. Acute whole-body cooling for exercise-induced hyperthermia: a systematic review. *J Athl Train.* 2009 Feb;44(1):84-93.
 32. Casa DJ, Armstrong LE, Kenny GP, O'Connor FG, Huggins RA. Exertional heat stroke: new concepts regarding cause and care. *Curr Sports Med Rep.* 2012 Jun;11(3):115-23.

33. Armstrong LE, Crago AE, Adams R, Roberts WO, Maresh CM. Whole-body cooling of hyperthermic runners: comparison of two field therapies. *Am J Emerg Med.* 1996 Jul;14(4):355-8.
34. Shapiro Y, Seidman DS. Field and clinical observations of exertional heat stroke patients. *Med Sci Sports Exerc.* 1990 Feb;22(1):6-14.
35. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis.* 1970;3:282-98.
36. Ichai P, Laurent-Bellue A, Camus C, Moreau D, Boutonnet M, Saliba F, et al. Liver transplantation in patients with liver failure related to exertional heatstroke. *J Hepatol.* 2019 Mar;70(3):431-9.
37. Stewart J, Särkelä M, Koivusalo A-M, Wennervirta J, Salmi T, Isoniemi H, et al. Frontal electroencephalogram variables are associated with the outcome and stage of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Liver Transplantation.* 2014;20(10):1256-65.
38. Bhatia V, Singh R, Acharya SK. Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut.* 2006 Jan;55(1):98-104.
39. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med.* 2013 Dec 26;369(26):2525-34.
40. Chen K-J, Chen T-H, Sue Y-M, Chen T-J, Cheng C-Y. High-volume plasma exchange in a patient with acute liver failure due to non-exertional heat stroke in a sauna. *J Clin Apher.* 2014 Oct;29(5):281-3.
41. LaMattina JC, Akbar H, Sultan S, Hanish SI, Bruno DA, Hutson WR, et al. Molecular Adsorbent Recirculating System Support Followed by Liver Transplantation for Multiorgan Failure From Heatstroke. *Transplant Proc.* 2018 Dec;50(10):3516-20.
42. Kappus MR. Acute Hepatic Failure and Nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2020 Feb;35(1):30-5.
43. Bischoff SC, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2020 Dec;39(12):3533-62.

44. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016 Feb;64(2):433-85.
45. Millson C, Considine A, Cramp ME, Holt A, Hubscher S, Hutchinson J, et al. Adult liver transplantation: A UK clinical guideline - part 1: pre-operation. Frontline Gastroenterol. 2020;11(5):375-84.
46. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. Hepatology. 2014 Mar;59(3):1144-65.
47. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. The Lancet. 2019 Sep 7;394(10201):869-81.
48. Flamm SL, Yang Y-X, Singh S, Falck-Ytter YT, Flamm SL, Lim JK, et al. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. Gastroenterology. 2017 Feb 1;152(3):644-7.
49. Koch DG, Tillman H, Durkalski V, Lee WM, Reuben A. Development of a Model to Predict Transplant-free Survival of Patients With Acute Liver Failure. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Aug;14(8):1199-1206.e2.
50. Ichai P, Legeai C, Francoz C, Boudjema K, Boillot O, Ducerf C, et al. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. Liver Transpl. 2015 Apr;21(4):512-23.
51. Berger J, Hart J, Millis M, Baker AL. Fulminant hepatic failure from heat stroke requiring liver transplantation. J Clin Gastroenterol. 2000 Jun;30(4):429-31.
52. Sa O'ssy JM, Almanza L, Samuel D, Pats B. [Liver transplantation after exertion-induced heat stroke associated with fulminant liver failure]. Presse Med. 1996 Jun 15;25(21):977-9.
53. Hadad E, Ben-Ari Z, Heled Y, Moran DS, Shani Y, Epstein Y. Liver transplantation in exertional heat stroke: a medical dilemma. Intensive Care Med. 2004 Jul 1;30(7):1474-8.
54. Erarslan E, Yýksel I, Haznedaroglu S. Acute liver failure due to non-exertional

- heatstroke after sauna. *Ann Hepatol.* 2012 Feb;11(1):138-42.
55. Heneghan HM, Nazirawan F, Dorcaratto D, Fiore B, Boylan JF, Maguire D, et al. Extreme heatstroke causing fulminant hepatic failure requiring liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2014 Sep;46(7):2430-2.
 56. Ramanathan M, Pedersen M, Ramsey R, Seetharam A. Diagnostic value of coagulation factor and intracranial pressure monitoring in acute liver failure from heat stroke: case report and review of the literature. *Transplant Proc.* 2015 Apr;47(3):817-9.
 57. Coenen S, Tran K, de Haan J, de Man R. Liver transplantation for non-exertional heat stroke-related acute liver failure. *BMJ Case Rep.* 2017 Oct 4;2017.
 58. Boni B, Amann CA. Exertional Heat Illness Resulting in Acute Liver Failure and Liver Transplantation. *J Spec Oper Med.* 2017;17(3):15-7.
 59. Martínez-Insfran LA, Alconchel F, Ramírez P, Cascales-Campos PA, Carbonell G, Barona L, et al. Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure Due to Heat Stroke: A Case Report. *Transplant Proc.* 2019 Feb;51(1):87-9.
 60. Bi X, Deising A, Frenette C. Acute Liver Failure From Exertional Heatstroke Can Result in Excellent Long-Term Survival With Liver Transplantation. *Hepatology.* 2020 Mar;71(3):1122-3.

บทบาทของยากลุ่ม Neuromodulator ในผู้ป่วย functional dyspepsia Neuromodulators in functional dyspepsia

พว.อัสริยพงศ์ โกฏิกุล
พศ.นพ.นิธิ อินรุ่งโรจน์

บทนำ

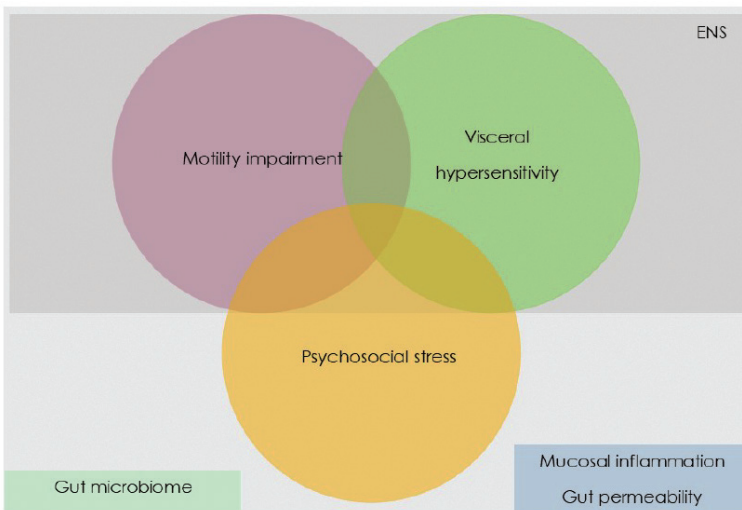
Functional dyspepsia (FD) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ¹ โดย FD ออกเป็น 2 กลุ่มอาการหลักได้แก่ กลุ่ม epigastric pain syndrome (EPS) ซึ่งประกอบไปด้วยอาการปวดจุกบริเวณลิ้นปี่ อาการแสบร้อนใต้ลิ้นปี่ และ กลุ่ม postprandial distress syndrome (PDS) อันประกอบด้วย อาการอึดแน่นหลังมื้ออาหาร อาการอืดเร็ว การศึกษาในประเทศไทยในปี 2554 พบว่าความชุกของโรค FD อยู่ที่ประมาณร้อยละ 60-90 ของผู้ป่วยโรคกระเพาะอาหารที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหาร² แม้ว่า FD จะไม่ส่งผลต่อภาวะทุพพลภาพ หรือเพิ่มอัตราการเสียชีวิต แต่กลับส่งผลด้านลบต่อคุณภาพชีวิตและประสิทธิภาพในการทำงาน^{3,4,5} ยารักษาหลักของ FD ได้แก่ยาลดกรด ซึ่งมียากลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) เป็นยาหลัก แต่จากงานวิจัยในอดีตพบว่าประสิทธิภาพของยาลดกรดกลุ่ม PPI มีเพียงร้อยละ 30-50⁶⁻⁹ นำมาซึ่งการศึกษาใหม่ๆ ที่มีกลไกการทำงานต่างออกไปเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย FD อาทิเช่น prokinetics และ neuromodulators

หน่วยระบบทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

เป็นต้น ยากลุ่ม Neuromodulators คือยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท ผ่านสารสื่อประสาทและตัวรับสัญญาณประสาทที่เชื่อมโยงระหว่างสมองและระบบทางเดินอาหาร ส่งผลต่อการรับรู้อาการปวดทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการในผู้ป่วย FD ได้

กลไกการเกิดโรค functional dyspepsia

เชื่อว่า FD เกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (motility impairment), ความไวต่อการรับรู้ความรู้สึก (visceral hypersensitivity) และภาวะตึงเครียดทางจิตสังคม (psychosocial stress) โดยทั้ง 3 ปัจจัยนี้ มีความสัมพันธ์เกี่ยวเนื่องต่อกัน¹⁰ ดังแสดงในแผนภาพที่ 1 นอกจากนี้ยังมีข้อมูลใหม่ๆ ที่สนับสนุนกลไกการเกิดโรคเพิ่มเติม เช่น การอักเสบของเยื่อบุกระเพาะและลำไส้เล็กส่วนต้น (mucosal



แผนภาพที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ของกลไกการเกิด functional dyspepsia

ENS – enteric nervous system

inflammation) ทำให้ความคงทนของการยึดเกาะระหว่างเซลล์เยื่อบุลดลง นำมาซึ่งการนำกระแสประสาทที่ผิดปกติไป รวมถึงยังกระตุ้นกระบวนการอักเสบ โดยมีสมมติฐานว่าการเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (dysbiosis) ก็เป็นสาเหตุหนึ่งของ FD แบบที่เรียกที่เปลี่ยนแปลงนี้ยังส่งผลให้ระดับสารสื่อประสาทที่สำคัญใน gut-brain axis อันได้แก่ serotonin, dopamine, acetylcholine และ gamma aminobutyric acid ผิดปกติไป นำมาซึ่งการรับรู้อาการปวดที่ไวผิดปกติ อีกทั้งยังส่งผลต่ออารมณ์และพฤติกรรมด้วย

Gut-brain axis

กลุ่มโรค FGIDs มีความเกี่ยวข้องกับภาวะทางจิตประสาท เช่น ภาวะเครียด วิตกกังวล หรือซึมเศร้า ซึ่งเป็นผลจากการทำงานที่ผิดปกติของกระแสประสาทระหว่างระบบทางเดินอาหารกับสมอง ระบบการนำประสาทที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system; CNS), hypothalamus-pituitary axis (HPA), ระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system, ANS) และ ระบบประสาททางเดินอาหาร (enteric nervous system; ENS) ในบทความนี้จะกล่าวถึงส่วนที่เกี่ยวข้องกับ FD เท่านั้น

CNS เป็นตัวหลักที่เชื่อมโยงระบบทางเดินอาหารและสมองเข้าด้วยกัน โดยมีศูนย์สั่งการอยู่ที่สมองส่วนลิมบิก ซึ่งรับสัญญาณประสาทจาก ANS และ ENS มี higher cortical areas เป็นตัวควบคุมการทำงาน ส่วน ANS เองมีเส้นประสาท splanchnic ซึ่งแบ่งการทำงานเป็น 2 ส่วน คือ ส่วน sympathetic, vagal-sacral และส่วน parasympathetic

อาการของผู้ป่วย FGIDs ส่วนหนึ่งเป็นผลจาก visceral pain เชื่อว่าความผิดปกติเกิดขึ้นตั้งแต่ตัวรับความรู้สึกคือ nociceptors ไปจนถึง แนวเส้นประสาท และ corticolimbic pathway โดยปกติตัวรับความรู้สึกจะตอบสนองต่อปัจจัยกระตุ้นทางเคมีและทางกลศาสตร์ เช่น การยืดออก การขยายตัว การขาดเลือด รวม

ไปถึงการติดเชื้อ ปัจจัยดังกล่าวจะกระตุ้นสารนำการอักเสบ ได้แก่ prostaglandins, adenosine triphosphate, histamine, serotonin และ bradykinin หลังจากนั้นจะทำให้ระดับความไวต่ออาการปวดมีมากขึ้นผ่าน transient receptor potential vallinoid (TRPV) receptor 1 และ 4, voltated-gated sodium calcium channels (VGSCs) และ protease-activated receptors (PAR-2) กลไกการเกิด dyspepsia ผ่าน TRPV1 เป็นตัวหลักใน visceral pain hypersensitivity จากการทดลองใน IBS พบว่า ผู้ป่วยมีตัวรับ TRPV 1 สูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 3.5 เท่า¹¹ รวมไปถึงในหนูทดลองพบว่า การให้ยาที่ยับยั้งการทำงานของ TRPV 1 สามารถลดความไวต่ออาการปวดในช่องท้องได้¹² นอกจากนี้ยังพบว่า serine proteases ซึ่งเป็นสารที่เกิดจากการกระตุ้นการทำงานของ TRPV4 และ PAR-2 มีการเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วย FGIDs เช่นกัน ข้อมูลดังกล่าว อาจนำมาซึ่งการรักษาในอนาคต

หลังจากที่ nociceptors รับสัญญาณประสาทเข้ามา จะส่งสัญญาณต่อมาทางเส้นประสาทรับความรู้สึกปวดขาเข้า (afferent pain fibers) และส่งต่อเข้าประสาทไขสันหลัง สมองส่วนกลาง และ cortex ตามลำดับ โดยในกระบวนการนี้จะมีสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องคือ substance P, glutamate, aspartate และ vasoactive intestinal peptides (VIP) หลังจากนั้น cortex จะประมวลผลการรับรู้การปวด และส่งสัญญาณกลับลงมา ผ่านระบบนำสัญญาณ opiodergic, serotonergic และ noradrenergic ส่วนหลังของประสาทไขสันหลัง ยากลุ่ม neuromodulators จึงมุ่งเน้นปรับสารสื่อประสาทและตัวรับสัญญาณประสาทข้างต้น

สารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องใน Gut-brain axis

โดยทั่วไปแล้วการทำงานของระบบประสาทต่างๆ จะถูกเชื่อมเข้าหากันด้วยสารสื่อประสาท ผ่าน neuromuscular junction ซึ่งตัวนำประสาทที่แตกต่างกันจะส่งผลต่อการทำงานของอวัยวะที่แตกต่างกันไปด้วย สารที่ส่งผลต่อ neu-

rotransmitter นี้ถูกเรียกว่า neuromodulators โดยสารดังกล่าวไม่ได้ออกฤทธิ์ที่ ion-channel receptors โดยตรงเพียงอย่างเดียว ยังออกฤทธิ์ร่วมกับสารสื่อประสาทอื่นๆ เพื่อทำหน้าที่กระตุ้นหรือยับยั้งตัวรับประสาทปลายทางได้ด้วย¹³ โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะ neurotransmitter ที่เกี่ยวข้องกับ FGIDs

1. Epinephrine และ norepinephrine

ถูกเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า adrenaline และ noradrenaline ออกฤทธิ์หลักเพิ่มการทำงานของหัวใจ, ส่งผลต่อความดันโลหิต รวมไปถึงระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด ส่วนใหญ่ถูกสร้างและหลั่งออกจากต่อมหมวกไตเมื่อเกิดภาวะตึงเครียดกับร่างกาย แต่บางส่วนถูกสร้างที่ปลายประสาท (nerve terminal) ใน CNS และ ANS ชนิด sympathetic โดยตัวรับมี 2 ชนิดคือ α และ β ซึ่งจะถูกแบ่งย่อยออกเป็นชนิด 1 และ 2 โดยทั้ง epinephrine และ norepinephrine จะถูกยับยั้งการทำงาน ถ้ามีการดูดกลับบริเวณ presynaptic terminals ยาที่ส่งผลกระทบต่อระดับ norepinephrine จะมีผลต่อการลดอาการปวด (analgesic) และภาวะซึมเศร้า

2. Dopamine

เป็นสร้างตั้งต้นของ norepinephrine ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทส่วนใหญ่ในสมอง หากมีความผิดปกติของการนำประสาทที่เกี่ยวข้อง อาจนำไปสู่โรคจิตเภท (schizophrenia) และ พาร์คินสันได้ โดยตัวรับสารสื่อประสาท dopamine มี 2 ชนิดคือ D1 และ D2 ระดับ dopamine ที่สูงเกินไปส่งผลกระทบต่อภาวะทางจิตได้ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระดับ dopamine จึงส่งผลกระทบต่ออาการทางจิต ภาวะซึมเศร้า ความอยากอาหาร และความกระฉับกระเฉง

3. Serotonin

พบได้น้อยในสมอง แต่มีความสำคัญอย่างมากในการนำประสาทระหว่าง

สมองส่วนต่างๆ กับลิมบิก อันได้แต่พฤติกรรม รวมถึงการนอนหลับ ความต้องการทางเพศ และอารมณ์ นอกจากนี้ยังพบในระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system; PNS) serotonin transporter ทำหน้าที่ขับ serotonin ออกจาก synaptic cleft เป็นผลให้ระดับ serotonin สูงขึ้น ซึ่งผลดังกล่าวถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะซึมเศร้า

4. Amino acids

มีความเข้มข้นสูงใน CNS แต่พบหลากหลายตำแหน่งทำให้ไม่สามารถบอกรูปแบบการนำประสาทได้อย่างชัดเจน จากข้อมูลพบว่า กรดอะมิโนที่ออกฤทธิ์กระตุ้น ได้แก่ กรดกลูตามิก, กรดแอสปาร์ติก ส่วนกรดอะมิโนที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง ได้แก่ gamma-aminobutyric acid (GABA) และไกลซีน สารทั้งสองทำให้เกิดภาวะ hyperpolarize บริเวณปลายพมนำประสาท ซึ่งตัว GABA นี้พบได้ทั่วไปในสมอง โดยเฉพาะส่วน higher level ของระบบประสาทส่วนกลาง โดยมีสารตั้งต้นคือ กลูตาเมต โดยผลของ GABA จะไปยับยั้ง presynaptic fibers ยาที่ส่งผลกระทบต่อระดับ GABA อาจช่วยลดอาการวิตกกังวลของผู้ป่วย FD ได้ถึงแม้ยังไม่มียาที่ชัดเจน

5. Neuroactive peptides

เป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโน ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่ากรดอะมิโนที่ทำหน้าที่นำประสาท มีขนาดเล็กกว่าฮอร์โมนหรือโปรตีน ถูกสร้างจาก Golgi complexes หลังจากนั้นจะถูกหลั่งเข้าไปในกระแสเลือด ออกฤทธิ์คล้ายฮอร์โมน จึงเรียกว่า Neuro-hormones ซึ่งจะออกฤทธิ์ได้ยาวนานกว่าสารสื่อประสาททั่วไป กล่าวคือ โดยปกติสารสื่อประสาทจะออกฤทธิ์เพียงเสี้ยววินาที (milliseconds) แต่ neuropeptides จะออกฤทธิ์ตั้งแต่หลายวินาทีจนถึงวัน ข้อมูลของ neuropeptides ยังมีไม่มากนัก แต่สารที่รู้จักกัน ได้แก่ substance P, neurotensin, opioid peptides ยาที่เป็น

ที่รู้จักกันดีคือ มอร์ฟิน ออกฤทธิ์ผ่าน opioidergic receptors ผลของยาจะลดอาการปวด และทำให้เคลิ้มหลับ

การทำงานของ neuropeptides และ neurotransmitters บางส่วน อาจมีฤทธิ์เสริม, ยับยั้งกันเนื่องจากส่วนหนึ่งของสารจะถูกเก็บในถุง (vesicles) และถูกหลั่งออกมาพร้อมกันเมื่อถูกกระตุ้น โดยอาจเกิดที่ presynaptic terminals หรือช่วงที่กำลังหลั่ง neurotransmitter หรือที่ postsynaptic ก็ได้ ตัวอย่างเช่น การกระตุ้น opioid peptides ใน CNS จะทำหน้าที่ยับยั้งการหลั่ง dopamine,

ตารางที่ 1 แสดงกลไกของ neurotransmitter ที่เกี่ยวข้องใน brain-gut axis อ้างอิงจากบทความ central neuromodulators for treating functional GI disorders: a Primer โดย Sobin และคณะ¹⁴

NE – norepinephrine, SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, TCAs – tricyclic antidepressants, SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors, 5HT1 และ 5HT3 – 5-hydroxy-tryptamine class 1 และ 3

Transporter/ Receptor	Action	Stimulation or Inhibition	Drug Class	Clinical Use
Norepinephrine Transporter	Increase NE	Inhibit NE Reuptake	SNRI, TCA	Antidepressant, Analgesic
Dopamine Transporter	Increase dopamine	Inhibit dopamine reuptake	Bupropion, sertraline	Increase activation
Serotonin Transporter	Increase serotonin	Increase serotonin	SSRI, SNRI, TCA	Antidepressant, antianxiety
5HT1	Stimulate 5HT1	Receptor agonist	Buspirone	Antidepressant, improves gastric compliance
5HT3	Inhibit 5HT3	Receptor antagonist	Mirtazapine, olanzapine	Less nausea, diarrhea and pain

norepinephrine และ acetylcholine เป็นต้น

แนวคิดการใช้ neuromodulators ใน FGIDs

1. ผู้ป่วย FGIDs มักมีความวิตกกังวล หรือปัญหาทางจิตร่วมด้วย neuromodulators สามารถลดภาวะเครียด วิตกกังวล รวมถึงอาการในระบบทางเดินอาหารได้^{15,16}

2. ยา neuromodulator สามารถรักษาอาการทางจิตได้ โดยเฉพาะภาวะซึมเศร้า ซึ่งอาจพบในกลุ่มผู้ป่วย FGIDs¹⁷

3. Neuromodulators ช่วยบรรเทาอาการปวดผ่านกลไก down regulation ของการนำประสาทในช่องท้อง (visceral pain)^{18,19}

4. ผลข้างเคียงของยา neuromodulators ช่วยลดอาการของระบบทางเดินอาหารได้เช่น selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs) ช่วยลดอาการท้องผูก โดยทำให้การเคลื่อนไหวของลำไส้เร็วขึ้น ตรงข้ามกับ tricyclic antidepressants (TCAs) ที่ช่วยในกลุ่มอาการถ่ายเหลว เนื่องจากตัวยาลดการเคลื่อนไหวของลำไส้²⁰

5. เชื่อว่าหลังผู้ป่วยได้รับยา neuromodulators ในระยะยาว อาการซึมเศร้าและวิตกกังวลจะกลับมาเป็นปกติ ผ่านการฟื้นฟูเส้นประสาท (re-wire) เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ brain-derived neurotropic factor (BDNF)²¹

กลไกการทำงานของยา แบ่งเป็น 2 ส่วน ได้แก่

1. ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง (central neuromodulators)
2. ออกฤทธิ์เกี่ยวกับการเคลื่อนไหวและความไวต่อการรับความรู้สึกของระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal motility and sensitivity)

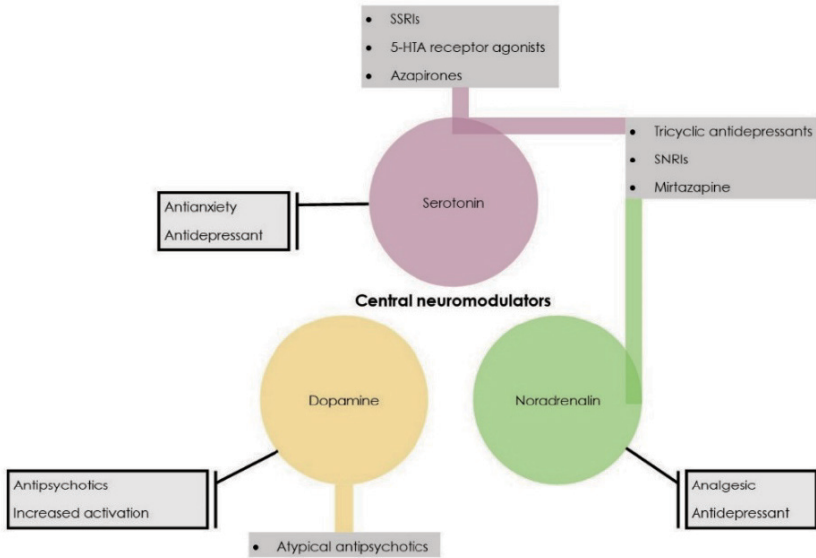
1. การออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง

กลไกของยากลุ่ม antidepressants ขึ้นอยู่กับ monoamines อัน

ประกอบไปด้วยสารนำประสาท serotonin, dopamine และ noradrenalin โดยตัวยาเองจะกระตุ้นการนำประสาทผ่านสารดังกล่าว ส่งผลให้มีการลดลงของ adaptive down-regulation รวมไปถึงลดความไวของตัวนำประสาท (post-synaptic presynaptic transporter) และยับยั้ง presynaptic reuptake ผลข้างเคียงของยา ได้แก่ กระสับกระส่าย นอนไม่หลับ คลื่นไส้อาเจียน และวิตกกังวล นอกจากนี้การกระตุ้น noradrenaline อาจทำให้อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตสูงขึ้นได้ จากข้อมูลของการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยกลุ่ม FD พบว่ามักใช้ขนาดยาที่ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยจิตเวช ซึ่งเป็นเหตุให้ผลข้างเคียงดังกล่าวไม่สูงมากนัก

นอกจากผลต่อระบบประสาทส่วนกลางโดยตรงแล้ว ยากลุ่ม antidepressants เอง ยังออกฤทธิ์บรรเทาอาการปวด ผ่าน brain-gut axis ซึ่งทำให้ความรับรู้ต่ออาการปวดของระบบทางเดินอาหารลดลง โดยเชื่อว่าตัวยาไปปรับเปลี่ยนการทำงานของวงจรรับรู้ความรู้สึกปวดและอารมณ์ของสมอง นอกจากนี้ยังมีผลต่อการนำประสาทความปวดในประสาทไขสันหลังอีกด้วย ซึ่งกลไกนี้ถูกเรียกว่า descending pathways ซึ่งถูกควบคุมโดยสมองส่วน amygdala และ pregenual anterior cingulate cortex แล้วส่งสัญญาณต่อลงมาทางก้านสมอง และประสาทไขสันหลัง ตามลำดับ โดยตัวรับสัญญาณประสาทที่เกี่ยวข้องได้แก่ opioidergic, noradrenergic และ serotonergic ข้อมูลในปัจจุบันพบว่าตัวยา antidepressants เอง ซึ่งทางจิตแพทย์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะกระหายกระเทือนทางจิตใจ และภาวะทางจิตอื่นๆ สามารถลดอาการปวดในผู้ป่วยดังกล่าวที่มีอาการ FGIDs ได้ด้วย จึงสนับสนุนได้ว่ายา antidepressants น่าจะมีประสิทธิภาพลดอาการปวดใน FD ได้

จากข้อมูลของ Perera TD และคณะ พบว่าการใช้ยา antidepressants ในกลุ่มผู้ป่วยซึมเศร้า สามารถกระตุ้นการทำงานของสมอง (brain-derived neurotrophic factor) ซึ่งพบว่ายิ่งใช้ยาเป็นระยะเวลาานาน ยิ่งทำให้ภาวะซึมเศร้าดีขึ้น



แผนภาพที่ 2 แสดง neurotransmitters และ neuromodulators ที่เกี่ยวข้อง

SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors

SNRIs – serotonin noradrenalin reuptake inhibitors

5-HT1A – 5-hydroxytryptamine 1A

จากข้อมูลนี้เองทำให้เชื่อว่า ยา antidepressants อาจช่วยซ่อมแซมการนำประสาทรับความรู้สึกได้ในระยะยาว (re-wire)²²

กลุ่มยาต่างๆ ที่ออกฤทธิ์ปรับสมดุลประสาท โดยเน้นการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง

- Antidepressants
 - o Tricyclic antidepressants (TCAs)

กลไกของยาออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของสารนำประสาท serotonin และ noradrenaline¹⁹ มีผลต่อการลดอาการปวดได้อย่างมีประสิทธิภาพเมื่อเทียบกับยากลุ่มอื่นๆ อย่างไรก็ดีตามเนื่องจากตัวยาคับกับตัวรับ (receptor)

ได้มีประสิทธิภาพมาก เป็นผลให้ผลข้างเคียงของยาสูงตามไปด้วย นอกจากนี้ยังสามารถจับกับตัวรับสัญญาณประสาทอื่นๆ ได้แก่ muscarinic-1 receptors ทำให้เกิดอาการปากแห้ง ท้องผูก ง่วงซึม, α_1 adrenergic receptors ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำตอนเปลี่ยนท่า, histamine 1 (H1) receptors ส่งผลให้น้ำหนักตัวเพิ่ม และยังออกฤทธิ์เล็กน้อยผ่าน sodium channel ทำให้มีความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชัก หรือระดับความรู้สึกตัวลดลงได้ ดังนั้นการเริ่มต้นใช้ยาควรระมัดระวังเป็นอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่มี bundle branch block หรือ prolonged QT intervals นอกจากนี้ตัวยายังมีผลเพิ่มความอยากอาหาร ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น แม้ว่าจะมีผลข้างเคียงสูงแต่ตัวยาก็มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดในกลุ่มผู้ป่วย FD ได้ดี เมื่อเทียบกับ neuromodulators ตัวอื่นๆ^{23,24}

o Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

ตัวยานอกฤทธิ์ยับยั้ง presynaptic 5-HT transporter เป็นผลให้การทำงานของ serotonin มากขึ้น ผลดังกล่าวถูกใช้ในการรักษาภาวะวิตกกังวล ย้ำคิดย้ำทำ ซึ่งพบได้ในกลุ่มผู้ป่วย FGIDs¹⁰ จุดประสงค์หลักของการใช้ยาไม่ได้เน้นลดอาการปวดเป็นหลัก โดยทั่วไปยากลุ่มนี้จะถูกใช้ใน IBS-C มากกว่า เนื่องจากได้ประโยชน์จากผลข้างเคียงของยาคือถ่ายเหลว ในแง่ลดอาการปวดของยากลุ่ม SSRIs มีการศึกษาในกลุ่มทดลองขนาดเล็ก ซึ่งได้รับ sertraline ขนาด 50 มิลลิกรัม²⁵ ดังนั้นหากผู้ป่วย FGIDs ที่มีอาการปวดเป็นอาการเด่น ควรเลือกใช้ TCA หรือ SNSI มากกว่าที่จะเลือก SSRI

ในกรณีต้องการลดโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-drug interaction) ควรเลือกใช้ sertraline, citalopram และ escitalopram มากกว่า fluoxetine ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของไซโตโครม P450 และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานถึง 12 วัน และมีความเสี่ยงที่จะเกิด SSRI discontinuation syndrome ได้²⁶ ด้วยคุณลักษณะของยากลุ่มนี้เอง อาจพิจารณาเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่าจะทานยาไม่สม่ำเสมอ

การใช้ยาในกลุ่มนี้ ควรเริ่มยาในขนาดต่ำ (ครึ่งหนึ่งของขนาดปกติ) เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะกระสับกระส่าย (restlessness) หรือกระตุ้นอาการวิตกกังวลได้ หลังจากผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงยาได้จึงปรับยาเพิ่มเป็นขนาดปกติในสัปดาห์ถัดไป โดยมักจะเห็นประสิทธิผลของยาชัดเจนที่ 3-4 สัปดาห์ ดังนั้นอาจพิจารณาใช้ยากลุ่ม benzodiazepine ชนิดออกฤทธิ์นานชั่วคราวระหว่างรอ SSRI ออกฤทธิ์ หลังจากที่ใช้ SSRI ได้ผลแล้วจึงค่อยๆ ลดยา benzodiazepine ลง

- o Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)

กลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ TCAs โดยยับยั้งการดูดกลับของ serotonin และ noradrenaline แต่การที่ตัวยาจับกับ receptors ได้ไม่ดีเท่า TCAs ทำให้ผลข้างเคียงของยาน้อยกว่า แต่ก็ยังสามารถออกฤทธิ์ระงับปวดได้ ซึ่งตามข้อบ่งชี้แล้ว SNRIs มักได้ผลดีใน somatic pain เช่น diabetic neuropathy, fibromyalgia²⁷⁻²⁹ ในแง่ของ visceral pain นั้นยังมีการศึกษาไม่มากนัก แต่ก็มักถูกใช้แบบ off label ในกลุ่ม FGIDs ที่มีอาการปวดเด่น ซึ่งสามารถใช้ในกรณีที่ผลของ TCA ไม่เป็นที่น่าพอใจ ยาที่เป็นที่รู้จักในกลุ่มนี้คือ duloxetine, milnacipran และ venlafaxine ยาในขนาดสูงสามารถต้านซึมเศร้าได้ด้วยการศึกษา venlafaxine ในกลุ่ม FD พบอาการคลื่นไส้เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย

- o Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant

ตัวยาออกฤทธิ์ผ่าน serotonin และ noradrenaline คนละกลไกกับ TCAs หรือ SNRIs แต่เป็นการยับยั้งการหลั่ง serotonin และ noradrenaline ผ่าน presynaptic α_2 noradrenergic receptors ทำให้การทำงานของ serotonin และ noradrenaline เพิ่มขึ้น ยาถูกใช้ในการรักษาภาวะซึมเศร้า และยังออกฤทธิ์ที่ 5-HT₃ receptors ช่วยลดอาการคลื่นไส้ ถ่ายเหลว รวมไปถึงอาการปวด นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ H₁ และ 5-HT_{2C} ทำให้เพิ่มความอยากอาหาร เพิ่มน้ำหนัก และหลับได้ดีขึ้น ยาในกลุ่มนี้ที่เป็นที่รู้จักคือ mirtazapine ซึ่งพบผลข้างเคียงน้อยกว่า antidepressants กลุ่มอื่นๆ

- 5-hydroxytryptamine 1A receptor agonists

เป็นยา anxiolytics ตัวยาจะกระตุ้นบางส่วนของตัวรับ pre- และ post-synaptic 5-HT_{1A} ส่งผลโดยตรงต่อการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร และเพิ่มการขยายตัวของกระเพาะอาหาร แต่ในแง่อาการปวด ยังไม่มีข้อมูลชัดเจน ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ buspirone ซึ่งเป็น non-benzodiazepine anti-anxiety neuromodulator

- Atypical antipsychotics

ตัวยาออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับสัญญาณ dopamine 2 (D₂) ซึ่งถูกใช้ในการรักษาผู้ป่วยจิตเภท มีฤทธิ์ลดภาวะวิตกกังวล¹³ กลไกของยาใน FD ยังไม่เป็นที่แน่ชัด เชื่อว่ามีผลปรับการทำงานของเส้นประสาทความปวด ทั้งขาขึ้นและขาลงของไขสันหลังส่วน dorsal นอกจากนี้ยังส่งผลต่อการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารอีกด้วย

ตัวยาแบ่งออกเป็น 2 รุ่น คือ

- Conventional antipsychotics เช่น haloperidol
- Atypical antipsychotics เช่น olanzapine, quetiapine

เป็นยา antipsychotics รุ่นที่สอง มี extrapyramidal side effects น้อยกว่า conventional antipsychotics ในแง่ FGIDs มักใช้เป็นยา second line ยกตัวอย่างเช่น quetiapine อาจใช้บรรเทาอาการปวดโดยออกฤทธิ์ที่ผ่าน dopamine 2 และ 5-HT_{1A} receptors นอกจากนี้ยังยับยั้งการดูดกลับของ nor-adrenaline ได้ด้วย

ควรพิจารณาใช้ atypical antipsychotics หลังจากที่ใช้ยาในกลุ่ม TCAs หรือ SNRIs ไม่ได้ผลที่ 4 สัปดาห์ ขนาดยาที่ใช้ได้ผลใน FD ต่ำกว่าที่ใช้ในการรักษาภาวะทางจิต

- Delta ligand agents

ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ $\alpha_2\delta$ subunit ของ voltage-sensitive calcium channels ทำให้มีการลดลงของ excitatory neurotransmitters เช่น

glutamate โดยจะไม่มีผลปรับการนำสัญญาณประสาทที่รับรู้อาการปวด (nociceptive pathway) ผ่านไขสันหลังส่วน dorsal ไปจนถึงสมอง ทาง FDA ให้ใช้ยานี้เป็นยาแก้ปวดและยาลดปวดเส้นประสาท อย่างไรก็ตาม มีการใช้ยาดังกล่าวรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะวิตกกังวลด้วย นอกจากนี้ยังได้ผลดีในกลุ่มผู้ป่วยลำไส้แปรปรวน โดยเชื่อว่าเกี่ยวกับการลดความไวของประสาทส่วนกลางต่อ functional somatic syndromes ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ gabapentin และ pregabalin ซึ่งพบว่า pregabalin สามารถลดอาการปวดได้ดีใน IBS³⁰ ซึ่งทางผู้นิพนธ์ได้ทำการศึกษาแบบสุ่มในกลุ่มผู้ป่วย FD พบว่ามีผลลดอาการปวดชนิด epigastric pain syndrome ได้ดีโดยเห็นผลในสัปดาห์ที่ 4 ของการใช้ยา ผลข้างเคียงของยาที่พบได้บ่อยคือ เวียนศีรษะ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้

2. การออกฤทธิ์เกี่ยวกับการเคลื่อนไหวและความไวต่อการรับรู้ของระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal motility and sensitivity)

- Antidepressants
 - o Tricyclic antidepressants (TCAs)

ตัวยามีผลลดการดูดกลับของ serotonin และ noradrenaline และยังมีผลลดการทำงานของตัวรับ muscarinic ทำให้การเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารลดลง การศึกษาพบว่า ยา amitriptyline, nortriptyline ไม่ส่งผลต่อ gastric emptying rate ส่วน desipramine มีผลให้การเคลื่อนไหวของ orocecal และ whole-gut ช้าลง³¹

ในแง่ของความไวต่อการความรู้สึกของระบบทางเดินอาหาร ยากลุ่ม TCAs มีประสิทธิภาพที่ดีในสัตว์ทดลอง แต่ในคนยังพบว่าไม่มีข้อมูลชัดเจน การศึกษาโดยใช้ amitriptyline ขนาด 50 มิลลิกรัม ในกลุ่มประชากรที่อาการปกติ พบว่าไม่มีผลต่อการลดความไวของหลอดอาหาร รวมไปถึงการขยายตัวของไส้ตรง³²

- o Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)

ผลของยาทำให้ serotonin ออกฤทธิ์ได้มากขึ้นทั้งในระบบประสาท

ส่วนกลางและระบบทางเดินอาหาร โดยการให้ citalopram ทางหลอดเลือดช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร และยับยั้งการขยายตัวของกระเพาะอาหารเพื่อรับอาหาร (accommodation) ส่งผลให้ gastric emptying time เร็วขึ้น นอกจากนี้ตัวยาเองยังกระตุ้นการทำงานของลำไส้เล็กและกวดการทำงานของกระเพาะในการบีบตัวระยะที่ 3 อีกด้วย³³

ในส่วนของความไวต่อการรับรู้ความรู้สึก พบว่า citalopram ไม่ได้ส่งผลต่อการทำงานของหลอดอาหาร³⁴ อย่างไรก็ตาม การให้ citalopram ในประชากรปกติสามารถลดความไวต่อกรด และการขยายตัวของบอลลูนได้³⁵ นอกจากนี้ citalopram แบบฉีดทางหลอดเลือดยังช่วยลดภาวะอิมเร็ว และทำให้รับประทานอาหารได้มากขึ้นอีกด้วย³³

o Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs)

การให้ venlafaxine ในประชากรปกติ พบว่าไม่มีผลต่อ gastric emptying time³⁶ แต่ดูเหมือนว่าจะมีผลต่อ gastric accommodation นอกจากนี้ตัวยายังมีความสามารถในการบรรเทาอาการปวดได้ เช่นอาการปวดบริเวณทวารหนัก แต่ข้อมูลในกลุ่ม FD ยังไม่ชัดเจน

o Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant

Mirtazapine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีใน FD แต่จากข้อมูลพบว่าตัวยาไม่มีผลต่อ gastric accommodation หรือ gastric emptying time เช่นเดียวกับประสิทธิภาพในการลดความไวต่อความรู้สึก³⁷ แม้ว่าจะมีข้อมูลว่า mirtazapine ช่วยทำให้ผู้ป่วยทนต่ออาการอึดแน่นขณะที่มีการขยายตัวของกระเพาะอาหาร แต่ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

• 5-hydroxytryptamine 1A receptor agonists

buspirone ทำให้หลอดอาหารบีบตัวดีขึ้น³⁸ เชื่อว่าผ่านตัวรับ 5-HT_{1A} นอกจากนี้ยังส่งผลต่อการหลั่ง acetylcholine ทำให้กระเพาะอาหารส่วนต้นมีการคลายตัว และลด gastric emptying time ของกระเพาะ ในแง่ของความไวต่อการ

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลยา neuromodulators

<i>Class</i>	<i>Medication</i>	<i>Gut sensitivity</i>	<i>Gut motility</i>	<i>Additional features</i>	<i>Adverse effects</i>
TCAs	Amitriptyline	ลด visceral	GI transit	ลดปวด	ง่วงซึม
	Imipramine	sensitivity*	ช้าลง	ท้องผูก ใช้ใน IBS-D	ปากแห้ง ความดันโลหิตต่ำ Prolonged QT
SSRIs	Citalopram	ไม่มีข้อมูล	เพิ่ม propulsive	ท้องเสีย	กระสับกระส่าย
	Fluoxetine	ชัดเจน	motility ของ	ใช้ใน IBS-C	นอนไม่หลับ
	Sertraline		กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็ก		ปวดศีรษะ
SNRIs	Duloxetine	ไม่มีข้อมูล	GI transit	ลดปวด	คลื่นไส้,
<i>Venlafaxine</i>		ชัดเจน	ช้าลง	fibromyalgia	เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย
<i>NA and specific serotonergic antidepressants</i>	Mirtazapine	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	ใช้รักษา	ง่วงนอน
		ชัดเจน	ชัดเจน	gastroparesis หรือ early satiety in FD	ปวดศีรษะ น้ำหนักเพิ่ม
<i>Azapirones</i>	Buspirone	ไม่มีข้อมูล	เพิ่มการเคลื่อนไหว	antianxiety	ง่วงนอน
		ชัดเจน	ตัวของหลอด อาหาร, เพิ่ม gastric accommodation		ปวดศีรษะ
<i>Atypical antipsychotics</i>	Olanzapine	ลด gastric	ไม่มีข้อมูล	ลดปวดใน FD*	ง่วงนอน
	Quetiapine	sensitivity	ชัดเจน		น้ำหนักเพิ่ม
<i>Delta ligand agents</i>	Gabapentin	ลด rectal	ไม่มีข้อมูล	Antianxiety	ง่วงนอน
	Pregabalin	distension sensitivity	ชัดเจน	ลดปวด fibromyalgia	ปวดศีรษะ น้ำหนักเพิ่ม

*ยังมีข้อมูลสนับสนุนไม่มากนัก คุณภาพข้อมูลยังไม่ดีพอที่จะสรุป

; TCAs – tricyclic antidepressants, SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors, SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, NA – noreadrenaline, IBS-C – irritable bowel syndrome with constipation, IBS-D irritable bowel syndrome with diarrhea, FD – functional dyspepsia

รับความรู้สึกนั้น ยังไม่มีข้อมูลสำหรับยากลุ่มนี้

- Atypical antipsychotics

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการอัมพาตของกระเพาะอาหาร (gastroparesis) ร่วมกับ FD ยากลุ่ม atypical antipsychotics มีผลต่อ gastric emptying time ยา levosulpiride สามารถลดความไวต่อการขยายตัวของกระเพาะใน FD ได้³⁹

- Delta ligand agents

ยังไม่มีข้อมูลใน FD โดยตรง แต่ใน IBS พบว่ายาสามารถระดับความไวต่อการขยายตัวของไส้ตรงได้

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย

- คลื่นไส้ และอาเจียน

มักพบใน atypical antipsychotics รุ่นใหม่ๆ เช่น aripiprazole, lurasidone หากพบอาการดังกล่าวอาจพิจารณาเปลี่ยนเป็นยา quetiapine หรือ olanzapine แทน นอกจากนี้อาการคลื่นไส้อาเจียนอาจพบใน bupropion ซึ่งเป็นยาต้านซึมเศร้าได้ด้วย ส่วนยาที่พบผลข้างเคียงดังกล่าวไปบ่อยที่สุดคือ SSRIs และ SNRIs จึงแนะนำให้รับประทานยาพร้อมอาหาร

- การเปลี่ยนแปลงการทำงานของลำไส้

มักพบใน SSRIs ซึ่งทำให้เกิดอาการถ่ายเหลว และ TCAs ทำให้เกิดอาการท้องผูกได้

- Bipolar disorder

ในผู้ป่วยซึมเศร้าบางรายอาจมี bipolar ร่วมด้วย หลังจากที่ใช้ central neuromodulators จะกระตุ้นวงจร mania มีผลให้อาการกำเริบ ซึ่งมักเกิดฉับพลันในสัปดาห์แรกๆ หลังเริ่มยา พบได้บ่อยหากผู้ป่วยได้รับยา SSRIs หรือ SNRI ขนาดสูง หากมีอาการดังกล่าวให้หยุดยาที่สงสัยทันที และส่งปรึกษาจิตแพทย์

- ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

SSRIs จะยับยั้งการ reuptake ของ serotonin บริเวณเกล็ดเลือด ส่งผลต่อการเกาะตัวกันของเกล็ดเลือด จึงเพิ่มโอกาสเกิดเลือดออกในทางเดินอาหารได้ โดยข้อมูลจากงานวิจัย Loke⁴⁰ พบว่า SSRIs เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร 2.36 เท่า และหากใช้ร่วมกับ NSAIDs จะเพิ่มความเสี่ยงเป็น 6.33 เท่า ดังนั้นการใช้ NSAIDs จึงควรหลีกเลี่ยงหากผู้ป่วยได้รับ SSRIs หรือหากมีความจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรพิจารณาให้ proton pump inhibitors เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร

- Serotonin syndrome

ควรสงสัยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีไข้ กล้ามเนื้อเกร็งตัว สั่น ลับสน ชีพจรเร็ว ชัก หรือม่านตาขยาย มักเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มระดับ serotonin ตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป หรือชนิดเดียวในขนาดสูง มักพบบ่อยในยาในกลุ่ม SSRIs มากกว่า TCAs โดยมักเกิดในช่วงแรกที่ได้รับยา หรือมีการปรับลดยาที่ส่งผลให้ระดับ serotonin เปลี่ยนแปลง ยาที่ควรระวังในการใช้ร่วมกันคือ triptans, tramadol, ondansetron และ linezolid หากมีอาการดังกล่าวให้พิจารณาหยุดยาทุกตัวที่ส่งผลต่อระดับ serotonin ทันที

- พิษต่อตับ

โดยทั่วไปแล้ว central neuromodulators มีผลต่อตับค่อนข้างน้อย ยกเว้นในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งระยะท้าย อาจทำให้ระดับความรู้อัลบูมินลดลง นอกจากนี้ยังมียาบางชนิด เช่น duloxetine ที่อาจทำให้เกิดภาวะตับอักเสบได้

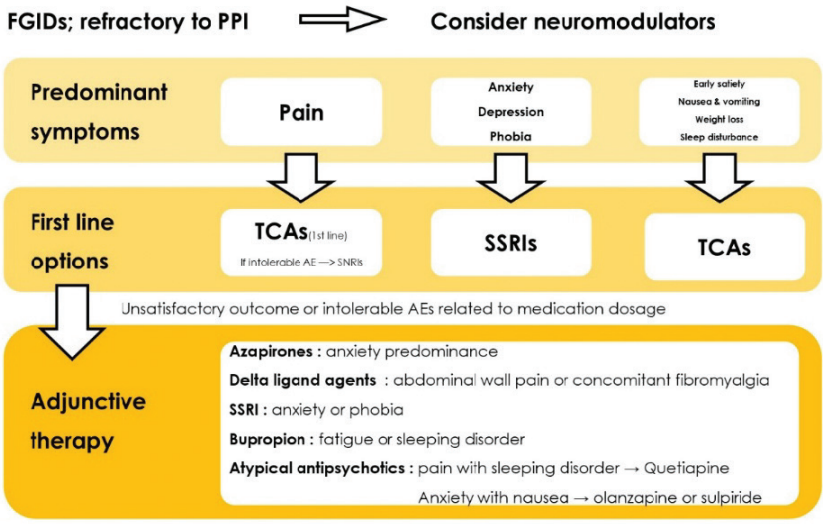
- อ่อนเพลีย
- ความต้องการทางเพศลดลง

แนวทางในการเลือกในยาในกลุ่ม neuromodulators ในกลุ่มผู้ป่วย FGIDs

ผู้ป่วย FGIDs ควรได้รับการประเมินภาวะทางจิตด้วยแบบสอบถาม เช่น Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) เพื่อประเมินว่าการใช้ยาก

กลุ่ม neuromodulator จะได้ประโยชน์มากขึ้นเพียงใด นอกจากนี้ควรดูอาการร่วม เช่น ปัญหาการขยับถ่ายและคลื่นไส้

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการชัดเจนทั้งเรื่องร้าว ควรประเมินลักษณะการปวด เช่น epigastric pain, epigastric burning และแยกโรคที่อาจต้องหาสาเหตุเพิ่มเติม เช่น ปวดแบบ biliary โดยกลุ่มผู้ป่วย FD ตามคำแนะนำของ American gastroenterology association หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองหรือตอบสนองเล็กน้อย ต่อยาลดกรดกลุ่ม PPI ควรพิจารณาในกลุ่ม TCAs หรือ prokinetics สำหรับ neuromodulators ยาที่ควรเลือกใช้เป็นกลุ่มแรก คือ TCAs ดังแผนภาพที่ 3 ซึ่งควรเริ่มในขนาดต่ำหรือปานกลางก่อน เช่น amitriptyline 10-25 มิลลิกรัมก่อนนอน เพื่อประเมินผลข้างเคียงของยาที่ผู้ป่วยได้รับ รวมถึงประเมินภาวะวิตกกังวลหลังได้



แผนภาพที่ 3 แสดงแนวทางการใช้ neuromodulators ในผู้ป่วย functional dyspepsia; TCAs – tricyclic antidepressants, SSRIs – selective serotonin reuptake inhibitors, SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, FGID – functional gastrointestinal disorders, AE – adverse events

รักษาด้วย หลังจากนั้นจึงค่อยๆ ปรับเพิ่มยาให้อยู่ในขนาด 25-75 มิลลิกรัมต่อวันในระยะเวลา 4-6 สัปดาห์ หากผู้ป่วยทนผลข้างเคียงของยาได้ จึงปรับเพิ่มเป็น 100-150 มิลลิกรัมต่อวันในที่สุด ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยเป็นผลจาก anticholinergic และ anti-histamine โดยเฉพาะยา amitriptyline และ imipramine ซึ่งเป็น tertiary amine TCAs โดยอาการที่ควรประเมินเมื่อให้ยากลุ่มนี้กับผู้ป่วย ได้แก่ ง่วงนอน ปากแห้ง ใจสั่น ท้องผูก

ยาในกลุ่ม SNRIs ไม่ได้มีประสิทธิภาพในการลดปวดได้ดีไปกว่า TCAs แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่าทั้ง anticholinergic และ anti-histamine จึงอาจพิจารณาใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทนผลข้างเคียงจาก TCAs ไม่ไหว ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยของยา SNRIs คือ อาการคลื่นไส้ การเริ่มยาในขนาดต่ำจะช่วยลดอาการดังกล่าวได้ นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ ใจสั่น เหงื่อออก การมองเห็นผิดปกติ ที่ควรได้รับการประเมินระหว่างติดตามอาการ หากต้องการประสิทธิภาพในการลดปวดต้องใช้ยาในขนาดสูงเพื่อให้ถึงระดับที่ norepinephrine ออกฤทธิ์ เช่น venlafaxine 225 มิลลิกรัมต่อวัน ยาในกลุ่มเดียวกันที่อาจใช้ในขนาดต่ำกว่าเพื่อให้ norepinephrine ถึงระดับคือ duloxetine

ยาที่อาจได้ประโยชน์ในการระงับปวดคือ Delta ligand agents เช่น gabapentin, pregabalin เนื่องจากมีข้อมูลสนับสนุนว่าช่วยลด visceral hypersensitivity และทางทฤษฎีเชื่อว่าลดอาการปวดของผนังช่องท้องได้ด้วย เนื่องจากมีข้อมูลว่าลดอาการปวดในผู้ป่วยหลังผ่าตัดได้ดี นอกจากนี้ pregabalin ยังช่วยปรับสมดุลการทำงานของระบบประสาทและสมอง โดยภาพรังสีสมองแสดงให้เห็นว่า มีการลดลงของระดับ glutamate ในสมองส่วน insula หลังได้รับ pregabalin โดยมักเห็นผลในช่วง 1 เดือนหลังเริ่มยา

กลุ่ม FD ที่มี postprandial distress syndrome การใช้ buspirone ซึ่งเป็น 5-HT_{1A} agonism ดูเหมือนว่าจะได้ประโยชน์ เนื่องจากช่วยเพิ่มการขยายตัวของกระเพาะอาหารส่วน fundus ข้อมูลพบว่าหลังจากผู้ป่วย FD ได้รับ buspirone

4 สัปดาห์ อาการอึดเร็ว หรืออืดแน่นหลังมื้ออาหาร ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ยาอีกกลุ่มที่อาจเป็นทางเลือกในกลุ่มผู้ป่วย PDS คือ mirtazapine นอกจากช่วยลดอาการซึมเศร้าแล้ว พบว่ายังช่วยบรรเทาอาการอึดเร็ว ทานได้น้อย หลังได้รับยาในขนาด 15 มิลลิกรัมต่อวันนาน 8 สัปดาห์

unสรุป

Functional dyspepsia มีกลไกการเกิดโรคที่หลากหลาย หนึ่งในนั้นคือ gut-brain interaction ที่ผิดปกติไป ยาในกลุ่ม neuromodulator มุ่งเน้นปรับการทำงานของวงจรประสาทระหว่างสมองและระบบทางเดินอาหาร ซึ่งยาที่มีข้อมูลว่าสามารถบรรเทาอาการปวดได้คือ TCAs อย่างไรก็ตามเนื่องจากผลข้างเคียงยาที่พบได้บ่อย ทำให้มีการใช้ยาทางเลือกอื่นๆ เช่น SNRIs สำหรับยากกลุ่ม SSRI อาจพิจารณาให้ควบคุมโดยหวังผลลดความวิตกกังวลซึ่งมักพบร่วมใน FD นอกจากนี้เมื่อพิจารณาถึงกลไกออกฤทธิ์ของยากับชนิดของ FD แล้ว ยาที่อาจใช้ได้ผลดีใน PDS คือ buspirone และ mirtazapine ส่วนกลุ่ม EPS คือ delta ligand agents และ atypical antipsychotics อาจพิจารณาใช้ยา 2 กลุ่มเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพซึ่งกันและกัน และต้องให้เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6-12 เดือนเพื่อป้องกันอาการกลับมามีอาการซ้ำ ข้อมูลประสิทธิภาพของยายังจำเป็นต้องได้รับการศึกษาด้วยงานวิจัยที่มีคุณภาพอีกมาก เพื่อเพิ่มทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย FD ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049-57.
2. Kachintorn U. Epidemiology, approach and management of functional dyspepsia in Thailand. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26 Suppl 3:32-4.
3. Mahadeva S, Yadav H, Rampal S, Everett SM, Goh KL. Ethnic variation, epidemiological factors and quality of life impairment associated with dyspepsia

- in urban Malaysia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(10):1141-51.
4. Mahadeva S, Yadav H, Rampal S, Goh KL. Risk factors associated with dyspepsia in a rural Asian population and its impact on quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(4):904-12.
 5. Lacy BE, Everhart K, Crowell MD. Functional Dyspepsia: Clinical Symptoms, Psychological Findings, and GCSI Scores. *Dig Dis Sci.* 2019;64(5):1281-7.
 6. Talley NJ, Lauritsen K. The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies. *Gut.* 2002;50 Suppl 4:iv36-41.
 7. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Racz I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(10):2465-73.
 8. Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, Inamori M, Furuta T, Masuyama H, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(7):729-40.
 9. Puasripun S, Thinrungrroj N, Pinyopornpanish K, Kijdamrongthum P, Leerapun A, Chitapanarux T, et al. Efficacy and Safety of Clidinium/Chlordiazepoxide as an Add-on Therapy in Functional Dyspepsia: A Randomized, Controlled, Trial. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(2):259-66.
 10. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Tornblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1140-71 e1.
 11. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut.* 2008;57(7):923-9.
 12. Gunthorpe MJ, Szallasi A. Peripheral TRPV1 receptors as targets for drug development: new molecules and mechanisms. *Curr Pharm Des.* 2008;14(1):32-41.
 13. Stahl S. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical*

- Applications. New York: Cambridge Press, 2008. 2008.
14. Sobin WH, Heinrich TW, Drossman DA. Central Neuromodulators for Treating Functional GI Disorders: A Primer. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):693-702.
 15. Creed F. How do SSRIs help patients with irritable bowel syndrome? *Gut.* 2006;55(8):1065-7.
 16. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, et al. Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016.
 17. Clouse RE, Lustman PJ. Use of psychopharmacological agents for functional gastrointestinal disorders. *Gut.* 2005;54(9):1332-41.
 18. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med.* 2011;62:381-96.
 19. Tornblom H, Drossman DA. Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(4):455-67.
 20. Pae CU. Low-dose mirtazapine may be successful treatment option for severe nausea and vomiting. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(6):1143-5.
 21. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(8):1169-80.
 22. Perera TD, Park S, Nemirovskaya Y. Cognitive role of neurogenesis in depression and antidepressant treatment. *Neuroscientist.* 2008;14(4):326-38.
 23. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazan AE, Bouras EP, Howden CW, et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology.* 2015;149(2):340-9 e2.
 24. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;96(6):399-409.
 25. Varia I, Logue E, O'Connor C, Newby K, Wagner HR, Davenport C, et al. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J.* 2000;140(3):367-72.

26. Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics*. 2005;46(5):464-94.
27. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):663-72.
28. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(1):CD007115.
29. Hauser W, Urrutia G, Tort S, Uceyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD010292.
30. Gale JD, Houghton LA. Alpha 2 Delta (alpha(2)delta) Ligands, Gabapentin and Pregabalin: What is the Evidence for Potential Use of These Ligands in Irritable Bowel Syndrome. *Front Pharmacol*. 2011;2:28.
31. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressants on whole gut and oro-caecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8(2):159-66.
32. Choung RS, Cremonini F, Thapa P, Zinsmeister AR, Talley NJ. The effect of short-term, low-dose tricyclic and tetracyclic antidepressant treatment on satiation, postnutrient load gastrointestinal symptoms and gastric emptying: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(3):220-7.
33. Janssen P, Van Oudenhove L, Casteels C, Vos R, Verbeke K, Tack J. The effects of acute citalopram dosing on gastric motor function and nutrient tolerance in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(3):395-402.
34. Boeckxstaens V. Effects of serotonin agonists buspirone and citalopram on multimodal esophageal stimulation in healthy volunteers. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013.
35. Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(3):365-

70.

36. Chial HJ, Camilleri M, Ferber I, Delgado-Aros S, Burton D, McKinzie S, et al. Effects of venlafaxine, buspirone, and placebo on colonic sensorimotor functions in healthy humans. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(3):211-8.
37. Carbone F, Vanuytsel T, Tack J. The effect of mirtazapine on gastric accommodation, gastric sensitivity to distention, and nutrient tolerance in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(12).
38. Di Stefano M, Papathanasopoulos A, Blondeau K, Vos R, Boecxstaens V, Farre R, et al. Effect of buspirone, a 5-HT_{1A} receptor agonist, on esophageal motility in healthy volunteers. *Dis Esophagus*. 2012;25(5):470-6.
39. Distrutti E, Fiorucci S, Hauer SK, Pensi MO, Vanasia M, Morelli A. Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(3):613-22.
40. Loke YK, Trivedi AN, Singh S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(1):31-40.

การกลายพันธุ์ของยีน ATP8B1, ABCB4, และ ABCB11 กับการแสดงออกของโรคตับคั่งน้ำดี (ATP8B1, ABCB4, and ABCB11 genes mutation and expression of cholestatic liver diseases)

อ.วสุวิธ วันไชยธนวงศ์
พศ.พญ.อภิญญา สิริพันธ์

บทนำ

ATP8B1, ABCB4 และ ABCB11 เป็นยีนที่ควบคุมการสร้างโปรตีน transporter ที่ทำหน้าที่ในการขนส่งกรดน้ำดี (bile acid) และองค์ประกอบอื่นของน้ำดี การเกิดความผิดปกติของยีนเหล่านี้ทำให้ transporter มีจำนวนลดลง หรือมีการทำงานที่ลดลง ก่อให้เกิดโรคตับคั่งน้ำดีชนิดต่างๆ ปัจจุบันเทคโนโลยีในการตรวจความผิดปกติของสารพันธุกรรมได้พัฒนาไปอย่างมาก ทำให้ตรวจพบว่าโรคตับคั่งน้ำดีหลายชนิดมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของยีนทั้งสามนี้

พยาธิสรีรวิทยาของการไหลเวียนน้ำดี

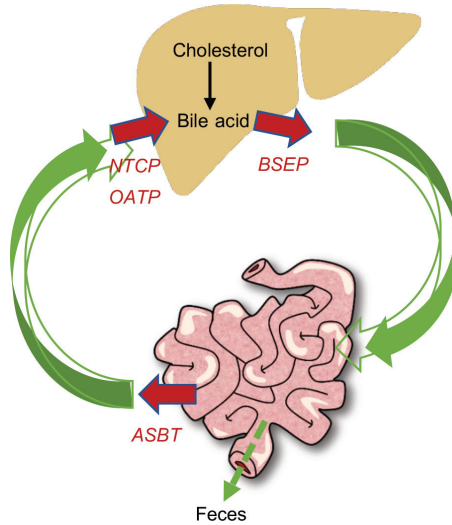
กรดน้ำดี ถูกสร้างมาจากเซลล์ตับ (hepatocyte) โดยมีสารตั้งต้นเป็น

หน่วยโรครบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

คลอเลสเทอรอล และถูกขับออกจากเซลล์ตับลงสู่ bile canaliculi เมื่อกรดน้ำดี รวมตัวกับน้ำ สารอิเล็กโทรไลต์ และสารอินทรีย์อื่นๆ ได้แก่ โพลีฟอสฟอไรด์ ซึ่งส่วนใหญ่คือ phosphatidylcholine คลอเลสเทอรอล โปรีติน และบิลิรูบิน จะกลายเป็นน้ำดี จากนั้นน้ำดีจะถูกลำเลียงสู่ท่อน้ำดี ถุงน้ำดี และลงสู่ลำไส้เล็ก กรดน้ำดี ปฐมภูมิจะถูกดูดซึมกลับที่ลำไส้เล็กเป็นส่วนใหญ่ มีส่วนน้อยที่ลงมาสู่ลำไส้ใหญ่ ซึ่งจะถูก deconjugation โดยจุลินทรีย์กลายเป็นกรดน้ำดีทุติยภูมิและถูกดูดซึมกลับ มีกรดน้ำดีเพียงร้อยละ 3-5 ที่ไม่ถูกดูดกลับและถูกขับออกมากับอุจจาระ² ทั้งกรดน้ำดีชนิดปฐมภูมิและทุติยภูมิที่ถูกดูดกลับจากลำไส้จะเข้าสู่ระบบพอร์ทัล และถูกลำเลียงเข้าเซลล์ตับอีกครั้ง เรียกกระบวนการหมุนเวียนของกรดน้ำดีระหว่างตับและลำไส้ว่า “enterohepatic circulation” ดังแสดงในรูปที่ 1 หากเกิดความผิดปกติของการสร้างกรดน้ำดีในตับ การขับออกของกรดน้ำดีรวมถึงองค์ประกอบอื่นๆ ของน้ำดีลงสู่ bile canaliculi และการอุดตันของท่อทางเดินน้ำดี จะทำให้การไหลเวียนของน้ำดีลดลง ก่อให้เกิดภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis)¹

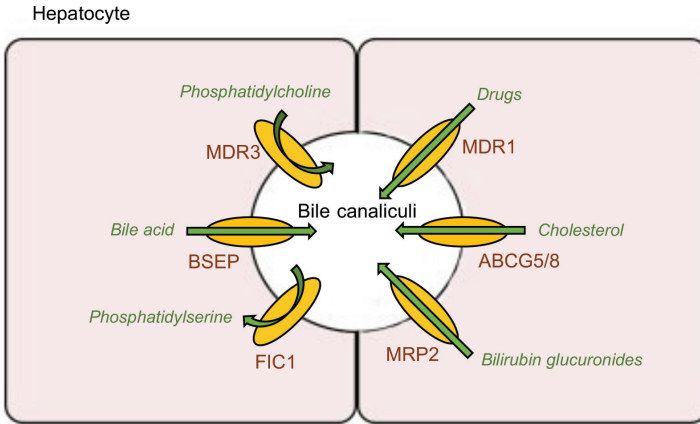
บริเวณ canalicular membrane ของเซลล์ตับจะมีโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น transporter คอยลำเลียงสารต่างๆ เข้าและออกเซลล์ตับเพื่อให้เกิดการไหลเวียนของน้ำดีและสร้างสมดุลของ canalicular membrane³ ดังแสดงในรูปที่ 2 เมื่อเกิดความผิดปกติของ transporter เหล่านี้จะก่อให้เกิดภาวะน้ำดีคั่ง transporter ที่มีการศึกษาอย่างมาก ได้แก่ familial intrahepatic cholestasis 1 (FIC1), bile salt export pump (BSEP) และ multidrug resistance protein 3 (MDR3) สำหรับ FIC1 เป็น transporter ที่อาศัยพลังงาน มีคุณสมบัติ flippase activity คือสามารถเคลื่อนย้าย phosphatidylserine จาก outer membrane สู่ inner membrane ได้ ทั้งนี้เพื่อคงความสมดุลการกระจายตัวของไขมันระหว่าง outer และ inner membrane ของ canalicular membrane ทำให้การทำงานของ transporter อื่นๆ เป็นไปอย่างปกติ⁴ ซึ่ง FIC1 ถูกควบคุมการสร้างโดยยีน ATP8B1 หากมีการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีน ATP8B1 จะทำให้กรดน้ำดีถูกหลั่งออกจากเซลล์

ต่ำลดลง⁴ และ canalicular membrane มีโอกาสถูกทำลายโดยกรดน้ำดีมากขึ้น¹ ก่อให้เกิดโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว (Monogenic disease) ซึ่งมีรูปแบบการถ่ายทอดแบบ Mendel ได้แก่ progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 (PFIC1) และ benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 (BRIC1)⁵ สำหรับ BSEP เป็น transporter ที่อาศัยพลังงานทำหน้าที่ขับกรดน้ำดีปฏิกิริยาออกจากเซลล์ตับ ถูกควบคุมการสร้างโดยยีน ABCB11 ซึ่งหากเกิดการกลายพันธุ์ จะทำให้เกิดภาวะน้ำดีคั่ง เกิดโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว ได้แก่ PFIC2 และ BRIC2^{1,5} ส่วน MDR3 เป็น transporter ที่อาศัยพลังงาน มีคุณสมบัติ floppase activity คือสามารถเคลื่อนย้าย phosphatidylcholine จาก inner membrane สู่ออก membrane ได้ ซึ่งจะไปจับกับกรดน้ำดีใน bile canaliculi เพื่อสร้างเป็น micelle ของน้ำดี MDR3 ถูกควบคุมการสร้างโดยยีน ABCB4 หากมีการกลายพันธุ์ของยีนนี้จะทำให้ปริมาณ phosphatidylcholine ใน bile canaliculi ลดลง ทำให้คอเลสเตอรอลมีความอึดตัวง่ายขึ้นเกิดเป็นผลึกได้ นอกจากนี้ยังทำให้กรดน้ำดีอิสระมากขึ้นซึ่งมีความสามารถในการทำลายเซลล์ตับและ cholangiocyte ได้ ก่อให้เกิดโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว คือ PFIC3^{1,4,5} นอกเหนือจากการก่อโรคโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยวแล้ว หากความผิดปกติของยีน ATP8B1, ABCB4, และ ABCB11 เป็นการกลายพันธุ์แบบ missense แล้วทำให้ปริมาณ หรือการทำงานของ transporter ลดลงไม่มาก หรือการเข้าคู่กันของอัลลีล (allele) เป็นแบบ heterozygous ก็อาจก่อให้เกิดโรคแบบ polygenic ต่างๆ ที่ต้องอาศัยปัจจัยอื่นๆ ร่วมในการแสดงออกของโรค ได้แก่ Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), drug induced liver injury (DILI), low phospholipid-associated cholestasis (LPAC), และ cryptogenic chronic cholestasis เป็นต้น^{5,6} ดังแสดงในตารางที่ 1



รูปที่ 1 แสดง enterohepatic circulation ของกรดน้ำดี (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)
 ASBT, apical sodium-dependent bile salt transporter; BSEP, bile salt export pump;
 NTCP, Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide; OATP, organic anion transporters.

การสร้างกรดน้ำดีเกิดขึ้นภายในเซลล์ตับโดยมีคลอเลสเทอรอลเป็นสารตั้งต้น กรดน้ำดีที่ถูกสร้างขึ้นมานี้เรียกว่า กรดน้ำดีปฐมภูมิ กรดน้ำดีปฐมภูมิจะถูกขับออกจากเซลล์ตับเข้าสู่ bile canaliculi ผ่านทาง BSEP ไปรวมกับองค์ประกอบอื่นๆ ในน้ำดี กรดน้ำดีจะถูกดูดกลับที่ลำไส้เล็กส่วนไอเลียมเป็นส่วนใหญ่ผ่าน ASBT เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดพอร์ทัล กรดน้ำดีปฐมภูมิส่วนหนึ่งจะถูกแบคทีเรียในลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ deconjugation กลายเป็นกรดน้ำดีทุติยภูมิ และถูกดูดซึมกลับแบบ passive ที่ลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่เข้าสู่ระบบพอร์ทัล มีกรดน้ำดีร้อยละ 3-5 ที่ไม่ถูกดูดซึมกลับและถูกขับออกมาทางอุจจาระ สำหรับกรดน้ำดีชนิด conjugated ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบพอร์ทัลจะถูกลำเลียงเข้าสู่เซลล์ตับด้วย NTCP และกรดน้ำดีชนิด unconjugated ถูกลำเลียงเข้าสู่เซลล์ตับด้วย OATP โดยจะถูก conjugation ภายในเซลล์ตับต่อไป



รูปที่ 2 แสดง transporter และสารที่ถูกลำเลียงบริเวณ canalicular membrane ของเซลล์ตับ (ตัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)

BSEP, bile salt export pump; FIC1, familial intrahepatic cholestasis 1; MDR1, multidrug resistance protein 1; MDR3, multidrug resistance protein 3; MRP2, multidrug resistance-associated protein 2.

โรคที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของยีน **ATP8B1, ABCB4, และ ABCB11**

1. Progressive familial intrahepatic cholestasis

PFIC เป็นโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยวที่พบไม่บ่อย มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive) เกิดจากความผิดปกติของยีนที่มีการเข้าสู่ของอัลลีล แบบ homozygous หรือ compound heterozygous ปัจจุบันมีการค้นพบ PFIC ทั้งหมด 6 ชนิด⁷ แต่ชนิดที่มีการศึกษาอย่างมากที่สุดจะกล่าวถึงต่อไปคือชนิดที่ 1-3 ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีลักษณะทางคลินิกร่วมกันคือ ดีซ่าน คัน ตับม้ามโต ถ่ายเป็นมันลอย (steatorrhea) การเจริญเติบโตช้า และมีลักษณะของการขาดวิตามินที่ละลายในไขมัน ได้แก่ การแข็งตัวของเลือด

ตารางที่ 1 แสดงหน้าที่ของยีน ATP8B1, ABCB11, และ ABCB4 และการก่อโรคเมื่อเกิดความผิดปกติ

	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
ตำแหน่งโครโมโซม	18q21	2q24	7q21
โปรตีน Transporter ที่ถูกสร้าง	FIC1	BSEP	MDR3
สารที่ลำเลียง	Phosphatidylserine	Conjugated bile acid	Phosphatidylcholine
โรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว	PFIC1 BRIC1	PFIC2 BRIC2	PFIC3
รูปแบบการถ่ายทอด	แบบยีนด้อย	แบบยีนด้อย	แบบยีนด้อย
โรคแบบ Polygenic	ICP Cryptogenic chronic cholestasis	ICP DILI Cryptogenic chronic cholestasis	ICP DILI LPAC Cryptogenic chronic cholestasis

BRIC, benign recurrent intrahepatic cholestasis; BSEP, bile salt export pump; DILI, drug induced liver injury; FIC1, familial intrahepatic cholestasis 1; ICP, intrahepatic cholestasis of pregnancy; LPAC, Low phospholipid-associated cholestasis; MDR3, multidrug resistance protein 3; PFIC, progressive familial intrahepatic cholestasis.

ผิดปกติ (coagulopathy) และกระดูกบาง เป็นต้น ผู้ป่วยจะมีการดำเนินโรคเข้าสู่โรคตับเรื้อรังระยะท้าย และเกิดภาวะตับวายภายในอายุ 10-20 ปีแรก^๑ โดยลักษณะสำคัญและความแตกต่างของโรค PFIC 1-3 ดังสรุปในตารางที่ 2 สำหรับโรค PFIC 4-6 เกิดจากการ การกลายพันธุ์ของยีน TJP2, NR1H4, และ MYO5B ที่ควบคุมการทำงานของโปรตีนในเซลล์ตับได้แก่ TJP2, FXR, และ MYO5B ตามลำดับ ก่อให้เกิดโรคตับคั่งน้ำดีตั้งแต่วัยแรกเกิด ซึ่งปัจจุบันยังมีการศึกษาอยู่อย่างจำกัด

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะสำคัญของโรค PFIC1, 2, และ 3 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 7)

	PFIC1	PFIC2	PFIC3
วัยที่เริ่มแสดงอาการ	ทารก	แรกเกิด หรือ ทารก	ทารก วัยรุ่น หรือผู้ใหญ่ ตอนต้น
การดำเนินโรค	ปานกลาง	รุนแรง	ค่อยเป็นค่อยไป
ช่วงอายุที่โรคดำเนินสู่โรคตับระยะท้าย	ภายใน 10 ปี	ทารก	ภายใน 10-20 ปี
อาการแสดงนอกตับ	ท้องเสีย ตับอ่อนอักเสบ หูหนวก	ไม่มี	ไม่มี
อาการคัน	++	+++	(+)
ความเสี่ยงเกิดนิ่วทางเดินน้ำดี	-	+	++
ความเสี่ยงเกิดเนื้องอกตับ	-	++	+
ซีรัม ALT หรือ AST	↑	↑↑	↑
ซีรัม GGT	ปกติ	ปกติ	↑↑
กรดน้ำดี	↑↑	↑↑↑	↑
พยาธิสภาพเนื้อเยื่อตับ	Canalicular cholestasis, lobular fibrosis	Canalicular cholestasis, giant-cell hepatitis, hepatocellular necrosis, portal fibrosis	Biliary fibrosis, ductular proliferation, macrophagic infiltration of portal tracts, ductopenia, cholesterol crystals

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transferase; PFIC, progressive familial intrahepatic cholestasis.

1.1 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1

PFIC1 หรือชื่อเดิมคือ Byler's disease เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน ATP8B1 ที่ถอดรหัสสร้างโปรตีน FIC1 นอกเหนือจากเซลล์ตับแล้ว FIC1 ยังพบในเนื้อเยื่อของอวัยวะอื่นๆ ได้แก่ ตับอ่อน ลำไส้เล็ก กระเพาะปัสสาวะ ต่อมหมวก

ไต กระเพาะอาหาร ต่อมลูกหมาก และหูชั้นใน ดังนั้นผู้ป่วย PFIC1 จะพบอาการแสดงนอกตับได้ เช่น ท้องเสีย ตับอ่อนอักเสบ หรือหูหนวก เป็นต้น⁹ ผู้ป่วยจะเริ่มแสดงอาการตั้งแต่วัยทารก และมีการดำเนินโรคมามากขึ้นเรื่อยๆ จนดำเนินเข้าสู่โรคตับเรื้อรังระยะท้ายภายใน 10 ปี การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบ alkaline phosphatase (ALP) สูง โดยที่ gamma-glutamyl transferase (GGT) ปกติ และกรดน้ำดีสูง พยาธิสภาพของเนื้อเยื่อตับจะพบ canalicular cholestasis และ lobular fibrosis^{7,8}

1.2 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2

PFIC2 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน ABCB11 ที่ถอดรหัสสร้างโปรตีน BSEP ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่มีอาการแสดงนอกตับ แต่จะมีการดำเนินโรคที่รวดเร็ว และรุนแรงจนเข้าสู่โรคตับเรื้อรังระยะท้ายเร็วกว่า PFIC1 นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงเกิดมะเร็งตับเพิ่มขึ้นทั้งโรคมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) และโรคมะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma)^{10,11} การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบ ALP สูง โดยที่ GGT ปกติ และกรดน้ำดีสูง พยาธิสภาพของเนื้อเยื่อตับจะพบ canalicular cholestasis, giant-cell hepatitis, hepatocellular necrosis และ portal fibrosis^{7,8}

1.3 Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3

PFIC3 เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน ABCB4 ที่ถอดรหัสสร้างโปรตีน MDR3 ผู้ป่วยจะไม่มีอาการแสดงนอกตับ แต่จะมีความเสี่ยงเกิดนิ่วในทางเดินน้ำดีมากขึ้น การดำเนินโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะค่อยเป็นค่อยไป อาจมีอาการเริ่มต้นในวัยเด็ก วัยรุ่น หรือผู้ใหญ่ตอนต้นได้ เกิดโรคตับเรื้อรังระยะท้ายช้ากว่า PFIC1 และ 2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการจะแตกต่างจาก PFIC1 และ 2 คือพบทั้ง ALP, GGT, และกรดน้ำดีที่สูง พยาธิสภาพของเนื้อเยื่อตับจะพบ biliary fibrosis, ductular proliferation, macrophagic infiltration of portal tracts, ductopenia หรือ cholesterol crystals^{7,8}

แนวทางการรักษาผู้ป่วย PFIC สามารถแบ่งเป็นการใช้ยา และการผ่าตัด การรักษาด้วยยายังคงเป็นทางเลือกแรก การใช้ ursodeoxycholic acid (UDCA) พบว่าช่วยลดอาการ และทำให้ผลเลือดตับ (Liver function test) ดีขึ้น โดยการตอบสนองจะแตกต่างกัน ผู้ป่วย PFIC3 พบการตอบสนองต่อ UDCA ประมาณร้อยละ 70 ในขณะที่ PFIC1 และ 2 จะตอบสนองประมาณร้อยละ 35-40¹² ผู้ป่วยทุกคนควรได้รับการแก้ไขภาวะทุพโภชนาการ โดยปริมาณพลังงานที่ควรได้รับต่อวันคือร้อยละ 125 ของ Recommended Dietary Allowance (RDA) ไขมันที่ได้รับควรจะเป็น medium chain triglycerides และควรเสริมวิตามินที่ละลายในไขมันประมาณ 1-2 เท่าของ RDA รวมถึงให้แคลเซียมและวิตามินดีให้เพียงพอ นอกเหนือจากการรักษาตามอาการก็เป็นสิ่งสำคัญ ผู้ป่วยมักจะมีอาการคันซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตอย่างมาก การใช้ UDCA, rifampicin หรือ cholestyramine อาจช่วยบรรเทาอาการได้ สุดท้ายคือการรักษาภาวะแทรกซ้อนของตับแข็งที่เกิดขึ้น

การรักษาด้วยการผ่าตัดที่อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วย PFIC1 และ PFIC2 บางรายที่อาการไม่มาก เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาคือการทำ biliary diversion โดยชนิดที่มีการศึกษามากคือ partial external biliary diversion (PEBD) ซึ่งทำให้การเจริญเติบโต และการทำงานของตับดีขึ้น รวมถึงลดการเกิดพังผืดในตับ¹³ สุดท้ายหากผู้ป่วยดำเนินเข้าสู่โรคตับเรื้อรังระยะท้าย เกิดมะเร็งตับ หรือมีอาการคันที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาก่อนหน้านี้ การผ่าตัดปลูกถ่ายตับยังคงเป็นทางเลือกสุดท้ายที่ทำให้โรคหายขาดได้ อย่างไรก็ตามอาการแสดงนอกตับที่เกิดในผู้ป่วย PFIC1 อาจจะยังคงอยู่หรือแย่ขึ้นภายหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับได้¹⁴ และในผู้ป่วย PFIC2 บางราย มีรายงานการเกิด anti-BSEP antibody ได้ร้อยละ 8 ทำให้กลับมาเกิดภาวะน้ำดีคั่งอีกครั้ง เรียกภาวะนี้ว่า autoimmune BSEP disease¹⁴

2. Benign recurrent intrahepatic cholestasis

BRIC เป็น monogenic disease ที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนตัวเดียว

กับที่ก่อให้เกิด PFIC1 และ 2 คือ ATP8B1 และ ABCB11 ซึ่งทำให้เกิดโรค BRIC1 และ 2 ตามลำดับ มีการถ่ายทอดแบบ การถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย และความผิดปกติของยีนมีการเข้าคู่ของอัลลีล แบบ homozygous หรือ compound heterozygous เป็นส่วนใหญ่¹⁵ เช่นเดียวกับ PFIC แต่การกลายพันธุ์ ที่ทำให้เกิด BRIC มักเป็นการกลายพันธุ์ ที่ทำให้สูญเสียการทำงาน หรือปริมาณของโปรตีน FIC1 หรือ BSEP น้อยกว่าที่ก่อให้เกิด PFIC ดังนั้นผู้ป่วยจะมีภาวะน้ำดีคั่งเป็นพักๆ สลับกับช่วงที่มีอาการปกติ โดยช่วงที่เกิดน้ำดีคั่งอาจมีระยะเวลาหลายวันจนถึงหลายเดือนซึ่งอาจมีอาการดีซ่าน คัน อ่อนเพลีย หรือ steatorrhea⁸ ในผู้ป่วย BRIC1 อาจมีภาวะตับอ่อนอักเสบได้ ส่วนในผู้ป่วย BRIC2 อาจมีนิ่วในทางเดินน้ำดีได้¹⁵ อย่างไรก็ตามโรคนี้อาจไม่ทำให้เกิดพังผืดในเนื้อตับ ผู้ป่วยมักเริ่มมีภาวะน้ำดีคั่งครั้งแรกก่อนอายุ 20 ปี¹⁶ การตรวจทางห้องปฏิบัติการขณะที่ผู้ป่วยมีภาวะน้ำดีคั่งจะพบ ALP บิลิรูบิน และกรดน้ำดี สูง ในขณะที่ GGT ปกติ และพยาธิสภาพเนื้อเยื่อตับพบ hepatocanicular cholestasis โดยที่ไม่มี fibrosis แต่หากตรวจในขณะมีอาการปกติจะไม่พบความผิดปกติทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และพยาธิสภาพเนื้อเยื่อตับได้⁸ ในปี ค.ศ. 1999 Luketic และ Shiffman ได้เสนอแนวทางวินิจฉัยโรคนี้นี้ไว้ดังนี้

1. มีภาวะน้ำดีคั่งอย่างน้อย 2 ครั้ง โดยช่วงที่ไม่มีภาวะน้ำดีคั่งจะมีอาการปกติเป็นระยะเวลาหลายเดือนถึงหลายปี
2. ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับลักษณะน้ำดีคั่งภายในตับ (intrahepatic cholestasis)
3. มีอาการคันรุนแรงจากภาวะน้ำดีคั่ง
4. พยาธิสภาพเนื้อเยื่อตับแสดงลักษณะ centrilobular cholestasis
5. ภาพรังสีทางเดินน้ำดีทั้งภายในและภายนอกตับปกติ
6. ไม่มีสาเหตุอื่นที่สามารถอธิบายภาวะน้ำดีคั่งได้¹⁷

อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยเพื่อยืนยันโรคยังคงต้องอาศัยการตรวจทาง

พันธุศาสตร์

การรักษาผู้ป่วย BRIC มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อลดอาการ และแก้ไขภาวะทุพโภชนาการซึ่งอาจเกิดได้หากมีภาวะน้ำดีคั่งเป็นระยะเวลานาน โดยยาที่อาจช่วยบรรเทาอาการคันและช่วยลดระยะเวลาที่เกิดน้ำดีคั่งคือ rifampicin และอาจพิจารณาใช้ cholestyramine เพิ่มเติม สำหรับการให้ UDCA มักไม่ค่อยตอบสนองในผู้ป่วย BRIC หากผู้ป่วยไม่ยังไม่ตอบสนองต่อการให้ยาดังกล่าวอาจพิจารณาทำ nasobiliary drainage^{8,18}

3. Low phospholipid-associated cholelithiasis

LPAC เป็นโรคที่สัมพันธ์กับการกลายพันธุ์ของยีน ABCB4 ทำให้เกิดนิ่วและอาการของนิ่วในทางเดินน้ำดีซ้ำๆ เนื่องจากผู้ป่วยจะมีความเข้มข้นของฟอสโฟลิพิดในน้ำดีต่ำ จึงเกิดการตกตะกอนของผลึกคอเลสเตอรอลในทางเดินน้ำดีได้ง่าย แพทย์ควรนึกถึงการวินิจฉัยโรคนี้เมื่อผู้ป่วยมีอาการของนิ่วทางเดินน้ำดีร่วมกับข้อใดข้อหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1. เริ่มมีอาการเมื่ออายุน้อยกว่า 40 ปี
2. เกิดนิ่วในทางเดินน้ำดีซ้ำภายหลังผ่าตัดถุงน้ำดี
3. มี hyperechoic foci, sludge หรือ microlithiasis เกิดขึ้นในท่อน้ำดีภายในตับ
4. มีญาติสายตรงเป็นนิ่วในทางเดินน้ำดี หรือ ICP¹⁹

การให้ UDCA สามารถรักษาและป้องกันการเกิดซ้ำของนิ่วได้ นอกเหนือจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจต้องได้รับการผ่าตัดถุงน้ำดี ส่งกล้องท่อน้ำดี หรือผ่าตัดตับตามข้อบ่งชี้ของอาการของนิ่วที่เกิดขึ้น³

4. Intrahepatic cholestasis of pregnancy

เป็นภาวะน้ำดีคั่งที่เกิดขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์ มักเกิดขึ้นในไตรมาสที่ 2

หรือ 3 ของการตั้งครรภ์ ผู้ป่วยจะมีอาการคัน โดยจะดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังคลอด พยาธิกำเนิดของโรคนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน ได้แก่ ฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรน ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม และปัจจัยทางพันธุกรรม พบว่าผู้ป่วย ICP ส่วนหนึ่งมีความผิดปกติของยีน ATP8B1, ABCB4, และ ABCB11 โดยส่วนใหญ่เป็นความผิดปกติแบบ heterozygous มีส่วนน้อยที่เป็น homozygous⁶ การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับกรดน้ำดีสูงมากกว่า 10 ไมโครโมลต่อลิตร ซีรัม aminotransferase สูงประมาณ 2-10 เท่า⁷, 20 ALP สูงเล็กน้อย โดยที่ GGT ปกติ และมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 25 ที่มีบิลิรูบินสูงเล็กน้อย²⁰ อย่างไรก็ตามผู้ป่วย ICP ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน ABCB4 จะพบ GGT สูงกว่าปกติ²¹ การเกิด ICP พบว่ามีผลต่อทารกในครรภ์ ได้แก่ คลอดก่อนกำหนด fetal distress หรือตายคลอด เป็นต้น โดยพบว่าภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้สัมพันธ์กับระดับกรดน้ำดีที่มากกว่า 40 ไมโครโมลต่อลิตร²² การรักษาด้วยยา UDCA จะช่วยลดอาการในมารดาได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลเรื่องประโยชน์ต่อการลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดกับทารกยังไม่ชัดเจน²³

5. Drug induced liver injury

DILI เป็นภาวะที่ตับมีความผิดปกติซึ่งเกิดจากการใช้ยา สามารถแบ่งกลไกการเกิดตับอักเสบได้เป็น 2 กลุ่ม คือการมีผลต่อตับโดยตรง (direct hepatotoxicity) ซึ่งมักสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ใช้ และ idiosyncrasy การเกิด idiosyncratic DILI พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดหลายปัจจัย ได้แก่ เพศ อายุ สิ่งแวดล้อม และพันธุกรรม ปัจจัยทางพันธุกรรมที่พบว่าสัมพันธ์กับการเกิด DILI ได้แก่ human leukocyte antigen ยีน ABCB4 และยีน ABCB11^{6,7,24} ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน ABCB4 หรือ ABCB11 หากได้รับยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ MDR3 หรือ BSEP ก็จะมีเพิ่มโอกาสในการเกิดน้ำดีคั่งได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนทั้งสองนี้ ยาที่มีผลต่อการทำงานของ BSEP และ MDR3 ดังแสดงในตาราง

ตารางที่ 3 แสดงรายชื่อยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ bile salt export pump (BSEP) และ multidrug resistance protein 3 (MDR3)

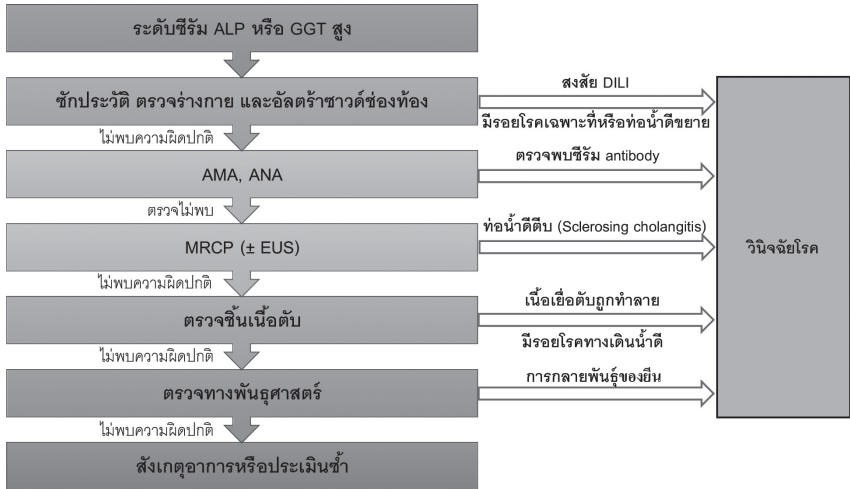
ยาที่มีผลต่อ bile salt export pump	ยาที่มีผลต่อ multidrug resistance protein 3
Non-steroidal anti-inflammatory	Sirolimus
Amoxicillin/clavulanic acid	Cyclosporine
Piperacillin/tazobactam	Verapamil
Flucloxacillin	Vinblastine
Oral contraceptive pills	
Androgenic anabolic steroids	
Fluvastatin	
Cyclosporine	
Bosentan	
Troglitazone	

ที่ 3^{6,7} การรักษาภาวะนี้คือ การหยุดยาที่เป็นสาเหตุและอาจพิจารณาใช้ UDCA หากมีภาวะน้ำดีคั่งรุนแรงหรือเป็นนาน⁶ และสิ่งสำคัญคือควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีผลต่อการทำงานของ BSEP หรือ MDR3 ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีน ABCB11 หรือ ABCB4

6. Cryptogenic chronic cholestasis

ปัจจุบันมีการศึกษาพบความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์ของยีน ATP8B1, ABCB4, และ ABCB11 ในผู้ป่วยโรคตับคั่งน้ำดีเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุมากขึ้น ความผิดปกติที่พบได้บ่อยมักเกิดที่ยีน ABCB4²⁵⁻²⁸ มีส่วนน้อยที่พบความผิดปกติของยีน ATP8B1 และ ABCB11^{29,30} ความผิดปกติส่วนใหญ่มักเป็นการเข้าคู่ของอัลลีล แบบ heterozygous และหากการเกิดการกลายพันธุ์เหล่านี้ทำให้ transporter ทำหน้าที่ลดลงไม่มาก ก็จะทำให้ผู้ป่วยเริ่มมีอาการแสดงของโรคได้ช้า ทำให้เกิดโรคตับคั่งน้ำดีเรื้อรังขึ้นในวัยผู้ใหญ่ ในปี ค.ศ. 2017 The European Association for the Study of the Liver (EASL) ได้แนะนำให้มีการตรวจทาง

พันธุศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำดีคั่งที่ไม่ทราบสาเหตุโดยมีแนวทางในการวินิจฉัย ดังแสดงในรูปที่ 3³¹ การรักษาด้วยยา UDCA อาจช่วยชะลอการดำเนินโรคในผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของยีน ABCB4 ได้²⁶



รูปที่ 3 แสดงแนวทางในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำดีคั่ง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 31)

ALP, alkaline phosphatase; AMA, anti-mitochondrial antibody; ANA, anti-nuclear antibody; DILI, drug induced liver injury; EUS, endoscopic ultrasound; GGT, gamma-glutamyl transferase; MRCP; magnetic resonance cholangiopancreatography.

อนาคต

ปัจจุบันเทคโนโลยีที่ใช้ตรวจทางพันธุศาสตร์ได้พัฒนาไปอย่างมาก มีการใช้เทคนิค next-generation sequencing (NGS) ซึ่งสามารถตรวจลำดับ nucleotide จำนวนมากพร้อมกันได้ ทำให้ใช้เวลาในการตรวจรวดเร็วกว่า DNA sequencing เทคนิค NGS ที่นิยมใช้มี 2 เทคนิคคือ whole genome sequencing (WGS) และ whole exome sequencing (WES) โดยที่ WGS สามารถตรวจ

ลำดับ nucleotide ได้ทั้งจีโนม ส่วน WES จะตรวจลำดับ nucleotide เฉพาะส่วน exon หรือส่วนที่สามารถแปลรหัสเป็นโปรตีนได้ทั้งจีโนม ซึ่งมักเป็นส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ดังนั้นการตรวจ WES จึงใช้เวลาในการแปลผลเร็วกว่าและคุ้มค่าใช้จ่ายในการตรวจถูกกว่า WGS การนำเทคนิค WGS หรือ WES มาใช้สามารถช่วยวินิจฉัยโรคทางพันธุศาสตร์ได้ทั้งโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยวและโรคแบบ polygenic ทำให้ช่วยวินิจฉัยหรือบอกสาเหตุในการเกิดโรคดับคั้งน้ำดีได้มากขึ้น

การเกิดการกลายพันธุ์ของยีน ATP8B1, ABCB4, หรือ ABCB11 สามารถทำให้เกิดโรคดับคั้งน้ำดีได้หลายโรค การแสดงออกของโรคขึ้นอยู่กับรูปแบบการเกิดการกลายพันธุ์ เช่น การเกิดการกลายพันธุ์แบบ missense มักทำให้สูญเสียการทำงานของโปรตีน และเกิดโรคที่รุนแรงน้อยกว่า หรือเริ่มมีการแสดงออกของโรคช้ากว่าการเกิดการกลายพันธุ์แบบ nonsense หรือ การกลายพันธุ์แบบ frameshift นอกจากนี้ยังขึ้นอยู่กับรูปแบบการเข้าสู่ของอัลลีล หากเป็น heterozygous ย่อมรุนแรงน้อยกว่า compound heterozygous หรือ homozygous และสำหรับโรคที่เป็น polygenic disease ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ก็มีส่วนในการแสดงออกของโรค เช่น ผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์แบบ missense ของยีน ABCB11 แบบ heterozygous อาจจะไม่มีการแสดงทางโรคดับคั้งน้ำดีเลยจนกระทั่งได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของ BSEP จนเหลือการทำงานของ BSEP น้อยกว่าร้อยละ 25 ก็จะมีการแสดงของภาวะน้ำดีคั้ง

แพทย์ควรพิจารณาส่งตรวจทางพันธุศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับโรคพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนเดี่ยว เช่น PFIC หรือ BRIC สำหรับโรคในกลุ่มโรคแบบ polygenic ควรพิจารณาส่งตรวจทางพันธุศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำดีคั้งโดยที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยเฉพาะผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคดับคั้งน้ำดี สำหรับผู้ป่วย DILI อาจพิจารณาส่งตรวจในรายที่เกิด DILI จากยาที่มีผลลดการทำงานของ BSEP หรือรายที่เกิด DILI แบบรุนแรง สำหรับผู้ป่วย ICP

อาจพิจารณาส่งตรวจวินิจฉัยในรายที่มีอาการแสดงทางตับอื่นๆ ร่วม หรือ เป็น ICP ชนิดที่รุนแรง เช่น มีอาการแสดงก่อนอายุครรภ์ 33 สัปดาห์ หรือระดับกรดน้ำดี > 40 ไมโครโมล/ลิตร หรือยังมีภาวะน้ำดีคั่งไม่หายภายหลังการคลอด และในผู้ป่วยที่มีลักษณะเข้าได้กับโรค LPAC การส่งตรวจทางพันธุศาสตร์ก็มักจะพบความผิดปกติของยีน ABCB4 ซึ่งการวินิจฉัยโรคตับคั่งน้ำดีที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของยีนเหล่านี้มีความสำคัญเนื่องจากมีแนวทางในการดูแลรักษาที่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป อย่างไรก็ตามยังมีข้อมูลอีกมากมาย เช่น ชนิดของการกลายพันธุ์ใหม่และรูปแบบความสัมพันธ์ของการแสดงออกของโรค ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้โรคดำเนินมากขึ้น ความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งตับและแนวทางการคัดกรอง การใช้ยากุ่มใหม่ในการรักษาภาวะน้ำดีคั่ง รวมถึงแนวทางในการดูแลรักษาญาติสายตรงของผู้ป่วย ที่ต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Fickert P, Dawson PA. Bile Secretion and the Enterohepatic Circulation. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/ Diagnosis/ Management. 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1001-15.
2. Trauner M, Fuchs CD, Halilbasic E, Paumgartner G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis. Hepatology. 2017;65(4):1393-404.
3. Sticova E, Jirsa M. ABCB4 disease: Many faces of one gene deficiency. Ann Hepatol. 2020;19(2):126-33.
4. Groen A, Romero MR, Kunne C, Hoosdally SJ, Dixon PH, Wooding C, et al. Complementary functions of the flippase ATP8B1 and the floppase ABCB4 in maintaining canalicular membrane integrity. Gastroenterology. 2011;141(5):1927-37 e1-4.
5. Lammert F. Molecular and Genetics-Based Diagnostics. In: Sanyal AJ, Boyer

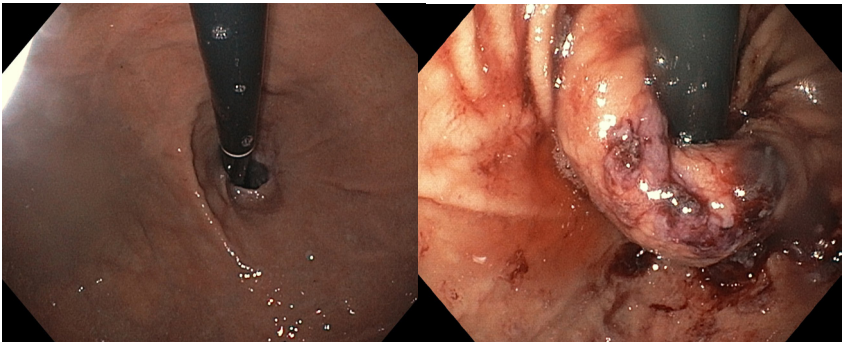
- TD, Lindor KD, Terrault NA, editors. Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 7 ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 127-35.
6. Nayagam JS, Williamson C, Joshi D, Thompson RJ. Review article: liver disease in adults with variants in the cholestasis-related genes ABCB11, ABCB4 and ATP8B1. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(11-12):1628-39.
 7. Stattermayer AF, Halilbasic E, Wrba F, Ferenci P, Trauner M. Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults. *J Hepatol.* 2020;73(3):651-63.
 8. Sticova E, Jirsa M, Pawlowska J. New Insights in Genetic Cholestasis: From Molecular Mechanisms to Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:2313675.
 9. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol.* 2010;53(1):170-8.
 10. Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology.* 2006;44(2):478-86.
 11. Scheimann AO, Strautnieks SS, Knisely AS, Byrne JA, Thompson RJ, Finegold MJ. Mutations in bile salt export pump (ABCB11) in two children with progressive familial intrahepatic cholestasis and cholangiocarcinoma. *J Pediatr.* 2007;150(5):556-9.
 12. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology.* 1997;25(3):519-23.
 13. Bull LN, Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Dodge JL, et al. Outcomes of surgical management of familial intrahepatic cholestasis 1 and bile salt export protein deficiencies. *Hepatol Commun.* 2018;2(5):515-28.
 14. Siebold L, Dick AA, Thompson R, Maggiore G, Jacquemin E, Jaffe R, et al. Recurrent low gamma-glutamyl transpeptidase cholestasis following liver transplantation for bile salt export pump (BSEP) disease (posttransplant recur-

- rent BSEP disease). *Liver Transpl.* 2010;16(7):856-63.
15. van Mil SW, van der Woerd WL, van der Brugge G, Sturm E, Jansen PL, Bull LN, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology.* 2004;127(2):379-84.
 16. Luketic VA, Shiffman ML. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2004;8(1):133-49, vii.
 17. Luketic VA, Shiffman ML. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 1999;3(3):509-28, viii.
 18. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Houwen RH. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J Hepatol.* 2010;52(2):258-71.
 19. Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:29.
 20. Bacq Y, Myara A, Brechot MC, Hamon C, Studer E, Trivin F, et al. Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 1995;22(1):66-70.
 21. Pauli-Magnus C, Meier PJ, Stieger B. Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin Liver Dis.* 2010;30(2):147-59.
 22. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004;40(2):467-74.
 23. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):849-60.
 24. Chitturi S, Teoh NC, Farrell GC. Liver Disease Caused by Drugs. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/ Diagnosis/ Management.* 11 ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1367-98.
 25. Gotthardt D, Runz H, Keitel V, Fischer C, Flechtenmacher C, Wirtenberger M,

- et al. A mutation in the canalicular phospholipid transporter gene, ABCB4, is associated with cholestasis, ductopenia, and cirrhosis in adults. *Hepatology*. 2008;48(4):1157-66.
26. Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, Frassati-Biaggi A, Barget N, Hermelin B, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adults. *Gastroenterology*. 2008;135(1):131-41.
 27. Degiorgio D, Crosignani A, Colombo C, Bordo D, Zuin M, Vassallo E, et al. ABCB4 mutations in adult patients with cholestatic liver disease: impact and phenotypic expression. *J Gastroenterol*. 2016;51(3):271-80.
 28. Gudbjartsson DF, Helgason H, Gudjonsson SA, Zink F, Oddson A, Gylfason A, et al. Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. *Nat Genet*. 2015;47(5):435-44.
 29. Kulecka M, Habior A, Paziewska A, Goryca K, Dabrowska M, Ambrozkiwicz F, et al. Clinical Applicability of Whole-Exome Sequencing Exemplified by a Study in Young Adults with the Advanced Cryptogenic Cholestatic Liver Diseases. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:4761962.
 30. Vitale G, Gitto S, Raimondi F, Mattiaccio A, Mantovani V, Vukotic R, et al. Cryptogenic cholestasis in young and adults: ATP8B1, ABCB11, ABCB4, and TJP2 gene variants analysis by high-throughput sequencing. *J Gastroenterol*. 2018;53(8):945-58.
 31. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-72.

Combined transoral incisionless fundoplication with laparoscopic hiatal hernia repair

Veeravich Jaruvongvanich, MD
Barham K. Abu Dayyeh, MD, MPH



Patients with gastroesophageal reflux disease with hiatal hernia larger than 2 cm traditionally undergo laparoscopic hiatal hernia repair followed by surgical fundoplication, if clinically warranted. A combined endoscopic transoral incisionless fundoplication with laparoscopic hiatal

Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States

hernia repair is an alternative therapeutic approach to recreate a valve functionally and anatomically similar to the surgical fundoplication but with minimal anatomical alterations of the gastroesophageal junction, the fundus and diaphragmatic hiatus with the goal to lessen side effects including gas-bloat syndrome and dysphagia as observed in surgical fundoplication.

Reviewer Acknowledgements

รายนามคณาจารย์ผู้ทวนสอบคุณภาพบทความจุลสาร ประจำปี พ.ศ. 2564

กองบรรณาธิการจุลสารสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ขอขอบพระคุณคณาจารย์ผู้ทวนสอบคุณภาพบทความ ประจำปี พ.ศ. 2564 ทุกท่าน ที่มีส่วนสำคัญในการขัดเกลา แก้ไขคุณภาพทางวิชาการของบทความในจุลสารให้ดียิ่งขึ้น ดังรายชื่อต่อไปนี้

พลตรีหญิง รศ. พญ. ไพจิตร อัครชนบดี	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
รศ. นพ. จุลจักร ลิ้มศรีวิไล	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
พันเอก ผศ. นพ. ไนยรัฐ ประสงค์สุข	วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ผศ. นพ. ภูริพงษ์ กิจดำรงธรรม	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผศ. นพ. ศิษฏ์ ศิริมลพิวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์
	มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ผศ. นพ. นิธิ ชินรุ่งโรจน์	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผศ. พญ. ธนิตา สุทธิชัยมงคล	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ผศ. นพ. นริศร ลักขณานุรักษ์	คณะแพทยศาสตร์
	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผศ. นพ. เทอดชัย พิรพัฒน์ดิษฐ์	University of Nebraska, USA
ผศ. คลินิก นพ. เจริญ มั่นคงไพศาลรุ่ง	Sanford USD Medical Center, USA
นพ. วิริสสร วงศ์ศรีชนาลัย	คณะแพทยศาสตร์
	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พญ. ศุภมาส เขียวอักษร	คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดี
นพ. ชาญนรงค์ ตรีสุวรรณวัฒน์	คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
พญ. อวยพร คำสมบัติวัฒนา	คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
พญ. เกศรินทร์ ถานะภิรมย์	คณะแพทยศาสตร์
	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นพ.ศุภกร มะลิขาว

พันโท นพ.คามิน ทริณวรธรณ

นพ.สว่างพงษ์ จันดี

พญ.ปัญญาวีร์ ปิติสุทธิธรรม

พันตรีหญิง พญ.ณัชรพร นพเคราะห์

พญ.มณีรัตน์ ชยานุกัทรกุล

นพ.ศุภพัชญ์ ศรีภูษณาพรรณ

นพ.อภิชาติ แก้วเดช

นพ.นฤตล เฉลิมสุขสันต์

นพ.พรชัย ลีลาสินเจริญ

โรงพยาบาลมหาสารนครราชสีมา

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

Pacific Northwest University, USA

พันโท รศ.นพ.ศักรินทร์ จิรพงศธร

บรรณาธิการ

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ
สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้าขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพของ “สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย” โดยรับรองว่าจะปฏิบัติตามกฎข้อบังคับและระเบียบของสมาคมฯทุกประการ รายละเอียดของข้าพเจ้ามีดังนี้

กรุณาเขียนด้วยตัวบรรจง [] นายแพทย์ [] แพทย์หญิง

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

การสมัครสมาชิกสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

- ใบสมัครสมาชิก
- ค่าสมัครสมาชิก จำนวน 1,000 บาท (ตลอดชีพ)

สถานที่รับสมัคร

สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

ตึกผะอบ ชั้น 1 สาขาวิชาโรกระบบทางเดินอาหาร

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

หมายเหตุ: ในการสมัครสมาชิกจะสมบูรณ์ต่อได้ผ่านมติที่ประชุมของกรรมการสมาคมฯแล้วเท่านั้น

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

ซึ่งข้าพเจ้า

ได้ชำระเป็น [] เงินสด [] เช็คธนาคาร สาขา เลขที่ ลงวันที่

ลงชื่อ

(.....)