

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุฬาอายุรศาสตร์

CHULA JOURNAL OF
**INTERNAL
MEDICINE**
VOLUME 26 NO.1 JAN.-MAR. 2013

ISSN 0857 - 5630

ปีที่ 26 ฉบับที่ 1 มกราคม – มีนาคม 2556

ภาวะตับอักเสบจากยา (drug-induced liver injury)

สติมัย อนิวรรณ/สมบัติ ตรีประเสริฐสุข

การศึกษาผลกระทบของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในกลุ่มย่อยของผู้ป่วย
ที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

มนักค พฤกษพานิช/สุเทพ กลชาญวิทย์

Journal club

กำพล สุวรรณพิมลกุล/ธนิรินทร์ อัสวีเชียรจินดา

Clinicopathological correlation

ฉัฐชยา เข้มนาถ/ชัยภัทร ชุมทรัพย์/สุกัลยา เลิศล้ำ

EKG quiz

วรวิภา รุ่งประดับวงศ์

Spot diagnosis

ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร

จุฬาอายุรศาสตร์

เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.ชานินทร์ อินทรกำแหง

กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

ศ.นพ.จิตร สิทธิอมร
รศ.นพ.วิทยา ศรีธามา
ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา

บรรณาธิการ

ศ.ดร.นพ.ชัชมา สวนกระต่าย

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

รศ.นพ.วันลา กุลวิจิต
ผศ.นพ.กมล แก้วกิติธรรม

กองบรรณาธิการ

ศ.นพ.ประวิตร อัสวานนท์
ผศ.ดร.นพ.วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์
ผศ.ดร.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์
อ.นพ.พิสุทธิ กตเวทิน
อ.นพ.ชเกษม วรเศรษฐการกิจ
อ.นพ.ปฎิษฐ์ บุณยทรัพย์ขจร

ฝ่ายศิลป์

ทศชัย อนุรักษ์พานทอง

สำนักงาน

ดีกอบรมวิชาการ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0-2251-1571
แฟกซ์ 0-2251-1572
E-mail: chusana.s@chula.ac.th

กำหนดออก ปีละ 4 ฉบับ

อ.พญ.กมลวรรณ จุติวรกุล
อ.นพ.รองพงศ์ โปลังละ

รศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์
รศ.นพ.สมบัติ ศรีประเสริฐสุข
อ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
อ.นพ.ชัยภัทร ชุณหะวัณ
อ.นพ.ไพโรจน์ นัตวานุกุลชัย
อ.นพ.วรวิทย์ รุ่งประดับวงศ์

“จุฬาอายุรศาสตร์” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บอกรับเป็นสมาชิกวารสารได้ที่
นายแพทย์ชัชมา สวนกระต่าย
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0-2251-1571 โทรสาร 0-2251-1572
Email: chusana.s@chula.ac.th

พิมพ์ที่โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย นางศรีนทิพย์ นิมิตรมงคล ผู้พิมพ์ ผู้โฆษณา

นโยบาย และการส่งเสริมเรื่องดีพิมพ์ในวารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุดประสงค์

- เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางอายุรศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้ จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งยังมีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
- เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการ ฟื้นฟูความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
- เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน อายุรศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

สมาชิก

- อาจารย์ แพทย์ประจำบ้าน และศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- แพทย์ทุกท่านที่สนใจเขียนใบสมัครมา
- บุคคลากรทางการแพทย์อื่นๆ รวมทั้งนิสิตแพทย์ที่คิดว่าบทความในวารสารนี้จะมีประโยชน์

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความ

Suankratay C, Suan D, Auzt E, Somt D, Xan F, Ton A, et al. Study of diabetes mellitus treatment in patients with glipizide. Clin Infect Dis 2005;10:106-8.

บทในหนังสือ

Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia. In: Hall R, Basser M, eds. Fundamentals of Clinical Endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989:197-204.

จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดีสมาชิกวารสารจุฬาอายุรศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 1 ของปี พ.ศ. 2556 สำหรับเนื้อหาประกอบด้วย topic review 2 เรื่อง journal club, CPC, EKG quiz และ spot diagnosis หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ ทุกท่านคงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

สุดท้ายนี้ผู้ใดสนใจจะเสนอรายงานผู้ป่วยหรือเนื้อหาในคอลัมน์ใดๆ สามารถส่งมาที่กองบรรณาธิการ หรือ email: chusana.s@chula.ac.th ตลอดจนปัญหาหรือข้อวิจารณ์ใดๆ ทางกองบรรณาธิการยินดีเสมอในการรับไว้พิจารณาครับ

ศ.ดร.นพ.ชัชมา สวนกระต่าย
บรรณาธิการ

สารบัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 26 ฉบับที่ 1 มกราคม – มีนาคม 2556

หน้า

ภาวะตับอักเสบจากยา (drug-induced liver injury)	1
สติมัย อนิวรรณัน	
สมบัติ ศรีประเสริฐสุข	
การศึกษาผลกระทบของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในกลุ่มย่อยของผู้ป่วย ที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลในโรงพยาบาลฉุกเฉิน	13
มนกัศ พฤษพานิช	
สุเทพ กลชาญวิทย์	
Journal club	31
ก้ำพล สุวรรณพิมลกุล	
ธนิษฐ์ อัสวีเชียวจินดา	
Clinicopathological correlation	38
ณัฐชยา เข้มนาค	
ชัยภัทร ชูณห์ศรี	
สุกัลยา เลิศล้ำ	
EKG quiz	54
วรวิมล รุ่งประดับวงศ์	
Spot diagnosis	58
ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร	

CME credit

การอ่านวารสารจุฬารศาสตร์ สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อการศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์ กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษาต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ชัชฌา สวนกระต่าย
วารสารจุฬารศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กรุงเทพฯ 10330

โดยกรอกชื่อที่อยู่ และเลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จะได้รับบันทึกเครดิตให้ท่านโดยสามารถตรวจสอบข้อมูลข่าวสารจากศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง <http://www.ccme.or.th> หรือ (02) 9386794 ต่อ 13

คำถามชุดที่ 1

1. ค่า R ratio ที่ใช้ในการแบ่งประเภทของการทำงานของตับที่ผิดปกติ หมายถึง

- | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|
| A. $\frac{\text{SGPT}}{\text{ULN}}$ | B. $\frac{\text{SGOT}}{\text{ULN}}$ |
| C. $\frac{\text{AP}}{\text{ULN}}$ | D. $\frac{\text{AP}}{\text{ULN}}$ |
| E. $\frac{\text{SGPT}}{\text{ULN}}$ | $\frac{\text{GOT}}{\text{ULN}}$ |

2. ข้อใดเป็น pattern liver injury ที่เกิดจากยาที่ถูกต้องที่สุด

- A. Isoniazid: acute hepatitis
- B. Methotrexate: chronic hepatitis
- C. Anabolic steroid: acute cholestasis
- D. Tetracycline: microvascular steatosis
- E. Amiodarone: steatohepatitis

3. Functional dyspepsia ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Rome III criteria ต้องมีอาการดังต่อไปนี้ 1 อาการ **ยกเว้น**
- A. แน่นท้องก่อนรับประทานอาหาร
 - B. แน่นท้องหลังรับประทานอาหาร
 - C. อิ่มเร็วกว่าปกติ
 - D. ปวดบริเวณลิ้นปี่
 - E. แสบร้อนบริเวณลิ้นปี่
4. จากการศึกษาผลกระทบของคุณภาพชีวิตในผู้ป่วย functional dyspepsia ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ข้อใดถูกต้อง
- A. ผู้ป่วยที่มีอาการลำไส้แปรปรวนร่วมด้วยมีคุณภาพชีวิตด้านข้อจำกัดด้านสุขภาพกาย **ดีกว่า** กลุ่มที่ไม่มีอาการลำไส้แปรปรวนร่วมด้วย
 - B. ผู้ป่วยที่อึดแน่นท้องหลังอาหาร ปวดท้องลิ้นปี่ และกลุ่มอาการร่วม **ไม่มีความแตกต่างกัน** ในคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพแฉ่ง
 - C. ผู้ป่วยที่มีโรเป็นลมร่วมด้วยมีคุณภาพชีวิตด้านสมรรถภาพทางกาย **ดีกว่า** ผู้ป่วยที่ไม่มีโรเป็นลมร่วมด้วย
 - D. ผู้ป่วยเพศหญิงมีคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพทั่วไป ด้านสมรรถภาพทางกาย **ดีกว่า** ผู้ป่วยเพศชาย
 - E. ความรุนแรงของอาการ **ไม่มีความสัมพันธ์** กับคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพทั่วไป
5. ข้อใดเป็นข้อเด่นของการศึกษาการใช้ผ้าชุบ 2% chlorhexidine
- A. เป็นการศึกษาแบบ cluster randomized crossover ใน 6 ศูนย์
 - B. มีการคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ
 - C. การศึกษานี้มีการ blind ต่อผู้วิจัยและเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย
 - D. การศึกษานี้มี wash-out period จึงสามารถตัดผลของ carry over effect ได้
 - E. ระยะเวลาที่นอนรักษาใน unit แสดงเป็นค่า median และ interquartile range
6. Telangiectasia ที่ลามจากคอไปหน้าอก ลำตัว และขาหนีบ ภายใน 1-3 วัน เกิดจากสาเหตุใดมากที่สุด
- A. การอุดตันของหลอดเลือดขนาดเล็ก
 - B. การอุดตันของหลอดเลือดขนาดกลาง
 - C. หลอดเลือดขนาดเล็กอักเสบ
 - D. หลอดเลือดขนาดกลางอักเสบ
 - E. Vascular malformation
7. MRI ของสมองมีลักษณะเป็น high signal intensity ของ pons รูปร่างใน “trident” ใน FLAIR image เกิดจากสาเหตุใดมากที่สุด
- A. Tumor
 - B. Vasculitis
 - C. Osmotic demyelination syndrome
 - D. Infectious encephalitis

- E. Postinfectious encephalitis
8. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ QT interval ในประชากรปกติ
- A. ในผู้ป่วยชาย <430 msec
 - B. ในผู้ป่วยหญิง <440 msec
 - C. ในผู้ป่วยชายถือว่า borderline prolonged เมื่อ 450-470 msec
 - D. ในผู้ป่วยหญิงถือว่า prolonged เมื่อ >450 msec
 - E. ในผู้ป่วยชายถือว่า prolonged เมื่อ >470 msec
9. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับ Peutz-Jeghers syndrome
- A. ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive
 - B. เกิดจากความผิดปกติของยีน LKB1
 - C. มักพบ macules สีดำ ที่ lips, buccal mucosa, nares, anus
 - D. อาจพบร่วมกับ hamatomatous polyps ในลำไส้
 - E. อาจพบร่วมกับมะเร็งของลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ และตับอ่อน
10. Sister Mary Joseph's nodule พบได้ในมะเร็งต่อไปนี้ ยกเว้น
- A. Stomach
 - B. Lung
 - C. Breast
 - D. Ovary
 - E. Pancreas

ตอบคำถามวารสารจุฬาราชกุมาร ปีที่ 26 ฉบับที่ 1 ม.ค. - มี.ค. 2556 (CME credit 3 เครดิต)

คำตอบ	1.	A	B	C	D	E	
	2.	A	B	C	D	E	
	3.	A	B	C	D	E	
	4.	A	B	C	D	E	(เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง)
	5.	A	B	C	D	E	
	6.	A	B	C	D	E	
	7.	A	B	C	D	E	
	8.	A	B	C	D	E	
	9.	A	B	C	D	E	
	10.	A	B	C	D	E	

ชื่อผู้ขอ CME credit.....

ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่.....

ที่อยู่.....

.....

.....

ใบสั่งซื้อตำราโครงการตำราอายุรศาสตร์

<p>Clinical Practice Guideline 2011 พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2554 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์ พิมพ์ครั้งที่ 1 มีนาคม 2552 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Innovation and Implementation in Medicine พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2550 ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Clinical Practice Guideline 2010 พิมพ์ครั้งที่ 1 กุมภาพันธ์ 2553 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>การสัมมนาประวัติและตรวจร่างกาย พิมพ์ครั้งที่ 12 ธันวาคม 2551 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Manual of Medical Investigations พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2555 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Update in Problem-Based Medical Practices พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2548 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Maximizing Medical-Care Efficiency พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2553 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p>	<p>A Practical Approach in Internal Medicine พิมพ์ครั้งที่ 1 สิงหาคม 2550 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Rational Management in Medical Practice พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2549 ราคา 250 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 1 พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 2 พิมพ์ครั้งที่ 5 มกราคม 2550 ราคา 300 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 3 พิมพ์ครั้งที่ 5 เมษายน 2550 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>ตำราอายุรศาสตร์ 4 พิมพ์ครั้งที่ 3 มิถุนายน 2550 ราคา 350 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Manual of Medical Diagnosis พิมพ์ครั้งที่ 1 มิถุนายน 2552 ราคา 150 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p> <p>Manual of Medical Therapeutics พิมพ์ครั้งที่ 1 พฤศจิกายน 2553 ราคา 200 บาท จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท</p>
--	--

ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

กรุณาจ่ายเป็นเช็คส่วนตัวในนาม วารสารจุฬารายรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด เพิ่ม 10 บาท ต่อ 1 เช็ค) หรือ
ธนาณัติ หรือตัวแลกเงิน สั่งจ่าย ปณ.จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในนาม นพ.ชูษณา สวนกระต่าย

ส่งมาที่ นายแพทย์ชูษณา สวนกระต่าย
วารสารจุฬารายรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สถานที่ให้จัดส่ง (โปรดเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ
ที่อยู่

ใบสมัครสมาชิก วารสารจุฬาอายุรศาสตร์

ชื่อ () นายแพทย์ () แพทย์หญิง
ที่อยู่

1. ที่ทำงาน.....

.....

โทรศัพท์.....

2. คลินิก.....

.....

3. บ้าน.....

.....

โทรศัพท์.....

สถานที่ที่ต้องการให้ส่งวารสารคือ (1) (2) (3)

() ขอสมัครสมาชิกจุฬาอายุรศาสตร์

() ต้องการเป็นสมาชิกอายุรศาสตร์ต่อไป หมายเลขสมาชิกเดิม.....

พร้อมกันนี้ได้ชำระเงิน.....บาท เพื่อสนับสนุนวารสารนี้

ส่งมาที่ นายแพทย์ชัชฌา สวนกระต่าย
วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

สถานภาพสมาชิก

1. ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์จุฬาฯ
2. ศิษย์เก่าแพทย์จุฬาฯ
3. สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรศาสตร์ และอายุรแพทย์อื่นๆ
4. อื่นๆ ระบุ.....

หมายเหตุ

ผู้ใดต้องการสมัครเป็นสมาชิกวารสารจุฬาอายุรศาสตร์ จะต้องเสียค่าสมัครเป็นสมาชิก ปีละ 200 บาท (สองร้อยบาทถ้วน) หรือจะบริจาคเงินกรุณาส่งตัวแลกเงินไปรษณีย์ หรือ ธนาคัติ สั่งจ่าย ปณ. สั่งจ่าย ปณ.จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในนาม นพ.ชัชฌา สวนกระต่าย

Topic review

ภาวะตับอักเสบจากยา (drug-induced liver injury)

สตีฟ อนิวรณ์
สมบัติ ศรีประเสริฐสุข

บทนำ

ภาวะตับอักเสบจากยา เป็นปัญหาที่สำคัญและพบได้บ่อยในทางเวชปฏิบัติ เนื่องจากมีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ไม่แน่ชัด ประกอบกับมีรายงานน้อยกว่าความเป็นจริง โดยเกิดได้ทั้งสัมพันธ์และไม่สัมพันธ์กับขนาดของยา ในที่นี้ขอกล่าวถึงภาวะตับอักเสบจากยาที่เป็นชนิด idiosyncratic โดยพบอุบัติการณ์ในต่างประเทศประมาณ 1-13 รายต่อประชากรหนึ่งแสนราย^{1,2} พบอาการตับอักเสบรุนแรงได้ร้อยละ 15 และเสียชีวิตได้ร้อยละ 6 พบได้บ่อยในช่วงอายุ 40-60 ปี และส่วนใหญ่พบในเพศหญิงถึงร้อยละ 60² ซึ่งกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุที่สำคัญในประเทศตะวันตก ได้แก่ กลุ่มยาปฏิชีวนะ ร้อยละ 30-45 กลุ่มยาระบบประสาท และยากันชัก ร้อยละ 15 และมักมีสาเหตุจากยาเพียงชนิดเดียว^{3,4} โดยจะแตกต่างกับประเทศแถบเอเชียที่พบว่ามีส่วนเกิดจากการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน นอกจากนี้ยาที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ กลุ่มยาสมุนไพรหรือสารอาหารเสริม^{5,6}

หน่วยทางเดินอาหาร
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พยาธิกำเนิด

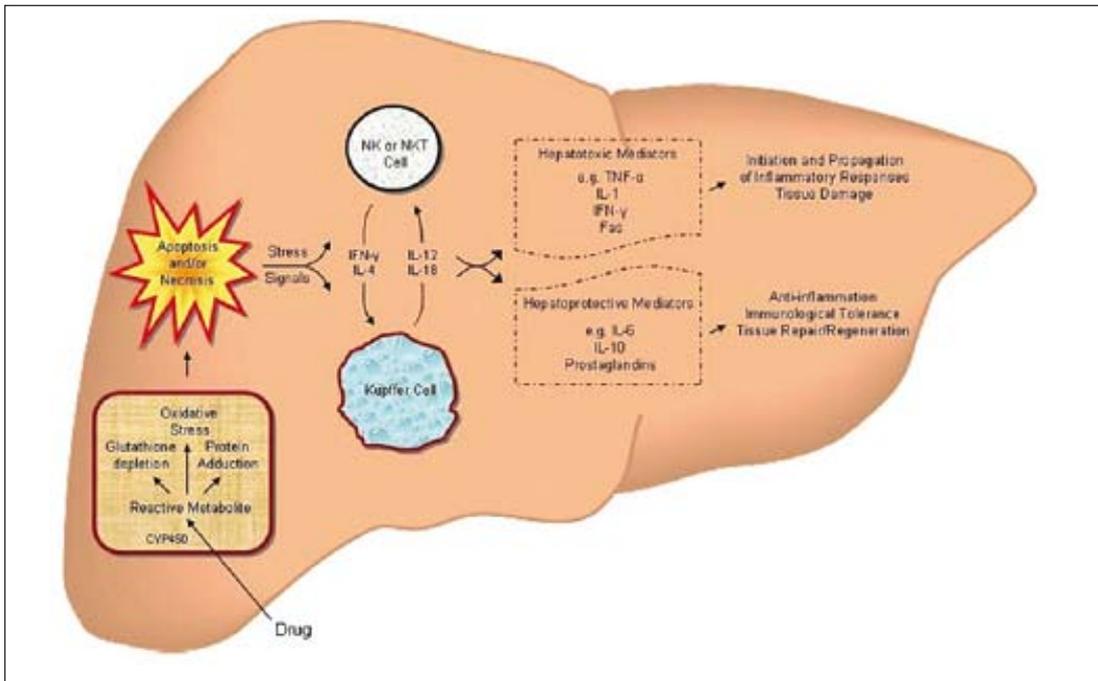
ปัจจุบันยังไม่ทราบถึงกลไกการเกิดโรคที่ชัดเจน โดยอาจเกิดจากความเป็นพิษต่อตับเองโดยตรง (direct toxicity) หรือจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (immune response) และมักจะมีหลายๆ กลไกร่วมกัน ได้แก่

1. Toxic metabolite ยาที่เข้าสู่ตับจะผ่านกระบวนการ metabolism เป็น 3 ระยะ ได้แก่ cytochrome P450 (CYP450), conjugation และ transportation ซึ่งการแสดงออกของเอนไซม์ หรือ transporters ถูกควบคุมโดย polymorphisms genes และ transcription factors หากมีความผิดปกติของ CYP450 จะทำให้เกิดกึ่งของสารที่เป็นพิษต่อ inter-cellular protein ทำให้เกิด cell lysis⁷ หากมีความผิดปกติที่กระบวนการ transportation มีผลต่อ canalicular membrane ทำให้เกิดการคั่งของน้ำดี เช่น ยีน multidrug-resistance-associated protein 3 ที่มีความสัมพันธ์กับยาฮอร์โมน estrogen⁸

2. Mitochondrial impairment มี threshold ต่อ oxidative stress ได้แตกต่างกัน เช่น พาราเซตามอลจะเกิดเร็ว แต่ troglitazone จะเกิดช้า⁹ ความผิดปกติของ mitochondria นี้จะทำให้เกิด lactic acidosis และสะสม triglyceride ในเซลล์ เกิด microvesicular steatosis¹⁰

3. Adaptation failure ในภาวะ stress ทำให้มีการสร้างโปรตีนระดับ organelles ผิดปกติไป ร่างกายจะมีปรับตัวของ endoplasmic reticulum และ mitochondria โดยจะเพิ่มการทำงานของ chaperones เพื่อแก้ไขความผิดปกตินั้นๆ¹¹

4. Innate immune responses โดยผ่านทาง Kupffer cells จะเข้าไปจับกิน active metabolites หรือ oxidative stress เกิดการหลั่ง interleukin-12 (IL-12) และ IL-18 กระตุ้น natural killer (NK) cells และ natural killer T (NKT) cells หลั่ง interferon- γ (IFN- γ) และ IL-4 เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องหลัง inflam-



รูปที่ 1. แสดงกลไกการเกิดภาวะตับอักเสบจากยา¹²

matory cytokines ทั้งที่มีผลทำลายเซลล์ตับ ได้แก่ tumor necrotic factor- α (TNF- α), IL-1, IFN- γ , Fas มีผลช่วยป้องกันการทำลายเซลล์ตับ ได้แก่ IL-6, IL-10¹²

5. Adaptive immune responses อาจจะเป็น haptens กระตุ้น cytotoxic T-cells เกิด antibody specific ต่อยา หรือ drug-modified specific proteins ทำให้เกิดกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้รวดเร็ว หากได้รับยาอีก เกิดอาการไข้ ผื่น eosinophilia ได้แก่ halothane, tienilic acid, diclofenac, phenytoin, carbamazepine¹²

ลักษณะทางคลินิก

อาการตับอักเสบจากยา ได้แก่ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ ปวดท้อง ตัวเหลือง คันตามตัว อาจมีอาการรุนแรงถึงตับวาย อาการของ drug hypersensitivity พบได้ร้อยละ 25 ของภาวะตับอักเสบจากยา โดยมีไข้ ผื่น หน้าบวม ต่อมมน้ำเหลืองโต และ eosinophilia¹³ จะเกิดอาการได้เร็ว คือ ภายในระยะเวลา 1-6 สัปดาห์ หลังได้รับยาและจะเกิดอาการลักษณะเดียวกันหากได้รับยาอีกครั้ง

ภาวะตับอักเสบจากยา แบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ตามลักษณะค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติ ได้แก่ hepatitis pattern, cholestasis pattern และ mixed pattern โดยแบ่งได้จากค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติทั้ง alanine aminotransferase (ALT) และ alkaline phosphatase (AP) กำหนดเป็นค่า R ratio ที่คำนวณจาก ALT/upper limit of normal (ULN)

หารด้วย AP/ULN value ดังตารางที่ 1 แต่ R ratio มีข้อจำกัดเนื่องจากค่า ALT และ AP มีการเปลี่ยนแปลงตลอดหากนำค่าสูงสุดมาคำนวณจะทำให้กลุ่ม cholestasis pattern หรือ mixed pattern พบได้มากขึ้น ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ นำค่าแรกที่ตรวจพบความผิดปกติมาใช้คำนวณ¹⁴ ส่วนลักษณะอาการเด่นในแต่ละกลุ่ม มีได้ดังนี้

1. Hepatitis pattern: อาจไม่มีอาการก็ได้ สามารถพบตัวเหลืองได้ในระยะหลัง ซึ่งความรุนแรงของตับอักเสบไม่สัมพันธ์กับระดับ ALT แต่สัมพันธ์กับค่า total bilirubin (TB) หาก $TB \geq 3$ มก./ดล. สัมพันธ์อัตราการตายร้อยละ 10¹⁵

2. Cholestasis pattern: เนื่องจากมีการกั่งของน้ำดีที่ระดับ canalicular หรือ ductular injury ทำให้มีอาการตัวเหลืองหรือคันตั้งแต่แรก อัตราการตายร้อยละ 1-7.8¹⁶

3. Mixed pattern: มีอาการทั้ง hepatitis และ cholestasis pattern

การวินิจฉัย ตารางที่ 2¹⁷ (causality assessment)

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1989 the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) ได้กำหนด Roussel Uclaf Causality Assessment Model (RUCAM) ซึ่งช่วยในการประเมินความเป็นไปได้ของภาวะตับอักเสบของยา โดยดูที่ความสัมพันธ์ของยาและระยะเวลาการเกิดอาการ ระยะเวลาการดำเนินโรค ปัจจัยเสี่ยง การได้รับยาอื่นร่วม ตรวจไม่พบสาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้ตับอักเสบมีรายงาน

ตารางที่ 1. การแบ่งกลุ่มตับอักเสบตามค่า R ratio

R ratio	กลุ่มตับอักเสบ
≥ 5	Hepatitis pattern
2-5	Mixed pattern
≤ 2	Cholestasis pattern

ตารางที่ 2. แสดงตัวอย่างยาที่เกิดภาวะตับอักเสบ¹⁷

Hepatitis pattern	Mixed pattern
Acetaminophen	Amitriptyline
Allopurinol	Azathioprine
Amiodarone	Carbamazepine
Fluoxetine	Clindamycin
HAART drugs	Cyproheptadine
Herbals: kava kava and germander	Enalapril
Isoniazid	Phenobarbital
Ketoconazole	Phenytoin
Methotrexate	Sulfonamides
NSAIDs	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Pyrazinamide	Verapamil
Rifampin	
Statins	
Tetracyclines	
Valproic acid	

การเกิดภาวะตับอักเสบจากยาดังนี้มาก่อน และการทดสอบให้ยากลับเข้าไปอีกครั้ง มีคะแนนตั้งแต่ -9 ถึง 14 คะแนน หากคะแนน ≤ 0 excluded, คะแนน 1-2 = unlikely, คะแนน 3-5 = possible, คะแนน 6-8 = probable และคะแนน >8 = highly probable ทั้งนี้หากตัดการ rechallenge จะให้คะแนน >5 ในการวินิจฉัยแทน มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยเท่ากับร้อยละ 86 และ 89 positive predictive value และ negative predictive value เท่ากับร้อยละ 93 และ 78^{18,19} ปัญหาของ RUCAM ที่สำคัญ คือ ต้องอาศัย rechallenge ไม่ระบุปริมาณหรือระยะเวลาที่ดื่มแอลกอฮอล์ การระบุยาที่ได้รับร่วมกันนั้นเป็นยาที่ทำให้เกิดตับอักเสบที่ทราบมาก่อนแล้ว ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้วินิจฉัย ดังนั้นทำให้ยากต่อการนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ²⁰ ต่อมา Maria และ

Victorino ได้นำ RUCAM มาปรับเปลี่ยนเป็น The Maria and Victorino scale (M&V) โดยจะเน้นที่ระยะเวลาที่ได้รับยาและหลังจากหยุดยา เพิ่มอาการ drug hypersensitivity ไม่รวมปัจจัยการดื่มแอลกอฮอล์ มีคะแนนตั้งแต่ -8 ถึง 20 คะแนน คะแนน <6 excluded, คะแนน 6-9 = unlikely, คะแนน 10-13 = possible, คะแนน 14-17 = probable และคะแนน >17 = highly probable ทำให้ M&V มีความจำเพาะในการวินิจฉัยสูง ร้อยละ 100 แต่มีความไวเพียงร้อยละ 37²¹ ดังสรุป RUCAM และ M&V causality assessment ดังตารางที่ 3²⁰

ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะตับอักเสบจากยาที่เป็นมาตรฐาน ในปี ค.ศ. 2003 กลุ่มแพทย์ในสหรัฐอเมริกาได้จัดตั้ง Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) รวบรวมข้อมูลภาวะตับ

อีกเสบจากยาในระยะยาว เพื่อให้เกิดความเข้าใจถึงกลไกของการเกิด การดำเนินโรค และสามารถกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัย ณ ปัจจุบัน DILIN ได้กำหนด expert opinion ที่เป็น gold standard ในการ causality assessment โดยให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคตับ 3 คนในกลุ่ม DILIN วิเคราะห์และติดตามอาการ ผลเลือดทางห้องปฏิบัติการ เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน จะมีการประชุมเป็นระยะหากแพทย์ทั้ง 3 มีความเห็นไม่ตรงกันในการวินิจฉัย แพทย์จะลงความเห็น unlikely, possible, probable, highly likely และ definite มีค่า likelihood ที่น้อยกว่าร้อยละ 25 ร้อยละ 25-49 ร้อยละ 50-74 ร้อยละ 75-94 และร้อยละ 95 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามจะเห็นข้อจำกัดของ DILIN expert opinion สามารถใช้ได้เฉพาะสหรัฐอเมริกา ค่า agreement (kappa score) ของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญต่ำเพียง 0.23-0.38^{14,22}

การประเมินความรุนแรงของภาวะตับอักเสบจากยา

DILIN ได้แบ่งความรุนแรงของภาวะตับอักเสบจากยาได้เป็น 5 กลุ่ม ได้แก่ mild, moderate, moderate-severe, severe และ fatal โดยอาศัยอาการ ค่าบิลิรูบิน มีความจำเป็นต้องรับเข้ารักษาในโรงพยาบาล อาการแสดงของตับวาย และความจำเป็นต้องได้รับการเปลี่ยนตับ¹⁴

พยาธิวิทยาของเนื้อตับ (ตารางที่ 4¹⁴) (ตารางที่ 5²³)

บทบาทของการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับยังไม่ชัดเจน เนื่องจากไม่ได้มีลักษณะที่บอกได้เฉพาะเจาะจงว่าเป็นภาวะตับอักเสบจากยา จึงไม่จำเป็นต้องทำทุกรายที่สงสัย อย่างไรก็ตามอาจมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยสาเหตุอื่นๆ หรือจัดกลุ่มลักษณะของการอักเสบเพื่อง่ายต่อการสืบค้นโรค นอกจากนี้ยังช่วยประเมินความรุนแรงของโรคได้ มีการแบ่งลักษณะทางพยาธิของเนื้อตับออกเป็นกลุ่มๆ ได้แก่ necroinflammatory (acute hepatitis, chronic hepatitis, granulomatous hepatitis), cholestatic (acute intrahepatic cholestasis,

chronic cholestasis, cholestasis hepatitis), steatotic (microvesicular steatosis, macrovesicular steatosis, steatohepatitis), vascular (sinusoidal obstruction syndrome)²³

การรักษา

การหยุดยา

การรักษาที่สำคัญ คือ การหยุดยาที่เป็นสาเหตุ ในกรณีที่มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องใช้ยาต่อต้องเฝ้าติดตามอาการ และค่าการทำงานของตับอย่างใกล้ชิด องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้กำหนดเกณฑ์พิจารณาหยุดยา สำหรับ hepatitis หรือ mixed pattern ได้แก่ 1) ค่า ALT > 8 xULN 2) ALT > 5 xULN และนานกว่า 2 สัปดาห์ 3) ALT > 3 xULN และ TB > 2xULN หรือ PT-INR > 1.5xULN สำหรับ cholestasis pattern ได้แก่ 1) อาการของตับอักเสบ 2) TB > 3 xULN 3) PT-INR > 1.5 xULN²⁴ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการและค่าการทำงานของตับดีขึ้นโดยระยะเวลาแตกต่างกันค่อนข้างมาก²⁵ กลุ่ม hepatitis pattern ที่พบว่ามิตัวเหลืองแล้ว แม้ว่าหยุดยาที่เกิดภาวะตับอักเสบรุนแรงจนเสียชีวิตได้^{26,27} โอกาสที่หลังจากหยุดยาจะยังคงมีค่าการทำงานของตับผิดปกติในกลุ่ม hepatitis pattern นานเกิน 3 เดือนเกิดได้ร้อยละ 4 และกลุ่ม cholestasis pattern นานเกิน 6 เดือนเกิดได้ร้อยละ 9²⁸ มีการศึกษาในสวีเดนติดตามผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบจากยา จำนวน 685 ราย เป็นระยะเวลา 10 ปี นั้นพบ cryptogenic cirrhosis ที่สัมพันธ์กับภาวะตับอักเสบจากมียาเพียง 5 รายเท่านั้น ดังนั้นโอกาสเกิดเกิดตับอักเสบเรื้อรังหรือตับแข็งจากยานั้นต่ำมาก พบว่าระยะเวลาที่ได้รับยานานเฉลี่ย 100-160 วัน เกิดตับแข็งมากกว่าการได้ยาระยะเวลาสั้นเฉลี่ย 50 วัน²⁹

N-acetylcysteine

จากการศึกษาของ Acute Liver Failure Group พบว่าการให้ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือด

ตารางที่ 4. แสดง disease severity scales ของตับอักเสบจากยา¹⁴

Score	Grade	Definition
1	Mild	There are elevations in serum ALT and/or AP level and INR is <1.5.
2	Moderate	There are elevations in serum ALT and/or AP level and INR is ≥ 1.5 .
3	Moderate-severe	There are elevations in serum ALT, AP and TB level and/or ongoing hospitalization is prolonged because of liver injury.
4	Severe	There are elevations in serum ALT and/or AP level and there is at least one of the following: _ Hepatic failure (INR ≥ 1.5 , ascites, or encephalopathy) _ Other organ failure believed to be due to a DILI event
5	Fatal	Death or liver transplantation from a DILI event

ตารางที่ 5. แสดง patterns of liver injury ของตับอักเสบจากยา²³

Patterns	
Necroinflammatory	
Acute hepatitis	Isoniazid, Phenyltoin, Cotrimoxazole, Ketoc
Chronic hepatitis	Methotrexate, Tamoxif
Granulomatous hepatitis	Isoniazid, Interferon, I
Cholestatic	
Acute intrahepatic cholestasis	Anabolic steroid, oral
Chronic cholestasis	Amoxicillin-clavulanic
Cholestatic hepatitis	Chlorpromazine, Clar
Steatotic	
Microvesicular steatosis	Tetracycline, Valproic
Macrovesicular steatosis	Alcohol, Steroids, TPN
Steatohepatitis	Amiodarone, Irrinotec
Vascular	
Sinusoidal obstruction syndrome	Oxaliplatin, Chemother

เลือดดำในผู้ป่วยที่มีตับวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นนอกจากยาพาราเซตามอล สามารถช่วย transplant-free survival ในผู้ป่วยที่ตับวายเฉียบพลันที่มีอาการของ hepatic encephalopathy ระดับที่ 1 และ 2 แต่อัตราการตายไม่แตกต่างกัน ในการศึกษาที่ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน มีสาเหตุมาจากภาวะตับอักเสบจากยา³⁰ ดังนั้นจึงแนะนำให้ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำในกรณีที่เริ่มมีอาการของตับวายเฉียบพลัน³¹

Corticosteroid

เนื่องจากการศึกษา 2 RCTs ให้ hydrocortisone เทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันจากสาเหตุต่างๆ โดยมีสาเหตุจากยาอยู่ด้วย พบว่าไม่ลดอัตราการตาย นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับ hydrocortisone มีอัตราการตายสูงกว่ายาหลอก ดังนั้นจึงไม่มีการนำยากลุ่มนี้มาใช้รักษาภาวะตับวายเฉียบพลัน^{32,33} ถึงแม้ว่าอย่างไรก็ตามยังไม่หลักฐานชัดเจนถึงประโยชน์ แต่มีรายงานอาจได้ประโยชน์ในภาวะตับอักเสบจากยาที่เป็นแบบ drug hypersensitivity โดยให้ prednisolone ขนาด 40-60 มก./วัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์และลดขนาดลงอย่างรวดเร็ว หากอาการไม่ดีขึ้นควรหยุดยาดังกล่าว³⁴⁻³⁶

Ursodeoxycholic acid

ยานี้กลไกการออกฤทธิ์ไม่แน่ชัด³⁷ แต่นำมาใช้กรณี cholestasis จากการให้สารอาหารทางหลอดเลือดเป็นเวลานาน^{38,39} หรือนำมารักษา primary biliary cirrhosis⁴⁰ ว่าได้ประโยชน์ แต่ไม่มีหลักฐานยืนยันถึงประโยชน์ในผู้ป่วยภาวะตับอักเสบจากยา อย่างไรก็ตามอาจนำใช้ในกรณีที่มีการคั่งของน้ำดีเป็นเวลานาน จากภาวะตับอักเสบจากยา กลุ่ม cholestasis pattern เนื่องจากเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย โดยให้ขนาด 13-15 มก./กก.³⁶

การปลูกถ่ายตับ

พบภาวะตับวายจากยาจนต้องปลูกถ่ายตับ

พบได้ ร้อยละ 23 จากข้อมูลของ United Network for Organ Sharing Database (UNOS) พบว่าผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับที่มีสาเหตุมาจากยาจำนวน 370 ราย เกิดจากยาพาราเซตามอลเป็นส่วนใหญ่ รองลงมาเป็นยาต้านวัณโรค ยาแก้อักเสบ และยาปฏิชีวนะ โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 76-82 อัตราการรอดชีวิตนี้ไม่ได้สัมพันธ์กับชนิดของยา⁴¹

ภาวะตับอักเสบจากยาสมุนไพร (herbal hepatotoxicity)

สมุนไพรที่มีสรรพคุณมากมายในการบำรุงร่างกายและรักษาโรค มีการนำมาใช้ในกลุ่มแพทย์ทางเลือกมากขึ้น และมีการจำหน่ายแพร่หลาย ที่นิยมได้แก่สมุนไพรที่มีสรรพคุณบำรุงโลหิตมีฤทธิ์แก้ท้องผูก แก้ไอ บำรุงหัวใจ^{42,43} สมุนไพรไทยบางชนิดก็มีรายงานว่าสามารถทำให้เกิดตับอักเสบได้เช่นเดียวกัน ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะสมุนไพรที่มีในประเทศไทย ได้แก่

ขี้เหล็ก (*Siamese cassia*)

ใบและดอกขี้เหล็กมาสกัด มีสาร anthraquinone ซึ่งมีฤทธิ์เป็นยาระบาย ยังพบว่าสารในใบอ่อนและดอก คือ barakol มีฤทธิ์คล้ายเครียดและยังมีผลในการเปลี่ยนแปลงการหลั่งสารสื่อประสาทสำหรับผลต่อระบบทางเดินอาหาร จะเพิ่มการหลั่งของสารน้ำและเกลือแร่ส่งผลให้กากอาหารมีความนุ่มและชุ่ม เป็นการเพิ่มปริมาตรทำให้เกิดแรงดันในการบีบตัว^{44,45} ในปี พ.ศ. 2542 มีรายงานภาวะตับอักเสบที่เกิดจากยาขี้เหล็ก พบว่ามีผู้ป่วย 9 ราย ได้รับประทานในขนาด 20-40 มก./วัน ระยะเวลาตั้งแต่ 7-60 วัน มีค่าเฉลี่ยของ ALT 714 U/L และบิลิรูบิน 5.2 มก./ดล. โดยความสัมพันธ์ของภาวะตับอักเสบจากยากับยาขี้เหล็กจัดอยู่ในระดับความสัมพันธ์ตั้งแต่ขั้นเป็นไปได้ (probable) จนถึงขั้นแน่นอน (definite) ตามเกณฑ์มาตรฐานการวินิจฉัย (drug induced liver injury scale) ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยอย่างน้อย 2 ราย ได้ทดลองกินยาขี้เหล็กซ้ำใหม่หลังภาวะตับอักเสบเฉียบ



รูปที่ 2. ดอกซีเหล็ก และผลิตภัณฑ์จากซีเหล็ก

ปล้นดีขึ้นแล้ว พบว่าเกิดอาการของตับอักเสบซ้ำอีก⁴⁶
น้ำมันสะระแหน่

สะระแหน่ จัดอยู่ในพืชตระกูล mint ทั้งใบ และลำต้นมีน้ำมันหอมระเหย (Pennyroyal oil) มีฤทธิ์เย็นรสเผ็ด น้ำมันสะระแหน่ช่วยขจัดลมร้อน ไข้ เป็นยาลดไข้ ขับลม ไข้ผสมยาหรือยาอมเพื่อให้เย็นชุ่มคอ สารประกอบที่สำคัญได้แก่ Pulgenone ซึ่งทำให้ระดับ hepatic glutathione ลดลง เมื่อถูกเมตาบอลิซึมผ่านทาง CYP2E1 จะได้สาร methofuran ทำลายเซลล์ตับโดยตรง⁴⁷ มีรายงานการเกิดตับวายจนเสียชีวิต จำนวน 5 ราย รับประทานน้ำมันสกัดขนาด 15-120 มล. ครั้งเดียว เกิดอาการคลื่นไส้ ปวดท้องหลังรับประทาน 2-24 ชั่วโมง ค่าบิลิรูบิน 2.2 มก./ดล. ค่า AP ปกติ ในรายงานไม่ได้ระบุค่า ALT แต่ตรวจพยาธิวิทยาของตับแบบ centrilobular hepatic necrosis ผู้ป่วยจะมีระดับ menthofuran มากกว่า 10 ng/ml มีอาการทางระบบประสาท ซึม ชัก รวมด้วย^{48,49}

Kava (*Piper methysticum*)

พืชปลูกแถบหมู่เกาะแปซิฟิกตอนใต้ เริ่มนิยมนำเข้ามาในไทย รากของ kava มีสาร kavapyrones ได้แก่ kavalactone, kavain, dihydrokavain

มีคุณสมบัติกระตุ้น gamma-amino-butyric acid (GABA) receptor ใน limbic system⁵⁰ นำรากลมา รับประทานใช้เป็นยาคลายเครียด แก้อ่อนเพลีย ขานอนหลับ นำมาทำเป็นเครื่องดื่ม⁵¹ พิษต่อตับนั้นเกิดได้ทั้ง immune mechanism และ idiosyncrasy พบว่า อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมโดยพบใน poor-metabolizer phenotype ของ cytochrome P450 2D6⁵² มีรายงานการเกิดตับอักเสบ และตับวาย (fulminant hepatic failure) ได้ตั้งแต่ ค.ศ. 1998 จากรายงานของประเทศเยอรมันรวบรวมผู้ป่วยจำนวน 26 ราย ร้อยละ 80 ของผู้ป่วย รับประทาน kava เกินขนาดที่แนะนำ คือ มากกว่า 120 มก./วันและนานกว่า 3 เดือน ผู้ป่วยทั้งหมดมี hepatitis pattern โดยค่า ALT สูงกว่าค่าปกติ 5 เท่า พบสูงถึง 3121 IU/L พยาธิวิทยาของตับไม่มีลักษณะจำเพาะ ได้แก่ hepatitis, intrahepatic cholestasis, hepatic eosinophilia ในจำนวนนี้เสียชีวิต 3 ราย และได้รับการปลูกถ่ายตับ 6 ราย⁵³⁻⁵⁵ ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ รับประทาน kavalactone มากกว่า 250 มก./วัน รับประทานเป็นเวลานาน ใช้วิธีการสกัดที่ไม่ได้คุณภาพ^{56,57}

Herbalife®



รูปที่ 3. ต้นสะระแหน่ และผลิตภัณฑ์จากใบสะระแหน่



รูปที่ 4. ต้น Kava และผลิตภัณฑ์จาก Kava

อาหารเสริมที่นำเข้าจากสหรัฐอเมริกา ซึ่งได้รับความนิยมในประเทศไทย ผลิตภัณฑ์จากสารอาหารและสมุนไพรต่างๆ เช่น ไฟเบอร์ โปรตีน เกลือแร่ และวิตามิน ชาขงสมุนไพร มีรายงานจากต่างประเทศ 4 cases series จำนวน 28 ราย ระยะเวลาที่ได้รับ

ตั้งแต่ 1-12 เดือน มีอาการอ่อนเพลีย ตัวเหลือง ค่าเฉลี่ย ALT 2487 U/L (456-2637 U/L) และค่าเฉลี่ยบิลิรูบิน 9 มก./ดล.(1-18 มก./ดล.) พยาธิวิทยาของตับพบ hepatic necrosis จำนวน 7 ราย จาก 12 รายที่ได้รับการตรวจ⁵⁸⁻⁶⁰

เอกสารอ้างอิง

1. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Jul;58(1):71-80.
2. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology.* 2002 Aug;36(2):451-5.
3. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008 Dec;135(6):1924-34, 34 e1-4.
4. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, Garcia-Cortes M, Fernandez MC, Romero-Gomez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology.* 2009 Jun;49(6):2001-9.
5. Wai CT, Tan BH, Chan CL, Sutedja DS, Lee YM, Khor C, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int.* 2007 May;27(4):465-74.
6. Takikawa H, Murata Y, Horiike N, Fukui H, Onji M. Drug-induced liver injury in Japan: An analysis of 1676 cases between 1997 and 2006. *Hepatol Res.* 2009 May;39(5):427-31.
7. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003 Jul 31;349(5):474-85.
8. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med.* 1998 Oct 22;339(17):1217-27.
9. Ong MM, Latchoumycandane C, Boelsterli UA. Troglitazone-induced hepatic necrosis in an animal model of silent genetic mitochondrial abnormalities. *Toxicol Sci.* 2007 May;97(1):205-13.
10. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2001;21(1):57-69.
11. Kaplowitz N, Than TA, Shinohara M, Ji C. Endoplasmic reticulum stress and liver injury. *Semin Liver Dis.* 2007 Nov;27(4):367-77.
12. Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *AAPS J.* 2006;8(1):E48-54.
13. Chalasani N, Bjornsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138(7):2246-59.
14. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2010 Aug;52(2):730-42.
15. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut.* 2009 Nov;58(11):1555-64.
16. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005 Aug;42(2):481-9.
17. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006 Feb 16;354(7):731-9.
18. Danan G. Causality assessment of drug-induced liver injury. *Hepatology Working Group. J Hepatol.* 1988 Aug;7(1):132-6.
19. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol.* 1990 Sep;11(2):272-6.
20. Hayashi PH. Causality assessment in drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2009 Nov;29(4):348-56.
21. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology.* 2001 Jan;33(1):123-30.
22. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf.* 2009;32(1):55-68.
23. Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2009 Nov;29(4):364-72.
24. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2008 Nov 28;14(44):6774-85.
25. Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf.* 2007;30(4):277-94.
26. Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis.* 2006 Jan;38(1):33-8.
27. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005 Aug;129(2):512-21.
28. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, Garcia-Munoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology.* 2006 Dec;44(6):1581-8.
29. Bjornsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol.* 2009 Mar;50(3):511-7.
30. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009 Sep;137(3):856-64, 64 e1.
31. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology.* 2005 May;41(5):1179-97.
32. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 1995 Oct 26;333(17):1118-27.
33. Randomised trial of steroid therapy in acute liver failure. Report from the European Association for the Study of the Liver (EASL). *Gut.* 1979 Jul;20(7):620-3.
34. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, Greenberger PA, McGrath KG, Zeiss CR, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a

- total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc.* 2000 Mar-Apr;21(2):101-5.
35. Patterson R, Miller M, Kaplan M, Doan T, Brown J, Detjen P, et al. Effectiveness of early therapy with corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome: experience with 41 cases and a hypothesis regarding pathogenesis. *Ann Allergy.* 1994 Jul;73(1):27-34.
 36. Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2006 May;10(2):207-17, vii.
 37. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jun;3(6):318-28.
 38. De Marco G, Sordino D, Bruzzese E, Di Caro S, Mambretti D, Tramontano A, et al. Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jul 15;24(2):387-94.
 39. Spagnuolo ML, Iorio R, Vegnente A, Guarino A. Ursodeoxycholic acid for treatment of cholestasis in children on long-term total parenteral nutrition: a pilot study. *Gastroenterology.* 1996 Sep;111(3):716-9.
 40. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009 Jul;50(1):291-308.
 41. Mindikoglu AL, Magder LS, Regev A. Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Liver Transpl.* 2009 Jul;15(7):719-29.
 42. Disayavanish C, Disayavanish P. Introduction of the treatment method of Thai traditional medicine: its validity and future perspectives. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998 Dec;52 Suppl:S334-7.
 43. Riewpaiboon A. Increasing herbal product consumption in Thailand. *Pharmacoevidenciol Drug Saf.* 2006 Sep;15(9):683-6.
 44. Ahn BZ, Degen U, Lienjayetz C, Pachaly P, Zymalkowski F. [Constituents of *Cassia siamea* (author's transl)]. *Arch Pharm (Weinheim).* 1978 Jul;311(7):569-78.
 45. Lu TS, Yi YH, Mao SL, Zhou DZ, Xu QZ, Tong HF, et al. [Studies on the anthraquinones of *Cassia siamea*]. *Yao Xue Xue Bao.* 2001 Jul;36(7):547-8.
 46. ศรีประเสริฐสุข ส. ภาวะตับอักเสบจากสมุนไพร "จันทน์" บทเรียนเพื่อการพัฒนาสมุนไพรไทย. *คณิศรสาร* 2000:90.
 47. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):195-206.
 48. Anderson IB, Mullen WH, Meeker JE, Khojasteh Bakht SC, Oishi S, Nelson SD, et al. Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 15;124(8):726-34.
 49. Bakerink JA, Gospe SM, Jr., Dimand RJ, Eldridge MW. Multiple organ failure after ingestion of pennyroyal oil from herbal tea in two infants. *Pediatrics.* 1996 Nov;98(5):944-7.
 50. Jussofie A, Schmitz A, Hiemke C. Kavapyrone enriched extract from *Piper methysticum* as modulator of the GABA binding site in different regions of rat brain. *Psychopharmacology (Berl).* 1994 Dec;116(4):669-74.
 51. Pittler MH, Ernst E. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2000 Feb;20(1):84-9.
 52. Teschke R. Kava hepatotoxicity: pathogenetic aspects and prospective considerations. *Liver Int.* 2010 Oct;30(9):1270-9.
 53. Teschke R, Schwarzenboeck A, Hennermann KH. Kava hepatotoxicity: a clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Dec;20(12):1182-93.
 54. Teschke R, Schwarzenboeck A, Akinci A. Kava hepatotoxicity: a European view. *N Z Med J.* 2008 Oct 3;121(1283):90-8.
 55. Teschke R, Fuchs J, Bahre R, Genthner A, Wolff A. Original article. Kava hepatotoxicity: comparative study of two structured quantitative methods for causality assessment. *J Clin Pharm Ther.* 2010 Oct;35(5):545-63.
 56. Teschke R, Schulze J. Risk of kava hepatotoxicity and the FDA consumer advisory. *JAMA.* 2010 Nov 17;304(19):2174-5.
 57. Teschke R. Kava hepatotoxicity--a clinical review. *Ann Hepatol.* 2010 Jul 1;9(3):251-65.
 58. Johannsson M, Ormarsdottir S, Olafsson S. [Hepatotoxicity associated with the use of Herbalife]. *Laeknabladid.* 2010 Mar;96(3):167-72.
 59. Stickel F, Droz S, Patsenker E, Bogli-Stubler K, Aebi B, Leib SL. Severe hepatotoxicity following ingestion of Herbalife nutritional supplements contaminated with *Bacillus subtilis*. *J Hepatol.* 2009 Jan;50(1):111-7.
 60. Elinav E, Pinsker G, Safadi R, Pappo O, Bromberg M, Anis E, et al. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol.* 2007 Oct;47(4):514-20.

Topic review

การศึกษาผลกระทบของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพ ในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

*มนกัศ พฤกษ์พานิช

**สุเทพ กลชาญวิทย์

บทคัดย่อ

ความสำคัญและที่มา

อาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลเป็นกลุ่มอาการที่มีความหลากหลาย โดยแบ่งเป็นกลุ่มย่อยตามเกณฑ์วินิจฉัย ROME III ประกอบด้วยกลุ่มอาการท้องอืดแน่นท้องหลังอาหารและกลุ่มอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ การมีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลนี้สามารถทำให้มีคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพลดลงได้ แต่ผลของภาวะนี้ต่อคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยไทยยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน

วัตถุประสงค์

งานวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาผลกระทบของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล รวมถึงความแตกต่างของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในแต่ละกลุ่มย่อยของผู้ป่วยปวดท้องแบบไม่มีแผล

ระเบียบวิธีวิจัย

ผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่ได้รับการวินิจฉัยตามเกณฑ์ ROME III 71 ราย เป็นเพศชาย 22 ราย อายุเฉลี่ย 47 ± 12 ปี ได้ทำการตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับอาการของระบบทางเดินอาหารเพื่อแยกผู้ป่วยเป็นกลุ่มย่อย และแบบสอบถามเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ (SF-36) ซึ่งประกอบด้วย 8 มิติ ประเมินคุณภาพชีวิตด้านกายภาพ จิตใจและสังคม

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยปวดท้องแบบไม่มีแผล 71 ราย ประกอบด้วยกลุ่มอาการท้องอืดแน่นท้องหลังรับประทานอาหาร (postprandial distress syndrome) 11 ราย (ร้อยละ 15) กลุ่มอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ (epigastric pain syndrome) 15 ราย (ร้อยละ 21) และมีทั้ง 2 กลุ่ม

* แพทย์ประจำบ้าน

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาการ (overlap) 45 ราย (ร้อยละ 63) มีอาการร่วมได้แก่ ลำไส้แปรปรวน 12 ราย (ร้อยละ 17) ท้องอืดมีลมมาก 43 ราย (ร้อยละ 61) เรอเป็นลม 19 ราย (ร้อยละ 27) ผู้ป่วยกลุ่มอาการท้องอืดแน่นท้องหลังอาหาร กลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่ และกลุ่มอาการร่วมมีคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพแย่งไม่แตกต่างกัน ($p>0.05$) ผู้ป่วยที่มีอาการลำไส้แปรปรวนร่วมด้วยมีคุณภาพชีวิตด้านข้อจำกัดด้านสุขภาพกาย (37 ± 42 เทียบกับ 62 ± 43) ข้อจำกัดด้านอารมณ์ (22 ± 36 เทียบกับ 64 ± 45) และสุขภาพจิต (54 ± 13 เทียบกับ 64 ± 17) แย่กว่ากลุ่มปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่ไม่มีลำไส้แปรปรวนร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ผู้ป่วยที่มีเรอเป็นลมร่วมด้วยมีคุณภาพชีวิตด้านสมรรถภาพทางกายแย่กว่ากลุ่มปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่ไม่มีเรอเป็นลมร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (73 ± 28 เทียบกับ 79 ± 24 , $p<0.05$) เพศหญิงมีคุณภาพชีวิตด้านคุณภาพสุขภาพทั่วไป ด้านสมรรถภาพทางกาย แย่กว่าผู้ชาย (47 ± 21 เทียบกับ 60 ± 20 และ 74 ± 26 เทียบกับ 89 ± 14) ($p<0.05$) ความรุนแรงของอาการมีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพทั่วไป ข้อจำกัดด้านอารมณ์ พลังชีวิต และสุขภาพจิตที่แย่งอย่างมีนัยสำคัญ ($r=-0.39$, -0.29 , -0.30 และ -0.26 , $p<0.05$)

สรุป
ระดับคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในผู้ป่วยกลุ่มอาการท้องอืดแน่นท้องหลังอาหาร กลุ่มอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ และกลุ่มอาการร่วมไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่มีอาการลำไส้แปรปรวนร่วมหรือท้องอืดมีลมมากร่วมด้วย เพศหญิงและความรุนแรงของอาการที่มากขึ้นสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่แย่ง

1. บทนำ (introduction) ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (background and rationale)

อาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล (functional dyspepsia) เป็นอาการหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ ทั้งแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป แพทย์อายุรกรรมทั่วไป และแพทย์อายุรกรรมทางเดินอาหาร เป็นสาเหตุหลักของภาวะทุพพลภาพและการสูญเสียทางเศรษฐกิจในชุมชนจากการสำรวจประชากรตะวันตกพบความชุก

ประมาณร้อยละ 13-40¹ ของประชากร โดยลักษณะอาการมีความซับซ้อนซึ่งประกอบด้วยอาการปวดหรือรู้สึกไม่สบายท้องส่วนบน อาการจำเพาะประกอบด้วย อาการแน่นท้องหลังอาหาร อิ่มเร็วกว่าปกติ ปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ ปวดแสบบริเวณลิ้นปี่ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการหลากหลายและมีอาการทับซ้อนกับโรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease) และโรคทางเดินอาหารอื่นๆ ที่ตรวจไม่พบความผิดปกติจากการส่องกล้องทางเดินอาหารและการตรวจทางรังสี (functional gastrointestinal disorders) เช่น ลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome) ท้องอืดมีลมมาก (functional bloating) เรอเป็นลม (functional belching) ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งหนึ่งตรวจไม่พบความผิดปกติจากการส่องกล้องทางเดินอาหารหรือการตรวจทางรังสี ผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล โดยคำนึงตาม Rome III criteria² ซึ่งแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่ กลุ่มอาการท้องอืดแน่นท้องหลังรับประทานอาหาร (postprandial distress syndrome) และกลุ่มอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ (epigastric pain syndrome)

คุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพเป็นตัวบ่งชี้สำคัญเกี่ยวกับภาวะหรือความรุนแรงของโรค การวิจัยเกี่ยวกับการรักษาใหม่ๆ รวมทั้งการประเมินประสิทธิผลของการรักษาในทางปฏิบัติทางคลินิก โดย SF-36 (the

short form health survey-36) เป็นแบบสอบถามคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพที่ใช้กันมากที่สุด และมีข้อมูลอ้างอิงของกลุ่มคนทั่วไปและผู้ป่วยโรคต่างๆ ในหลายประเทศ

ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลอย่างเป็นทางการ ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (review of the related literature)

อาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล (functional dyspepsia) โดยคำนิยามตาม Rome III criteria² มีดังนี้

1. มีอาการอย่างน้อย 1 อาการ ดังต่อไปนี้
 - 1.1 แน่นท้องหลังรับประทานอาหาร
 - 1.2 อิ่มเร็วกว่าปกติ
 - 1.3 ปวดบริเวณลิ้นปี่
 - 1.4 แสบร้อนบริเวณลิ้นปี่

2. ไม่พบรอยโรคที่อธิบายอาการดังกล่าว (รวมทั้งการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน)

โดยเริ่มมีอาการอย่างน้อย 6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัย และอาการครบตามเกณฑ์วินิจฉัยเป็นเวลา 3 เดือน

นอกจากนี้ Rome III criteria ได้แบ่งผู้ป่วยที่เป็นปวดท้องแบบไม่มีแผล เป็น 2 กลุ่มย่อย

2.1 กลุ่มอาการท้องอืดแน่นท้องหลังรับประทานอาหาร (postprandial distress syndrome) เกณฑ์การวินิจฉัยจะต้องประกอบด้วย 1 หรือ 2 ข้อดังต่อไปนี้

- อาการแน่นท้องหลังรับประทานอาหารจนรบกวนชีวิตประจำวัน เกิดหลังจากรับประทานอาหารขนาดปกติ มีอาการมากกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์

- รู้สึกอิ่มเร็วกว่าปกติจนรับประทานอาหารไม่หมดจาน มีอาการมากกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์

โดยเริ่มมีอาการอย่างน้อย 6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัย และอาการครบตามเกณฑ์วินิจฉัยเป็นเวลา 3 เดือน

เกณฑ์วินิจฉัยสนับสนุน

- มีอาการท้องอืด หรือคลื่นไส้หลังรับประทานอาหาร หรือเรอบ่อย

- มีกลุ่มอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ร่วมด้วย

2.2 กลุ่มอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ (epigastric pain syndrome)

เกณฑ์การวินิจฉัยจะต้องประกอบด้วยอาการดังต่อไปนี้

- ปวดท้องหรือแสบร้อนบริเวณลิ้นปี่ระดับปานกลางขึ้นไป อย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์

- ปวดท้องเป็นๆ หายๆ

- ไม่มีอาการปวดทั่วท้องหรือปวดเฉพาะที่ในตำแหน่งท้องส่วนอื่นนอกเหนือจากบริเวณลิ้นปี่หรือ บริเวณหน้าอก

- อาการไม่ดีขึ้นหลังถ่ายอุจจาระหรือมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะอาการหรือความถี่ของการถ่าย

- ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยทั้งหมดของโรคถุงน้ำดีและทางเดินน้ำดี

โดยเริ่มมีอาการอย่างน้อย 6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัย และอาการครบตามเกณฑ์วินิจฉัยเป็นเวลา 3 เดือน

เกณฑ์วินิจฉัยสนับสนุน

- ปวดแสบร้อน แต่ไม่ขึ้นมาถึงบริเวณหลังกระดูกหน้าอก

- อาการปวดท้องสัมพันธ์กับมื้ออาหาร แต่อาการอาจเกิดขึ้นขณะไม่รับประทานอาหารก็ได้

- มีกลุ่มอาการแน่นท้องหลังรับประทานอาหารร่วมด้วย

สาเหตุของอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลเกิดได้จากหลายกลไกทางพยาธิสรีระ ได้แก่ impaired gastric accommodation^{9-11,13-16}, delayed gastric

emptying^{4,18-20}, antral hypomotility⁵⁵, visceral hypersensitivity²³⁻²⁹, *Helicobacter pylori* infection³⁰⁻³⁶, psychosocial abnormalities⁴⁰⁻⁴⁴

ปัจจัยทางด้านจิตใจ เป็นปัจจัยหนึ่งซึ่งมีความสัมพันธ์กับอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล ซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด อย่างไรก็ตามยังไม่มีความชัดเจนและผลของการเกิดอย่างชัดเจน มีการศึกษาในผู้ป่วย functional dyspepsia พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยทางด้านจิตใจและบุคลิกภาพ ประกอบด้วย โรคทางจิตที่มีสาเหตุมาจากโรคทางกาย (somatization) อาการซึมเศร้า (depression) อาการวิตกกังวล (anxiety)⁴⁰ เช่นเดียวกับพฤติกรรมการค้นหาบริการทางสุขภาพเพื่อการดูแลตนเอง (health seeking behavior) และการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมขณะเจ็บป่วย และการรับมือกับความเจ็บป่วย (coping style)⁴¹⁻⁴² การมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง⁴³ และมีผลทำให้เกิดการค้นหาบริการทางสุขภาพเพื่อการดูแลตนเอง⁴⁴ ซึ่งสุขภาพเป็นมิติหนึ่งที่มีความสำคัญต่อคุณภาพชีวิต ดังนั้นการวัดคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ (health-related quality of life หรือ HRQOL) จึงมีความจำเป็น และเป็นผลลัพธ์ทางด้านสุขภาพที่สำคัญมากอย่างหนึ่ง นอกเหนือจากอายุขัย (life expectancy) หรือการมีชีวิตรอด (survival) โดยคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวกับสุขภาพเป็นผลลัพธ์ที่ไม่สามารถมองเห็นได้จากผลทางคลินิกหรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพียงอย่างเดียว การประเมินคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวกับสุขภาพมีความสำคัญอย่างมากเพื่อที่จะเข้าใจว่าโรคและการรักษามีผลกระทบต่อชีวิตของผู้ป่วยจากมุมมองของผู้ป่วยเอง (patient perspective) ซึ่งตรงกับแนวความคิดของการดูแลผู้ป่วยแบบองค์รวม (holistic care)

มีหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการปวด

ท้องชนิดไม่มีแผลมีคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพแย่ลงทั้งในด้านสุขภาพกาย สุขภาพจิตและหน้าที่ทางสังคม⁵⁻¹³ นอกจากนี้ผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่มีอาการร่วมกับลำไส้แปรปรวนหรือกรดไหลย้อนมีผลกระทบของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพมากกว่าผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลหรือลำไส้แปรปรวนหรือกรดไหลย้อนอย่างเดียว¹⁶⁻¹⁷

คำถามการวิจัย (research question)

คำถามหลักของการวิจัย (primary research question) มีความแตกต่างของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลตามเกณฑ์วินิจฉัย Rome III หรือไม่

คำถามรองของการวิจัย (secondary research question) มีปัจจัยใดบ้างที่มีความสัมพันธ์กับระดับคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล

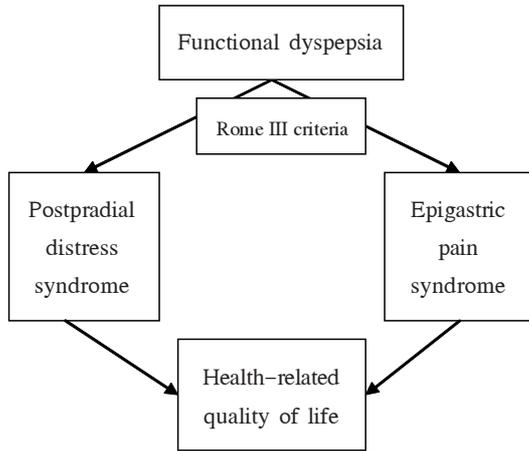
วัตถุประสงค์ (objective)

1. เพื่อศึกษาผลกระทบของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลตามเกณฑ์วินิจฉัย Rome III
2. เพื่อศึกษาความแตกต่างและปัจจัยที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล

สมมติฐาน (hypothesis)

ผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลมีคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพแย่ลง และไม่พบความแตกต่างของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มย่อย แต่ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการร่วมมีคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพแย่ลงมากกว่าผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการเดียว

กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework)



การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (operational definition)

1. Functional dyspepsia หมายถึง อาการแน่นท้อง อิ่มเร็ว ปวดท้องหรือแสบร้อนบริเวณลิ้นปี่ โดยไม่พบรอยโรคความผิดปกติจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ตามคำนิยาม Rome III criteria มีอาการอย่างน้อย 6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัย และอาการครบตามเกณฑ์วินิจฉัยเป็นเวลา 3 เดือน

2. Postprandial distress syndrome หมายถึง กลุ่มอาการแน่นท้องหลังรับประทานอาหาร หรือ อิ่มเร็วกว่าปกติจนรับประทานอาหารไม่หมดจาน มีอาการมากกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือมีอาการท้องอืด คลื่นไส้ เรอบ่อย หรือมีกลุ่มอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ร่วมด้วย โดยเริ่มมีอาการอย่างน้อย 6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัยและอาการครบตามเกณฑ์วินิจฉัยเป็นเวลา 3 เดือน

3. Epigastric pain syndrome หมายถึง กลุ่มอาการปวดท้องหรือแสบร้อนบริเวณลิ้นปี่ไม่ถึงหน้าอกเป็นๆ หายๆ มักสัมพันธ์กับมื้ออาหาร มีอาการอย่างน้อย 1 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือมีกลุ่มอาการแน่นท้องหลังรับประทานอาหารร่วมด้วย อาการไม่ดีขึ้นหลังถ่าย

อุจจาระ ไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยทั้งหมดของโรคลิ้นน้ำดี และทางเดินน้ำดี โดยเริ่มมีอาการอย่างน้อย 6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัย และอาการครบตามเกณฑ์วินิจฉัยเป็นเวลา 3 เดือน

4. Esophagogastroduodenoscopy หมายถึง การส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนต้น ได้แก่ หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น

5. Health-related quality of life หมายถึง ระดับความสมบูรณ์และความพึงพอใจที่ผูกพันกับชีวิตแต่ละบุคคล และผลกระทบที่จะเกิดขึ้นเมื่อเจ็บป่วยหรือได้รับการรักษา

6. SF-36 (the short form health survey-36)⁵⁵ เป็นแบบสอบถามวัดระดับสุขภาพทางกาย (physical health) จิตใจ (mental health) รวมถึงความสามารถในการปฏิบัติกิจกรรมด้านสังคม (social functioning) ของกลุ่มคนทั่วไปและผู้ป่วยโรคต่างๆ

- 6.1 General health (GH) สุขภาพทั่วไป
- 6.2 Physical functioning (PF) สมรรถภาพทางกาย
- 6.3 Role physical (RP) ข้อจำกัดด้านสุขภาพกาย
- 6.4 Role emotional (RE) ข้อจำกัดด้านอารมณ์
- 6.5 Social functioning (SF) หน้าที่ทางสังคม
- 6.6 Bodily pain (BP) ความเจ็บปวดทางร่างกาย
- 6.7 Vitality (VT) พลังชีวิต
- 6.8 Mental health (MH) สุขภาพจิต

2. วิธีการวิจัย (methods)

รูปแบบการวิจัย (research design)

การวิจัยเชิงวิเคราะห์ แบบไปข้างหน้า (pro-
spective analytical study)

ระเบียบวิธีวิจัย (research methodology)

ประชากร (population)

ผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่มารับ
การรักษาแบบผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ซึ่งตรวจโดยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนไม่
พบความผิดปกติ

**เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (inclusion cri-
teria)**

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นอาการปวด
ท้องแบบไม่มีแผล (functional dyspepsia) ตาม
เกณฑ์วินิจฉัย Rome III มีอาการอย่างน้อย 1 อาการ
ดังต่อไปนี้ แน่นท้องหลังอาหาร อิ่มเร็วกว่าปกติ ปวด
ท้องบริเวณลิ้นปี่ แสบร้อนบริเวณลิ้นปี่ โดยไม่พบรอย
โรคที่อธิบายอาการดังกล่าว (รวมทั้งการส่องกล้องทาง
เดินอาหารส่วนบน) เริ่มมีอาการอย่างน้อย 6 เดือน ก่อน
ได้รับการวินิจฉัย และอาการครบตามเกณฑ์วินิจฉัยเป็น
เวลา 3 เดือน

**เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (exclusion
criteria)**

1. อายุน้อยกว่า 18 ปี หรือมากกว่า 75 ปี
2. ตรวจพบความผิดปกติจากการส่องกล้อง
ทางเดินอาหารส่วนบน (esophagitis, ulcer, ero-
sion, bleeding, vasculopathy, gastric atrophy,
cancer)
3. ผู้ป่วยที่โรคประจำตัว ได้แก่ โรคระบบ
หัวใจและหลอดเลือด โรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรัง
โรคเบาหวาน โรคตับแข็ง โรคไตวาย โรคมะเร็ง
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัดทางเดินอาหาร
5. ผู้ป่วยที่ใช้ยากลายกล้ามเนื้อ ยาแอสไพริน
6. ผู้ป่วยตั้งครรภ์

**การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size
determination)**

$$N = \frac{Z^2 \sigma^2}{d^2}$$

N = ขนาดของตัวอย่าง

α = ความน่าจะเป็น

Z = confidence coefficient (1- α)

σ = variance

d = acceptable error (20%)

$$N = \frac{1.96^2 \times 43.8^2}{10.2^2} = 71$$

ดังนั้นในการศึกษานี้ใช้ประชากรในการศึกษา

71 คน

วิธีการศึกษา (methods)

กำหนดระยะเวลาที่ทำการวิจัยตั้งแต่เดือน
พฤษภาคม-ตุลาคม พ.ศ. 2553 รวบรวมผู้ป่วยนอกที่
มาตรวจติดตามการรักษาที่คลินิกอายุรกรรมทั่วไป
คลินิกเฉพาะโรคทางเดินอาหาร ห้องส่องกล้องทางเดิน
อาหาร ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือก เข้ารับการชี้แจง
และคำอธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัยโครงการนี้
หากผู้ป่วยได้ซักถามจนเข้าใจ และยินยอมเข้าร่วมใน
การวิจัยแล้ว ผู้ป่วยจะได้รับการแจกแบบสำรวจให้ทำคณ
ละ 1 ชุด ประกอบด้วย แบบสำรวจ 3 ส่วน ส่วนที่ 1
เป็นข้อมูลส่วนตัว 12 ข้อ ส่วนที่ 2 เป็นแบบประเมิน
อาการปวดท้องเพื่อแยกผู้ป่วยเป็นกลุ่มย่อย 2 กลุ่ม
ตาม Rome III criteria 31 ข้อใหญ่ ส่วนที่ 3 เป็น
แบบสำรวจคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพ (SF-36) 36
ข้อ

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

1. เก็บข้อมูลในรูปของแบบสอบถาม
2. เก็บรวบรวมข้อมูลจากแบบสอบถามลง
ผลในคอมพิวเตอร์

การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

- Descriptive data (demographic data)
 - Categorical variables: percent
 - Continuous variables: mean \pm SD

- การวิเคราะห์แยกกลุ่มอาการร่วมใช้ one way analysis of variance (ANOVA)

- การเปรียบเทียบ continuous variables ระหว่างกลุ่มย่อยในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลใช้ unpaired t-test

- การหาความสัมพันธ์ของตัวแปรอิสระกับคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพใช้ multiple linear regression analysis

3. ผลการวิจัย (results)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล (functional dyspepsia) โดยการซักประวัติและตรวจร่างกายของแพทย์ ได้รับการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อแยกโรคที่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น แผลในระบบทางเดินอาหาร หลอดอาหารอักเสบ กรดไหลย้อน หากผลการส่องกล้องไม่พบความผิดปกติ ผู้ป่วยจะได้ทำแบบสอบถามอาการของระบบทางเดินอาหารและแบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพ SF-36 หลังจากนั้นนำผลที่ได้มารวบรวมและประมวลผลเปรียบเทียบ

เริ่มทำการศึกษาดังแต่เดือนพฤษภาคมถึงตุลาคม พ.ศ. 2554 ได้ผู้ป่วย 71 ราย เป็นเพศชาย 22 ราย เพศหญิง 49 ราย คิดเป็นอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิง 1: 2.2 ราย อายุผู้ป่วยอยู่ในช่วง 18-73 ปี อายุเฉลี่ย 46.9 ± 12.5 ปี น้ำหนักอยู่ในช่วง 42-81 กิโลกรัม น้ำหนักเฉลี่ย 57.8 ± 8.1 กิโลกรัม ส่วนสูงอยู่ในช่วง 140-176 เซนติเมตร ส่วนสูงเฉลี่ย 160.9 ± 7.7 เซนติเมตร เมื่อนำมาคำนวณเป็นดัชนีมวลกาย [body mass index (BMI)] จากสูตร BMI เท่ากับน้ำหนักตัวหน่วยเป็นกิโลกรัมหารด้วยความสูงหน่วยเป็นเมตรยกกำลังสอง [BMI = weight (kg)/height (m²)] พบว่าค่า BMI อยู่ในช่วง 15.9-29.7 กิโลกรัม/เมตร² ค่าเฉลี่ย BMI คือ 22.3 ± 2.7 กิโลกรัม/เมตร² อาชีพรับราชการ 28 ราย (ร้อยละ 39.4) จบการศึกษาระดับปริญญาตรีขึ้นไป 45 ราย (ร้อยละ 63.4) มีประวัติสูบบุหรี่ 15 ราย

(ร้อยละ 21.1) มีประวัติดื่มสุรา 36 ราย (ร้อยละ 50.7) อาหารที่ชอบรับประทานเป็นอาหารมันร้อยละ 32.4 อาหารเผ็ดร้อยละ 29.6 (ตารางที่ 1)

ในจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล 71 ราย ประกอบด้วย กลุ่มอาการแน่นท้องหลังอาหาร (postprandial distress syndrome) 11 ราย กลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่ (epigastric pain syndrome) 15 ราย และกลุ่มอาการร่วม (overlap) 45 ราย

อาการสำคัญ อาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล อาการร่วม และความรุนแรง

อาการสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์และอาการที่รบกวนผู้ป่วยมากที่สุด ประกอบด้วย ปวดท้องแสบท้อง ท้องอืดแน่นท้อง อิ่มเร็ว เหมือนกันทั้งสองกลุ่มอาการ โดยอาการท้องอืดแน่นท้องพบในกลุ่มแน่นท้องหลังอาหารร้อยละ 90.9 อาการปวดท้องพบในกลุ่มปวดท้องลิ้นปี่ร้อยละ 66.7 ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่มีอาการจนมาพบแพทย์ 23.4 เดือน (3-180 เดือน) (ตารางที่ 2)

ความรุนแรงของอาการ (severity) โดยผู้ป่วยให้คะแนนความรุนแรงเป็นตัวเลข 1-10 โดย 1 คือ ความรุนแรงน้อยที่สุด และ 10 คือ ความรุนแรงมากที่สุด พบว่าความรุนแรงของอาการเฉลี่ยประมาณ 5.69 เป็นความรุนแรงระดับปานกลางรู้สึกทุกข์ทรมานจากอาการปวดพอสมควร มีความกังวลไม่มากนักยังมีความรู้สึกว่าสามารถทนได้

ผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลมีอาการอื่นๆ ร่วมด้วย ได้แก่ ลำไส้แปรปรวน 12 ราย ท้องอืดมีลมมาก 43 ราย เรอเป็นลม 19 ราย เรอเป็นอาหาร 5 ราย กลืนลำบาก 1 ราย จุกเหมือนมีก้อนที่คอ 2 ราย

ลักษณะที่ตรวจพบจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นพบ gastritis 65 ราย ผลปกติ 6 ราย พบ *Helicobacter pylori* infection 6 ราย ได้รับการรักษาทั้งหมด

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผล กลุ่มเน้นท้องหลังอาหาร กลุ่มปวดท้องถี่ๆ กลุ่มอาการร่วม

คุณลักษณะ	ปวดท้องชนิด ไม่มีแผล (N=71)	เน้นท้องหลัง อาหาร (N=11)
เพศหญิง	49 (69%)	10 (90.9%)
อายุเฉลี่ย (ปี) \pm SD	46.9 \pm 12.5	41.7 \pm 13.9
ดัชนีมวลกาย \pm SD	22.3 \pm 2.7	22.9 \pm 3.4
อาชีพ		
รับราชการ	28 (39.4%)	4 (36.4%)
ธุรกิจ	7 (9.9%)	1 (9.1%)
พนักงาน	15 (21.1%)	4 (36.4%)
ว่างงาน	21 (29.6%)	2 (18.2%)
สถานภาพ		
โสด	22 (31%)	5 (45.5%)
แต่งงาน	39 (54.9%)	6 (54.6%)
หม้าย/หย่า	10 (14.1%)	0 (0%)
การศึกษา		
ประถม	11 (15.5%)	0 (0%)
มัธยม	15 (21.1%)	3 (27.3%)
ปริญญาตรีหรือมากกว่า	45 (63.4%)	8 (72.7%)
เคยสูบบุหรี่	15 (21.1%)	2 (18.2%)
เคยดื่มสุรา	36 (50.7%)	5 (45.5%)

ตารางที่ 2. แสดงอาการสำคัญ อาการที่รบกวน อาการร่วมของผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผล

	ปวดท้องชนิด ไม่มีแผล (N=71)	แน่นท้องหลัง อาหาร (N=11)
อาการสำคัญและอาการที่รบกวน		
ปวดท้อง	43 (60.6%)	0 (0%)
แสบท้อง	10 (14.1%)	0 (0%)
ท้องอืดแน่นท้อง	16 (22.5%)	10 (90.9%)
อิมเร็ว	2 (2.8%)	1 (9.1%)
อาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล		
แน่นท้องหลังอาหาร	52 (73.2%)	11 (100%)
อิมเร็ว	20 (28.2%)	2 (18.2%)
ปวดท้องลิ้นปี่	51 (71.8%)	0 (0%)
แสบท้องลิ้นปี่	35 (49.3%)	0 (0%)
อาการร่วม		
ลำไส้แปรปรวน	12 (16.9%)	3 (27.3%)
ท้องอืดมีลมมาก	43 (60.6%)	4 (36.4%)
เรอเป็นลม	19 (26.8%)	6 (54.6%)
เรอเป็นอาหาร	5 (7%)	7 (63.6%)
กลืนลำบาก	1 (1.4%)	1 (9.1%)
จุกเหมือนมีก้อนที่คอ	2 (2.8%)	1 (9.09%)
ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบน	57 ± 24	55 ± 26

Dyspeptic symptom score

Dyspeptic symptom score ของอาการตามแบบสอบถามแสดงในตารางที่ 3 ความรุนแรงของอาการ จากความรุนแรงมากไปความรุนแรงน้อย (likert scale, 0=ไม่มีอาการ 1=อาการเล็กน้อยไม่รบกวนชีวิตประจำวัน 2=อาการปานกลางรบกวนชีวิตประจำวันแต่ไม่ต้องการปรับพฤติกรรม 3=อาการรุนแรงต้องปรับเปลี่ยนพฤติกรรม) ได้แก่ ปวดท้องลิ้นปี่ อืดอึดแน่นท้องหลังอาหาร ท้องอืด แสบร้อนลิ้นปี่ มีลมในท้อง อิ่มง่าย

เธอเป็นลม เธอเป็นอาหาร ตามลำดับ

ผลกระทบของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลในกลุ่มอาการแน่นท้องหลังอาหาร

ผู้ป่วยกลุ่มอาการแน่นท้องหลังอาหาร มีข้อจำกัดตามมิติต่างๆของคุณภาพชีวิต ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ไม่มีอาการ ($p>0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4

ผลกระทบของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลในกลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่

ตารางที่ 3. แสดง dyspeptic symptom score

อาการ	Symptom score
อืดอึดแน่นท้องหลังอาหาร	1.68±0.82
อิ่มง่าย	0.92±1.01
ปวดท้องลิ้นปี่	1.76±0.82
แสบร้อนลิ้นปี่	1.35±0.99
ท้องอืด	1.46±0.92
มีลมในท้อง	1.28±0.83
เธอเป็นลม	0.83±0.96
คลื่นไส้อาเจียน	0.34±0.76
เบื่ออาหาร	0.08±0.37
กลืนลำบาก	0.18±0.59
จุกคล้ายมีก้อนที่คอ	0.23±0.59
เธอเปรี้ยว	0.51±0.89
เธอเป็นอาหาร	0.61±0.95
แสบร้อนหน้าอก	0.28±0.66
แน่นหน้าอก	0.30±0.68
ลำไส้	0.06±0.33

ตารางที่ 4. แสดงค่าเฉลี่ยคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพ 8 มิติ ในกลุ่มอาการแน่นท้องหลังอาหารเทียบกับกลุ่มไม่มีอาการแน่นท้องหลังอาหาร

มิติคุณภาพชีวิต ด้านสุขภาพ	ไม่มีกลุ่มอาการแน่นท้อง หลังอาหาร (N=15)	กลุ่ม หลัง
General health	51.0±23.7	
Physical functioning	75.0±30.2	
Role limitation physical	70.0±45.5	
Role limitation emotional	66.7±48.8	
Social functioning	51.0±15.1	
bodily pain	50.5±27.8	
Vitality	55.7±24.0	
Mental health	65.9±21.1	

แม้ว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่มีคุณภาพชีวิตทุกด้านต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีอาการแต่ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกมิติของคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ ดังแสดงในตารางที่ 5 ซึ่งการไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญน่าจะเกิดจาก

จำนวนผู้ป่วยที่น้อยในการศึกษานี้ ผลกระทบของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลในกลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่ แม้ว่าผู้ป่วยกลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่มีคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพทั่วไป สมรรถภาพทางกาย ข้อจำกัด

ตารางที่ 5. แสดงค่าเฉลี่ยคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพ 8 มิติ ในกลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่เทียบกับกลุ่มไม่มีอาการปวดท้องลิ้นปี่

มิติคุณภาพชีวิต ด้านสุขภาพ	ไม่มีกลุ่มอาการปวดท้อง ลิ้นปี่ (N=11)	กลุ่ม
General health	55.5±22.1	
Physical functioning	85.0±18.3	
Role limitation physical	68.2±37.2	
Role limitation emotional	78.8±40.2	
Social functioning	61.4±22.7	
Bodily pain	51.6±24.0	
Vitality	62.3±15.2	
Mental health	62.6±19.7	

ด้านอารมณ์ การทำกิจกรรมทางสังคม ความเจ็บปวดทางร่างกาย พลังชีวิต แย่กว่ากลุ่มแน่นท้องหลังอาหาร แต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติในทุกมิติของคุณภาพชีวิต ดังแสดงในตารางที่ 6

ผลกระทบของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่มีอาการร่วมอื่นๆ ได้แก่ ลำไส้แปรปรวน ท้องอืดมีลมมาก เธอเป็นลม

ผู้ป่วยที่มีลำไส้แปรปรวน ท้องอืดมีลมมาก เธอเป็นลม ร่วมด้วยมีคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพทุกด้านแย่กว่าผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่ไม่มีอาการอื่นร่วม ยกเว้นด้านความเจ็บปวดทางร่างกายในผู้ป่วยที่มีลำไส้แปรปรวนและเธอเป็นลมร่วมด้วยมีคุณภาพชีวิตดีกว่าผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลอย่างเดี่ยว (ตารางที่ 7)

ผู้ป่วยที่มีลำไส้แปรปรวนร่วมด้วยมีคุณภาพชีวิตด้านข้อจำกัดด้านสุขภาพกาย ข้อจำกัดด้านอารมณ์ และสุขภาพจิตแย่กว่ากลุ่มปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่ไม่

มีลำไส้แปรปรวนร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (37.5 ± 42.0 เทียบกับ 61.6 ± 43.3 , 22.2 ± 35.8 เทียบกับ 63.9 ± 45.3 และ 54.0 ± 12.9 เทียบกับ 63.8 ± 17.2) ($p < 0.05$)

ผู้ป่วยที่มีเธอเป็นลมร่วมด้วยมีคุณภาพชีวิตด้านสมรรถภาพทางกายแย่กว่ากลุ่มปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่ไม่มีเธอเป็นลมร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (73.2 ± 27.8 เทียบกับ 79.4 ± 24.0) ($p < 0.05$)

จากการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Multiple linear regression เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างผลกระทบของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพกับตัวแปรอิสระพบว่า เพศหญิง ความรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไป กลุ่มอาการเดี่ยวเทียบกับกลุ่มอาการร่วม อาการลำไส้แปรปรวน อาการท้องอืดมีลมมากมีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตบางมิติตาม SF-36 แย่ลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงในตารางที่ 8

นอกจากนี้การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์

ตารางที่ 6. แสดงค่าเฉลี่ยคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพ 8 มิติ ในกลุ่มอาการแน่นท้องหลังอาหารเทียบกับกลุ่มอาการปวดท้องลิ้นี่และกลุ่มอาการร่วม

มิติของคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ	กลุ่มอาการแน่นท้องหลังอาหารอย่างเดียว (N=11)	กลุ่มอาการปวดท้องลิ้นี่อย่างเดียว (N=15)
General health	55.5±22.1	51.0±23.7
Physical functioning	85.0±18.3	75.0±30.2
Role physical	68.2±37.2	70.0±45.5
Role emotional	78.8±40.2	66.7±48.8
Social functioning	61.4±22.7	51.0±15.1
Bodily pain	51.6±24.0	50.5±27.8
Vitality	62.3±15.2	55.7±24.0
Mental health	62.6±19.7	65.9±21.1

ตารางที่ 7. แสดงค่าเฉลี่ยคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพ 8 มิติ ในกลุ่มอาการปวดท้องแบบไม่มีผลกับอาการลำไส้แปรปรวน ท้องอืดมีลมมาก และเรอเป็นลม

มิติของ คุณภาพชีวิต	ปวดท้องชนิดไม่มี มีแผล (N=71)	ปวดท้องชนิดไม่มีแผล และลำไส้แปรปรวน (N=12)	ปวดท้องชนิด และท้องอืด (N=
General health	51.3±21.7	43.8±19.0	49.7:
Physical functioning	79.4±24.0	72.1±30.2	75.7:
Role physical	61.6±43.3	37.5±42.0	54.7:
Role emotional	63.9±45.3	22.2±35.8**	56.6:
Social functioning	54.6±18.7	50.3±15.8	52.9:
Bodily pain	51.3±22.5	65.0±15.6	46.9:
Vitality	56.8±17.9	46.3±14.3	55.8:
Mental health	63.8±17.2	54.0±12.9	61.5:

*p<0.05 **p<0.01

ตารางที่ 8. แสดงค่า standardized coefficients beta ใน multiple linear regression ของตัวแปรอิสระกับ 8 มิติคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพ

ตัวแปร	GH	PF	RP	RE	SF
เพศหญิง	-0.37 [*]	-0.29 [*]	-0.18	-0.10	-0.0
อายุ >35-60 ปี	-0.08	-0.02	0.18	0.04	0.06
ความรุนแรงปาน กลางขึ้นไป	-0.24 ^{**}	-0.17	-0.15	-0.27 [*]	0.01
กลุ่มอาการเดี่ยว เทียบกับกลุ่มอาการ ร่วม	-0.14	-0.02	-0.17	-0.23 [*]	-0.0
ลำไส้แปรปรวน	-0.14	-0.17	-0.25 [*]	-0.41 ^{**}	-0.1
ท้องอืด	-0.09	-0.19	-0.19	-0.15	-0.1
เรอเป็นลม	0.004	-0.09	0.02	-0.04	-0.1
R ²	0.21	0.09	0.06	0.28	0.06

* p<0.05 ** p<0.01

GH: general health, PF: physical functioning, RP: role limitation physical, RE: role limitation emotional, SF: social functioning, BP: bodily pain, VT: vitality, MH: mental health, R²: coefficient of determination

ระหว่างอาการของระบบทางเดินอาหารกับผลกระทบของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพโดย multiple linear regression (ตารางที่ 9) พบว่าสุขภาพทั่วไปแย่งสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการที่มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สมรรถภาพทางกาย ข้อจำกัดด้านร่างกาย และการทำกิจกรรมทางสังคมแย่งสัมพันธ์กับอาการเรอเป็นลม ข้อจำกัดด้านอารมณ์แย่งสัมพันธ์กับอาการอึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร ความเจ็บปวดทางร่างกายสัมพันธ์กับอาการปวดท้องคลื่นไส้ พลังชีวิตและสุขภาพจิตแย่งสัมพันธ์กับอาการอิมง่าย รวมถึงอาการมีลมในท้องทำให้สุขภาพจิตแย่งเช่นกัน

4. อภิปรายผลการวิจัย (discussion)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลตามเกณฑ์วินิจฉัย ROME III ในด้านผลกระทบเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ และความแตกต่างของคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพในแต่ละกลุ่มย่อย โดยทำการศึกษาแบบ prospective analytical study

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล 71 ราย มีผู้ป่วยกลุ่มอาการอึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร (postprandial distress syndrome) 56 ราย (ร้อยละ 78) และผู้ป่วยกลุ่มอาการปวดท้องคลื่นไส้ (epigastric pain syndrome) 60 ราย (ร้อยละ 84) และมีทั้ง 2 กลุ่มอาการ (overlap) 45 ราย (ร้อยละ 63)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยใช้การวินิจฉัยตามหลักเกณฑ์ ROME III ซึ่งยังคงเป็นความยากในการแบ่งกลุ่มย่อยในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผล เนื่องจากมีความซับซ้อนและความหลากหลายของอาการ โดยความสัมพันธ์ระหว่างอาการหลักและพยาธิกำเนิดยังไม่ทราบแน่ชัด⁴⁰ แต่พบว่าผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลมีความผิดปกติของหลายปัจจัยร่วมกัน เช่น ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง การทำงานผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร การติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไร และปัจจัยทาง ด้านจิตใจ เป็นต้น โดยเกณฑ์วินิจฉัยของ ROME III พิจารณาอาการ

ตารางที่ 9. แสดง Standardized Coefficients Beta ใน Multiple linear regression ของอาการระบบทางเดินอาหารกับ 8 มิติคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพ

อาการ	GH	PF	RP	RE	SF
อึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร	-0.09	0.14	-0.15	-0.27*	0.10
อิมง่าย	-0.17	-0.05	-0.11	0.02	0.04
ปวดท้องคลื่นไส้	-0.03	0.001	0.07	-0.13	-0.06
แสบร้อนคลื่นไส้	-0.31**	-0.13	-0.18	-0.13	-0.18
ท้องอืด	-0.04	0.13	-0.03	-0.05	0.04
มีลมในท้อง	-0.21	-0.18	0.01	-0.16	0.16
เรอเป็นลม	-0.14	-0.29*	-0.26*	-0.06	-0.28*
R ²	0.09	0.09	0.07	0.07	0.08

* p<0.05 ** p<0.01

GH: general health, PF: physical functioning, RP: role limitation physical, RE: role limitation emotional, SF: social functioning, BP: bodily pain, VT: vitality, MH: mental health, R²: coefficient of determination

ซึ่งถูกกระตุ้นหลังรับประทานอาหารเป็นลักษณะที่ใช้แยกกลุ่มย่อยเป็นกลุ่มอาการอึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร และกลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่

จากการศึกษาแบบไปข้างหน้าโดยบิสซชอพส์ และคณะ⁵⁰ พบว่า อาการในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลเกิดหลังจากรับประทานอาหารในระยะเวลาที่แตกต่างกันในแต่ละอาการ โดยอาการอึดอัดแน่นท้องหลังอาหารและอาการปวดท้องลิ้นปี่เป็นอาการสำคัญและมีความรุนแรงที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ถูกคัดเลือกได้รับการวินิจฉัยเป็นกลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่ (60 ใน 71 ราย) และเป็นที่สังเกตว่ามีผู้ป่วยที่มีอาการครบตามเกณฑ์วินิจฉัยของกลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่และกลุ่มอาการอึดอัดแน่นท้องหลังอาหารซ้อนทับกัน ผู้ป่วยกลุ่มอาการอึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร มีข้อจำกัดเนื่องจากสุขภาพกายและอารมณ์ รวมถึงสุขภาพจิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีอาการ ผู้ป่วยกลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่มีคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพเกือบทุกด้านแยกว่ากลุ่มที่ไม่มีอาการ ยกเว้นด้านสุขภาพจิต และผู้ป่วยกลุ่มอาการร่วมมีสุขภาพทั่วไปแยกว่า รวมถึงมีข้อจำกัดเนื่องจากสุขภาพกายและอารมณ์มากกว่าผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการอึดอัดแน่นท้องหลังอาหารและผู้ป่วยกลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่เพียงอย่างเดียว

การวิเคราะห์ multiple linear regression พบว่าเพศหญิงอายุมากกว่า 35-60 ปี ความรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไป กลุ่มอาการเดี่ยวเทียบกับกลุ่มอาการร่วม อาการลำไส้แปรปรวน อาการท้องอืดมีลมมาก มีความสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพบางมิติแยกลงตาม SF-36 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก systematic review⁵¹ ปี ค.ศ. 2003 มี 6 การศึกษาใช้แบบสอบถามวัดคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลแต่ไม่มีการศึกษาใดใช้หลักเกณฑ์วินิจฉัยตาม ROME III มี 3 การศึกษาที่มีการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลและกลุ่ม

ควบคุม โดยสองในสามการศึกษาพบว่าคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพในบางมิติของผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตด้านกายภาพและจิตใจคล้ายคลึงกัน แต่จากการศึกษาใน systematic review นี้ไม่มีการศึกษาใดที่เปรียบเทียบคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพกับประชากรทั่วไป ผู้ป่วยที่มีอาการลำไส้แปรปรวนร่วมด้วยในการศึกษานี้มีข้อจำกัดด้านสุขภาพกาย ข้อจำกัดด้านอารมณ์ และสุขภาพจิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีลำไส้แปรปรวนร่วมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับกับผลของการศึกษาในญี่ปุ่นและเกาหลี โดยทั้ง 2 การศึกษาใช้ ROME III เป็นหลักเกณฑ์ในการวินิจฉัยอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลเช่นกัน

การศึกษาของเกาหลี⁵² เป็น case control study ไม่รวมผู้ป่วยที่ตรวจพบความผิดปกติจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น ส่วนการศึกษาของญี่ปุ่น⁵³ เป็น cross sectional study ศึกษาในกลุ่มคนทำงานโดยใช้หลักเกณฑ์วินิจฉัยตาม ROME III เพื่อวินิจฉัยอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล อาการลำไส้แปรปรวน อาการกรดไหลย้อน โดยไม่รวมการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นไว้ในแผนการศึกษา พบว่าอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ รวมถึงการมีอาการร่วมกับลำไส้แปรปรวนทำให้คุณภาพชีวิตด้านสุขภาพแยกลงเมื่อเทียบกับคนปกติหรือผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลหรือลำไส้แปรปรวนเพียงอย่างเดียว

ส่วนการศึกษาของสวีเดน⁵⁴ เป็นการศึกษาแบบสุ่มในประชากรสวีเดน 28,988 ราย ได้ผู้เข้าร่วม 2,122 ราย ที่ตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับอาการปวดท้องครบถ้วน ได้ทำการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้นและตอบแบบสอบถามคุณภาพชีวิต SF-36 999 ราย พบผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผล 157 ราย (ร้อยละ 16) เป็นกลุ่มปวดท้องหรือแสบท้องลิ้นปี่ 52 ราย (ร้อยละ 5) กลุ่มอึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร 122 ราย (ร้อยละ

ละ 12) กลุ่มอาการร่วม 17 ราย (ร้อยละ 2) พบว่า กลุ่มแน่นท้องหลังอาหารมีคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพเกือบทุกด้านยกเว้นด้านอาการปวดแสบกว่ากลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่ ซึ่งต่างจากการศึกษานี้ที่กลุ่มอาการปวดท้องลิ้นปี่มีคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพแ่กกว่ากลุ่มแน่นท้องหลังอาหารยกเว้นด้านข้อจำกัดทางกายภาพและสุขภาพจิต ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลร่วมกับอาการลำไส้แปรปรวนมีคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพแ่กกว่ากลุ่มที่ไม่มีลำไส้แปรปรวนร่วมสอดคล้องกัน

5. ข้อจำกัดของการศึกษา (limitations)

1. ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือกลุ่มประชากรในรพ.จุฬาลงกรณ์ สัดส่วนความสัมพันธ์ของกลุ่มแน่นท้องหลังอาหารและปวดท้องลิ้นปี่กับคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพอาจไม่ได้เป็นตัวแทนของกลุ่มประชากรทั่วไป

2. การศึกษาที่ผ่านมาไม่ได้รวมประเมินคุณภาพชีวิตโดยรวม แต่แยกเป็น 8 ด้าน จึงจำเป็นต้องนำ 1 ด้านเพื่อคำนวณกลุ่มเป้าหมาย แต่การศึกษาทั้งหมดไม่มีการแยกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม เหมือนการศึกษานี้ การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแบบ pilot เพื่อนำไปศึกษาต่อเพิ่มเติม

3. การคัดเลือกกลุ่มประชากรที่นำมาศึกษาใช้ผลการส่งกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ซึ่งความน่าเชื่อถือ (reliability) ของการส่งกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อแยกอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลกับกลุ่มที่มีความผิดปกติทำโดยแพทย์ประจำบ้านต่อยอดและอาจารย์แพทย์อาจตรวจพบไม่เหมือนกันทำให้อาจได้กลุ่มที่มีความผิดปกติด้วย ทำให้มีผลต่อการประเมินคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ

4. การศึกษานี้มีจุดประสงค์ที่จะเปรียบเทียบความแตกต่างของคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพระหว่างกลุ่มย่อยในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลมากกว่าการหาความสัมพันธ์ระหว่างคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพกับกลุ่มประชากรปวดท้องชนิดไม่มีแผล จึงไม่ได้มีการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็นประชากรทั่วไป

ไปที่สุขภาพแข็งแรง

5. แบบสอบถามคุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพภาษาไทยไม่ได้ทำการปรับเปลี่ยนทางวัฒนธรรม (cultural modification) และความน่าเชื่อถือใหม่ (reliability) เนื่องจากเป็นกลุ่มประชากรคนละโรคและคนละพื้นที่

6. การศึกษานี้ไม่ได้ทบทวนปัจจัยด้านเชื้อชาติและวัฒนธรรมเพื่อนำมาเปรียบเทียบและวิเคราะห์ซึ่งอาจเป็นปัจจัยรบกวนที่มีผลต่อคุณภาพชีวิต

7. แบบสอบถามคุณภาพชีวิตที่ใช้เป็นแบบประเมินคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพทั่วไปอาจไม่ไวพอที่จะประเมินความแตกต่างของกลุ่มประชากร 2 กลุ่ม น่าจะมีการคิดค้นสร้างแบบสอบถามคุณภาพชีวิตที่จำเพาะต่อโรค

ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาสนับสนุนว่าผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลมีคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพแ่กกว่าคนปกติ ส่วนคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพในผู้ป่วยกลุ่มย่อยนั้นมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา เนื่องจากการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาน้อยอาจทำให้เกิด type II error อีกทั้งอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลอาจมีผลจากหลายปัจจัยเข้ามาเกี่ยวข้อง และอาการของโรคมักเป็นๆหายๆ แต่ละกลุ่มอาการสามารถพบร่วมกันได้จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่ากลุ่มอาการย่อยใดมีคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพแ่กกว่า

6. สรุปผลการวิจัย (conclusions)

คุณภาพชีวิตเกี่ยวกับสุขภาพแ่กลงในผู้ป่วยกลุ่มอาการท้องอืดแน่นท้องหลังอาหาร กลุ่มอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ และกลุ่มอาการร่วมโดยไม่มีอาการแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่มีอาการลำไส้แปรปรวนหรือท้องอืดมีลมมากกว่าด้วย เพศหญิงและความรุนแรงของอาการสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่แ่กลง

7. กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลงได้ด้วยดี

โดยได้รับความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากศาสตราจารย์
นายแพทย์สุเทพ กลชาตวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษางานวิจัย
และขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ดอกเตอร์
ชนินทร์ อัสวีเชียรจินดา สาขาวิชาระบาดวิทยาคลินิก
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัยที่ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นที่เป็น
ประโยชน์ในการทำวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- Talley NJ, Choung RS. Whither dyspepsia? A historical perspective of functional dyspepsia, and concepts of pathogenesis and therapy in 2009. *J Gastroenterol and Hepatol* 2009; 24: S20-S28.
- Talley NJ, Ruff K, Jiang X, Jung HK. The Rome III classification of dyspepsia: Will it help research? *Dig. Dis* 2008; 26: 203-209.
- Talley NJ, Vakili N, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2324-2337.
- Talley NJ, Choung RS. Novel mechanisms in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 673-677.
- Mimidis K, Tack J. Pathogenesis of Dyspepsia. *Dig Dis* 2008; 26: 194-202.
- Tack J. Gastric motor disorders. *Best Prac Tes Clin Gastroenterol* 2007; 21: 633-644.
- Schuijze K. Imaging and modeling of digestion in the stomach and the duodenum. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 172-183.
- Kuiken SD, Vergeer M, Heisterkamp SH, et al. Role of nitric oxide in gastric motor and sensory functions in healthy subjects. *GUT* 2002; 51: 212-218.
- Kindt S, Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *GUT* 2006; 55: 1685-1691.
- Tack J, Broeckaert D, Coulie B, et al. The influence of cisapride on gastric tone and the perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 761-766.
- Kim DY, Delgado-Aros S, Camilleri M, et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3099-3105.
- Boeckstaens GE, Hirsch DP, Kuiken SD, et al. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 40-48.
- Bruley des Varannes S, Parys V, Ropert A, et al. Erythromycin enhances fasting and postprandial proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology* 1995; 109: 32-39.
- Cuomo R, Vandaele P, Coulie B, et al. Influence of motilin on gastric fundus tone and on meal-induced satiety in man: role of cholinergic pathways. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1-8.
- Tack J, Caenepeel P, Piessevaux H, et al. Assessment of meal induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. *Gut* 2003; 52: 1271-7.
- Kuiken SD, Vergeer M, Heisterkamp SH, et al. Role of nitric oxide in gastric motor and sensory functions in healthy subjects. *Gut* 2002; 51: 212-218.
- Schuijze K. Imaging and modeling of digestion in the stomach and the duodenum. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 172-183.
- Quatero A.O, De Wit N.J., Lodder A.C., et al. Disturbed Solid-Phase Gastric Emptying in Functional Dyspepsia A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2028-2033.
- Stanghellini V, Tosetti C, Horowitz M et al. Predictors of gastroparesis in out-patients with secondary and idiopathic upper gastrointestinal symptoms. *Dig. Liver Dis* 2003; 35: 389-396.
- Sanaka M, Yamamoto T, Kuyama Y. Effects of Proton Pump Inhibitors on Gastric Emptying: A Systematic Review. *Dig Dis Sci* 2009.
- Piessevaux H, Tack J, Wilmer A, et al. Perception of changes in wall tension of the proximal stomach in humans. *Gut* 2001; 49: 203-208.
- Simren M, Vos R, Janssens J, Tack J. Unsuppressed postprandial phasic contractility in the proximal stomach in functional dyspepsia: relevance to symptoms. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2169-2175.
- Bradette M, Pare P, Douville P, et al. Visceral perception in health and functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 52-58.
- Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 814-22.
- Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 814-22.
- Tack J, Caenepeel P, Fischler B, et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001; 121: 526-535.
- Feinle C, D'Amato M, Read NW. Cholecystokinin-A receptors modulate gastric sensory and motor responses to gastric distension and duodenal lipid. *Gastroenterology* 1996; 110: 1379-1385.
- Feinle C, Rades T, Otto B, Fried M: Fat digestion modulates gastrointestinal sensations induced by gastric distention and duodenal lipid in humans. *Gastroenterology* 2001; 120: 1100-1107.
- Lee KJ, Demarchi B, Demedts I, Sifrim D, Raeymaekers P, Tack J: A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1765-1773.
- Saslow SB, Thumshirn M, Camilleri M et al. Influence of *H. pylori* infection on gastric motor and sensory function in asymptomatic volunteers. *Dig. Dis. Sci* 1998;

- 43: 258-64.
31. Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V et al. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. *Gastroenterology* 1992; 103: 768-74.
 32. Perri F, Festa V, Grossi E et al. Dyspepsia and Helicobacter pylori infection: a prospective multicentre observational study. *Dig. Liver Dis* 2003; 35: 157-64.
 33. Ford AC, Qume M, Moayyedi P et al. Helicobacter pylori 'test and treat' or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 128: 1838-1844.
 34. Rhee PL, Kim YH, Son HJ, et al. Lack of association of Helicobacter pylori infection with gastric hypersensitivity or delayed gastric emptying in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3165-3169.
 35. Sarnelli G, Janssens J, Tack J. Helicobacter pylori is not associated with symptoms and pathophysiological mechanisms of functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 2229-2236.
 36. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst. Rev* 2006: CD002096.
 37. Tack J, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002; 122: 1738-1747.
 38. Mearin F, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 98-104.
 39. Holtmann G, et al. G-protein beta 3 subunit 825CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 126: 971-9.
 40. Haug TT, et al. Psychological factors and somatic symptoms in functional dyspepsia. A comparison with duodenal ulcer and healthy controls. *J Psychosom Res* 1994; 38: 281-291.
 41. Locke GR, et al. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: A population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 350-357.
 42. Castillo EJ, Camilleri M, Locke GR, et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 21: 985-996.
 43. Fischler B, Tack J, De Gucht V, et al. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003; 124: 903-910.
 44. Koloski NA, Talley NJ, Boyce PM. Does psychological distress modulate functional gastrointestinal symptoms and health care seeking? A prospective, community cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 789-797.
 45. Wahass S, Khalil S, Al Qurain A, et al. The impact of Functional dyspepsia on health related quality of life in Saudi patients. *The Saudi Journal Gastroenterology* 2006; 12: 123-129.
 46. Halder S. L. S., Lock III G. R., Talley N. J. Impact of functional gastrointestinal disorders on health-related quality of life: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 233-242.
 47. Mones J, ADAN A, et al. Quality of Life in Functional Dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 20-26.
 48. Sukthong P. Health-Related Quality of Life. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal* 2007; 2: 327-337.
 49. Karamanolis G, et al. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2006; 130: 296-303.
 50. Bisschops R, et al. Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut* 2008; 57: 1495 - 503.
 51. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 387-93.
 52. Lee H-J, et al. Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome. *Gen Hosp Psych* 2010; 32: 499-502.
 53. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1151-6.
 54. P. Aro, et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1215-1224.
 55. W. Leurmarkul, P. Meetam, et al. Properties Testing of the Retranslated SF-36 (Thai Version) *Thai J. Pharm. Sci* 2005; 29: 69-88.

Journal Club

Effect of Daily Chlorhexidine Bathing on Hospital–Acquired Infection

Michael W. Climo, M.D., Deborah S. Yokoe, M.D., M.P.H., David K. Warren, M.D., Trish M. Perl, M.D., Maureen Bolon, M.D., Loreen A. Herwaldt, M.D., Robert A. Weinstein, M.D., Kent A. Sepkowitz, M.D., John A. Jernigan, M.D., Kakotan Sanogo, M.S., and Edward S. Wong, M.D.

ABSTRACT

Background

Results of previous single–center, observational studies suggest that daily bathing of patients with chlorhexidine may prevent hospital–acquired bloodstream infections and the acquisition of multidrug–resistant organisms (MDROs).

Methods

We conducted a multicenter, cluster–randomized, nonblinded crossover trial to evaluate the effect of daily bathing with chlorhexidine–impregnated washcloths on the acquisition of MDROs and the incidence of hospital–acquired bloodstream infections. Nine intensive care and bone marrow transplantation units in six hospitals were randomly assigned to bathe patients either with no–rinse 2% chlorhexidine–impregnated washcloths or with nonantimicrobial washcloths for a 6–month period, exchanged for the alternate product during the subsequent 6 months. The incidence rates of acquisition of MDROs and the rates of hospital–acquired bloodstream infections were compared between the two periods by means of Poisson regression analysis.

Results

A total of 7727 patients were enrolled during the study. The overall rate of MDRO acquisition was 5.10 cases per 1000 patient–days with chlorhexidine bathing versus 6.60 cases per 1000 patient–days with nonantimicrobial washcloths ($P=0.03$), the equivalent of a 23% lower rate with chlorhexidine bathing. The overall rate of hospital–acquired bloodstream infections was 4.78 cases per 1000 patient–days with chlorhexidine bathing versus 6.60 cases per 1000 patient–days with nonantimicrobial washcloths ($P=0.007$), a 28% lower rate with chlorhexidine–impregnated washcloths. No serious skin reactions were noted during either study period.

Conclusions

Daily bathing with chlorhexidine–impregnated washcloths significantly reduced the risks of acquisition of MDROs and development of hospital–acquired bloodstream infections. (Funded by the Centers for Disease Control and Prevention and Sage Products; ClinicalTrials.gov number, NCT00502476.)

**วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย อ.นพ.กำพล สุวรรณพิมลกุล
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

Chlorhexidine เป็นสารฆ่าเชื้อ (antiseptic) ที่มีคุณสมบัติพิเศษกว่าสารละลายชนิดอื่นๆ ไม่เพียงแต่ฆ่าเชื้อครอบคลุมได้ทั้งแบคทีเรียแกรมบวก แบคทีเรียแกรมลบ และเชื้อรา แต่ยังมีประสิทธิภาพในการลดปริมาณของเชื้อได้มากและรวดเร็วที่สุดเมื่อเทียบกับสารชนิดอื่นๆอีกทั้งยังมีฤทธิ์การยับยั้งเชื้ออยู่ได้นานอีกหลายชั่วโมงหลังจากทาบริเวณผิวหนัง (residual antibacterial activity) นอกจากนี้ยังเป็นสารที่มีการระคายเคืองต่อผิวหนังน้อย ด้วยคุณสมบัติพิเศษดังกล่าว ทำให้สารฆ่าเชื้อชนิดนี้มีข้อมูลที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ทางวิทยาศาสตร์มากที่สุดว่ามีประสิทธิผลในการช่วยลดการติดเชื้อในโรงพยาบาลทั้งเรื่องของการใช้ chlorhexidine ในการเช็ดทำความสะอาดก่อนใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางและพบว่ามีผลลดการติดเชื้อในกระแสเลือดจากการใส่สายสวน (central venous catheter-associated bloodstream infection) การใช้ chlorhexidine ทำความสะอาดช่องปากผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจและพบว่าสามารถลดการติดเชื้อปอดอักเสบจากการใส่ท่อช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ในระยะหลังเริ่มมีการศึกษาที่เพิ่มมากขึ้น คือ การใช้ผ้าที่ชุบด้วย chlorhexidine (chlorhexidine-impregnated washcloths) เช็ดทำความสะอาดผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนักวันละครั้ง ว่าอาจช่วยสามารถลดการติดเชื้อในกระแสเลือดในโรงพยาบาลได้

มีอย่างน้อย 12 การศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาที่มีระเบียบการวิจัยที่เหมาะสมและน่าเชื่อถือได้ทำการศึกษาเรื่อง chlorhexidine-impregnated washcloths เทียบกับการเช็ดทำความสะอาดด้วยน้ำสบู่วันละครั้งในหอผู้ป่วยหนัก ผลการศึกษาส่วนใหญ่สอดคล้องกันคือสามารถลดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดขึ้นในโร

พยาบาลในภาพรวมทั้งหมด และสามารถลดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางในหอผู้ป่วยวิกฤติ รวมทั้งสามารถลด colonization การได้รับเชื้อ vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) และ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) อย่างไรก็ตาม การศึกษาเกือบทั้งหมดทำในประเทศสหรัฐอเมริกาและส่วนใหญ่เป็นการศึกษาจากสถาบันเดี่ยว (single center) และมักจะเป็นการศึกษาแบบ interrupt time series (ITS) มีเพียง 1 การศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่ม (randomized control trial)

การศึกษาเรื่องนี้ที่เพิ่งได้ตีพิมพ์ในวารสาร New England Journal มีจุดเด่นเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นๆที่ผ่านมาคือ เป็นการศึกษาแรกที่มีการเก็บข้อมูลจากหลายสถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกา (multicenter) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่ม (Randomized control trial) และมีจำนวนผู้ป่วยมากพอที่จะทำการเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม ผลการวิจัยที่ได้พบว่า สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ กล่าวคือ กลุ่มที่เช็ดทำความสะอาดด้วย chlorhexidine มีอุบัติการณ์การเกิด multidrug-resistant organisms (MDRO) acquisition (ทั้ง colonization และ การติดเชื้อ) ต่ำกว่า เมื่อเทียบกับการเช็ดด้วยน้ำสบู่ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลดลงร้อยละ 23 (5.1 คนต่อ 1000 ผู้ป่วยต่อคนต่อวัน เทียบกับ 6.6 คนต่อ 1000 ผู้ป่วยต่อคนต่อวัน, $p=0.03$) อีกทั้งยังลดอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดในโรงพยาบาล (hospital-acquired bloodstream infections) และลดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดจากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous catheter-associated bloodstream infection) อย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ พบว่า ลดลงร้อยละ 28 และ ร้อยละ 51 ตามลำดับ นอกจากนี้การศึกษานี้ยังมีข้อมูลน่าสนใจที่แตกต่างจากการศึกษาอื่นๆคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ chlorhexidine จะมีอุบัติการณ์การติดเชื้อ *Candida* ในกระแสเลือดที่เกิดจากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.07 และ 0.77 คนต่อ 1000 ผู้ป่วยต่อคนต่อวันที่ใส่สายสวนส่วนกลาง, $p < 0.001$) อย่างไรก็ตามทบทวนพิจารณาแง่เชิงลึกของการศึกษาว่าผู้ป่วย 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันมากหรือน้อยอย่างไรในเรื่อง ของความรุนแรงของภาวะเจ็บป่วยของผู้ป่วย การได้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อขนานกว้าง (broad spectrum antibiotic) อัตราส่วนของผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก ตลอดจนการได้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งในการศึกษาไม่ได้กล่าวถึงรายละเอียดดังกล่าว แม้ว่าการศึกษานี้จะเป็นการศึกษาจากหลายสถาบัน มีจำนวนผู้ป่วยมาก และเป็นการศึกษาแบบสุ่ม แต่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ทราบว่าคุณสมบัติเป็นกลุ่มศึกษาหรือกลุ่มควบคุม (nonblinded) ซึ่งอาจทำให้เกิดอคติ (bias) ในการศึกษาได้

ถึงแม้ว่าข้อมูลจากการศึกษานี้รวมถึงการศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมาจะพบว่าการใช้ chlorhexidine-impregnated washcloths อาจช่วยลดการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้และเริ่มมีการนำมาใช้ตามโรงพยาบาลในต่างประเทศมากขึ้น อย่างไรก็ตามการจะนำมาประยุกต์ใช้ในหอผู้ป่วยหนักในประเทศไทยนั้นอาจมีความจำเป็นต้องพิจารณาอย่างรอบคอบและจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องทำการศึกษามีระเบียบการวิจัยอย่างถูกต้องก่อนที่จะนำมาใช้ด้วยเหตุผลบางประการได้แก่ ประการที่ 1 ส่วนใหญ่มากกว่า ร้อยละ 90 ของการศึกษาทั้งหมดรวมทั้งการศึกษานี้ทำในประเทศที่พัฒนาแล้ว (เกือบทั้งหมดทำในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยยังไม่มีการศึกษาที่ทำในประเทศแถบเอเชีย) ซึ่งเป็นประเทศที่มีการวาง

แผนและการควบคุมการติดเชื้อในโรงพยาบาลได้อย่างเป็นมาตรฐาน การควบคุมและป้องกันการติดเชื้อที่ถูกต้องนั้นจะต้องควบคุมและแก้ไขทั้งระบบและมองให้รอบด้าน (multifaceted infection control) มิใช่การเปลี่ยนแปลงหรือการมีนวัตกรรมใหม่ๆเพียงอย่างเดียวที่จะสามารถลดการติดเชื้อลงได้ หากนโยบายที่เป็นมาตรฐานในการควบคุมและป้องกันการติดเชื้อยังไม่มีการนำมาใช้อย่างถูกต้องและเคร่งครัด อย่างเช่น พฤติกรรมที่เป็นมาตรฐานในการป้องกันที่สำคัญได้แก่ การล้างมือก่อนและหลังดูแลผู้ป่วย (hand hygiene) การสวมหมวก ถุงมือ เสื้อกาวน์ หน้ากากให้ครบทุกชั้นก่อนทำหัตถการแก่ผู้ป่วยอย่างถูกต้องเคร่งครัด การแยกผู้ป่วยติดเชื้อและบุคลากรที่ดูแลผู้ป่วยติดเชื้อ ตลอดจนอุปกรณ์การดูแลจากผู้ป่วยอื่น (Cohorting of patients, health care personnel and equipment) การเช็ดทำความสะอาดสิ่งรอบตัวในหอผู้ป่วยอย่างถูกต้องและเหมาะสม (environmental cleaning and disinfection) การควบคุมการใช้ยาปฏิชีวนะได้อย่างเหมาะสม (antimicrobial stewardship) ตลอดจนการให้ความรู้ในด้านการป้องกันและการควบคุมการติดเชื้อให้แก่ บุคลากรทางการแพทย์ ผู้ป่วย และญาติ ผู้ป่วยอย่างถูกต้องและต่อเนื่อง ประการที่ 2 ลักษณะเชื้อประจำถิ่น (endemic organisms) ชนิดของเชื้อก่อโรคในกระแสเลือดที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล ที่แตกต่างกันระหว่าง ผู้ป่วยฝั่งประเทศทางตะวันตกและประเทศแถบเอเชียรวมถึงประเทศไทยกล่าวคือ การติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลประเทศตะวันตกส่วนมากเกิดจากแบคทีเรียแกรมบวกเป็นหลัก (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*) มีการติดเชื้อแบคทีเรียดัดสีกรัมลบค่อนข้างน้อย ในขณะที่แถบเอเชียรวมถึงประเทศไทย การติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลเกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นส่วนใหญ่ ตัวอย่างจากข้อมูลหน่วยควบคุมการติดเชื้อโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างปี 2552-

พ.ศ. 2554 พบว่า การติดเชื้อในกระแสเลือดจากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางเชื้อที่พบส่วนใหญ่เฉลี่ยเกินกว่าร้อยละ 65 เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (พบมากที่สุดคือเชื้อ *Acinetobacter baumannii*) ส่วนการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกเฉลี่ยประมาณร้อยละ 30 (พบมากที่สุดคือเชื้อ *Coagulase-negative Staphylococcus*) ที่เหลือเป็นเชื้อรา ซึ่งพยาธิกำเนิดโรคอาจมีความแตกต่างกันอยู่บ้างกล่าวคือ การติดเชื้อในกระแสเลือดจากแบคทีเรียแกรมบวกมักเกิดจากเชื้อที่อยู่ตามผิวหนังของผู้ป่วยเองหรือจากมือบุคลากรทางการแพทย์แพร่กระจายไปสู่ผู้ป่วยอื่นเป็นสาเหตุหลัก ในขณะที่ การติดเชื้อในกระแสเลือดจากแบคทีเรียดัดสีแกรมลบสามารถแพร่กระจายจากมือบุคลากรทางการแพทย์ได้เช่นกัน แต่สาเหตุหลักที่สำคัญมักเกิดจากการเปลี่ยนแปลง ของเชื้อประจำถิ่น (normal flora) ในช่องปาก และในลำไส้ของผู้ป่วยเองและผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเป็นผู้ป่วยหนักในหอผู้ป่วยวิกฤติ ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติ และผู้ป่วยที่ได้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อขนานกว้างและนาน (broad spectrum antibiotic) ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ เกิดการติดเชื้อปอดอักเสบจากการสำลักสารคัดหลั่งที่มีเชื้อดื้อยาในช่องปาก หรือติดเชื้อในกระแสเลือดจากลำไส้ของตนเองที่มีการเปลี่ยนแปลงของเชื้อประจำถิ่นไปเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา และนอกจากนี้ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่พบว่าการใช้ Chlorhexidine-impregnated washcloths จะสามารถลดการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดในโรงพยาบาลได้ซึ่งเป็นเชื้อสาเหตุหลักที่พบได้

บ่อยในประเทศไทย ประการที่ 3 การศึกษาส่วนใหญ่ทั้งหมดเป็นการศึกษาที่ทำในหอผู้ป่วยวิกฤติหรือผู้ป่วยเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก หลักฐานของการศึกษาในผู้ป่วยสามัญมีเพียงการศึกษาเดียว หากประเทศไทยริเริ่มการนำ chlorhexidine-impregnated washcloths เข้ามาใช้โดยไม่คำนึงถึงข้อบ่งชี้ในการใช้อย่างถูกต้องอาจทำให้มีการใช้กันอย่างแพร่หลายเกินความจำเป็นทั้งหอผู้ป่วยหนักและหอผู้ป่วยสามัญ ผลที่ตามมาอาจทำให้เกิดเชื้อคือ chlorhexidine อีกทั้งยังเป็นการสิ้นเปลืองอย่างมาก พบว่าราคาขายที่ประเทศสหรัฐอเมริกาในขณะนี้อยู่ที่แผ่นละ 1.5 เหรียญสหรัฐอเมริกา สำหรับแผ่นขนาด 7.5 x 7.5 ซม. ถ้านำมาใช้กับผู้ป่วยทั้งตัว อาจต้องใช้มากกว่า 5 แผ่น

กล่าวโดยสรุป การใช้ chlorhexidine-impregnated washcloths สำหรับการเช็ดตัวผู้ป่วยวันละครั้งในหอผู้ป่วยหนัก อาจช่วยลดการติดเชื้อในกระแสเลือดในโรงพยาบาล (hospital-acquired bloodstream infection) และการติดเชื้อในกระแสเลือดจากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (central venous catheter-associated bloodstream infection) แต่การนำมาประยุกต์ใช้ในประเทศที่กำลังพัฒนา รวมถึงประเทศไทย อาจมีความจำเป็นที่จะต้องทำการศึกษาที่มีระเบียบวิธีที่เหมาะสมและถูกต้องในประเทศที่มีมาตรฐานการควบคุมการติดเชื้อที่ใกล้เคียงกันและชนิดของเชื้อก่อโรคที่คล้ายกับประเทศไทย ก่อนที่จะนำมาประยุกต์ใช้จริง

**วิจารณ์ระเบียบวิธีวิจัย โดย ผศ.ดร.นพ.ชนินทร์ อัสววิเชียรจินดา
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ cluster randomized crossover ทำใน 6 ศูนย์ (multicenter) โดยมี 8 intensive care units (ICU) และ 1 bone marrow transplantation unit (BMT) ที่เข้าร่วมศึกษา เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการอาบน้ำผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อจากการดูแลสุขภาพ (high risk for health care-associated infection) ใน unit ดังกล่าวโดยใช้ผ้าชุบ 2% chlorhexidine gluconate เปรียบเทียบกับการใช้ผ้าชุบ nonantimicrobial เช็ดตัวผู้ป่วยทุกวัน ขณะที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยทั้ง 9 units มีการทำ stratification ตาม unit type และ facility ออกเป็น 2 กลุ่ม หลังจากนั้นสุ่มลำดับการให้การรักษ โดยกลุ่มแรกมี 5 units จะเริ่มให้การรักษด้วย chlorhexidine ก่อนเป็นเวลา 6 เดือน และตามด้วย nonantimicrobial อีก 6 เดือน สำหรับกลุ่มที่ 2 มี 4 units จะเริ่มให้การรักษด้วย nonantimicrobial ก่อนและตามด้วย chlorhexidine โดยไม่มี wash-out period วัตถุประสงค์เป็นการเกิด multidrug resistant organisms ซึ่งได้แก่ MRSA และ VRE และ hospital-acquired blood stream infection ช่วงเวลาที่ทำการศึกษาระหว่าง สิงหาคม 2007 ถึงกุมภาพันธ์ 2009

การศึกษานี้ทั้งผู้วิจัยและเจ้าหน้าที่ที่ทราบว่าการได้ได้รับการรักษาอะไร สำหรับผ้าชุบ chlorhexidine และ nonantimicrobial ได้รับการสนับสนุนจาก Sage Products แต่ไม่ได้เข้ามายุ่งเกี่ยวกับการออกแบบการวิจัย การวิเคราะห์ข้อมูลหรือการเตรียมต้นฉบับเพื่อตีพิมพ์

สำหรับผลลัพธ์ที่มีการกำหนดค่าจำกัดความของ hospital-acquired blood stream infection หมายถึงถึงตรวจพบเชื้อในกระแสเลือดหลังจาก admit นานกว่า

48 ชั่วโมง สำหรับ MRSA และ VRE มีการทำ active surveillance ตลอดการรักษา สำหรับ incidence และ prevalence ของ colonization และ infection ของ MRSA และ VRE มีการจำแนกไว้ใน reference ที่ 16 เนื่องจากการศึกษานี้ไม่มี wash-out period จึงมีการติดตามผลลัพธ์เป็นเวลา 2 วัน หลังจากเปลี่ยนการรักษาและถ้าเกิดมี hospital-acquired blood stream infection หรือเกิด multidrug resistant organisms ให้นับเป็นผลลัพธ์ของการรักษาก่อนหน้านี้

การดำเนินการวิจัย เมื่อผู้ป่วยเข้ารับการรักษาใน unit ดังกล่าวภายใน 48 ชั่วโมงเจ้าหน้าที่ที่ unit นั้นจะทำการ swab จมูกเพื่อตรวจหา MRSA และ swab บริเวณ perianal เพื่อหา VRE และตรวจหาอีกครั้งวันที่ผู้ป่วยจำหน่ายออกจาก unit นั้น นอกจากนี้ยังมีการถามประวัติ MRSA และ VRE colonization หรือ infection ถ้ามีประวัติดังกล่าวจะมีการระวังการสัมผัส (contact precaution) ในระหว่างที่ทำการศึกษา Sage Products พบว่าผ้าชุบ chlorhexidine บางรุ่นเกิดการปนเปื้อนทำให้มีการเรียกคืนและ units ที่ใช้รุ่นนั้นมีการสลับสับเปลี่ยนเป็น nonantimicrobial แทน ข้อมูลของ unit นั้นที่ถูกกำหนดให้เป็นกลุ่ม chlorhexidine ถูกตัดออกจากการวิเคราะห์สุดท้าย (final analysis)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ สำหรับ mean rate ของการเกิด MRSA และ VRE และ hospital-acquired blood stream infection โดยใช้ PROC GENMOD procedure และ monthly prevalence ของ MRSA และ VRE colonization หรือ infection ใช้ Poisson regression model และใช้ Cox proportional hazard regression model สำหรับ

time from admission to the first primary blood-stream infection และใช้ two-sample t-tests และ linear regression model วิเคราะห์เปรียบเทียบตัวแปรที่เป็น continuous และ Fisher's exact test สำหรับตัวแปร categorical

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ cluster randomized โดยสุ่มเป็น unit เพื่อให้การรักษาโดยใช้ผ้าชุบ 2% chlorhexidine หรือ nonantimicrobial ซึ่งมีความเหมาะสมมากกว่าการให้การรักษาโดยสุ่มผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งเรียกว่า individual randomization เพราะการให้การรักษาเหมือนกันในผู้ป่วยที่นอนอยู่ใน unit เดียวกันมีโอกาสสูงต้องมากกว่า แต่การใช้ individual randomization ใน unit เดียวกันอาจเกิดการ contamination เพราะผู้ป่วยบางรายต้องชุบผ้าด้วย 2% chlorhexidine บางรายต้องชุบด้วย nonantimicrobial และถ้าเจ้าหน้าที่ต้องสลับกันขึ้นปฏิบัติงานรวมทั้งมีผู้ป่วยย้ายออกและรับใหม่ ย่อมมีโอกาสผิดพลาดในการให้การรักษา สำหรับการทำ cross over design การศึกษานี้ทำในระดับ unit (cluster) ไม่ได้ทำในระดับผู้ป่วย เพื่อลดความแตกต่างระหว่างการให้การดูแลรักษาและขีดความสามารถของบุคลากรทางการแพทย์ รวมทั้งเชื้อที่มีอยู่ในโรงพยาบาลใน unit ที่ต่างกันและในโรงพยาบาลที่ต่างกัน ทำให้สามารถเปรียบเทียบผลการรักษากันได้ แต่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาใน 2 กลุ่มการรักษาเป็นผู้ป่วยคนละคนกัน ทั้งในระดับ individual และในระดับ cluster

การศึกษานี้ไม่ blind ในระดับผู้วิจัยรวมทั้งเจ้าหน้าที่ และคิดว่าผู้ป่วยก็คงจะทราบว่าได้รับการรักษาอะไรเพราะ chlorhexidine มีกลิ่น และในการศึกษานี้ไม่ได้ระบุว่ามีการทำ double dommy เช่นเดียวกับการวัดผลลัพธ์ในบทความก็ไม่ได้ระบุว่า blind ทำให้อาจเกิดอคติในการแปลผลลัพธ์ได้ และการศึกษาไม่มี wash-out period แต่จะมีการติดตามการติด

เชื้อและ MDRO หลังจากเปลี่ยนการรักษาเป็นเวลา 2 วัน ถ้าเกิดมีการติดเชื้อหรือ MDRO จะนับเป็นผลลัพธ์ของการรักษาก่อนหน้านี้ แต่ถ้าการรักษาก่อนหน้านี้เป็น chlorhexidine และมี carry over effect ก็อาจจะทำให้ดูเหมือนว่าการใช้ nonantimicrobial อาจชะลอการเกิดผลลัพธ์ได้

การศึกษานี้ไม่ได้คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างจึงไม่สามารถทราบได้ว่าโอกาสสรุปผลการศึกษาคือถูกต้องเป็นร้อยละเท่าไร สำหรับการศึกษานี้แบบ individual patients randomized ผู้ป่วยแต่ละรายมีความเป็นอิสระซึ่งกันและกัน แต่การศึกษาแบบ cluster randomized ผู้ป่วยที่นอนอยู่ใน unit หรือโรงพยาบาลเดียวกันมักจะเป็นโรคและ/หรือมีความรุนแรงของโรคใกล้เคียงกัน ซึ่งเรียกว่า intra-cluster dependence และผู้ป่วยที่นอนอยู่ต่าง unit หรือต่างโรงพยาบาลมักจะเป็นโรคและ/หรือมีความรุนแรงของโรคแตกต่างกัน ทำให้ขนาดกลุ่มตัวอย่างของ cluster randomized ไม่เท่ากับขนาดกลุ่มตัวอย่างของ individual randomized สำหรับข้อมูลที่ต้องใช้เพื่อนำมาคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างสำหรับ cluster randomized crossover design ได้แก่ ชนิดของข้อมูลผลลัพธ์ซึ่งการศึกษานี้ได้แก่ Poisson data, จำนวน unit ซึ่งเท่ากับ 9 จำนวนช่วงการรักษาซึ่งเท่ากับ 2 จำนวนผู้ป่วยในแต่ละ unit ซึ่งการศึกษานี้ไม่มีข้อมูล ขนาดความแตกต่างของผลลัพธ์ของ 2 วิธีการรักษาซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้ระบุ ความแปรปรวนของผลลัพธ์ระหว่าง unit การศึกษานี้ไม่ได้ระบุ

สำหรับผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา ระบุแต่เพียงว่าเป็นผู้ป่วย high risk for health care-associated infection ซึ่งคงหมายถึงผู้ป่วยที่ต้องรับไว้ใน ICU หรือ BMT แต่ไม่มีโรคหรือหลักเกณฑ์ในการรับผู้ป่วยเข้าใน unit เหล่านี้ ทำให้โรคและ/หรือความรุนแรงแตกต่างกันใน unit ระหว่าง unit และระหว่างโรงพยาบาลได้ ซึ่งอาจนำไปสู่การที่ต้องนอนอยู่ใน unit เหล่านั้น

นานขึ้น เสี่ยงต่อการติดเชื้อ MDRO ที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ ระยะเวลาที่นอนรักษาอยู่ใน unit นั้น ๆ ก็แสดงเป็นค่า mean ซึ่งน่าจะแสดงเป็นค่า median ร่วมกับ minimum และ maximum หรือ interquartile range มากกว่า เนื่องจากคาดคะเนได้ว่าจำนวนวันนอนของผู้ป่วยแต่ละรายเมื่อนำมา plot เป็นกราฟ ไม่น่าจะเป็น normal curve เช่นเดียวกับประวัติการติดเชื้อ หรือ colonization ของ MRSA และ VRE และผลการทำ active surveillance test ของ MRSA และ VRE วันที่เข้ารับการรักษาใน unit นั้น ๆ ซึ่งเป็น confounders ก็ไม่มีการแสดงให้เห็นว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ใน 2 กลุ่มการรักษา

สุดท้าย การวิเคราะห์ข้อมูล ควรวิเคราะห์ทั้งในระดับผู้ป่วยแต่ละรายเปรียบเทียบกัน 2 กลุ่ม (ระดับ individual) และ ผู้ป่วยในแต่ละ unit ที่ได้รับการรักษา 2 วิธีในเวลาต่างกัน (ระดับ cluster) ถ้าข้อมูลเป็น continuous และเป็น normal distribution ใช้ linear mixed models (LMM) แต่ถ้าข้อมูลเป็น nonlinear หรือเป็น binary หรือเป็น Poisson ใช้ generalized linear mixed models (GLMM) หรือ generalized estimating equations (GEE) ยกเว้นเวลาที่ให้การรักษาในแต่ละช่วงไม่มีผลต่อการติดเชื้อ อาจพิจารณาใช้ paired t-test เปรียบเทียบ 2 การรักษาใน unit เดียวกันได้

เนื่องจากรูปแบบการศึกษา cluster randomized crossover เป็นเรื่องใหม่ ทำให้ต้องมีการศึกษาเรียนรู้เพิ่มเติม

เอกสารอ้างอิง

1. Zhou C. Analysis of stepped wedge cluster randomized trials for QI research - 201 part 1. Available at http://www.ambpeds.org/specialinterestgroups/QIfolder/2012/zhou_SteppedWedge201a.pdf [Accessed 22 April 2013].
2. Hussey MA, Hughes JP. Design and analysis of stepped wedge cluster randomized trials. *Contemp Clin Trials*. 2007;28:182-91.
3. Reich NG, Myers JA, Obeng D, Milstone AM, Perl TM. Empirical power and sample size calculations for cluster-randomized and cluster-randomized crossover studies. *PLoS One*. 2012;7:e35564.
4. Turner RM, White IR, Croudace T; PIP Study Group. Analysis of cluster randomized cross-over trial data: a comparison of methods. *Stat Med*. 2007;26:274-89.
5. White I. A cluster randomized crossover trial. Available at <http://www.newton.ac.uk/programmes/DAE/seminars/2011081516351.pdf> [Accessed 22 April 2013].
6. Rietbergen C, Moerbeek M. The design of cluster randomized crossover trials. *J Educ Behav Stat* 2011;36:472-90.
7. Hughes J. Cluster randomized trials and the stepped wedge. Available at <http://www.slideserve.com/vinnic/cluster-randomized-trials-and-the-stepped-wedge> [Accessed 22 April 2013].

Clinicopathological correlation

*ณัฐชยา เข็มเนาค
**ชัยภัทร ชุมทรัพย์
***ศุภกัญญา เลิศล้ำ

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่ อายุ 53 ปี ไม่ได้ประกอบอาชีพ ทำงานบ้าน ภูมิลำเนาและที่อยู่ปัจจุบัน เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร ประวัติได้จากผู้ป่วยและญาติ เชื่อถือได้

Chief complaint

ขาบวมสองข้าง 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล

Present illness

4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการขาบริเวณต้นขาด้านหลังทั้งสองข้าง เวลาจับแล้วรู้สึกหนาด้านขวาเป็นมากกว่าด้านซ้ายและขาบริเวณรอบก้น เวลาล้างก้นไม่รู้สึกรีดร้อน พร้อมกับมีตุ่มน้ำใสๆ มีอาการเจ็บบริเวณก้นก่อนไปทางก้นด้านขวา ไม่มีไข้ มีอาการปัสสาวะรด ไม่รู้ตัว ครั้งละเล็กน้อย กลั้นอุจจาระได้ ไม่มีอาการ หลังจากมีอาการสามสัปดาห์ อาการขาเท่าเดิม เริ่มรู้สึกอ่อนแรงขาทั้งสองข้างด้านขวามากกว่าข้างซ้าย ยังเดินเองได้ช้าๆ ขึ้นบันไดบ้านได้ แต่เดินรองเท้าหลุดด้านขวา ไม่มีอาการปวดศีรษะ ไม่มีปวดหลัง ไม่มีไข้ ไป admit ที่โรงพยาบาลเอกชนอีกแห่ง

Neurological examination: good consciousness, good orientation to time, place, person

Asymmetrical weakness both legs

Decreased pinprick sensation at peri-anal area

DTR: 2+ all, except ankle jerk 0

Skin: a group of vesicles at pre-sacral area

Lumbar puncture: xanthochromia, WBC 52 cells/mm³ (PMN 3%, mononuclear 97%)

RBC 121 cells/mm³, sugar 38 mg/dL, blood sugar 114 mg/dL, protein 439 mg/dL

Gram stain: no organism, culture: no growth, culture for fungus: no growth

PCR for HSV1 and 2, VZV, CMV, Coxsackie A and B, Echoviruses and Enteroviruses 58-71, 73-78 and 89-91: negative

Vesicle from pre-sacral area: positive HSV antigen

MRI brain:

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
*** ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Abnormal non-enhancing hypersignal T2 lesion at the central pons without restricted diffusion and non-specific mild increased choline peak, suggestion osmotic myelinolysis of the central pons with ADEM and MS as less likely differential diagnosis

MRI of lumbosacral spines and screening whole spines:

Enhancing intrathecal cauda equinae nerve roots, compatible with radiculitis which may be caused by immune-mediated process or viral infection

IMP: Herpes viral radiculomyelitis

Treatment: acyclovir 600 mg intravenous ทุก 6 ชั่วโมง นาน 21 วัน

หลังกลับบ้าน อาการขาและอ่อนแรงเท่าเดิม ขาขวามากกว่าขาซ้าย ปลายเท้าขวากระดกไม่ขึ้น พอเดินเองได้ช้าๆ ช่วยเหลือตัวเองได้ รู้สึกปวด ปัสสาวะและอุจจาระแต่กลั้นไม่อยู่

2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการขาตื้อ ขาด้านหลังข้างขวามากขึ้น อาการอ่อนแรงที่ขาไม่ค่อย เป็นมากขึ้น เดินเองได้ ยกขาได้ แต่ปลายเท้าขวา อกกระดกปลายเท้าไม่ได้ ไปทำกายภาพบำบัด อาการไม่ ดีขึ้น ไป admit ที่โรงพยาบาลเอกชนเดิม

Lumbar puncture: WBC 18 cells/mm³ (mononuclear 100%), RBC 11 cells/mm³

Sugar 58 mg/dL (serum sugar 140 mg/dL), protein 228 mg/dL

Gram stain: no organism, culture: no growth

PCR for HSV1, 2, VZV, CMV, CMV: negative

Cryptococcal antigen: negative

Cytology: small number of small ma-

ture lymphocytes. Neither a granuloma nor malignancy is evident.

Treatment: acyclovir 600 mg intravenous ทุก 8 ชั่วโมง นาน 7 วัน prednisolone (5) 4x3 ทานต่อเนื่อง

หลังกลับบ้าน อาการไม่ดีขึ้น เวลาลุกขึ้นต้อง ใช้มือช่วยดึง กลั้นปัสสาวะ อุจจาระไม่ได้ พุดคุยได้ ปกติ

1 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ตอนเย็น มีอาการ ปวดตึงศีรษะทั่วๆ ราวไปท้ายทอย เดินแล้วมีศีรษะ ล้มหน้าด้านซ้ายกระแทกพื้นไม่สลบ พุดคุยปกติ ไม่มี คลื่นไส้อาเจียน ไม่มีไข้ ตื่นมาตอนเช้าเรียกลืมตา สบตา ได้ ไม่ทำตามสั่งไม่พูด พามาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ admit 16 วัน

Physical examination: a female patient, drowsiness, not orientated to time, place, and person

Neurological examination: consciousness: drowsiness, not orientated to time, place, person

CN: pupils 3 mm, full EOM

No facial palsy, positive gag's reflex, uvula-midline

Motor: Power right left

Upper limb IV IV

Iliopsoas IV IV

Gluteus medius IV IV

Quadriceps V V

Hamstring III III

Tibialis anterior I III

Gastrocnemius I III

Tibialis posterior I III

Extensor hallucis longus I II

Tonicity: flaccid tone of lower limbs

DTR: bicep, tricep-2+, knee jerk-1+, ankle jerk 0

Babinski's sign: plantar flexion both, Clonus: negative

Sensory: decreased pinprick sensation at peri-anal area, and L5 dermatome both legs

Impaired proprioception both legs

ANS: loose anal sphincter tone

Meningeal irritation signs: positive stiff neck and Kernig's sign

Lab investigations:

CBC: Hb 11.3 g/dL, HCT 33.9%, MCV 89.2 fl, RDW 17.9%, WBC 28,730 cells/mm³ (N 80.9%, L 13.2%), PLT 139,000 cells/mm³

Prothrombin time 13.80 sec (control 11.8 sec), INR 1.17

Activated partial thromboplastin time 22.1 sec (control 28.6 sec)

Chemistry: BUN 16 mg/dL, Cr 0.41 mg/dL

Na 127 mmol/L, K 3.3 mmol/L, Cl 87 mmol/L, HCO₃ 30 mmol/L, random blood glucose 194 mg/dL

LFT: TP 6.5 g/dL, albumin 3.5 g/dL, TB 1.38 mg/dL, DB 0.44 mg/dL, SGOT 22 U/L, SGPT 32 U/L, ALP 78 U/L

Serology: anti-HIV: negative, anti double strand DNA: negative

CT brain with contrast media: normal

Lumbar puncture: xanthochromia opening pressure 24 cmH₂O, close pressure 18 cmH₂O

WBC 20 cells/mm³ (PMN 20%, Mo 80%), RBC 50 cells/mm³, glucose 27.2 mg/dL

(blood sugar 194 mg/dL), protein 913.5 mg/dL, Gram stain: no organism, culture: Listeria monocytogenes, AFB: negative, mAFB: negative, PCR for TB: negative, cryptococcal antigen: negative, cytospin: increased mononuclear inflammatory cells

MRI lumbosacral spine: there is increased enhancement of the nerves roots of cauda equina, more pronounced in the dorsal aspect of the thecal sac. The spinal cord appears normal in size and signal intensity without abnormal enhancement. Conus medullaris is located at the L1 level.

Treatment: ampicillin 2 ก. ทางหลอดเลือดดำทุก 4 ชั่วโมง นาน 14 วัน (ตั้งแต่วันที่ 3 ของ admission)

Acyclovir 600 มก. ทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง นาน 5 วัน

Lumbar puncture: 10 วันหลังนอนโรงพยาบาล

Opening pressure 22 cmH₂O, close pressure 12 cmH₂O

WBC 12 cells/mm³ (PMN 2%, Mo 98%), RBC 1 cells/mm³, glucose 59 mg/dL (blood sugar 154 mg/dL), protein 239 mg/dL, Gram stain: no organism, culture: no growth, VDRL (RPR): negative, FTA: negative, culture for TB: negative, PCR for Coxsackie A and B, Echoviruses, Enteroviruses 58-71, 73-78 and 89-91: negative, cytospin: increased mononuclear inflammatory cells

Treatment:

- Isoniazid (100) 3 tab hs
- Rifampicin (300) 2 tab hs

- Pyrazinamide (500) 2.5 tab hs
- Ethambutol (400) 2.5 tab hs
- Dexamethasone 5 มก. ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง แล้วเปลี่ยนเป็น prednisolone (5) 3x2 จนถึงปัจจุบัน

1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนไม่มีไข้ ไม่ปวดศีรษะ ไม่ไอ ไม่มีปวดท้องน้อย ทานอาหารได้น้อย เริ่มมีอาการขาบวมกดบุ๋ม ไม่มีหลังดาบวม ปัสสาวะปกติ ไม่มีฟอง

3 วันก่อนมาโรงพยาบาล ไข้ต่ำๆตอนกลางวัน ไม่หนาวสั่น ไม่มีปวดเมื่อยตามตัว ไม่ปวดศีรษะ สังเกตว่าขาบวมข้างขวามากขึ้น ไม่มีปัสสาวะเป็นฟอง น้ำหนักลด 5 กิโลกรัม ใน 4 เดือน

วันที่มาโรงพยาบาล อาการไม่ดีขึ้น จึงมาโรงพยาบาล

Past history

- DM type II ทราบมา 3 เดือน ไม่เคยตรวจตา รักษาโรงพยาบาลเอกชน unknown FBS and HbA1C
- HT ทราบมา 6 ปี รักษาโรงพยาบาลเอกชน unknown BP control
- เคยผ่าตัดหลอดเลือดดำ 3 คน ล่าสุด 18 ปี

Social history

- ปฏิเสธดื่มเหล้า ปฏิเสธสูบบุหรี่
- ปฏิเสธแพ้ยา

Current medications

- Isoniazid (100) 2.5 tab hs
- Rifampicin (450) 1 tab hs
- Pyrazinamide (500) 2 tab hs
- Ethambutol (400) 2 tab hs
- Prednisolone (5) 3 tab bid pc
- Vitamin B6 (50) 0.5 tab od
- Glipizide (5) 1 tab od
- Metformin (500) 2 tab bid

Physical examination

A Thai female patient with good consciousness

V/S: BP 100/70 mmHg, HR 110 beats/min, BT 37.8 C, RR 16 /min

HEENT: mildly pale conjunctivae, anicteric sclerae, puffy eye lids, no neck vein engorgement thyroid gland 20 gram

Lymph nodes: no lymphadenopathy

Heart: apical impulse at 5th ICS, MCL. No heave no thrill normal S1S2, no murmur

Lung: normal breath sound

Abdomen: not distended, soft, not tender, no guarding, no rebound tenderness liver span 10cm, splenic dullness on percussion: negative fluid thrill and shifting dullness: negative normoactive bowel sound

PR: loose sphincter tone, no rectal shelf, yellow feces

Extremities: pitting edema 2+ both legs up to mid pretibial areas, no clubbing of fingers

Skin: maculopapular rashes (0.5-2 cm in size) with excoriation suggesting eczematous rash at trunk

Neurological examination

Good consciousness with orientation to time, place, person

Cranial nerves:

II, III, IV, VI: pupils 3 mm RTL BE, full EOM,

V: normal facial sensation, normal power of temporalis, masseter and pterygoid muscles normal corneal reflex

VII: no facial weakness
 VIII: no nystagmus
 IX, X: normal gag reflex, uvula in
 midline
 XI, XII: intact

Motor:

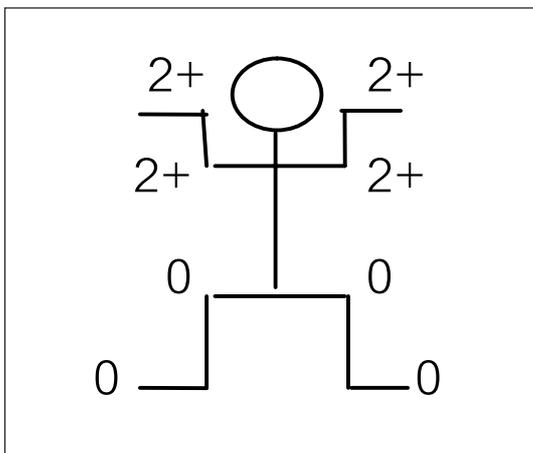
Mass: muscle atrophy of lower ex-
 tremity at distal part of both flexor and exten-
 sor groups

Tone: normal tonicity of upper ex-
 tremities, flaccid tone of lower extremities

Power: both upper extremities grade

V

Lower extremities:	Right	Left
Iliopsoas	IV	IV
Gluteus maximus	IV	IV
Gluteus medius	IV	IV
Quadriceps	IV	I V
Hamstring	III	IV
Tibialis anterior	I	III
Gastrocnemius	I	III
Tibialis posterior	I	III
Extensor hallucis longus	I	II
Deep tendon reflex:		



Babinski's sign: plantar flexion both,
 Clonus: negative

Sensory: decreased pinprick sensation
 at perianal area decreased pinprick sensation at
 L5 dermatome both legs impaired joint posi-
 tion and vibration of both legs, impaired
 proprioception both legs

ANS: loose sphincter tone, absent anal
 wink reflex

Cerebellar functions: intact finger-to-
 nose, no dysdiadokokinesia

Meningeal irritation signs: no neck
 stiffness, negative Kernig's sign

Investigations

CBC: Hb 11.3 g/dl, HCT 32%, MCV
 86 fl, RDW 18%, WBC 15,080 cells/mm³ (N
 80.0%, L 10.0%)

Platelet 88,000 cells/mm³

Prothrombin time 14.90 sec (control
 11.8 sec), INR 1.26

Activated partial thromboplastin time
 28.7 sec (control 28.6 sec)

UA: sp.gr. 1.020, PH 6.0, protein-
 trace, glucose-negative, ketone-negative, RBC
 20-30 cells/HPF, WBC 1-2 cells/HPF

Chemistry: BUN 12 mg/dL, Cr 0.42
 mg/dL, Na 118 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cl
 87 mmol/L, HCO₃ 21 mmol/L

LDH 1,112 U/L, Ca 6.3 mg/dL, PO₄
 2.6 mg/dL

LFT: TP 4.3 g/dL, albumin 2 g/dL,
 TB 0.67 mg/dL, DB 0.47 mg/dL, SGOT 32
 U/L, SGPT 65 U/L, ALP 100 U/L

Thyroid function test: FT4 0.65 ng/dL

(0.8-1.8), FT3 0.66 pg/mL (1.6-4.0), TSH 1.390 uIU/mL (0.3-4.1)

Serology: anti-HIV: negative, HBs Ag: negative, anti-HBc: negative, anti-HBs >1,000, anti-HCV: negative

CMIA for syphilis: negative

ANA profile: all negative

Lupus anticoagulant (confirm-aPTT): negative, Lupus anticoagulant (confirm-dRVVT): negative

Direct Coombs' and indirect Coombs' tests: negative

Anticardiolipin IgG <12, anti cardiolipin IgM <12 IgG-U/mL, anti B2 glycoprotein I-IgG <20 RU/mL, anti B2 glycoprotein I-IgM <20 RU/mL

Iron study: ferritin 1,422.00 mg/L, serum iron 57.0 mg/dl, TIBC 70.0 mg/dl

Septic work up: hemoculture-no growth, hemoculture for fungus-no growth
Beta 2-microglobulin 5,330 ug/L

Capillary immunotyping electrophoresis: normal

Echocardiogram

Normal LV size, normal LV systolic function, LVEF 60%, no RWMA, diastolic dysfunction grade I

Normal RV size, normal RV systolic function

No AR, AS, MR, MS

Tc-99m HSA (protein losing enteropathy): evidence of protein losing into bowel
double balloon enteroscopy: duodenum-one small foci of lymphangiectasia was observed at

3rd to 4th part of duodenum. Jejunum- mild swelling of mucosa and flattening of some villi of jejunum. There is normal ileal mucosa. Small bowel biopsy: there are scattered infiltrations of mixed chronic and acute inflammatory cell in the surface epithelium, lamina propria, and among hyperplastic crypts. Mild lymphangiectasia is focally observed but it is not striking. Neither abnormal deposition nor malignancy is seen.

Bone marrow biopsy ครั้งที่ 1 admission day 36

Microscopic examination:

Cellularity: Cell: fat ratio = 50: 50

Myeloid: erythroid ratio = 5: 1

Erythroid morphology: unremarkable

Myeloid morphology: unremarkable

Megakaryocyte: appropriate

Megakaryocyte morphology: unremark-

able

Lymphoid cell: not increased

Plasma cell: not increased

Fibrosis: absent

Granuloma: absent

Others: mildly increased interstitial histiocytes with phagocytic activity

Diagnosis: normocellular trilineage marrow. No granuloma. Histiocytes with phagocytic activity.

Immunohistochemistry of bone marrow specimen:

CD3: highlighting some interstitial small mature cells without atypia

CD20: highlighting small number of interstitial small lymphoid cells

CD30: abnormal cells cannot be highlighted

CD56: negative in most lymphoid cells and plasma cells

Kappa: lambda = 1: 1 of interstitial plasma cells

Diagnosis: no histologic and immunohistochemical evidences of lymphoma

Negative result for AFB stain

Bone marrow aspiration ครั้งที่ 2 (admission day 52)

BM cellularity: hypercellularity, M: E 3:1, Iron 3+, ring sideroblast: negative

Megakaryopoiesis: normal

Granulopoiesis: promyelocyte 19%, myelocyte 1%, metamyelocyte 3%, PMN/Band 64%

Lymphopoiesis: lymphocyte 2%

Abnormal cells: plasma cell 11%, atypical lymphocyte, Increase hemophagocytic activity

BMA diagnosis: hemophagocytic activity

Bone marrow biopsy ครั้งที่ 2

Gross examination: bone marrow core-Size 1.0 cm in length

Microscopic examination: cellularity: Cell: fat ratio = 40:60

Myeloid: erythroid ratio > 20:1

Erythroid morphology: absent

Myeloid morphology: unremarkable

Megakaryocyte: appropriate

Megakaryocyte morphology: unremarkable

Lymphoid cell: not increased

Plasma cell: not increased

Fibrosis: absent

Granuloma: absent

Diagnosis: normocellular bilineage marrow with absence of megakaryocytes

Moderately increased interstitial histiocytes with phagocytic activity.

No histologic evidence of lymphoma. immunohistochemistry IHC: CD56: negative in most T cells

CD3: Mildly increased interstitial small to medium-sized T cells

CD20: no abnormal expansion and atypia

CD5: no abnormal expansion and atypia.

CD30: abnormal cells cannot be highlighted

Kappa: lambda = 1: 1 of interstitial plasma cells, EBER: no positive cell

Hospital course

ระหว่างนอนโรงพยาบาล มีไข้ 37.8-38.5°C, no organ specific symptom:

Septic work up: hemoculture-no growth, hemoculture for fungus-no growth

หลัง admit 1 week มีปัญหา cholestatic jaundice

Lab investigations post admission

CBC: Hb 8.9 g/dL, HCT 25.4%, MCV 83.8 fl, RDW 18.1%, WBC 16,650 cells/mm³ (N 73.2%, L 16.2%, Mo 10.3%, Eo 0.1%, Ba 0.2%), platelet 46,000 cells/mm³

Peripheral blood smear: hypochromic microcytic RBC, anisocytosis 2+, polychromasia 1+

LFT: TP 4.1 g/dL, albumin 1.8 g/dL, TB 3.09 mg/dL, DB 2.25 mg/dL, SGOT 62 U/L, SGPT 82 U/L, ALP 114 U/L

หยุด isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol เปลี่ยนเป็น ethambutol, ofloxacin, streptomycin

หลังนอนโรงพยาบาล 3 สัปดาห์ มีอาการหูตึงด้านซ้ายได้ยินลดลง และมีผื่นลักษณะ not painful and not pruritic telangiectasia ขึ้นบริเวณหน้าอกลามไปคอ หลัง หน้าท้อง หน้า ภายใน 3-4 วัน

Pure tone audiogram: neural hearing loss

การอภิปราย

อ.นพ.ชัยภัทร ชุณหะวัณ

ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 53 ปี ประวัติเดิม 4 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการชาบริเวณต้นขาด้านหลังทั้งสองข้าง เวลาจับแล้วรู้สึกหนาด้านขวาเป็นมากกว่าด้านซ้าย และชาบริเวณรอบก้น เวลาล้างก้นไม่รู้สึกเย็น ร่วมกับมีตุ่มน้ำใส มีอาการเจ็บ บริเวณก้นกบก่อนไปทางก้นด้านขวา ไม่มีไข้ มีอาการปัสสาวะรดไม่รู้ตัว ครั้งละเล็กน้อย กลั้นอุจจาระได้ไม่มีอาการท้องผูก เดินเองได้ หลังจากมีอาการสามสัปดาห์ อาการชาเท่าเดิม เริ่มรู้สึกอ่อนแรงขาทั้งสองข้างด้านขวามากกว่าด้านซ้าย ยังเดินเองได้ช้าๆ ขึ้นบันไดบ้านได้แต่เดินรองเท้าหลุดด้านขวา ไป admit ที่โรงพยาบาลเอกชน ตรวจร่างกายทราบแต่เป็นลักษณะ decreased pinprick sensation at peri-anal area, asymmetrical weakness, ankle jerk 0

การวางตำแหน่งรอยโรค: ผู้ป่วยรายนี้ มาด้วยอาการชาซึ่งเป็นอาการชา เฉพาะตำแหน่งด้านหลังของต้นขา และบรรยายเป็นความรู้สึกหนาด้านขวา ซึ่งบ่งว่าเป็นอาการชาจริง โดยอาการชาเป็นด้านขวามากกว่าด้านซ้าย หลังจากนั้นมีอาการปลายขาอ่อนแรง ด้านขวาเป็นมากกว่าด้านซ้าย และมีอาการกลั้นปัสสาวะไม่ได้ แต่ยังคงกลั้นอุจจาระได้ จากการที่ 1. มีทั้งอาการอ่อนแรง

ปลายขาสองข้าง 2. มีความไม่สมมาตร คือปลายเท้าขวาอ่อนแรงมากกว่าปลายเท้าซ้าย 3. มีอาการชาที่เป็นมากด้านเดียวกันกับที่อ่อนแรงมาก 4. มีการขยับย่นผิดปกติ และ 5. ตรวจร่างกาย DTR ของ ankle jerk ลดลง บ่งถึงรอยโรคในตำแหน่ง cauda equina lesion

การพิจารณาสาเหตุของโรค: เนื่องจากผู้ป่วยมีการดำเนินโรคภายในสามสัปดาห์ ในกรณีที่เกิดถึงรอยโรคที่ cauda equina มีความเป็นไปได้คือ 1. Infectious process โดยเฉพาะ viral infection เช่น VZV, HSV, CMV, EBV เป็นต้น 2. Immune process และ 3. Infiltrative process ระหว่างโรคสามกลุ่มดังกล่าว เนื่องจากลักษณะอาการมีความไม่เป็นสัดส่วน (disproportion) ระหว่างอาการอ่อนแรงและอาการชา ในกรณีนี้ คือ มีอาการอ่อนแรงปลายขากระดกข้อเท้าไม่ขึ้น (รองเท้าหลุด) บ่งถึงอาการอ่อนแรงของรากประสาท L4 แต่อาการชายังเป็นอยู่เพียงด้านหลังของต้นขา บ่งถึงอาการชาจากรากประสาท S1 นอกจากนี้ ยังมีความไม่เป็นสัดส่วนกันระหว่างอาการถ่ายปัสสาวะซึ่งผิดปกติแล้ว แต่ยังถ่ายอุจจาระเป็นปกติ ทำให้คิดถึง infiltrative process เป็นอันดับแรก รองลงมาคือ immune process ซึ่งมักไม่ทำให้เกิดอาการขยับย่นผิดปกติ

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนหน้านี้ CBC, BUN, Cr, electrolytes เป็นปกติ ทำ lumbar puncture ไม่ทราบ open, close pressure พบมี WBC 52 cells เป็น mononuclear cells 97%, sugar ต่ำ, protein สูง โดย profile นี้ทำให้วินิจฉัยแยกโรคที่เกิดจาก immune process ออกไปได้เนื่องจาก ไม่ควรพบน้ำตาลต่ำ และมักจะไม่พบ cells ผิดปกติ แต่ลักษณะน้ำไขสันหลังยังเข้าได้กับกลุ่ม infectious process หรือ infiltrative process หลังจากนั้นได้ตรวจหา infection CSF culture: no growth, viral PCR for HSV1 and 2, VZV,

CMV, Coxsackie A and B, Echoviruses and Enteroviruses 58-71, 73-78 and 89-91: negative ผู้ป่วยมี vesicles ที่ pre sacral area ส่ง PCR confirm ว่า PCR for HSV antigen: positive

ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่า รอยโรคที่ผิวหนังที่เป็น vesicular lesion เป็น herpes infection จริง แต่ยังไม่แน่ว่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด radiculitis ด้วยหรือไม่ เนื่องจากลักษณะทางคลินิกยังไม่เข้ากับ herpes radiculitis ที่พบโดยทั่วไป ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้ หากจะลองให้การรักษาอย่าง herpes infection จะต้องเฝ้าติดตามอาการอย่างระมัดระวัง ว่าใช่ herpes radiculitis จริงหรือไม่

ต่อไปเป็น investigations เพิ่มเติม MRI brain, whole spine

รศ.พญ.สุกัลยา เลิศล้ำ

จาก MRI whole spine ภาพ sagittal T2 ไม่เห็น lesion โดยตลอด spinal cord ถ้าดูบริเวณ lumbar level ในคนปกติ จะเห็นว่า out line ของ cauda equina จะ smooth แต่ในผู้ป่วยรายนี้สังเกตเห็นว่ามี undulating contour of nerve ซึ่งพบในคนที่ lumbar spinal stenosis หรือ process of disc degeneration แล้วกด nerve root จึงมี redundant แต่ในผู้ป่วยรายนี้ ไม่เห็นมีลักษณะของการกด nerve root แต่มี undulating contour ทำให้น่าสงสัยว่าน่าจะมีสาเหตุอื่น เช่น infiltrative lesion หรือ inflammatory process สำหรับภาพ axial image พบว่า nerve root มีการรวมตัวกันเป็นกระจุก โดยมี abnormal enhance along nerve root แต่ไม่มีลักษณะของ focal mass คิดถึงโรคของ nerve roots ที่มีความเป็น diffuse process

สำหรับ MRI brain มีลักษณะ symmetrical high intensity signal บริเวณ pons โดยมี outline เป็น trident shape ซึ่งเป็นลักษณะ typical ของ osmotic demyelination syndrome (central pon-

tine demyelolysis) แต่ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติ hyponatremia มาก่อน ใน MRI ไม่เห็น enhancement ไม่มี restrict diffusion และจากที่ อ.ชัยภัทร discuss ว่าจากผล CSF-low sugar level ไม่น่าจะเป็นกลุ่ม post infectious หรือ immune process เช่น ADEM และลักษณะ lesion symmetrical มาก ทำให้นึกถึง systemic process หรือ metabolic cause โดยตำแหน่ง lesion ที่ pons มีการวินิจฉัยแยกโรคหลายอย่าง เช่น inflammation ได้แก่ rhombencephalitis แต่โรคในกลุ่มนี้จะพบ restrict diffusion หรือมี enhancement ด้วย หรือ tumor เช่น glioma ก็ไม่น่าใช่เนื่องจากรูปร่างไม่เหมือน และรายนี้ได้ทดลองตรวจเพิ่มเติมด้วยการวาง MR spectroscopy ไม่พบ choline peak (ตามปกติ choline peak จะเป็นหลักฐานของ tumor)

อ.นพ.ชัยภัทร ชุณหะวัณ

จาก clinical course ที่สงสัยเรื่อง infiltrative disease กรณีที่ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคที่รวดเร็ว ในเวลาเป็นสัปดาห์คิดถึง hematologic malignancy เช่น lymphoma หรือ leukemia มากกว่า solid organ tumor เรียบตาม อ.สุกัลยาว่า จากลักษณะของ imaging พอจะให้คำตอบได้ไหม

รศ.พญ.สุกัลยา เลิศล้ำ

มีบาง paper describe ว่าถ้าเป็น solid organ tumor จะพบเป็น drop metastasis ใน leptomeningeal ซึ่งเห็นเป็น nodular lesion เล็กๆ ตาม nerve roots แต่ในบาง paper describe ว่าในผู้ป่วยบางรายที่เป็น lymphoma อาจเห็น lesion เป็น smooth outline along nerve ไม่จำเป็นต้องเป็น nodular lesion

ดังนั้นในกรณีนี้ เห็นเป็นลักษณะ smooth enhance nerve ไม่เหมือน solid organ tumor metastasis ยังไม่สามารถตัด lymphoma ได้

อ.นพ.ชัยภัทร ชุณหะวัณ

จาก clinical และ imagings ซึ่งมีลักษณะเป็น smooth enhancement along nerve roots ต้องแยกโรคระหว่าง infection, immune และโรคที่ขณะนี้คิดถึงมากที่สุด คือ lymphoma

ส่วนรอยโรคในเนื้อสมองส่วน pons มีลักษณะสำคัญคือ 1. สมมาตร 2. มีการเรียงตัวตามกายวิภาคของ white matter tract 3. ไม่มี restricted diffusion ใน diffusion-weighted imaging และไม่มี enhancement 4. ไม่มี mass effect ซึ่งทำให้เกิดถึงโรคในกลุ่มที่ทำให้เกิด osmolarity shift หรือ break blood brain barrier เช่น osmotic demyelination ทั้งนี้เนื่องจากไมโครรอยโรคที่อธิบายอาการแสดงของผู้ป่วยและรอยโรคอาจเกิดจากสาเหตุทางกายที่ไม่จำเพาะจึงขอนำข้อมูลนี้ไปอภิปรายภายหลัง

หลังนอนโรงพยาบาลครั้งแรกผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย acyclovir ซึ่งขนาดยาและระยะเวลาเพียงพอ หลังกลับบ้านอาการคงเดิม หลังจากอยู่บ้านได้ 1 เดือน เริ่มมีอาการ progress ใหม่ โดยอาการขาที่ตื้อขาขวาเป็นมากขึ้น อ่อนแรงเป็นมากขึ้นกระดกปลายเท้าไม่ได้ เป็น second episode ซึ่งสาเหตุคิดถึง

1. Infectious process ได้แก่ Herpes radiculitis เดิม แต่ไม่มีผล lab เพื่อยืนยันคำวินิจฉัย
2. Infiltrative disease แต่จะต้องอธิบายว่าเหตุใดจึงมีช่วงที่ไม่มีอาการดำเนินโรคอยู่ราว 1 เดือน ซึ่งอาจจะบ่งได้ว่า infiltrative process นี้ มีกลไกการเกิดโรคอื่นร่วมด้วย เช่น ก่อให้เกิด immune process หรือ vascular invasion จึงทำให้มีการดำเนินโรคแบบ step-wise pattern ดังที่พบในผู้ป่วยรายนี้

review เรื่อง Herpes simplex radiculitis จะพบว่า การดำเนินโรคนานประมาณ 1 เดือนคล้ายในผู้ป่วยรายนี้ และส่วนมากจะหายโดยไม่กลับเป็นซ้ำ หรือมีอาการคงที่ MRI ที่พบจะเป็น smooth enhancing nerve roots และ CSF profile พบมีเซลล์เพิ่มขึ้น โดยที่น้ำตาลไม่ต่ำ และโปรตีนไม่สูง ทั้งนี้ยืนยันการ

วินิจฉัยด้วย PCR ของ CSF

ผู้ป่วยรายนี้ น้ำไขสันหลังพบ ระดับน้ำตาลต่ำ โปรตีนสูง และ CSF PCR negative จึงยังไม่มีหลักฐานยืนยันคำวินิจฉัยว่าเป็น herpes radiculitis นอกจากนี้ผลการตรวจ CSF ครั้งที่สองมี WBC 18 cells/ml เป็น mononuclear cell 100%, sugar 58 mg/dL (blood sugar 140 mg/dL), protein 284 mg/dL, PCR for HSV-negative, cytology-no abnormal cell เนื่องจากยังไม่ได้ definite diagnosis น่าจะต้องส่ง cytopsin อีกเพื่อดูให้แน่ใจว่า ไม่ใช่ infiltrative disease ซึ่งหากไม่พบ อาจบ่งว่ากลไกของโรคไม่ได้เกิดขึ้นใน subarachnoid space เช่น ผ่าน immune หรือ vascular process ดังได้กล่าวถึงข้างต้น

Episode ที่สาม คือ หลังจากกลับบ้านไป ต้องใช้มือค้ำลูก กลั้นปัสสาวะ อูจจะระไม่ได้ มีอาการปวดศีรษะทั่วๆ พุดคุยไม่รู้เรื่อง เดินแล้วเหมือนจะเซล้มไปข้างหน้า เป็นลักษณะของ diffuse headache ซึ่งเป็นได้จาก 2 mechanisms คือ increased intracranial pressure และ/หรือ meningeal process หากพิจารณาต่อเนื่องจากภาวะที่เป็นมาก่อนหน้านี้ คือ มี disease ที่ nerve roots ซึ่งอาจมี arachnoiditis ร่วมด้วยได้

อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่อาการแยกลงเร็วต้องวินิจฉัยแยกภาวะ infection ออกไปก่อน และควรตรวจ eye ground เพื่อหาหลักฐานของ increased intracranial pressure และตรวจ stiff neck เพื่อหาหลักฐานของ meningeal irritation ในผู้ป่วยรายนี้ ไม่ได้ตรวจ eye ground แต่จากการการตรวจร่างกาย stiff neck positive น่าจะเป็น meningeal process ตรวจ motor พบ weakness ที่ไม่เข้ากับ pyramidal weakness ซึ่งเป็นลักษณะของ radiculopathies และตรวจพบอาการขาที่ disproportion กันในเรื่องของ sensory และ motor จริง รวมทั้งความผิดปกติของ

ระบบ autonomic

โดยสรุปมี radiculopathy ที่ยัง progress อยู่ มี meningeal irritation ซึ่งทำให้เกิด alteration of consciousness

ผล CBC พบมี leukocytosis, CT brain ปกติ ผลน้ำไขสันหลังโปรตีนสูง น้ำตาลต่ำ มี WBC 18 cells ผล CSF culture พบ *Listeria monocytogenes* ซึ่งตามปกติจะให้ผล CSF profile เป็นแบบ bacterial meningitis แต่ผู้ป่วยรายนี้ WBC น้อย ทั้งที่ culture ขึ้น ซึ่งน่าจะเป็น pathogen จริง ดังนั้นจึงอาจจะบ่งว่าผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันบกพร่องบางประการ

ผู้ป่วยรายนี้ได้ทำ MRI brain และ whole spine ซ้ำ

รศ.พญ.สุกัญญา เลิศล้ำ

จาก MRI brain ลักษณะ trident shape บริเวณ pons เหมือนเดิม แต่จะเห็นลักษณะของ hydrocephalous ในภาพ FLAIR T2 image พบ temporal horns dilatation ด้านหน้าบริเวณ sulcus เห็น low signal intensity แต่ทางด้านหลังบริเวณ occipital lobe ลักษณะ low signal intensity หายไป สงสัยได้ว่าผู้ป่วยมี leptomeningeal process ร่วมกับ communicating hydrocephalus หลังฉีด contrast เห็น abnormal enhance along cerebellar folia, along temporal sulci หนาขึ้น เป็น leptomeningeal enhancement บอกได้ยากกว่าเป็น inflammation, infection หรือ malignancy แต่เนื่องจาก lesion ค่อนข้าง diffuse ทำให้คิดถึง infection และ inflammation มากกว่า และจากผล LP เข้าได้มากกว่า โดยในภาพ coronal มี abnormal enhancement ไปตาม ร่องของ sulci ทั้งหมดทั้ง supratentorial และ infratentorial

MRI spine เห็น enhancement ของ nerve root กระจายเป็นหย่อม ใน axial ไม่เห็นลักษณะการ

กระจายเป็น drop ไม่มี focal mass เห็นลักษณะเป็น inflammation or infiltrative along nerve root ไปจนถึง conus medullaris ซึ่งในคนไข้อย่างนี้คล้ายกับลักษณะของ herpes radiculitis จาก paper ซึ่งจะมี enhancement เฉพาะด้านหลัง

จาก imaging ผู้ป่วยรายนี้พบ meningitis, hydrocephalus, แต่ lesion ที่ pons เหมือนเดิมกับครั้งแรก ซึ่งโดยปกติ ถ้าเกิดจาก non specific immune process หากตรวจติดตาม lesion น่าจะหายหรือ เล็กลง หรือกลายเป็น scar

อ.นพ.ชัยภัทร ชุณหะวัณ

โดยสรุป ผู้ป่วยรายนี้มาด้วย radiculitis ซึ่ง disease progress แล้วหยุด จากนั้นก็มีอาการ progress มากขึ้น และต่อมามี meningitis ซึ่ง differential ว่า

1. ผู้ป่วยเป็น infection โดยที่ครั้งแรกเป็น herpes radiculitis ต่อมามี listeria meningitis แต่เนื่องจากเรื่องของ herpes infection เราไม่มีหลักฐานที่แน่ชัด ดังนั้นอาจต้องคิดถึง process อื่นที่ involve ทั้ง root และ meninges เป็น disease ที่ subarachnoids space

2. เป็นโรคในกลุ่ม infiltrative disease และมี infection มา on top จากการที่ immune ไม่ปกติ แต่ก็มีข้อสังเกตว่า หากเป็น infiltrative disease จริงทำไมไม่มีช่วงที่อาการหยุดนิ่ง และได้ LP ไปหลายครั้งยังไม่พบ cell ทำให้ต้องพิจารณา mechanism ของ infiltrative disease ว่ามี involve mechanism อื่นๆ ด้วยหรือไม่

ข้อสันนิษฐานในขณะนี้ที่เป็นไปได้มากกว่าคือ ผู้ป่วยมี infiltrative disease ที่ involve nerve root และในส่วนของอาการเป็นแล้วคงที่ แล้วค่อยๆ progress ต่อ อาจเกิดจากการที่มี involve mechanism ของ vascular หรือ immune process ต่อมามี disease ของ meninges on top ซึ่งยังไม่แน่ชัดว่าเป็น infiltrative disease ที่ต่อเนื่องมาจาก disease ของ sub-

arachnoid space แล้วมาเกิดเป็น meningeal process หรือมี listeria monocytogenase มาแทรกซ้อน
ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา

คนไข้มาด้วยอาการของ root แต่ CSF profile มีความแปลก มี differential diagnosis 2 อย่าง อย่างแรกเป็นโรคในกลุ่ม malignancy, infiltrative disease, lymphoma อีกกลุ่ม คิดถึง TB และสิ่งที่เกิดขึ้นในขณะนี้มีเรื่อง infection อีก คือ listeria และ herpes infection ซึ่ง herpes ตรงกับ infection ของ root หรือไม่ยังไม่ทราบ ถ้าคิดว่าเป็นขณะนี้หลักคือ disease ใน CSF ร่วมกับ root ก็จะมี 2 differential diagnosis คือ ถ้า associate กับ localized herpes infection ก็เป็น herpes แต่ถ้า associate กับ listeria จะคิดถึง malignancy มากกว่า
อ.นพ.ชัยภัทร ชุณหะวัณ

ขณะนี้ภาพรวมคิดถึง hematologic malignancy เนื่องจาก TB อธิบายอาการของ root ตั้งแต่ต้นไม่ได้ เพราะอาการ disproportion กันมาก ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ยังไม่มี evidence แต่ได้รับการรักษา TB ก่อน

หลังกลับบ้าน อาการเท่าเดิมอยู่ 1 สัปดาห์ ก่อนมาโรงพยาบาล เริ่มมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ขาบวม กดบวมทั้งสองข้าง ไม่มีปัสสาวะเป็นฟอง มีน้ำหนักลด จึงมาโรงพยาบาล โรคประจำตัวเดิมมีเบาหวาน และความดันโลหิตสูง ยาที่กินอยู่มียารักษาวัณโรค และยาเบาหวาน ตรวจร่างกายพบ MP rash 0.5-2 ซม. มี excoriation สงสัย eczematous rash ที่ลำตัว ซึ่งไม่ specific ตรวจร่างกาย ทางระบบประสาท motor เหมือนเดิม อาการของ nerve root เท่าเดิม แต่มีอาการทาง systemic อื่นเพิ่มมา อาจเป็น complication จากการรักษา หรือ เป็นโรคใหม่ หรือ มี infection หรือเป็น disease เก่าที่ involve จุดหนึ่งแล้ว หยุต แล้วไป involve อีกจุดหนึ่ง ซึ่งในขณะนี้ problem ใหม่มี generalized pitting edema ตรวจร่าง

กายไม่มี jugular venous engorgement คิดว่าเป็น จาก decrease oncotic pressure ซึ่งมีผล lab confirm ว่า albumin ต่ำจริง โดยไม่มี proteinuria กรณีนี้คิดถึง protein losing enteropathy เมื่อทำ albumin scan ก็พบว่ามีความผิดปกติจริง

ภาวะ protein losing enteropathy แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ตาม scope finding

1. Mucosal lesion ที่อาจเห็นมี ulceration หรือ erosion ก็ได้

2. ไม่เห็น ulceration erosion แต่มี infiltration

3. Obstruction of lymphatic หรือ venous system จึงให้ลักษณะเป็น lymphangiectasia

ถ้ามี mucosal lesion น่าจะมีอาการของ diarrhea หรือ malabsorption ร่วมด้วย ถ้าไม่มีก็น่าจะมีโอกาสเป็นจาก lymphangiectasia มากกว่า ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ทำ endoscope พบ lymphangiectasia และ biopsy ไม่พบลักษณะของ abnormal cell, granulomatous change หรือ malignancy cell โดยสาเหตุของ intestinal lymphangiectasia เป็นได้ทั้ง primary และ secondary โดย primary มักมีอาการตั้งแต่เด็ก ส่วน secondary เป็นได้จาก

1. Venous congestion ถ้าได้ดูเป็นได้ตั้งแต่ mesenteric venous occlusion, portal hypertension ซึ่งอาจจะเกิดจากการอุดตันในระดับสูงขึ้นไปในผู้ป่วยรายนี้ไม่มี sign of portal hypertension ดังนั้นถ้าหากจะเป็น venous congestion ก็น่าจะเกิดในระดับ mesenteric venous thrombosis

2. กลุ่มที่สองเป็นจาก lymphatic obstruction ได้ตั้งแต่ hepatic drainage เกิดจาก compression มี lymph node โตไปจนถึง thoracic duct อาจเป็นจาก inflammatory process หรือ infection ซึ่งไม่สามารถช่วยแยกระหว่าง TB และ lymphoma ได้ เพราะทั้งสองอย่างนี้ทำให้เกิด telangiectasia และ

เกิด protein losing enteropathy ได้

จาก investigations อื่นๆ work-up สาเหตุของไข้ พบ platelet ต่ำ WBC สูงเล็กน้อย PT ยาว Na ต่ำ และได้ทำ bone marrow biopsy พบ megakaryocytes ปกติ แต่พบ increase histiocytes with hemophagocytic activity ซึ่งอธิบาย platelet ต่ำได้ ย้อม immunohistochemistry ไม่พบ abnormal cell ทำ BM biopsy สองครั้งเหมือนเดิม แต่มี hemophagocytic activity มากขึ้น ซึ่งสาเหตุของ hemophagocytosis เป็นได้จากทั้ง primary และ secondary ในกลุ่ม secondary เป็นจาก infection, immune process, other โดย mechanism ของ hemophagocytosis เชื่อว่าเกิดจาก T-cell หรือ NK cell dysfunction ร่างกายพยายามสร้าง cytokine มากกระตุ้นให้มันทำงานมากไป จนเกิดการกดกิน normal cell ทำให้เกิด cytopenia และมี systemic inflammatory response

- ในกลุ่มของ infection เกิดจาก chronic infection or viral infection ในกลุ่ม Herpes simplex, VZV, EBV, CMV, HIV ซึ่งเป็นกลุ่มที่ชอบกระตุ้น immune

- โรคในกลุ่มของ immune เป็นกลุ่มโรคที่ชอบทำให้เกิดไข้ เช่น SLE, rheumatoid, กลุ่ม vasculitis (MCTD, Still's disease)

- malignancy ในกลุ่ม hematologic malignancy โดยเฉพาะอย่างยิ่ง lymphoma, T cell lymphoma

การแยกว่าเกิดจาก infection or malignancy มีตารางที่ได้มาจากบทความของราวีทาลัย อายุรแพทย์ ส่วนที่พอจะช่วยแยกได้ ได้แก่ การพบ lymphoma cell และ การที่ LDH ขึ้นมากกว่า 5 เท่า จะ favor malignancy

ในผู้ป่วยรายนี้ พบ LDH สูงมาก 1,422 mg/dL และมี beta 2 microglobulin สูง 5,330 µg/dL

ทำให้ favor lymphoma มากกว่า infection ในผู้ป่วยรายนี้ได้ส่ง serum electrophoresis: normal และ immunology panel ทุกตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติ ทั้งนี้เนื่องจากอาการทางคลินิกและ CSF profile พบ sugar ต่ำจึงไม่คิดถึงโรคในกลุ่มนี้ ดังกล่าวไว้ข้างต้น

รศ.พญ. สุกัลยา เลิศล้ำ

ในผู้ป่วยรายนี้ film CXR ตอน admit มี mild tortuous aorta, ปอดปกติ หลัง admit บางช่วงมีลักษณะของ infiltration มี inflammatory process หลังได้ antibiotic ก็หายไป มี investigation ultrasonogram ของ whole abdomen, CT chest and abdomen โดยรวมพบมี minimal pleural effusion, mild hepatosplenomegaly ไม่เห็น para-aortic node, CT pulmonary angiogram no embolism, CT brain มี progress of diffuse brain atrophy มี collection ใน sphenoid sinus ส่วน lesion ใน pons จาก CT ไม่เห็น แต่ไม่ได้แปลว่าหายไป

อ.นพ.ชัยภัทร ชุณหะวัณ

หลัง admit มี cholestatic jaundice มี AST, ALT ขึ้นสูงซึ่ง อาจเป็นได้จากหลายสาเหตุ เช่น disease progression, drug induced hepatitis, immune ที่กระตุ้นให้เกิด thrombocytopenia แอลลง ต่อมามีการเปลี่ยนยา anti-TB drugs เป็น EOS ระหว่าง admit หูด้านซ้ายได้ยินลดลง ซึ่งอาจเป็น disease ของ peripheral nerve ได้ตรวจ audiogram มี neurosensory hearing loss both ears, การได้ยินลดลงทั้ง air and bone conduction ทั้งสองข้าง ซึ่งอาจเกิดได้จาก disease progression involve CN 8 หรือ meningitis ที่แฉ่ จน involve CN 8 หรือจาก streptomycin ก็ได้ ต่อมา มีผื่นใหม่เป็น not pain, non pruritus telangiectasia ลามบริเวณคอ หน้าอก ท้อง ภายใน 3-4 วัน เป็นลักษณะ generalized telangiectasia ซึ่ง mechanism ที่

จะทำให้เกิด telangiectasia เร็วภายใน 3-4 วัน อาจเป็นจาก collateral vessel หรือ vasculitis มากกว่า ผ่านกลไกการสร้างเส้นเลือดใหม่ ผ่าน vascular growth factors

แต่เนื่องจาก vasculitis ในระดับหลอดเลือดขนาดเล็ก มักจะเป็นผื่นลักษณะ palpable purpura เข้าได้กับ leukocytoclastic vasculitis (LCV) ดังนั้นจึงคิดถึงภาวะที่มีอะไรอยู่ในหลอดเลือด โดยไม่ทำให้เกิด infarction แต่ promote ให้มี collateral circulation ทำให้ telangiectasia มาเร็วกว่า ในกรณีนี้ที่คิดถึง lymphoma หากไปค้นเพิ่มเติมจะพบว่า ถ้าลอง search internet ด้วยคำว่า generalized telangiectasia AND lymphoma จะพบว่า lymphoma ชนิดที่ทำให้เกิด telangiectasia แบบนี้ได้ คือ intravascular lymphoma (IVL)

ในผู้ป่วยรายนี้มีปัญหาหลายอย่างแต่หากเรียงตามความจำเพาะ จะพบว่า acute generalized telangiectasia มีความจำเพาะมากที่สุดต่อ intravascular lymphoma นอกจากนี้ที่ทำให้สงสัยโรค lymphoma คือ

- Progressive cauda equina lesion ที่มีลักษณะ disproportion ของอาการ และมี stepwise-pattern

- Hemophagocytic activity ร่วมกับการมีระดับ B2-microglobulin, LDH สูงผิดปกติ ก็สนับสนุนความเป็น hematologic malignancy

- ในส่วนของ protein losing enteropathy ไม่แน่ว่าเกิดจาก leukemic venous thrombosis หรือ lymphoma cell infiltrate ซึ่ง biopsy ไม่พบ

นอกจากนี้ยังมี asymptomatic pontine lesion ด้วย ซึ่งเป็นหลักฐานสนับสนุนคำวินิจฉัย intravascular lymphoma โดยอาจารย์สุกัลยาจะเป็นผู้อธิบายให้ฟังต่อไป

รศ.พญ.สุกัลยา เลิศล้ำ

โดยปกติ pontine lesion มี differential diagnosis จำนวนมาก แต่เราต้องใช้ positive and negative finding อื่นๆ มาช่วยด้วย ใน MRI ของผู้ป่วยรายนี้ ไม่มีความเป็น mass like lesion จากที่ลองหา ดูก็พบว่า intravascular lymphoma ก็ทำให้เกิดได้

มีตัวอย่าง MRI ในผู้ป่วย lymphoma ที่ involve thecal sac เห็นว่า มีลักษณะ diffuse enhance lesion along nerve root โอบล้อมอยู่ในขณะที่ CA lung with metastasis จะเห็นลักษณะเป็น drop metastasis และจะตกมาที่ distal thecal sac nerve roots enhancement นอกจากพบในภาวะ infection, inflammation, tumor แล้ว อาจเกิดได้จาก extrinsic cord compression จาก disc หรือ bone degeneration

นอกจากนี้ MRI brain ใน case ผู้ป่วย CNS lymphoma ที่มี leptomeningeal process จากภาพ saggital FLAIR T2 รอบ medullar และ pons จะเห็นมีลักษณะขาวโดยรอบ เป็น smooth thin leptomeningeal involvement ซึ่งโดยปกติ ถ้าเห็นลักษณะนี้ จะคิดถึง meningitis แต่ lymphoma ก็ให้ลักษณะนี้ได้เช่นกัน

จาก paper ของ AJNR 2012 เป็น report case ของ intravascular large B cell lymphoma ในประเทศญี่ปุ่น รวบรวมคนไข้ทั้งหมด 11 คน ซึ่งมี tumor lodge อยู่ใน small vessel ทำให้ MRI mimic ischemic change พบ restricted diffusion ใน small vessels หรือเป็นลักษณะเหมือน white matter disease หรือ demyelination แต่ถ้าไป involve ที่ leptomeningeal vessel แล้วมีการ extravasate ออกมานอก endothelium เห็นลักษณะ meningeal process เป็น focal meningeal enhancement infiltrate หรือถ้า involve เข้าไปตาม small vessel

ใน brain จะให้ลักษณะเหมือน organic mass

ที่น่าสนใจในผู้ป่วยรายคือมี pontine lesion ซึ่งใน paper นี้มีผู้ป่วย 5 ราย ที่มีลักษณะเดียวกัน มีการติดตามทำ MRI พบว่า lesion หายไปหลังการรักษาด้วย chemotherapy ซึ่งในผู้ป่วย 5 รายนี้ ไม่ได้รับการพิสูจน์ด้วย autopsy แต่มีผู้ป่วยรายอื่นที่ได้ autopsy พบมีลักษณะของ small vessels occlusion at pons จึงได้มีการตั้ง hypothesis ว่าการอุดตันของ capillary และ venule ทำให้มี blood brain barrier break down ทำให้เกิด vasogenic edema จึงไม่พบ restrict diffusion เหมือนใน infarction และ ไม่มี tumor cell มากพอที่จะทำให้เห็นใน choline peak จาก MRS

ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา

เนื่องจากก่อนหน้านี้เราตั้ง hypothesis ว่า lesion ใน pons จะเป็นอะไรได้อีก นอกเหนือจาก central pontine demyelolysis โดยมีสมมติฐานหนึ่งคือการ break down ของ blood brain barrier ในผู้ป่วยรายนี้เราพบว่าหลักฐานของ vascular congestion หลายอย่าง (เช่น skin, protein losing enteropathy) ควรย้อนกลับไปดูว่า meningitis จริงหรือไม่ หรือ enhancement ที่พบนั้นเกิดขึ้นจาก vasculitis of cortical vessel นอกจากนี้ที่น่าสนใจว่าสิ่งที่เห็นใน cauda equina เป็น vascular congestion เช่นกันหรือไม่ เนื่องจากอาการของตำแหน่งอื่น เช่น skin, GI tract ล้วนแต่เป็นผลจาก vascular congestion

ก่อนหน้านี้ fellow ได้ review เรื่อง CNS vasculitis มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมา present ด้วย chronic meningitis เนื่องจาก pons มี very special anatomical structure คือ crossing fiber ถ้ามี leakage จะสามารถเห็นได้ชัด ส่วนตัวอาจารย์คิดว่าน่าจะอธิบายได้จาก process ของ leakage ดังนั้น imaging ที่สรุปเป็น meningitis จาก meningeal enhancement ในความจริง อาจเป็น enhancement จาก

vascular leakage ก็เป็นไปได้

อ.นพ.ชัยภัทร ชุมทรัพย์

นอกจากนี้ การที่ lesion ใน pons ไม่ทำให้เกิดอาการ ทำให้การอธิบายผ่าน venous congestion มีความเป็นไปได้มากกว่า demyelination

ส่วนพยาธิกำเนิดของรอยโรคที่บริเวณ nerve root มีรายงานว่าเกิดจาก ischemic process จาก intravascular lymphoma ซึ่งหากจะได้คำตอบก็ทำ skin biopsy บริเวณตำแหน่งที่เป็น telangiectasia

ศ.นพ.ชานินทร์ อินทรกำธรชัย

โดยปกติ ถ้าผู้ป่วยที่สงสัย lymphoma โดยไม่มี lymphadenopathy มาด้วยอาการทาง neurology มี lesion ใน CNS ก็ต้องสงสัย IVL ไม่ต้องรอให้เกิด skin telangiectasia ค่อย biopsy เพราะจะทำให้การวินิจฉัยล่าช้าจนเกินไป ควรทำ biopsy ในตำแหน่งที่มีอาการถึงแม้จะอยู่ใน CNS ก็ตาม เช่น nerve roots biopsy ส่วนในกรณีที่ทำ bone marrow biopsy ก็ต้องดู blood vessels ใน bone marrow เป็นพิเศษ

อ.นพ.ชัยภัทร ชุมทรัพย์

มีรายงานว่า หากนึกถึง IVL แม้กรณีที่ยังไม่มี skin lesion การทำ random skin biopsy ก็มีประโยชน์ โดยเฉพาะคนไข้ที่มา present ด้วยอาการทางระบบประสาท แล้วสงสัย IVL ซึ่งจากการ review paper ของญี่ปุ่น พบว่า cauda equina involvement เป็น common presentation

ศ.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์

ปกติ IVL ในคนเอเชียจะ associate กับ hemophagocytic syndrome และมักสัมพันธ์กับ T cell lymphoma อย่างไรก็ตามพบว่าอาจเกิดใน B cell lymphoma ได้เช่นกัน

รศ.นพ.ธรรมธร อาสนะเสน

ชิ้นเนื้อที่ biopsy ที่ส่งที่ pathologist ก่อนเสียชีวิต

1. Bone marrow biopsy: cellularity

ปกติ มี histiocytes ที่มาเก็บกิน blood element และ marrow element เข้าไป

จากอาการที่สงสัย lymphoma จึงได้ข้อม immunohistochemistry ตัวสำคัญคือ CD20-negative finding

2. Cytology from CSF: พบ normal small mature lymphocyte ไม่พบ lymphoma cell

3. Pleural fluid: เห็น PMN, mesothelial cell

4. Bowel biopsy: ไม่พบ abnormal cell ใน lymphatic or vascular space

ดังนั้นชิ้นเนื้อที่ส่งก่อนเสียชีวิตไม่พบ tumor

รศ.นพ.ชนพ โชติช่วง

ผู้ป่วยรายนี้ได้ทำ necropsy brain และ extenuation

ส่วนของ brain ไม่ได้ทำ histology

ที่ cauda equina ที่หัว low power จะเห็นว่า มี cell อยู่ใน vessel ของ cauda equina ในบริเวณที่เส้นเลือดขยายตัวจะเห็น plug of cells เป็น hematologic malignancy อยู่ใน vascular ส่วนใหญ่ เป็น B cell ข้อมติด CD20, CD3 (B-lymphocyte)

ที่ตับพบ malignancy cell ใน hepatic sinusoid ไม่มีลักษณะของ mass

สรุปจากผล pathology และ immunohistochemistry ในผู้ป่วยรายนี้เป็น intravascular B cell lymphoma with hemophagocytosis

ในกรณีอย่างนี้ควรทำอย่างไรให้ได้การวินิจฉัย ก่อนที่จะเสียชีวิต

อ.นพ.ชัยภัทร ชุณหะวัณ

ในกรณีที่มีอาการที่สงสัย infiltrative disease ของ cauda equina แต่ยังไม่ได้นิฉัยที่แน่นอน เนื่องจาก cytology ให้ผลปกติ เราควรต้องสงสัย IVL ไว้ด้วย และถ้าสงสัย อาจไม่จำเป็นต้องทำ biopsy cauda equina ก็ได้ แต่ทำเป็น random skin

biopsy

ผู้ป่วยรายนี้ได้ทำ skin biopsy บริเวณที่มี teliangiectasia ขึ้น

อ.นพ.เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล

Skin biopsy พบ large lymphocyte ในหลอดเลือด เข้าได้กับ IVL

ผศ.พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร

ผู้ป่วยรายนี้ teliangiectasia เป็น central arteritis และ vessels มีตั้งแต่ คอ หน้าอก ลามลง ไปจนถึงขาหนีบสองข้าง ภายใน 1-2 วัน ลักษณะผื่นที่ขึ้นเร็ว เกิดจากมีการอุดตันของหลอดเลือดจาก intravascular lymphoma หรือเกิดจาก hyperviscosity syndrome จัดอยู่ในกลุ่ม reactive teliangiectasia ซึ่ง nature ของ teliangiectasia เกิดจาก thrombo-occlusive ของ vessel ไม่ใช่ vascular formation แต่ IVL ที่ present เป็น teliangiectasia ไม่ใช่ common presentation โดยมี report case มีทั้งหมด 7 cases

ซึ่งอันที่จริงแล้วผู้ป่วย IVL มีผื่นผิวหนังเป็นได้หลายอย่าง เช่น maculopapular rash ถ้าคนไข้ที่มาด้วย ไข้ มีอาการทางระบบประสาท และมีอาการอื่นที่ทำให้สงสัย IVL แนะนำให้ทำ random skin biopsy 3-5 จุดในบริเวณที่มี fat tissue จาก study ที่รวบรวม 16 ราย การทำ random skin biopsy มีโอกาสพบถึงร้อยละ 80

ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา

ขอถาม hematologist เนื่องจากตัวโรคอยู่ในหลอดเลือด ทำไมไม่เห็นจาก peripheral blood smear

ศ.นพ. พลภัทร โรจนนกรินทร์

Lymphoma cells กลุ่มนี้จะติดกับผนังของหลอดเลือด

ผศ.นพ.อุดมศักดิ์ บุญวรเศรษฐ์

เชื่อว่าเซลล์เหล่านี้มี adhesion molecule ทำให้เกาะอยู่ที่ผนังของ vessel

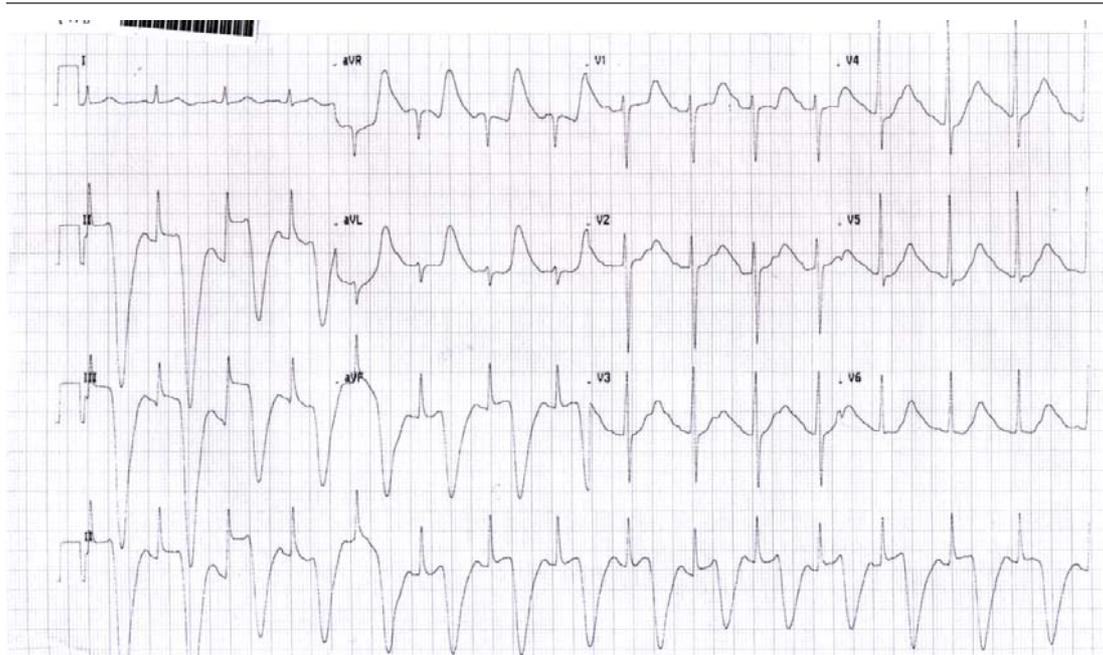
EKG quiz

วารุณี รุ่งประดิษฐ์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ป่วยชายไทยโสด อายุ 45 ปี มีอาการใจสั่นและต่อมาจุกหมดสติ 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

มีประวัติรับประทาน methadone เพื่อรักษาอาการถอนยาเสพติด (เฮโรอีน) มาประมาณ 2 เดือน โดยปรับยาเองอยู่ตลอดเวลา ปฏิเสธประวัติเสียชีวิตกะทันหันของคนในครอบครัว

ที่ห้องฉุกเฉินผู้ป่วยตื่นรู้ตัวดี EKG แกร็บดังรูป (speed 25 mm/sec, voltage 10 mm/mv)

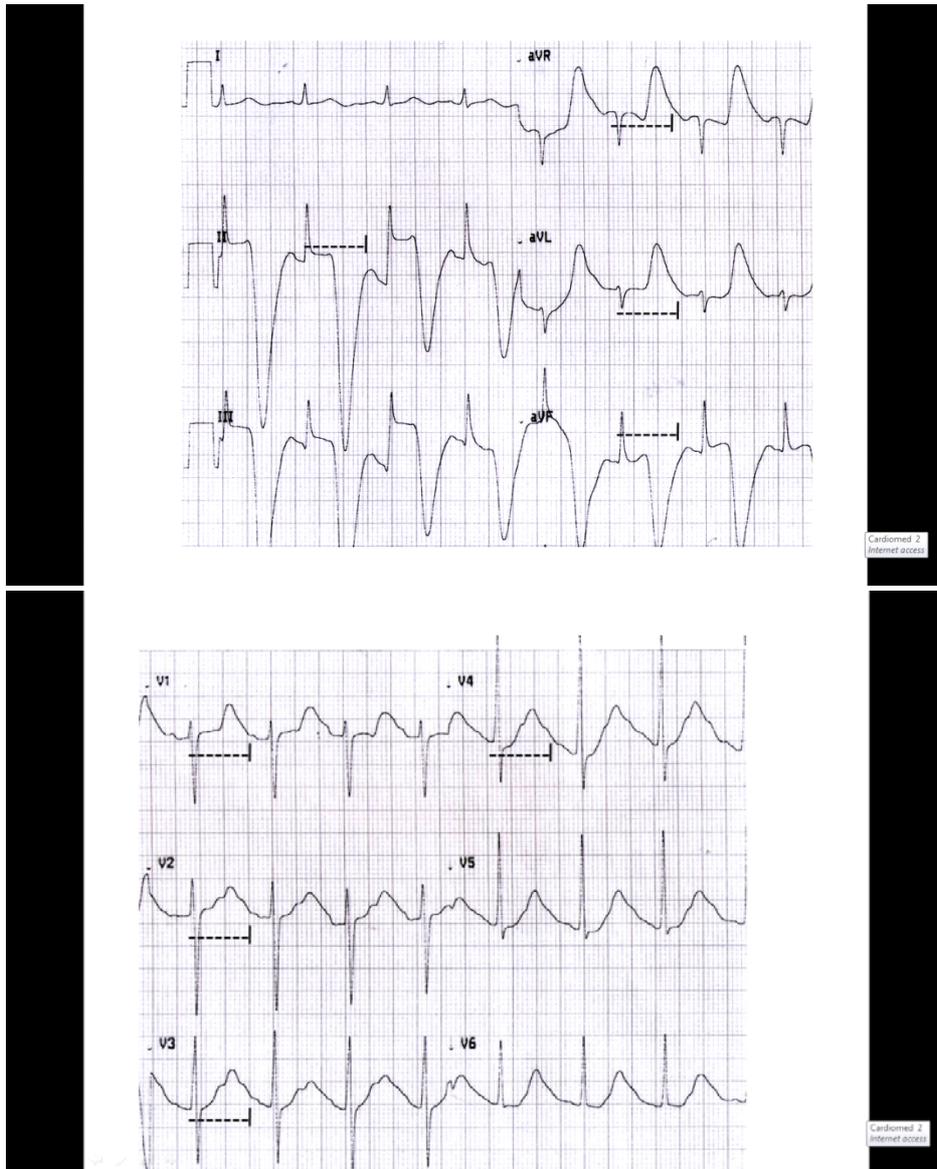


คำถาม

1. จงบอกความผิดปกติของ EKG นี้โดยละเอียด
2. จงบอกสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติในลักษณะนี้

เฉลย

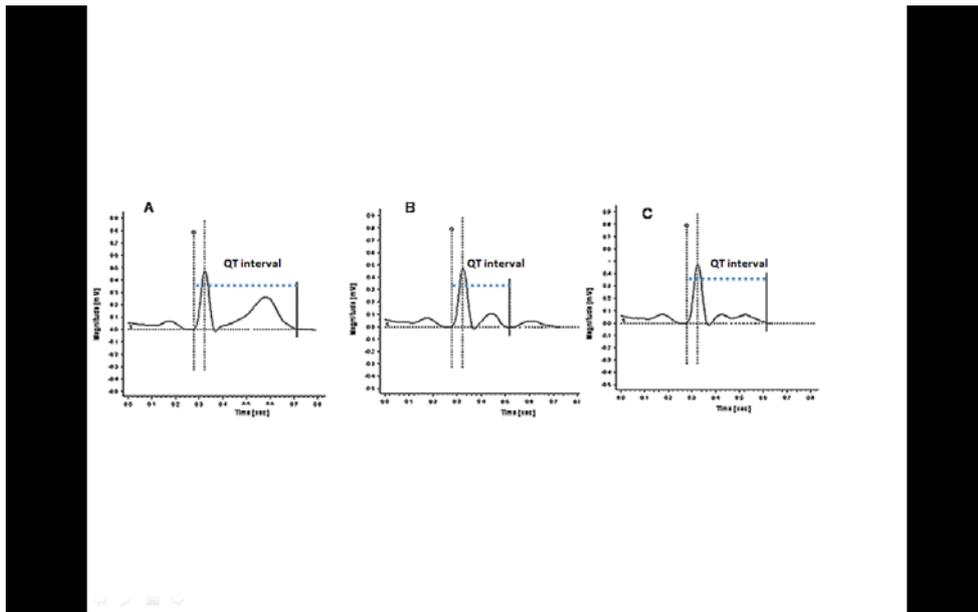
EKG แสดง sinus tachycardia อัตราเต้น V1-6, aVL and aVR และที่สำคัญ คือ พบว่ามี 100 ครั้งต่อหน้าที่ ร่วมกับมี abnormal, deep, asym- markedly prolonged QT interval โดยเห็นชัดที่ metrical T wave inversion ที่ inferior leads (II, chest leads (ดังรูปที่ 1) โดยคำนวณได้ corrected III, aVF) ร่วมกับมี wide-based T wave ที่ leads QT (QTc) = 540 ms



รูปที่ 1. EKG แสดง markedly prolonged QT interval ที่ chest leads ร่วมกับมี abnormal deep T wave inversion ที่ limb leads

มีวิธีมาตรฐานในการวัด QT interval ดังแสดงในรูปที่ 2 จะเห็นได้ว่าทั่วไป QT interval จะวัดจากจุดเริ่มต้น QRS complex ถึงจุดสิ้นสุดของ T wave (ดังรูปที่ 2A) แต่ถ้ามี U wave ตามหลัง T wave โดยที่มี isoelectric line แยกชัดเจนระหว่าง T กับ U wave กรณีนี้ QT interval ก็จะวัดถึงแค่จุดสิ้นสุด T wave เท่านั้น (ดังรูปที่ 2B) สำหรับกรณีที่ U wave เกิดตามหลัง T wave ใกล้กันมาก ทำให้รวมไปกับส่วนปลายของ T wave (merging) จะนับเป็น QTU interval คือ จนถึงจุดสิ้นสุดของ U wave (ดังรูปที่ 2C) โดยมีค่าปกติแตกต่างกันไปตามอายุและเพศ ดังตาราง

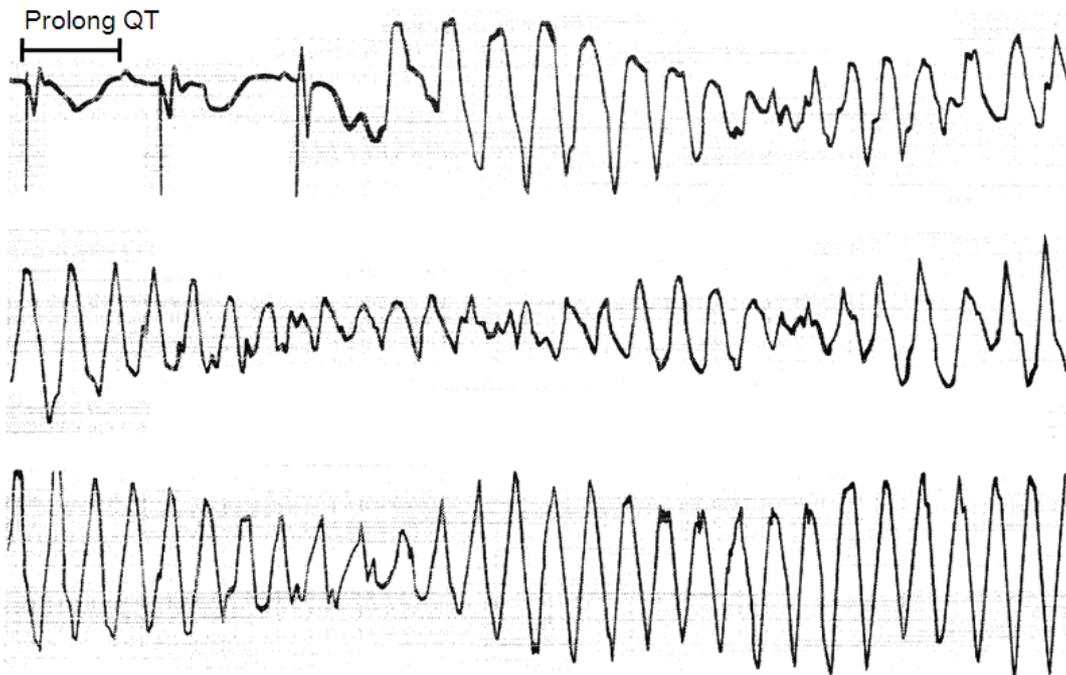
สำหรับสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยรายนี้มีอาการใจสั่นจนกระทั่งหมดสติไป (syncope) ในผู้ป่วยที่มี marked QT prolongation ก็ต้องระวังการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เรียกว่า polymorphic VT with QT prolongation (torsades de pointes) ดังแสดงในรูปที่ 3 ซึ่งเป็น EKG ที่ถูกตรวจพบขณะผู้ป่วยมีอาการใจสั่นขึ้นอีกครั้งระหว่างรับการสังเกตอาการในโรงพยาบาล ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติใช้ methadone ในการรักษาอาการถอน opioids โดยผู้ป่วยทานยาและปรับยาเองอยู่ตลอด โดยได้ยาเฉลี่ยประมาณ 50 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดที่ทำให้เกิด QT prolongation ได้ ดังรูปที่ 4



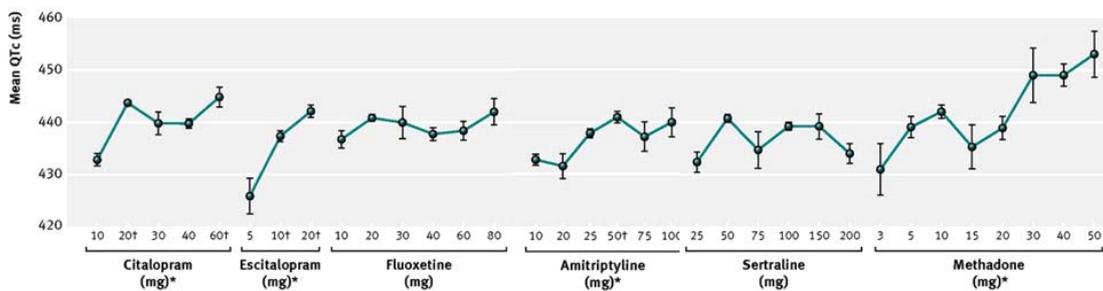
รูปที่ 2. แสดงการวัด QT interval A. กรณีไม่มี U wave B. และ C. กรณีมี U wave

ตาราง. แสดงวิธีมาตรฐานในการวัด QT interval ใน EKG ลักษณะต่างๆ กัน และตารางแสดงค่าปกติ ในเพศและอายุต่างๆ

Rating	1–15 years (msec)	Adult Male (msec)	Adult Female (msec)
Normal	<440	<430	<450
Borderline	440–460	430–450	450–470
Prolonged	>460	>450	>470



รูปที่ 3. แสดง EKG ที่เรียกว่า torsades de pointes (Irregular wide QRS complex tachycardia) ที่มีลักษณะของ QRS morphology เปลี่ยนรูปร่างคล้ายกับการบิดวน (twist) รอบแนวแกน 180 องศา



รูปที่ 4. แสดงผลของยากลุ่มจิตเวช ชนิดและขนาดมิลลิกรัมยา (ต่อวัน) ต่างๆ กัน ที่มีต่อ QT interval ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคหัวใจร่วม จะเห็นได้ว่าปริมาณ methadone ที่รับประทานต่อวันยิ่งสูงขึ้นจะมีผลต่อ QT prolongation มากขึ้นอย่างชัดเจน

เอกสารอ้างอิง

1. Castro VM, Clements CC, Murphy SN. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013;346:f288
2. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT Interval: How to Measure It and What Is "Normal". *J Cardiovasc Electrophysiol.*2006;17:333-336.
3. Florian J, Garnett CE, Nallani SC. A modeling and simulation approach to characterize methadone QT prolongation using pooled data from five clinical trials in MMT patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(4):666-72.

Spot diagnosis

พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายที่ 1

ผู้ป่วยหญิงอายุ 18 ปี ปรีกษาแพทย์เนื่องจากปวดท้องเป็นๆ หายๆ ตั้งแต่เด็ก ได้รับการผ่าตัดหลายครั้งเนื่องจากลำไส้กลืนกัน (intussusception) ตรวจร่างกายทางผิวหนังพบรอยโรคดังแสดงในรูปที่ 1 มารดาของผู้ป่วยมีผื่นลักษณะเช่นเดียวกันแต่ไม่มีอาการผิดปกติในระบบอื่นๆ

1. จงให้การวินิจฉัย
2. ระบุความผิดปกติในระบบอื่นๆ ของร่างกายที่พบร่วมกับโรคดังกล่าว



รูปที่ 1. แสดงรอยโรคบริเวณริมฝีปากและกระพุ้งแก้ม

เฉลยรายที่ 1

1. Peutz-Jeghers syndrome

2. Polyps ในทางเดินอาหาร มะเร็งของอวัยวะภายใน ได้แก่ มะเร็งลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ ตับอ่อน เต้านม มดลูก ปากมดลูก และอัมพาต เป็นต้น

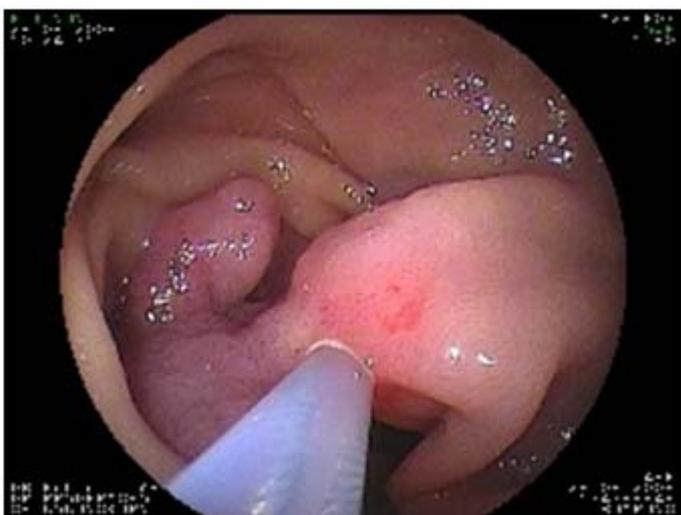
Peutz-Jeghers syndrome เป็นกลุ่มอาการที่มีการแสดงออกทางผิวหนัง ซึ่งนำไปสู่การวินิจฉัยความผิดปกติในระบบอื่นๆ ของร่างกายได้ ลักษณะเด่นของโรคคือมีผื่นดำ พบมากบริเวณริมฝีปาก เชื้อบุช่องปาก และบริเวณปลายมือปลายเท้า ร่วมกับตรวจพบ hamatomatous polyps ในลำไส้ และมะเร็งอวัยวะภายในหลายระบบ

โรคนี้ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant เกิดจากความผิดปกติของยีน LKB1¹ ลักษณะทางคลินิก จะตรวจพบผื่นก่อนอาการในระบบอื่นๆ โดยพบได้ตั้งแต่วัยเด็ก ลักษณะเป็น macules สีดำ ขนาด 1-5 มิลลิเมตร ขอบเขตชัด พบบ่อยที่ริมฝีปาก vermilion border เชื้อบุช่องปาก ปลายมือปลายเท้า รอบดวงตา และรูจมูก บางครั้งพบบริเวณรอบทวาร² ผื่นดำตามตัวจะจางลงเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ แต่ผื่นบริเวณริมฝีปากและเชื้อบุจะอยู่ไปตลอดชั่วอายุ³

Polyps ในทางเดินอาหารเป็นลักษณะเด่นของโรค ตรวจพบช่วงวัยรุ่น พบได้ตลอดทางเดินอาหาร โดยพบมากที่สุดที่ลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ นอกจากนี้ยังพบ polyps ใน ถุงน้ำดี กระเพาะปัสสาวะ ureter และ bronchi ผู้ป่วยที่มี polyp มักมาด้วยอาการปวดท้องเนื่องจากลำไส้กลืนกันหรือ gut obstruction และเลือดออกในทางเดินอาหาร⁴

ผู้ป่วยด้วยโรคนี้มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งอวัยวะภายในต่างๆ ได้หลายระบบ โดยเฉพาะในระบบทางเดินอาหารเท่านั้น เพศหญิงมีความเสี่ยงมากกว่าเพศชาย⁵ ดังนั้นเมื่อวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรค ต้องส่งตรวจคัดกรองมะเร็งต่างๆ อย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้วินิจฉัยได้อย่างรวดเร็วและรักษาได้ทันที่ มะเร็งที่พบบ่อย ได้แก่ มะเร็งลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ ตับอ่อน เต้านม มดลูก ปากมดลูก และอัมพาต⁶

โดยสรุป ผู้ป่วยหญิงวัยรุ่นมีอาการปวดท้องเนื่องจากลำไส้กลืนกัน และมีผื่นที่ริมฝีปาก ปลายมือและปลายเท้า ทำการส่องกล้องในทางเดินอาหาร พบ polyp ดังแสดงในรูปที่ 2 ให้การวินิจฉัยเป็น Peutz-Jeghers syndrome ผู้ป่วยได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งอย่างสม่ำเสมอ



รูปที่ 2. แสดง polyp ในทางเดินอาหาร

รายที่ 2

ผู้ป่วยหญิงไทยคู่อายุ 73 ปี มาพบแพทย์ด้วยเรื่องปวดจุกแน่นลิ้นปี่ ราวไปแผ่นหลังมานาน 3 เดือน ผู้ป่วยเบื่ออาหาร น้ำหนักลด 8 กิโลกรัมในช่วงเวลาดังกล่าว 2 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยสังเกตพบก้อนที่ท้องบริเวณสะดือ เมื่อตรวจร่างกายพบอาการแสดงดังในรูปที่ 3

1. จงให้การวินิจฉัยอาการแสดงที่ตรวจพบ
2. อาการแสดงดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับโรคใด



รูปที่ 3. ก. และ ข. แสดงก้อนที่ท้องบริเวณสะดือ

เฉลยรายที่ 2

1. Sister Mary Joseph's nodule
2. มะเร็งในช่องท้อง อุ้งเชิงกราน และเต้านม

Sister Mary Joseph's nodule ใช้เรียกก้อนที่ผิวหนังบริเวณสะดือ ซึ่งเกิดขึ้นจากการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งมายังผิวหนัง

Sister Mary Joseph เป็นพยาบาลผู้ช่วยในห้องผ่าตัด มีหน้าที่ทำความสะอาดหน้าท้องผู้ป่วย ได้สังเกตเห็นว่าเมื่อตรวจพบก้อนที่สะดือในผู้ป่วยรายใด ขณะที่ทำความสะอาดหน้าท้อง เมื่อผ่าตัดผู้ป่วยรายนั้นแล้วแล้วมักจะพบมะเร็งแพร่กระจายในช่องท้อง ต่อมาจึงได้เรียกอาการแสดงทางผิวหนังนี้ว่า Sister Mary Joseph's nodule เพื่อให้เกียรติแก่ผู้สังเกตพบ^{7,8}

การแพร่ของมะเร็งมาที่สะดือนั้น พบไม่บ่อย เพียงประมาณร้อยละ 10 ของมะเร็งที่กระจายมาที่ผิวหนัง⁹ มักเกิดจากมะเร็งอวัยวะในช่องท้อง เพศชายพบมะเร็งของกระเพาะอาหาร ในขณะที่เพศหญิงพบมะเร็งรังไข่ได้บ่อยที่สุด¹⁰ นอกจากนี้ยังพบมะเร็งตับอ่อน¹¹ และเต้านมได้อีกด้วย¹⁰ เซลล์มะเร็งที่กระจายมายังสะดือนั้น เชื่อว่าแพร่มาตาม embryonic remnant ที่เชื่อมระหว่างอวัยวะในช่องท้องและสะดือ หรือแพร่มาทางหลอดเลือดดำ ท่อน้ำเหลือง หรือกระจายออกมาโดยตรงจากก้อนมะเร็งผิวหนัง¹⁰

ลักษณะทางคลินิกของมะเร็งที่แพร่มายังสะดือ จะตรวจพบเป็น nodule สีเนื้อหรือสีก่อนข้างแดง อาจแตกออกเป็นแผล และมีของเหลว เช่น เลือดหรือน้ำเหลืองไหลซึมออกมาจากตัวก้อน ขนาดพบได้หลากหลาย บางครั้งพบเป็น subcutaneous plaque ขอบเขตไม่ชัดและไม่นูนเป็นก้อน ทำให้การวินิจฉัยยากขึ้น เมื่อตรวจก้อนพบลักษณะดังกล่าว ควรตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา เพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรคที่แม่นยำ และการข้อมชิ้นเนื้อด้วยน้ำยาพิเศษสามารถช่วยระบุถึงแหล่งที่มาของมะเร็งต้นกำเนิดได้

การพยากรณ์โรค เมื่อตรวจพบ Sister Mary Joseph's nodule การพยากรณ์โรคมะเร็งนั้นไม่ดีนัก ผู้ป่วยมักเสียชีวิตหลังพบโดยเฉลี่ยภายใน 11 เดือน และเพียงร้อยละ 13.5 ที่มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า 2 ปี¹⁰ โดยสรุป ผู้ป่วยหญิงมาพบแพทย์ด้วยก้อนที่สะดือและมีอาการปวดท้อง ให้การวินิจฉัยเป็น Sister Mary Joseph's nodule ต่อมาตรวจพบมะเร็งของตับอ่อน และได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด ที่การตรวจติดตามหลังได้รับการรักษา 6 เดือน ผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ ดังนั้นการตรวจพบก้อนที่สะดือดังกล่าวมีส่วนช่วยในการวินิจฉัย และทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างทันที่

เอกสารอ้างอิง

1. Hemminki A MD, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers Syndrome. *Nature* 1998;391:184-7.
2. Schreiberman IR BM, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:476-90.
3. Beggs AD LA, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59:975-86.
4. Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: Part I. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(2):037.
5. van Lier MG WA, Wagner A, Looman CW, Wilson JH, de Rooij FW. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011;60:141-7.
6. Hearle N SV, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12:3209-15.
7. Bailey H. *Demonstrations of Physical Signs in Clinical Surgery*. 11th ed. Baltimore M, USA: Williams & Wilkins, 1949.
8. Powell FC CA, Massa MC, Goellner JR, Su WP. Sister Mary Joseph's nodule: a clinical and histologic study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:610-15.
9. Sakorafas GH, Sarr MG. Cystic neoplasms of the pancreas; what a clinician should know. *Cancer Treat Rev*. 2005;31(7):507-35.
10. Dubreuil A, Dompmartin A, Barjot P, Louvet S, Leroy D. Umbilical metastasis or Sister Mary Joseph's nodule. *Int J Dermatol*. 1998;37(1):7-13.
11. Limmathurotsakul D, Rerknimitr P, Korkij W, Noppakun N, Kullavanijaya P, Rerknimitr R. Metastatic mucinous cystic adenocarcinoma of the pancreas presenting as Sister Mary Joseph's nodule. *Jop*. 2007;8(3):344-9.