



โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภากาชาดไทย

เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๘



คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บรรณาธิการ

ชัชฌา สอนกระต่าย
สมบัติ ตรีประเสริฐสุข
กำพล สุวรรณพิมพ์กุล
ศุภอัฐ พึ่งพาพงศ์
ศุภฤกษ์ ปรียาขจร

ศุชาดา ศรีทิพย์วรรณ
กัญญา ศุภปิติพร
อัมภรณ์ สิวหวนิชกุล
ชญานิศ อภิรักษ์วีริยะ
พรทิพย์ สิริยาภิวัฒน์



โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
สภาการแพทย์

เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙

ชูษณา สวนกระต่าย
สมบัติ ตรีประเสริฐสุข
กำพล สุวรรณพิมลกุล
ศุภอัฐ พึ่งพาพงศ์
ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ
สุชาดา ศรีทิพย์วรรณ
กัญญา ศุภปีติพร
อัษฎาศ ลีพหวนิชกุล
ชญานิศ อภิรักษ์วิริยะ
พรทิพย์ สิริยาภิวัดณ์
บรรณาธิการ



เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙

ชื่อหนังสือ	เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙
บรรณาธิการ	ชัชฌา สวนกระต่าย สมบัติ ตรีประเสริฐสุข กำพล สุวรรณพิมลกุล ศุภอัฐ ฝั่งพาพงศ์ ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ สุชาดา ศรีทิพวรรณ กัญญา ศุภปิติพร อัษฎาศรี ลิฬหนิชกุล ชฎานิศ อภิรักษ์วิริยะ พรทิพย์ สิริยาภิวัฒน์
พิมพ์ครั้งแรก	สิงหาคม 2559
จำนวนพิมพ์	1000 เล่ม
ISBN	978-616-407-067-7
แบบปกโดย	นายราชศักดิ์ วิโรจน์
จัดพิมพ์โดย	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
พิมพ์ที่	ตรีเทพบุคโปรเสส เลขที่ 26 (335 หมู่ 8) ซ.สุขสวัสดิ์ 26 แยก 6-1 ถ.สุขสวัสดิ์ บางปะกอก ราษฎร์บูรณะ กทม. 10140 โทร. 02-4273928, 087-5886069 Email: chuanpim@hotmail.com

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

ชัชฌา สวนกระต่าย, สมบัติ ตรีประเสริฐสุข, กำพล สุวรรณพิมลกุล, ศุภอัฐ ฝั่งพาพงศ์, ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ, สุชาดา ศรีทิพวรรณ, กัญญา ศุภปิติพร, อัษฎาศรี ลิฬหนิชกุล, ชฎานิศ อภิรักษ์วิริยะ, พรทิพย์ สิริยาภิวัฒน์
เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

560 หน้า

ISBN 978-616-407-067-7

1. คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย--I. ชื่อเรื่อง



เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙

คำนำ

การแพทย์และสาธารณสุขมีความเจริญก้าวหน้า มีการเปลี่ยนแปลงและพัฒนาองค์ความรู้วิธีการรักษาพยาบาล และเทคโนโลยีทางการแพทย์อย่างต่อเนื่อง ดังนั้นแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์จำเป็นต้องพัฒนา ศึกษาหาข้อมูลความรู้เทคโนโลยีใหม่ๆ รวมถึงพัฒนาตนเองให้มีความรู้และทักษะอยู่เสมอ เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยในการรักษาพยาบาลให้มีประสิทธิภาพต่อไป

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยจึงได้เชิญแพทย์เฉพาะทางที่มีชื่อเสียงและมีประสบการณ์มาร่วมในการนิพนธ์หนังสือเล่มนี้ เพื่อมุ่งเน้นการพัฒนาและการประกันคุณภาพในการให้บริการด้านสาธารณสุข คณะบรรณาธิการได้ดำเนินการรวบรวมบทความของวิทยากรผู้ทรงคุณวุฒิเชี่ยวชาญ และมีประสบการณ์ เพื่อนำมาจัดพิมพ์หนังสือเล่มนี้ โดยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า หนังสือเล่มนี้ซึ่งรวบรวมบทความจากวิทยากรหลากหลายสาขาวิชาจะเป็นประโยชน์ในการพัฒนาความรู้ให้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ รวมถึงพัฒนางานการแพทย์และเป็นประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยต่อไป

สุดท้ายนี้คณะบรรณาธิการขอขอบพระคุณผู้นิพนธ์ทุกท่าน และคณะกรรมการทุกท่าน ที่มีส่วนร่วมในการสนับสนุนการจัดพิมพ์หนังสือเล่มนี้ให้สำเร็จด้วยดี

ชัชฌา สวณกระต่าย	สุชาดา ศรีทิพย์วรรณ
สมบัติ ตรีประเสริฐสุข	กัญญา ศุภปีติพร
กำพล สุวรรณพิมลกุล	อัษฎาศาสตร์ ลีพิทวนิชกุล
ศุภอัฐ ฝั่งพาพงศ์	ชฎานิส อภิรักษ์วิริยะ
ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ	พรทิพย์ สิริยาภิวัฒน์

บรรณาธิการ





เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙

รายนามผู้สนับสนุน

กนิษฐา ภัทรกุล

ภาควิชาจุลชีววิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จิตรลดา สมาจาร

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กวี ภัทราดุลย์

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จิระพรรณ จิระจรัส

ฝ่ายการพยาบาล
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

กอบพร รุตรักษ์

ฝ่ายการพยาบาล
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

เจนจิรา ปรีกษาดิ

ฝ่ายรังสีวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

กอบรัตน์ จิระพัฒนกุล

สาขาวิชาพัฒนาการและการเจริญเติบโต
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ชนันท์ กำธรรัตน์

หน่วยผิวหนัง ฝ่ายอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

กิตต์วดี ศักดิ์ศรชัย

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีรักษา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ชินา โอปารัตนพันธ์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ครองวงศ์ มุสิกถาวร

สาขาวิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ณัฐฐิยา ตันตศิรีวัฒน์

ฝ่ายเวชศาสตร์ฟื้นฟู
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย



เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๗

ถนอม บรรณประเสริฐ

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
อนุกรรมการยกร่าง (ร่าง) พระราชบัญญัติ-
เซลล์บำบัด แพทยสภา

ธวัชชัย ชัยวัฒน์รัตน์

สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ธิตี สันบุญ

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ธิตีวัฒน์ ศรีประสารณ์

ฝ่ายอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ธีระ วรณารัตน์

สำนักงานวิจัยและพัฒนาเพื่อการแปรงานวิจัย-
สุขภาพสู่การปฏิบัติ
ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ธีระภัทร เจริญวิทย์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ธีรยุทธ รุ่งนิรันดร

ฝ่ายจิตเวชศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

นภา ปริญญานิติกุล

หน่วยอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา
ฝ่ายอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

นริศร ลักขณานุรักษ์

หน่วยโศชนาการคลินิก
ฝ่ายอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

นฤชา จีรกาลวสาน

หน่วยโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัด-
วิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านความ
ผิดปกติจากการนอนหลับ
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

นิจศรี ชาญณรงค์

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙

บรรจบพร ทรงธรรมวัฒน์

ฝ่ายวิสัญญีวิทยา

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

พรนิภา บุรณวนิช

ฝ่ายการพยาบาล

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ปกรัฐ หังสสุต

ภาควิชาจุลชีววิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พรรณดี วัฒนบุญยงเจริญ

ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจฉิมา จันทรินทร์

ฝ่ายจักษุวิทยา

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

พลสุรเชษฐ์ สมร

ฝ่ายศัลยศาสตร์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ประภาศรี ชื่นประไพ

ฝ่ายการพยาบาล

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

มณฑิตา วีรวิกรม

ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ปองพล ไตรเทพชนะภัย

ภาควิชานิติเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มาริษา พงศ์พฤติพันธ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พงศ์ภัทร วรสายัณห์

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยุพิน กิตติเจริญรัตน์

ฝ่ายการพยาบาล

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

พงษ์เกษม วรเศรษฐ์สิน

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รุจิภัตต์ สำราญสำรวจกิจ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พรทิพย์ ลีรยาภิวัดน์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วรนุช จงศรีสวัสดิ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๗

วรรณกรณ์ พฤษการ

ฝ่ายจักษุวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

สมชาย แสงกิจพร

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข

วรรณรัศมี เกตุชาติ

ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรินสา แร่งกล้า

ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วรวัลญช์ หงส์เลิศนภากุล

ฝ่ายจักษุวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

สิริภากร แสงกิจพร

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
กระทรวงสาธารณสุข

วิภารัตน์ กิตติสุภรณ์พันธ์

ฝ่ายการพยาบาล
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

สุกัญญา ศรีอำภวพร

ภาควิชาศัลยศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วีรีนา คำพิทักษ์

ฝ่ายวิสัญญีวิทยา
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

สุชัย สุเทพารักษ์

สาขาวิชาพิษวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วีระศักดิ์ ชลไชยะ

สาขาวิชาพัฒนาการและการเจริญเติบโต
ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุนี สุวรรณพสุ

ฝ่ายการพยาบาล
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ

ภาควิชาศัลยศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุทธิรักษ์ จิตรารัตน์

ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย



เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙

สุภาพร ล้ำเลิศกุล

ฝ่ายผู้ป่วยนอก

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

สุภัทรพร เทพมงคล

สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุพรรณา อัมขศิริ

ฝ่ายการพยาบาล

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

อรอุมา ชุตินทร

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุภณัฐ อภิญาวาสีสุข

ฝ่ายจักษุวิทยา

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

อารีรัตน์ สุพุทธิธาดา

ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





สารบัญ

	หน้า
1. ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น โรควัณ และ การผ่าตัดลดน้ำหนัก (obstructive sleep apnea, obesity and bariatric surgery) นฤชา จีรกาลวสาน	1
2. Facial aging มารีษา พงศ์พฤตมิพันธ์	7
3. Trick for choosing facial rejuvenation procedure มารีษา พงศ์พฤตมิพันธ์	13
4. การใส่ท่อช่วยหายใจฉุกเฉินโดยวิธีการเหนี่ยวนำการสลบและใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (rapid sequence induction, RSI) ในผู้ป่วยฉุกเฉินทางอายุรกรรม ครองวงศ์ มุสิกถาวร	28
5. Malignant melanoma: dermatologist's point of view ชนันท์ กำธรรัตน์	41
6. Advance management to achieve curative and cosmetic outcomes in breast cancer สุกัญญา ศรีอัมภพร	49
7. การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมน และยารักษาแบบมุ่งเป้าก่อนผ่าตัดในผู้ป่วย มะเร็งเต้านม (neoadjuvant treatment in breast cancer) นภา ปริญญานิติกุล	76
8. Pediatric headache มณฑิตา วีรวิกรม	85
9. Nuclear medicine in the molecular era: an introduction ธวัชชัย ชัยวัฒน์รัตน์	93
10. Nuclear medicine in the molecular era: neuroscience สุภัทรรพร เทพมงคล	98



เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๗

	หน้า
11. Metastatic spinal cord compression (MSCC หรือ MSEC) กิตต์วดี ศักดิ์ศรีชัย	102
12. Exercise in obesity สรวิสา แรังกล้ำ	108
13. การวางแผนรับประทานอาหารเพื่อลดน้ำหนัก (dietary strategy for weight loss) นริศร ลักขณานุรักษ์	126
14. การใช้คลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงกับการรักษาภาวะปวดทางระบบข้อต่อ เอ็น และกล้ามเนื้อ ณัฐฐิยา ตันติศิริวัฒน์	132
15. Diabetic foot infection and ulcer: preservation versus amputation กวี ภัทราดุลย์	143
16. การให้ฮอร์โมนเพศชายสำหรับผู้ชายสูงอายุ ธิตี สมนับบุญ	145
17. การรักษาโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำ ลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา จิตรลดา สมาจาร, พงศ์ภัทร์ วรสายัณห์, อรรอุมา ชูตินेत्र, นิจศรี ชาญณรงค์	169
18. การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous thrombolytic therapy) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน พงศ์ภัทร์ วรสายัณห์, จิตรลดา สมาจาร, อรรอุมา ชูตินेत्र, นิจศรี ชาญณรงค์	178
19. Update in breast imaging เจนจิรา ปรีกษาดิ	183
20. Management of thyroid nodules ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ, พสุรเชษฐ สมาร	191
21. Acute liver failure: an update and clinical management สุทธิรักษ์ จิตรราชดิ	198
22. Brain resuscitation in pediatric brain injury: an update รุจิภัตติ สำรณุสำรวจกจิ	209



เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙

	หน้า
23. Pediatric nonalcoholic fatty disease วรนุช จงศรีสวัสดิ์	218
24. Executive functions: essential skills for children in the challenging world กอบรัตน์ จิรพัฒน์กุล, วีระศักดิ์ ชลไชยะ	229
25. Effects of early-life iron deficiency on neurodevelopmental outcomes วีระศักดิ์ ชลไชยะ	247
26. Prevention of complications in hysterectomy พงษ์เกษม วรเศรษฐ์สิน	258
27. Essential tips and tricks in difficult pelvic surgery: dealing with the adhesion ชินา ไอบารัตนพันธ์	273
28. Advance in noninvasive prenatal diagnosis ธีระภัทร เจริญวิทย์	279
29. Fertility preservation in female cancer patients พรทิพย์ สิริยาภิวัฒน์	289
30. Interventional pulmonology in benign airway disease ธิดิวัฒน์ ศรีประสาธน์	299
31. เมื่อนิสิตรแพทย์เรียนข้างนอก ธีระ วรธนารัตน์	308
32. อาการตาแดง ปัจฉิมา จันทเรนทร์	317
33. Approach to diplopia วรวลัญช์ หงส์เลิศนภากุล, สุภณัฐ อภิญาวาสีสุข	323
34. อาการทางตาจากโรคไทรอยด์ (thyroid ophthalmopathy) วรรณกรณ์ พฤษภากร	334
35. How to manage fifth vital sign: regional anesthesia and enhanced recovery after surgery บรรจบพร ทรงธรรมวัฒน์	339



เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๗

	หน้า
36. Chronic post-surgical pain: how to prevent? <i>วีรีนา คำพิทักษ์</i>	341
37. การใช้คลื่นเสียงความถี่สูงอัลตราซาวด์ในการประเมินสถานะการมีน้ำเกินหรือขาดน้ำในผู้ป่วยภาวะช็อกจากเงิน (evaluation of volume responsive status by point of care ultrasound) <i>สุธภาพร ล้ำเลิศกุล</i>	344
38. Herbs and acute kidney injury <i>สุชัย สุเทพารักษ์</i>	355
39. ภาวะเสพติดการใช้อินเทอร์เน็ต (internet addiction: a new phenomenon) <i>ธีรยุทธ รุ่งนิรันดร</i>	357
40. Breathing of love enhances quality of life <i>ประภาศรี ชื่นประไพ</i>	365
41. ผลของชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” ต่ออุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจนอกหน่วยวิกฤต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (the effect of CHULA bundle on ventilator associated pneumonia in non-intensive care unit) <i>สุณี สุวรรณพสุ, สุพรรณณา อังชชศิริ, พรนิภา บุรณวนิช, ยุพิน กิตติเจริญรัตน์, วิภารัตน์ กิตติสุภรณ์พันธ์, จิระพรรณ จิระจรัส, กอบพร รุตรักษ์</i>	371
42. กฎหมายสากลควบคุมกำกับเซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อ (international laws and regulation of cell therapy-cell/tissue products) <i>ณอม บรรณประเสริฐ</i>	381
43. Regulation of cell therapy: international standard system for cell therapy manufacturing <i>สิริภากร แสงกิจพร, สมชาย แสงกิจพร</i>	414
44. การประมาณระยะเวลาการตายในศพโครงกระดูก (postmortem viterval estimation in skeletal remains) <i>ปองพล ไตรเทพชนะภัย</i>	422



เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙

	หน้า
45. Massive blood transfusion พรณดี วัฒนบุญยงเจริญ	430
46. นวัตกรรมของช็อกเวฟในการรักษาภาวะปวด (novel of extracorporeal shockwave therapy for pain) อารีรัตน์ สุพุทธิธาดา	436
47. มะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อยาต้านฮอร์โมนและการรักษาด้วยยาในปัจจุบันและอนาคต วรรณรัศมี เกตุชาติ	441
48. การรักษาโรคมะเร็งด้วยเซลล์ (immune cell therapy for malignancies) ปกรัฐ หังสสุต	470
49. ความก้าวหน้าทางเทคนิคชีวโมเลกุลในการวินิจฉัยโรคติดเชื้อแบคทีเรีย กนิษฐา ภัทรกุล	483



ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น โรคอ้วน และการผ่าตัดลดน้ำหนัก (obstructive sleep apnea, obesity and bariatric surgery)

นฤชา จิรกาลวสาน

หน่วยโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ ด้านความผิดปกติจากการนอนหลับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea)

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea, OSA) คือ ภาวะที่มีการอุดกั้นของทางเดินหายใจส่วนบนแบบซ้ำๆ ทั้งการอุดกั้นเต็มที่ (apnea) หรือการอุดกั้นแบบบางส่วน (hypopnea) ซึ่งเกิดขึ้นขณะนอนหลับ ทำให้ระดับออกซิเจนลดลงหรือทำให้เกิดการตื่นตัวของสมอง (arousal) โดยที่แต่ละครั้ง apnea หรือ hypopnea ต้องมีระยะเวลาอย่างน้อย 10 วินาที ส่วน respiratory effort-related arousal (RERA) นั้น คือ การที่ flow ของการหายใจเรียบแบนลง (flattening) หรือการที่มีการพยายามออกแรงเพื่อหายใจเพิ่มขึ้น (increasing respiratory effort) แล้วตามด้วย arousal⁽¹⁾ จำนวน apnea และ hypopnea ต่อชั่วโมงการนอนหลับเรียกว่า apnea hypopnea index (AHI) ส่วนจำนวน apnea, hypopnea และ RERA ต่อชั่วโมงการนอนหลับเรียกว่า respiratory disturbance index (RDI)

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ประกอบด้วยอาการของผู้ป่วยในข้อ ก ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในข้อ ข หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในข้อ ค เพียงข้อเดียว⁽¹⁾

ก. อาการอย่างน้อยหนึ่งอาการจากข้อต่อไปนี้

1. รู้สึกง่วงนอนผิดปกติในเวลากลางวัน รู้สึกอ่อนเพลีย ไม่สดชื่นหลังตื่นนอน หรือนอนไม่หลับ
2. ตื่นกลางคืนจากการหยุดหายใจ สำลักหายใจไม่ออกหรือต้องหายใจเฮือก
3. มีผู้สังเกตว่า ในขณะหลับมีนอนกรนเสียงดังเป็นประจำ หรือพบการหายใจสะดุด

4. มีโรคประจำตัวดังนี้ ความดันโลหิตสูง ความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorders) ปัญหาความจำ โรคหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะหัวใจวาย ภาวะหัวใจล้มเหลว หรือโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ข. ผลตรวจการนอนหลับ

1. มีดัชนีการหายใจถูกรบกวน (RDI) อย่างน้อย 5 ครั้งต่อชั่วโมง

2. ส่วนใหญ่ของการหายใจผิดปกติเป็นชนิดอุดกั้น

ค. ผลตรวจการนอนหลับ

1. มีดัชนีการหายใจถูกรบกวน (RDI) อย่างน้อย 15 ครั้งต่อชั่วโมง

2. ส่วนใหญ่ของการหายใจผิดปกติเป็นชนิดอุดกั้น

โดยระดับความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นจะแบ่งเป็น 3 ระดับ

1. รุนแรงเล็กน้อย (mild) ในผู้ป่วยที่มี AHI หรือ RDI ตั้งแต่ 5 ถึงน้อยกว่า 15 ครั้งต่อชั่วโมง

2. รุนแรงปานกลาง (moderate) ในผู้ป่วยที่มี AHI หรือ RDI ตั้งแต่ 15-30 ครั้งต่อชั่วโมง

3. รุนแรงมาก (severe) ในผู้ป่วยที่มี AHI หรือ RDI มากกว่า 30 ครั้งต่อชั่วโมงขึ้นไป

อุบัติการณ์

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น เป็นภาวะที่พบได้บ่อยพอสมควรโดยมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 4 ในผู้ชาย และประมาณร้อยละ 2 ในผู้หญิง เมื่อวินิจฉัยโดยใช้ AHI ≥ 5 ครั้งต่อชั่วโมง ร่วมกับอาการง่วงนอน ส่วนอุบัติการณ์นั้นอาจพบสูงถึงร้อยละ 24 ในผู้ชายและประมาณร้อยละ 9 ในผู้หญิง ในกรณีที่ดูจากค่า AHI ≥ 5 ครั้งต่อชั่วโมงเพียงอย่างเดียว⁽²⁾ พบว่าข้อมูลอุบัติการณ์ในประเทศไทยใกล้เคียงกับข้อมูลของต่างประเทศ โดยพบอุบัติการณ์

ประมาณร้อยละ 4.8 ในผู้ชาย และประมาณร้อยละ 1.9 ในผู้หญิง เมื่อวินิจฉัยโดยใช้ AHI ≥ 5 ครั้งต่อชั่วโมง ร่วมกับอาการง่วงนอน ส่วนอุบัติการณ์นั้นอาจพบสูงถึงร้อยละ 15.4 ในผู้ชาย และประมาณร้อยละ 6.3 ในผู้หญิง ในกรณีที่ดูจากค่า AHI ≥ 5 ครั้งต่อชั่วโมงเพียงอย่างเดียว⁽³⁾

กลุ่มที่พบอุบัติการณ์ของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นสูงกว่าปกติมีหลายกลุ่ม รวมทั้งในกลุ่มผู้ป่วยโรคอ้วนรุนแรง (morbid obesity) ที่เข้ารับการผ่าตัดลดน้ำหนัก (bariatric surgery) นั้น พบว่าเป็นกลุ่มหนึ่งที่พบอุบัติการณ์ของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่สูงมาก โดยพบอุบัติการณ์อยู่ที่ร้อยละ 72-94⁽⁴⁻⁷⁾ เมื่อวินิจฉัยจากค่า AHI ≥ 5 ครั้งต่อชั่วโมง

ทางโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้เก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังระหว่าง พ.ศ. 2550-2558 โดยพบว่าจากข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมดที่มารับการผ่าตัดลดน้ำหนักจำนวน 238 รายนั้น พบอุบัติการณ์ของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นอยู่ที่ร้อยละ 85.7 โดยพบว่าถ้าแบ่งตามระดับความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น จะพบอุบัติการณ์ของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นในระดับน้อย ระดับปานกลาง ระดับรุนแรง อยู่ที่ร้อยละ 8.8 ร้อยละ 15.3 และร้อยละ 75.9 ตามลำดับ⁽⁸⁾ เป็นที่น่าสนใจว่าเมื่อเทียบกับข้อมูลที่ตีพิมพ์ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยโรคอ้วนที่มารับการผ่าตัดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้นมีถึงร้อยละ 75.9 ที่พบว่ามีการหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับรุนแรง ซึ่งสูงกว่าข้อมูลจากการศึกษาส่วนใหญ่ที่ผ่านมาในอดีต โดยสาเหตุอาจเป็นจากการที่พบว่าผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดลดน้ำหนักที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีค่าดัชนีมวลกายหรือ BMI ที่มากกว่าการศึกษาอื่นๆ

แม้ข้อมูลในประเทศไทยจากศูนย์นิทราเวช โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งได้ประเมินผู้ป่วยทั้งหมดที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นจำนวน 194 ราย จะพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่อ้วน โดยพบผู้ป่วยอ้วน (BMI ≥ 25 กก./ตร.ม.) ทั้งหมดอยู่ที่ร้อยละ 36.6 แต่เป็นที่น่าสนใจว่าผู้ป่วยที่อ้วนจะมีความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่มากกว่าเมื่อดูที่ค่า RDI เทียบระหว่าง 2 กลุ่ม โดยพบว่ากลุ่มอ้วนมีค่า RDI อยู่ที่ 28.2 (37.2) ในขณะที่กลุ่มไม่อ้วนมีค่า RDI อยู่ที่ 20.2 (21.4) ($p=0.01$) หรือเมื่อดูจากระดับต่ำสุดของค่าความอิ่มตัวออกซิเจนก็จะพบว่าในกลุ่มอ้วนจะอยู่ที่ 80⁽¹⁰⁾ ในขณะที่กลุ่มไม่อ้วนจะอยู่ที่ 85 (9) ($p<0.01$)⁽⁹⁾

ความอ้วนและการเกิดภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น

ความอ้วนพบว่ามีผลเกี่ยวข้องกับภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นอย่างชัดเจน โดยความอ้วนจะมีผลต่อระบบการหายใจได้จากหลายกลไก อันได้แก่ การลดลงของค่าความจุของปอดโดยเฉพาะ expiratory reserve volume และ functional residual capacity การที่ท่อทางเดินหายใจตีบแคบขึ้นจากการที่มีไขมันรอบคอ⁽¹⁰⁾ ความอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดปัจจัยหนึ่งในการเกิดภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น เนื่องจากนอกจากความอ้วนจะทำให้ BMI เพิ่มขึ้นแล้วยังทำให้ขนาดรอบคอใหญ่ขึ้น (neck circumference) ขนาดสัดส่วนของเอวต่อสะโพก (waist-to-hip ratio) เพิ่มขึ้น มีข้อมูลวิจัยพบว่าในผู้ที่ไม่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นหรือมีภาวะหยุดหายใจขณะหลับระดับน้อย (AHI < 15) การที่น้ำหนักเพิ่มขึ้นร้อยละ 10 นั้นจะเพิ่มระดับความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (AHI ≥ 15) ถึง 6 เท่า⁽¹¹⁾

การลดน้ำหนักและภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น

การรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นมีหลายวิธี โดยการใช้เครื่องอัดแรงดันอากาศบวก (continuous positive airway pressure, CPAP) ถือเป็น การรักษาหลัก ตาม practice parameter ของ American Academy of Sleep Medicine⁽¹²⁾ การรักษาอื่นๆประกอบไปด้วยการผ่าตัดช่องคอ อุปกรณ์ทันตกรรม (oral appliance) การผ่าตัดกราม (oromaxillofacial surgery) การเจาะคอ (tracheostomy) การใช้วิธีหลีกเลี่ยงการนอนหงาย (positional therapy) รวมทั้งการลดน้ำหนัก เป็นต้น⁽¹³⁻¹⁵⁾

การลดน้ำหนักเป็นการรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นวิธีหนึ่ง โดยตาม practice parameters จาก American Academy of Sleep Medicine⁽¹⁴⁾ แนะนำให้ใช้เป็นการรักษาเสริมกับการรักษาหลักในผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่อ้วน

โดยการลดน้ำหนักนั้นสามารถแบ่งได้เป็นการลดน้ำหนักโดยการปรับพฤติกรรมและการลดน้ำหนักโดยการผ่าตัดลดน้ำหนัก

1. การลดน้ำหนักโดยการปรับพฤติกรรม

แม้ว่าข้อมูลที่มีอยู่ส่วนใหญ่จะแสดงว่าการลดน้ำหนัก จะทำให้ความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นดีขึ้น แต่พบว่าส่วนใหญ่ไม่สามารถรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นให้หายได้⁽¹⁴⁾ แต่มีข้อมูลวิจัยที่เป็นการติดตามผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นในระดับน้อย (AHI = 5-15) เป็นระยะเวลา 5 ปี เทียบกันระหว่างกลุ่มที่มีการรักษาโดยการปรับพฤติกรรมและกลุ่มควบคุม โดยพบว่าใน 28 รายในกลุ่มที่มี

การรักษาโดยการปรับพฤติกรรม สามารถลดน้ำหนักลงได้อย่างน้อย 13 ราย (ร้อยละ 46.4) ในขณะที่ในกลุ่มควบคุมจากจำนวน 29 ราย สามารถลดน้ำหนักลงได้เพียงแค่ 7 ราย (ร้อยละ 24.1) โดยถ้าแยกตามกลุ่มที่สามารถลดน้ำหนักได้อย่างน้อยร้อยละ 5 หรือไม่สามารลดน้ำหนักได้อย่างน้อยร้อยละ 5 จะพบว่าค่า AHI มีการลดลงส่วนใหญ่ในกลุ่มที่สามารถลดน้ำหนักได้อย่างน้อยร้อยละ 5 [-3.5, 95% confidence interval (CI) -6.1 - -0.9] ในขณะที่ค่า AHI กลับเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ไม่สามารถลดน้ำหนักลงได้ (5.0, 95%CI 2.0-8.5)(p=0.002) โดยพบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 50 ที่สามารถหายจากภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นภายหลังการลดน้ำหนัก⁽¹⁶⁾

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่น่าสนใจที่ตีพิมพ์ใน the New England Journal of Medicine เกี่ยวกับการรักษาด้วยการใช้ CPAP ร่วมกับการรักษาด้วยการลดน้ำหนัก โดยตั้งสมมติฐานที่ว่าแม้จะใช้เครื่อง CPAP เป็นหลัก แต่ถ้ามีการลดน้ำหนักร่วมด้วย outcome ควรจะดีกว่าการรักษาด้วย CPAP หรือการลดน้ำหนักอย่างเดียวอย่างใดอย่างหนึ่งเพียงอย่างเดียว โดยการวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบ randomize parallel-group ใช้เวลาการศึกษาทั้งหมด 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่อ้วน (BMI ≥ 30 กก./ตร.ม.) มีระดับความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจระดับปานกลาง (AHI ≥ 15) และมี serum C-reactive protein (CRP) >1 มก./ดล. โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 รักษาด้วย CPAP กลุ่มที่ 2 รักษาด้วยการลดน้ำหนัก กลุ่มที่ 3 รักษาด้วยวิธีร่วม (CPAP และการลดน้ำหนัก) การวิจัยนี้ดูที่การเปลี่ยนแปลงของระดับ CRP ระดับ triglyceride ภาวะ insulin resistance และความดันโลหิต โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วย 146 รายนั้น มีการลดลงของระดับ CRP ภาวะ insulin resistance

ที่ดีขึ้น ระดับ triglyceride ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่รักษาด้วยการลดน้ำหนักและกลุ่มที่รักษาด้วยวิธีร่วม ในขณะที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญในกลุ่มที่รักษาด้วย CPAP เพียงอย่างเดียว โดยที่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวก็ไม่มีแตกต่างระหว่างกลุ่มที่รักษาด้วยการลดน้ำหนักและกลุ่มที่รักษาด้วยวิธีร่วม แต่พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มย่อย 90 รายที่เข้าได้กับเกณฑ์ที่สามารถทำตามเกณฑ์ที่กำหนด (adherence group) ซึ่งหมายถึงกลุ่มที่มีการใช้ CPAP อย่างน้อย 4 ชั่วโมงต่อคืนเป็นระยะเวลาอย่างน้อยร้อยละ 70 ของจำนวนวันที่ศึกษา (ในกรณีที่อยู่ในกลุ่มที่รักษาด้วย CPAP หรือกลุ่มที่รักษาด้วยวิธีร่วม) และกลุ่มที่สามารถลดน้ำหนักได้อย่างน้อยร้อยละ 5 (ในกรณีที่อยู่ในกลุ่มที่รักษาด้วยการลดน้ำหนัก หรือกลุ่มที่รักษาด้วยวิธีร่วม) พบว่าการรักษาร่วมสามารถลด systolic blood pressure และ mean arterial pressure ได้ดีกว่ากลุ่มที่รักษาด้วย CPAP หรือกลุ่มที่รักษาด้วยการลดน้ำหนักเพียงอย่างเดียว⁽¹⁷⁾

2. การรักษาโดยการผ่าตัดลดน้ำหนัก

ข้อมูลวิจัยที่เป็น randomized controlled trial ตีพิมพ์ใน JAMA เปรียบเทียบการลดน้ำหนักโดยการผ่าตัดลดน้ำหนักกับการลดน้ำหนักโดยการปรับพฤติกรรมในผู้ป่วยอ้วน (BMI = 35-55 กก./ตร.ม.) ที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่มีค่า AHI >20 ที่รักษาโดยใช้ CPAP อยู่จำนวน 60 ราย โดย randomized 30 รายในกลุ่มผ่าตัดลดน้ำหนักรักษา และ 30 รายในกลุ่มลดน้ำหนักโดยการปรับพฤติกรรม โดยเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ AHI ที่ 2 ปี ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ใช้วิธีปรับพฤติกรรม พบว่าผู้ป่วยลดน้ำหนักได้อยู่ที่ 5.1 กก. (95% CI 0.8-9.3) ในขณะที่ในกลุ่มที่ลด

น้ำหนักโดยการผ่าตัดพบว่าผู้ป่วยลดน้ำหนักได้อยู่ที่ 27.8 กก. (95% CI 20.9-34.7) ($p < 0.001$) ในส่วนของ AHI พบว่ากลุ่มที่ใช้วิธีปรับพฤติกรรมลดลง 14 ครั้งต่อชั่วโมง (95% CI 3.3-24.6) ส่วนในกลุ่มที่ลดน้ำหนักโดยการผ่าตัดลดลง 25.5 ครั้งต่อชั่วโมง (95% CI 14.2-36.7) โดยค่าความต่างระหว่างกลุ่มของการลดลงของค่า AHI อยู่ที่ -11.5 ครั้งต่อชั่วโมง (95% CI -28.3- -5.3) ($p=0.18$) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ลดน้ำหนักโดยการผ่าตัดลดน้ำหนักมีคะแนนของคุณภาพชีวิตบางส่วนดีขึ้นเมื่อประเมินจากแบบสอบถาม Short Form 36 physical component summary score (ค่าเฉลี่ย 9.3, 95% CI 0.5-18.0) ($p=0.04$)⁽¹⁸⁾

Meta-analysis systematic literature review ตีพิมพ์เมื่อปี ค.ศ. 2015 ที่รวมทั้งหมด 19 การวิจัยที่ลดน้ำหนักโดยการผ่าตัดลดน้ำหนักและ 20 การวิจัยที่ลดน้ำหนักโดยการปรับพฤติกรรม (จำนวน 825 ราย) ที่รายงานผลโดยดูค่า BMI และค่า AHI เป็น primary endpoints โดยผลจากการวิจัยพบว่าในกลุ่มที่ลดน้ำหนักด้วยการผ่าตัดลดน้ำหนักพบว่ามีค่าเฉลี่ยของ BMI ก่อนผ่าตัดเท่ากับ 51.3 และสามารถลดค่า BMI ได้ 14 (95%CI 11.9-16.4) และค่า AHI ลดลง 29 ครั้งต่อชั่วโมง (95%CI

22.4-36.7) ส่วนในกลุ่มที่ลดน้ำหนักโดยการปรับพฤติกรรมพบว่ามีค่าเฉลี่ยของ BMI ก่อนผ่าตัดเท่ากับ 38.3 และสามารถลดค่า BMI ได้ 3.1 กก./ตร.ม. (95%CI 2.4-3.8) และค่า AHI ลดลง 11 ครั้งต่อชั่วโมง (95%CI 7.8-15.0)⁽¹⁹⁾

สรุป

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น คือภาวะที่มีการอุดกั้นของทางเดินหายใจส่วนบนแบบซ้ำๆ ซึ่งเกิดขึ้นขณะนอนหลับ ทำให้ระดับออกซิเจนลดต่ำลงหรือทำให้เกิดการตื่นตัวของสมอง ภาวะนี้พบได้บ่อย โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยโรคอ้วนที่มารับการผ่าตัดลดน้ำหนัก โดยข้อมูลจากทางโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบอุบัติการณ์ที่สูงถึงร้อยละ 85.7 การลดน้ำหนักเป็นการรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นวิธีหนึ่ง โดยการลดน้ำหนักสามารถแบ่งได้เป็นการลดน้ำหนักโดยการปรับพฤติกรรมและการลดน้ำหนักโดยการผ่าตัดลดน้ำหนัก จากข้อมูลที่มีอยู่พบว่าการผ่าตัดนี้มีแนวโน้มที่จะมีประสิทธิภาพที่มากกว่าในการลดน้ำหนักตัวเมื่อเปรียบเทียบกับการลดน้ำหนักโดยการปรับพฤติกรรมและมีแนวโน้มที่จะลด AHI ได้มากกว่าเช่นเดียวกัน

เอกสารอ้างอิง

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;32:1230-5.
3. Neruntarat C, Chantapant S. Prevalence of sleep apnea in HRH Princess Maha Chakri Srinthorn Medical Center, Thailand. *Sleep Breath* 2010;15(4):1-8.
4. Daltro C, Gregorio PB, Alves E, Abreu M, Bomfim D, Chicourel MH, et al. Prevalence and severity of sleep apnea in a group of morbidly obese patients. *Obes Surg* 2007;17:809-14.

6 เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙

5. Lopez PP, Stefan B, Schulman CL, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg* 2008;74:834-8.
6. Lee YH, Johan A, Huat Wong KK, Edwards N, Sullivan C. Prevalence and risk factors for obstructive sleep apnea in a multiethnic population of patients presenting for bariatric surgery in Singapore. *Sleep Medicine* 2009;10:226-32.
7. Yeh PS, Lee YC, Lee WJ, Chen SB, Ho SJ, Peng WB, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea in Asian bariatric patients. *Obes Surg* 2010;20:30-5.
8. Kositanurit W, Muntham D, Chirakalwasan N. Prevalence and prognosis of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery (unpublished data). Oral presentation at the 32nd Royal College of Physicians of Thailand Annual Meeting 2016.
9. Chirakalwasan N, Teerapraipruk B, Simon R, Hirunwiwatkul P, Jaimchariyatam N, Desudchit T, et al. Comparison of polysomnographic and clinical presentations and predictors for cardiovascular-related diseases between non-obese and obese obstructive sleep apnea among Asians. *J Clin Sleep Med* 2013;9(6):553-7.
10. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:280-3.
11. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21.
12. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006;29(3):375-80.
13. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep* 2006;29(2):240-3.
14. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006;29(8):1031-5.
15. Sher AE. Upper airway surgery for obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2002;6(3):195-212.
16. Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, et al. The impact of weight reduction in the prevention of the progression of obstructive sleep apnea: an explanatory analysis of a 5-year observational follow-up trial. *Sleep Med* 2014;15(3):329-35.
17. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370(24):2265-75.
18. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(11):1142-9.
19. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, Harling L, Tan A, Efthimiou E, et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical weight loss for obstructive sleep apnoea? A systematic review and comparison of meta-analyses. *Obes Surg* 2015;25(7):1239-50.

Facial aging

มาริษา พงศ์พฤตวิพันธ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การเสื่อมสภาพของผิวหนังเป็นสิ่งที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ เกิดจากกลไกของผิวหนังที่เสื่อมสภาพตามวัย (chronological aging, intrinsic aging) และถูกซ้ำเติมจากปัจจัยภายนอก (extrinsic aging) เช่น จากแสงแดด ความเครียด โรคประจำตัว สูบบุหรี่ เป็นต้น ในปัจจุบันความต้องการในการคืนสู่ความอ่อนเยาว์ของผิวหนังนั้นเป็นที่ต้องการอย่างแพร่หลาย จึงมีการพัฒนาเทคโนโลยีเพื่อตอบสนองความต้องการนี้อย่างต่อเนื่อง ผลสำเร็จของการรักษาและคืนความอ่อนเยาว์นั้นทำให้เกิดความพึงพอใจกับผู้ป่วยได้มากขึ้นเรื่อยๆ โดยกลไกที่สำคัญเพื่อคืนความอ่อนเยาว์ ได้แก่ ความสามารถในการซ่อมแซมของผิวหนังที่มีตลอดช่วงชีวิต การเติมเต็มส่วนที่ขาด และการลดปัจจัยที่ทำให้เกิดริ้วรอย

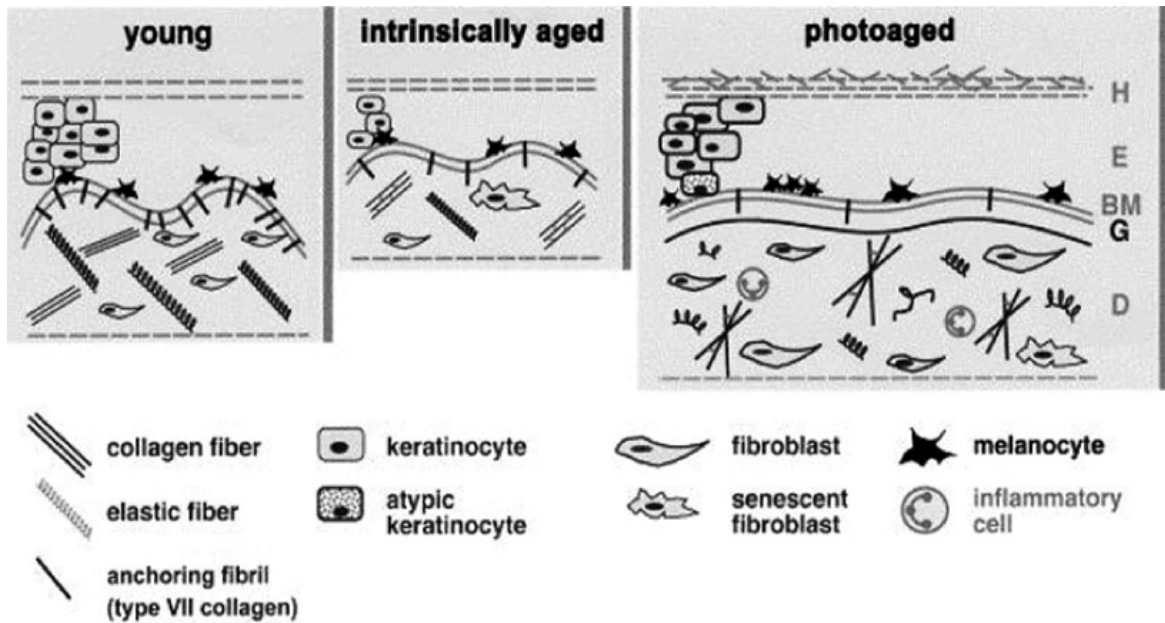
Facial aging

การที่ใบหน้าของเรามีการเปลี่ยนแปลงและแสดงว่ามีอายุมากขึ้นไปจนแสดงถึงใบหน้าของผู้สูงวัยนั้น เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงตั้งแต่ชั้นผิวหนัง ไขมันใต้ผิวหนัง กล้ามเนื้อ ลงลึกไปจนถึงการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างกระดูกกันเลยทีเดียว กล่าวโดยสังเขปได้ดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงของชั้นผิวหนัง

การเปลี่ยนแปลงของชั้นผิวหนังจากการเสื่อมสภาพตามวัย และการเสื่อมสภาพจากปัจจัยภายนอกโดยเฉพาะจากแสงแดดนั้น (รูปที่ 1) มีการอาการแสดงที่แตกต่างกัน ดังนี้

1.1 ลักษณะของผิวหนังที่เสื่อมสภาพตามวัย จะพบผิวหนังบางลงทั้งในชั้น epidermis (โดยเฉพาะการบางลงของ rete ridge), dermis และชั้นไขมันใต้ผิวหนัง⁽¹⁾ Keratohyaline granules ที่ใหญ่ขึ้น⁽²⁾



รูปที่ 1. เปรียบเทียบลักษณะเฉพาะจากการเปลี่ยนแปลงของส่วนต่างๆในชั้นผิวหนัง ในผู้ที่มีอายุน้อย ผู้ที่สูงอายุและผิวเสียจากแสงแดด

ผิวหนังของอ่อนวัย (young skin) พบความสมดุลของส่วนประกอบในผิวหนังชั้นหนังกำพวด (epidermis, E), keratinocyte, melanocyte อยู่กระจายในชั้น basal layer, fibroblast อยู่ในชั้นหนังแท้ (D) และมี extracellular matrix ที่สมบูรณ์

ผิวหนังของผู้สูงอายุ (Intrinsically aged skin) พบว่าชั้นผิวหนังกำพวดและผิวหนังแท้บางลง extracellular matrix ได้แก่ คอลลาเจน เส้นใยอีลาสติก ลดจำนวนลง และมีสัดส่วนของ cross-links collagen fiber เพิ่มขึ้น fibroblasts ลดลง และยังพบว่ามี การหลั่ง matrix-metalloproteases ซึ่งเป็นเอนไซม์ในการย่อยคอลลาเจนเพิ่มขึ้นด้วย

ผิวเสียจากแสงแดด (photoaged skin) มักมีความหนาของชั้นซีโคล (horny layer, H) และชั้นหนังกำพวดมากขึ้น ทำให้มี ผิวหนังที่หยาบกร้าน ในรายที่ผิวเสียรุนแรงจะพบว่ามีเซลล์ผิวหนัง (keratinocyte) มีรูปร่างผิดปกติ (actinic keratosis) การเรียงตัวของ melanocytes ในชั้น basal layer จะไม่สม่ำเสมอ ทำให้แสดงออกเป็นสีผิวที่มีทั้งจุดต่าง (guttate hypomelanosis) และดำ (solar lentigines) คอลลาเจนที่ยึดผิวหนังแท้และหนังกำพวด (anchoring fibrils) ลดจำนวนลง คอลลาเจนและเส้นใยอีลาสติกก็ถูกทำลาย และเสื่อมสภาพลง และยังอาจพบการอักเสบภายหลังการสัมผัสแสงแดด (heliodermitis) และผิวหนังเกิดการซ่อมแซมในบริเวณ 'grenz zone' (G)⁷

และมีการลดลงขององค์ประกอบต่างๆของผิวหนัง เช่น เซลล์สร้างเม็ดสี (melanocyte) และ mast cell รวมถึงการทำงานที่ลดลง ลดปริมาณของ dermal matrix และไขมัน (sebum) และลดความยืดหยุ่นของผิวหนัง⁽³⁾ เชื่อว่าการเสื่อมนั้นเป็นผลมาจากเกิดการลดช่วงชีวิต (life span) ของ fibroblasts⁽⁴⁾ ลดความสามารถในการแบ่งตัวทำให้มีจำนวนลดลง และลดการสร้างคอลลาเจนของ fibroblasts metabolism

คอลลาเจนที่มีขนาดใหญ่ขึ้นทำให้ความยืดหยุ่นของผิวหนังลดลง⁽²⁾ และยังพบว่ามี การหลั่ง matrix-metalloproteases ซึ่งเป็นเอนไซม์ในการย่อยคอลลาเจนเพิ่มขึ้นด้วย

1.2 ลักษณะของผิวหนังที่เสื่อมสภาพจากแสงแดด จะพบผิวหนังแห้งหนา (acanthosis and hyperkeratosis) สีผิวไม่สม่ำเสมอ มีทั้งกระ (ephe- lide) กระจเนื้อ (seborrhic keratosis) รอยขาว

(stellate pseudoscar) รอยโรคสีออกเหลือง (elastosis)⁽⁵⁾ รอยเหี่ยวยุบทั้งร่องลึกและร่องตื้น เส้นเลือดขยายตัว ไขมันอุดตัน (comedone) ต่อมไขมันโต (sebaceous gland hyperplasia) เป็นต้น การเรียงตัวของ melanocytes ในชั้น basal layer จะไม่สม่ำเสมอ ทำให้แสดงออกเป็นสีผิวที่มีทั้งจุดต่าง (guttate hypomelanosis) และตำ (solar lentiginos) คอลลาเจนที่ยึดผิวหนังแท้และหนังกำพร้า (anchoring fibrils) ลดจำนวนลง คอลลาเจน และเส้นใยอีลาสติก ก็ถูกทำลายและเสื่อมสภาพลง และแสงแดดยังเป็นสาเหตุของมะเร็งผิวหนังอีกด้วย จึงเห็นได้ว่าผู้ที่โดนแดดมาเป็นเวลานานย่อมมีปัญหาที่ซับซ้อนมากกว่า เชื่อว่าการเสื่อมสภาพจากแสงแดดนั้นเป็นผลมาจาก oxidative stress การลดลงของ collagen และ dermal matrix degradation จากการกระตุ้นการทำลายโดย matrix metalloproteinase⁽⁶⁾ ได้มีการแบ่งความเสื่อมสภาพของผิวหนังจากแสงแดดเป็นที่

รู้จักกันแพร่หลายเรียกว่า Glogau classification of photoaging⁽¹⁾ (ตารางที่ 1)

2. การเปลี่ยนแปลงของชั้นไขมันใต้ผิวหนัง

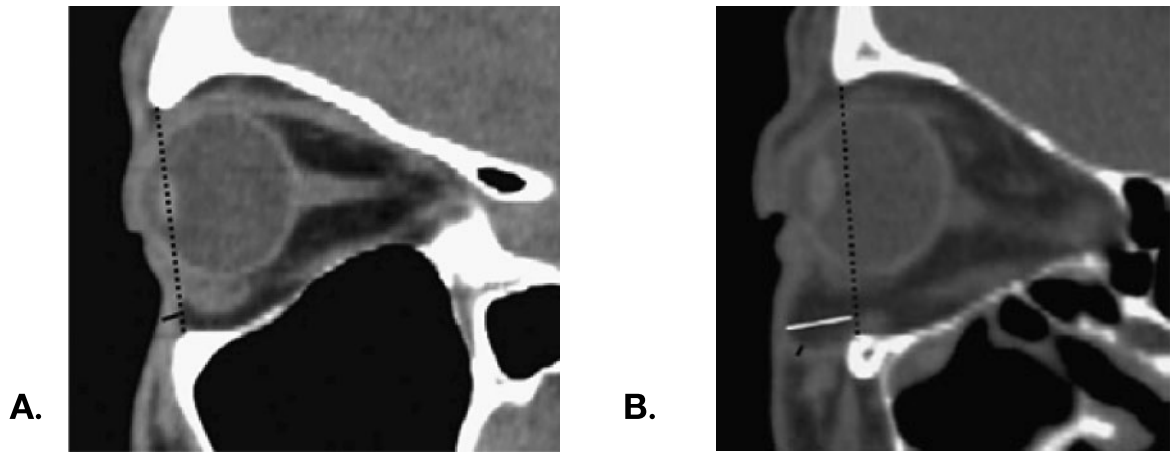
การเปลี่ยนแปลงของชั้นไขมันใต้ตาที่บางลง และเคลื่อนต่ำลงมา (fat herniation) ทำให้เกิดถุงใต้ตาได้ง่ายจากการเคลื่อนที่ของไขมันรอบดวงตา (orbital fat) ดังรูปที่ 2⁽⁸⁾ ใต้ตาที่บุ๋มลง (nasojugal groove and tear trough) การเคลื่อนที่ของ buccal fat pad ลงต่ำ ทำให้เกิดเป็น malar bag และร่องแก้ม (nasolabial fold) ที่ชัดขึ้น⁽⁹⁾ การเคลื่อนของไขมันบริเวณแก้ม ยังทำให้เกิดลักษณะของแก้มย้อย (jowl) ดังรูปที่ 3⁽¹⁰⁾

3. การเปลี่ยนแปลงของชั้นกล้ามเนื้อ เอ็น และเนื้อเยื่อพังผืด (fascia)

การเปลี่ยนแปลงของชั้นกล้ามเนื้อ เกิดจากการขยับของกล้ามเนื้อมากผิดปกติ (hyperdynamic) เป็นระยะเวลาานานทำให้เกิดรอยรอบดวงตาชัดเจนขึ้น

ตารางที่ 1. Glogau classification of photoaging¹

Type	Classification	Typical age (year)	Description	Skin characteristics	Makeup need
I	Mild	20s-30s	No wrinkles	Early photoaging: mild pigment changes, no keratosis, minimal wrinkles	Minimal or no makeup
II	Moderate	30s-40s	Wrinkles in motion	Early to moderate photoaging: Early brown spots visible, keratosis palpable but not visible, parallel smile lines begin to appear	Wears some foundation
III	Advanced	50s or older	Wrinkles at rest	Advanced photoaging: obvious discolorations, visible capillaries (telangiectasias), visible keratosis	Wears heavier foundation always
IV	Severe	60s or older	Only wrinkles	Severe photoaging: yellow-gray skin color, prior skin malignancies, wrinkles throughout - no normal skin	Cannot wear makeup because it cakes and cracks



รูปที่ 2. แสดงการเปลี่ยนแปลงของ periorbital fat pad มีการเคลื่อนหย่อนลงมา (prolapse) (เส้นสีขาว) ในคนอายุ 63 ปี (B) เปรียบเทียบกับคนอายุ 22 ปี (A) โดยที่ในคนอายุ 22 ปีนี้ยังไม่พบ periorbital fat pad ที่เคลื่อนหย่อนลงมา⁽⁸⁾



รูปที่ 3. แสดงการเปลี่ยนแปลงของ midfacial fat compartment มีการเคลื่อนลงมา (inferior migration)⁽¹⁰⁾

รวมทั้งบริเวณรอยตีนกาด้วย (crow's feet) จากการมี muscle hypertrophy⁽¹¹⁾ บริเวณแก้มชั้นกล้ามเนื้อ เอ็น และเนื้อเยื่อพังพืด (fascia) จะรวมกันเป็นชั้นที่เรียกว่า superficial muscular aponeurotic system (SMAS) จะหย่อนลง⁽¹²⁾ ส่วน

ของ retaining ligament บนใบหน้า ได้แก่ zygomatic-cutaneous, orbitomalar และ mandibular retaining ligaments เกิดการเสื่อมลง ทำให้เกิดการหย่อนได้เช่นกัน ทำให้ส่วนประกอบของใบหน้าต่างหย่อนลงมา^(10,12)

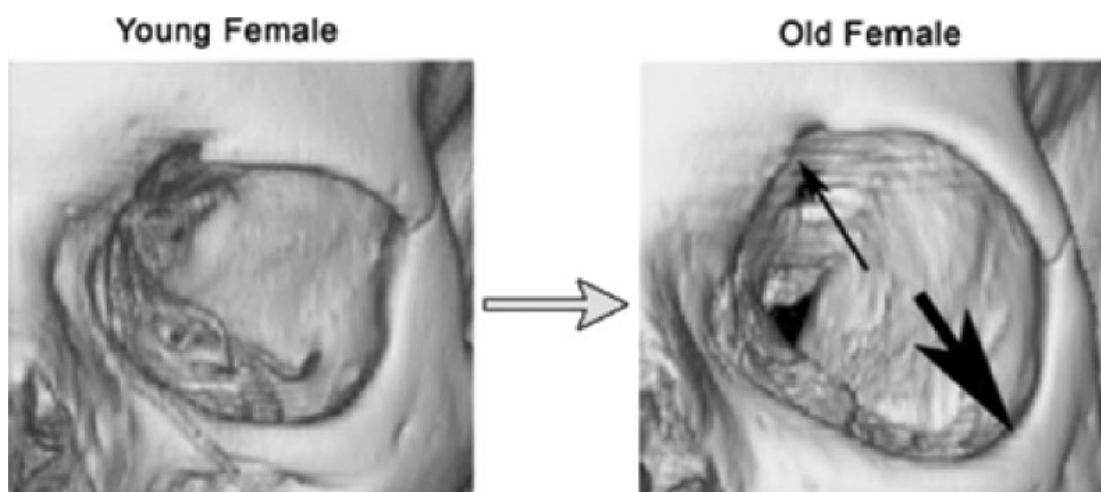
4. การเปลี่ยนแปลงของรูปร่างและโครงกระดูกบนใบหน้า

นอกจากชั้นผิวหนังที่เกิดการเปลี่ยนแปลงตามวัยแล้ว ยังพบว่ากระดูกของใบหน้าก็มีการเปลี่ยนแปลงตามอายุ โดยจะพบว่าความหนาของกระดูกจะบางลง (bone resorption) ตามทิศทางของลูกศร (ดังรูปที่ 4)⁽¹³⁾ เบ้าตาจะใหญ่ขึ้น (ดังรูปที่

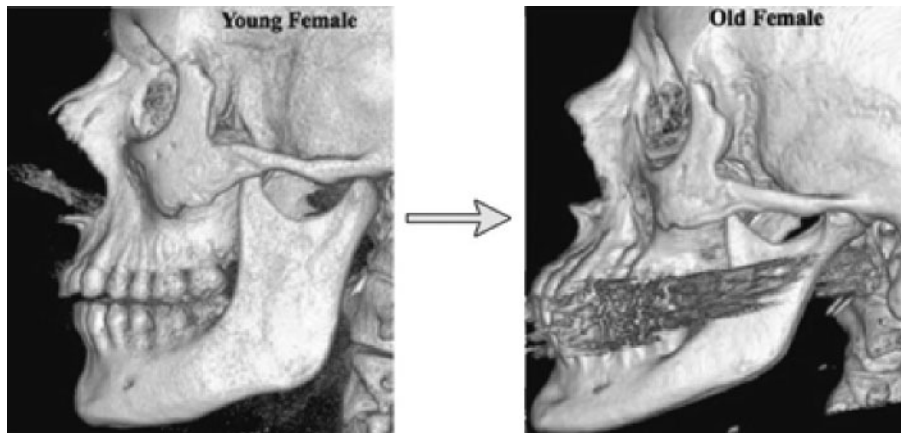
5)⁽¹⁴⁾ ใบหน้าส่วนล่างจะหุบเข้า (ดังรูปที่ 6)⁽¹⁴⁾ ทำให้รูปหน้ามีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเข้าสู่วัยชรา การพบความเปลี่ยนแปลงนี้จึงนำไปสู่การพัฒนาวิธีการรักษาใหม่ที่จะคืนความอ่อนเยาว์ของใบหน้าในรูปแบบต่างๆ เพื่อปรับสัดส่วนและคงส่วนนูนส่วนเว้าของรูปหน้าให้เหมือนวัยหนุ่มสาวมากกว่าการรักษาเฉพาะผิวหนังเพียงอย่างเดียว



รูปที่ 4. แสดงทิศทางการเปลี่ยนแปลงของกระดูกบนใบหน้าเมื่ออายุมากขึ้น ลูกศรแสดงทิศทางของ bone resorption⁽¹⁵⁾



รูปที่ 5. แสดงการเปลี่ยนแปลงของ orbit ของหญิงสาวและหญิงชรา เบ้าตาที่กว้างออกในผู้สูงอายุทำให้เห็นเป็นร่องหรือแอ่งบริเวณใต้ตาและ midcheek⁽¹⁴⁾



รูปที่ 6. แสดงการเปลี่ยนแปลงของกระดูกขากรรไกรในหญิงสาวและหญิงชรา พบว่ากระดูกขากรรไกรในผู้สูงอายุมีความยาวและความสูงลดลงมีผลให้รูปคางทำให้หุบเข้า (decreased chin projection)⁽¹⁴⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Glogau R. Photoaging and aging skin. In: DS R, ed. Photoaging New York: Merceel Dekker Inc.; 2004:65-72.
2. Levakov A, Vuckovic N, Dolai M, Kacanski MM, Bozanic S. Age-related skin changes. Med Pregl 2012;65(5-6): 191-5.
3. Goihman-Yahr M. Skin aging and photoaging: an outlook. Clin Dermatol 1996;14(2):153-60.
4. West MD. The cellular and molecular biology of skin aging. Arch Dermatol 1994;130(1):87-95.
5. Calderone DC, Fenske NA. The clinical spectrum of actinic elastosis. J Am Acad Dermatol 1995;32(6):1016-24.
6. Fisher GJ. The pathophysiology of photoaging of the skin. Cutis 2005; 75(2 Suppl): 5-8; discussion -9.
7. Wlaschek M, Tantcheva-Poor I, Naderi L, et al. Solar UV irradiation and dermal photoaging. J Photochem Photobiol B 2001;63(1-3):41-51.
8. Okuda I, Irimoto M, Nakajima Y, Sakai S, Hirata K, Shirakabe Y. Using multidetector row computed tomography to evaluate baggy eyelid. Aesthetic Plast Surg 2012;36(2):290-4.
9. Gierloff M, Stohring C, Buder T, Gassling V, Acil Y, Wiltfang J. Aging changes of the midfacial fat compartments: a computed tomographic study. Plast Reconstr Surg 2012;129(1):263-73.
10. Farkas JP, Pessa JE, Hubbard B, Rohrich RJ. The Science and Theory behind Facial Aging. Plast Reconstr Surg Glob Open 2013;1(1).
11. Ilankovan V. Anatomy of ageing face. Br J Oral Maxillofac Surg 2014;52(3):195-202.
12. Wong CH, Mendelson B. Newer Understanding of Specific Anatomic Targets in the Aging Face as Applied to Injectables: Aging Changes in the Craniofacial Skeleton and Facial Ligaments. Plast Reconstr Surg 2015; 136(5 Suppl): 44S-8S.
13. Shaw RB, Jr., Katzel EB, Koltz PF, Kahn DM, Puzas EJ, Langstein HN. Facial bone density: effects of aging and impact on facial rejuvenation. Aesthet Surg J 2012;32(8):937-42.
14. Shaw RB, Jr., Katzel EB, Koltz PF, et al. Aging of the facial skeleton: aesthetic implications and rejuvenation strategies. Plast Reconstr Surg 2011;127(1):374-83.
15. Mendelson B, Wong CH. Changes in the facial skeleton with aging: implications and clinical applications in facial rejuvenation. Aesthetic Plast Surg 2012;36(4):753-60.

Trick for choosing facial rejuvenation procedure

มาริษา พงศ์พฤตวิพันธ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Facial rejuvenation

การรักษาคุณภาพผิวและการซ่อมแซมผิวหนังที่เสื่อมลงจากกาลเวลาและผิวที่เสียจากปัจจัยภายนอกโดยเฉพาะแสงแดด สามารถให้การรักษาด้วยวิธีการเดียวกัน นั่นคือ การกระตุ้นการซ่อมแซมของผิวหนัง ทำให้ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้มีความหนาที่ปกติเหมือนวัยหนุ่มสาว เซลล์และเนื้อเยื่อต่างๆ รวมถึง extracellular matrix ซึ่งได้แก่ ส่วนที่ทำหน้าที่คล้ายน้ำในผิวโดยมีองค์ประกอบที่สำคัญ คือ สารไฮยาลูโรนิกที่อยู่ในชั้นผิวหนังมีปริมาณและการทำงานที่ปกติ ซึ่งนอกจากทำให้คุณภาพผิวดีแล้วยังต้องรวมถึงการรักษา รื้อรอยจากความเสื่อมต่างๆ ได้แก่ รอยต่าง รอยดำ และหลอดเลือดที่ผิดปกติต่างๆอีกด้วย ทำให้ผิวหนังกลับคืนสู่ความอ่อนเยาว์อย่างแท้จริง ในปัจจุบันยังมีเทคโนโลยีใหม่ที่นอกจากการรักษาเฉพาะที่ผิวหนังแล้วยังสามารถคืนรูปใบหน้าอ่อนเยาว์ของวัยหนุ่มสาวและมีแก้มที่เต่งตึงได้อีกด้วย ทำให้ย่นเวลาของใบหน้าได้อย่างแท้จริงและมีความนิยมมากขึ้นเรื่อยๆ วิธีการในการรักษาสามารถแบ่งได้เป็น 4 รูปแบบเรียกได้ว่าเป็น 4 R' for facial rejuvenation ซึ่งจะแก้ปัญหาต่างๆของผู้ป่วยได้ ดังแสดงในตารางที่ 1

ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอายุน้อยและมีปัญหาผิวหนังเสื่อมสภาพไม่มาก ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ผิวหนังด้วยปัญหาอื่น ๆ มากกว่า เช่น รอยแดงสิ่ว แผลเป็นสิ่ว แผลเป็นสุกใส ซึ่งจะไม่กล่าวถึงในที่นี้ ปัญหาอื่นๆที่พบได้ เช่น กระเล็ก ๆ (ephelids) หรือมีผิวหนังหมองคล้ำแสงแดด การรักษาอาจเพียงให้คำปรึกษาในการป้องกันแสงแดดร่วมกับ การใช้ยาทา เช่น กรดวิตามินเอ ยาปรับสีผิว เช่น โคจิก อาบูติน ร่วมกับการลอกกระด้วยกรดหรือเลเซอร์ ก็มักนำความพึงพอใจให้กับผู้ป่วยได้ แต่ในผู้ป่วยที่เริ่มมีปัญหารื้อรอยจากการชยับของกล้ามเนื้อที่ชี้แสดงสีหน้า รอยกระที่เห็นชัด กระเนื้อ แสดงว่าคุณภาพของผิวเริ่มลดลง มีการแสดงของ photoaging ชนิดที่ 2 ซึ่งมักพบในผู้ที่มีอายุ 30 ปีขึ้นไป การรักษาเพื่อคืนความอ่อนเยาว์จึงเริ่มมีความนิยม

14 เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙

ตารางที่ 1. 4 R' for facial rejuvenation

4 R' rejuvenation	Aging process	Treatment options
Resurfacing	Skin texture/tone change	Chemical peeling Nonablative laser resurfacing
	Aging signs (i.e. seborrheic keratosis, sebaceous hyperplasia)	Carbon dioxide 10,600 nm. Erbium: YAG 2940 nm. Erbium fiber, diode pumped 1550 nm.
	Pigmentation (freckles, sun spots, melasma และผิวดำเสี้ยนๆที่มีสาเหตุจากผิวเสียดสีจากแสงแดด)	Q-switched laser Intense pulse light Fractional laser resurfacing Nonablative laser rejuvenation
	Vascular conditions	Vascular laser
	Fine static wrinkles	Chemical peeling Nonablative laser resurfacing Fractional resurfacing Ablative resurfacing ±Filler
	Deep static wrinkles	Fractional resurfacing Ablative resurfacing Filler Fat grafting
Relaxing	Dynamic wrinkles	Botulinum toxin injection
Redraping	Skin laxity	Fractional resurfacing Ablative resurfacing Radiofrequency Focused ultrasound Longpulsed 1064nm. Nd: YAG laser If skin redundancy is prominent: surgery is a gold standard of treatment.
Revolumizing	Volume loss (ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของชั้นไขมันและกระดูกตามวัย)	Filler, fat grafting

ในผู้ที่อายุมากกว่า 30 ปี

ทางเลือกในการรักษา แบบ 4 R' for facial rejuvenation

1. Resurfacing เป็นการปรับพื้นผิวที่มีความนิยมในการรักษามากที่สุดเนื่องจากได้ผลดี ทำให้เกิดความแตกต่างของก่อนหลังได้มาก ทั้งความเรียบคุณภาพของผิว รวมทั้งรอยดำหรือเส้นเลือดผิดปกติต่างๆ อาจแบ่งได้เป็น

1.1. การแก้ไข skin texture/tone change ที่ยังไม่มีริ้วรอย สามารถให้การรักษาด้วยครีมชนิดทาเพื่อฟื้นฟูสภาพผิวหรือหัตถการชนิดที่ไม่บาดแผล (nonablative) หรือช่วงเวลาที่ต้องดูแลแผลสามารถให้การรักษาผิวหนังที่เริ่มมีสีผิวที่ไม่สม่ำเสมอ โดยเฉพาะจากแสงแดด และที่ไม่เรียบตึง ได้แก่ ในกลุ่มครีมชนิดทาการรักษาเน้นการให้ความชุ่มชื้น การบำรุงให้ผิวแห้งกลับคืนสู่การทำงานปกติ และเพิ่มความหนาของ epidermis และ dermis ให้มากขึ้น โดยอาจจะเป็นในรูปแบบของครีมบำรุง ที่ให้ความชุ่มชื้น หากไม่ดีขึ้นหรือพบว่าผิวหนังมีลักษณะบางผิดปกติชัดเจนจำเป็นต้องใช้ครีมที่มีส่วนประกอบในการเพิ่มความหนาของผิว ลดการทำลายของผิวหนังจากสภาวะแวดล้อมภายนอก และทำให้ผิวหนังกลับสู่การทำงานปกติ เช่น retinoic acid (RA), chemical peeling เช่น alpha hydroxy acid หรือ beta hydroxy acid และสาร protein peptide ชนิดต่างๆ โดยอาจพิจารณาใช้ร่วมกับหัตถการอื่นๆ เช่น chemical peeling เพื่อลอกผิวผิดปกติด้านบนและกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนในชั้นหนังแท้ได้ (ตารางที่ 2) หรือการใช้ nonablative laser/light resurfacing ซึ่งเป็นเลเซอร์หรือแสงที่ให้ความร้อนใต้ผิวหนัง โดยมี chromophores ที่ผิวหนังที่อาจเป็นเมลานิน ฮีโมโกลบิน หรือน้ำก็ได้ โดยไม่ทำให้เกิด

แผลที่ผิวหนังส่วนบน โดยความร้อนที่เกิดอยู่ในช่วงระหว่าง 40-72°C จะกระตุ้นให้เกิดคอลลาเจนหดตัว และกระตุ้นการสร้างคอลลาเจนใหม่ ทำให้ริ้วรอยตื้นๆดีขึ้น รวมถึงการเปลี่ยนแปลงใต้ผิวหนังอื่นๆที่ทำให้ผิวหนังดูดีขึ้น (remodeling) เช่น การกำจัดเส้นใยอีลาสตินที่เสียจากแสงแดด (solar elastosis) ปรับการทำงานของการสร้างเม็ดสี ทำให้รอยโรคที่มีสีขาวกลับมาสร้างเม็ดสีได้ และ ทำให้รอยดำหลังการอักเสบจางลงได้^(1,2) เลเซอร์และแสงที่นำมาใช้ ได้แก่ infrared light, intense pulse light, vascular laser, Q-Switched laser 1064 nm. Long pulsed Nd: YAG laser⁽³⁾, 1440 nm. Nd: YAG laser⁽⁴⁾, fractional 1064 nm. Nd: YAG laser⁽⁵⁾ และ fractional erbium laser⁽⁶⁾ เลเซอร์ในกลุ่มนี้เน้นการให้ความร้อนในผิวหนังส่วนลึกไปจนถึงชั้นไขมัน ตัวอย่างเครื่องมือและ target tissue ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

1.2. การกำจัดรอยโรคที่ผิดปกติที่เป็นร่องรอยแห่งวัย เช่น กระเนื้อ กระแดด เส้นเลือดที่ขยายตัว และต่อมไขมันโต ในผู้ป่วยบางรายอาจพึงพอใจเพียงการรักษารอยเหล่านี้เท่านั้น ในส่วนของเนื้องอกสามารถกำจัดออกได้หลายวิธี เช่น การจี้ไฟฟ้า การจี้เนื้องอกชนิดต่างๆด้วยเลเซอร์คาร์บอนไดออกไซด์ และเออร์เบียม (ตารางที่ 4) การใช้เลเซอร์ที่ใช้ในการรักษาความผิดปกติของสีผิว (melanin) (ตารางที่ 5) และเลเซอร์ที่ใช้ในการรักษาหลอดเลือดขยายตัว (ตารางที่ 6)

1.3. การรักษาริ้วรอยตื้น (fine static wrinkles) มักพบเป็นรอยตามรอยพับของผิวหนัง (skin crease) ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดริ้วรอยชนิดนี้เกิดจากการที่ผิวหนังขาดความชุ่มชื้น จึงอาจพบริ้วรอยชนิดนี้ได้ตั้งแต่คนอายุน้อยๆ ริ้วรอยตื้นๆนี้ มักจะเป็นริ้วรอยที่ผู้ป่วยจะสังเกตเห็นง่ายและชัดเจนในบริเวณที่

16 เวชศาสตร์ร่วมสมัย ๒๕๕๙

ตารางที่ 2. ชนิดของการลอกผิวด้วยกรด⁷

Classification	Histologic depth of penetration	Chemical peeling agents
Superficial, very light	Stratum spinosum	TCA 10-20%, low potency alpha hydroxy acid, beta hydroxyl acid, tretinoin
Superficial, light	Entire epidermis	TCA 20-30%, Jessner's solution, 70% glycolic acid
Medium depth	Upper reticular dermis	TCA 35-40%, 88% phenol(unoccluded), solid CO ₂ plus TCA, TCA 35% plus Jessner's solution, TCA 35% plus 70% glycolic acid
Deep	Mid reticular dermis	Baker-Gordon phenol peel

ตารางที่ 3. ตัวอย่างของเลเซอร์และแสงที่ใช้ใน nonablative laser/light remodeling (modified from)⁽¹⁾

Type of lasers	Wavelength (nm.)	Target tissue
Long pulsed dye laser	585/595	Hemoglobin
KTP (potassium-titanyl-phosphate) laser	532	Hemoglobin/melanin
Long pulsed Nd: YAG	1064	Water
Q-switched Nd: YAG8	1064	Melanin / water
Nd: YAG	1440	Water
Erbium glass	1540	Water
Fractional erbium laser	1410, 1550	Water
Intense pulse light	515-1200*	Melanin / hemoglobin / water
Broadband Infrared light	800-1.800*	Water

ตารางที่ 4. เลเซอร์ที่ใช้ในการกำจัดเนื้องอกที่ผิวหนัง

Laser	Depth of penetration
Carbon dioxide 10,600 nm.	450 mm. to 1-2 mm.
Erbium: YAG 2940 nm.	13-120 mm.
Erbium fiber 1550 nm.	250-800 mm. ^(9,10)

ตารางที่ 5. ตัวอย่างของเลเซอร์ที่ใช้ในการรักษาความผิดปกติของสีผิว (modified from)⁽¹⁰⁾

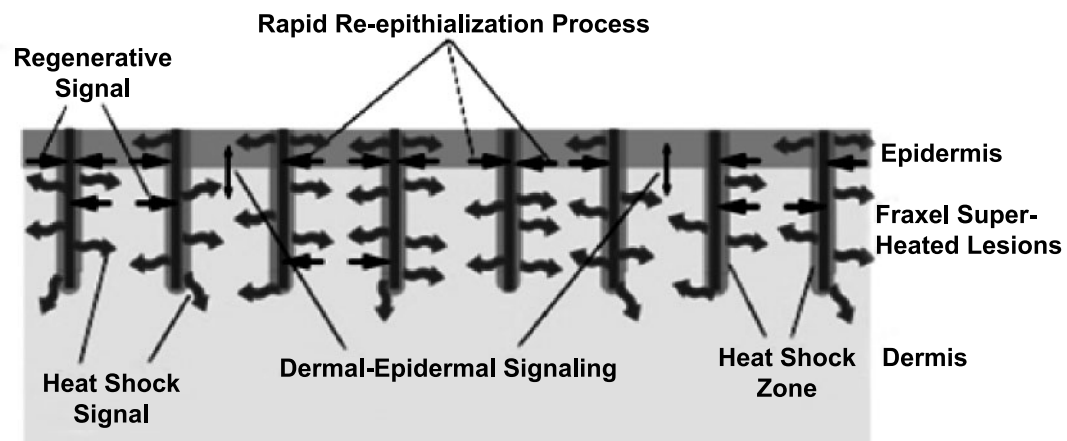
Type of lasers	Wavelength (nm.)	Pulse duration	Target tissue
Q-switched ruby	694	25 nsec.	Epidermal pigment
Q-switched alexandrite	755	50-100 nsec.	Epidermal pigment
Q-switched Nd:YAG	1064	5-15 nsec.	Dermal pigment
	532	5-15 nsec.	Epidermal pigment

ตารางที่ 6. ตัวอย่างของเลเซอร์ที่ใช้ในการรักษาความผิดปกติของหลอดเลือด (modified from)⁽¹⁰⁾

Type of lasers	Wavelength (nm.)
Argon laser	418 - 514
Pulsed dye (green)	510
KTP	532
Copper vapor and copper bromide	578
Pulsed dye laser	585 / 595
Long pulsed alexandrite	755
Diode laser	800 - 810
Long pulsed Nd: YAG	1064

ผิวหนังบางกว่าตำแหน่งอื่น เช่น ใต้ตา หนึ่งตาบน และหน้าผาก เป็นต้น การรักษาทำได้หลายวิธี เช่น การให้ความชุ่มชื้น การบำรุงหรือกระตุ้นให้เกิดการซ่อมแซมให้ผิวหนังกลับคืนสู่การทำงานปกติโดยเฉพาะการเพิ่มความหนาของผิวหนังกำพร้าและผิวหนังแท้ให้มากขึ้นเพื่อแก้ปัญหาริ้วรอยพับ วิธีการที่นำมาใช้ในการรักษาได้ เช่น nonablative laser

resurfacing, การลอกผิวบางส่วน (fractional resurfacing) (รูปที่ 1 ตารางที่ 7) การลอกผิวชนิดที่มีแผลเปิดที่ผิวหนัง (ablative resurfacing) การใช้แสงความเข้มต่ำ (photodynamic therapy) และการใช้สารเติมเต็มชนิดตื้น (superficial hyaluronic acid filler) เป็นต้น



รูปที่ 1. แสดงการลอกผิวชนิดแบ่งส่วน (fractional photothermolysis)

การทำลายจากเลเซอร์ชนิดแบ่งส่วนจะมีส่วนที่ถูกทำลายน้อยกว่าผิวหนังปกติทำให้มีการหายของแผลได้ดีกว่า หลังทำ 1 วันบริเวณที่ถูกความร้อนจะมีการกระตุ้นให้มี mediators ต่างๆออกมาเพื่อให้แผลหายทั้งในชั้น epidermis และ dermis ซึ่งปฏิกิริยาเหล่านี้จะคงอยู่นานหลายเดือนหลังการรักษา⁽¹¹⁾ ผลข้างเคียงที่สำคัญและพบได้บ่อยในคนเอเชีย คือ รอยคล้ำหรือรอยแดง (post-inflammatory hyperpigmentation/hypopigmentation) ผิวหนังอักเสบแดง (erythema) หรือช้ำ (purpura) ภาวะแทรกซ้อนที่มีความรุนแรงกว่าแต่พบได้ไม่บ่อย เช่น การติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส เชื้อรา แผลหายช้า แผลทิ้งรอยแดง (persistent erythema) หรือรอยแดงถาวรได้ ส่วนภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงที่สุด คือ เกิดเป็นแผลเป็นนูน แผลติดเชื้อที่กระจาย (disseminated infection)

ตารางที่ 7. ชนิดของส่วนและเลขอร์ชนิดแบ่งผลการรักษาและผลข้างเคียง

Type	Examples	Skin tightening effect	Risk for any possible side effects
Ablative	Fractional carbon dioxide laser Fractional-ablative 2,790 nm. Er: YSGG laser	+++	++
Sublative	Radiofrequency	++	+
Nonablative	Fractional 1440, 1540, 1550 Erbium laser	+	+

1.4. การรักษาริ้วรอยลึก (deep static wrinkles) ได้แก่ ริ้วรอยลึกที่เห็นได้ขณะพักและ ไม่มีการขยับกล้ามเนื้อบนใบหน้า มักพบเป็นรอยที่ สัมพันธ์กับกล้ามเนื้อบนใบหน้าที่มีส่วนยึดติดกับ ผิวหนัง เช่น ร่องหน้าผาก หัวคิ้ว และ หางตา ทำให้ เมื่อมีการขยับของกล้ามเนื้อนั้นมาเป็นระยะเวลาาน ผิวหนังตำแหน่งที่ติดกับกล้ามเนื้อเกิดบางลงและมี ลักษณะคล้ายเป็นพังผืดเกิดเป็นร่องขึ้นถาวร การ รักษาด้วยยาอาจเห็นผลได้น้อย การรักษาจึงเน้นไป ในการทำให้ร่องเต็มขึ้นโดยการเพิ่มความหนาของ ผิวหนัง การลดการทำงานของกล้ามเนื้อที่ร่องของ ผิวหนังนี้อยู่ การรักษาที่ทำได้ ได้แก่ ablative fractional resurfacing (fractional carbondioxide laser), ablative resurfacing และ filler และ fat grafting เต็มร่องให้ตื้น ซึ่งจะกล่าวใน ส่วนต่อไป โดยอาจใช้ร่วมกับ botulinum toxin injection เพื่อระงับการทำงานของกล้ามเนื้อใน บริเวณที่มีร่องลึกเพื่อไม่ให้ร่องลึกมากขึ้น

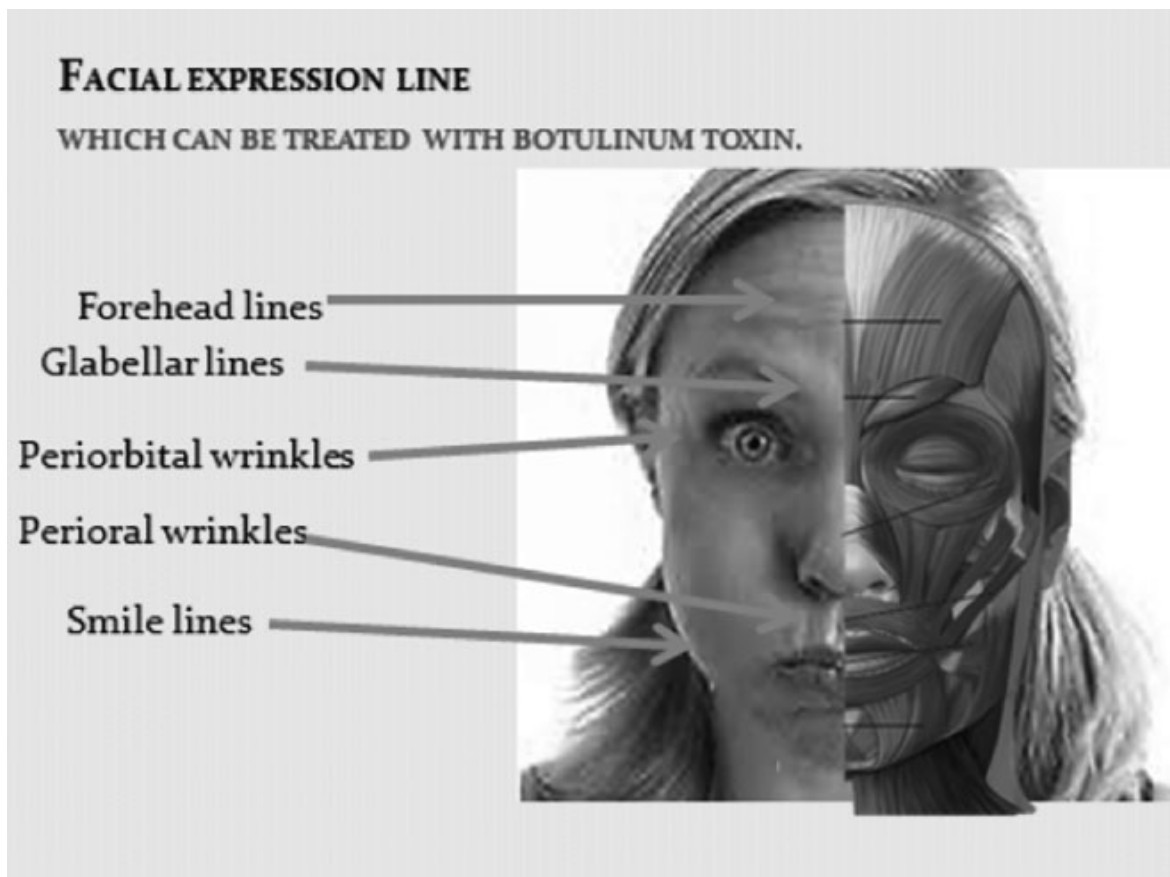
2. Relaxing เป็นการลดริ้วรอยลึกที่ เกิดจากการขยับกล้ามเนื้อบนใบหน้า (dynamic wrinkles) โดยเฉพาะกล้ามเนื้อที่ใช้ในการแสดงสีหน้า ซึ่งจะพบเป็นรอยที่สัมพันธ์กับการทำงานของกล้ามเนื้อบนใบหน้าที่มีส่วนยึดติดกับผิวหนัง เช่น ร่อง หน้าผาก หัวคิ้ว หางตา เป็นต้น การรักษาทำโดย

การระงับการทำงานของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการขยับ ของใบหน้าเป็นบางส่วนโดยใช้สารโบทูลินัมที่ออกซิน (botulinum toxin) ซึ่งเป็นโปรตีนที่สร้างมาจากเชื้อ แบคทีเรียชนิดหนึ่งชื่อคลอสทริเดียม โบทูลินัม (*Clostridium botulinum*) เป็นเชื้อชนิดแกรมบวก spore-forming bacilli ที่ไม่ต้องการออกซิเจนใน การเจริญเติบโต โดยทำหน้าที่ยับยั้งไม่ให้เกิดการหลั่ง ของสาร acetylcholine (ACh) เข้าไปในช่องว่าง synaptic cleft บริเวณปลายประสาทของกล้ามเนื้อ และยังมียุทธิต่อปลายประสาทของ autonomic cholinergic โดยไม่มีผลทำลายเส้นประสาท และ ไม่มีผลต่อการสร้างหรือการสะสมของสาร ACh botulinum toxin ที่มีใช้กันอย่างแพร่หลายมี 2 ชนิด คือ botulinum toxin type A และ B12 ซึ่ง botulinum toxin type A เป็นชนิดที่มีฤทธิ์แรงสุด และนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายทางการแพทย์ การ ออกฤทธิ์จะเริ่มอ่อนแรงภายใน 6 ชั่วโมง และเห็น ผลสูงสุดในเวลาประมาณ 7 วัน การใช้ในข้อบ่งชี้ใน การลดริ้วรอย ผลนี้จะเป็นอยู่เพียงชั่วคราวประมาณ 3 เดือน เมื่อกล้ามเนื้อไม่ทำงานจะทำให้ไม่เกิด ริ้วรอยจากการขยับของกล้ามเนื้อ facial expression นั้น ริ้วรอยที่เกิดจากการขยับของกล้ามเนื้อที่ สามารถลดได้ด้วยการใช้ botulinum toxin แสดง ในรูปที่ 2 เมื่อใช้เป็นเวลานานจะเกิดภาวะกล้ามเนื้อ

เนื้อลีบจากการไม่ได้ใช้งาน (disuse muscular atrophy) ปริมาณยาที่ต้องการใช้ในการฉีดครั้งต่อไปจะน้อยลง และสามารถฉีดในระยะเวลาที่ห่างขึ้นได้⁽¹³⁾ ผลข้างเคียงหากเทคนิคไม่ดี เช่น หนังตาตก หางคิ้วยกสูงผิดปกติ และมีรายงานการใช้ botulinum toxin ที่ไม่ได้มาตรฐานเกิดภาวะ botulism ขึ้นได้

3. Redraping ได้แก่ การแก้ไขภาวะผิวหนังหย่อน (laxity) เมื่ออายุมากขึ้นรูปหน้าที่เปลี่ยนไปแก้มที่หย่อนลง (jowl) ร่องแก้ม (nasolabial fold) ที่ชัดขึ้นเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของชั้นไขมันใต้ผิวหนังเอ็น เนื้อเยื่อเกี่ยวพันใต้ผิวหนัง (aponeurosis) กล้าม-

เนื้อและโครงสร้างของกระดูกบนใบหน้าที่มีการเปลี่ยนแปลงตามวัย หากการกระชับผิวหนัง (skin tightening) หวังผลเฉพาะในชั้นผิวหนัง การใช้แสงหรือเลเซอร์ในกลุ่มอินฟราเรดก็อาจเห็นผลได้ แต่เห็นผลน้อยในการแก้ไขความหย่อนคล้อยในรายที่ต้องการการเปลี่ยนแปลงของรูปหน้า ในการกระชับผิวหนังในระดับลึกกว่าผิวหนัง ได้แก่ ในชั้นไขมันและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันใต้ผิวหนังของใบหน้า (superficial musculoaponeurotic system, SMAS) การเลือกใช้เครื่องมือในกลุ่ม energy-based device ในการกระชับผิวระดับลึกได้ผลที่ดีกว่า เครื่องมือในกลุ่มนี้ ได้แก่ คลื่นวิทยุ (radiofrequency) และ



รูปที่ 2. กล้ามเนื้อ facial expression ที่นิยมลดริ้วรอยด้วยการใช้ botulinum toxin

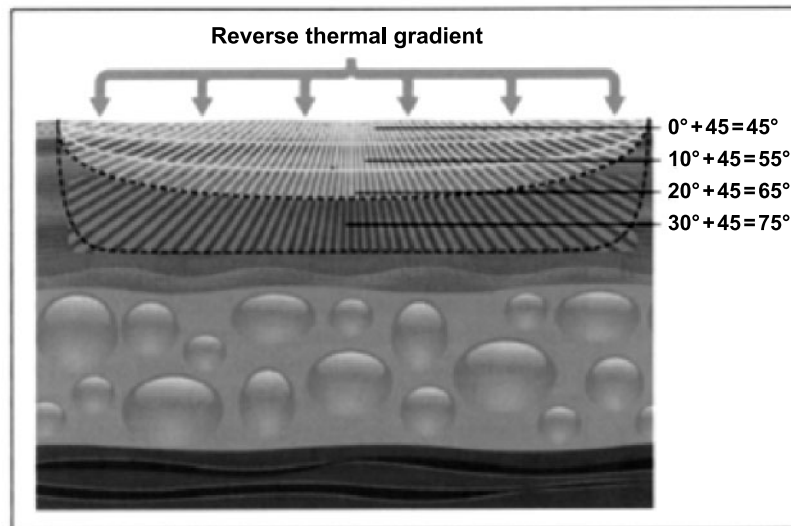
อัลตราซาวด์ความเข้มสูง หรือการใช้วิธีปรับรูปหน้าโดยการเติมสารเติมเต็มทั้งที่เป็นสารสังเคราะห์ และการนำไขมันมาเติมใต้ผิวหนัง โดยการฉีดเข้าในตำแหน่งที่สามารถมีผลในการยกกระชับผิวหนังที่หย่อนลง แต่หากความหย่อนคล้อยนั้นมากจนมีผิวหนังส่วนเกิน (skin redundancy) ควรพิจารณาให้การรักษาด้วยการผ่าตัด

3.1. Radiofrequency คือ การนำเทคโนโลยีของคลื่นในช่วงคลื่นวิทยุความถี่สูงทำให้เกิดความร้อนใต้ผิวหนังนั้น โดยเมื่อส่งผ่านกระแสไฟฟ้าเข้าสู่เนื้อเยื่อที่มีความต้านทาน (R) จะทำให้เกิดความร้อนขึ้น ซึ่งในแต่ละส่วนของผิวหนังมีความต้านทาน (tissue impedance) ที่ไม่เท่ากัน จึงทำให้เกิดความร้อนในแต่ละส่วนได้ไม่เท่ากัน โดยจะพบว่า fibrous tissue ที่เป็นส่วนประกอบของ fat septum มีค่าความต้านทาน (impedance) สูงที่สุด

ดังนั้นจึงเกิดความร้อนได้มากที่สุด แต่ในขณะเดียวกันก็ยังทำให้เกิดความร้อนในชั้นผิวหนังส่วนบนด้วยจึงต้องมีการทำให้ผิวหนังส่วนบนเย็นกว่าผิวหนังส่วนล่าง เครื่องมือชนิดนี้จึงมีการพัฒนาการให้ความเย็นที่มีประสิทธิภาพ (รูปที่ 3)

อุณหภูมิความร้อนที่เหมาะสมก็จะทำให้เกิดผลในระยะแรก (immediate effect) ได้แก่ การหดตัวของคอลลาเจน⁽¹⁵⁾ และ fibrous septum ทำให้เห็นผลในการเกิดการกระชับผิว ในระยะตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป และจะพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของผิวหนังทั้งใน epidermis และ dermis โดยจะพบว่าผิวหนังหนาขึ้นในทั้ง 2 ชั้น และยังมีคอลลาเจนสร้างขึ้นใหม่รวมถึงการกำจัดเส้นใย elastin ที่ถูกทำลายจากแสงแดด¹⁶

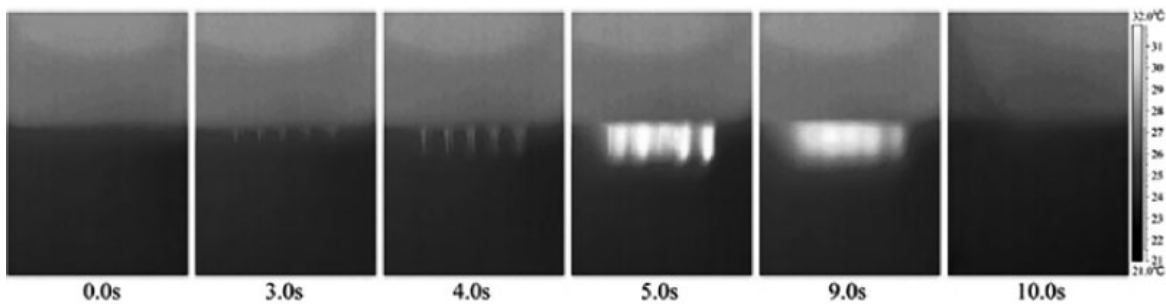
การให้ความร้อนที่ผิวด้วยเครื่องมือชนิดนี้ต้องอาศัยการส่งพลังงานจากปลายด้านหนึ่ง ไปสู่ตัวรับ



รูปที่ 3. แสดงการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิใต้ผิวหนัง หลังการปล่อย monopolar radiofrequency และทำให้ผิวหนังส่วนบนเย็นลงโดยใช้ cryogen ช่วยทำให้ผิวส่วนบนเย็นลง (Thermacool system®, ThermageInc, Hayward, CA, USA)¹⁴

อีกด้านหนึ่ง ถ้ามีการปล่อยพลังงานจากหัวเดียว ไปสู่ตัวรับที่เรียกว่า ground เราจะเรียกว่าเป็นชนิด monopolar ถ้ามีการปล่อยพลังงานระหว่าง 2 ขั้ว ซึ่งมักจะอยู่ใกล้กัน เรียกว่า bipolar ซึ่งอาจใช้ร่วมกับเลเซอร์ ReFirme® (infrared 700-1200+ bipolar radiofrequency) และ Matrix IR® (915 nm. diode + bipolar radiofrequency) (Syneron Medical Ltd., Yokneamllit, Israel) ซึ่งเลเซอร์จะช่วยลดค่า tissue impedance มีส่วนช่วยให้ RF energy ลงไปได้ลึกขึ้นสำหรับการรักษา โดยให้เกิดพลังงานความร้อนเพียงจุดเล็กๆ หลายจุด

พร้อมกันผ่าน microneedle (รูปที่ 4)⁽¹⁷⁾ เรียกว่า fractional radiofrequency ช่วยให้สามารถใช้ความร้อนที่สูงขึ้น เกิด coagulation และเกิดการซ่อมแซมผิวหนังตามมา และการมีผิวหนังปกติด้านข้างของ coagulation column จะช่วยคลายความร้อน ไม่ทำให้ความร้อนสูงจนเกิดการทำลายคอลลาเจนมากเกินไป และการซ่อมแซมทำได้ดีขึ้น มีการศึกษาพบว่า สามารถเพิ่มสารไฮยาลูโรนิกในผิวหนัง และทำให้การทำงานของชั้นผิวหนังที่เสื่อมลงทำงานได้ดีขึ้น⁽¹⁸⁾ ตัวอย่างของเครื่องมือได้แสดงในตารางที่ 8



รูปที่ 4. แสดงอุณหภูมิในผิวหนัง จาก microneedle radiofrequency ที่มี penetration depth 2.5 มม.¹⁷

ตารางที่ 8. แสดงตัวอย่าง radiofrequency device

	Examples
Radiofrequency (RF)	
Monopolar RF	Thermacool system® (ThermageInc, Hayward, CA, USA) Accent® (Alma Ltd., Caesarea, Israel)
Bipolar RF	Pelleve® (Elman international Inc., Oceanside, NY, USA) ReFirme® (infrared 700-1200+ bipolar radiofrequency) (Syneron Medical Ltd., Yokneamllit, Israel) Matrix IR® (915 nm. diode + bipolar radiofrequency) (Syneron Medical Ltd., Yokneamllit, Israel) Accent® (Alma Ltd., Caesarea, Israel) Aluma® (FACES technology, Lumenis, Santa Clara, CA, USA) TriPollar® (PollogenLtd.,USA)
Fractional RF	Miratone system (Primaeva, Medical, Inc., Pleasanton, CA, USA) Matrix RF applicator (Syneron Candela Ltd., Yokneamllit, Israel) EndyMed 3DEEP, IntensifHandpiece (Caesarea, Israel) eTwo™ system (Syneron Candela Ltd., Yokneam, Israel) INFINI (Lutronic, Goyang, Korea) VenusViva® (Venus concept, Toronto, Canada)

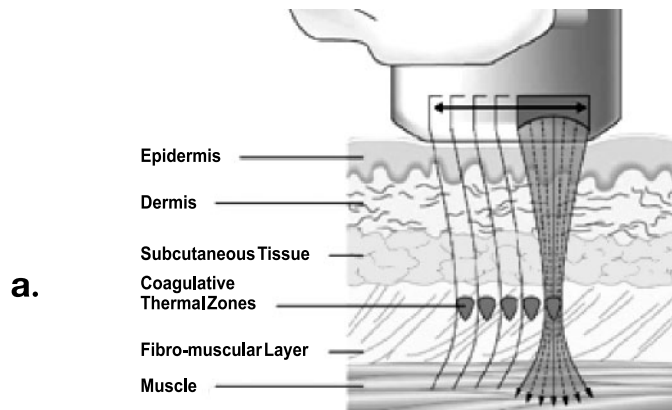
ผลการรักษาในการยกกระชับผิวโดยใช้ RF โดยเฉลี่ยดีขึ้นในระดับน้อย (ร้อยละ 1-25) ถึงปานกลาง (ร้อยละ 26-50)⁽¹⁹⁾ ในบางรายงานที่ใช้ monopolar radiofrequency ให้ผลการรักษาในระดับดีถึงดีมาก⁽²⁰⁾ ทั้งนี้ขึ้นกับเทคนิคและการเลือกผู้ป่วย โดยจะเห็นผลได้ตั้งแต่เดือนที่ 3 จนถึง 1 ปี⁽²¹⁾ มีรายงานแสดงผลการยกกระชับผิวโดย Tanaka ที่ทำการศึกษา microneedle radiofrequency ในแบบ 3 มิติ พบว่าสามารถลดปริมาตรของผิวหนังได้เฉลี่ย 12.1 มล. ที่ 6 เดือน⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้ยังสามารถนำมาใช้ในการยกเปลือกตาบน และยกคิ้ว ได้เฉลี่ย 1-4 มม. ในรายที่มี periorbital skin laxity⁽²²⁾ และสามารถนำมาใช้ได้ทั้งการยกกระชับ nasolabial fold, jowl และบริเวณคอ^(23,24) ผลข้างเคียงพบได้น้อย⁽²⁵⁻²⁷⁾ ได้แก่ อาการบวมในระยะแรก รอยแดง (transient) superficial burn, skin irregularity

3.2. Intensity-focused ultrasound เป็นวิธีการนำอัลตราซาวด์ความเข้มสูงมาใช้กับผิวหนัง เนื่องจากคลื่นเสียงไม่สามารถถูกดูดซับได้ในผิวหนังชั้นไขมัน หรือ fibromuscular layer ทำให้พลังงานที่ลงไปใต้ผิวหนังนั้นไม่เปลี่ยนแปลง สามารถกำหนดความลึกของคลื่นอัลตราซาวด์ให้คลื่นมารวมกัน (focused) (รูปที่ 5 a, b) ที่ระดับความลึกที่ต้องการเกิดการสั่นของโมเลกุลที่จุดนั้น แรงเสียดทานระหว่างโมเลกุลที่สั่นจะทำให้เกิดความร้อน⁽²⁸⁾ จนสามารถทำให้เกิด tissue coagulation (ประมาณ 1 ลบ.มม.) ในบริเวณคลื่นเสียงความเข้มสูงที่สุด โดยเครื่องมือที่มีเทคโนโลยีนี้ในปัจจุบัน ได้แก่ Ulthera system (Ulthera Inc., Mesa, AZ) และเครื่องในกลุ่ม HIFU (high intensity-focused ultrasound) สามารถกำหนดความลึกของการรักษา โดยการเปลี่ยนความถี่ของคลื่นเสียง (Hertz) ที่ระดับ 4 และ 7 MHz ทำให้สามารถเลือกระดับการรักษาแบบตื้น (super-

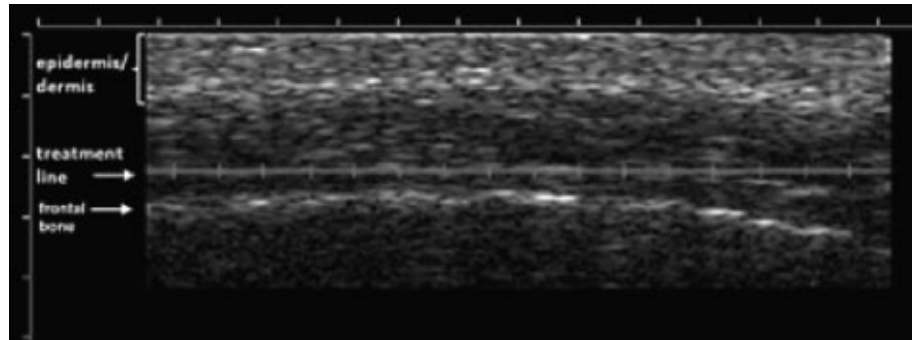
ficial) คือ ในชั้น dermis เพื่อเน้นการเปลี่ยนแปลงของคอลลาเจน หรือรักษาในระดับลึก คือ ให้ความร้อนในชั้นไขมัน fibromuscular layer หรือในชั้น SMAS เพื่อเน้นให้มีการหดตัวของ fibrous tissue ในชั้นดังกล่าว และอาจมีการทำลายบางส่วนของชั้นไขมันทำให้ชั้นไขมันบางลง^(29,30) เกิดผลในการยกกระชับของผิวหนังโดยเฉพาะการหดตัวในชั้น SMAS ซึ่งเป็นชั้นที่สำคัญในการทำ surgical face lift จึงพบว่าเป็นเครื่องมือที่ช่วยในเรื่องของ facial contouring ได้ดี

ผลการรักษาพบว่าให้ผลดีกับการยกกระชับใบหน้าและคอ (โดยเฉพาะใต้คาง) สามารถเห็นผลได้หลังการรักษาเพียง 1 ครั้ง⁽³²⁾ โดยจะเห็นผลตั้งแต่เดือนที่ 3 หลังการรักษา สามารถยกคิ้ว (brow lift) ได้ในผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 80 โดยเฉลี่ย 1.7-1.9 มม.⁽³²⁾ ในผู้ป่วยที่มีผิวหนังบางและมีความหย่อนคล้อยมากจะให้ผลการรักษาได้ไม่ดี

ผลข้างเคียง ได้แก่ ความเจ็บปวดระหว่างการทำการรักษาเนื่องจากการให้ความร้อนในระดับลึก การใช้ยาชาชนิดทาเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในการระงับความเจ็บปวด⁽³²⁾ อาการบวมเป็นจุดเล็กๆ และรอยแดงซึ่งจะหายได้ใน 1-2 วัน (transient) โดยเฉพาะเมื่อทำในบริเวณที่เส้นประสาทอยู่ในระดับตื้น เช่น facial nerve, superficial burn, skin irregularity⁽³²⁾ เป็นต้น ควรหลีกเลี่ยงการทำการรักษาในหญิงตั้งครรภ์โดยเฉพาะวิธี radiofrequency และผู้ที่มีมะเร็งผิวหนังในบริเวณที่จะทำการรักษา ภายหลังการรักษาส่วนใหญ่จะมีอาการบวม แดง แสบร้อน ในวันแรกและมักจะดีขึ้นในวันถัดมา อาจมีอาการร้อนใต้ผิวหนังหรือปวดเล็กน้อยในวันถัดๆมา ซึ่งการประคบเย็นเพื่อช่วยบรรเทาอาการดังกล่าว แต่อาการภายนอกจะดีขึ้น สามารถทำกิจกรรมได้ตามปกติ ควรหลีกเลี่ยง



a.



รูปที่ 5. แสดงการทำงานของเครื่องอัลตราซาวด์ชนิด Intense ultrasound เพื่อทำให้เกิด thermal injury zones (TIZs) เป็นรูปตัว “1” ในชั้น superficial musculoaponeurotic system (SMAS)⁽³²⁾; b.) แสดงภาพการอัลตราซาวด์บนผิวหนังในระหว่างการทำการรักษา ซึ่งสามารถแสดงให้เห็นเนื้อเยื่อบริเวณที่จะทำการรักษาให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม⁽³²⁾

เสียงแสงแดด อย่างน้อยเป็นเวลา 2 สัปดาห์

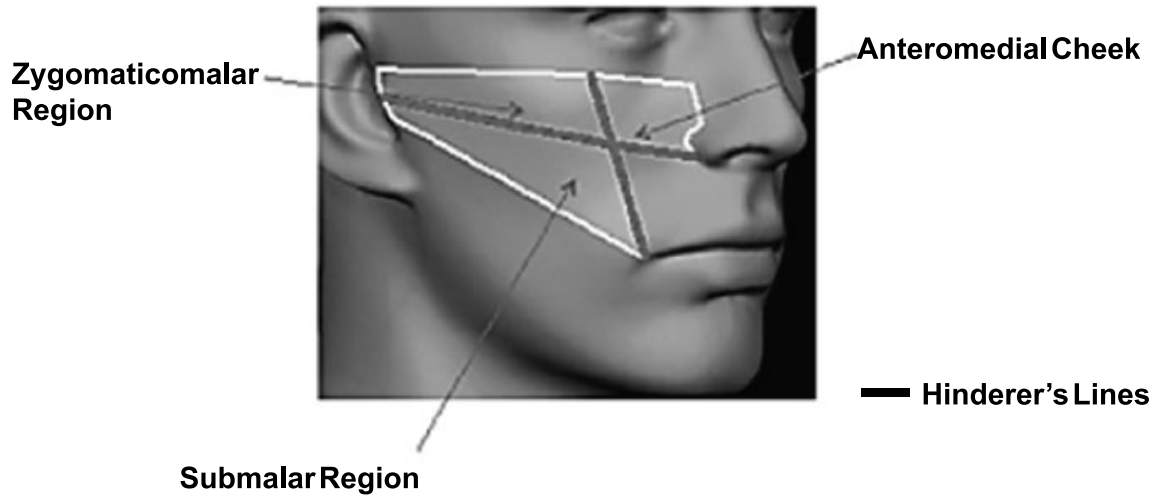
4. Revolumizing ได้แก่ การปรับรูปหน้า โดยการเติมสารเติมเต็มทั้งที่เป็นสารสังเคราะห์และการนำไขมันมาเติมใต้ผิวหนัง เพื่อให้ได้โครงหน้าหรือรูปหน้าที่อ่อนวัย โดยทั่วไปจะเติมตามตำแหน่งที่มีการลดลงของชั้นไขมันเมื่ออายุมากขึ้น (รูปที่ 6 และ 7) ตามตำแหน่งของกระดูกที่มีการเปลี่ยนแปลงและตำแหน่งที่สามารถมีผลในการยกกระชับผิวหนังที่ย่อนลง และยังสามารถนำมาเติมเต็ม static wrinkle ได้อีกด้วย เรียกว่าวิธีการใช้สารเติมเต็มในรูปแบบต่างๆ ได้ว่า facial rejuvenation, facial augmentation และ facial revolumization⁽³⁴⁾

ชนิดของสารเติมเต็มที่นำมาใช้มีหลายชนิด ได้แก่ ไขมัน collagen จากสัตว์และจากคน สารไฮยาลูโรนิก poly-L-lactic acid, calcium hydroxy-lapatite, polymethylmethacrylate และ silicone แต่ชนิดที่มีความปลอดภัยและนิยมนำมาใช้มากที่สุด ได้แก่ สารไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid, HA) ซึ่งนิยมเป็นกลุ่ม NASHATM (non-animal stabilized hyaluronic acids) ซึ่งในปัจจุบันได้รับการ approve จากองค์การอาหารและยาในประเทศไทยมากกว่า 20 ตัว ตัวอย่างสารเติมเต็มชนิดไฮยาลูโรนิกที่มีจำหน่ายในประเทศไทยแสดงไว้ในตารางที่ 9

ผลข้างเคียงจากการฉีดสารเติมเต็มที่พบ



รูปที่ 6. แสดงการเปลี่ยนแปลงของ midfacial fat compartment มีการเคลื่อนลงมา (inferior migration)⁽³⁵⁾



รูปที่ 7. แสดงตำแหน่งของไขมันที่ลดลงในส่วนของ midcheek เมื่ออายุมากขึ้น⁽³⁶⁾

บ่อย ได้แก่ อาการช้ำ (bruising, redness) บวม (swelling) ความเจ็บปวด skin irregularity เป็นต้น สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายและมีรายงานเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากความนิยมในการฉีดมีมาก

ขึ้น ได้แก่ ตาบอดและภาวะเนื้อตาย ซึ่งผู้ฉีดควรศึกษากายวิภาคของเส้นเลือดบนใบหน้าเป็นอย่างดี ก่อนทำการฉีดให้ผู้ป่วย

เนื่องจากความเสียหายของผิวหนังนั้นไม่ได้มีแต่

ตารางที่ 9. แสดงตัวอย่างสารเติมเต็มไฮยาลูโรนิกชนิด non-animal stabilized hyaluronic acids (NASHATM) ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ซึ่งแต่ละชนิดยังมีความต่างในเรื่องของ gel particle size, gel hardness และการcrosslink ทำให้มีผลในการ lifting effect, longevity และ feeling ซึ่งแตกต่างกัน

Tradename	HA concentration
Juvederm Ultra	24 mg/ml
Juvederm Ultra Plus	24 mg/ml
Juvederm Ultra XC	24 mg/ml
Juvederm Ultra Plus XC	24 mg/ml
Juvederm Voluma	20 mg/ml
Restylane	20 mg/ml
Restylane Perlane	20 mg/ml
Restylane SubQ	20 mg/ml
Restylane Vital	20 mg/ml
Esthelis Soft	20 mg/ml
Esthelis Basic	22.5 mg/ml
Foterlis Extra	25.5 mg/ml
Modelis Shape	26 mg/ml

รื้อรอย แต่อาจมีหลายปัญหาของผิวหนัง ก็อาจจำเป็นต้องให้การรักษาแบบผสมผสานหลายเทคนิคพร้อมกัน ขึ้นกับปัญหาของผู้ป่วย⁽³⁷⁾ หลักการในการเลือกวิธีการรักษานั้นประกอบด้วย

1. การเปลี่ยนแปลงของผิวหนังที่ต้องการการรักษา อายุของผู้ป่วย และอาการ รวมถึงโรคประจำตัว และสภาวะสุขภาพ

2. ผู้ป่วยมีความเข้าใจว่าการรักษาจะทำให้เกิดอะไรได้บ้าง เพื่อให้มีความคาดหวังที่เป็นจริง และรับทราบผลการรักษา และผลข้างเคียง

3. ประสบการณ์ของแพทย์ผู้ทำการรักษา

ถึงแม้ว่าการเสื่อมสภาพของผิวหนังเป็นสิ่งที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ แต่จะชะลอลงได้อย่างไร และจะคืนสภาพผิวให้ดีเหมือนหนุ่มสาวได้อย่างไรจึงเป็นแรงผลักดันให้เกิดการพัฒนาอย่างมากมายในด้านของการคืนความอ่อนเยาว์ของผิว (rejuvenation) โดย

ความรู้พื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมสภาพของผิวหนังนั้นจะเป็นพื้นฐานให้มองหาวิธีการชะลอความเสื่อมที่จะเกิดขึ้นและคืนสู่ความอ่อนเยาว์ได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยไม่สิ้นเปลืองในการรักษาล้างสำคัญในทุกครั้งที่แพทย์ให้คำปรึกษาในการชะลอวัยของผิวหนัง คือ การให้ความรู้เกี่ยวกับการป้องกันแสงแดด และการใช้กรดวิตามินเอซึ่งมีรายงานยืนยันในการลดริ้วรอยเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยได้จริง นอกจากนี้การปรากฏของความชราไม่ได้เกิดจากผิวหนังแต่เพียงอย่างเดียว ควรให้คำแนะนำในการดูแลสุขภาพในด้านอื่นเป็นองค์รวม การทานอาหารที่ถูกสัดส่วนและมีประโยชน์ การลดความเครียด การออกกำลังกายและคิดบวก จะมีส่วนช่วยผู้ป่วยได้ทั้งร่างกายและจิตใจ ทำให้สุขภาพผิวดีจากภายใน จึงเป็นการชะลอวัยอย่างแท้จริง

เอกสารอ้างอิง

1. Dierickx CC, Anderson RR. Visible light treatment of photoaging. *Dermatol Ther* 2005;18(3):191-208.
2. Patriota RC, Rodrigues CJ, Cuce LC. Intense pulsed light in photoaging: a clinical, histopathological and immunohistochemical evaluation. *An Bras Dermatol* 2011;86(6):1129-33.
3. Lee MW. Combination 532-nm and 1064-nm lasers for noninvasive skin rejuvenation and toning. *Arch Dermatol* 2003;139(10):1265-76.
4. Weiss RA, Gold M, Bene N, et al. Prospective clinical evaluation of 1440-nm laser delivered by microarray for treatment of photoaging and scars. *J Drugs Dermatol* 2006;5(8):740-4.
5. Luebberding S, Alexiades-Armenakas MR. Fractional, nonablative Q-switched 1,064-nm neodymium YAG laser to rejuvenate photoaged skin: a pilot case series. *J Drugs Dermatol* 2012;11(11):1300-4.
6. Bogdan Allemann I, Kaufman J. Fractional photothermolysis: an update. *Lasers Med Sci* 2010;25(1):137-44.
7. Tse Y. Choosing the correct peel for the appropriate patient. In: Rubin M, ed. *Chemical Peels*. 1 ed. Philadelphia, USA: Elsevier Inc.; 2006:13-9.
8. Goldberg D, Metzler C. Skin resurfacing utilizing a low-fluence Nd:YAG laser. *J Cutan Laser Ther* 1999;1(1):23-7.
9. Rahman Z, Alam M, Dover JS. Fractional laser treatment for pigmentation and texture improvement. *Skin Therapy Lett* 2006;11(9):7-11.
10. Stratigos AD, J. Overview of lasers and their properties. *Dermatol Therapy* 2000;13(1):2-16.
11. Hantash BM, Mahmood MB. Fractional photothermolysis: a novel aesthetic laser surgery modality. *Dermatol Surg* 2007;33(5):525-34.
12. Cavallini M, Cirillo P, Fundaro SP, et al. Safety of botulinum toxin A in aesthetic treatments: a systematic review of clinical studies. *Dermatol Surg* 2014;40(5):525-36.
13. Carruthers J, Carruthers A. Botulinum toxin in facial rejuvenation: an update. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37(4):571-82, ix.
14. Tanzi E AT. Nonsurgical tissue tightening. In: Kaminer M AK, Dover J, Rohrer T, Zachary C., ed. *Atlas of Cosmetic Surgery*. Philadelphia: Elsevier Limited; 2009:211.
15. !!! INVALID CITATION !!! 44.
16. el-Domyati M, el-Ammawi TS, Medhat W, et al. Radiofrequency facial rejuvenation: evidence-based effect. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(3):524-35.
17. Tanaka Y. Long-term three-dimensional volumetric assessment of skin tightening using a sharply tapered non-insulated microneedle radiofrequency applicator with novel fractionated pulse mode in asians. *Lasers Surg Med* 2015;47(8):626-33.
18. Lee HJ, Seo SR, Yoon MS, Song JY, Lee EY, Lee SE. Microneedle fractional radiofrequency increases epidermal hyaluronan and reverses age-related epidermal dysfunction. *Lasers Surg Med* 2015.
19. Alster TS, Tanzi E. Improvement of neck and cheek laxity with a nonablative radiofrequency device: a lifting experience. *Dermatol Surg* 2004;30(4):503-7, discussion 507.
20. Ruiz-Esparza J, Gomez JB. The medical face lift: a noninvasive, nonsurgical approach to tissue tightening in facial skin using nonablative radiofrequency. *Dermatol Surg* 2003;29(4):325-32, discussion 332.
21. !!! INVALID CITATION !!! 57-59.
22. !!! INVALID CITATION !!! 47-49.
23. Hsu TS, Kaminer MS. The use of nonablative radiofrequency technology to tighten the lower face and neck.

- Semin Cutan Med Surg 2003;22(2):115-23.
24. Hughes P. Re: Improvement of neck and cheek laxity with a nonablative radiofrequency device: a lifting experience. *Dermatol Surg* 2004;30(11):1430.
 25. Dierickx CC. The role of deep heating for noninvasive skin rejuvenation. *Lasers Surg Med* 2006;38(9):799-807.
 26. Fisher GH, Jacobson LG, Bernstein LJ, Kim KH, Geronemus RG. Nonablative radiofrequency treatment of facial laxity. *Dermatol Surg* 2005;31(9 Pt 2):1237-41, discussion 1241.
 27. Finzi E, Spangler A. Multipass vector (mpave) technique with nonablative radiofrequency to treat facial and neck laxity. *Dermatol Surg* 2005;31(8 Pt 1):916-22.
 28. !!! INVALID CITATION !!! 51-53.
 29. White WM, Makin IR, Barthe PG, Slayton MH, Gliklich RE. Selective creation of thermal injury zones in the superficial musculoaponeurotic system using intense ultrasound therapy: a new target for noninvasive facial rejuvenation. *Arch Facial Plast Surg* 2007;9(1):22-9.
 30. Gliklich RE, White WM, Slayton MH, Barthe PG, Makin IR. Clinical pilot study of intense ultrasound therapy to deep dermal facial skin and subcutaneous tissues. *Arch Facial Plast Surg* 2007;9(2):88-95.
 31. White LEK, N. Treatment of neck laxity with therapeutic ultrasound. In: Alam MP, M., ed. *Body Rejuvenation. Vol 1.* New York: Springer Science+Business Media LLC; 2010:18.
 32. Alam M, White LE, Martin N, Witherspoon J, Yoo S, West DP. Ultrasound tightening of facial and neck skin: a rater-blinded prospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(2):262-9.
 33. !!! INVALID CITATION !!! 54.
 34. Bass LS. Injectable Filler Techniques for Facial Rejuvenation, Volumization, and Augmentation. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2015;23(4):479-88.
 35. Farkas JP, Pessa JE, Hubbard B, Rohrich RJ. The science and theory behind facial aging. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2013;1(1).
 36. Jones D, Murphy DK. Volumizing hyaluronic acid filler for midface volume deficit: 2-year results from a pivotal single-blind randomized controlled study. *Dermatol Surg* 2013;39(11):1602-12.
 37. Glogau R. Photoaging and aging skin. In: DS R, ed. *Photoaging.* New York: Merceel Dekker Inc.; 2004:65-72.

การใส่ท่อช่วยหายใจฉุกเฉินโดยวิธีการเหนี่ยวนำการสลบ และใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (rapid sequence induction, RSI) ในผู้ป่วยฉุกเฉินทางอายุรกรรม

ครองวงศ์ มุสิกถาวร

สาขาวิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การใส่ท่อช่วยหายใจแบบเร่งด่วนในผู้ป่วยฉุกเฉินทางอายุรกรรมเป็นสิ่งที่อายุรแพทย์ทุกคนเคยพบเจอมาอยู่บ่อยครั้ง และเป็นเหตุการณ์เร่งด่วนที่ใช้ช่วยชีวิตผู้ป่วยบ่อยที่สุดเหตุการณ์หนึ่ง ผู้ป่วยฉุกเฉินทางอายุรกรรมหลายภาวะที่มีพยาธิสภาพรุนแรงที่เกิดขึ้นกับหัวใจ ปอด ระบบประสาท หรือระบบเมตาบอลิซึม เช่น ภาวะ metabolic acidosis มักต้องการการใส่ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจเพื่อประคับประคองชีวิตและรักษาสาเหตุของโรคที่เกิดขึ้นนั้นๆ ตามข้อบ่งชี้ซึ่งมี ดังนี้

1. Maintenance of airway patency ในผู้ป่วยที่มีภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบน หรือมี secretion ในทางเดินหายใจมากและไม่สามารถกำจัดออกได้ด้วยตัวเอง หรือมีอาการซีมมากจนไม่สามารถมี muscle tone เพียงพอที่จะประคองลิ้นไม่ให้ตกมาอุดทางเดินหายใจ
2. Assist oxygenation/ventilation ผู้ป่วยไม่สามารถแลกเปลี่ยนออกซิเจนหรือขับคาร์บอนไดออกไซด์ได้อย่างเพียงพอ ซึ่งมักพบในผู้ป่วยฉุกเฉินโรคปอด หัวใจ หรือโรคระบบประสาทและกล้ามเนื้อ
3. Protection from aspiration ในผู้ป่วยที่ไม่มี airway protective reflex เพียงพอที่จะป้องกัน aspiration เช่น ในผู้ป่วยหมดสติ
4. Decrease work of breathing ในกรณีที่มี high metabolic demand เช่น ในภาวะ severe metabolic acidosis หรือ septic shock เป็นต้น

5. Anticipated clinical course or deterioration เช่น การใส่ท่อช่วยหายใจเพื่อป้องกันการแย่งของอาการจากการคาดการณ์เหตุการณ์ไปข้างหน้า เช่น ในผู้ป่วยถูกงู neurotoxin กัดและเริ่มมีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อเล็กแล้ว เป็นต้น

ทั้งนี้ต้องประเมินความคืบหน้าที่ต้องแลกมาด้วยผลข้างเคียงต่างๆ เช่น ventilator-associated pneumonia, subglottic stenosis และทางเลือกอื่นๆของการช่วยหายใจ เช่น การใช้ noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) ตามข้อบ่งชี้และข้อห้ามของแต่ละสภาวะ

การใส่ท่อช่วยหายใจฉุกเฉินโดยวิธีการเหนี่ยวนำการสลบและใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (rapid sequence induction, RSI)

ในยุคสมัยปัจจุบัน RSI เป็นที่ยอมรับกันในวงการแพทย์เวชศาสตร์ฉุกเฉินหรือแพทย์เวชบำบัดวิกฤตแล้วว่า เป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับการใส่ท่อช่วยหายใจฉุกเฉิน เนื่องจากมีอัตราการประสบความสำเร็จในการใส่ท่อช่วยหายใจครั้งแรกสูง (high success rate of first-attempt intubation)^(1,2) และมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะ airway trauma น้อยกว่าการใส่โดยไม่ใช้วิธี RSI⁽³⁻⁵⁾ นอกจากนี้ RSI ยังเป็น back-up intubation technique เพื่อให้การใส่ท่อช่วยหายใจเป็นผลสำเร็จในครั้งต่อไป โดยที่ครั้งแรกไม่ได้ใช้ยา (awake intubation) หรือใช้แค่ sedation (sedation without paralysis)⁽⁶⁾

ระหว่างขั้นตอนการทำ RSI จะทำให้ปอดของผู้ป่วยมีความเข้มข้นของออกซิเจนสูงที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ แล้วจึงทำให้ผู้ป่วยหลับไม่รู้สีกตัวโดยยาเหนี่ยวนำการสลบตามด้วยการหย่อนกล้ามเนื้อด้วยยา เพื่ออำนวยความสะดวกในการใส่ท่อช่วยหายใจ ไม่ให้ผู้ป่วยเกิดแรงต้านทาน และช่วยไม่ให้เกิด laryn-

gospasm โดยใช้เวลาอย่างรวดเร็วในการใส่

ข้อห้ามสมบูรณ์ (absolute contraindication) ของการทำ RSI มีอยู่ข้อเดียว คือ ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ unconscious และ apnea ในกรณีเช่นนี้เราจะต้องใส่ท่อช่วยหายใจทันทีโดยที่ไม่มีการให้ยาหรือกระบวนการต่างๆ เราเรียกสภาวะเช่นนี้ว่า crash airway อย่างไรก็ตามการประเมินผู้ป่วยอื่นๆที่ไม่ได้อยู่ในภาวะ crash airway เมื่อต้องการทำ RSI จะต้องมึหลักการประเมินก่อนการทำหัตถการและมีความชำนาญในขั้นตอนต่างๆอย่างถูกต้อง รวมถึงการเลือกใช้ยานำสลบและยาหย่อนกล้ามเนื้อที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

ประเด็นสำคัญที่ต้องคำนึงถึงเสมอก่อนจะเริ่มการทำ RSI คือ

1. ประสิทธิภาพการทำหัตถการนี้ของแพทย์ผู้ช่วยเหลือผู้ป่วย
2. การคาดการณ์ล่วงหน้าถึงภาวะใส่ท่อช่วยหายใจยาก (difficult-to-intubate situation)
3. การมีแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์เป็นผู้คอยช่วยเหลือ หากใส่ไม่สำเร็จ
4. Airway adjuncts เช่น video-assisted laryngoscope, fiberoptic intubation และความชำนาญในการใช้อุปกรณ์

ถ้าแพทย์ผู้ช่วยเหลือตระหนักว่าตนเองไม่มีประสบการณ์มากพอ หรือคาดการณ์ได้ถึงภาวะที่การใส่ท่อช่วยหายใจยาก ในกรณีเช่นนี้ไม่แนะนำให้ทำ RSI เพียงลำพัง รวมถึงอาจพิจารณาไม่ให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อแก่ผู้ป่วย เนื่องจากถ้าเกิดสถานการณ์ใส่ท่อไม่ได้ ผู้ป่วยจะไม่หายใจหลังได้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ จะทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ จากภาวะ hypoxia และ hypoventilation กรณีดังกล่าวควรใช้เพียงแค่นำการสลบที่เหมาะสมและด้วยขนาดยาที่เพียงพอให้หลับลึกก่อนใส่ท่อเท่านั้น แม้ว่า condition ของ

การใส่ท่ออาจจะไม่สมบูรณ์แบบเหมือนตอนใช้ paralytic agents ด้วย (ผู้ป่วยอาจยังมี protective gag reflex, vocal cord spasm หรือแรงต้านจากผู้ป่วยได้) ไม่แนะนำให้ทำ awake intubation โดยไม่ใช้ sedation ในผู้ป่วยฉุกเฉินที่ไม่อยู่ในสภาวะ crash airway ยกเว้นในรายที่คาดว่าจะมี extremely-difficult airway สืบเนื่องจากผู้ป่วยภาวะฉุกเฉินมักไม่ให้ความร่วมมือและมีปฏิกิริยาต่อต้านมาก ส่งผลให้มีอุบัติการณ์การเกิดผลแทรกซ้อนได้สูงร้อยละ 10-20 โดยมากเกิดจาก airway/dental/soft tissue trauma (ถึงแม้จะใช้ awake fiberoptic intubation ก็ตาม) แม้ในกรณีที่แพทย์ผู้รักษาจำเป็นต้องทำ awake intubation จริงๆ ด้วยเหตุผลใดๆก็ตาม แม้กระทั่งในรายที่คาดว่าจะมี difficult airway อย่างน้อยควรต้องใช้ยาชาเฉพาะที่ เช่น lidocaine spray เพื่อจะ anesthetize vocal cord เพื่อป้องกันการไอ ชัยอน และ reflex laryngospasm และควรต้องให้ light sedation เช่น ketamine ในขนาด 0.25-0.3 มก./กก. ร่วมด้วย

ไม่แนะนำให้ใช้ยาฉีดเข้าหลอดเลือด diazepam เป็น induction agent ก่อนการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยฉุกเฉิน เนื่องจาก onset of action ใช้เวลานาน (4-5 นาที) ซึ่งอาจนานเกินไปสำหรับผู้ป่วยฉุกเฉินที่

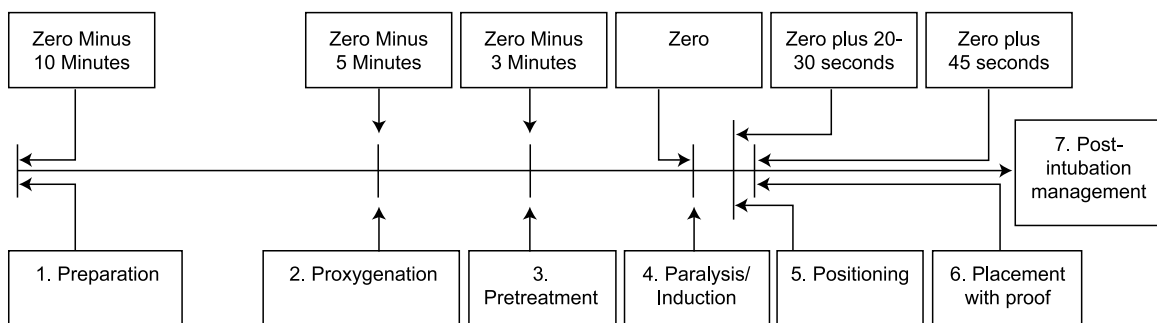
ต้องการการใส่ท่อช่วยหายใจ และในผู้ป่วยบางสภาวะ อาจทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำได้บ่อย (ดังจะกล่าวต่อไป)

ขั้นตอนและวิธีการในการทำ RSI

มีขั้นตอนทั้งหมด 7 ขั้นตอน สรุปได้เป็นแผนภาพดัง รูปที่ 1

1. Preparation การเตรียมพร้อม ก่อนเริ่มกระบวนการ RSI จะต้องเตรียมเครื่องมืออุปกรณ์ต่างๆ ในการใส่ท่อช่วยหายใจ suction ยาต่างๆ laryngoscope adjunct airway ต่างๆ เช่น video-assisted laryngoscope หรือ laryngeal mask airway, capnography (end tidal CO₂ monitoring) รวมไปถึงการประเมิน difficult airway โดยวิธีประเมินต่างๆ เช่น Mallampati classification, 3-3-2 rule of difficult airway และ L-E-M-O-N รวมถึงที่สำคัญมาก คือ ทีมผู้ช่วยเหลือและผู้ชำนาญและมีประสบการณ์มากกว่า ในกรณีที่ประสบปัญหาเผชิญกับ difficult airway ขึ้นมา

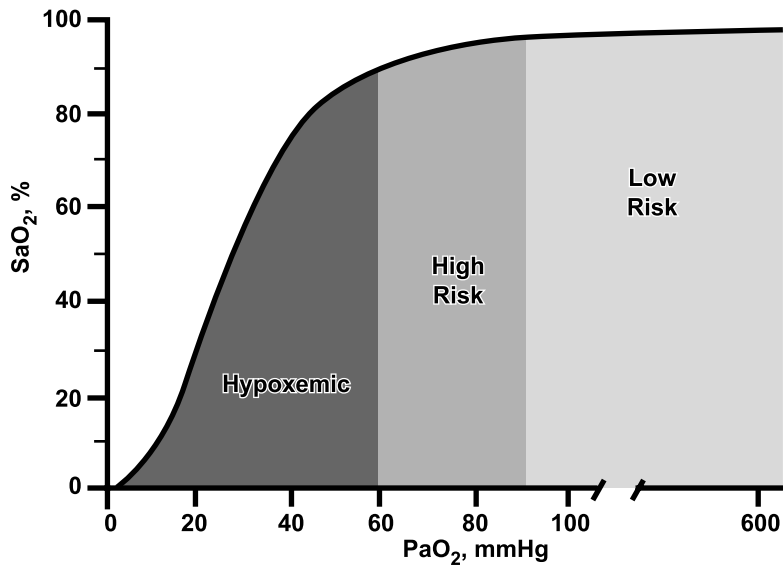
2. Preoxygenation จุดประสงค์เพื่อป้องกันการเกิด oxygen desaturation จนเกิดวิกฤต เมื่อผู้ป่วยเกิด hypoventilation หลังการให้ sedation และกระทั่งหยุดหายใจเมื่อให้ paralytic drugs แก่



รูปที่ 1. แสดงขั้นตอนในการทำ rapid sequence induction

ผู้ป่วย ซึ่งมักเริ่มเกิดขึ้นภายใน 60 วินาทีหลังให้ยา โดยหลักการ preoxygenation เราจะทำให้ oxygen saturation (SaO₂) ของผู้ป่วยใกล้เคียงร้อยละ 100 มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ และจะ saturate ปอดและเลือดด้วยออกซิเจนแทนที่ไนโตรเจนให้มากที่สุด ถ้า SaO₂ ของผู้ป่วยลดลงไปถึงร้อยละ 70 ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงต่อ arrhythmia, brain damage หรือกระทั่งเสียชีวิต ในผู้ป่วยส่วนมากการทำ preoxygenation ก่อนให้ induction/muscle relaxant กระทำได้โดยใช้ tight-fitting reservoir facemask with 10-15 ล./นาที oxygen flow โดยหายใจด้วย tidal volume ปกติ เป็นเวลาอย่างน้อย 3 นาที หรือถ้าผู้ป่วยสามารถให้ความร่วมมืออย่างมาก เราสามารถให้ผู้ป่วยหายใจด้วย vital capacity (maximal exhalation and inhalation) 8 breaths ก็เพียงพอ (แต่เป็นสถานการณ์ที่เกิดได้ยากในผู้ป่วยฉุกเฉิน เนื่องจากอาการป่วยมักรุนแรงและผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือ) การจัดทำของผู้ป่วยในช่วง preoxygenation ควรอยู่ในลักษณะศีรษะสูง 20 องศา

ในกรณีผู้ป่วยที่ไม่สามารถรองรับร่างกายส่วนบนได้ เช่น อยู่บน spinal board ควรจัดให้อยู่ในที่ reverse trendelenberg (จัดให้ศีรษะสูงกว่าเท้าประมาณ 30 องศา) ในท่าทางนี้จะทำให้การเกิด oxygen desaturation ใช้เวลานานกว่า หลังให้ induction/muscle relaxant ผ่านไป 1 นาทีแรกจนผู้ป่วยเริ่มมี apnea แล้ว พบว่าในระยะนี้ ผู้ป่วยที่มี SaO₂ สูง (>ร้อยละ 95) มักไม่จำเป็นต้องให้ manual bag-mask positive pressure ventilation แก่ผู้ป่วย เพียงแค่ครอบ reservoir facemask ไว้ก็พอ เนื่องจาก apneic oxygenation ยังเพียงพอที่จะ maintain oxygenation ไว้ได้ในช่วงเวลานั้นๆ แต่สำหรับในผู้ป่วยที่ยังมี low SaO₂ แม้ในช่วง preoxygenation ผู้ป่วยเหล่านี้ไม่สามารถทนต่อ apnea ได้ แม้ในเวลาสั้นๆ เรามีความจำเป็นต้องให้ manual bag-mask positive pressure ventilation แก่ผู้ป่วยเหล่านี้ในช่วง apnea ก่อนใส่ท่อช่วยหายใจ (ดูรูปที่ 2 และตารางที่ 1)⁽⁸⁾



รูปที่ 2. แสดงความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการมีภาวะพร่องออกซิเจนรุนแรงแบ่งแยกตาม oxygen saturation (SaO₂) ของผู้ป่วย⁽⁸⁾

ตารางที่ 1. แสดงวิธีการ preoxygenation ที่เหมาะสมทั้งก่อนและระหว่างการให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อในผู้ป่วยความเสี่ยงต่างๆ⁽⁸⁾

Risk category, based on pulse oximetry while receiving high-flow oxygen	Preoxygenation period (3 minutes)	Onset of muscle relaxation (~60 seconds)
Low risk, SpO ₂ 96%–100%	Nonrebreather mask with maximal oxygen flow rate	Nonrebreather mask and nasal oxygen at 15 L/min
High risk, SpO ₂ 91%–95%	Nonrebreather mask or CPAP or bag-valve-mask device with PEEP	Nonrebreather mask, CPAP, or bag-valve-mask device with PEEP and nasal oxygen at 15 L/min
Hypoxemic, SpO ₂ 90% or less	CPAP or bag-valve-mask device with PEEP	CPAP or bag-valve-mask device with PEEP and nasal oxygen at 15 L/min

CPAP: continuous positive airway pressure, PEEP: positive end-expiratory pressure, SPO₂: peripheral capillary oxygen saturation

ในผู้ป่วยบางราย ซึ่งไม่ให้ความร่วมมือหรือไม่อยู่นิ่งพอที่จะทำ preoxygenation ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เช่น มี agitation/confusion มาก ผุดลุกผุดนั่ง หรือพยายามถอดหน้ากากออกซิเจนออกตลอดเวลา ถ้าเราทำ RSI แบบปกติ คือ ให้ sedation กับ muscle relaxant ไปพร้อมกัน ผู้ป่วยจะหลับพร้อมกับหยุดหายใจจากฤทธิ์ของ muscle relaxant ทั้งๆที่ SaO₂ ยังไม่ดีเท่าที่ควร จึงมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอันตรายจาก severe hypoxia ได้ กรณีเช่นนี้เราจะใช้เทคนิคที่เรียกว่า delayed sequence induction (DSI) กล่าวคือ เราจะแยกการให้ sedation กับ muscle relaxant ออกจากกัน ไม่ให้ในเวลาเดียวกัน การให้ sedation ก่อนจะทำให้ผู้ป่วยหลับและนิ่งเพียงพอที่จะทำ preoxygenation หรือประเมินภาวะ difficult airway ได้ sedating agent ที่นิยมใช้ในการทำ DSI คือ ketamine เนื่องจากไม่ค่อยมีผลกดการหายใจในขนาดเริ่มต้นที่ 0.3 มก./กก. และ titrate จนผู้ป่วยนิ่งพอที่จะประเมิน difficult airway และทำ preoxygenation ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และถ้า preoxygenation จน SaO₂ ดีตามที่ควรจะเป็นแล้ว ค่อย

ให้ยาต่อจนถึง full dose ของ ketamine (1.0-1.2 มก./กก.) แล้วจึงค่อยให้ muscle relaxant ตามหลังเพื่ออำนวยความสะดวกช่วยเหลือต่อไป การให้ preoxygenation ระหว่างที่ muscle relaxant ออกฤทธิ์ให้ใช้การประเมินวิธีช่วยเหลือใจดังเช่นตารางที่ 1 เช่นเดียวกัน

3. Pretreatment เป็นยาซึ่งเป็นทางเลือก (ไม่จำเป็นต้องให้ในผู้ป่วยทุกราย พิจารณาเป็นรายๆ ไป) ซึ่งอาจมีข้อดีในการป้องกันการเกิด reflex sympathetic response ระหว่างการใส่ท่อช่วยหายใจ การตอบสนองนี้เกิดขึ้นได้แม้จะให้ paralytic drug แก่ผู้ป่วย ซึ่งอาจส่งผลเสียแก่ผู้ป่วยในหลายๆภาวะ เช่น ผู้ป่วยโรคหัวใจ หรือผู้ป่วยที่มีหรือเสี่ยงต่อภาวะ increase intracranial pressure โดยระยะเวลาการให้ pretreatment จะใกล้เคียงกับช่วงเวลาการให้ preoxygenation คือ ก่อนให้ sedating/paralytic drugs ประมาณ 3-5 นาที ในรายละเอียดดังจะกล่าวต่อไป

4. Induction/paralytic drugs ดังจะกล่าวต่อไป

5. Positioning การจัดทำผู้ป่วยให้เหมาะสม

ที่สุด เมื่อจะใส่ท่อช่วยหายใจ

6. Placement with proof การใส่ท่อและการยืนยันตำแหน่งท่อว่าอยู่ในหลอดลม ในสถานที่ที่มีอุปกรณ์พร้อมแนะนำให้ใช้วิธีที่เชื่อถือได้ในการยืนยันตำแหน่งท่อว่าอยู่ในหลอดลม คือ การใช้ end-tidal carbon dioxide detector (waveform or non-waveform capnography) เนื่องจากการฟัง auscultation of chest and epigastrium, visualization of thoracic movement หรือ fogging in the tube อาจไม่เพียงพอที่จะใช้ยืนยันตำแหน่งท่อช่วยหายใจ

7. Post-intubation care การดูแลภายหลังการใส่ท่อช่วยหายใจแล้ว

การเลือกใช้ induction/paralytic drugs

ยาในอุดมคติสำหรับการทำ RSI ควรมีคุณสมบัติดังนี้

1. ควรเหนี่ยวนำการสลบและการหย่อนกล้ามเนื้ออย่างรวดเร็วเพียงพอสำหรับการใส่ท่อช่วยหายใจเพียงครั้งเดียวเมื่อให้ยา
2. มี analgesic property
3. หมดฤทธิ์อย่างรวดเร็วและมี amnesic effect
4. ไม่ส่งผลต่อ cerebral perfusion pressure หรือ cardiovascular hemodynamics
5. ไม่มีผลข้างเคียงอื่นๆ

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันไม่มียาชนิดหนึ่งชนิดใดที่มีคุณสมบัติดังที่ต้องการอย่างครบถ้วนสมบูรณ์ทั้งหมด การเลือกใช้ยาเหนี่ยวนำการสลบและการหย่อนกล้ามเนื้อเนื้อจำเป็นต้องพิจารณาข้อดีข้อเสียสำหรับทุกๆ มิติของผู้ป่วยอย่างรอบคอบ

การเลือกใช้ sedation ก่อนการใส่ท่อช่วย

หายใจในผู้ป่วยฉุกเฉินทางอายุรกรรม

ผู้ป่วยฉุกเฉินทางอายุรกรรมมักมีภาวะรุนแรงที่เกิดกับระบบต่างๆ จนถึงกับต้องใส่ท่อช่วยหายใจเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วยอยู่เสมอ ภาวะที่พบได้บ่อยมีดังนี้

ผู้ป่วย sepsis/septic shock

ผู้ป่วย sepsis/septic shock มักจำเป็นต้องได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจเนื่องจาก 1) ภาวะ acidosis ทำให้ผู้ป่วยหอบมาก 2) ผู้ป่วยมีภาวะซึมมากจาก septic encephalopathy หรือ poor cerebral perfusion จนไม่สามารถ maintain airway patency หรือป้องกันการ aspiration ด้วยตัวเองได้ 3) ผู้ป่วยอาจมีพยาธิสภาพของโรคติดเชื้อโดยตรงที่เกิดกับปอด เช่น severe pneumonia หรือ indirect lung injury จนเกิดภาวะ adult respiratory distress syndrome (ARDS) ผู้ป่วยเหล่านี้มักมีปัญหา volume depletion และเสี่ยงต่อ vasodilatory hemodynamic compromise อยู่แล้ว แม้ในช่วงแรก blood pressure ยังปกติอยู่ก็ตาม ทั้งนี้เพราะได้รับ counterbalance จากกลไกตอบสนองของร่างกายที่หลั่ง catecholamine ออกมาในภาวะ sepsis ทั้งการใส่ท่อช่วยหายใจและการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวก จะทำให้ intrathoracic pressure เป็นบวก ส่งผลให้ลด venous return ยิ่งขึ้นไปอีก ซึ่งทำให้ sedation ที่ลด vascular tone และ preload เช่น propofol และ midazolam ไม่เป็นที่นิยมที่จะใช้ในกรณีดังกล่าว แม้ว่าจะเป็นยาที่ออกฤทธิ์เร็ว (<1 นาที) และหมดฤทธิ์เร็วก็ตาม เนื่องจากในทางทฤษฎีจะก่อให้เกิดความดันโลหิตต่ำหลังจากให้ยาได้มาก เช่น midazolam อาจทำให้ความดันลดลงได้ถึงร้อยละ 10 ในขณะที่ propofol ทำให้ mean arterial pressure ต่ำลงโดยเฉลี่ย 10 มม.ปรอท และยังมีการศึกษาใน

ลัทธิว่า การให้ propofol อาจเพิ่มอัตราการตายในหนูที่ทำให้เกิด septic shock ด้วย⁽⁷⁾

ดังนั้นยาที่มีผลต่อ hemodynamic น้อยกว่า เช่น etomidate และ ketamine จึงเป็นที่นิยมมากกว่า อย่างไรก็ตาม etomidate แม้ว่าจะมีข้อเด่น เพราะมีผลต่อ cardiovascular hemodynamics น้อยมาก (blood pressure, pulse, cardiac index, stroke volume) แต่กลับมีข้อควรระวังในการใช้มากกว่า เนื่องจาก etomidate สามารถยับยั้งการทำงานของ 11-beta-hydroxylase ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน 11-deoxycortisol เป็น cortisol ทำให้เกิดภาวะ adrenal insufficiency ได้ชั่วคราว (ประมาณ 12 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา) มีการศึกษาว่าราวร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่ได้รับ etomidate จะเกิด adrenal insufficiency ขึ้นมา⁽⁹⁻¹¹⁾ จนกระทั่งผล post hoc analysis ของการศึกษา CORTICUS trial⁽¹²⁾ พบว่าผู้ป่วย sepsis/septic shock ที่ได้ etomidate มีอัตราการตายมากขึ้น จึงมีผู้ทำการศึกษากันอย่างกว้างขวางว่าด้วยทฤษฎีการเกิด adrenal insufficiency นี้ จะส่งผลต่ออัตราการตายที่มากขึ้นในภาวะ sepsis/septic shock จริงหรือไม่ อย่างไรก็ตาม ผลออกมาในหลายการศึกษาพบว่า การใช้ etomidate ในการใส่ท่อช่วยหายใจไม่ได้เพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วย sepsis/septic shock แต่อย่างใด แต่มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ meningococcal sepsis พบว่ากลุ่มที่ให้ etomidate มีอัตราการตายสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่ขึ้นอยู่กับการได้รับ steroid⁽¹³⁾

อย่างไรก็ตาม ในกรณีที่มีการให้ etomidate แก่ผู้ป่วยไปแล้ว แล้วมาพบภายหลังว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำที่ refractory ต่อ fluid และ vasopressor ซึ่งคาดว่าจะจะเป็นผลมาจากภาวะ adrenal insufficiency จาก etomidate แนะนำให้ฉีด hydrocortisone 100 มก. ทางหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียว

(เนื่องจากฤทธิ์การกด adrenal axis ของมันจะอยู่ไม่เกิน 12 ชั่วโมง) อย่างไรก็ตามแนวปฏิบัติที่จะให้ prophylactic glucocorticoid ร่วมกับ etomidate ไปด้วยกัน ไม่ได้ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับการให้ etomidate อย่างเดียว⁽¹⁰⁾

ส่วนยาที่แนะนำให้ใช้มากกว่า คือ ketamine ยาตัวนี้มีคุณสมบัติออกฤทธิ์ต้าน excitatory N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA) เป็นหลัก และยังออกฤทธิ์ต่อ opioid และ muscarinic receptors อีกด้วย ทำให้มีผล sedative, hypnotic, analgesic, bronchodilator and cardiac stimulatory effects เพิ่มอัตราการเต้นหัวใจ

Ketamine อาจเพิ่ม myocardial oxygen demand เพิ่มอัตราการเต้นหัวใจ และความดันเลือด ซึ่งในบางคุณสมบัติอาจเป็นผลดีในภาวะ sepsis/septic shock แต่ในทางตรงกันข้าม อาจต้องใช้ความระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยโรคหัวใจ ผู้เชี่ยวชาญบางท่านอาจใช้ ketamine กับ propofol/midazolam ในขนาดยาแต่ละตัวที่เหมาะสม เป็นตัวถ่วงความสมดุลในฤทธิ์ที่ตรงกันข้ามของยาทั้งสอง ในการ sedation ผู้ป่วย sepsis บางรายที่มีปัญหาเรื่อง coronary heart diseases ร่วมด้วย

อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่เป็น randomized controlled trial เปรียบเทียบ ketamine และ etomidate ในการทำ RSI ในผู้ป่วยวิกฤตทั่วไป ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มทั้งสอง ในแง่อัตราการตาย รวมถึง subgroup ผู้ป่วยที่เป็น septic shock ด้วย ถึงกระนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ไม่ได้อยู่ในภาวะ septic shock⁽¹⁴⁾

โดยสรุปด้วยหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีในขณะนี้ ยังไม่มีข้อห้ามเด็ดขาดการให้ etomidate ในผู้ป่วย sepsis/septic shock เพียงแนะนำว่าให้ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษหากจะใช้ etomidate ใน

ผู้ป่วยดังกล่าว และเมื่อเรามียาที่เป็นตัวเลือกอื่นๆ ควรเลือกใช้ยาตัวอื่นก่อน เช่น ketamine ถ้าไม่มีข้อห้าม

ส่วนเรื่องของ paralytic agent ให้พิจารณาเหมือนกับข้อบ่งชี้ทั่วไปของยาคลายกล้ามเนื้อ ควรระวังปัญหา hyperkalemia จากภาวะไตวายที่อาจเกิดร่วมด้วยใน septic shock โดยตรวจก่อนว่าไม่มี hyperkalemia ก่อนจะให้ succinylcholine

ผู้ป่วยโรคทางสมอง เช่น ischemic stroke/ intracerebral hemorrhage/traumatic brain injury

ผู้ป่วยเหล่านี้มักถูกพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจเนื่องจากภาวะความรู้สึกตัวลดลงจากการที่สมองเสียหายที่ไปจากการขาดเลือด เลือดออก หรือมีภาวะความดันในสมองเพิ่มขึ้นจาก brain herniation และเพื่อป้องกันการ aspiration ลง trachea และ provide oxygenation/ventilation แก่ผู้ป่วย ผู้ป่วยสภาวะเหล่านี้มักมีแรงต้านสูง มีการไม่อยู่นิ่ง ไอ และอาเจียน ทำให้ใส่ท่อช่วยหายใจยากและมีโอกาสเกิด trauma ใน oropharynx หรือ ต่อ dental structure ได้มากและยังอาจเกิดปัญหา reflex response ที่เกิดจากการใส่ท่อช่วยหายใจ อาจทำให้ภาวะความดันในสมองเพิ่มขึ้นอีกถ้าไม่มีการใช้ยาที่เหมาะสมช่วย

ยานำสลบที่ควรเลือกใช้ คือ thiopental เนื่องจากสามารถลดความดันในสมอง และ cerebral metabolic rate ได้ อย่างไรก็ตาม midazolam กับ propofol ก็สามารถเลือกใช้ได้ แม้ผลการลดความดันเลือดในสมองจะไม่ชัดเจนเท่า thiopental^(15,16) อย่างไรก็ตามยาที่กล่าวมาข้างต้นมีผลข้างเคียง คือ ความดันโลหิตต่ำ ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมีปัญหาความดันต่ำหรือเสี่ยงต่อความดันโลหิตต่ำซึ่ง

ส่งผลเสียต่อ cerebral perfusion ควรใช้ etomidate เนื่องจากมีผลกระทบต่อ cardiovascular effect น้อย ในทางทฤษฎีที่เคยเชื่อกันว่า ketamine อาจส่งผลเพิ่มความดันเลือดในสมอง แต่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ในระยะหลัง พบว่าไม่ได้เพิ่มความดันเลือดในสมอง หรือส่งผลเสียต่อผลลัพธ์ของผู้ป่วยดังกล่าวแต่อย่างใด⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

ในผู้ป่วยที่มีปัญหา status epilepticus ร่วมด้วย ควรใช้ยาที่มี antiepileptic property เช่น midazolam, thiopental หรือ propofol ก็ยังเลือกใช้ได้ถ้าไม่มีตัวอื่น อย่างไรก็ตาม propofol จะมียาอาการเกิด myoclonic jerk หลังการใช้ได้^(20,21)

ส่วนการใช้ paralytic agent แม้ว่า succinylcholine จะมียาอาการเพิ่มความดันในสมองได้ในผู้ป่วย elective ที่จะผ่าตัด brain tumor แต่หลักฐานเชิงประจักษ์ยังไม่พบว่าเพิ่มความดันในสมองเมื่อให้ในผู้ป่วย stroke หรือ traumatic brain injury ไม่ว่าจะพยายามป้องกันโดยให้ pretreatment ด้วยยาอื่นๆ เช่น fentanyl, intravenous lidocaine⁽²²⁾ หรือลดขนาดยาและให้ defasciculation ด้วย nondepolarizing paralytic agent เช่น rocuronium⁽²³⁾ จึงสรุปได้ว่า แม้ในทางทฤษฎีจะมีการพยายามป้องกันการเพิ่มความดันในสมอง ด้วยกลวิธีต่างๆ เช่น การ premedication หรือการป้องกันการเกิด fasciculation ด้วย nondepolarizing paralytic agent ก็ยังคงสามารถให้ succinylcholine เป็นยาหย่อนกล้ามเนื้อตัวเดียวๆ ได้ในการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วย ischemic stroke/intracerebral hemorrhage/traumatic brain injury ได้ ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงข้อควรระวังทั่วไปของยาด้วยเสมอ

ผู้ป่วยโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด

โดยทั่วไปเรามักพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจใน

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ congestive heart failure ที่ไม่สามารถแก้ไขภาวะ hypoxemia หรือ hypoventilation ได้ด้วย noninvasive techniques ดังนั้นการทำ preoxygenation อย่างมีประสิทธิภาพ จึงเป็นสิ่งที่มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง เพื่อป้องกันโอกาสเกิด fatal hypoxia ในระหว่างใส่ท่อ นอกจากนี้การให้ยาต่างๆแก่ผู้ป่วยเหล่านี้มักต้องตระหนักถึงผลต่อหัวใจที่มีความผิดปกติหรือเสี่ยงต่อการมีความผิดปกติที่ร้ายแรง เช่น ผู้ป่วยมีภาวะ active coronary artery disease, pro-arrhythmic potential อยู่ ยาที่**ไม่ควร**เลือกใช้ในภาวะ active coronary artery disease คือ ketamine เนื่องจากตัวยายับยั้ง reuptake ของ catecholamine ทำให้ catecholamine เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิด hypertension, tachycardia, increase myocardial oxygen consumption ซึ่งจะทำให้ active coronary artery disease แย่ลงได้⁽²⁴⁾ และ**ควรหลีกเลี่ยง**การใช้ propofol/thiopental ที่เป็น bolus dose ในการทำ RSI ในผู้ป่วยที่มี impaired left ventricular function เพราะคุณสมบัติของยาที่มี myocardial depression อาจเกิดภาวะ hypotension ได้⁽²⁵⁻²⁷⁾ induction agent ที่**แนะนำ**ในผู้ป่วย coronary artery disease และ/หรือ CHF คือ etomidate เนื่องจากคุณสมบัติของยาทำให้เกิด cardiovascular side effect น้อยที่สุด⁽²⁸⁻³⁰⁾ ทั้งนี้จำเป็นต้องมีการให้ premedication เช่น fentanyl 2-3 มคก./กก. ทางหลอดเลือดดำด้วย เพื่อที่จะ blunt hemodynamic response เช่น tachycardia หรือ hypertension ที่เกิดขึ้นระหว่างการทำหัตถการ ซึ่งไม่เป็นผลดีต่อโรคหัวใจของผู้ป่วย

ในการใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยที่มีหรือสงสัยว่ามี acute aortic syndrome นอกเหนือจากการให้ premedication เช่น fentanyl เพื่อผล analge-

sic effect และ blunt reflex sympathetic response ที่เกิดขึ้นจากการใส่ท่อ ซึ่งเหตุการณ์ดังกล่าวอาจทำให้หลอดเลือดปริแตกมากขึ้น ถ้าผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงมากด้วย ควรใช้ยานำสลบที่มีผลลดความดัน เช่น propofol หรือ thiopental ถ้าผู้ป่วยมี tachycardia มาก อาจจำเป็นต้องให้ยาที่ลดอัตราการเต้นหัวใจเต้น เช่น esmolol หรือ labetalol ร่วมด้วย และควรใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อแบบ nondepolarizing agent หรือถ้าจะให้ succinylcholine ควรป้องกันการเกิด fasciculation ด้วยการให้ defasciculating dose ของ nondepolarising neuromuscular blocker (เช่น rocuronium 0.1 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ หรือ vecuronium 0.01 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ)

ผู้ป่วยโรคปอด (asthma/COPD/other reactive airway diseases)

ผู้ป่วยเหล่านี้ ถ้าโรคที่เกิดขึ้นรุนแรงจนจำเป็นต้องใช้ท่อช่วยหายใจ ผู้ป่วยมักจะมีปัญหา hypoxemia อยู่ แม้เมื่อหายใจด้วย high-flow O₂ ก็ตาม (high risk to hypoxemic risk category) เมื่อทำ RSI จะทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิด fatal intra-procedural hypoxia ได้ง่าย ดังนั้นการทำ preoxygenation อย่างมีประสิทธิภาพก่อนการใส่ท่อช่วยหายใจ จึงเป็นสิ่งที่มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง โดยเราอาจจำเป็นต้องช่วยหายใจโดยบับ bag-mask with positive pressure ก่อนที่จะให้ยา RSI ในสถานที่ที่มีเครื่องมือและบุคลากรพร้อม อาจทำ preoxygenation ให้พ้นภาวะ hypoxemia ก่อนโดยใช้ noninvasive positive pressure เช่น เครื่อง BiPAP หรือ CPAP แทนการใช้ manual bag-mask ventilation ก่อนการใส่ท่อช่วยหายใจแก่ผู้ป่วยยังมีภาวะ hypoxemia ที่ SaO₂ ต่ำกว่าร้อยละ 90 ก่อนให้ยา

ยาที่ใช้ในการ sedation ควรเลือกใช้ ketamine เนื่องจากไม่กดการหายใจและมี bronchodilator effect ยาอื่นๆ เช่น propofol สามารถเลือกใช้ได้ แต่ต้องมีการเฝ้าระวังภาวะ post-intubation hypotension เนื่องจาก dynamic hyperinflation จะทำให้ venous return ลดลง ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะ preload dependency ในการ maintain cardiac output การให้ propofol จะลด pre-load ทำให้เกิด hypotension ได้ ดังนั้นถ้าจะเลือกใช้ propofol ในกรณีนี้ควรให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำอย่างเพียงพอ หลีกเลี่ยงการให้ thiopental เนื่องจากทำให้เกิด hypotension (คล้าย propofol) และยาอาจทำให้มี histamine release ซึ่งอาจยิ่งทำให้เกิด bronchospasm ได้ และหลีกเลี่ยงการให้ fentanyl เนื่องจากทำให้เกิด rigid chest wall

ทำให้การ ventilate ผู้ป่วยทำได้ยากยิ่งขึ้น^(31,32)

กระบวนการใส่ท่อช่วยหายใจโดยวิธีการทำ RSI ในผู้ป่วยฉุกเฉินทางอายุรกรรม แม้จะเป็นที่ยอมรับว่ามีความปลอดภัย ช่วยลดโอกาสเกิดการบาดเจ็บในช่องปากและเนื้อเยื่อใกล้เคียง ทำให้มีอัตราการใส่ท่อช่วยหายใจสำเร็จในครั้งเดียวสูงและยังสามารถลด reflex response ที่ไม่พึงประสงค์ต่อการใส่ท่อสำหรับผู้ป่วยบางสภาวะ อย่างไรก็ตามผู้ที่ลงมือทำ RSI จะต้องมีการประเมินความชำนาญสูงพอ หรืออยู่ภายใต้การกำกับดูแลของผู้มีประสบการณ์ พร้อมทีมช่วยเหลือ และอุปกรณ์ airway adjunct ที่พร้อมสำหรับการใส่ท่อที่ยากเสมอ รวมถึงจะต้องมีความรู้ความเข้าใจในกระบวนการ ยาที่จะเลือกใช้และวิธีการใช้ airway adjunct ที่มีอยู่ได้เป็นอย่างดี

ตารางที่ 2. ชนิดและขนาดยาของการทำ pretreatment period ระหว่าง rapid sequence induction

ยา	ขนาดที่แนะนำ	ข้อบ่งชี้การให้	หมายเหตุ
Lidocaine	100 มก.	Head injury, elevated ICP	ป้องกันการเพิ่มความดันในสมอง
Fentanyl	2-3 มคก./กก.	Elevated ICP, cardiovascular, aortic syndromes	ลดการหลั่ง catecholamine ควรระมัดระวังในการใช้ถ้าผู้ป่วยเสี่ยงต่อภาวะความดันต่ำ
Rocuronium (defascicularizing dose)	0.1 มก./กก.	Head injury, elevated ICP	ไม่แนะนำให้ใช้เป็น routine ยังมีที่ใช้ในกรณีที่จะให้ suxamethonium เพื่อลด muscle twitching ซึ่งเชื่อว่าทำให้เพิ่มความดันในสมองได้

ICP: intracranial pressure

ตารางที่ 3. ชนิดและขนาดยาของ induction agents

ยา	ขนาดที่แนะนำ	Onset (วินาที)	ระยะเวลา (นาที)	ข้อบ่งชี้การให้	หมายเหตุ
Thiopental	3 มก./กก.	30	5-10	ภาวะเพิ่มความดันในสมอง status epilepticus	ไม่ค่อยนิยมในภาวะฉุกเฉิน ความดันต่ำ กัดการทำงานของหัวใจ
Midazolam	0.2-0.3 มก./กก.	60-90	15-30	ภาวะเพิ่มความดันในสมอง status epilepticus	Respiratory depression Paradoxical agitation Hypotension
Etomidate	0.3 มก./กก.	10-15	4-10	Most patients (eg. neuro- logical, cardiovascular)	ระงับการเกิด adrenal insufficiency ในผู้ป่วย sepsis
Ketamine	1.5 มก./กก.	45-60	10-20	Hypotensive/shock patients, reactive airway diseases	ทำให้ BP สูง/tachycardia ไม่ควรใช้ใน cardiovascular situations อาจทำให้ความดัน ในลูกตา (intraocular pres- sure) สูงขึ้น
Propofol	1.5 มก./กก.	15-45	5-10	Patients with stable hemo- dynamics, status epilepticus	Hypotension กัดการทำงานของ หัวใจ เกิด myoclonic jerk

BP: blood pressure

ตารางที่ 4. ชนิดและขนาดของ paralytic agents

ยา	ขนาดที่แนะนำ	Onset (วินาที)	ระยะเวลา (นาที)	ข้อบ่งชี้การให้	หมายเหตุ
Succinylcholine (suxamethonium)	1.5 มก./กก.	45	6-10	ใช้ได้กับผู้ป่วยเป็นส่วนใหญ่	Hyperkalemia, increased intraocular pressure ถ้าให้ ซ้ำๆ อาจมีปัญหา bradycardia ได้ (แก้ไขโดยการให้ atropine)
Rocuronium	1 mg/kg	60-75	40-60	ใช้เมื่อมี contraindication ต่อ succinylcholine	เนื่องจากออกฤทธิ์นาน ถ้ามี failed airway ควรมีการเตรียม แผนรองรับให้พร้อม เช่น อุปกรณ์ adjunct airway และ ผู้มีประสบการณ์

หมายเหตุ: ช่วงพิสัยของขนาดยาที่เสนอไว้เป็นขนาดยามาตรฐานโดยทั่วไป ในการดูแลผู้ป่วยในชีวิตจริง อาจมีการปรับเปลี่ยนขนาดยาได้ตามความเหมาะสมของสถานการณ์ เช่น อาจลดขนาด etomidate หรือ ketamine ลงในผู้ป่วยที่มีปัญหา hypotension หรือเมื่อใช้ยาผสม เช่น ketofol (ketamine ผสมกับ propofol) โดยลดขนาดยาแต่ละตัวเหลือ 0.5 มก./กก. เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Sagarin MJ, Barton ED, Chng YM, Walls RM, National Emergency Airway Registry Investigators. Airway management by US and Canadian emergency medicine residents: a multicenter analysis of more than 6,000 endotracheal intubation attempts. *Ann Emerg Med* 2005;46(4):328.
2. Brown CA 3rd, Bair AE, Pallin DJ, Walls RM, NEAR III Investigators. Techniques, success, and adverse events of emergency department adult intubations. *Ann Emerg Med* 2015;65:363-70.
3. Li J, Murphy-Lavoie H, Bugas C, Martinez J, Preston C. Complications of emergency intubation with and without paralysis. *Am J Emerg Med* 1999;17:141-3.
4. Wilcox SR, Bittner EA, Elmer J, et al. Neuromuscular blocking agent administration for emergent tracheal intubation is associated with decreased prevalence of procedure-related complications. *Crit Care Med* 2012;40:1808-13.
5. Law JA, Morris IR, Brousseau PA, de la Ronde S, Milne AD. The incidence, success rate, and complications of awake tracheal intubation in 1,554 patients over 12 years: an historical cohort study. *Can J Anaesth* 2015; 62:736-44.
6. Bair AE, Filbin MR, Kulkarni RG, Walls RM. The failed intubation attempt in the emergency department: analysis of prevalence, rescue techniques, and personnel. *J Emerg Med* 2002;23:131.
7. Schläpfer M, Piegeler T, Dull RO, et al. Propofol increases morbidity and mortality in a rat model of sepsis. *Crit Care* 2015;19:45.
8. Weingart SD, Levitan RM. Preoxygenation and prevention of desaturation during emergency airway management. *Ann Emerg Med* 2012 Mar;59:165-75
9. Vinclair M, Broux C, Faure P, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:714-9.
10. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D. The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009;35:1868-76.
11. Schenarts CL, Burton JH, Riker RR. Adrenocortical dysfunction following etomidate induction in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2001;8:1-7.
12. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
13. den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, et al. One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34:163-8.
14. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:293-300 .
15. Gu JW, Yang T, Kuang YQ, et al. Comparison of the safety and efficacy of propofol with midazolam for sedation of patients with severe traumatic brain injury: a meta-analysis. *J Crit Care* 2014;29:287-90.
16. Welch TP, Wallendorf MJ, Kharasch ED et al. Fentanyl and Midazolam Are Ineffective in Reducing Episodic Intracranial Hypertension in Severe Pediatric Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med* 2016;44:809-18.
17. Cohen L, Athaide V, Wickham ME, et al. The effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressure and health outcomes: a systematic review. *Ann Emerg Med* 2015;65:43-51.e2.
18. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on intracranial pressure in nontraumatic neurological illness. *J Crit Care* 2014;29:1096-106.

19. Wang X, Ding X, Tong Y, et al. Ketamine does not increase intracranial pressure compared with opioids: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Anesth* 2014;28:821-7.
20. Nimmaanrat S. Myoclonic movements following induction of anesthesia with propofol: a case report. *J Med Assoc Thai* 2005;88:1955-7
21. Tam MK, Irwin MG, Tse ML, et al. Prolonged myoclonus after a single bolus dose of propofol. *Anaesthesia* 2009;64:1254-7.
22. Lin CC, Yu JH, Lin CC, et al. Postintubation hemodynamic effects of intravenous lidocaine in severe traumatic brain injury. *Am J Emerg Med* 2012;30:1782-7.
23. Koenig KL. Rapid-sequence intubation of head trauma patients: prevention of fasciculations with pancuronium versus minidose succinylcholine. *Ann Emerg Med* 1992;21:929-32.
24. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med* 2011;57:449-61.
25. Searle N.R., Sahab P. Propofol in patients with cardiac disease. *Can J Anaesth* 1993;40:730-47.
26. Feenstra J, Grobbee DE, Remme WJ, Stricker BH. Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1152-62.
27. Chow SL, Houseman D, Phung T, French WJ. Transient acute decompensated heart failure following propofol and fentanyl administration in a healthy 19-year-old patient. *Congest Heart Fail* 2010;16:80-1.
28. Wagner CE, Bick JS, Johnson D, et al. Etomidate use and postoperative outcomes among cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2014;120:579-89.
29. Haessler R, Madler C, Klasing S, et al. Propofol/fentanyl versus etomidate/fentanyl for the induction of anesthesia in patients with aortic insufficiency and coronary artery disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:173-80.
30. Budde AO, Mets B. Pro: etomidate is the ideal induction agent for a cardiac anesthetic. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:180-3.
31. Ackerman WE, Phero JC, Theodore GT. Ineffective ventilation during conscious sedation due to chest wall rigidity after intravenous midazolam and fentanyl. *Anesth Prog* 1990;37:46-8.
32. Coruh B, Tonelli MR, Park DR. Fentanyl-induced chest wall rigidity. *Chest* 2013;143:1145-6.

Malignant melanoma: dermatologist's point of view

เชนทร์ กำรรัตน์

หน่วยผิวหนัง ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ในต่างประเทศ malignant melanoma (MM) มีความชุกและอุบัติการณ์ที่เพิ่มมากขึ้นในแต่ละปี จึงทำให้วงการวิทยาศาสตร์การแพทย์มุ่งให้ความสำคัญในด้านการศึกษาวิจัย ค้นคว้า ทั้งด้านสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของโรค การวินิจฉัยที่มีความรวดเร็วและแม่นยำ ตลอดจนจนถึงการรักษาที่มีประสิทธิภาพ และวิธีการป้องกันที่เหมาะสม ดังจะเห็นได้จากจำนวนผลงานตีพิมพ์ในวารสารต่างๆที่มีจำนวนมากขึ้น

ส่วนในประเทศไทยนั้น จากข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ⁽¹⁾ ที่มีรายงานในช่วงหลายปีที่ผ่านมา พบว่า MM เป็นสาเหตุส่วนน้อยของมะเร็งผิวหนังทั้งหมด รองจาก basal cell carcinoma (BCC) และ squamous cell carcinoma (SCC) ตามลำดับ แต่อย่างไรก็ดีเมื่อเทียบพยากรณ์ของโรคแล้ว MM นับว่ามีความสำคัญและผลกระทบที่รุนแรงมากกว่า BCC และ SCC

จากการดูแลผู้ป่วยในแผนกผิวหนัง พบว่าปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้ MM มีพยากรณ์โรคที่ค่อนข้างรุนแรง คือ การให้การวินิจฉัยที่ผิดพลาดและ/หรือล่าช้า โดยส่วนหนึ่งพบว่าผู้ป่วยมักมีประวัติเคยทำการรักษาด้วยวิธีใดๆ มาก่อน อาจเป็นการรักษาด้วยการใช้ความร้อนหรือเลเซอร์ โดยไม่ได้ทำการตรวจชิ้นเนื้อให้ชัดเจนก่อนการรักษา เพราะผู้ให้การรักษาอาจเข้าใจว่าเป็นไฟหรือกระเนื้อธรรมดา หรืออยู่ในที่ที่ไม่สามารถทำการตรวจพยาธิวิทยาได้ อีกส่วนหนึ่งมาจากการที่ตรวจพบรอยโรคที่ค่อนข้างช้า เนื่องจาก MM มักจะขึ้นในตำแหน่งที่ยากแก่การสังเกตเห็น เช่น ฝ่าเท้า เล็บ หรือแผ่นหลัง โดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่อาจมีปัญหาสายตาร่วมด้วย

ดังนั้น บทบาทที่สำคัญของตจแพทย์ คือ คัดกรองกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิด MM มาตรวจและ

ติดตามต่อเนื่อง รวมทั้งการให้การวินิจฉัยที่ถูกต้อง และรวดเร็วตั้งแต่รอยโรคยังมีขนาดเล็ก เพื่อลด อัตราทุพพลภาพและอัตราตายที่จะเกิดขึ้น

Risk identification and assessment^(2,3)

สามารถแบ่งปัจจัยเสี่ยงการเกิด MM ได้ออก เป็นกลุ่มใหญ่ ๆ 2 กลุ่ม คือ

1. ปัจจัยภายใน

อาจเกิดจากความผิดปกติของยีนที่ทำให้เกิด MM โดยตรง เช่น *cdkn2a*, *mc1r*, *braf*, *tyr*, *tyrp1* หรือ *slc45a2* เป็นต้น ซึ่งแต่ละยีนจะมีความสำคัญในการเกิดมะเร็งที่มากน้อยแตกต่างกัน และส่วนใหญ่มักพบว่ามีประวัติครอบครัวร่วมด้วย หรืออาจเป็นกลุ่มยีนที่ทำให้เกิดความผิดปกติของการซ่อมแซม DNA (DNA repair defects) เช่น โรค xeroderma pigmentosum

อีกกลุ่มหนึ่ง คือ ยีนที่ปกติแต่เป็นกลุ่มยีนที่ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งมากกว่าคนทั่วไป เมื่อมีปัจจัยจากภายนอกมากระตุ้น (genetic susceptibility to environmental exposure) เช่น กลุ่มคนที่มีผิวสีอ่อน ผมหงอก ผิวหนังไหม้ได้ง่าย เมื่อโดนแสงแดด หรือกลุ่มคนที่มีไฟ (acquired melanocytic nevi) เกิน 100 เม็ด (มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 8-10 เท่ามากกว่าคนปกติ) มีไฟที่ผิดปกติ (atypical or dysplastic melanocytic nevi) เกิน 5 เม็ด (มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 4-6 เท่า) หรือมีกระแดดเป็นจำนวนมาก (มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 3-4 เท่า)

2. ปัจจัยภายนอก ซึ่งมีสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการโดนแสงแดดแบบต่อเนื่อง (chronic sun exposure) และแบบรุนแรงเป็นช่วงๆ (intense intermittent sun exposure) ส่วนน้อยเป็นผลจากการได้รับแสงแดดเทียม เช่น การทำผิวสีแทน (bed tanning) หรือในภาวะการรักษาที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

(immunosuppressed status)

Diagnosis of MM^(2,3)

กุญแจสำคัญในการรักษามะเร็งส่วนใหญ่ รวมถึง MM ให้มีประสิทธิภาพ คือ การให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องและรวดเร็ว นอกจากอาศัยการดูลักษณะที่ผิดปกติต่างๆด้วยตาเปล่าแล้ว ในปัจจุบันนี้แพทย์ยังมีการใช้ dermoscope ซึ่งทำให้สามารถเห็นรายละเอียดของพื้นที่ไม่สามารถมองเห็นด้วยตาเปล่าได้ มาช่วยให้การวินิจฉัยที่รวดเร็วและแม่นยำมากขึ้น ประโยชน์ที่สำคัญอื่นๆ คือ สามารถลดการเจ็บตัว และการสูญเสียทรัพยากรต่างๆเพราะสามารถเลือกรอยโรคเฉพาะที่น่าสงสัยมาทำการตรวจชิ้นเนื้อ ส่วนรอยโรคที่ยังไม่น่าสงสัยมาก สามารถใช้การสังเกตอาการทางคลินิกต่อเนื่องไปก่อนได้

ในเวชปฏิบัติทั่วไป มักจะอาศัยหลักการสังเกตรอยโรคที่มีโอกาสเป็น MM หรือ atypical (dysplastic) melanocytic nevi ที่ยอมรับ คือ ABCDE

A: Asymmetrical รอยโรคมีขนาดที่ไม่เท่ากัน เมื่อทำการแบ่งครึ่งไม่ว่าจะแนวใด

B: Border ขอบไม่เรียบ หยิกหยัก หรือเห็นไม่ชัดเจน

C: Color มีสีที่ไม่สม่ำเสมอ หรือมีหลายสีในผื่นเดียวกัน

D: Diameter ขนาดใหญ่เกิน 5 มม.

D: Difference เป็นรอยโรคที่มีลักษณะหรืออาการที่แตกต่าง หรือโดดเด่นจากรอยโรคอื่นที่มีในผู้ป่วยคนคนเดียวกัน

E: Evolving มีการเปลี่ยนแปลงของขนาด สี หรือรูปร่างในช่วงระยะเวลาเป็นเดือนหรือปี

ในบางที่จะแนะนำ EFG เพิ่ม เพื่อให้ครอบคลุมถึง MM ที่ไม่มีสีน้ำตาลหรือดำ (amelanotic

MM) หรือ nodular MM

E: Elevated มีการนูนขึ้นของผื่น

F: Firm เมื่อจับผื่นให้ความรู้สึกค่อนข้างแข็ง และแน่นกว่าผิวหนังข้างเคียง

G: Growing มีการขยายหรือโตขึ้น

นอกจากนี้ยังมีอาการแสดงที่ใช้ในการสังเกตรอยโรคที่มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งสูง เรียกว่า “ugly duckling” sign คือลักษณะของรอยโรคที่มีความแตกต่างหรือโดดเด่นจากรอยโรคที่มีอื่น ๆ ที่อยู่ในคนคนนั้น หรือมีอยู่ในครอบครัวนั้น (เทียบเท่ากับ D: Difference)

การอาศัยลักษณะต่างๆที่กล่าวถึง จะสามารถช่วยในการวินิจฉัยได้ประมาณไม่เกินร้อยละ 75 เนื่องจากยังมี MM ที่ไม่มีลักษณะความผิดปกติดังกล่าวอีกร้อยละ 10-25 ดังนั้นการอาศัย dermoscopy มาช่วย จะทำให้มีความถูกต้องในการวินิจฉัยมากขึ้น

อย่างไรก็ดี ในปัจจุบันนี้การใช้ dermoscope จำเป็นต้องมีการฝึกฝนทักษะเพื่อให้เกิดความชำนาญ และเครื่องมือยังมีราคาค่อนข้างสูง จึงยังไม่ได้นำ dermoscopy มาใช้ประกอบในการวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐานในเวชปฏิบัติ แต่ในอนาคตอาจได้รับการยอมรับมากขึ้น เพราะความรู้ด้านนี้กำลังพัฒนาและขยายตัวขึ้นอย่างรวดเร็ว จึงขอยังไม่กล่าวถึงการใช้ dermoscope ณ ที่นี้

Types of primary cutaneous MM^(2,3)

สามารถแบ่งตามลักษณะของผื่นรอยโรคออกได้เป็น 4 ชนิดหลักๆ โดยการอาศัยการดูจากลักษณะทางคลินิกและลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็นหลัก โดยไม่ได้เกี่ยวกับพยากรณ์โรค

1. Superficial spreading MM

ผื่นในช่วงแรกจะเห็นเป็นปื้นแบนราบ สี

น้ำตาล หรือน้ำตาลดำ ขอบไม่เรียบ ไม่มีอาการ ในช่วงแรกจะกระจายออกตามแนวราบ (horizontal growth phase) หรืออาจเรียกว่าแนวรัศมี (radial growth phase) ต่อมาเมื่อปล่อยทิ้งไว้ จะเริ่มนูนหนาขึ้นเป็น papule หรือ nodule (vertical growth phase) บางส่วนของผื่นอาจพบว่ามี regression กล่าวคือมีรอยเป็นสีเทาขาว หรือสีจางลง เชื่อว่าเกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันของปวยเริ่มต่อต้านเซลล์ผิดปกติ มักพบบริเวณลำตัวในเพศชาย และบริเวณขาในเพศหญิง อาจเกิดขึ้นบนตำแหน่งที่มีไฟเดิม หรือเกิดขึ้นใหม่เอง ในคนผิวขาว พบว่าเป็นชนิดที่พบได้บ่อยสุด ประมาณร้อยละ 60-70 โดยเฉพาะในช่วงอายุ 40-60 ปี

มักวินิจฉัยแยกโรคกับ atypical nevus, common nevus, seborrheic keratosis, BCC

2. Acral lentiginous MM

เป็นชนิดที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะในคนผิวสีหรือคนเอเชีย ตรวจพบเป็นจุดหรือปื้นสีน้ำตาลหรือน้ำตาลดำ โดยสีจะไม่สม่ำเสมอทั้งรอยโรค ขอบไม่เรียบ ตำแหน่งที่พบได้บ่อย คือ ฝ่าเท้า ซึ่งมักจะได้รับการวินิจฉัยที่ล่าช้า เพราะเป็นจุดที่ไม่ได้สังเกตเห็นได้ง่าย

อีกตำแหน่งที่สามารถพบได้ คือ ที่ใต้เล็บ (subungual MM) โดยจะเริ่มจากบริเวณ nail matrix เพราะเป็นตำแหน่งที่มี melanocyte อยู่ โดยตรวจพบเป็นปื้นสีน้ำตาลอ่อน น้ำตาลเข้มหรือดำ สีไม่สม่ำเสมอ บริเวณจุกเล็บ (proximal nail fold) และกระจายออกมาทั้งด้านโคนเล็บ เห็นเป็นรอยโรคที่ผิวหนังมีสีไม่สม่ำเสมอ เรียก Hutchinson's sign และด้านปลายเล็บเห็นเป็นเส้นสีน้ำตาลหรือดำ ที่มีสีและขนาดที่แตกต่างภายในเส้นเดียวกัน ในกรณีที่เป็นมากอาจพบว่ามี แผ่นเล็บผิดรูป (nail dystrophy) ได้ มักเจอที่นิ้วหัวมือและเท้า

การวินิจฉัยแยกโรคกับ plantar wart, hematoma, palmoplantar nevus, longitudinal melanonychia, onychomycosis, pyogenic granuloma

3. Nodular MM

เป็น MM ชนิดที่มีการโตและนูนหนาเร็ว (rapid vertical growth phase) ภายในระยะเวลาเป็นสัปดาห์หรือเดือน ทำให้มักเป็นชนิดที่มีความหนามากที่สุดเวลาตรวจพบ โดยทั่วไป มักไม่มีการตรวจพบลักษณะความผิดปกติ ABC เนื่องจากจะเป็นมะเร็งที่มีรูปร่างสมมาตร ขอบเขตชัดเจนและสีที่สม่ำเสมอทั้งรอยโรค ส่วนใหญ่มักขึ้นตามตัว Nodular MM มีทั้งชนิดที่มีสีน้ำตาลหรือดำ (pigmented lesions) หรือชนิดที่ไม่มีสีน้ำตาลหรือดำ (amelanotic lesions) ซึ่งอาจทำให้มีการวินิจฉัยที่ผิดพลาดเป็นรอยโรคชนิดอื่น เช่น pyogenic granuloma เป็นต้น

การวินิจฉัยแยกโรคที่เป็น pigmented lesions คือ common nevus, Blue nevus, Pigmented BCC ส่วนการวินิจฉัยแยกโรคของ amelanotic lesions คือ BCC, hemangioma, pyogenic granuloma, merkel cell carcinoma

4. Lentigo MM

เป็น MM ชนิดที่มีการโตแนวราบค่อนข้างช้าและนาน (prolonged horizontal growth phase) เป็นปื้นสีน้ำตาลราบ ค่อยๆขยายขนาดขึ้น เมื่อโตขึ้นจะเริ่มเห็นขอบเขตที่ไม่ชัดและสีที่ไม่สม่ำเสมอ ในระยะท้ายอาจตรวจพบว่าเริ่มมีความนูนหนาเล็กน้อย แบ่งเป็นสองชนิดโดยการตรวจทางพยาธิวิทยา คือ

- 1) lentigo maligna เป็นระยะที่เป็น MM in situ โดยมีความผิดปกติอยู่เฉพาะในชั้น epidermis
- 2) lentigo MM เป็นระยะที่เริ่มการเจริญเติบโต (invasion) กระจายเกินชั้น epidermis เป็นชนิด

ที่มักพบในคนสูงอายุมาก และมีประวัติการสัมผัสแสงแดดอย่างต่อเนื่องมาเป็นเวลานาน โดยมักตรวจพบบริเวณใบหน้า แก้ม จมูก หรือใบหู lentigo MM มักมีปัญหาเรื่อง recurrent rate ที่สูง เนื่องจากมี horizontal growth phase มาก

Lentigo MM มักต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก solar lentigo, pigmented actinic keratosis, flat seborrheic keratosis, superficial spreading BCC

Histological findings in MM⁽²⁻⁵⁾

การตรวจพยาธิวิทยาถือเป็น gold standard ในการวินิจฉัย MM โดยทั้งนี้ความถูกต้องในการวินิจฉัยจะขึ้นอยู่กับความเหมาะสมในการเลือกตำแหน่งทำและวิธีการผ่าตัด (biopsy) รอยโรค กระบวนการเตรียมชิ้นเนื้อและประสบการณ์ของพยาธิแพทย์หรือตรวจพยาธิแพทย์

การเลือกตำแหน่งที่ทำการตัดรอยโรค โดยทั่วไปจะเลือกจากตำแหน่งที่มีความผิดปกติ ตาม ABCDEFG หรือ ugly duckling sign หรือความผิดปกติที่สามารถตรวจเจอได้จาก dermoscopy ถ้าเป็นรอยโรคขนาดเล็กสามารถตัดมาทั้งรอยโรค (excisional biopsy) ได้ อย่างน้อยให้ตัดพอดีกับขอบของรอยโรค แต่ในกรณีที่รอยโรคมีขนาดใหญ่ ไม่สามารถตัดมาทั้งรอยโรคได้ ให้เลือกตำแหน่งที่มีความผิดปกติ เช่น มีความนูนหนา สีไม่สม่ำเสมอ มีเลือดออก หรือขอบไม่ชัด โดยทำการเลือกตัดบางส่วน (incisional biopsy) โดยให้ได้ทั้งรอยโรคและผิวหนังปกติข้างเคียง ทั้งนี้ควรตัดอย่างน้อยให้ลึกถึงชั้น subcutaneous tissue ด้วย เพื่อที่จะได้ข้อมูลครบถ้วนทั้งในแง่ขอบเขตของรอยโรคและความลึกจากการตรวจพยาธิวิทยา ในกรณีที่ได้ชิ้นเนื้อที่ไม่เหมาะสมในการแปลผล ควรพิจารณาทำ biopsy ซ้ำ

ในการทำ biopsy ที่เล็บ ให้พิจารณาถอด

แผ่นเล็บ (nail extraction) ก่อน เพื่อให้ดูขอบเขตของรอยโรคที่ชัดเจน ควร biopsy ให้ได้ nail matrix และ/หรือ nail bed โดยควรให้คำแนะนำกับผู้ป่วยก่อนทำว่า หลังทำ biopsy เล็บมีโอกาสที่จะผิดรูป บางลง หรือมีขนาดเล็กลงได้

โดยทั่วไปแล้ว เมื่อได้ชิ้นเนื้อที่ผ่านกระบวนการ fix ด้วยฟอร์มาลินและย้อมด้วยวิธี hematoxylin and eosin แล้ว พยาธิแพทย์หรือตจพยาธิแพทย์จะสามารถอ่านชิ้นเนื้อได้ โดยไม่จำเป็นต้องมีการย้อมพิเศษเพิ่มเติม ยกเว้นในบางกรณีที่ต้องการแยก melanocyte ที่มีรูปร่างคล้ายกับเซลล์ชนิดอื่นๆ อาจจำเป็นต้องมีการส่งย้อมพิเศษเพิ่มเติม เช่น HMB-45, Melan-A/MART-1, S100 protein เป็นต้น

การดูลักษณะพยาธิวิทยาของ MM จะอาศัยการดูจากทั้ง 2 ลักษณะใหญ่ๆประกอบกัน คือ ทั้ง cytologic feature และ architectural feature ส่วนลักษณะพยาธิวิทยาในแต่ละชนิดของ MM อาจมีลักษณะที่แตกต่างโดยเฉพาะมากขึ้น แต่ขอไม่กล่าวถึงในที่นี้

Cytologic feature จะประกอบด้วยการดูขนาดของเซลล์และนิวเคลียสที่ใหญ่ขึ้น (cellular and nuclear enlargement)

อัตราส่วนของขนาดนิวเคลียสต่อขนาดของเซลล์ที่เพิ่มขึ้น (increased nuclear to cellular ratio)

การดูความแตกต่างของนิวเคลียสในแต่ละเซลล์ (nuclear pleomorphism)

การติดสีเข้มขึ้นของนิวเคลียส (hyperchromasia of nuclei)

การมีการแบ่งตัวที่เพิ่มมากขึ้นกว่าภาวะปกติ (presence of mitoses)

การตรวจพบ melanocyte ขนาดใหญ่ที่อยู่เป็นตัวเดียวๆในชั้นบนของ epidermis (Pagetoid

spreading) แต่ลักษณะนี้สามารถพบได้ในรอยโรคอื่นที่ไม่ใช่ MM ด้วย

ส่วน architectural feature จะเน้นการดูว่าความหนาและขนาด

ลักษณะสมมาตรที่ไม่สมมาตร (asymmetry)

มีขอบเขตที่ไม่ชัด (poor circumscription) โดยดูว่ามี melanocyte ที่มีลักษณะผิดปกติกระจายออกไปจากกลุ่มเซลล์ (nest of melanocytes) กลุ่มสุดท้ายจากขอบของรอยโรคหรือไม่

ลักษณะของ nest of melanocyte ในชั้น lower epidermis และ dermis ว่ามีขนาดและรูปร่างที่แตกต่างกัน และมักจะมีเชื่อมต่อกัน

การเปลี่ยนแปลงของการเรียงตัวของ melanocyte ที่ผิดปกติ ซึ่งโดยปกติ melanocyte จะอยู่รวมกันเป็น nest ใน lower epidermis และจะแยกอยู่ตัวเดียวในชั้นที่สูงๆขึ้น แต่ใน MM จะพบว่ายังมี nest of melanocytes ในชั้น epidermis ด้านบน (lack of maturation pattern)

เมื่อชิ้นเนื้อที่มีลักษณะที่เข้าได้กับการวินิจฉัย MM แล้ว พยาธิแพทย์หรือตจพยาธิแพทย์จะดูลักษณะอื่นๆประกอบเพื่อการประเมินระยะของโรค (staging) และพยากรณ์ของโรค (prognosis) แล้วจะรายงานมาพร้อมกันทั้งหมดในคราวเดียวกัน ลักษณะที่กล่าวคือ

Histologic pattern subtype โดยทั่วไปชนิดของ MM จากลักษณะทางพยาธิวิทยา ไม่ค่อยมีผลต่อพยากรณ์โรคมักนัก ยกเว้นบางชนิดเช่น Lentigo MM มักจะมีพยากรณ์โรคโดยรวมที่ดีกว่า เพราะการดำเนินโรคค่อนข้างช้า แต่อาจมีอัตราการ recurent สูงกว่า เพราะมีการโตแนวราบค่อนข้างมาก

Vertical growth phase คือ การตรวจพบว่ามะเร็งเริ่มมีการเจริญเติบโตในแนวตั้งฉากกับ

epidermis โดยเห็นลักษณะของ nest of tumor cells ในชั้น dermis ที่มีขนาดใหญ่กว่า nest ที่ใหญ่ที่สุดในชั้น epidermis หรือพบว่ามี mitosis ในชั้น dermis ซึ่งบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

Breslow depth คือ ความหนาที่วัดจากชั้น stratum granulosum ของ epidermis ด้านบน ถึงจุดที่เห็นเซลล์ melanocyte ที่ผิดปกติ ในกรณีที่มี ulcer ให้วัดจาก base ของ ulcer ซึ่งจะเป็นตัวสำคัญในการแบ่งระยะของโรค

Clark level ในปัจจุบันมักจะใช้ในกรณีที่มีมะเร็งลงลึกกว่า 1 มม. โดยเป็นการดูชั้นที่ melanocyte ผิดปกติลงไปในระดับที่ลึกสุดโดยแบ่งเป็นระดับ

- Level I อยู่ในชั้น epidermis
- Level II เริ่มลึกลงไปชั้น papillary dermis
- Level III อยู่ใน papillary dermis เต็มชั้น
- Level IV เริ่มลึกลงไปชั้น reticular dermis
- Level V เริ่มลึกลงไปชั้น subcutaneous tissue

Mitotic rate นับจาก mitosis ที่พบในชั้น dermis โดยเลือกนับจากบริเวณที่มี mitotic rate มากสุด โดยนับจากพื้นที่ 1 ตร.มม. (ประมาณ 4.5 field ของกล้องเมื่อดูด้วยหัวขนาด 40 เท่า) ในกรณีพบตั้งแต่ 1 mitosis ขึ้นไป จะมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า

Ulceration เป็นแผลที่เกิดจากตัวมะเร็ง ทำให้มี epidermis หายทั้งชั้น (full-thickness loss) โดยต้องมีเซลล์มะเร็งและเซลล์เม็ดเลือดขาวอื่น ๆ อยู่ล้อมรอบ เพื่อให้มั่นใจว่าไม่ได้เกิดจากการตัดชิ้นเนื้อ ในกรณีที่มี ulceration จะมีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า

Regression มีช่องว่างของเนื้อมะเร็งที่เว้น

หายไป และถูกแทรกด้วย fibrosis และ mononuclear cells ที่สำคัญ คือ lymphocyte และ melanophage พร้อมทั้งมีการงอกของหลอดเลือดฝอย (vascular proliferation) ซึ่งในปัจจุบันเชื่อว่าสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี เนื่องจากมีอัตรา metastasis สูง

Satellitosis เห็นเป็น nest of tumor cells ที่มีขนาดใหญ่กว่า 0.5 มม. กระจายอยู่ในชั้น reticular dermis หรือ subcutaneous tissue โดยห่างจากก้อนมะเร็งหลัก มากกว่า 0.3 มม. โดยมี dermis ที่ปกติคั่นกลาง

Angiolymphoid spread เห็นเซลล์มะเร็งเข้าไปอยู่ในหลอดเลือดหรือหลอดน้ำเหลือง หรือมีการแทรกอยู่ในผนังของหลอดเลือด บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

Neurotropism ตรวจพบเซลล์มะเร็งอยู่ติดกับเส้นประสาท บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

Tumor-infiltrating lymphocyte จะเห็นเป็น lymphocyte มาเรียงต่อเป็นแถวต่อเนื่องกัน อยู่ล้อมรอบก้อนมะเร็ง หรือมีการแทรกกระจายเข้าไปในก้อนต่างๆ ซึ่งถ้าพบลักษณะดังกล่าวถือว่ามีพยากรณ์โรคที่ค่อนข้างดี เพราะถือว่าร่างกายมีปฏิกิริยาตอบสนองต่อมะเร็ง

Margin โดยจะรายงานจากทั้งด้าน peripheral และ deep margin

Clinical practice

โดยรวมแล้ว เมื่อพบผู้ป่วยที่มาขอรับการตรวจคัดกรอง MM ควรทำการซักประวัติและตรวจร่างกายของผู้ป่วยให้ละเอียดเพื่อการประเมินความเสี่ยงในแต่ละราย

ประวัติ

ประวัติส่วนตัวและประวัติครอบครัวเกี่ยวกับ

MM

ประวัติของการโดนแสงแดดในธรรมชาติ หรือได้รับแสงแดดเทียม

ประวัติผิวหนังที่ไหม้ได้ง่ายเมื่อโดนแสงแดด ประวัติการรักษาโดยยากดภูมิคุ้มกัน

ตรวจร่างกาย

ผู้ป่วยผิวขาว ผมแดง ตาสีฟ้า

ผิวหนังที่มีไฟแบบต่างๆ หรือมีกระแดด เป็นจำนวนมาก

ตรวจร่างกายในบริเวณต่างๆ ที่อาจเป็นจุดที่ยากแก่การมองเห็น เช่น ตา ช่องปาก หลัง ฝ่ามือ และฝ่าเท้า ง่ามนิ้ว เล็บทุกเล็บ รวมถึงอวัยวะเพศด้วย

และเมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น MM แล้ว สิ่งที่แพทย์ควรทำ คือ การกลับไปซักประวัติ และตรวจร่างกายในระบบต่างๆ เพิ่มเติมโดยละเอียด และเน้นการตรวจผิวหนังส่วนต่างๆ ของร่างกาย (total body skin examination) และระบบต่อม น้ำเหลืองที่เกี่ยวข้อง (regional and distant lymph nodes) เพื่อประเมินระยะของโรค (staging) ที่ถูกต้อง ในผู้ป่วยที่เป็น MM เฉพาะที่และยังไม่มีอาการอย่างอื่นร่วมด้วย ยังไม่มีการแนะนำให้ทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือการตรวจทางรังสีเพิ่มเติม การประเมินระยะของโรคให้อาศัยข้อมูลจากการซักประวัติที่ละเอียด การตรวจร่างกายที่ครบถ้วนและผลพยาธิวิทยาที่ชัดเจนเท่านั้น ส่วนถ้ามีอาการผิดปกติใดๆ จึงควรทำการตรวจเพิ่มเติมตามข้อมูลที่ตรวจพบ

Management⁽⁵⁾

การรักษาของผู้ป่วย MM จะเป็นการรักษา

ร่วมจากแพทย์หลายๆ สาขา โดยจะมีแพทย์ศัลยกรรมหรือศัลยกรรมตกแต่ง อายุรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคมะเร็ง และรังสีแพทย์ เข้าร่วมในการรักษาแล้ว แต่กรณีส่วนใหญ่แล้ว เมื่อแพทย์ผิวหนังทำการวินิจฉัยได้แล้ว จะส่งปรึกษาศัลยแพทย์เพื่อทำการรักษาด้วยการผ่าตัด และในบางรายอาจพิจารณาการเลือกตัดต่อมน้ำเหลืองมาตรวจ เพื่อการประเมินระยะของโรคที่แม่นยำมากขึ้น

Follow up⁽⁵⁾

ในปัจจุบันนี้ ยังไม่มีการกำหนดระยะเวลาและการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือการตรวจทางรังสีที่ชัดเจนในการติดตามผู้ป่วย แต่อย่างน้อยควรแนะนำให้ผู้ป่วยตรวจผิวหนังของตนเองและคลำต่อมน้ำเหลืองของตนเอง อย่างสม่ำเสมอ ถ้าพบความผิดปกติควรรีบมาปรึกษาแพทย์ และแพทย์ควรจะนัดผู้ป่วยมาทำการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียดอย่างน้อยปีละครั้งหรือตามที่เห็นเหมาะสม

Prevention⁽⁶⁾

การป้องกันและหลีกเลี่ยงแสงแดด เพื่อไม่ให้เกิด sun burn หรือการสะสมการโดนแดดต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน โดยควรเริ่มตั้งแต่ในวัยเด็กต่อมาจนถึงผู้ใหญ่ ด้วยวิธีที่ถูกต้อง เช่น การใช้ครีมกันแดด การใช้อุปกรณ์กันแดดจากการแต่งกายหรือการขับรถ สามารถช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งผิวหนัง รวมถึง MM ได้ ในฐานะของตจแพทย์ จึงควรให้ความรู้ คำแนะนำ และเผยแพร่วิธีต่างๆ ที่ถูกต้องให้แก่สังคม

เอกสารอ้างอิง

1. Attasara P, Sriplung H. Cancer Incidence in Thailand. In: Khuhaprema E, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Sangrajrang S, editors. Cancer in Thailand. Ministry of Public Health, 2012:38-41.
2. Bailey EC, Sober AJ, Tsao H, Mihm MC, Johnson TM. Cutaneous Melanoma. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. New York: McGraq-Hill, 2012:1416-44.
3. Garbe C, Bauer J. Melanoma. In: Bologna JL, Joriaao JL, Schaffer JV, editors. Dermatology. 3rd ed. China: Elsevier, 2012:1885-914.
4. Elder DE, Elenitsas R, Murphy GF, Xu X. Benign Pigmented Lesions and Malignant Melanoma. In: Elder DE, editor. Lever's Histopathology of the Skin. 10th ed. China: Lippincott William & Wilkins, 2009:699-791.
5. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Hood AF, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2011;65:1032-47.
6. Berwick M, Buller DB, Cust A, Gallagher R, Lee TK, Meyskens F, et al. Melanoma Epidemiology and Prevention. In: Kaufman HL, Mehnert JM, editors. Melanoma. Switzerland: Springer, 2016:17-50.

Advance management to achieve curative and cosmetic outcomes in breast cancer

สุกัญญา ศรีอัญญาพร

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การรักษามะเร็งเต้านมแตกต่างจากการรักษามะเร็งชนิดอื่น เนื่องจากเป็นอวัยวะที่มีส่วนสำคัญต่อการดำรงชีวิตของสตรี คือ ผลทางด้านภาพลักษณ์ ซึ่งมีส่วนในการพิจารณาการรักษา แต่เป้าหมายหลักยังคงต้องเน้นที่จุดประสงค์ในการหายจากโรค ไม่เกิดการเป็นซ้ำ จุดประสงค์เรื่องภาพลักษณ์มีความสำคัญแต่ควรคิดถึงเป็นลำดับ 2 ในบางกรณี เช่น ตรวจพบโรคในระยะเริ่มต้น การรักษาให้บรรลุทั้ง 2 จุดประสงค์สามารถทำได้ แต่บางกรณี การรักษาให้หายขาดจากโรคอาจมีผลทางด้านภาพลักษณ์ที่ไม่น่าพึงพอใจ เนื่องจากตรวจพบไม่ใช่ระยะเริ่มต้น (stages I and II)

ในอดีตการผ่าตัดรักษามะเร็งเต้านม คือ การผ่าตัดเต้านมออกทั้งเต้านม และเลาะต่อมน้ำเหลืองออก (modified radical mastectomy, MRM) ซึ่งทำในยุคที่ไม่มีการรักษา systemic อื่น และเมื่อติดตามไปพบว่ายังมีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำจำนวนมาก แม้ว่าทำการตัดเต้านมหมดแล้ว ต่อมาช่วงปี ค.ศ. 1970 เริ่มมีการรักษาด้วย chemotherapy จึงเกิดการผ่าตัดด้วยวิธีเก็บเต้านม (BCT, breast-conserving therapy) ซึ่งในระยะนั้นยังเฝ้าติดตามผลการรักษาระหว่างการผ่าตัดเต้านมออกและการผ่าตัดแบบเก็บเต้านม เพื่อให้ได้วิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน มีงานวิจัยแบบ randomized control trial (RCT) ใหญ่อยู่ 4 รายงาน ซึ่งมีรายละเอียดในการคัดเลือกผู้ป่วยและวิธีการรักษาแตกต่างกันใน 4 รายงานนี้ และจากการเฝ้าติดตามเป็นเวลาอย่างน้อย 20 ปี ทั้ง 4 รายงานพบว่า การมีชีวิตรอด (overall survival) ระหว่าง MRM และ BCT เท่ากัน แต่การกลับเป็นซ้ำของโรคพบใน BCT มากกว่า MRM ในบางรายงาน trials ดังกล่าว ได้แก่ Milan

I, NSABP: B-06, EORTC และ DBCG-82TM

Milan trial⁽¹⁾ เริ่มปี ค.ศ. 1973-1980 จำนวนผู้ป่วย 701 ราย โดยมีอายุ <70 ปี pathological T1, clinical N0 เพื่อทำ RCT โดยกลุ่มหนึ่งทำ BCT โดยการทำให้ quadrantectomy และทำ whole breast radiotherapy รวมทั้ง boosted radiotherapy บริเวณก้อน อีกกลุ่มทำ radical mastectomy โดยไม่ได้รับ radiotherapy ทั้ง 2 กลุ่มทำ axillary lymph node dissection (AXLND) หลังการผ่าตัดผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปต่อมน้ำเหลืองจะได้รับ chemotherapy คือ cyclophosphamide, methotrexate และ fluorouracil ไม่มีผู้ป่วยได้รับ tamoxifen ในการศึกษา นี้ จากการติดตามเป็นเวลา 20 ปีพบว่า อัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมไม่แตกต่างกัน คือ ในกลุ่ม BCT ร้อยละ 26.1 และกลุ่ม radical mastectomy ร้อยละ 24.3 แต่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญใน cumulative local recurrence ใน BCT ร้อยละ 8.8 ในกลุ่ม radical mastectomy ร้อยละ 2.3

Trial ที่ 2 คือ NSABP: B-06⁽²⁾ (national surgical adjuvant breast and bowel project) ซึ่งศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 1976-1984 มีผู้ป่วย 1,851 ราย ที่มีขนาดก้อนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 ซม. staging N0, 1 ทำการศึกษา RCT โดยกลุ่ม BCT ทำการผ่าตัดก้อนและเต้านมที่ไม่มีโรคออกโดยรอบให้ได้ free microscopic margin และได้ adjuvant radiotherapy whole breast โดยไม่ทำ boosted radiotherapy บริเวณก้อน กลุ่มที่ทำ MRM ไม่ได้รับ adjuvant radiotherapy ทั้ง 2 กลุ่มทำการเลาะต่อมน้ำเหลือง หลังจากติดตามการรักษา 20 ปี พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันของ overall survival (OS) ในกลุ่ม MRM มี OS ร้อย

ละ 47 กลุ่ม BCT ร้อยละ 46 แต่พบว่า radiotherapy ลดการเกิด local recurrence (LR) จากร้อยละ 39.2 ในกลุ่ม BCT ที่ไม่ได้ radiotherapy เป็นร้อยละ 14.3 ในกลุ่ม BCT ที่ได้รับ radiotherapy พบ LR ในกลุ่ม MRM ร้อยละ 10.2 ซึ่ง LR ที่พบภายหลัง 10 ปี ในกลุ่ม MRM มีเพียงร้อยละ 7 แต่ในกลุ่ม BCT พบ LR หลัง 10 ปี ร้อยละ 29 ของ LR ทั้งหมด ดังนั้นการบอกผลการรักษาจะต้องติดตามเป็นระยะเวลานาน เนื่องจากการรักษาที่แตกต่างกันมีรูปแบบของการกลับเป็นซ้ำในระยะที่ต่างกัน

Trial ที่ 3 คือ EORTC⁽³⁾ (European organization for research and treatment of cancer) ทำการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 1980-1986 มีผู้ป่วย 868 ราย มี clinical stages I และ II โดยกลุ่มที่ทำ BCT จะทำการผ่าตัดก้อนออกโดยมีเนื้อเต้านมที่ไม่เป็นโรค (gross margin 1 ซม.) ทั้ง 2 กลุ่มทำ AXLND และได้ adjuvant radiotherapy whole breast และ boosted radiotherapy บริเวณก้อน ทั้ง 2 กลุ่มจะมีการให้ radiotherapy บริเวณ parasternum ถ้าก้อนอยู่บริเวณ central หรือ medial พบว่า 10-year overall survival ไม่แตกต่างกัน คือ กลุ่ม MRM ร้อยละ 66.1 กลุ่ม BCT ร้อยละ 65.2 แต่ 10-year locoregional recurrence (LRR) แตกต่างกัน คือ กลุ่ม BCT พบร้อยละ 19.7 กลุ่ม MRM พบร้อยละ 12.2 (hazard ratio 1.64) และพบว่า LRR และ distant metastasis (DM) ในกลุ่ม MRM พบภายหลัง 5 ปี เพียงร้อยละ 20 แต่กลุ่ม BCT พบร้อยละ 40.8 ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีรูปแบบการกลับเป็นซ้ำในระยะเวลาที่ต่างกันระหว่าง BCT และ MRM จึงต้องใช้เวลาในการติดตามเพื่อให้ได้อัตราการกลับเป็นซ้ำที่ถูกต้อง

Trial ที่ 4 คือ DBCG-82TM⁽⁴⁾ (Danish breast cancer cooperative group) ทำการศึกษา ในช่วง ค.ศ. 1983-1989 มีผู้ป่วย 905 ราย ทำการ วิเคราะห์ 793 ราย โดยไม่กำหนด stage T หรือ N ในกลุ่ม BCT ตัดก้อนให้ได้ gross margin และให้ adjuvant radiotherapy whole breast และ boosted radiotherapy บริเวณก้อน ทั้ง 2 กลุ่มทำ AXLND กลุ่ม BCT และ MRM ที่เป็น high risk คือ T >5 ซม. หรือ T4 ต่อม้ำเหลืองมีการกระจาย จะได้รับ radiotherapy บริเวณ supraclavicular, infraclavicular, internal mamillary nodes (IMN) และ axillary (และ chest wall สำหรับ MRM) หลัง การติดตาม 20 ปี LR ใน BCT ร้อยละ 6 ในกลุ่ม mastectomy ร้อยละ 6.9 ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่าง มีนัยสำคัญ เช่นเดียวกับ OS ร้อยละ 64 ของ LR ในกลุ่ม BCT พบภายใน 5 ปี ในกลุ่ม mastectomy พบร้อยละ 76 ภายใน 5 ปี

Trial ที่ศึกษาระหว่างการทำ BCT และ MRM ที่เล็กกว่า 4 trials ที่กล่าวมา คือ NCI (National Cancer Institute)⁽⁵⁾ ศึกษาระหว่างปี ค.ศ. 1979-1987 มีผู้ป่วย 237 ราย ขนาด pathological tumor (pT_{1,2}) <5 ซม. Clinical lymph node positive หรือ negative โดยกลุ่ม BCT ทำการ ผ่าตัดก้อนเพื่อให้ได้ gross margin 1 ซม. ร่วมกับ adjuvant และ boosted radiotherapy บริเวณก้อน นอกจากนี้ ทั้ง 2 กลุ่มได้ radiotherapy เพิ่มบริเวณ supraclavicular ถ้าพบ axillary lymph node positive หรือ extracapsular extension และบริเวณ internal mammary lymph node ถ้า axillary lymph node positive หรือก้อนอยู่บริเวณ medial ทั้ง สองกลุ่มทำ AXLND ผู้ป่วยรายที่ axillary lymph node positive จะได้รับ chemotherapy anthra-cyclin base บางรายได้ tamoxifen หลังจากติดตาม

25.7 ปี พบว่า OS ไม่แตกต่างกัน โดย MRM มี OS ร้อยละ 43.8 BCT มี OS ร้อยละ 37.9 แต่ cumulative incidence of LR แตกต่างกันอย่าง มีนัยสำคัญ คือ MRM พบร้อยละ 0.9 BCT พบ cumulative LR ร้อยละ 21.9

หลังจากการศึกษาดังกล่าวมีการติดตามมา เป็นระยะเวลาสั้นก็พบว่า ผลการรักษาเป็นไปใน แนวทางเดียวกัน คือ OS ไม่แตกต่างกัน แต่บาง รายงานพบว่า LR ในกลุ่ม BCT มากกว่า MRM ซึ่งการตรวจพบ LR ในกลุ่ม BCT จะพบช้ากว่า คือ เกือบร้อยละ 30 พบหลังจากการรักษามากกว่า 10 ปี แต่กลุ่ม MRM พบระยะหลัง <ร้อยละ 10 ของ LR ใน MRM ทั้งหมด

การพัฒนา chemotherapy เช่น กลุ่ม taxanes และ target therapy เช่น trastuzumab ทำให้ผล การรักษาดีขึ้นในช่วงหลัง แต่เนื่องจากการรักษาโดย วิธี BCT เป็นที่ยอมรับกันแล้ว ในระยะหลังที่มีการ รักษาทาง systemic แบบใหม่ จึงมีรายงานการเปรียบเทียบการใช้ชนิดใหม่ว่ามีผลแตกต่างกันหรือไม่ใน การผ่าตัด BCT เปรียบเทียบกับ MRM น้อยในกลุ่ม early stage breast cancer แต่จะมีในกลุ่มที่ทำการให้ neoadjuvant chemotherapy เพื่อลดขนาด ก้อนและเปรียบเทียบระหว่าง BCT หรือ MRM ซึ่ง จะกล่าวต่อไป

การมี systemic therapy ชนิดใหม่จึงอาจมี ผลต่อการรักษาแบบ BCT และ MRM ที่แตกต่างจาก อดีต เช่น การเกิด LR ของ BCT อาจลดลงในช่วง แรก แต่อาจพบ LR ในการติดตามที่ยาวนานขึ้น และเนื่องจากพบว่าการเปรียบเทียบระหว่าง BCT และ MRM ใน trials แรกๆ ผู้ป่วยที่ทำ MRM ส่วน ใหญ่ไม่ได้รับ post mastectomy radiotherapy (PMRT) จึงทำให้ในบางรายงานพบว่า MRM มี LR มากกว่า BCT การศึกษาในช่วงหลังจึงหา

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบการศึกษาแบบ randomized controlled ระหว่าง MRM และ BCT

การศึกษา	ปี	จำนวน	Staging (cT, pT)	การผ่าตัด	Margin	Boosted RT	median follow-up time (year)	LR (%) M vs BCT
Milan ⁽¹⁾	1973-1980	701	pT1, cN0	Halsted M vs quadrantectomy		10 Gy	20	2.3 vs 8.8
NSABP: B-06 ⁽²⁾	1976-1984	1851	<4 cm, N0	Total M vs lumpectomy	Free microscopic	-	20	10.2 vs 14.3
EORTC ⁽³⁾	1980-1986	868	Stage I, II	MRM vs lumpectomy	Gross margin 1 cm	25 Gy	13.4	9.8 vs 19.7
DBCG-82TM ⁽⁴⁾	1983-1989	793	Any T, N	MRM vs lumpectomy	Gross margin 1 cm	10-25 Gy	20 6	6.9 vs

AXLND ทำทุกการศึกษา

M: mastectomy, pT: pathological tumore, cT: clinical tumor, RT: radiotherapy, LR: local recurrence, MR: modified radical mastectomy, BCT: breast-conserving therapy

ปัจจัยที่เพิ่ม LR ในกลุ่ม MRM ที่มี 1-3 lymph nodes positive เพื่อคัดกรองในการให้ PMRT เพื่อให้มี LR น้อยลง

Sharma และคณะ⁽⁶⁾ ได้มีการศึกษาติดตามผู้ป่วย 1,019 ราย ที่ทำ MRM เป็นเวลา 7.47 ปี (ค.ศ. 1997-2002) โดยทำ AXLND 694 ราย ร้อยละ 78.8 มีขนาดก้อน T1 ร้อยละ 26.2 มี lymph node positive ทั้งหมดไม่ได้รับ PMRT ร้อยละ 76.9 ได้รับ adjuvant chemotherapy หรือ hormonal therapy พบ locoregional recurrence (LRR) ร้อยละ 2.3 โดยร้อยละ 52 ที่พบ LRR มี distant metastasis (DM) ร่วมด้วย โดยพบว่าอายุ ≤ 40 ที่มีผลต่อ LRR ที่มากกว่าอายุ >40 ปี คือ ที่ 10-year LRR อายุ ≤ 40 ปี เทียบกับอายุ >40 ปี มีร้อยละ 11.3 และร้อยละ 1.5 ตามลำดับ

เมื่ออายุ ≤ 40 ปี ร่วมกับ stage T1N0 พบว่า 10-year LRR ร้อยละ 9.3 อายุ ≤ 40 ปี และ stage T2N0 มี 10-year LRR ร้อยละ 18.6 อายุน้อยมี

hazard ratio ต่อการเกิด LRR 2.14 นอกจากนี้ยังพบว่าจำนวนของ lymph node positive ก็มีผลต่อ LRR คือ 10-year LRR ในกลุ่ม lymph node negative และกลุ่ม lymph node positive 2 nodes มี LRR แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ คือ ร้อยละ 2.1 และร้อยละ 7.9 ตามลำดับ และ stage IIB (T2N1) มี LRR มากกว่า stages I และ IIA อย่างมีนัยสำคัญ คือ มี LRR ร้อยละ 9.7 ร้อยละ 2 และร้อยละ 2.4 ตามลำดับ เมื่อศึกษา disease-free survival (DFS) พบว่า อายุ ≤ 40 ปี (hazard ratio 1.68) stage มากกว่า stage I (hazard ratio 5.63) และ grade ที่สูง (hazard ratio 2.79) มีผลต่อ DFS ที่ลดลง โดยอายุ ≤ 40 ปี มี 10-year DFS ร้อยละ 74 เทียบกับกลุ่มที่อายุ >40 ปี คือ ร้อยละ 92 stage IIB เทียบกับ stage I มี 10-year DFS ร้อยละ 81.5 เทียบกับร้อยละ 94.2 ตามลำดับ และ grade 1 มี 10-year DFS ร้อยละ 100 เทียบกับร้อยละ 87 ใน grade 3 โดยสรุปในการศึกษานี้ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ

อายุ ≤ 40 ปี lymph node positive 2 nodes, stage IIB (T2N1) ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อ DFS เช่นกัน

การศึกษาผลของ LRR หลังจากการทำ MRM ในผู้ป่วย 1,057 ราย ในปี ค.ศ. 1995-1999⁽⁷⁾ โดยมี stage I เพียงร้อยละ 31 เทียบกับการทำ RCT ในยุคแรกซึ่งส่วนใหญ่ผู้ป่วยมี stage I ผู้ป่วยเกือบทุกรายทำ AXLND ได้ chemotherapy ร้อยละ 71 โดยข้อบ่งชี้ คือ T >1 ซม. lymph node positive ได้รับ radiotherapy (ร้อยละ 24) คือ มีขนาด T3 หรือ T4 หรือ ≥ 10 positive lymph nodes ผู้ป่วยทั้งหมดมีร้อยละ 59 ได้ tamoxifen จากการติดตาม 6 ปี พบ LRR ร้อยละ 8.8 ซึ่งสองในสามของ LRR พบ DM ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่พบเพียง LRR มี prognosis ที่ดี คือ ไม่พบการเกิดโรคซ้ำร้อยละ 78 ปัจจัยที่ทำให้เกิด LRR ได้แก่ อายุ <35 ปี Multicentric disease และ lymphovascular invasion (LVI) โดยอายุ <35 ปี เทียบกับ >35 ปี มี LRR ร้อยละ 15 เทียบกับร้อยละ 8.3 Multicentric/multifocal (MC/MF) พบ LRR ร้อยละ 12 เทียบกับกลุ่ม isolated tumor ร้อยละ 7 LVI พบ LRR ร้อยละ 14 เทียบกับ ร้อยละ 5 ในกลุ่มที่ไม่มี LVI, stages I, II และ III พบ LRR 4, 8 และร้อยละ 14 ตามลำดับ โดย chemotherapy ช่วยลด LRR ร้อยละ 40 Tamoxifen ลด LRR ร้อยละ 50 ดังนั้นการทำ MRM ให้ได้ผลดี คือ มี LRR ที่ต่ำอาจต้องมี adjuvant radiotherapy ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด LRR นอกจากข้อบ่งชี้เก่า คือ T3 หรือ 4 ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า อายุ <35 ปี LVI และ MC มีผลต่อ LRR

การศึกษาผลของ LRR หลังจากทำ mastectomy ในกลุ่ม high risk ต่อ LRR (T >5 ซม. positive lymph node) ของ DBCG 82 b&c trial⁽⁸⁾ ในปี ค.ศ. 1982-1990 โดยกลุ่ม premenopause ให้ chemotherapy (CMF regimen) postmenopause

ให้ tamoxifen 1 ปี และทำ RCT ทั้ง 2 กลุ่มให้ได้ PMRT หรือไม่ได้รับ PMRT พบว่ากลุ่มที่ไม่ได้ PMRT มี LRR ที่ 18 ปี ร้อยละ 30 เทียบกับร้อยละ 5 ในกลุ่มที่ได้รับ PMRT หลังจากมี LRR ร้อยละ 82 เสียชีวิต risk factors ต่อ LRR ที่ chest wall คือ T >5 ซม. grade 3 มี fascia invasion เลาะ lymph node <8 nodes หรือมี positive ≥ 4 lymph nodes ส่วน axillary recurrence พบใน grade สูง เลาะ lymph node <8 nodes, positive ≥ 4 lymph nodes และมี capsular invasion กลุ่มที่มี chest wall หรือ axillary recurrence มี median survival 3.8 และ 3.5 ปี ตามลำดับ supraclavicular และ infraclavicular มี median survival 1.9 และ 2.4 ปี การรักษาด้วยการผ่าตัดร่วมกับ radiotherapy ได้ผล locoregional control ดีกว่าวิธีอื่น ปัจจัยที่มีผลต่อ 5-year LRR ภายหลังจากพบ LRR ครั้งแรก คือ skin involvement พบ LRR ร้อยละ 66 เทียบกับร้อยละ 51 lymph node negative เทียบกับ positive ≥ 4 lymph nodes คือ ร้อยละ 35 ร้อยละ 61 ตามลำดับ extracapsular invasion มี LRR ร้อยละ 59 เทียบกับร้อยละ 46 ในกลุ่มที่ไม่มี และระยะเวลาที่พบ LRR ครั้งแรก >2 ปี เทียบกับ ≤ 2 ปี คือ ร้อยละ 47 และร้อยละ 59 ตามลำดับ จากการศึกษานี้พบว่า การได้ PMRT ช่วยลด LRR ในกลุ่ม high risk ซึ่งเป็นที่มาของการได้ PMRT ในกลุ่มที่ทำ mastectomy ต่อมา มีการหากรวมที่มีการได้ PMRT ช่วยลด LRR ได้ นอกจากกลุ่ม high risk ดังการศึกษาต่อไป ซึ่งติดตามการรักษา ผู้ป่วย 2 ช่วงเวลา⁽⁹⁾ คือ ปี ค.ศ. 1978-1997 ผู้ป่วย 505 ราย ได้รับ PMRT ร้อยละ 19 ทำการติดตามการรักษา 205 เดือน อีกกลุ่มปี ค.ศ. 2000-2007 มีผู้ป่วย 522 ราย ได้ PMRT ร้อยละ 26 ติดตาม 84 เดือน โดยทั้ง 2 กลุ่ม มี stages T1-2 และมี

lymph node positive 1-3 nodes กลุ่มที่ 2 มี การรักษาที่แตกต่าง คือ ได้ทำ sentinel lymph node biopsy ร้อยละ 65 Adjuvant chemotherapy มีกลุ่ม taxane ร้อยละ 85 hormonal therapy ใช้ aromatase inhibitor ร้อยละ 50 PMRT 50 Gy บริเวณ chest wall, supraclavicular, internal mammary และ chest wall boost 10 Gy ในช่วงที่ 2 พบว่า กลุ่ม T2 และ positive 3 lymph nodes ได้รับ PMRT มากกว่าช่วงแรก คือ ร้อยละ 44.1 เทียบกับร้อยละ 22.5 และร้อยละ 50 เทียบกับร้อยละ 23.7 ตามลำดับ นอกจากนี้อายุ <40 ปี estrogen negative, extracapsular invasion มากกว่า 2 มม. และ LVI ได้ PMRT มากกว่ากลุ่มอื่น ผลของ PMRT ในช่วงแรกเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ และไม่ได้ PMRT คือ มี LRR ร้อยละ 51.1 และ ร้อยละ 13.8 ตามลำดับ ในช่วงที่ 2 มี LRR ร้อยละ 3.9 ในกลุ่มที่ไม่ได้ PMRT และร้อยละ 4.4 ในกลุ่มที่ได้ PMRT แต่ช่วงหลัง staging T และ N สูงกว่าช่วงแรกและติดตามการรักษาน้อยกว่าผลของ PMRT จึงไม่ชัดเจน

จากการศึกษาในปี ค.ศ. 2000-2007 ในการ ให้ PMRT ในกลุ่ม positive lymph node 1-3 nodes โดยให้ PMRT 98 ราย และไม่ให้ PMRT⁽¹⁰⁾ 271 ราย ในกลุ่ม PMRT ได้ 45-50 Gy บริเวณ chest wall, supraclavicular และ 10 Gy boost บริเวณ scar ทั้ง 2 กลุ่มได้ทำ AXLND กลุ่มที่ไม่ได้ PMRT ได้ adjuvant chemotherapy ร้อยละ 79 เป็น anthracycline ร้อยละ 65 และ taxane ร้อย ละ 55 ในกลุ่มที่มี HER2 positive ได้รับ transtuzumab ร้อยละ 42 Hormonal therapy ใช้ aromatase inhibitor หรือร่วมกับ tamoxifen ร้อย ละ 54 ซึ่งการรักษาทาง systemic ใช้ยากลุ่มใหม่ แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้านี้ กลุ่มที่ได้รับ

PMRT มี stage T1-2 ร้อยละ 61 เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ PMRT คือ มี T1-2 ร้อยละ 97 พบ positive 2-3 nodes ในกลุ่มที่ได้และไม่ได้ PMRT ร้อยละ 63 และร้อยละ 38 ตามลำดับ นอกจากนี้ กลุ่มที่ได้ PMRT มี positive margin ร้อยละ 8 แต่ ในกลุ่มที่ไม่ได้รับ PMRT ไม่มี positive margin แม้ว่าระยะตั้งต้นของกลุ่มที่ได้ PMRT จะมากกว่า แต่พบว่าในกลุ่มที่ได้ PMRT มี 5-year LRR ร้อย ละ 0 แต่กลุ่มที่ไม่ได้รับ PMRT พบร้อยละ 8.9 ปัจจัย ที่มีผลต่อ LRR คือ extracapsular extension (hazard ratio 4.3) และ grade 3 (hazard ratio 3.6)

Troung และคณะ¹¹⁾ ศึกษาผู้ป่วยที่มี stages T1-T2 และ 1-3 positive lymph nodes ระหว่าง ปี ค.ศ. 1989-1997 ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อ LRR ใน ผู้ป่วย 821 รายที่ไม่ได้ PMRT ทุกรายทำ MRM โดยมีจำนวน median ของ lymph nodes เท่ากับ 10 ได้ adjuvant chemotherapy ร้อยละ 21.7 ร่วมกับ hormonal therapy (tamoxifen) ร้อยละ 15.1 โดยสองในสามเป็น anthracyclin ไม่มีรายใดได้ taxane ได้รับ adjuvant hormonal therapy ร้อย ละ 57.1 เมื่อติดตาม 7.7 ปี พบ LRR ร้อยละ 15.1 10-year estimate isolated LRR ร้อยละ 12.7 รวมกับ DM ร้อยละ 15.9 ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ อายุ <45 ปี (hazard ratio 3.44 positive lymph node >ร้อยละ 50 (hazard ratio 2.00) estrogen negative (hazard ratio 2.02) medial location (hazard ratio 2.46) ในกลุ่มอายุ <45 ปี เทียบกับ ≥45 ปี มี LRR ร้อยละ 22.8 และร้อยละ 10.8 ตามลำดับ พบ LRR ร่วมกับ DM ร้อยละ 29.3 และร้อยละ 13.7 ตามลำดับ ถ้าอายุ <45 ปี ร่วมกับ positive lymph node >ร้อยละ 25 เทียบกับ <ร้อยละ 25 มี LRR ร้อยละ 47.6 และร้อยละ 18.5 ตาม

ลำดับ ในกลุ่มที่อายุ ≥ 45 ปี ร่วมกับ positive lymph node >ร้อยละ 25 พบ LRR ร้อยละ 20.6 เทียบกับร้อยละ 8.7 ในกลุ่มที่ positive <ร้อยละ 25

นอกจากการศึกษา LRR หลังการทำ MRM แล้วยังมีการศึกษา LRR ในผู้ป่วยที่ทำ BCT เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อ LRR และผลของ LRR ต่อ overall survival ในผู้ป่วยที่ negative lymph node ที่เข้าร่วมในการศึกษา⁽¹²⁾ NSABP-B-13, B-14, B-19, B-20 และ B-23 ซึ่งทำ RCT โดยทำ BCT ร่วมกับได้หรือไม่ได้ systemic therapy ซึ่งส่วนใหญ่เริ่มศึกษาในปี ค.ศ. 1981-1988 ใน B-23 เป็นการศึกษาในปี ค.ศ. 1991 เป็นการศึกษาเดียวที่ใช้ anthracyclin สำหรับ systemic therapy เทียบกับ systemic therapy อื่น ผู้ป่วย 3,799 รายที่ทำ BCT, AXLND โดย negative lymph node, negative margin และได้ adjuvant radiotherapy 50 Gy ที่ whole breast อยู่ใน stage T1 ร้อยละ 67 พบ LR ร้อยละ 9 regional recurrent ร้อยละ 2 โดยในกลุ่ม LR พบภายใน 5 ปี ร้อยละ 37 ภายใน 10 ปี ร้อยละ 68 กลุ่ม regional recurrent พบภายใน 5 ปี ร้อยละ 72.7 ภายใน 10 ปี ร้อยละ 92.2 อายุเป็นปัจจัยที่พบ LR ที่แตกต่างกัน คือ อายุ ≤ 49 ปี อายุ 50-59 ปี และอายุ ≥ 60 ปี พบ LR ร้อยละ 9.6 ร้อยละ 5.8 และร้อยละ 5.6 ตามลำดับ adjuvant systemic therapy ลด LR โดยพบว่ากลุ่ม placebo, tamoxifen, chemotherapy และกลุ่ม chemotherapy ร่วมกับ tamoxifen พบ LR ร้อยละ 12.3 ร้อยละ 6.7 ร้อยละ 6.4 และร้อยละ 6.8 ตามลำดับ regional recurrence prognosis แยกว่า พบว่า 5-year distant disease free interval ในกลุ่มนี้ ร้อยละ 27.8 แต่กลุ่ม LR ร้อยละ 66.9 5-year overall survival ร้อยละ 34.9 เทียบกับร้อยละ 76.6 ในกลุ่ม LR ในกลุ่ม estrogen receptor negative

(ER-) มี hazard ratio สำหรับ mortality แยกว่า กลุ่ม positive ทั้ง LR คือ 4.49 เทียบกับ 2.32 และกลุ่ม regional recurrence คือ 19.84 เทียบกับ 6.43 (ER+) ระยะเวลาระหว่างการผ่าตัดครั้งแรกและการเกิด recurrence มีผลต่อ OS โดยถ้า LR ในเวลา ≤ 24 เดือน ≤ 60 เดือน หรือ >60 เดือน มี 5-year OS ร้อยละ 38.9 ร้อยละ 61.4 และร้อยละ 87.7 ตามลำดับ ในกลุ่ม regional recurrence ก็เช่นเดียวกัน พบ 5-year OS ร้อยละ 19.5 ร้อยละ 29.7 และร้อยละ 49.1 ตามลำดับ

การศึกษาโอกาสเกิด LR หลังการทำ BCT จากระยะแรกจนมีความเปลี่ยนแปลงในการผ่าตัด และ systemic therapy มีผลต่อการลด LR โดย Cabioglu N และคณะ⁽¹³⁾ ศึกษาการเกิด LR หลังการทำ BCT ในช่วงเวลาที่ต่างกัน คือ ค.ศ. 1970-1994 และ ค.ศ. 1994-1996 มีผู้ป่วย 1,355 ราย ใน stages I และ II ทุกรายทำ AXLND ในช่วงหลัง ทุกรายผ่าตัดโดย negative microscopic margin, chemotherapy เป็น anthracyclin และบางรายได้ taxane ในกลุ่ม neoadjuvant chemotherapy ได้ boosted radiotherapy ทุกราย จากการติดตาม 7.4 ปี 5-year LR ในช่วงปี ค.ศ. 1994-1996 ร้อยละ 1.3 เทียบกับร้อยละ 4.5-7.1 ในช่วงก่อนหน้านี้ ปัจจัยที่เปลี่ยนแปลงในช่วงหลัง คือ มีการใช้ chemotherapy มากกว่า คือ ร้อยละ 40.5 เทียบกับร้อยละ 26 ในช่วงแรกและการใช้ tamoxifen ร้อยละ 33.3 เทียบกับร้อยละ 19.4 อายุ ≤ 50 ปี รักษาในช่วงก่อนปี ค.ศ. 1994 พบ 5-year LR ร้อยละ 9.1 เทียบกับร้อยละ 1.4 ในช่วง ค.ศ. 1994-1996 ปัจจัยที่เพิ่ม 5-year LR free survival ในอายุ >50 ปี คือ T1 (hazard ratio 0.434), negative margin (hazard ratio 0.433) ในอายุ ≤ 50 ปี คือ chemotherapy (hazard ratio 0.383)

Vicini FA และคณะ⁽¹⁴⁾ ศึกษาผลของ LR หลังจากทำ BCT ต่อ DM และ OS ใน early-stage breast cancer ในผู้ป่วย 1,169 ราย ที่มี stages I และ II โดยร้อยละ 96 ได้ boosted radiotherapy ได้ทำ AXLND ร้อยละ 92 แต่มีเพียงร้อยละ 18 ที่ได้รับ chemotherapy ร้อยละ 36 ได้ tamoxifen พบว่ามี LR ร้อยละ 6 โดยพบว่า cause-specific survival (CSS) ที่ 12 ปี ในกลุ่มที่มี LR น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีคือ ร้อยละ 69 เทียบกับร้อยละ 88 ซึ่งการมี LR มีผลต่อ mortality มากที่สุด (hazard radio 2.69), high grade (hazard radio 2.68), positive lymph node (hazard radio 2.48) ขนาดใหญ่ (hazard radio 1.26), ER- (hazard radio 1.98) DM พบมากกว่าในปัจจุบันเหล่านี้ คือ LR โดยพบ DM ร้อยละ 33 ในกลุ่มที่มี LR เทียบกับร้อยละ 13 ในกลุ่มที่ไม่มี LR (hazard radio 2.67), high grade (hazard radio 2.32), positive lymph nodes (hazard radio 2.15) ขนาดก้อน (hazard radio 1.19)

ในกลุ่มที่มี LR ถ้ามีปัจจัยเหล่านี้จะพบ DM มากขึ้น ได้แก่ positive lymph nodes (ร้อยละ 63 เทียบกับร้อยละ 20) ตรวจพบโดยการตรวจร่างกาย เทียบกับ mammogram (ร้อยละ 36 เทียบกับ ร้อยละ 12) Radiotherapy ที่บริเวณก้อน ≤ 55 Gy (tumor bed) (ร้อยละ 50 เทียบกับร้อยละ 27) Regional recurrence (ร้อยละ 78 เทียบกับร้อยละ 22) ในกลุ่ม LR ร้อยละ 69 เป็น true recurrence คือ เกิดในตำแหน่งเดิมหรือใกล้เคียงกัน ซึ่งปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ ไม่ได้ free margin การวินิจฉัยได้จากการตรวจร่างกายมากกว่าได้จากการทำ mammogram ในกลุ่มที่ไม่พบ LR DM มีผลต่อ OS พบว่า DM มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ อายุ < 50 ปีเทียบกับอายุ > 50 ปี 10-year DM ร้อยละ 17 เทียบกับ ร้อยละ 10 T1 เทียบกับ T2 มี DM ร้อยละ 9 เทียบ

กับร้อยละ 21 negative lymph node, positive lymph node และไม่ได้ทำ AXLND มี 10-years DM ร้อยละ 10 ร้อยละ 19 และร้อยละ 26 ตามลำดับ grade 1 เทียบกับ grade 3 คือ ร้อยละ 7 และร้อยละ 20 วินิจฉัยได้จาก mammo-gram เทียบกับตรวจร่างกาย คือ ร้อยละ 6 เทียบกับร้อยละ 17 RT ≤ 55 Gy เทียบกับ > 55 Gy คือ ร้อยละ 25 และร้อยละ 11 การพบ regional recurrence เทียบกับไม่พบ คือ ร้อยละ 87 และ ร้อยละ 10 โดยสรุป คือ การจะได้ผลที่ดีที่สุดจากการทำ BCT ควรทำในอายุ > 50 ปี T1N0 ไม่ใช่ high grade และมีการ boosted radiotherapy บริเวณ tumor bed ซึ่งผลการศึกษานี้พบเหมือนกันในรายงานของ Mirza และคณะ⁽¹⁵⁾ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ LRR ใน BCT คือ อายุ ≤ 50 ปี (hazard radio 3.773), positive lymph node (hazard radio 2.67), T > 1.5 ซม. (hazard radio 1.908), chemotherapy (hazard radio 0.224) และ hormonal therapy (hazard radio 0.364)

นอกจากการติดตามผลการรักษาโดยวิธี MRM และ BCT ใน RCT แล้ว การศึกษาผลใน non-clinical trial ก็สำคัญเพราะบ่งบอกถึงผลที่ได้จากการรักษาว่าเหมือนใน RCT หรือไม่ Hwang⁽¹⁶⁾ ในปี ค.ศ. 1990-2004 ผู้ป่วย 112,154 ราย ร้อยละ 55 ทำ BCT ร้อยละ 45 ทำ mastectomy โดยไม่ได้ PMRT ติดตามการรักษา 110.6 เดือน ทั้ง 2 กลุ่ม อายุ < 50 ปี ประมาณ 1 ใน 4 มีเพียงร้อยละ 6 ที่อายุ < 40 ปี median T 1.5 ซม. ถ้า T > 2 ซม. การทำ BCT ลดลงตามอายุ ขนาดที่ใหญ่กว่า grade 3, ER negative ทำ mastectomy มากกว่า BCT พบว่า BCT มี OS $>$ mastectomy โดยเฉพาะในกลุ่มอายุ > 50 ปี ER positive (hazard radio 0.81) แต่เป็นการศึกษาในขณะที่ไม่มีการให้ PMRT ใน

early stage breast cancer

อีกการศึกษาที่ทำใน non-clinical⁽¹⁷⁾ โดยศึกษาในปี ค.ศ. 1998-2008 ขนาด T ≤4 ซม. lymph node negative หรือ positive 1-3 nodes ผู้ป่วย 132,149 ราย ทำ BCT ร้อยละ 70 mastectomy ร้อยละ 26.5 mastectomy และ PMRT ร้อยละ 3.4 โดยในกลุ่ม BCT, mastectomy และ mastectomy ร่วมกับ PMRT มี T1 ร้อยละ 80 ร้อยละ 64 และร้อยละ 46 ตามลำดับ กลุ่มที่ทำ BCT มี positive 1-3 lymph nodes ร้อยละ 20 เทียบกับกลุ่มที่ทำ mastectomy ร่วมกับ PMRT มี ร้อยละ 64 พบว่า breast cancer-specific survival (BCSS) ร้อยละ 97 ร้อยละ 94 และร้อยละ 90 ตามลำดับ โดย hazard of death ขึ้นกับการทำ mastectomy (hazard ratio 1.31) mastectomy ร่วมกับ PMRT (hazard ratio 1.47) เมื่อเทียบกับ BCT นอกจากนี้ ขนาดที่มากกว่า 2 แต่ไม่เกิน 4 ซม. (hazard ratio 2.11) และ negative lymph node (hazard ratio 0.51) ก็มีผลต่อการรักษา แต่จากการศึกษานี้ยังขาดข้อมูลเรื่องการทำ lymph node staging การได้ systemic treatment และการทำ RT ซึ่งอาจแตกต่างกันระหว่าง BCT และ mastectomy ในแต่ละสถาบัน นอกจากนี้ผลที่แยกว่าในกลุ่ม mastectomy อาจเพราะมี tumor biology ที่แตกต่างกับกลุ่ม BCT

NSABP B-18⁽¹⁸⁾ ศึกษาผลระหว่างการได้รับ neoadjuvant chemotherapy และ adjuvant chemotherapy ต่อการทำ BCT และ mastectomy ใน stages T1-3, N0-1 โดยใช้ anthracyclin ผู้ป่วยอายุ >50 ปี ได้ tamoxifen พบว่าการได้รับ neoadjuvant chemotherapy ได้ผล 9-years OS, 9-years DFS เท่ากับ adjuvant chemotherapy แต่ในกลุ่มที่ทำ BCT พบ LR ในอายุ <50 ปี มาก

กว่าอายุ ≥50 ปี (ร้อยละ 13.1 เทียบกับร้อยละ 5.2) ในกลุ่ม pathologic complete responders (PCR) มี 9-years OS มากกว่ากลุ่มที่มี pathologic residual (ร้อยละ 85 เทียบกับร้อยละ 70) และ 9-years DFS ร้อยละ 75 เทียบกับร้อยละ 58 สรุปว่าใน operable breast cancer การให้ neoadjuvant chemotherapy ไม่แตกต่างกับการให้ adjuvant chemotherapy

เมื่อมี chemotherapy ที่ดีขึ้น เริ่มมีการทำ BCT ใน stage III โดยให้ neoadjuvant chemotherapy และทำ BCT ตามด้วย adjuvant chemotherapy และ RT จากการติดตามผู้ป่วย 340 ราย พบว่ามีปัจจัยที่อาจจำแนกผู้ป่วยที่ได้ neoadjuvant chemotherapy ก่อน BCT เป็นกลุ่มที่มี LR มากหรือน้อย โดยใช้ MDAPI⁽¹⁹⁾ (MD Anderson prognostic index) ได้แก่ clinical lymph node ก่อนได้ neoadjuvant chemotherapy N0-1, N2-3 เท่ากับ 0 และ 1 แต้มตามลำดับ lymphovascular invasion ถ้ามีให้ 1 แต้ม pathologic tumor size >2 ซม. ให้ 1 แต้ม และ pathologic multifocal ให้ 1 แต้ม ติดตามเป็นเวลา 63 เดือน ร้อยละ 96 มี clinical stages II และ III โดยแบ่งเป็นกลุ่ม low risk prognostic index (PI)(0-1) intermediate risk (PI)(2) และ high risk (PI)(3-4) พบว่า LRR-free survival rate ร้อยละ 94 ร้อยละ 83 และ ร้อยละ 58 ตามลำดับ (P <0.001)

นอกจากนี้ยังมีการใช้ PI ในการประเมิน LRR ของการทำ mastectomy หรือ BCT หลัง neoadjuvant chemotherapy⁽²⁰⁾ กลุ่มที่ทำ BCT 331 ราย mastectomy 484 ราย ได้ adjuvant chemotherapy ร้อยละ 77 ใน BCT ร้อยละ 95 ใน mastectomy กลุ่ม BCT ได้ RT และ boost โดยบางรายได้ RT บริเวณ supraclavicular และ

internal mammary กลุ่ม mastectomy ได้ RT chest wall, scar, supraclavicular และ internal mammary กลุ่ม BCT มี stages IIB-IIIC ร้อยละ 72 mastectomy มีร้อยละ 99 ในกลุ่มที่ทำ mastectomy มี stage มากกว่ากลุ่ม BCT พบว่า 10-year LRR ใน BCT ร้อยละ 12 กลุ่ม mastectomy ร้อยละ 9 โดยเมื่อแยกตาม PI พบว่า 10-year LRR ระหว่าง mastectomy และ BCT ใน PI 0, 1, 2, 3 หรือ 4 คือ ร้อยละ 4 และร้อยละ 5 ร้อยละ 7 และร้อยละ 9 ร้อยละ 12 และร้อยละ 28 ร้อยละ 19 และร้อยละ 61 ตามลำดับ ซึ่งใน PI 3 หรือ 4 เต็ม mastectomy ลด mortality (hazard ratio 0.29) เมื่อเทียบกับ BCT อย่างมีนัยสำคัญ แต่เนื่องจากระยะเวลาติดตามการรักษายังไม่ยาวนานนัก LRR อาจแตกต่างจากนี้เมื่อติดตามการรักษาที่ยาวนานขึ้น

หลังจากศึกษาการประเมิน LRR โดยใช้ PI หลังจากได้ neoadjuvant chemotherapy ใน BCT และ mastectomy ในปี ค.ศ. 2001-2005 ศึกษาใน BCT 224 ราย และ mastectomy ร่วมกับ PMRT 327 ราย⁽²¹⁾ โดยมีความแตกต่างที่ทำให้ AXLND เฉพาะรายที่ clinical positive ถ้า clinical lymph node negative ทำ sentinel lymph node biopsy (SLNB) neoadjuvant chemotherapy เป็นกลุ่ม anthracyclins หรือ taxanes ได้ adjuvant chemotherapy ถ้ายังได้ไม่ครบร้อยละ 19 ใน BCT ร้อยละ 28 ใน mastectomy, hormonal therapy ร้อยละ 54 ใน BCT ร้อยละ 68 ใน mastectomy ในกลุ่ม BCT มี margin free ร้อยละ 93 กลุ่ม mastectomy ร้อยละ 97 กลุ่ม mastectomy stage สูงกว่า คือ มี stage III ร้อยละ 55 BCT มีร้อยละ 23 ได้ RT เหมือนการศึกษาก่อนหน้านี้ ในกลุ่ม mastectomy พบ residual T >2 ซม. ร้อยละ 56 BCT ร้อยละ 26 positive 4-9 lymph nodes ใน

BCT เทียบกับ mastectomy ร้อยละ 13 และร้อยละ 30 ตามลำดับ positive ≥ 10 nodes ร้อยละ 5 และร้อยละ 19 ตามลำดับ 5-year LRR ในกลุ่ม BCT เทียบกับ mastectomy ที่มี PI 3-4 คือ ร้อยละ 32 และร้อยละ 6 ตามลำดับ แม้ว่าจะมีปัจจัยที่ทำให้ prognosis ไม่ดีมากกว่า เช่น LVI พบร้อยละ 63 ใน mastectomy แต่พบเพียงร้อยละ 38 ใน BCT 5-year disease specific survival ใน mastectomy มากกว่า BCT คือ ร้อยละ 88 เทียบกับร้อยละ 76 โดยสรุป คือ BCT ให้ผลการรักษาในกลุ่มที่มี stage III ไม่ดีเท่า mastectomy แม้จะได้ neoadjuvant chemotherapy และทำการผ่าตัดได้ margin free แต่ยังมี LRR มากกว่าทำ mastectomy

การศึกษาผลของ LRR ภายหลังจากการทำ BCT และ mastectomy มีความสำคัญ เพื่อให้ทราบถึงผลที่ตามมาภายหลังการเกิด LRR ซึ่งจะทำให้การพิจารณาการรักษาในการวินิจฉัยครั้งแรกในผู้ป่วยแต่ละรายให้เหมาะสม เพื่อลดการเกิด LRR Fodor และคณะ⁽²²⁾ ทำการศึกษาผลของ isolated LRR (ILRR) ภายหลังจากการทำ BCT 415 ราย mastectomy 894 ราย ใน stages I และ II ปี ค.ศ. 1983-1987 พบว่ามี ILRR ร้อยละ 9.5 โดยพบ 48 เดือน หลังการรักษาและติดตามหลังการเกิด ILRR 165 เดือน พบว่าในกลุ่ม mastectomy ร้อยละ 61 เสียชีวิต 10-year CSS ขึ้นอยู่กับ staging ของ lymph node ตำแหน่งและขนาดของการเกิด ILRR และระยะเวลาระหว่างการรักษาและ ILRR โดยกลุ่มที่มี positive lymph node มี 10-year CSS ร้อยละ 21 เทียบกับกลุ่มที่ negative lymph node ร้อยละ 68 การเกิดที่ scar ที่เดียว มี 10-year CSS ร้อยละ 66 ถ้า negative lymph node ร่วมกับการพบเพียงที่ scar มี 10-year CSS ร้อยละ 85 ในกลุ่มที่ขนาด

ของ ILRR มาก ไม่สามารถผ่าตัดได้ (inoperable) พบว่า 10-year CSS ร้อยละ 0 เทียบกับกลุ่ม operable ร้อยละ 51 ในกลุ่ม BCT ร้อยละ 38 เสียชีวิต 10-year CSS ขึ้นอยู่กับอายุ ชนิดของ ILRR [true recurrence (TR) และ new primary (NP)] ขนาดของ ILRR และระยะเวลาที่เกิด ILRR โดยพบว่า BCT ในกลุ่มอายุ ≤ 40 ปี เทียบกับ >40 ปี มี 10-year CSS ร้อยละ 38 และร้อยละ 71 การเกิด TR เทียบกับ NP มีร้อยละ 54 และร้อยละ 88 ตามลำดับ ถ้าอายุมากกว่า 40 ปี ร่วมกับ NP มี 10-year CSS ดีที่สุด คือ ร้อยละ 92 การเกิด ILRR แบบ inoperable เทียบกับ operable มี 10-year CSS ร้อยละ 0 และร้อยละ 66 ตามลำดับ ขนาดของ ILRR ที่ผ่าตัดได้น้อยกว่า 2 ซม. เทียบกับมากกว่า 2 ซม. มี 10-year CSS ร้อยละ 81 และร้อยละ 32 ตามลำดับ การเกิด LRR ครั้งที่ 2 พบได้ร้อยละ 27 ในระยะเวลา 28 เดือน หลังจาก ILRR ครั้งแรก 10-year survival ในกลุ่มที่ไม่มี LRR เทียบกับกลุ่มที่มี LRR ครั้งที่ 2 คือ ร้อยละ 72 และร้อยละ 27 ตามลำดับ LRR ครั้งที่ 2 พบหลัง mastectomy ร้อยละ 36 หลัง BCT ร้อยละ 22 แสดงให้เห็นว่าการเกิด LRR มีผลต่อการเสียชีวิต เนื่องจากจะพบ DM ตามมา

เมื่อมีการศึกษาในทางยีนสามารถแบ่งกลุ่มตาม molecular subtype เพื่อช่วยบอก prognosis ของโรค และเป็น predictor ต่อการรักษา ได้แก่ luminal A (ER+, PR+, HER2-), luminal B (ER+, PR+, HER2+), HER2 (ER-, PR-, HER2+) และ basal (ER-, PR-, HER2-) ซึ่งกลุ่มที่มี prognosis ดีที่สุด คือ luminal A กลุ่มที่ตอบสนองต่อ chemotherapy ดีกว่ากลุ่มอื่น คือ ER-, high grade แต่การตรวจทาง molecular ยังนำมาใช้ในทางปฏิบัติไม่ได้เนื่องจากราคาแพงและใช้เวลานาน การแบ่ง

biological subtype ซึ่งตรวจโดย immunohistochemistry (IHC) หรือ in situ hybridization (ISH) แบ่ง subtype โดยสัมพันธ์กับการตรวจทาง molecular คือ luminal A เป็นกลุ่มที่มี ER-relate genes มากกว่ากลุ่ม luminal B กลุ่ม luminal B มี proliferative genes มากกว่า มีการศึกษาในการใช้ subtype ซึ่งตรวจโดย IHC หรือ ISH เพื่อบอก prognosis ของมะเร็งเต้านม

การศึกษา LRR หลังการผ่าตัด BCT, mastectomy แบ่งตาม receptor subtype⁽²³⁾ พบว่า 12,592 ราย มี luminal subtype ร้อยละ 77.5 HER2+ ร้อยละ 7.5 Triple negative (TN) ร้อยละ 15 พบว่า ในกลุ่มที่ไม่ใช่ TN มี LRR น้อยกว่ากลุ่ม TN โดยใน BCT มี RR 0.49 ใน mastectomy RR 0.66 ในกลุ่ม BCT luminal subtype มี LRR ต่ำกว่ากลุ่มอื่น คือ เทียบกับ HER2+, TN แล้วมี RR 0.34 และ 0.38 ตามลำดับ กลุ่ม HER2+ เทียบกับ TN มี RR 1.44 ในกลุ่ม mastectomy luminal A มี LRR ต่ำที่สุด คือ เทียบกับ luminal B, HER2+ และ TN มี RR ต่อ LRR 0.59, 0.58 และ 0.51 ตามลำดับ กลุ่ม HER2+ เทียบกับ TN RR 0.91 โดยกลุ่ม luminal B ไม่แตกต่างกับ HER2+ และ TN การทำ mastectomy เทียบกับ BCT ในกลุ่ม TN ผลไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่ม luminal, HER2+ mastectomy มี LRR น้อยกว่า BCT คือ มี RR 0.74 และ 0.32 ตามลำดับ แต่การศึกษานี้กลุ่มที่ได้ systemic trastuzumab มีเพียงร้อยละ 6 ของกลุ่มที่ HER2+

อีกการศึกษาที่ใช้ receptor subtype ในการบอกความแตกต่างของ LRR หลังการทำ mastectomy ใน early stage ระหว่างปี ค.ศ. 2000-2006 โดยมีผู้ป่วย 819 ราย⁽²⁴⁾ ไม่ได้รับ neoadjuvant ไม่ได้รับ PMRT negative margin ร้อยละ 96.6 ติดตาม

58 เดือน พบว่ามี luminal A ร้อยละ 70 luminal B ร้อยละ 7 HER2+ ร้อยละ 6.2 TN ร้อยละ 11.5 กลุ่ม HER2+ ได้ trastuzumab ร้อยละ 25 พบ LVI มากที่สุดในกลุ่ม HER2+ คือ ร้อยละ 94.12 luminal A ได้ chemotherapy น้อยกว่ากลุ่มอื่น คือ ร้อยละ 40.94 เทียบกับร้อยละ 70 5-year LRR ร้อยละ 2.5 โดย LRR ตาม subtype คือ luminal A ร้อยละ 1 HER2+ ร้อยละ 2 luminal B ร้อยละ 6.5 และ TN ร้อยละ 10.9 ในกลุ่มที่ TN และมี LVI มี 5-year LRR ร้อยละ 29.7 เทียบกับกลุ่มที่ไม่มี LVI ร้อยละ 9.23 TN ร่วมกับ positive lymph node พบ 5-year LRR ร้อยละ 23.4 เทียบกับร้อยละ 7.8 ในกลุ่มที่ negative lymph node เมื่อใช้ receptor subtype และปัจจัยอื่นพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อ LRR คือ positive ≥ 4 nodes (hazard ratio 23.4), TN (hazard ratio 3.87), positive 1-3 nodes (hazard ratio 4.75), luminal B (hazard ratio 4.26) อายุ <50 ปี (hazard ratio 3.23)

นอกจากการศึกษาการใช้ receptor subtype ในการประเมิน LRR ใน early stage แล้วยังมีการศึกษาใน stages IIB-IIIC ที่ทำ mastectomy 582 ราย⁽²⁵⁾ ซึ่งได้รับ systemic therapy ที่พัฒนาขึ้น ทำ AXLND ร้อยละ 98.3 และได้ PMRT ทุกราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ neoadjuvant chemotherapy ซึ่งมี anthracyclin, taxane หรือ platinum มี HER2+ ร้อยละ 23 ในจำนวนนี้ได้ trastuzumab ร้อยละ 86 TN พบร้อยละ 29.6 ติดตามหลังการรักษาร้อยละ 44.7 5-year OS ร้อยละ 84 5-year LRR ร้อยละ 6.2 กลุ่มที่ estrogen receptor negative (ER-) มี LRR มากกว่า ER+ คือ ร้อยละ 8.6 และ 4.4, estrogen receptor positive (ER+), progesterone receptor positive (PR+) เทียบกับ ER+, progesterone receptor negative (PR-) มี

LRR ร้อยละ 3.4 และร้อยละ 7.8 ตามลำดับ HER2+ มี LRR ร้อยละ 1.7 เทียบกับ HER2- ร้อยละ 7.8 TN มี LRR มากที่สุดเทียบกับกลุ่มอื่น คือ ร้อยละ 11.8 เทียบร้อยละ 3.9 (hazard ratio 3.69) การที่กลุ่ม HER2+ มี LRR น้อยเนื่องจากเกือบทั้งหมดที่ HER2+ ได้ trastuzumab

การศึกษาของ receptor subtype ต่อ LRR ใน advanced breast cancer 595 ราย ปี ค.ศ. 1997-2005⁽²⁶⁾ ทุกรายได้รับ neoadjuvant therapy แต่ไม่ได้ trastuzumab chemotherapy เป็นกลุ่ม anthracyclin ร้อยละ 98 taxane ร้อยละ 84 ทำ BCT โดย free margin (≥ 2 มม.) AXLND ทำใน รายที่มี clinical positive lymph node และได้ adjuvant RT และ boost บริเวณ tumor bed ใน รายที่มี residual positive lymph node, stage III, อายุ <50, residual T >2 ซม. มี LVI เมื่อแบ่งตาม receptor subtype พบ hormonal receptor HR+/HER2- ร้อยละ 52 HR+/HER2- ร้อยละ 9 HR-/HER2+ ร้อยละ 7 TN ร้อยละ 32 ติดตามการรักษา 64 เดือน 5-year LRR free survival ร้อยละ 97 ร้อยละ 95 ร้อยละ 86.5 และ ร้อยละ 89.5 ตามลำดับ พบ grade 3 ในกลุ่ม HR-/HER2+ และ TN มากที่สุด คือ ร้อยละ 93 และร้อยละ 89 ตามลำดับ pCR ในกลุ่ม HR+/HER2- น้อยที่สุด คือ ร้อยละ 9 กลุ่ม HR+/HER2+, HR-/HER2+ และ TN คือ ร้อยละ 18 ร้อยละ 36 และร้อยละ 38 ตามลำดับ ถ้าไม่ได้ pCR ในกลุ่ม HR-/HER2 และ TN มี LRR free survival ลดลง เช่นเดียวกับกลุ่ม positive lymph node <4 nodes LRR free survival มากกว่ากลุ่ม positive ≥ 4 nodes ใน HR-/HER2+ จากร้อยละ 89 เป็นร้อยละ 67 กลุ่ม TN จากร้อยละ 91 เป็น ร้อยละ 56 จากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อ LRR free survival คือ TN (hazard ratio 5.7),

ตารางที่ 2. ปัจจัยที่มีผลต่อ local recurrence ใน mastectomy และ BCT

การศึกษา	ปี	จำนวน	M, BCT	AXLND, SLNB	Stage	10-year LRR (%)
Sharma R ⁽⁶⁾	1997-2002	1019	M	AXLND	I, II	LN+ vs LN- 7.9 vs 2.1 Stage I, IIA, IIB 2, 2.4, 9.7
Truong PT ⁽¹¹⁾	1989-1997	821	M	AXLND	T1-2, N+ 1-3	LN+ >25% HR 2.0 ER - HR 2.02 Medial location HR 2.46
Buchanan CL ⁽⁷⁾	1995-1999	1057	M	AXLND		LN+ >25% HR 2.0 ER - HR 2.02 Medial location HR 2.46
Tendulkar RD ⁽¹⁰⁾	2000-2007	369	M	AXLND	N+ 1-3	Grade 3 HR 3.6 PMRT + vs - 0% vs 8.9% (5-year LR)
Anderson SJ ⁽¹²⁾	1981-1988	3799	BCT	AXLND	T1N0 (margin-)	age <49 50-59 Placebo, TAM, CMT, CMT+TAM 9.6% 5.8% 12.3%, 6.7%, 6.4%, 6.8%
Lowery AJ ⁽²³⁾	2001-2010	12592	BCT			Luminal A, B vs HER2+ RR 0.34 Luminal A, B vs TN RR 0.38 Luminal A vs B, HER2+, TN RR = 0.59, 0.58, 0.51 M vs BCT luminal A, B RR 0.74 M vs BCT HER2+ RR 0.32
Dominici LS ⁽²⁴⁾	2000-2006	819	M			5-year LR Luminal A 1%, HER2+ 2%, luminal B 6.5%, TN 10.9% TN+ LVI-28.7% TN+ LN+ 23.4%

M: mastectomy, HR: hazard ratio, RR: relative risk, TAM: tamoxifen, CMT: chemotherapy, TN: triple negative, ECE: extracapsular extension, UF: unifocal, BCT: breast conserving therapy, LVI: lymphovascular invasion, LR: local recurrence

HR+/HER2+ (hazard ratio 5.7), positive ≥ 4 nodes (hazard ratio 2.9), pCR (hazard ratio 0.22)

หลังจากการศึกษาการทำ BCT เทียบกับ mastectomy ใน stages I และ II ซึ่งเริ่มเมื่อประมาณ ค.ศ. 1970 ผ่านมา 40 ปี พบว่าการรักษามีความเปลี่ยนแปลงเมื่อเวลาผ่านไป โดยในระยะแรกมีการทำ BCT เพิ่มขึ้น ต่อมาเริ่มมีการทำ mastectomy เพิ่มขึ้น เช่น ในการศึกษาในช่วง ปี ค.ศ. 1998-2011 จาก SEER program⁽²⁷⁾ (surveillance, epidemiology and end results) ใน stages T0-2, N0-2 และ M0 ผู้ป่วย 1,216,820 ราย ทำ BCT ร้อยละ 64.5 mastectomy ร้อยละ 35.5 พบว่าการทำ mastectomy เพิ่มขึ้นร้อยละ 34 จากปี ค.ศ. 2003-2011 เพิ่มมาหลังปี ค.ศ. 2006 โดยอายุน้อยทำ mastectomy มากกว่าโดยไม่ขึ้นกับ stage T แต่อายุมากกว่าจะทำ mastectomy มากกว่า เมื่อ T >2 ซม. นอกจากนี้ปัจจัยอื่น คือ negative lymph node ทำ mastectomy เพิ่มร้อยละ 38 (odds ratio 1.38) T0 mastectomy เพิ่มร้อยละ 200 (odds ratio 2.05) การทำ reconstruction ในกลุ่มที่ทำ mastectomy ก็เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 11.6 ในปี ค.ศ. 1998 เป็นร้อยละ 36.4 ในปี ค.ศ. 2011 การทำ bilateral mastectomy ในผู้ป่วยที่มีโรคข้างเดียว (unilateral disease) ก็เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 1.9 เป็นร้อยละ 11.2 ซึ่ง reconstruction ใน bilateral mastectomy ก็เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 36.9 เป็นร้อยละ 57.2 พบว่า T และ N มีผลต่อการเลือกการผ่าตัด คือ T1 จะทำ BCT ร้อยละ 70 แต่จะลดลงใน T2 คือ BCT ร้อยละ 50 ใน N0 ทำ BCT ร้อยละ 66.7 ใน N1-2 ทำร้อยละ 42.2

อีกการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับแนวโน้มการทำ mastectomy และ BCT โดยใช้ National Cancer Data

Base (NCDB) ของอเมริกา⁽²⁸⁾ ในปี ค.ศ. 1998-2011 มีผู้ป่วย 1,856,702 ราย โดยมี stages 0, I และ II พบว่าร้อยละ 60 T <2 ซม. ร้อยละ 79.5 N0 การทำ mastectomy ลดลงจาก 459/1,000 ในปี ค.ศ. 1998 ต่ำที่สุดในปี ค.ศ. 2005 เป็น 361/1,000 หลังจากนั้นขึ้นเป็น 403/1,000 ในปี ค.ศ. 2011 ในช่วงปี ค.ศ. 1998-2005 มีการทำ BCT เพิ่มขึ้นจาก 540 เป็น 639/1,000 การทำ unilateral mastectomy (UM) ลดลงจาก 437 เป็น 306/1,000 หลังปี ค.ศ. 2005 การทำ BCT ลดลงร้อยละ 2/ปี (637 เป็น 597/1,000) การทำ contralateral prophylactic mastectomy (CPM) เพิ่มขึ้นจากปี ค.ศ. 2005-2011 ทำ CPM จาก 54 เป็น 110/1,000 และ UM ลดลงจาก 306 เป็น 284/1,000 การทำ immediate reconstruction ใน UM เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 10 เป็นร้อยละ 27 ในปี ค.ศ. 1998 ถึง ค.ศ. 2011 เช่นเดียวกับการทำ immediate reconstruction ใน CPM จากร้อยละ 37 เป็นร้อยละ 57 ปัจจัยที่ทำให้ทำ CPM คือ อายุน้อย การทำ reconstruction, T0 (DCIS) ปัจจัยที่ทำให้ทำ UM คือ T >5 ซม. DCIS และ positive lymph node

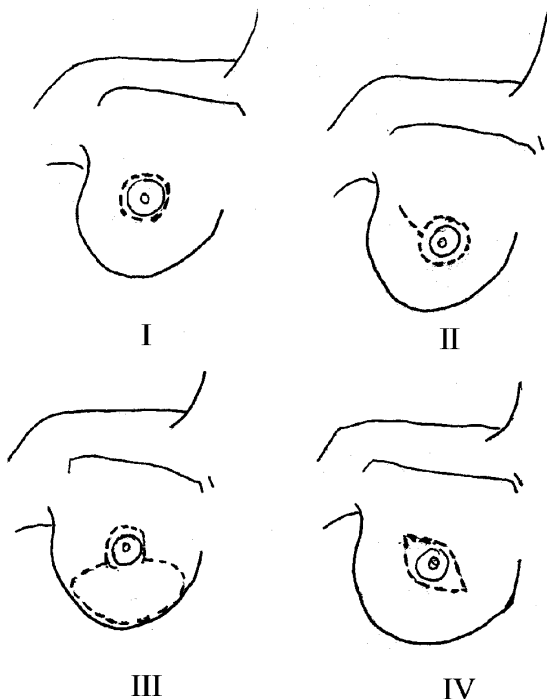
แม้ว่าการทำ BCT ใน early breast cancer ในยุคที่มี systemic therapy ที่พัฒนาขึ้น แต่ LR ก็ยังมากกว่า mastectomy และถ้าก้อนขนาดใหญ่ เทียบกับขนาดเต้านมแล้ว โดยเฉพาะคนไทยที่มีขนาดเต้านมเล็กกว่าคนยุโรปหรืออเมริกามาก การทำ BCT อาจไม่ได้ cosmetic outcome ที่ดี ในปี ค.ศ. 1991 Toth รายงานการทำ skin-sparing mastectomy (SSM) ซึ่งมีทั้งผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็ง และผู้ป่วยมะเร็งเต้านม หลังจากนั้นมียางานอีกหลายรายงานที่มีการติดตามผลเป็นเวลานาน พบว่าการทำ SSM มีความปลอดภัยเท่าเทียมกับ mastectomy ในแง่ของ LR โดยที่ไม่ต้องได้รับ radio-

therapy แต่จะต้องเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มี stages Tis, T1-2, N0 การที่ได้ผลในแง่ของ LR เท่าเทียมกับ mastectomy เนื่องจากเป็นการผ่าตัดที่เอาต่อมน้ำเหลืองออกเกือบทั้งหมดรวมทั้ง nipple areolar complex เหลือเพียงผิวหนังและทำการเสริมสร้าง (immediate reconstruction) โดยมีหลายวิธี ได้แก่ TRAM flap (transverse rectus abdominis muscle), LD flap (latissimus dorsi flap) การใส่ implant เพียงอย่างเดียว (submuscular implant) หรือการทำ LD flap ร่วมกับ implant ซึ่งการเลือกวิธีใดขึ้นอยู่กับขนาดเต้านมและรูปร่างของผู้ป่วย โดยแต่ละวิธีมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน การใส่แต่ implant มีข้อดี คือ ทำงาน ไม่มีแผลผ่าตัดเพิ่ม แต่มี

ข้อจำกัดถ้าขนาดเต้านมใหญ่ การใส่ได้กล่อมเนื้อทำได้จำกัด ถ้าเต้านมขนาดใหญ่และ TRAM flap ไม่เพียงพอ การทำ LD flap ร่วมกับ implant ก็ได้ cosmetic outcome ที่ดี ข้อเสียของการใส่ implant คือ การเกิด capsular contracture โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องได้รับ radiotherapy



รูปที่ 2. หลังผ่าตัด skin-sparing mastectomy (SSM) และ immediate reconstruction 1 ปี T2 N1 มี fat necrosis บริเวณด้านบนของ transverse rectus abdominis muscle (TRAM) flap ผู้ป่วยอายุ 51 ปี



รูปที่ 1. แผลผ่าตัด skin-sparing mastectomy (I: periareolar, II: tennis racquet, III: reduction, IV: modified ellipse)



รูปที่ 3. ผู้ป่วยอายุ 53 ปี stage T2N ทำ skin-sparing mastectomy (SSM) immediate reconstruction ด้วย LD flap และ implant

การทำ reconstruction ด้วย autologous tissue มีข้อดี คือ ได้ cosmetic outcome ที่ดี มีลักษณะเหมือนธรรมชาติ ถ้าได้รับ radiotherapy จะมีผลต่อ cosmetic outcome น้อยกว่าการใส่ implant อย่างเดียว แต่มีข้อเสียขึ้นกับชนิดของ flap คือ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดบริเวณ donor site

เช่น ภาวะแทรกซ้อนของ LD flap คือ seroma แรงของข้อไหล่จะลดลง ซึ่งคนที่เป็นนักกีฬาพุ่งหลาว นักเทนนิส หรือคนพิการที่ต้องนั่งรถเข็นและใช้แขนในการเคลื่อนไหวของรถเข็นจะไม่เหมาะในการทำ LD flap ภาวะแทรกซ้อนของ TRAM flap คือ abdominal wall hernia, fat necrosis

ตารางที่ 3. ผลการรักษามะเร็งเต้านมด้วยวิธี skin-sparing mastectomy

ผู้ทำการศึกษา	ปีที่ตีพิมพ์	จำนวน	ระยะเวลาติดตามการรักษา (เดือน)	Local recurrence (%)					หมายเหตุ
				Stage 0	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	
Newman ⁽²⁹⁾	1998	372	50						Stages I, II, LR 6.2
Slavin ⁽³⁰⁾	1998	51	45	3	7	21			
Laronga ⁽³¹⁾	1999	286	59						Stages 0-II, LR 6
Kroll ⁽³²⁾	1999	114	72						Stages I, II, LR 7
Simmons ⁽³³⁾	1999	77	20	0	0	14			
Medina-Franco ⁽³⁴⁾	2002	173	73	0	8.3	11.1			
Carlson ⁽³⁵⁾	2003	565	65	0.6	3	10.4	11.1	5.5	
Spiegel ⁽³⁶⁾	2003	221	92	0					Stages I, II, LR 5-6%
Gerber ⁽³⁷⁾	2003	134	59						Stages I, II, LR 5.4%
Fersis ⁽³⁸⁾	2004	60	52						Stages I, II, LR 6.6%
Greenway ⁽³⁹⁾	2005	225	49						Stages 0-II, LR 1.7%
Downes ⁽⁴⁰⁾	2005	38	53				8		
Meretoja ⁽⁴¹⁾	2007	70	3	3	7	13			

LR: local recurrence

ตารางที่ 4. ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการผ่าตัด skin-sparing mastectomy (SSM) และ non-SSM (NSSM) โดยวิธี reconstruction ต่างๆ⁽⁴²⁾

	Reconstructive methods complications							
	Implant		Expander		Latissimus dorsi flap		TRAM flap	
	SSM	NSSM	SSM	NSSM	SSM	NSSM	SSM	NSSM
	N=8	14	43	85	58	37	218	51
Skin flap necrosis	12.5	14.3	3.3	11.8	15.5	18.9	11	3.9
Seroma	12.5	7.1	0	9.4	25.9	24.3	4.2	9.8
Hematoma	12.5	0	3.3	0	0	2.7		
Infection	0	14.3	3.3	9.4	3.4	2.7	1.8	0
Implant failure			3.3	0				
Implant exposure			0	3.5				
Donor site					32.8	27	11	19.6
Dehiscence					3.4	0	0	2
Flap necrosis					3.4	10.8	4.6	15.7
Hernia							2.3	3.9
Umbilicus							1.4	2
Fat necrosis							15.1	13.7

TRAM: transverse rectus abdominis muscle

ในช่วงใกล้เคียงกับการทำ SSM ประมาณ ค.ศ. 1995 เป็นต้นมา เริ่มมีการทำ nipple-sparing mastectomy (NSM) โดยกลุ่มที่เหมาะสมเหมือนกับกลุ่มที่ทำ SSM แต่จะมีการพิจารณาเพิ่มเติมในเรื่องของ nipple areolar complex (NAC) involvement โดยดูจากปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อ NAC involvement เพื่อเลือกกลุ่มที่มีโอกาสไม่มี NAC involvement ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีทั้ง clinical staging และ pathologic result รวมทั้ง imaging study ซึ่งแม้ว่าพิจารณาจากปัจจัยต่างๆว่าเหมาะสมในการทำ NSM แล้วก็ตาม ในขณะที่ผ่าตัดก็จะมีการทำ frozen section เมื่อพบว่ามี NAC involvement ก็จะไม่เก็บ NAC ในกลุ่มที่ frozen section negative แต่ผล permanent positive ก็จะต้องทำการผ่าตัด NAC ออก

โอกาสมีการทำ NAC involvement ในกลุ่ม

ที่การตรวจร่างกายไม่พบรอยโรคประมาณร้อยละ 5.6-39⁽⁴³⁻⁴⁹⁾ โดยทั่วไป NAC involvement (รวมกลุ่มที่ clinical positive และ negative) ประมาณร้อยละ 5.6-50^(43-49,50-53) ในกลุ่มที่พบ NAC involvement มี clinical positive ร้อยละ 26-61^(44,50-53) และพบเป็น invasive ร้อยละ 35-50^(46,47,50,52)

ปัจจัยที่มีผลต่อ NAC involvement ได้แก่ ขนาดก้อน Lagios และคณะ⁽⁵⁰⁾ พบว่า ขนาด ≥ 2 ซม. เทียบกับขนาด < 2 ซม. พบ NAC positive ร้อยละ 39.6 เทียบกับร้อยละ 25 Wertheim⁽⁴⁴⁾ พบว่า T1, T2 และ T3 พบร้อยละ 17.6 ร้อยละ 21.1 และร้อยละ 46.5 ตามลำดับ Morimoto และคณะ⁽⁴⁵⁾ พบว่า T < 2 ซม. 2-5 ซม. และ > 5 ซม. พบ NAC positive ร้อยละ 17 ร้อยละ 41 และร้อยละ 78 ตามลำดับ Lüttges⁽⁵¹⁾ ศึกษาพบว่า T1 เทียบกับ T3, 4 พบ NAC positive ร้อยละ 27 เทียบกับร้อยละ

73 T2 เทียบกับ T3-4 พบร้อยละ 46 และร้อยละ 73 ตามลำดับ แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่าง T1 และ T2 Santini⁽⁴⁶⁾ พบว่า T1 มี NAC positive ร้อยละ 7 T3 มี NAC positive ร้อยละ 26 Li⁽⁵²⁾ พบว่า T ≤2.5 ซม. เทียบกับ T >2.5 ซม. พบร้อยละ 7.4 เทียบกับร้อยละ 23.7 และ Brachtel⁽⁴⁷⁾ พบว่า T ≤2 ซม. พบ NAC positive ร้อยละ 16 T >2 ซม. พบ NAC positive ร้อยละ 36

นอกจากนี้ การพบ lymph node positive (LN+) ก็เป็นปัจจัยที่ทำให้พบ NAC positive โดย Lagios⁽⁵⁰⁾ พบว่า LN+ และ LN- มี NAC positive ร้อยละ 56 และร้อยละ 31 ตามลำดับ Wertheim⁽⁴⁴⁾ พบ NAC positive ร้อยละ 33.4 ในกลุ่ม LN+ และร้อยละ 9.7 ในกลุ่ม LN-, Morimoto⁽⁴⁵⁾ พบ LN+

และ LN- มี NAC positive ร้อยละ 40 และร้อยละ 27 ตามลำดับ Lüttges⁽⁵¹⁾ พบ NAC positive ร้อยละ 54 เทียบกับร้อยละ 25 ในกลุ่ม LN+ และ LN, Li⁽⁵²⁾ พบ NAC positive ร้อยละ 16.6 ในกลุ่มที่ LN+ ร้อยละ 7.2 ในกลุ่ม LN- และ Brachtel พบ NAC positive ร้อยละ 41 และร้อยละ 17 ในกลุ่ม LN+ และ LN- ตามลำดับ

นอกจากปัจจัยในเรื่อง T และ N แล้ว ระยะห่างระหว่างก้อนและ NAC ก็สำคัญ (tumor-to-nipple distance, TND) โดย Lagios⁽⁵⁰⁾ พบว่า TND ≤2.5 ซม. พบ NAC positive ร้อยละ 45.9 ถ้า ≥ 2.5 ซม. พบร้อยละ 14.6 Wertheim⁽⁴⁴⁾ พบว่า central tumor พบ NAC positive ร้อยละ 53.5 peripheral พบร้อยละ 16.9 Morimoto⁽⁴⁵⁾ พบว่า

ตารางที่ 5. แสดงปัจจัยของ T ต่อ nipple areolar complex positive (NAC+)

การศึกษา	ปี	จำนวน	T1	T2	T3
Lagios ⁽⁵⁰⁾	1979	149	25%	T >2cm 39.6%	
Wertheim ⁽⁴⁴⁾	1980	1000	17.6%	21.1%	46.5%
Morimoto ⁽⁴⁵⁾	1985	141	17%	41%	78%
Lüttges ⁽⁵¹⁾	1987	166	27%	46%	73%
Santini ⁽⁴⁶⁾	1989	1291	7%	14%	26%
Li ⁽⁵²⁾	2011	2323	T ≤2.5 cm + 7.4%		T >2.5 cm + 23.7%
Brachtel ⁽⁴⁷⁾	2009	232	16%	T >2 cm 36%	

ตารางที่ 6. แสดงปัจจัยของ lymph node (LN) ต่อ nipple areolar complex positive (NAC+)

การศึกษา	ปี	จำนวน	LN+ (% NAC+)	LN- (% NAC-)
Lagios ⁽⁵⁰⁾	1979	149	56	31
Wertheim ⁽⁴⁴⁾	1980	1000	33.4	9.7
Morimoto ⁽⁴⁵⁾	1985	141	40	27
Lüttges ⁽⁵¹⁾	1987	166	54	25
Li ⁽⁵²⁾	2011	2323	16.6	7.2
Brachtel ⁽⁴⁷⁾	2009	232	41	17

ถ้าอยู่ชิด areolar พบ NAC positive ร้อยละ 83 ถ้า TND 0-1 ซม. พบร้อยละ 42 1-4 ซม. พบร้อยละ 29 ถ้าอยู่ไกล >4 ซม. ไม่พบว่าพบ NAC positive, Lüttges⁽⁵¹⁾ พบว่า TND <1 ซม. พบ NAC positive ร้อยละ 87 1-4 ซม. พบร้อยละ 13-39 >4 ซม. พบร้อยละ 15 Li⁽⁵²⁾ พบว่า TND ≤3 ซม. มี NAC positive ร้อยละ 14.7 >3 ซม. พบร้อยละ 5.6 หรือก่อนบริเวณ central พบ NAC positive ร้อยละ 34.3 บริเวณอื่นพบร้อยละ 9.2 และ Brachtel⁽⁴⁷⁾ พบ TND ≤4 ซม. พบ NAC positive ร้อยละ 30 >4 ซม. พบร้อยละ 10

บางรายพบว่า in situ พบ NAC positive มากกว่า invasive carcinoma (ร้อยละ 38.5 เทียบกับร้อยละ 24.5)⁽⁴⁴⁾ ปัจจัยอื่น เช่น multicentric, multifocal cancers พบ NAC positive ร้อยละ 42.3 เทียบกับร้อยละ 9.3 ใน unifocal cancer⁽⁵²⁾ Li ยังพบว่า LVI positive จะพบ NAC positive ร้อยละ 42.5 เทียบกับร้อยละ 9.8 ในกลุ่มที่ LVI negative รวมทั้งกลุ่มที่ HER2+ พบ NAC positive ร้อยละ 17.9 เทียบกับร้อยละ 9.8 ในกลุ่ม HER2-⁽⁵²⁾

Brachtel⁽⁴⁷⁾ รายงานผลของ LVI+ ต่อ NAC

positive เช่นกัน คือ พบ NAC positive ร้อยละ 33 เทียบกับร้อยละ 18 ในกลุ่มที่ LVI negative, grade ของ tumor ก็มีผลเช่นกัน โดย grade 3 พบ NAC positive ร้อยละ 32 grade 1 พบร้อยละ 6 และ HER2+ พบ NAC positive ร้อยละ 47 เทียบกับร้อยละ 19 ในกลุ่ม HER2-

Billar⁽⁵³⁾ ศึกษาการวินิจฉัย NAC involvement ด้วย physical examination (PE), ultrasonogram (US), mammogram และ MRI พบว่า ในกลุ่มที่ NAC positive ตรวจพบด้วย imaging ร้อยละ 38 ถ้า PE และ imaging negative จะพบ NAC positive ร้อยละ 7 ถ้าใช้ทั้ง PE และ imaging ร่วมกันจะมี sensitivity ร้อยละ 48 specificity ร้อยละ 97 PPV ร้อยละ 69 NPV ร้อยละ 93 โดย US มี sensitivity ร้อยละ 33 mammogram ร้อยละ 70 และ MRI ร้อยละ 67 ทั้งหมดมี specificity ร้อยละ 94 PPV ของ US, mammogram และ MRI คือ ร้อยละ 55 ร้อยละ 70 และร้อยละ 80 ตามลำดับ NPV ร้อยละ 87 ร้อยละ 94 และร้อยละ 89 ตามลำดับ จากปัจจัยต่างๆ พบว่า clinical positive odds ratio [(OR) 5.11] และ imaging positive (OR 5.82)

ตารางที่ 7. แสดงปัจจัยของ tumor-nipple distance (TND) ต่อ nipple areolar complex positive (NAC+)

การศึกษา	ปี	จำนวน	TND (% NAC+)
Lagios ⁽⁵⁰⁾	1979	149	≤2.5 cm, >2.5 cm (45.9%, 14.6%)
Wertheim ⁽⁴⁴⁾	1980	1000	Central, others (53.5%, 16.9%)
Morimoto ⁽⁴⁵⁾	1985	141	Areolar distance close, 0-1 cm, 1-4 cm, >4 cm (83%, 42%, 29%, 0%)
Lüttges ⁽⁵¹⁾	1987	166	<1 cm, 1-4 cm, >4 cm (87%, 13-39%, 15%)
Li ⁽⁵²⁾	2011	2323	≤3 cm, >3 cm (14.7%, 5.6%) central, others (34.3%, 9.2%)
Brachtel ⁽⁴⁷⁾	2009	232	≤4 cm, >4 cm (30%, 10%)

เป็นตัวบ่งชี้ของ NAC positive ในกลุ่ม clinical negative imaging ช่วยบอก NAC positive ได้ (OR 10.15)

การใช้ imaging ช่วยในการวางแผนการรักษา เช่น การพบ MC การพบขนาดที่ใหญ่เมื่อเทียบกับขนาดเต้านม และการพบ NAC positive เป็นกรณีที่ไม่ควรทำ BCT, NSM Biacchiardi⁽⁴⁹⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วย 525 ราย โดยทุกคนทำ mammogram, ultrasonogram และ MRI พบว่า sensitivity ของ US ร่วมกับ mammogram คือ ร้อยละ 76.4 mammogram วินิจฉัยได้ในขณะที่ US negative ร้อยละ 13.3 US วินิจฉัยได้แต่ mammogram negative ร้อยละ 10.3 PE มี sensitivity ร้อยละ 57.5 MRI ให้การวินิจฉัยต่างจาก mammogram และ US ร้อยละ 27.4 ซึ่งเปลี่ยนแปลงการผ่าตัดร้อยละ 22.5 โดยมี false positive ร้อยละ 77.1 MC/MF ตรวจพบด้วย MRI เพียงอย่างเดียวร้อยละ 46 โดยในจำนวนที่เปลี่ยนแปลงการผ่าตัดในกลุ่ม BCT ทำ double lumpectomy, wider excision ซึ่งเข้าได้กับผล pathology ร้อยละ 71.9 กลุ่มที่เปลี่ยนเป็น mastectomy พบว่าร้อยละ 97.6 ทำเนื่องจาก MRI

ผลสอดคล้องกับ pathology นอกจากนี้ในกลุ่ม ILC จะพบ contralateral breast cancer มากกว่า IDC (ร้อยละ 9.5 เทียบกับร้อยละ 2.1) และการผ่าตัดเต้านมอีกข้างมีผลสอดคล้องกับผล pathology ร้อยละ 95

แม้ว่าจะมีการใช้ปัจจัยต่างๆ รวมทั้ง imaging ในการประเมินโอกาสการมี NAC positive เพื่อเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการทำ NSM แต่ในขณะทำผ่าตัดการทำ frozen section ช่วยในการวินิจฉัย NAC positive ซึ่งถ้ามีก็ไม่สามารถเก็บ NAC โดยพบว่า sensitivity ร้อยละ 38-92^(54,55) false negative ร้อยละ 1.3-8.6^(55,56) ซึ่งเมื่อผล permanent ออกมาเป็น NAC positive ก็จะทำผ่าตัดเพื่อเอา NAC ออก นอกจากนี้ frozen section ยังมี false positive ร้อยละ 3.1⁽⁵⁵⁾ ซึ่งเป็นการเอา NAC ออกในกลุ่มที่อาจเก็บ areolar ได้ แต่การใช้ frozen section ช่วยลดจำนวนครั้งการผ่าตัด คือ ไม่ต้องรอ permanent เพื่อมาทำการเอา NAC ออกที่หลังการเลือกผู้ป่วยในการทำ NSM ที่เหมาะสม คือ T1N0, TND >4 ซม. ไม่มี MC, grades 1, 2, ไม่มี LVI, HER2- เพื่อที่จะได้กรณีที่มีโอกาส NAC

ตารางที่ 8. การเลือกผู้ป่วยสำหรับทำ nipple-sparing mastectomy^(44-47, 50-52)

ปัจจัย	กรณีที่เหมาะสม (% NAC+)	กรณีที่ไม่เหมาะสม (% NAC+)
T	T1 (7-25%)	T2, T3 (20-70%)
AXLN	Negative (7-30%)	Positive (16-56%)
TND	>4 (10-15%)	≤4cm (30-80%)
MC/UF	UF (9.3%)	MC (42%)
Grade	Grade 1 (6%)	Grade 3 (32%)
LVI	Negative (10-18%)	Positive (33-43%)
HER2	Negative (10-19%)	Positive (18-47%)

T: tumor, AXLN: axillary lymph node, TND: tumor-to-nipple distance, MC: multicentric, UF: unifocal,

LVI: lymphovascular invasive

ตารางที่ 9. ผลการรักษาด้วยการ nipple-sparing mastectomy (NSM)

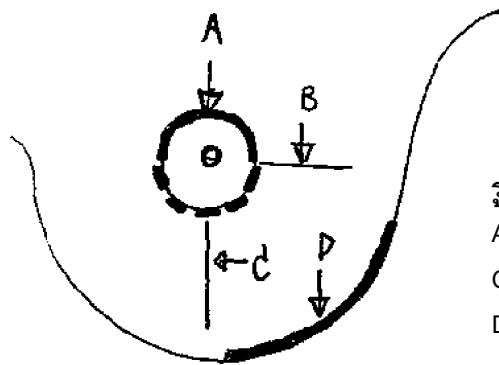
การศึกษา	ปี	จำนวน	Median follow-up time (months)	RT (%)	LRR (%)	NAC recurrence (%)	NAC thickness (mm)	NAC necrosis (%)
Benediktsson ⁽⁵⁵⁾	1988-1994	216	156	yes 21.7 no 78.2	8.5 28.4	8.9 8.9	5	NR
Petit ⁽⁵⁶⁾	2002-2007	1001	20	100	1.4	0	NR	3.5
Gerber ⁽⁵⁷⁾	1994-2000	60	101	27	10	1.67	NR	NR
de Alcantara Filho ⁽⁵⁸⁾	2000-2010	157	10.8	NR	NR	0	5	0.2
Kim It ⁽⁵⁹⁾	2001-2006	152	60	5.3	2	1.3	2	9.6
Spear ⁽⁶⁰⁾	1989-2010	99	30	NR	NR	0	NR	2
Boneti ⁽⁶¹⁾	1998-2010	281	25+18.8	NR	4.6	0	7	0.7
Jensen ⁽⁶²⁾	1997-2008	127	60.2	16	0	0	< 2	0

NR: not report, RT: radiotherapy, LRR: local recurrence rate, NAC: nipple areolar complex

negative และสามารถเก็บ NAC ได้ แต่หลายปัจจัยอาจประเมินไม่ได้แน่นอนก่อนทำการผ่าตัด เนื่องจากการตรวจร่างกายและ imaging ยังแม่นยำไม่เท่าผลทางพยาธิวิทยา เช่น ขนาดก้อน AXLN, MC รวมทั้งผล false negative ของ NAC จาก frozen section ทำให้การเลือกผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสม อาจจะต้องทำการผ่าตัด 2 ครั้ง เนื่องจาก NAC positive จากผล permanence

การเลือกผู้ป่วยทำ NSM นอกจากพิจารณา

เรื่องโอกาสการมี NAC positive แล้ว ต้องพิจารณาโอกาสเกิด NAC necrosis ด้วย ซึ่งในหลายรายงานมีเกณฑ์การเลือกผู้ป่วยแตกต่างกัน แต่โดยรวมมักพิจารณาว่าไม่มี ptosis breasts Breast ที่ขนาดใหญ่มาก สิวบนหัว มีโรคอ้วน และเป็นเบาหวาน เนื่องจากปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อภาวะแทรกซ้อนของ skin flap การเลือก incision ก็แตกต่างกัน โดยทั่วไปมี periareolar incision, horizontal radial incision, inferior radial incision, inferolateral



รูปที่ 4. แสดง incision ของ nipple-sparing mastectomy

- A: periareolar incision, B: horizontal radial incision,
- C: Inferior radial incision,
- D: Inferolateral inframammary fold incision



รูปที่ 5. ผู้ป่วยอายุ 51 ปี stage T1N0 ทำ breast-conserving therapy ไม่มี local recurrence



รูปที่ 6. ผู้ป่วยอายุ 43 ปี stage T1N1 ทำ nipple-sparing mastectomy และ immediate reconstruction ด้วย total submuscular implant

inframammary fold incision, previous scar incision ซึ่งการเลือก incision ใดขึ้นอยู่กับความชำนาญของศัลยแพทย์ ซึ่งเมื่อทำแล้วพบ NAC necrosis ในวิธีที่เลือกน้อยกว่าวิธีอื่น

หลังจากมีการทำ SSM และ NSM เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนตั้งแต่ปี ค.ศ. 2000 การผ่าตัดเต้านมมีความเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องเมื่อมีการใช้ acellular dermal matrix (ADM) ซึ่งทำมาจากผิวหนัง (split-thickness skin graft) ผ่านกระบวนการด้วย

sodium chloride, sodium deoxycolate เพื่อกำจัด cell เหลือเพียง dermal collagen matrix เพื่อลดปฏิกิริยา (antigenicity, rejection response) ซึ่งอาจทำมาจากผิวหนังคน หมู วัว เมื่อนำมาใช้ในการ reconstruction จะมี recellularization, revascularization และ integration กับเนื้อเยื่อของผู้ป่วย ซึ่งขบวนการนี้จะเกิดภายใน 7 วัน และเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนถึงวันที่ 14 แต่บางรายงานอาจใช้เวลานานกว่านี้ เริ่มมีการใช้ในการทำ breast recon-

struction ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2005⁽⁶³⁾ ซึ่งอาจทำเป็น one-stage คือ ใส่ implant เลย หรือ two-stage คือ ใช้ tissue expander ก่อน แล้วจึงใช้ implant ข้อดีของ ADM⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾ คือ

1. ทำให้ได้ inferolateral coverage implant สามารถใส่ implant ได้ขนาดใหญ่ ในกรณีทำ NSM, SSM เนื่องจากการใช้ fascia ของ serratus anterior และ rectus abdominis muscle มีข้อจำกัดในขนาดของ implant

2. ช่วยลด exposure ต่อ implant ถ้ามี skin necrosis หรือ breakdown ลด implant migration เพิ่มความหนากระหว่างผิวหนังและ implant ลด visibility และ palpability ต่อ implant

3. สามารถจัดแต่ง inframammary และ lateral mammary fold ได้

4. สามารถทำ one-stage reconstruction ได้ ถ้ามี skin flap พอ

5. ในกรณีทำ two-stage ช่วยลดจำนวนครั้งในการทำ expansion

6. เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อย แม้ในกรณีที่ได้รับ radiotherapy

หลังจากเริ่มมีการใช้ ADM มากขึ้น พบว่า แนวโน้มการทำ mastectomy เพิ่มขึ้น รวมทั้ง contralateral prophylactic mastectomy (CPM) และมีแนวโน้มการทำ reconstruction ด้วย autologous tissue ลดลง โดยพบว่าในการทำ

SSM และ NSM ในระยะหลังในบางรายงานใช้ ADM ร้อยละ 50-80 โดยมีผู้ป่วยเป็นกลุ่ม phyllaxis (bilateral) และ therapeutic เกือบเท่าๆ กัน^(47,61,64-69) ผลการทำ reconstruction ด้วย ADM พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนน้อย ซึ่งได้แก่ implant loss ร้อยละ 1.3-10 infection ร้อยละ 0.2-11 skin necrosis ร้อยละ 1-3 implant exposure ร้อยละ 0.2-3 seroma ร้อยละ 1-10 และในกรณีได้ radiotherapy พบว่า capsular contracture พบร้อยละ 0-20 ถ้าใช้ ADM แต่พบได้สูงถึงร้อยละ 15-100 ในกรณีที่ไม่ได้ใช้ ADM

โดยสรุป การรักษา early stage breast cancer (stages I และ II) มีทางเลือกในการผ่าตัดหลายวิธีตามวิวัฒนาการของการรักษา ทั้งทาง systemic therapy และการใช้ biomaterial เริ่มจาก mastectomy, BCT, SSM, NSM และการใช้ ADM ในการ reconstruction แต่การจะเลือกผู้ป่วยให้เหมาะสมต้องเน้นเป้าหมายหลัก oncologic safety คือ การหายจากโรค (cure) คือ เลือกวิธีที่ LR น้อย และ cosmetic outcome เป็นเป้าหมายรอง ซึ่งวิธีการเลือกผู้ป่วยให้ได้ cosmetic outcome ที่ดีมีปัจจัยหลายอย่างดังที่กล่าวมาแล้ว แต่ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่าต้องได้ RT ควรเลือกทำ delay reconstruction เนื่องจากผลของ RT ทำให้ได้ cosmetic outcome ที่ไม่ดี

เอกสารอ้างอิง

1. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
3. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143-50.
4. Blichert-Toft M, Nielsen M, D?ring M, M?ller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47(4):672-81.
5. Simone NL, Dan T, Shih J, Smith SL, Sciuto L, Lita E, et al. Twenty-five year results of the national cancer institute randomized breast conservation trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:197-203.
6. Sharma R, Bedrosian I, Lucci A, Hwang RF, Rourke LL, Qiao W, et al. Present-day locoregional control in patients with t1 or t2 breast cancer with 0 and 1 to 3 positive lymph nodes after mastectomy without radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2899-908.
7. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg* 2006;469-74.
8. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer-risk and prognosis. An analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 2006;79:147-55.
9. McBride A, Allen P, Woodward W, Kim M, Kuerer HM, Drinka EK, et al. Locoregional recurrence risk for patients with T1,2 breast cancer with 1-3 positive lymph nodes treated with mastectomy and systemic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:392-8.
10. Tendulkar RD, Rehman S, Shukla ME, Reddy CA, Moore H, Budd GT, et al. Impact of postmastectomy radiation on locoregional recurrence in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes treated with modern systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e577-81.
11. Truong PT, Olivetto IA, Kader HA, Panades M, Speers CH, Berthelet E. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1337-47.
12. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong JH, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2466-73.
13. Cabioglu N, Hunt KK, Buchholz TA, Mirza N, Singletary SE, Kuerer HM, et al. Improving local control with breast-conserving therapy: a 27-year single-institution experience. *Cancer* 2005;104:20-9.
14. Vicini FA, Kestin L, Huang R, Martinez A. Does local recurrence affect the rate of distant metastases and survival in patients with early-stage breast carcinoma treated with breast-conserving therapy? *Cancer* 2003;97:910-9.
15. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:256-65.

16. Hwang ES, Lichtensztajn DY, Gomez SL, Fowble B, Clarke CA. Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer* 2013;119:1402-11.
17. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2014;149:267-74.
18. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(30):96-102.
19. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Outlaw ED, Strom EA, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005;103:689-95.
20. Huang EH, Strom EA, Perkins GH, Oh JL, Chen AM, Meric-Bernstam F, et al. Comparison of risk of local-regional recurrence after mastectomy or breast conservation therapy for patients treated with neoadjuvant chemotherapy and radiation stratified according to a prognostic index score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:352-7.
21. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Grubbs EG, Bedrosian I, Tucker SL, et al. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:901-7.
22. Fodor J, Major T, Polgár C, Orosz Z, Sulyok Z, Kásler M. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast* 2008;17:302-8.
23. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:831-41.
24. Dominici LS, Mittendorf EA, Wang X, Liu J, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Implications of constructed biologic subtype and its relationship to locoregional recurrence following mastectomy. *Breast Cancer Res* 2012;14:R82.
25. Panoff JE, Hurley J, Takita C, Reis IM, Zhao W, Sujoy V, et al. Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:899-906.
26. Caudle AS, Yu TK, Tucker SL, Bedrosian I, Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, et al. Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy. *Breast Cancer Res* 2012;14:R83.
27. Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2015;150:9-16.
28. Albornoz CR, Matros E, Lee CN, Hudis CA, Pusic AL, Elkin E, et al. Bilateral Mastectomy versus Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: The Role of Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2015;135:1518-26.
29. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, Kroll SS, Ames FC, Ross MI, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:620-6.
30. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, Houlihan MJ, Koufman CN, Morris DJ, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:49-62.
31. Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:609-13.
32. Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, Ames FC, Wang BG, Reece GP, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:421-5.

33. Simmons RM, Fish SK, Gayle L, La Trenta GS, Swistel A, Christos P, et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999;6:676-81.
34. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, Heslin MJ, Beenken SW, Bland KI, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2002;235:814-9.
35. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, Bostwick J, Murray DR, Staley CA, et al. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? *Ann Surg Oncol* 2003;10:108-12.
36. Spiegel AJ, Butler CE. Recurrence following treatment of ductal carcinoma in situ with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:706-11.
37. Gerber B, Krause A, Reimer T, Müller H, Küchenmeister I, Makovitzky J, et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003;238:120-7.
38. Fersis N, Hoenig A, Relakis K, Pinis S, Wallwiener D. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: incidence of recurrence in patients with invasive breast cancer. *Breast* 2004;13:488-93.
39. Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *Am J Surg* 2005;190:933-38.
40. Downes KJ, Glatt BS, Kanchwala SK, Mick R, Fraker DL, Fox KR, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option for patients with high-risk breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:906-13.
41. Meretoja TJ, Rasia S, von Smitten KA, Asko-Seljavaara SL, Kuokkanen HO, Jahkola TA. Late results of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Br J Surg* 2007;94:1220-5.
42. Carlson GW, Bostwick J, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg* 1997;225:570-8.
43. Andersen JA, Pallesen RM. Spread to the nipple and areola in carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1979;189:367-72.
44. Wertheim U, Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1980;4:543-9.
45. Morimoto T, Komaki K, Inui K, Umemoto A, Yamamoto H, Harada K, et al. Involvement of nipple and areola in early breast cancer. *Cancer* 1985;55:2459-63.
46. Santini D, Taffurelli M, Gelli MC, Grassigli A, Giosa F, Marrano D, et al. Neoplastic involvement of nipple-areolar complex in invasive breast cancer. *Am J Surg* 1989;158:399-403.
47. Brachtel EF, Rusby JE, Michaelson JS, Chen LL, Muzikansky A, Smith BL, et al. Occult nipple involvement in breast cancer: clinicopathologic findings in 316 consecutive mastectomy specimens. *J Clin Oncol* 2009;27:4948-54.
48. Laronga C, Kemp B, Johnston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:609-13.
49. Biacchiardi PC, Brizzi D, Genta F, Zanon E, Camanni M, Deltetto F. Breast cancer preoperative staging: does contrast-enhanced magnetic resonance mammography modify surgery? *Int J Breast Cancer* 2011;2011:757234.
50. Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR, Richards V, Alpert BS. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. A study of 149 consecutive mastectomies using a serial subgross and correlated radiographic technique. *Am J Surg* 1979;138:135-42.
51. Lüttges J, Kalbfleisch H, Prinz P. Nipple involvement and multicentricity in breast cancer. A study on whole organ sections. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:481-7.

52. Weidong Li, Shuling Wang, Xiaojing Guo, Ronggang Lang, Yu Fan, Feng Gu, et al. Nipple involvement in breast cancer: retrospective analysis of 2323 consecutive mastectomy specimens. *Int J Surg Pathol* 2011;19: 328-34.
53. Billar JA, Dueck AC, Gray RJ, Wasif N, Pockaj BA. Preoperative predictors of nipple-areola complex involvement for patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3123-8.
54. Luo D, Ha J, Latham B, Ingram D, Connell T, Hastrich D, et al. The accuracy of intraoperative subareolar frozen section in nipple-sparing mastectomies. *Ochsner J* 2010;10:188-92.
55. Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:143-8.
56. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Martella S, Didier F, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:333-8.
57. Gerber B, Krause A, Dieterich M, Kundt G, Reimer T. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg* 2009;249:461-8.
58. de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3117-22.
59. Kim HJ, Park EH, Lim WS, Seo JY, Koh BS, Lee TJ, et al. Nipple areola skin-sparing mastectomy with immediate transverse rectus abdominis musculocutaneous flap reconstruction is an oncologically safe procedure: a single center study. *Ann Surg* 2010;251:493-8.
60. Spear SL, Willey SC, Feldman ED, Cocilovo C, Sidawy M, Al-Attar A, et al. Nipple-sparing mastectomy for prophylactic and therapeutic indications. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:1005-14.
61. Boneti C, Yuen J, Santiago C, Diaz Z, Robertson Y, Korourian S, et al. Oncologic safety of nipple skin-sparing or total skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction. *J Am Coll Surg* 2011;212:686-95.
62. Jensen JA, Orringer JS, Giuliano AE. Nipple-sparing mastectomy in 99 patients with a mean follow-up of 5 years. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1665-70.
63. Breuing KH, Warren SM. Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings. *Ann Plast Surg* 2005;55:232-9.
64. Salzberg CA, Ashikari AY, Koch RM, Chabner-Thompson E. An 8-year experience of direct-to-implant immediate breast reconstruction using human acellular dermal matrix (AlloDerm). *Plast Reconstr Surg* 2011;127:514-24.
65. Lardi AM, Ho-Asjoe M, Mohanna PN, Farhadi J. Immediate breast reconstruction with acellular dermal matrix: factors affecting outcome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:1098-105.
66. Salzberg CA, Dunavant C, Nocera N. Immediate breast reconstruction using porcine acellular dermal matrix (Strattice?): long-term outcomes and complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:323-8.
67. Cassileth L, Kohanzadeh S, Amersi F. One-stage immediate breast reconstruction with implants: a new option for immediate reconstruction. *Ann Plast Surg* 2012;69:134-8.
68. Colwell AS, Tessler O, Lin AM, Liao E, Winograd J, Cetrulo CL, et al. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: predictors of complications, reconstruction outcomes, and 5-year trends. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:496-506.
69. Israeli R, Feingold RS. Acellular dermal matrix in breast reconstruction in the setting of radiotherapy. *Aesthet Surg J* 2011;31:51S-64S.

การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมน และ ยารักษาแบบมุ่งเป้าก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม (neoadjuvant treatment in breast cancer)

นภา ปริญญานิติกุล

หน่วยอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา อายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทนำและจุดประสงค์ของการรักษาด้วยยาเสริมก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

การรักษาเสริมก่อนหรือหลังผ่าตัดเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแรก หลักฐานต่างๆ แสดงให้เห็นว่าทั้งสองวิธีไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของระยะเวลารอดปลอดโรคและระยะเวลารอดชีวิต แต่การรักษาเสริมก่อนผ่าตัดช่วยในการควบคุมโรคกลับเป็นซ้ำบริเวณเต้านมได้ดีกว่า⁽¹⁾ การรักษาวิธีนี้จึงมีใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ก่อนหน้านี้การรักษาวิธีนี้มีจุดประสงค์หลักเพื่อทำให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงโดยเฉพาะในรายที่ก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่และไม่สามารถผ่าตัดได้ตั้งแต่แรก การรักษาเสริมก่อนผ่าตัดช่วยให้สามารถผ่าตัดได้ง่ายขึ้น หรือในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ต้องการผ่าตัดเต้านมออกทั้งเต้า การให้ยาเสริมก่อนผ่าตัดช่วยให้ก้อนมีขนาดเล็กจนทำ breast-conserving surgery ได้ นอกจากนี้การลดขนาดก้อนมะเร็งที่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ อาจทำให้สามารถหลีกเลี่ยงการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองรักแร้แบบ axillary dissection ซึ่งมักพบภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดได้มากกว่าการผ่าตัดต่อมน้ำเหลืองแบบ sentinel node biopsy⁽²⁾

นอกจากจะช่วยในเรื่องการผ่าตัดแล้ว จากหลายการศึกษาที่เปรียบเทียบการรักษาเสริมก่อนและหลังผ่าตัด โดยใช้ยาเคมีบำบัดชนิดเดียวกัน พบว่าทั้งสองวิธีสามารถช่วยเพิ่มระยะเวลารอดปลอดโรคและระยะเวลาการรอดชีวิตได้ไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดยังสามารถควบคุมโรคบริเวณเต้านมและต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียงไม่ให้กลับมา (local relapse-free survival) ได้ดีกว่าการรักษาเสริมหลังผ่าตัด⁽³⁾ โดยผลการศึกษาในเรื่องระยะเวลารอดปลอดโรคและระยะเวลาการรอดชีวิตนั้นถือเป็นจุดมุ่งหมายระยะยาวที่สำคัญของทั้งงานวิจัยเกี่ยวกับรักษาเสริมก่อนและหลังผ่าตัด จากข้อมูลอดีตพบว่ายาใหม่ๆที่จะนำมาใช้ในการรักษาเสริมมะเร็งเต้านมได้นั้น ต้องมีข้อมูลสนับสนุนจากงานวิจัยการรักษาเสริมหลังผ่าตัดว่าช่วยเพิ่มระยะเวลารอดปลอดโรคและระยะเวลาการรอดชีวิตเมื่อเทียบกับยาสูตรมาตรฐาน ซึ่งงานวิจัยชนิดนี้ต้องใช้ผู้เข้าร่วมการศึกษจำนวนมากและมีระยะเวลาดิตตามานานกว่าจะได้ผลการศึกษาที่ต้องการ ในขณะที่เมื่อนำยาใหม่มาศึกษาในงานวิจัยการรักษาเสริมก่อนผ่าตัด ข้อดีคือ ผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยกว่าและระยะเวลาติดตามงานวิจัยสั้นกว่าซึ่งทำให้ได้ผลการศึกษาที่เร็วกว่า จึงถือเป็นการพัฒนาการรักษาเสริมก่อนและหลังผ่าตัดในมะเร็งเต้านมที่มีความก้าวหน้ามากในปัจจุบัน

โดยทั่วไปมักเริ่มการรักษาวิธีนี้หลังจากทำการตัดชิ้นบริเวณเต้านมไปตรวจเพิ่มเติมแล้ว สูตรยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมนและยาการรักษาแบบมุ่งเป้าที่ใช้ในการรักษาเสริมหลังผ่าตัดสามารถนำมาใช้ในการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดได้เช่นเดียวกัน นอกจากนี้ข้อดีของการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดที่แตกต่างจากการรักษาเสริมหลังผ่าตัด คือ วิธีนี้สามารถประเมินผลการรักษาด้วยยาที่ให้ได้ ซึ่งสามารถทราบผลการรักษาได้

เร็วกว่าการพิจารณาจากระยะเวลารอดปลอดโรคและระยะเวลาการรอดชีวิตที่ต้องติดตามนานประมาณ 5-10 ปี สำหรับการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาทำได้หลายวิธี เช่น การวัดขนาดก้อนทั้งจากการตรวจร่างกาย จากการตรวจอัลตราซาวด์และหรือ MRI รวมทั้งการดูผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาหลังการผ่าตัด โดยพิจารณาจาก pathologic complete remission (pCR) คือ การตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งในเต้านมและหรือต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ เนื่องจากการกำหนดค่า pCR มีความแตกต่างกันในแต่ละงานวิจัย ทำให้การนำผลการรักษาในงานวิจัยต่างกันมาเปรียบเทียบเรื่องประสิทธิภาพการรักษาจึงทำได้ยาก จากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ pCR หลังจากรับการรักษาก่อนผ่าตัด เมื่อติดตามต่อเนื่องจะมีระยะเวลารอดปลอดโรคและระยะเวลาการรอดชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ pCR อย่างชัดเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในมะเร็งเต้านมชนิด triple-negative และ HER-2 positive สำหรับมะเร็งเต้านมชนิด HR positive นั้นไม่ค่อยพบความสัมพันธ์ระหว่าง pCR กับระยะเวลารอดปลอดโรคและระยะเวลาการรอดชีวิตที่ดีขึ้น⁽⁴⁾ ดังนั้น pCR จึงจัดเป็นจุดมุ่งหมายแรกที่สำคัญที่แต่ละงานวิจัยเกี่ยวกับการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดต้องการ

ข้อดีอื่นที่พบในงานวิจัยเกี่ยวกับการรักษาเสริมก่อนผ่าตัด คือ ผู้วิจัยสามารถติดตามประเมินการตอบสนองการรักษาด้วยยาใหม่นั้นได้ในระยะเวลานั้นและยังสามารถพัฒนาองค์ความรู้เพื่อค้นหาปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองที่ดีและไม่ดีต่อยาใหม่นั้นๆ (predictive biomarkers) ซึ่งจะเป็นประโยชน์อย่างมากต่อการเลือกนำยาใหม่มาใช้ในอนาคต นอกจากนี้การที่พบโรคเหลือหลังจากการรักษาเสริม (residual disease) ยังเป็นโอกาสที่ดีในการพัฒนางานวิจัยเกี่ยวกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีพยากรณ์โรคไม่ดีนี้ในการนำยา

ใหม่มาใช้เสริมการรักษาเพิ่มเติมอีกด้วย

ชนิดของมะเร็งเต้านมและการพยากรณ์โรค มะเร็งเต้านมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเสริม ก่อนผ่าตัด

มะเร็งเต้านม สามารถแบ่งตามการติดสีของตัวรับสัญญาณฮอร์โมน estrogen, progesterone และ HER-2 ออกได้เป็น 3 กลุ่ม โดยมะเร็งเต้านมแต่ละกลุ่ม มีลักษณะทางคลินิก ลักษณะชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา การพยากรณ์โรค และแนวทางการรักษาที่แตกต่างกัน ได้แก่ กลุ่มที่ติดสีของตัวรับสัญญาณฮอร์โมน เรียกว่า hormonal receptor positive breast cancer การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนเป็นการรักษาหลักในกลุ่มนี้ กลุ่มที่ติดสีของตัวรับสัญญาณ HER-2 เรียกว่า HER-2-positive breast cancer การรักษาที่มียารักษาแบบมุ่งเป้า (ยาต้านฮอร์โมน) ร่วมด้วย เป็นการรักษาหลักในกลุ่มนี้ ในขณะที่กลุ่มสุดท้าย คือ กลุ่มที่ไม่ติดสีทั้งตัวรับสัญญาณฮอร์โมนและตัวรับสัญญาณ HER-2 เรียกว่า triple-negative breast cancer จากการศึกษาของ Lehmann และคณะ ยังพบอีกว่ามะเร็งเต้านมกลุ่มนี้ สามารถแบ่งได้เป็นกลุ่มย่อยออกเป็น 6 กลุ่ม โดยอาศัยการแสดงออกของยีนโปรตีนในเซลล์มะเร็ง คือ basal-like 1, basal-like 2, immunomodulatory, mesenchymal-like, mesenchymal stem-like และ luminal AR (LAR)⁽⁵⁾ การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นเพียงการรักษาชนิดเดียวที่มีบทบาทสำคัญในกลุ่มนี้

สำหรับการพยากรณ์โรคของมะเร็งเต้านม จากข้อมูลของ Sorlie, Perou และคณะ ที่ทำการจัดกลุ่มมะเร็งเต้านมโดยใช้การเรียงตัวของยีนที่พบในชิ้นเนื้อ (gene expression profiling) โดยแบ่งมะเร็งเต้านมออกเป็น 5 กลุ่ม คือ luminal A, luminal B, HER-2

positive, basal-like และ normal breast-like พบว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมชนิด basal-like มีพยากรณ์โรคที่แยกว่ากลุ่มอื่นๆ และแตกต่างจากกลุ่ม luminal A และ B อย่างชัดเจน⁽⁶⁾ ซึ่งมะเร็งเต้านมกลุ่ม basal-like มีความสัมพันธ์กับมะเร็งเต้านมชนิด triple-negative อย่างไรก็ตามจากข้อมูลการศึกษาเรื่องการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลายๆชนิดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมก่อนผ่าตัด พบว่า pCR ในกลุ่ม triple-negative และ HER-2 positive มากกว่ากลุ่ม hormonal receptor positive อย่างชัดเจน และผู้ป่วยที่ได้ pCR หลังการรักษาเสริมมีระยะเวลารอดปลอดโรคและระยะเวลารอดชีวิตที่ดี แต่ในทางตรงกันข้ามมะเร็งเต้านม triple-negative ที่ไม่ได้ pCR จะมีการดำเนินโรครุนแรง ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทำให้โรคกลับมามีความรุนแรงและเสียชีวิตในระยะเวลานานสั้น จึงมีการพยากรณ์โรคที่แยกว่ากลุ่มที่ได้ pCR อย่างชัดเจน ดังนั้นชนิดของมะเร็งเต้านมก็มีบทบาทที่สำคัญในการพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเสริมก่อนผ่าตัด

ขั้นตอนการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการ รักษาด้วยยาเสริมก่อนผ่าตัดในผู้ป่วย มะเร็งเต้านม

ควรแนะนำการรักษาด้วยยาเสริมก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะก่อนจะลุกลาม (locally advanced) ที่มีลักษณะดังนี้ ก้อนขนาดใหญ่หรือก้อนติดผิวหนัง (T4 tumor) ไม่สามารถผ่าตัดได้ตั้งแต่แรก มีต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ร่วมด้วย (N2 หรือ N3 disease) ในรายที่เป็น inflammatory breast cancer และในผู้ป่วยที่ก้อนขนาดไม่ใหญ่มาก น่าจะผ่าตัดได้หมดตั้งแต่แรก (operable breast cancer) แต่ผู้ป่วยไม่ต้องการตัดเต้านมออกหมด การรักษาด้วยยาเสริมก่อนผ่าตัดช่วยให้สามารถผ่าตัด

ด้วยวิธี breast-conserving surgery ง่ายขึ้น และได้ผลการผ่าตัดที่ดีมากขึ้น นอกจากนี้ยังต้องพิจารณาถึงชนิดของมะเร็งเต้านมร่วมด้วย โดยควรเลือกรักษาในผู้ป่วยรายที่มีโอกาสจะตอบสนองต่อการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดได้ดี เช่น triple negative และ HER-2 positive ไม่ควรแนะนำในผู้ป่วยที่เป็น extensive in situ disease ไม่สามารถบอกรักษาของตัวก้อนมะเร็งได้ เนื่องจากถึงแม้ว่าจะให้การรักษาสเสริมก่อนผ่าตัดก้อนมะเร็งยุบลงดี ก็ไม่สามารถทำ breast-conserving surgery ได้ โดยการพิจารณาว่าจะเลือกการรักษาแบบใด ควรทำงานร่วมกันเป็นทีมทั้งศัลยแพทย์ รังสีแพทย์ แพทย์รังสีรักษา และอายุรแพทย์มะเร็งวิทยา

การรักษาสเสริมก่อนผ่าตัด

แบ่งได้เป็น ยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมน และยารักษาแบบมุ่งเป้า โดยชนิดและขนาดยาที่ใช้ นั้นเหมือนกับการรักษาสเสริมหลังผ่าตัดทุกประการ การเลือกการรักษาวิธีใดขึ้นอยู่กับระยะของโรคมะเร็งชนิดของมะเร็งเต้านม และปัจจัยด้านอื่นๆ เช่น อายุ performance status ประวัติโรคประจำตัวร่วมด้วย

การรักษาสเสริมก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด hormonal receptor positive

มะเร็งเต้านมชนิด hormonal receptor positive แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ luminal A และ luminal B ซึ่งการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนมีบทบาทที่สำคัญทั้งในการรักษาสเสริมก่อนและหลังผ่าตัด แต่พบว่าในกลุ่ม luminal B มีความจำเป็นต้องรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมด้วย การรักษาสด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการตอบสนองโดยพิจารณาจากค่า pCR ที่น้อยกว่ามะเร็งเต้านมชนิด

อื่นๆ อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามระยะยาว กลับพบความแตกต่างในเรื่องของระยะเวลารอดปลอดโรค และระยะเวลารอดชีวิต ที่ไม่มากระหว่างกลุ่มที่ได้ pCR และกลุ่มที่ไม่ได้ pCR เนื่องจากการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนหลังผ่าตัดมีบทบาทที่สำคัญในการควบคุมโรคไม่ให้ลุกลามในอนาคต

การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนในการรักษาสเสริมก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด hormonal receptor positive ถึงแม้จะเป็นการรักษาหลัก แต่มีข้อเสีย คือ วิธีนี้มีการตอบสนองที่ช้า จำเป็นต้องรักษาเป็นระยะเวลานาน 3-6 เดือนและยังเพิ่มความเสี่ยงที่โรคจะลุกลามจนไม่สามารถผ่าตัด⁽⁷⁾ การรักษาสวิธีนี้ส่วนมากนำมาใช้ในการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ต้องการเปลี่ยนการรักษาจากผ่าตัดเต้านมออกทั้งหมดเป็นผ่าตัดเต้านมออกบางส่วน และรายที่มีโรคประจำตัวร่วมกับไม่แข็งแรงพอที่จะได้รับยาเคมีบำบัด จากหลายการศึกษาพบว่า tamoxifen มีอัตราการตอบสนองที่แยกว่ากลุ่ม aromatase inhibitors โดยทั่วไปพบ pCR น้อยกว่าร้อยละ 10⁽⁸⁾ แต่ไม่มีความแตกต่างระหว่าง aromatase inhibitors ชนิดต่างๆ เช่น letrozole, anastrozole และ exemestane เมื่อเปรียบเทียบการรักษาสด้วยยาต้านฮอร์โมน anastrozole และยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด hormonal receptor positive ที่อายุมากกว่า 70 ปี ในการศึกษาของ Semiglazov และคณะพบว่าทั้งสองวิธี มีอัตราการตอบสนองที่ไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าการรักษาสด้วยยาเคมีบำบัดมีผลข้างเคียงที่มากกว่าการรักษาสด้วยยาต้านฮอร์โมน⁽⁹⁾

จากความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการตัวยานต้านฮอร์โมนที่มีมากขึ้นในปัจจุบัน จึงมีการนำยาใหม่ๆ เช่น everolimus (mTOR inhibitor)⁽¹⁰⁾ และ palbociclib (CDK4/6 inhibitor)⁽¹¹⁾ ที่มีการนำมา

ใช้ร่วมกับยาต้านฮอร์โมนในงานวิจัยมะเร็งเต้านมระยะกระจาย มาใช้ในงานวิจัยเสริมก่อนผ่าตัด โดยมีจุดประสงค์เพื่อช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในอนาคต

ถึงแม้ว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด hormonal receptor positive จะมีอัตราการตอบสนองที่ต่ำ แต่เคมีบำบัดก็ยังเป็นวิธีการรักษาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และเนื่องจากยังไม่สามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยรายใดที่จะได้ประโยชน์ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด การเลือกการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด จึงจำเป็นต้องพิจารณาเป็นรายๆไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่สามารถผ่าตัดก่อนที่เต้านมออกได้ทั้งหมด สำหรับยาเคมีบำบัดสูตรที่ใช้เป็นมาตรฐาน คือ anthracycline และหรือ taxane เช่นเดียวกับมะเร็งเต้านมชนิดอื่นๆ

การรักษาเสริมก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HER-2 positive

การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HER-2 positive ยาเคมีบำบัดร่วมกับยาต้านฮอร์โมน มีบทบาทสำคัญในการรักษาเสริมก่อนผ่าตัด ช่วยลดขนาดก้อนมะเร็งเพื่อให้ทำ breast-conserving surgery ได้ง่ายขึ้น ค่า pCR ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดี กล่าวคือ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม HER-2 positive ที่ได้ pCR หลังการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดจะมีระยะเวลารอดปลอดโรคและระยะเวลาการรอดชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ pCR ดังนั้นการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดในกลุ่มนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อต้องการให้ผู้ป่วยมี pCR มากที่สุด จึงได้มีการนำยาด้านฮอร์โมนหลายชนิด ได้แก่ trastuzumab, lapatinib และ pertuzumab มาศึกษาในงานวิจัยเสริมก่อน

ผ่าตัดมากมาย

ยาด้านฮอร์โมนตัวแรก คือ trastuzumab จากข้อมูลการศึกษาระยะที่ 3 NOAH ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด HER-2 positive พบว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab เพิ่ม pCR เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียว (ร้อยละ 38 และร้อยละ 19 $p=0.001$) และยังคงพบวาระยะเวลารอดปลอดโรคที่ 5 ปีในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab ก็ดีกว่าการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [5-year event-free survival (EFS) ร้อยละ 58 และร้อยละ 43 HR 0.64 $p=0.016$]⁽¹²⁾ ในขณะที่อีกการศึกษาระยะที่ 2 TECHNO ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน ผู้ป่วยได้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab มีค่า pCR ร้อยละ 39 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาแรก และระยะเวลารอดปลอดโรคที่ 3 ปี คือ ร้อยละ 88 เทียบกับร้อยละ 73 ในผู้ป่วยที่ได้และไม่ได้ pCR ตามลำดับ ($p=0.01$)⁽¹³⁾

สำหรับยา lapatinib ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง HER-1 และ HER-2 ก็มีการนำมาใช้ทั้งเป็นยาเดี่ยวคู่กับยาเคมีและร่วมกับ trastuzumab ในการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดในมะเร็งเต้านมชนิด HER-2 positive จากทั้งการศึกษา NeoALTO⁽¹⁴⁾ และ NSABP-B41⁽¹⁵⁾ พบว่า trastuzumab ร่วมกับ lapatinib และยาเคมีบำบัด มีค่า pCR ดีกว่า trastuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือ lapatinib ร่วมกับยาเคมีบำบัด ประมาณร้อยละ 10-20 แต่ไม่พบความแตกต่างในเรื่อง pCR ระหว่างกลุ่มที่ได้ trastuzumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด และ lapatinib ร่วมกับยาเคมีบำบัด เมื่อติดตามการรักษาต่อเนื่องไม่พบความแตกต่างในเรื่องของ EFS และ overall survival ระหว่างสามกลุ่ม นอกจากนี้การรักษาด้วย trastuzumab ร่วมกับ lapatinib และยาเคมีบำบัด มีผลข้างเคียงที่รุนแรงมากกว่า ทำให้ต้องมีการลดขนาดยาลง

ส่วนยาด้านเฮอรัทสูอีกตัวที่นำมาใช้ คือ pertuzumab ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง HER-2 โดยจะไปจับ HER-2 ที่ตำแหน่ง ligand-binding site ของ HER-3 จากการศึกษาระยะที่ 3 Cleopatra ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม HER-2 positive ระยะกระจาย พบว่า pertuzumab ร่วมกับ trastuzumab และ docetaxel มีอัตราการตอบสนอง ระยะเวลาก่อนที่โรคจะลุกลาม และระยะเวลารอดชีวิตดีกว่าการรักษาด้วย trastuzumab และ docetaxel ทำให้การรักษานี้ได้รับการรับรองการใช้ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวทั้งในสหรัฐอเมริกาและยุโรป รวมทั้งในประเทศไทย จึงได้มีการนำการรักษาดังกล่าวมาทดลองใช้ในงานวิจัยเสริมก่อนผ่าตัด ทั้งการศึกษา NeoSphere⁽¹⁶⁾ และ TRYPHAENA⁽¹⁷⁾ พบว่าการให้ pertuzumab ร่วมกับ trastuzumab และการรักษามาตรฐานสามารถเพิ่ม pCR โดยเฉพาะในการศึกษา TRYPHAENA ที่ให้ร่วมกับ trastuzumab และยาเคมีบำบัดนาน 24 สัปดาห์ มีค่า pCR สูง ถึงร้อยละ 62

จากหลายการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านม HER-2 positive ที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนบวกด้วย มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาด้านเฮอรัทสูและเคมีบำบัดน้อยกว่าผู้ป่วยที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนลบ จึงเป็นที่มาของการนำยาด้านฮอร์โมนมาใช้ร่วมกับยาด้านเฮอรัทสูและหรือยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวนี้ โดยในขณะนี้มีการศึกษาที่ต้องการหาแนวทางการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม HER-2 positive ที่มีตัวรับสัญญาณฮอร์โมนบวก แต่คงต้องรอผลการศึกษาที่จะรายงานในอนาคต

การรักษาสตรีด้วยยาก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple-negative

ยาเคมีบำบัดเป็นการรักษาหลักของผู้ป่วย

triple-negative breast cancer ยาเคมีบำบัดสูตรที่ใช้เป็นมาตรฐาน คือ anthracycline และ taxane การรักษาด้วยยาสองตัวนี้ พบว่ามี pCR ประมาณร้อยละ 30-40 แตกต่างกันตามการศึกษา และชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้ เมื่อพิจารณาตามมะเร็งเต้านม triple-negative กลุ่มต่างๆ พบว่า basal-like 1 มีการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีที่สุดในขณะที่ luminal AR มีการตอบสนองต่อการรักษาแย่มากที่สุด โดยมี pCR ประมาณร้อยละ 10 เท่านั้น และเนื่องจากการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย triple-negative breast cancer กลุ่มที่ pCR และไม่ได้ pCR มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน ดังนั้นการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดในกลุ่มนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อต้องการให้ผู้ป่วยมี pCR มากที่สุด จึงมีการนำยาใหม่ เช่น platinum, bevacizumab, nab-paclitaxel และ PARP inhibitor มาทดลองใช้เพื่อเพิ่มอัตราการตอบสนอง

จากการศึกษาระยะที่ 3 คือ GeparSixto ที่ต้องการศึกษาว่าการเพิ่ม carboplatin ในสูตรการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดทำให้การรักษามะเร็งเต้านมดีขึ้นหรือไม่ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วย triple-negative breast cancer การเพิ่ม carboplatin ในสูตรยา weekly paclitaxel/nonpegylated liposomal doxorubicin มีค่า pCR ทั้งที่เต้านมและต่อมน้ำเหลืองที่ดีกว่าการรักษาปกติ คือ ร้อยละ 53.2 และร้อยละ 36.9 (odds ratio 1.33 p=0.107) นอกจากนี้ยังเพิ่มระยะเวลารอดปลอดโรคที่ 3 ปีในกลุ่มที่ได้ carboplatin เพิ่มอีกด้วย (3-year DFS = ร้อยละ 85.8 และร้อยละ 76.2 HR 0.56 p=0.035)⁽¹⁸⁾ สำหรับการศึกษาระยะที่ 3 CALGB 40603 ที่ต้องการประเมินประสิทธิภาพของ carboplatin และหรือ bevacizumab ในสูตรการรักษาเสริม weekly paclitaxel และ dose-dense AC พบว่าการเพิ่ม

carboplatin มีค่า pCR ทั้งที่เต้านมและต่อมน้ำเหลืองที่ต่ำกว่า คือ ร้อยละ 54 และร้อยละ 41 ($p=0.0029$) ในขณะที่การเพิ่ม bevacizumab มีค่า pCR ทั้งที่เต้านมและต่อมน้ำเหลืองไม่แตกต่างกับสูตรการรักษามาปกติ คือ ร้อยละ 52 และร้อยละ 44 ($p=0.057$) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ pCR หลังการรักษา จะมี 3-year EFS ที่ดีกว่ากลุ่ม non- pCR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 86 และร้อยละ 62 HR 0.3 $p=0.0001$)⁽¹⁹⁾ ถึงแม้ว่าการเพิ่ม carboplatin มีแนวโน้มที่ดีในการเพิ่ม pCR แต่ก็พบผลข้างเคียงที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน รวมทั้งการศึกษาทั้งสองข้างต้น จำเป็นต้องติดตามระยะเวลาที่นานกว่านี้ ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังไม่แนะนำให้เพิ่ม carboplatin ในการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple-negative ส่วน bevacizumab ถึงแม้ว่าการรักษาด้วยยาตัวนี้ สามารถเพิ่ม pCR แต่ไม่ได้ช่วยเรื่องการพยากรณ์โรค จึงยังไม่แนะนำให้เพิ่มยาตัวนี้ในการรักษาเสริมในมะเร็ง triple-negative breast cancer

จากการศึกษาของ GeparSepto ซึ่งต้องการประเมินประสิทธิภาพของ nab-paclitaxel เทียบกับ solvent-based paclitaxel ในการรักษาเสริม

มะเร็งเต้านมก่อนผ่าตัด พบว่า pCR เพิ่มจากร้อยละ 29 เป็นร้อยละ 38.4 ในการรักษาด้วย nab-paclitaxel แต่เมื่อพิจารณาในกลุ่มมะเร็งเต้านมชนิด triple-negative พบว่า pCR เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้ nab-paclitaxel (pCR ร้อยละ 26 และร้อยละ 48 $p=0.00027$)⁽²⁰⁾ ดังนั้น nab-paclitaxel จึงนำมาทดสอบในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิด triple-negative ในงานวิจัยการรักษาเสริมก่อนผ่าตัดมากมาย สำหรับการนำมาใช้นั้นคงต้องรอดูตามผลการศึกษาที่จะออกมาในอนาคต

สรุป

การรักษาเสริมก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีจุดประสงค์เพื่อให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงจนสามารถผ่าตัดเต้านมออกหมดได้และช่วยให้ก้อนเล็กลงจนทำ breast-conserving surgery ได้ ทั้ง pCR และระยะเวลาปลอดโรครวมทั้งระยะเวลารอดชีวิต เป็นจุดมุ่งหมายที่สำคัญในการรักษาเสริมก่อนผ่าตัด ยาเคมีบำบัด ยาต้านฮอร์โมนและยารักษาแบบมุ่งเป้า ทั้งสามวิธีเป็นการรักษาเสริมหลักที่ใช้ การเลือกการรักษาวิธีใดขึ้นอยู่กับระยะของโรคมะเร็งและชนิดของมะเร็งเต้านม

เอกสารอ้างอิง

1. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102.
2. Kümmel S, Holtschmidt J, Loibl S. Surgical treatment of primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *Br J Surg* 2014;101:912-24.
3. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Grubbs EG, Bedrosian I, Tucker SL, et al. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2012;19(3):901-7.
4. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72.

5. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750-67.
6. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869-74.
7. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, Tulusan AH, Jänicke F, Bastert G, et al.: Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer* 2008;8:62.
8. Thomas E, Holmes FA, Smith TL, Buzdar AU, Frye DK, Frascini G, et al.: The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2294-302.
9. Semiglazov V, Semiglazov V, Ivanov V, Bozhok A, Zilsova E, Paltuev R, et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal women with ER- positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14S):519.
10. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(16):2630-7.
11. von Minckwitz G, Bear H, Bonnefoi H, Colleoni M, Gelmon K, Gnant M, et al. PENELOPE: phase III study evaluating palbociclib (PD-0332991), a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6inhibitor in patients with hormone-receptor-positive, HER2-normal primary breast cancer with high relapse risk after neoadjuvant chemotherapy (GBG-78/BIG1-13). *Cancer Res* 2013;(24 Suppl.):73. OT2-6-11.
12. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014;15:640-7.
13. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, Hasmu?ller S, Lebeau A, Kreienberg R, et al.: Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3351-7.
14. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633-40.
15. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1183-92.
16. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
17. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients

- with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.
18. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-56.
 19. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione C, Tolaney S, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant once-per-week Paclitaxel followed by dose-dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(1):13-21.
 20. Untch M, Jacksich C, Schneeweiss A, Conrad B, Aktas B, Denkert C, et al. A randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer (GeparSepto); GBG 69. *Cancer Res* December 2014;(74):S2-07.

Pediatric headache

มณฑิตา วิธวัชร

พญกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

อาการปวดศีรษะเป็นปัญหาหนึ่งที่เราพบได้เป็นประจำในคลินิกเด็กทั่วไป และพบได้บ้างในคลินิกเด็กทางด้านระบบประสาท ในประเทศไทยการศึกษาถึงอุบัติการณ์และความชุกของโรคปวดศีรษะในเด็กยังมีไม่มากนัก นายแพทย์อนันต์นิตย์ วิสุทธิพันธ์ได้ทำการศึกษาถึงความชุกของโรคไมเกรนในเด็กมัธยมศึกษาชั้นปีที่ 1 ของโรงเรียน 4 แห่งในกรุงเทพมหานคร ปี ค.ศ. 2004 พบว่ามีความชุกของโรคไมเกรนอยู่ร้อยละ 13.8 (248/1789 ราย) โดยเป็นผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย (ร้อยละ 16.2 และร้อยละ 11.7) ในเด็กที่เป็นโรคไมเกรนนั้นมีเพียงร้อยละ 13.7 ที่มีอาการเตือน (aura) นำมาก่อน และร้อยละ 71 มีอาการปวดอยู่ระหว่าง 1-2 ชั่วโมง มีเพียง 32 ราย (ร้อยละ 12.9) ที่มีอาการบ่งชี้หรือปวดศีรษะรุนแรงจึงได้พบแพทย์ จากการศึกษาที่สะท้อนให้เห็นว่าอาการปวดศีรษะในเด็กที่แพทย์พบและตรวจรักษาในคลินิกเป็นเพียงแค่ส่วนน้อยของผู้ป่วยในกลุ่มนี้เท่านั้น⁽¹⁾

การประเมินอาการปวดศีรษะในเด็กและวัยรุ่น

อาการปวดศีรษะในเด็กและวัยรุ่นแบ่งได้เป็น 2 สาเหตุใหญ่ๆ ตาม international classification of headache disorders third edition beta (ICHD-3 beta)⁽²⁾

1. Primary headache อาการปวดศีรษะที่เป็นจากตัวเอง ไม่ได้เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น การปวดศีรษะไมเกรน อาการปวดศีรษะแบบ tension headache

2. Secondary headache อาการปวดศีรษะที่เกิดขึ้นหรือคาดว่าเกิดจากสาเหตุอื่น ซึ่งเมื่อรักษา

สาเหตุนั้นแล้ว อาการปวดศีรษะควรจะหายไป เช่น อาการปวดศีรษะจากการติดเชื้อไวรัส เมื่อการติดเชื้อไวรัสนั้นหายแล้ว อาการปวดศีรษะควรจะหายไปด้วย หรืออาการปวดศีรษะจากเนื้องอกในสมอง

อาการปวดศีรษะในเด็กเป็นได้จากหลายสาเหตุ การซักประวัติอย่างละเอียด การตรวจร่างกายทั่วไป และการตรวจร่างกายทางระบบประสาทที่ถูกต้อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตรวจจอตาดด้วย ophthalmoscope จะช่วยในการวินิจฉัยโรคได้อย่างถูกต้องแม่นยำมากขึ้น กุมารแพทย์มีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ควรจะสามารถวินิจฉัย secondary headache ได้เนื่องจากในบางโรคจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน เช่น อาการปวดศีรษะที่มีความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้น (increased intracranial pressure) โดยในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการปวดศีรษะจนต้องตื่นขึ้นมาตอนกลางคืน มีอาการอาเจียนพุ่ง⁽³⁾

บทบาทของภาพวินิจฉัยระบบประสาท ในการประเมิน secondary headache นั้นมีแนวทางถึงข้อบ่งชี้ในการส่งภาพวินิจฉัยระบบประสาทซึ่งพัฒนาโดยการร่วมมือกันระหว่าง American Academy of Neurology (AAN), Child Neurology Society, American Headache Society^(3,4)

ข้อบ่งชี้ที่จำเป็นต้องส่งภาพวินิจฉัยระบบประสาท

1. มีอาการทางระบบประสาทนอกจากอาการปวดศีรษะ
2. มีการตรวจร่างกายทางระบบประสาทที่ผิดปกติ
3. อาการปวดศีรษะมีเฉพาะบริเวณท้ายทอย (occipital area) เท่านั้น ซึ่งทำให้คิดถึงอาการปวดศีรษะจาก Chiari 1 malformation

ปัจจัยที่มีอิทธิพลในการตัดสินใจส่งภาพวินิจฉัยระบบประสาท

1. ชนิดประวัติโรคปวดศีรษะในครอบครัว
2. มีประวัติซึ่งบ่งบอกถึงความดันในกะโหลกศีรษะสูง เช่น มีประวัติปวดศีรษะในตอนเช้ามืด และปวดรุนแรงมากจนทำให้ผู้ป่วยตื่นจากการหลับ หรือมีอาการอาเจียน
3. อาการปวดศีรษะที่เพิ่งเกิดขึ้นโดยไม่มีอาการปวดศีรษะมาก่อน
4. มีการเปลี่ยนแปลงของลักษณะอาการปวดศีรษะที่ไม่เหมือนกับที่เคยเป็นมาก่อน บ่งบอกถึงอาการปวดศีรษะชนิดใหม่
5. ในเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี ซึ่งไม่สามารถอธิบายถึงลักษณะของอาการปวดศีรษะได้

ในเด็กที่มีอาการปวดศีรษะและไม่ได้มีภาวะฉุกเฉิน magnetic resonance imaging (MRI) จะเป็นตัวเลือกที่ดีกว่า computed tomogram (CT) เนื่องจากมีความเสี่ยงของสมองที่กำลังพัฒนาในการได้รับสารรังสี และ MRI ให้ภาพที่ละเอียดและให้ข้อมูลได้มากกว่า การส่งตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองมีความจำเป็นในผู้ป่วยที่มีอาการเตือนก่อนการชัก (aura) หรือมีอาการชักร่วมด้วย ทำให้คิดถึงอาการชักแบบปวดศีรษะ (ictal headache)

หลังจากที่สามารถวินิจฉัยว่าไม่ได้เป็น secondary headache แล้ว จึงวินิจฉัย primary headache ได้ ซึ่ง primary headache ที่พบบ่อยในเด็กคือ โรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคปวดศีรษะแบบ tension ซึ่งโรคปวดศีรษะแบบไมเกรนเป็นภาวะที่เด็กจะมาพบแพทย์มากกว่าโรคปวดศีรษะแบบ tension

อาการและอาการแสดงของโรคปวดศีรษะไมเกรนในเด็กและวัยรุ่น

ในต่างประเทศ โรคปวดศีรษะไมเกรนเป็นโรคปวดศีรษะที่เข้าพบกุมารแพทย์และกุมารแพทย์ทางระบบประสาทมากที่สุด ในประเทศไทยจากการศึกษา

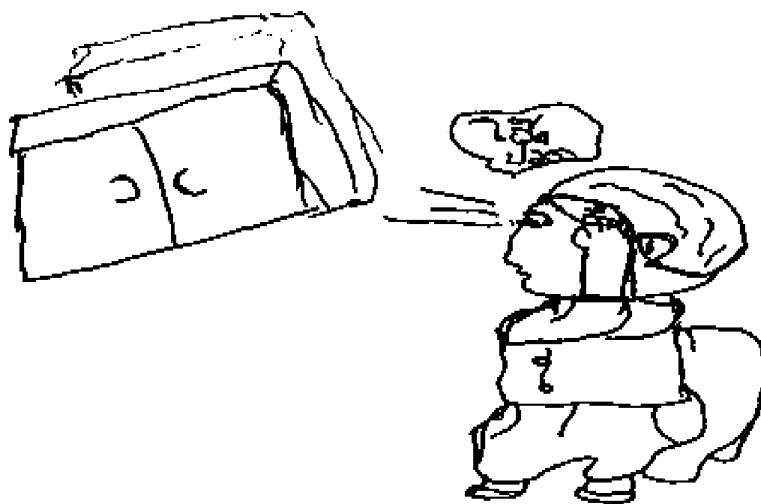
ของนายแพทย์อนันต์นิตย์ วิสวัจนุพบความชุกของโรคปวดศีรษะไมเกรนอยู่พอสมควร⁽¹⁾ แต่โรคปวดศีรษะไมเกรนนั้นได้รับการวินิจฉัยจากกุมารแพทย์น้อยกว่าที่ควรจะเป็น และบางครั้งโรคปวดศีรษะไมเกรนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นอาการปวดศีรษะจากไซนัสอักเสบหรือภูมิแพ้

อาการปวดศีรษะไมเกรนในเด็กมักจะเป็นที่ขมับหรือหน้าผากทั้งสองข้าง (bilateral frontal/temporal) และจะค่อยๆเปลี่ยนไปเป็นปวดศีรษะข้างเดียวเมื่อเข้าวัยรุ่น ระยะเวลาในการปวดสั้นกว่าที่พบในผู้ใหญ่ (ถ้าไม่ได้รับการรักษา ระยะเวลาของการปวดศีรษะจะอยู่ที่ 1-2 ชั่วโมง) ในเด็กเล็กอาการ photophobia และ phonophobia จะได้ประวัติจากผู้ปกครอง⁽²⁾ เครื่องมือที่จะช่วยในการสอบวินิจฉัยโรคปวดศีรษะไมเกรนที่ไม่มีอาการเตือนนำ (migraine without aura) โดยการสัมภาษณ์ประวัติที่เป็นระบบโดยใช้แบบสอบถามที่มีอาการสำคัญที่มีและไม่มีในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนอันได้แก่ แบบแผนของอาการปวดศีรษะ (ปัจจัยกระตุ้น อาการนำ วัน เวลา หรือฤดู) ลักษณะของ

อาการปวดศีรษะ อาการที่เกิดร่วมกับอาการปวดศีรษะ และประวัติครอบครัว

แบบแผนของอาการปวดศีรษะไมเกรนที่พบในเด็กและวัยรุ่น คือ ปวดศีรษะในวันจันทร์และอังคาร เนื่องจากในวันเสาร์อาทิตย์นอนตื่นสายทำให้คืนวันอาทิตย์เข้านอนดึกและตื่นแต่เช้า และอาการปวดศีรษะในเช้าวันจันทร์ยังเกิดในเด็กที่มีความกังวลเกี่ยวกับโรงเรียน ในเด็กผู้หญิงมีแบบแผนของอาการปวดศีรษะตามรอบประจำเดือน (menstruation)⁽⁵⁾ การใช้ปฏิทินแสดงอาการปวดศีรษะจะทำให้สามารถบอกถึงแบบแผนของอาการปวดศีรษะได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก การวาดรูปเป็นเครื่องมือที่สำคัญในเด็กที่ทำให้เด็กสามารถบอกถึงลักษณะและอาการร่วมที่เกิดขณะปวดศีรษะได้⁽⁶⁾

นอกจากนี้ ในเด็กยังมีอาการของไมเกรนหรือสัมพันธ์กับโรคไมเกรนโดยที่ไม่ได้มีอาการปวดศีรษะ ซึ่งเรียกว่า migraine variant หรือ periodic syndrome ซึ่งประกอบด้วย benign paroxysmal vertigo, benign paroxysmal torticollis, cyclical vomiting syndrome และ abdominal migraine⁽⁷⁾



รูปที่ 1. แสดงภาพวาดของผู้ป่วยเด็กโรคไมเกรนขณะปวดศีรษะ

ส่วน infantile colic เพิ่งถูกจัดเข้ามาอยู่ใน migraine variant เมื่อเร็ว ๆ นี้ เนื่องจากพบว่าเด็กทารกที่มีอาการ colic จะมีประวัติของโรคไมเกรนในครอบครัว และมีโอกาสที่จะเป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนเมื่อโตขึ้น ซึ่งบ่งบอกถึงอาการปวดศีรษะไมเกรนที่เริ่มตั้งแต่วัยทารกอันอาจจะมีสาเหตุมาจากพันธุกรรมได้⁽⁸⁾

โรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีอาการเตือนนำ (migraine with aura) เริ่มต้นตั้งแต่ในวัยเด็กได้ โดยใน ICHD-3 beta นั้นมีอาการเตือนนำทั้งหมด 6 แบบ ได้แก่ visual, sensory, speech, motor, brain-stem และ retinal⁽²⁾ ซึ่งอาการเตือนจะต้องมีลักษณะ 2 ใน 4 ข้อ ดังต่อไปนี้

1. การพัฒนาขึ้นของอาการเตือนอย่างน้อย 1 อย่างเป็นเวลามากกว่า 5 นาที
2. อาการเตือนแต่ละอย่างเกิดขึ้นเป็นระยะเวลา 5-60 นาที
3. อาการเตือนอย่างน้อยหนึ่งอย่างเกิดขึ้นข้างใดข้างหนึ่ง (อาการ aphasia ถือเป็น unilateral)
4. อาการเตือนจะต้องตามด้วยอาการปวดศีรษะภายใน 60 นาที

อาการเตือนนำในเด็กที่พบบ่อยที่สุด คือ ทาง visual เช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ ที่แตกต่างจากในผู้ใหญ่ คือ อาการเตือนทาง visual มีโอกาสสูงที่เป็น bilateral และเกิดขึ้นข้าม visual fields ได้ ในเด็กนั้นอาการเตือนเด็กจะเห็นสีเป็นดวงๆ ลอยไปมา (color blob) และยากที่จะมองเห็นบริเวณที่สีนั้น ลอยอยู่ sensory aura เป็นสิ่งที่พบบ่อยเป็นลำดับถัดไป จะเป็นข้างใดข้างหนึ่งโดยรู้สึกเสียวแปลบที่นิ้วแล้วเป็นที่หน้าข้างเดียวกัน ตามด้วยอาการชาหรือสูญเสียความรู้สึก เมื่อเด็กชาที่แขนขาข้างใดข้างหนึ่งอาจจะไม่ยอมขยับ ทำให้แพทย์วินิจฉัยผิดเป็นอาการอ่อนแรงได้

เมื่ออาการปวดศีรษะไมเกรนเป็นบ่อยๆ ผู้ป่วย

จะมีอาการเรื้อรัง และพัฒนาเป็น chronic migraine ซึ่งมีผลต่อจิตใจและสังคม ซึ่งต้องการรักษาทั้งในการเปลี่ยนวิถีชีวิตและการรักษาโดยยา อาการปวดศีรษะไมเกรนสัมพันธ์กับการนอนหลับและความเครียดด้วย การให้การจัดการรักษาในด้านนี้ร่วมกับการรักษาโดยยาจะทำให้อาการปวดศีรษะดีขึ้นมาก

การรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนในเด็กและวัยรุ่น

ข้อคำนึงในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรนในเด็กและวัยรุ่น คือ ขนาดและการเจริญเติบโตในเด็ก การตอบสนองต่อการรักษา และวิถีชีวิต ในเด็กนั้นส่วนใหญ่แล้วนั้นจะเกี่ยวกับโรงเรียนหรือครอบครัว รวมทั้งความสามารถในการจัดการปัญหาต่างๆ ของเด็กด้วย

การรักษาในช่วงที่มีอาการปวดศีรษะ (acute treatment)

ยาหลักที่ใช้ในการรักษาในช่วงที่มีอาการปวดศีรษะในเด็กและวัยรุ่น คือ ยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)⁽⁹⁾ และยาในกลุ่ม triptans ซึ่งยาในกลุ่มนี้ควรจะได้รับเร็วใกล้เคียงกับจุดตั้งต้นของอาการปวดศีรษะ สิ่งที่ทำทายเป็นคือ บางครั้งเด็กไม่สามารถบอกจุดเริ่มต้นของอาการปวดศีรษะได้ หรือผู้ปกครองไม่ยอมให้เด็กรับประทานยาบ่อยครั้งเกินไป จึงรอให้ปวดมากแล้วจึงให้รับประทานยา ในการศึกษาวิจัยพบว่า NSAIDs มีประสิทธิภาพดีกว่ายาพาราเซตามอลหรือ acetaminophen โดยมีการศึกษาวิจัยแบบ double blinded control โดยใช้ ibuprofen ขนาด 7.5-10 มก./กก./วัน⁽¹⁰⁾ ในเด็กเล็ก นิยมให้เป็นยาน้ำ และเมื่อสามารถกลืนยาได้จึงให้เป็นยาเม็ด ผู้ปกครองและผู้ป่วยควรที่จะจำกัดไม่ใช้ ibuprofen มากกว่า 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์

ยาในกลุ่ม triptans ได้รับการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางในเด็กและวัยรุ่น พบว่ามีประสิทธิภาพสูงเหมือนในผู้ใหญ่⁽¹¹⁾ ในขณะนี้มียา 2 ชนิดที่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) ว่าสามารถใช้ในเด็กได้ almotriptan สามารถใช้ในเด็กวัยรุ่นอายุ 12-17 ปี rizatriptans สามารถใช้ได้ ในเด็กที่อายุต่ำกว่า โดยใช้ได้ ในเด็กอายุ 6-17 ปี การให้ยาในกลุ่ม triptans นั้นควรให้ตั้งแต่เริ่มปวดศีรษะ หลังจากได้รับยาแล้ว อาการปวดศีรษะไม่ดีขึ้น สามารถให้ยาได้อีกครั้งหนึ่งภายใน 2 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามในแต่ละวันไม่ควรให้ยาในกลุ่ม triptans เกินขนาดสูงสุดของยาที่ใช้ในแต่ละวัน (ตารางที่ 1) การใช้ triptans นั้นต้องระวังการใช้ที่มากเกินไป แพทย์ผู้รักษาจึงควรให้คำแนะนำผู้ป่วยและผู้ปกครองอย่างเหมาะสม⁽¹²⁾

การให้ยาแก้ปวดศีรษะมีประโยชน์ในการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน โดยให้ร่วมกับ NSAIDS หรือ triptans เมื่อผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนมาก metoclopramide นั้นนิยมใช้เป็นยาแก้ อาเจียนในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนโดยเฉพาะช่วงที่อยู่ใน

ห้องฉุกเฉิน ผลข้างเคียงที่ต้องระวังในการใช้ยา กลุ่มนี้ คือ อาการ dystonic reaction ที่เกิดตามหลังการใช้ ondansetron ได้ถูกใช้เป็นยาแก้ อาเจียนในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน ซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยกว่าแต่มีราคาแพง

การรักษาเพื่อป้องกันอาการปวดศีรษะ (preventive treatment)⁽¹⁴⁾

การพิจารณาให้ยาป้องกันอาการปวดศีรษะในเด็กนั้น เมื่อมีอาการปวดศีรษะบ่อยมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ปัจจัยอื่นที่นำมาใช้พิจารณาให้ยาป้องกันอาการปวดศีรษะ คือ ผลกระทบที่มีต่อชีวิตของเด็กและวัยรุ่น รวมทั้งอาการอื่นที่เกิดร่วมด้วย เช่น การขาดเรียนหรือไม่ได้เข้าร่วมกิจกรรมต่างๆ การอาเจียนในที่สาธารณะซึ่งทำให้เด็กได้รับความอับอาย เป้าหมายของการให้ยาป้องกัน คือ เพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะน้อยกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์ ซึ่งการที่จะบรรลุถึงเป้าหมายได้นั้นโดยเพิ่มขนาดยาป้องกันให้ได้เพียงพอและได้รับทุกวันในระยะเวลาหนึ่ง โดยการให้ยาป้องกันในเด็กนั้นจะเป็นการให้ยาตามน้ำหนัก ในเด็กที่ขนาดเท่า

ตารางที่ 1. ตารางแสดงขนาดยารักษาในช่วงที่มีอาการปวดศีรษะ⁽¹³⁾

Ibuprofen	10 มก./กก./โดส ทุก 6 ชั่วโมง Adult: 400-800 มก. ทุก 6 ชั่วโมง Maximum: 3,000 มก./วัน
Naproxen sodium	5-7 มก./กก. ทุก 8-12 ชั่วโมง pm Adult: 250-500 มก. ทุก 8 ชั่วโมง Maximum: 1,250 มก./วัน
Almotriptan	6.25-12.5 มก. อาจให้ซ้ำอีกครั้งได้ถ้าอาการปวดศีรษะไม่ดีขึ้น โดยให้ภายใน 2 ชั่วโมง Maximum: 25 มก./วัน
Rizatriptan	5-10 มก. อาจให้ซ้ำอีกครั้งได้ถ้าอาการปวดศีรษะไม่ดีขึ้น โดยให้ภายใน 2 ชั่วโมง Maximum: 15 มก./วัน

กับผู้ใหญ่ ขนาดยาที่ใช้ในผู้ใหญ่ก็เพียงพอ ยาที่ใช้ในการป้องกันอาการปวดศีรษะในเด็กมีหลายชนิด ดังแสดงในตารางที่ 2 การเลือกชนิดของยาป้องกัน การบริหารยาเป็นสิ่งสำคัญในการให้ยาป้องกัน คือ รูปแบบยาที่สามารถรับประทานได้ เช่น ในเด็กเล็ก สามารถให้ cyproheptadine ที่เป็นยาน้ำได้ ผลข้างเคียงของยาป้องกันเป็นสิ่งสำคัญในการเลือก ใช้ยา เช่น ในเด็กผู้หญิงต้องระวังการให้ยาที่มี teratogenic effect เช่น valproic acid ยาในกลุ่ม β blocker ควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรค หอบหืด ยาในกลุ่มนี้ยังมีผลข้างเคียงในผู้ป่วยบาง รายที่มีอาการซึมเศร้า และในเด็กที่มีความดันปกติ อาจจะมีอาการเวียนศีรษะได้ ในผู้ป่วยที่อ้วนหรือ

น้ำหนักเกิน อาจเลือกให้ยาป้องกันที่มีผลข้างเคียง ทำให้น้ำหนักลด เช่น topiramate

การรักษาโดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและวิถีชีวิต

การรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนนั้นนอกจากการรักษาทางยาแล้ว การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และวิถีชีวิตก็เป็นสิ่งที่ยังจำเป็นอย่างยิ่ง⁽¹⁵⁾ โดยมีสิ่ง ที่สำคัญที่ต้องปรับเปลี่ยนอยู่ 5 ด้านและมีคำย่อเพื่อให้จำง่ายๆ ว่า “SMART” ดังตารางที่ 3

การนอนหลับเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอาการปวดศีรษะอย่างเด่นชัด เมื่อปริมาณและคุณภาพของการนอนแยลง อาการปวดศีรษะไมเกรนจะเป็นบ่อยมากขึ้น ผู้ป่วยโรคไมเกรนบางรายมีความผิด

ตารางที่ 2. แสดงยาที่ใช้ในการป้องกันอาการปวดศีรษะ⁽¹³⁾

ยา	ขนาด	ผลข้างเคียง
Cyproheptadine	0.25-1.5 มก./กก./วัน Adult: 4-20 มก./วัน	ง่วงนอน ปากแห้ง น้ำหนักขึ้น
Amitriptyline	10- 50 มก. ทุกชั่วโมง 0.1-1 มก./กก./วัน Maximum: 50-100 มก.	ง่วงนอน น้ำหนักขึ้น อาจทำให้มีการนำไฟฟ้าของหัวใจผิดปกติ
Topiramate	1-2 มก./กก./วัน Adult: 50 มก. bid	น้ำหนักลด ง่วงนอน ต้อหิน นิ้วในโต
Propanolol	2-4 มก./กก./วัน	ความดันต่ำ ซึมเศร้า
Coenzyme Q 10	100 มก./วัน	ผื่น อาการทางระบบทางเดินอาหาร

ตารางที่ 3. แสดงการ SMART headache management⁽¹³⁾

การนอนหลับ (sleep)	การนอนหลับที่มีคุณภาพและเพียงพอ
อาหาร (meals)	การรับประทานอาหารที่มีคุณภาพและตรงเวลา โดยเฉพาะอาหารเช้า และหลีกเลี่ยงการขาดน้ำ
กิจกรรม (activity)	การออกกำลังกายแบบแอโรบิคที่สม่ำเสมอแต่ไม่มากเกินไป
การผ่อนคลาย (relaxation)	การผ่อนคลาย การลดและจัดการความเครียด
หลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้น (trigger avoidance)	หลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้น เช่น ความเครียด การอดนอน และสิ่งกระตุ้นเฉพาะ เช่น อาหารบางชนิด

ปกติจากการนอนหลับ (sleep disorders) จึงทำให้การรักษาไมเกรนไม่ได้ผลเท่าที่ควร จึงควรที่จะพิจารณาถึงและวินิจฉัยโรคความผิดปกติจากการนอน เช่น ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการนอนกรน ซึ่งในเด็กบางครั้งผู้ปกครองรายงานว่ามีอาการหายใจเสียงดัง ภาวะขาไม่อยู่สุข (restless leg syndrome) เป็นต้น⁽¹⁶⁾

ผู้ป่วยแต่ละคนนั้นมีสิ่งกระตุ้นที่แตกต่างกันในแต่ละคน ซึ่งผู้ป่วยโรคไมเกรนจะรู้ตัวเองอยู่ในเรื่องของอาหาร เช่น ช็อกโกแลต เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางคนอาจเกิดจากสิ่งแวดล้อมเปลี่ยนแปลง เช่น อากาศหรือกลิ่น เป็นต้น การรับประทานอาหารให้ตรงเวลา การออกกำลังกายแบบแอโรบิคอย่างสม่ำเสมอ รวมทั้งการจัดการความเครียดทำให้อาการปวดศีรษะไมเกรนเป็นน้อยลง

เอกสารอ้างอิง

1. Visudtibhan A, Siripornpanich V, Khongkhatithum C, Chiemchanya S, Sirijunpen S, Ruangkanhanasetr S, et al. Migraine in Thai children: prevalence in junior high school students. *J Child Neurol* 2007;22(9):1117-20.
2. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache* 2013;33(9):629-808.
3. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prenskey A, et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;59(4):490-8.
4. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;63(12):2215-24.
5. Crawford MJ, Lehman L, Slater S, Kabbouche MA, LeCates SL, Segers A, et al. Menstrual migraine in adolescents. *Headache* 2009;49(3):341-7.
6. Wojaczynska-Stanek K, Koprowski R, Wrobel Z, Gola M. Headache in children's drawings. *J Child Neurol* 2008;23(2):184-91.
7. Rothner AD, Parikh S. Migraine variants or episodic syndromes that may be associated with migraine and other unusual pediatric headache syndromes. *Headache* 2016;56(1):206-14.
8. Gelfand AA, Thomas KC, Goadsby PJ. Before the headache: infant colic as an early life expression of migraine. *Neurology* 2012;79(13):1392-6.
9. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G, Burke B, Frank LM, Toor S, et al. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache* 2002;42(8):780-6.
10. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48(1):103-7.
11. Richer L, Billingham L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Datab Systema Rev* 2016;4:Cd005220.

12. Eiland LS, Hunt MO. The use of triptans for pediatric migraines. *Paediatr Drugs* 2010;12(6):379-89.
13. Blume HK. Pediatric headache: a review. *Pediatr Rev* 2012;33(12):562-76.
14. Kacperski J, Hershey AD. Preventive drugs in childhood and adolescent migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18(6):422.
15. Hershey AD. Pediatric headache. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2015;21:1132-45.
16. Dosi C, Figura M, Ferri R, Bruni O. Sleep and headache. *Semin Pediatr Neurol* 2015;22(2):105-12.

Nuclear medicine in the molecular era: an introduction

รวีชเรย์ ชัยวัฒน์รัตน์

สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Molecular medicine

กล่าวกันว่าวงการแพทย์ระดับโมเลกุล (molecular medicine) เริ่มต้นเมื่อ Linus Pauling⁽¹⁾ ตีพิมพ์บทความในปี ค.ศ. 1949 อธิบายว่าโรค sickle-cell anemia เป็น “โรคในระดับโมเลกุล (molecular disease)” ที่ทำให้การแพทย์เปลี่ยนมุมมองของโรคจากการมองที่ตัวผู้ป่วยและอวัยวะต่างๆ มาเป็นการมองลึกลงไปถึงระดับเซลล์และโมเลกุลภายในเซลล์ อันเป็นจุดกำเนิดของ molecular medicine ซึ่งอาจถือได้ว่าเป็นวิทยาการทางการแพทย์อีกด้านหนึ่งที่จะต้องอาศัยความร่วมมือกันระหว่างวิทยาการหลายๆด้าน เช่น เคมี ชีววิทยา และฟิสิกส์การแพทย์ เป็นต้น เพื่อศึกษากลไกการทำงานและค้นหาความผิดปกติในระดับโมเลกุลอันเป็นสาเหตุให้เกิดโรคต่างๆ และยังรวมไปถึงการศึกษาวิธีแก้ไขในระดับโมเลกุลเพื่อจุดมุ่งหมายในการรักษาโรคด้วย ความก้าวหน้าของ molecular medicine ในระยะแรกเป็นไปอย่างช้าๆ จนกระทั่งทศวรรษที่ 70 เมื่อวิทยาการทางด้าน genetic มีความเจริญก้าวหน้ามากขึ้นจึงเป็นแรงผลักดันให้ molecular medicine พัฒนาไปได้อย่างรวดเร็ว⁽²⁾ เกิดความเข้าใจกลไกของโมเลกุลในระดับเซลล์ในภาวะปกติและในโรคต่างๆ ทำให้เกิดความสามารถในการวินิจฉัยได้อย่างถูกต้องแม่นยำขึ้น ความท้าทายต่อไป คือ การศึกษาทำความเข้าใจการทำงานของยีนต่างๆในมนุษย์ ศึกษาว่ามันมีปฏิสัมพันธ์กับยีนอื่นๆและสิ่งแวดล้อมโดยรอบอย่างไร และเป็นผลให้เกิดโรคต่างๆได้อย่างไร ทั้งนี้วิธีการศึกษาขบวนการต่างๆที่เกิดขึ้นในระดับเซลล์และระดับโมเลกุลที่ใช้กันอยู่ทั่วไป เช่น การเจาะสารน้ำต่างๆจากร่างกายหรือการ biopsy เนื้อเยื่อต่างๆมาศึกษานั้นเป็นวิธีที่ invasive โดยเฉพาะหากต้องการตัวอย่างจากอวัยวะที่อาจเกิดอันตรายได้ เช่น สมอง เป็นต้น เหล่านี้เป็น

ปัจจัยทำให้ความก้าวหน้าทาง molecular medicine ไม่สามารถดำเนินไปได้อย่างรวดเร็วตามสมควร ดังนั้นวิทยาการทางด้าน molecular imaging จึงเป็นเครื่องมือที่เหมาะสมและมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งที่จะช่วยส่งเสริมให้ molecular medicine สามารถพัฒนาต่อไปได้อย่างรวดเร็ว

Nuclear medicine

เวชศาสตร์นิวเคลียร์ (nuclear medicine) เป็นศาสตร์ที่ว่าด้วยการใช้สารกัมมันตรังสีในการตรวจและรักษาผู้ป่วย ศาสตร์ทางด้านนี้มีประวัติอันยาวนานมาก่อนหน้า molecular medicine โดยอาจกล่าวได้ว่าประวัติศาสตร์ของเวชศาสตร์นิวเคลียร์เริ่มต้นในปี ค.ศ. 1896 เมื่อ Henri Becquerel ค้นพบ “รังสีลึกลับ” ที่ปล่อยออกมาจากยูเรเนียม⁽³⁾ และในปีต่อมา Marie Curie เรียกรังสีลึกลับนี้ว่า “กัมมันตภาพรังสี (radioactivity)” อันเป็นผลให้ทั้ง 2 ท่านได้รับรางวัลโนเบลสาขาฟิสิกส์ในปี ค.ศ. 1903 การนำสารกัมมันตรังสีมาใช้ในทางการแพทย์เริ่มตั้งแต่การใช้รักษาวัณโรคผิวหนังและมะเร็งโดยการนำไปวางใกล้รอยโรค จนกระทั่งปี ค.ศ. 1924 George de Hevesy ได้ทดลองฉีดสารกัมมันตรังสีเข้าไปในสัตว์ทดลองซึ่งทำให้สามารถศึกษาถึง metabolic pathways ของสารดังกล่าวอันเป็นจุดเริ่มต้นของหลักการ radiotracer ต่อมาในปี ค.ศ. 1935 Hevesy ร่วมกับ Chieivitz ฉีดสาร phosphorus-32 (P-32) ในสัตว์ทดลองและได้แสดงให้เห็นว่าร่างกายมีการนำแร่ธาตุเข้าไปเป็นส่วนประกอบของโมเลกุลกระดูก โดยอาศัยความสามารถของ P-32 ที่สามารถจับเข้าไปในเซลล์ได้ในปีต่อมาจึงมีการใช้ P-32 ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว จากนั้นในปี ค.ศ. 1937 Hertz และคณะใช้ iodine-128 เพื่อศึกษาสรีรวิทยาของต่อมไทรอยด์ และเมื่อมีการค้นพบ iodine-131 ในปีต่อมาจึงถูกนำมาใช้ใน

การวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งและยังคงใช้กันมาจนทุกวันนี้ จะเห็นได้ว่าวิทยาการทางด้านเวชศาสตร์นิวเคลียร์นั้นตั้งอยู่บนพื้นฐานของ molecular medicine มาตลอด และจากการที่วิทยาการด้านนี้มีกำเนิดมาก่อนเทคโนโลยีด้าน molecular imaging อื่นๆ ที่มีอยู่ในปัจจุบัน จึงอาจถือได้ว่าเวชศาสตร์นิวเคลียร์เป็นรากฐานของ molecular imaging อย่างแท้จริง ซึ่งปัจจุบันได้พัฒนาต่อยอดแตกแขนงไปเป็น optical imaging และ magnetic resonance imaging (MRI)

Molecular imaging

Molecular imaging นั้นอาจให้คำจำกัดความได้ว่าเป็นวิธีการที่ทำให้สามารถ “มองเห็น” กระบวนการทางชีววิทยาในระดับเซลล์และระดับโมเลกุลที่เกิดขึ้นในสิ่งมีชีวิตขณะที่ยังมีชีวิตอยู่ทั้งในเชิงปริมาณและคุณภาพ⁽⁴⁾ จึงมีความแตกต่างจากการตรวจด้วยภาพแบบดั้งเดิมซึ่งการตรวจพบความผิดปกติจะขึ้นอยู่กับ การเปลี่ยนแปลงในระดับ macroscopic ของโรค ทำให้การตรวจแบบ molecular imaging มีความไวและความจำเพาะต่อโรคมากกว่าเนื่องจากสามารถเห็นถึงเหตุของความผิดปกติในระดับโมเลกุลได้ทั้งโดยทางตรงและทางอ้อม แทนที่จะต้องรอให้เกิดผลจากความผิดปกติก่อนซึ่งมีทั้งความไวและความจำเพาะน้อยกว่า จุดมุ่งหมายของ molecular imaging⁽⁵⁾ คือการถ่ายภาพในระดับเซลล์และโมเลกุลแบบ non-invasive ที่จะแสดงถึงขบวนการที่เกิดขึ้นในระดับเซลล์และโมเลกุล เช่น gene expression หรือปฏิกิริยาระหว่างโปรตีนกับโปรตีน สามารถเฝ้าติดตามการดำเนินโรค ผลของการรักษาในระดับเซลล์และโมเลกุล เพื่อทำให้การรักษาด้วยยาหรือยีนเกิดประสิทธิภาพมากที่สุด นอกจากนี้ยังพยายามพัฒนาเทคโนโลยีเพื่อให้ molecular image สามารถ

ทำได้อย่างรวดเร็ว ทำซ้ำแล้วได้ผลเหมือนเดิม (reproducible) และวัดในเชิงปริมาณได้ ทั้งนี้เพื่อที่จะสามารถใช้เป็นเครื่องมือในการเฝ้าติดตามผลของการทดลองต่างๆต่อผลผลิตของยีนในสิ่งมีชีวิตเดียวกัน ด้วยจุดมุ่งหมายดังกล่าวข้างต้นหวังว่า molecular imaging จะสามารถช่วยให้เกิดความเปลี่ยนแปลงทางการแพทย์ทั้งในการวิจัยและทางคลินิกโดยมีศักยภาพที่จะ 1) ทำให้สามารถเข้าใจความผิดปกติของผู้ป่วยได้ สะดวก รวดเร็ว และ non-invasive เมื่อเทียบกับการตรวจทางพยาธิวิทยาและทางห้องปฏิบัติการแบบดั้งเดิม 2) สามารถตรวจพบและบอกถึงลักษณะและการเกิดโรคได้อย่างรวดเร็วมากขึ้น เช่น ให้การวินิจฉัยโรคอัลไซเมอร์ได้ก่อนที่ผู้ป่วยจะแสดงอาการ 3) สามารถประเมินผลของการรักษาได้อย่างรวดเร็วถึงระดับโมเลกุลซึ่งเกิดขึ้นก่อนที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับ macroscopic ทำให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น 4) สามารถคิดค้นและประเมินประสิทธิภาพของยารักษาโรคชนิดใหม่ๆ ได้ง่ายขึ้น เช่น โดยการติดฉลากยาชนิดใหม่ด้วยสารกัมมันตรังสีแล้วศึกษาการกระจายตัวในสิ่งมีชีวิต 5) สามารถศึกษาและเข้าใจถึงธรรมชาติของโรคและขบวนการต่างๆที่เกิดขึ้น เช่น การมี angiogenesis หรือ apoptosis ในมะเร็ง เป็นต้น

สามารถแบ่งลักษณะวิธีการตรวจด้วย molecular imaging เป็น 3 อย่าง ได้แก่

1. Direct molecular imaging เป็นการถ่ายภาพที่เกิดจากการบริหารสาร (เรียกว่า molecular probe) ที่จำเพาะต่อ molecule ที่สนใจเข้าไปในสิ่งมีชีวิต ภาพที่ได้จะแสดงถึงตำแหน่งและปริมาณของ molecular probe ที่เกิดปฏิกิริยากับ molecule ที่สนใจ ทำให้ทราบถึงตำแหน่งและปริมาณของ molecule นั้นๆได้โดยตรง เช่น การตรวจ octreotide scan ซึ่ง octreotide จะจับที่ somatostatin re-

ceptor หรือ การตรวจ human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) ในมะเร็งเต้านมด้วย In-111 anti-HER2/neu monoclonal antibodies (moAb) เป็นต้น เพื่อประเมินการมีอยู่และปริมาณของ receptor เพื่อพิจารณาทางเลือกในการรักษา

2. Indirect molecular imaging เป็นการตรวจที่มีความซับซ้อนขึ้น โดยจะต้องมีการใส่โมเลกุลชนิดหนึ่งเข้าไปในสิ่งมีชีวิต ซึ่งต่อมาโมเลกุลนี้จะถูกกระตุ้นให้ทำงานเกิดผลผลิต เช่น enzyme หรือ receptor ซึ่งจะสามารถถูกตรวจพบได้ด้วยสารอีกชนิดหนึ่งที่เรียกว่า molecular probe การตรวจวิธีนี้ใช้มากในการศึกษาเกี่ยวกับ gene therapy ตัวอย่างเช่น การตรวจ reporter gene imaging ในการรักษามะเร็งด้วย Herpes simplex virus-1 thymidine kinase (HSV1-tk) gene การรักษาด้วยวิธีนี้จะต้องใส่ HSV1-tk gene เข้าไปในเซลล์มะเร็ง แล้วต้องตรวจให้แน่ใจว่า gene ดังกล่าวถูกนำเข้าสู่เซลล์มะเร็งจริง โดยที่เมื่อ HSV1-tk gene (reporter gene) เข้าไปในเซลล์จะสร้าง HSV1-tk enzyme จากนั้นสามารถตรวจการมีอยู่ของ enzyme (reporter molecule) นี้ด้วยสารหลายชนิด (molecular probe) เช่น F-18 fluoropenciclovir (F-18 PCV)⁽⁶⁾ โดย F-18 PCV จะถูก phosphorylate ด้วย HSV1-tk enzyme และค้างอยู่ในเซลล์มะเร็งให้สามารถถ่ายภาพได้ เป็นต้น

3. Functional or biomarker imaging เป็นการแสดงถึงผลของ genes expression หรือ metabolic pathway ที่เกิดขึ้นในภาวะที่เป็นโรคต่างๆหรือภายหลังจากการรักษา การตรวจด้วยวิธีนี้เป็น การตรวจที่ใช้มานานและเป็นที่รู้จักกันดีที่สุด เช่น การใช้ F-18 FDG ในการติดตามการตรวจรักษามะเร็ง เป็นต้น

เทคโนโลยี molecular imaging มีหลายชนิด แต่ที่มีความสำคัญๆ ในลำดับต้นๆ ได้แก่ nuclear

medicine, magnetic resonance imaging (MRI) และ optical imaging ซึ่งเทคโนโลยีทั้ง 3 มีข้อดีข้อด้อยต่างกันดังตารางที่ 1 โดยจะเห็นว่า optical imaging มีความไว (sensitivity) มากที่สุด สามารถตรวจพบโมเลกุลที่สนใจได้แม้จะมีปริมาณน้อย แต่มีข้อเสีย คือ ความสามารถในการทะลุทะลวงผ่านร่างกายสิ่งมีชีวิต (depth of penetration) ต่ำมากทำให้ความสามารถในการผลิตภาพไม่ดี ส่วน nuclear medicine ซึ่งประกอบด้วยเทคโนโลยี SPECT และ PET มีความไวรองจาก optical imaging โดยมีข้อดี คือ ความสามารถในการทะลุทะลวงผ่านร่างกายสิ่งมีชีวิตสูงทำให้ผลิตภาพได้ดี แต่ข้อเสีย คือ ให้ภาพที่มีความละเอียด (spatial resolution) ต่ำ ส่วน MRI จะให้ภาพที่มีความละเอียดสูงที่สุด มีความสามารถในการทะลุทะลวงสูงแต่มีความไวต่ำที่สุด ดังนั้นเทคโนโลยีต่างๆจึงมีความเหมาะสมสำหรับงานต่างๆกัน การเลือกใช้เทคโนโลยีใดจึงแล้วแต่ลักษณะของแต่ละ

งาน

การพัฒนาในอนาคต

ดังที่กล่าวไว้ข้างต้นว่าการแพทย์เปลี่ยนมุมมองของโรคจากการมองที่ตัวผู้ป่วยมาเป็นการมองลึกลงไปถึงระดับเซลล์และโมเลกุลภายในเซลล์ ซึ่งทำให้มีความเข้าใจกันมากขึ้นว่าโรคทั้งหลายอาจเป็นผลจากความผิดปกติของกลไกในระดับเซลล์ ระดับโมเลกุลรวมถึงสภาพแวดล้อมต่างๆ ซึ่งมีความเชื่อมโยงกันเป็นระบบ การที่จะเข้าใจ การเกิดโรค การดำเนินโรค และการรักษาโรค ได้อย่างมีประสิทธิภาพ จำเป็นต้องศึกษาให้เข้าใจถึงความเชื่อมโยงเกี่ยวเนื่องกันเป็นพลวัตของส่วนประกอบเหล่านี้ในสิ่งมีชีวิต ซึ่งเป็นพื้นฐานของศาสตร์แขนงใหม่ในทางการแพทย์ คือ “systems biology” ซึ่งเมื่อใช้ศาสตร์แขนงนี้ร่วมกับ molecular imaging จึงมีศักยภาพในการเชื่อมโยงระหว่างผลของการศึกษาระดับโมเลกุลในห้องปฏิบัติการมาสู่การศึกษาจริงใน

ตารางที่ 1. แสดงคุณสมบัติของเทคโนโลยี molecular imaging 3 ชนิด⁽⁷⁾

เทคโนโลยี	Sensitivity (mole/liter)	Depth of penetration	Spatial resolution (mm)
Nuclear imaging			
SPECT	10 ⁻¹⁰ -10 ⁻¹¹	Limitless	1-2
PET	10 ⁻¹¹ -10 ⁻¹²	Limitless	1-2
MRI	10 ⁻⁶ -10 ⁻⁹	Limitless	0.025-0.1
Optical imaging			
Fluorescence	10 ⁻⁹ -10 ⁻¹²	<1 cm	2-3
Bioluminescence	10 ⁻¹⁵ -10 ⁻¹⁷	1-2 cm	3-5

MRI: magnetic resonance imaging, SPECT: single-photon emission computed tomogram, PET: position emission tomogram

สิ่งมีชีวิตและนำไปสู่การใช้งานจริงในทางการแพทย์ ดังกล่าวข้างต้น อันจะนำไปสู่การพัฒนาทางการแพทย์แนวใหม่ ได้แก่ “personalized medicine” คือ การเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมต่อผู้ป่วยเฉพาะรายโดยอาศัยข้อมูลที่จำเพาะของผู้ป่วยรายนั้นมาพิจารณา นอกจากนี้ยังมีศักยภาพที่จะสามารถนำมาใช้ทำนายโอกาสเกิดโรค (predictive medicine) เพื่อสามารถป้องกันได้ล่วงหน้า (preventive medicine) อีกด้วย

สรุป

Molecular imaging ทำให้ molecular medicine มีพัฒนาการและความก้าวหน้าไปได้อย่างรวดเร็ว ในขณะที่เดียวกันความสำเร็จทางด้าน molecular medicine ก็ทำให้เทคโนโลยีทางด้าน molecular imaging มีพัฒนาการไปอย่างมากได้จนอาจกล่าวได้ว่าทั้ง 2 เป็นปัจจัยเกื้อหนุนซึ่งกันและกัน นำไปสู่พัฒนาการทางการแพทย์สมัยใหม่

เอกสารอ้างอิง

1. Pauling L, Itano H, Singer SJ and Wells I. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* 1949;110:543-8.
2. Villar J and Mendez-Alvarez S. Cells, disease, and genotypes: the revolution of molecular medicine. *Int Microbiol* 2001;4:57-8.
3. Becquerel H. Sur les radiations émises par phosphorescence. *Comptes Rendus* 1896;122:501-3.
4. Massoud TF and Gambhir SS. Integrating noninvasive molecular imaging into molecular medicine: an evolving paradigm. *Trends Mol Med* 2007;13:183-91.
5. Massoud TF and Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing processes in a new light fundamental biological. *Gene Dev* 2003;17:545-80.
6. Iyer M, Barrio JR, Namavari M, et al. 8-[18F]fluoropenciclovir: an improved reporter probe for imaging HSV1-tk reporter gene expression in vivo using PET. *J Nucl Med* 2001;42:96-105.
7. Lu FM and Yuan Z. PET/SPECT molecular imaging in clinical neuroscience: recent advances in the investigation of CNS diseases. *Quant Imaging Med Surg* 2015;5:433-47.

Nuclear medicine in molecular era: neuroscience

สุภักดิ์ สวส อินพวงกุล

สาขาเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในโรคของสมองต่างๆ อาทิ โรคกลุ่ม neurodegeneration เช่น dementia หรือ Parkinson's disease หรือโรคกลุ่มที่มีความผิดปกติทางจิตเวชในระยะแรกมักไม่พบความผิดปกติจากการตรวจถ่ายภาพโดยใช้ CT scan หรือ MRI เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงในระดับสารสื่อประสาทหรือระดับโมเลกุลในสมอง การถ่ายภาพทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์อื่นประกอบด้วย single photon emission tomogram (SPECT) และ positron emission tomogram (PET) ซึ่งสามารถตรวจถ่ายภาพเพื่อติดตามกระบวนการต่างๆทางโมเลกุลในร่างกายสามารถใช้ตรวจพบความผิดปกติได้ก่อนการตรวจทางกายวิภาค

การตรวจด้วย SPECT และ PET scan ต้องอาศัยสารเภสัชรังสีที่ให้เข้าไปในร่างกายเพื่อตรวจจับความผิดปกติต่างๆ ซึ่งสารเภสัชรังสีสำหรับ SPECT นั้นใช้สารกัมมันตรังสีที่ให้รังสีแกมมาตัวเดียว อาทิ Tc-99m, I-123, In-111 ส่วน สำหรับ PET นั้นใช้สารกัมมันตรังสีที่ทำให้เกิดคู่อิออนของรังสีแกมมาในทิศทางตรงข้าม อาทิ F-18, C-11, O-15, N-13 ซึ่งผลิตจากเครื่องไซโคลตรอน (cyclotron) นอกจากนี้ยังมี Ga-68 และ Rb-82 ซึ่งผลิตจาก generator สารกัมมันตรังสีเหล่านี้เมื่อนำไปติดสลายกับโมเลกุลต่างๆจะกลายเป็นสารเภสัชรังสีซึ่งมีความจำเพาะต่อกระบวนการหรือเป้าหมายต่างๆ ที่ต้องการตรวจ ซึ่ง SPECT และ PET มีข้อดีตรงที่มีความไว ความละเอียดภาพดี และสามารถถ่ายภาพแบบ tomogram ได้⁽¹⁾

นอกจาก SPECT และ PET สามารถติดตามกระบวนการทางพยาธิสรีรวิทยาภายในร่างกายแบบ non-invasive แล้ว ยังสามารถนำมาใช้ประเมินในการพัฒนายาเพื่อการรักษาโรคต่างๆของสมองโดย

ทำให้ทราบกลไกการออกฤทธิ์ ขนาดที่เหมาะสม และผลข้างเคียง โดยการที่สามารถศึกษา receptor density และ affinity รวมทั้ง presynaptic transporter, precursor และเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลายสารสื่อประสาทต่างๆ เมื่อเร็วๆนี้ได้มีการพัฒนาสารเภสัชรังสีที่สามารถตรวจจับโปรตีนที่ผิดปกติต่างๆทั้งในและนอกเซลล์ และสารกลุ่มที่ตรวจจับความผิดปกติของเซลล์ ทำให้สามารถศึกษาสาเหตุของโรคต่างๆ โดยเฉพาะโรคในกลุ่ม neurodegenerative disease ได้ลึกซึ้งมากขึ้น

สารเภสัชรังสีที่ช่วยในการตรวจและศึกษาโรคในด้าน neurodegenerative disease ในระยะหลังๆเป็นการศึกษาความผิดปกติของโปรตีน (proteinopathies) เช่น amyloidoses, tauopathies, synucleopathies, ubiquitinopathies และเซลล์ เช่น microglia และ astrocyte ดังนี้

สารกลุ่มที่จับกับ amyloid

เนื่องจาก amyloid beta ($A\beta$) เป็นโปรตีนที่ผิดปกติหลักที่พบสะสมนอกเซลล์ในผู้ป่วย Alzheimer's disease (AD) จึงใช้ในการวินิจฉัยโรคนี้ทางพยาธิวิทยาซึ่งจะสามารถวินิจฉัยจากชิ้นเนื้อที่ตัดออกมาจากผู้ป่วยหรือเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิตแล้วเท่านั้น จึงได้มีการคิดค้นสารเภสัชรังสีที่สามารถจับกับ $A\beta$ ที่สามารถตรวจถ่ายภาพด้วย PET scan ได้ในขณะที่ผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ ซึ่งอาจมีที่ใช้ ดังนี้ 1) ในการยืนยันว่าผู้ป่วยไม่เป็น AD⁽²⁾ 2) ใช้แยก AD ออกจาก dementia อื่นๆ โดยพบว่าผู้ป่วยโรค frontotemporal dementia (FTD) จะไม่มีการจับของสารนี้⁽²⁾ 3) ในการแยก dementia with Lewy bodies (DLB) จาก Parkinson's disease (PD), Parkinson's disease dementia (PDD), Parkinson's disease with mild cognitive impairment (PD-MCI) และคนปกติ^(3,4) โดยพบว่าเฉพาะ DLB

ที่มีการจับสารนี้ 4) ใช้ในการประเมินการรักษาด้วยยารักษา AD ชนิดต่างๆ⁽⁵⁾ ซึ่ง amyloid imaging task force ของ Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging และ Alzheimer's Association ได้กำหนดการใช้ที่เหมาะสม (appropriate use criteria) ของการใช้ amyloid PET imaging ในปี ค.ศ. 2013^(6,7) โดยกำหนดให้ใช้ในผู้ที่มีการแย่งของพุทธิปัญญา โดยได้รับการตรวจโดยผู้เชี่ยวชาญด้าน dementia และได้รับการยืนยันโดยการทำแบบทดสอบ เช่น mini-mental state examination (MMSE) หรือ Montreal cognitive assesment (MoCA) รวมทั้งการวินิจฉัยว่ามีหรือไม่มี amyloid ในสมองจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการรักษาโดยแนะนำให้ตรวจ amyloid imaging ในผู้ป่วยต่อไปนี้ 1) MCI ที่ยังคงมีความผิดปกติของพุทธิปัญญาเมื่อตรวจติดตามหรือมีการแย่งของพุทธิปัญญา 2) ผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่ม possible AD และ 3) ผู้ป่วยที่มี dementia ที่เป็นมากขึ้นเรื่อยๆแต่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี

สารที่จับกับ Tau

นอกจาก $A\beta$ ที่อยู่นอกเซลล์แล้ว ใน AD ยังพบความผิดปกติในเซลล์ คือ neurofibrillary tangle (NFT) ซึ่งเป็น filament ของ microtubule ที่จับกับ hyperphosphorylated protein Tau ซึ่งทั้งความผิดปกติที่พบ $A\beta$ และ Tau จะพบได้ก่อนที่ผู้ป่วย AD จะมีอาการ⁽⁸⁾ ดังนั้นการตรวจทั้ง $A\beta$ และ Tau จะช่วยในการวินิจฉัย AD ในระยะแรกเริ่ม ก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการ นอกจากนี้การวัดปริมาณการจับของสารนี้ในสมอง ยังสามารถบอกถึงความรุนแรงของโรคได้เนื่องจากพบว่ามีความสัมพันธ์กับความรุนแรงทางคลินิก⁽⁸⁾ นอกจากนี้ในบาง subtype ของ frontotemporal lobar degeneration พบความผิดปกติของ Tau ด้วย จึงอาจนำมาใช้ในการช่วยวินิจฉัยได้⁽⁹⁾

สารที่จับกับ Lewy body

การตรวจ Lewy body จะช่วยในการประเมินโรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของ α -synuclein ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของ Lewy body และ α -synuclein ยังมีปฏิสัมพันธ์กับโปรตีนอื่นๆที่ทำให้เกิด degeneration อีกด้วย⁽¹⁰⁾ ดังนั้น การตรวจ Lewy body จึงน่าจะมีประโยชน์ในโรคที่เกิดจาก α -synucleopathy อาทิ Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB) และ multiple system atrophy (MSA)⁽¹¹⁾

สารที่ใช้ตรวจหา neuroinflammation

สารที่ใช้ตรวจหา neuroinflammation มีใช้กันมานานพอสมควร โดยสารนี้จะตรวจ microglial activation โดยการจับกับ 18-kDa translocator protein (TSPO) ซึ่งพบที่ outer mitochondrial membrane ซึ่งโดยปกติ TSPO expression ในสมองจะน้อย แต่จะมี up-regulation เมื่อมีการกระตุ้น microglia⁽¹²⁾ ซึ่งเป็นความผิดปกติในระยะเริ่มต้นของ neurodegenerative disease ต่างๆ⁽¹³⁻¹⁵⁾ นอกจากนี้ยังมี biomarker ใหม่ๆของ neuro-

inflammation คือ การตรวจ activity ของ beta-glucuronidase enzyme ซึ่งเป็น lysosomal enzyme ที่ถูกปล่อยมาจาก reactive astrocyte และ microglia⁽¹⁶⁾ การตรวจ imidazoline 2 binding site (I2BS) ซึ่งพบว่ามีความผิดปกติใน neurodegenerative disease เช่นกัน⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีสารเภสัชรังสีที่ใช้วัด cyclooxygenase 1 (COX-1) expression ซึ่งใช้ในการดู neuroinflammation โดยการจับกับ COX-1 บน activated microglia และ macrophage⁽¹⁸⁾ ส่วน astrocytosis ก็มักพบใน neuroinflammation neurodegeneration ซึ่ง PET ก็สามารถตรวจได้เช่นกัน⁽¹⁹⁾

ที่กล่าวมาข้างต้น สารเภสัชรังสีบางชนิดได้ถูกนำมาใช้ในทางคลินิกแล้ว แต่สารเภสัชรังสีบางชนิดยังอยู่ในขั้นการทดลองในสัตว์ทดลอง แต่ในอนาคตสารเภสัชรังสีต่างๆเหล่านี้น่าจะมีบทบาทสำคัญในการช่วยให้เข้าใจสาเหตุการเกิดโรค การช่วยวินิจฉัยโรคได้ในระยะแรกเริ่ม และวางแผนการรักษา ติดตามโรคในกลุ่ม neurodegenerative disease ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Lu FM, Yuan Z. PET/SPECT molecular imaging in clinical neuroscience: recent advances in the investigation of CNS diseases. *Quant Imag Med Surg* 2015;5(3):433-47.
2. Jack CR, Jr., Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009;132(Pt 5):1355-65.
3. Edison P, Rowe CC, Rinne JO, Ng S, Ahmed I, Kempainen N, et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [¹¹C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(12):1331-8.
4. Gomperts SN, Locascio JJ, Marquie M, Santarlasci AL, Rentz DM, Maye J, et al. Brain amyloid and cognition in Lewy body diseases. *J Movem Disor Soc* 2012;27(8):965-73.
5. Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimer's Res Ther* 2016;8(1):18.

6. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, J Alzheimer's Assoc 2013;9(1):e-1-16.
7. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. J Alzheimer's Assoc 2013;9(4):e106-9.
8. Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. Neurology 1992;42(3 Pt 1):631-9.
9. Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. Nature Rev Neurol 2016;12(1):15-27.
10. Jellinger KA. Interaction between alpha-synuclein and other proteins in neurodegenerative disorders. Scientific World J 2011;11:1893-907.
11. McCann H, Stevens CH, Cartwright H, Halliday GM. Alpha-synucleinopathy phenotypes. Parkinsonism Rel Dis 2014;20 Suppl 1:S62-7.
12. Chen MK, Guilarte TR. Translocator protein 18 kDa (TSPO): molecular sensor of brain injury and repair. Pharmacol Therapeu 2008;118(1):1-17.
13. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, et al. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. Ann Neurol 2005;57(2):168-75.
14. Yokokura M, Mori N, Yagi S, Yoshikawa E, Kikuchi M, Yoshihara Y, et al. In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011;38(2):343-51.
15. Cagnin A, Rossor M, Sampson EL, Mackinnon T, Banati RB. In vivo detection of microglial activation in frontotemporal dementia. Ann Neurol 2004;56(6):894-7.
16. Antunes IF, Doorduyn J, Haisma HJ, Elsinga PH, van Waarde A, Willemsen AT, et al. 18F-FEAnGA for PET of beta-glucuronidase activity in neuroinflammation. J Nucl Med 2012;53(3):451-8.
17. Garcia-Sevilla JA, Escriba PV, Guimon J. Imidazoline receptors and human brain disorders. Ann New York Acad Sci 1999;881:392-409.
18. Shukuri M, Takashima-Hirano M, Tokuda K, Takashima T, Matsumura K, Inoue O, et al. In vivo expression of cyclooxygenase-1 in activated microglia and macrophages during neuroinflammation visualized by PET with 11C-ketoprofen methyl ester. J Nucl Med 2011;52(7):1094-101.
19. Carter SF, Scholl M, Almkvist O, Wall A, Engler H, Langstrom B, et al. Evidence for astrocytosis in prodromal Alzheimer disease provided by 11C-deuterium-L-deprenyl: a multitracers PET paradigm combining 11C-Pittsburgh compound B and 18F-FDG. J Nucl Med 2012;53(1):37-46.

Metastatic spinal cord compression (MSCC หรือ MSECC)

กิตต์วดี ศักดิ์ศรีชัย

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

Metastatic spinal cord compression (MSCC หรือ MSECC) ถือเป็น oncologic emergency ภาวะนี้เกิดได้กับมะเร็งในหลายๆชนิด แต่ที่พบบ่อย ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งเม็ดเลือด⁽¹⁾

การรักษาภายใน 24 ชั่วโมงหลังการวินิจฉัยหรือยิ่งเร็ว จะทำให้ผู้ป่วยมี functional status ที่ดี นำไปสู่ผลการรักษาที่ดีกว่า และการมีชีวิตรอดที่ยาวขึ้น⁽²⁻⁵⁾

อาการ ได้แก่⁽⁶⁾

- ปวดหลัง
- ชาบริเวณนิ้วมือนิ้วเท้า หรือบริเวณหลัง ก้น
- ขาไม่มีแรง
- เดินทรงตัวไม่ได้
- มีปัญหาการปัสสาวะหรืออุจจาระ

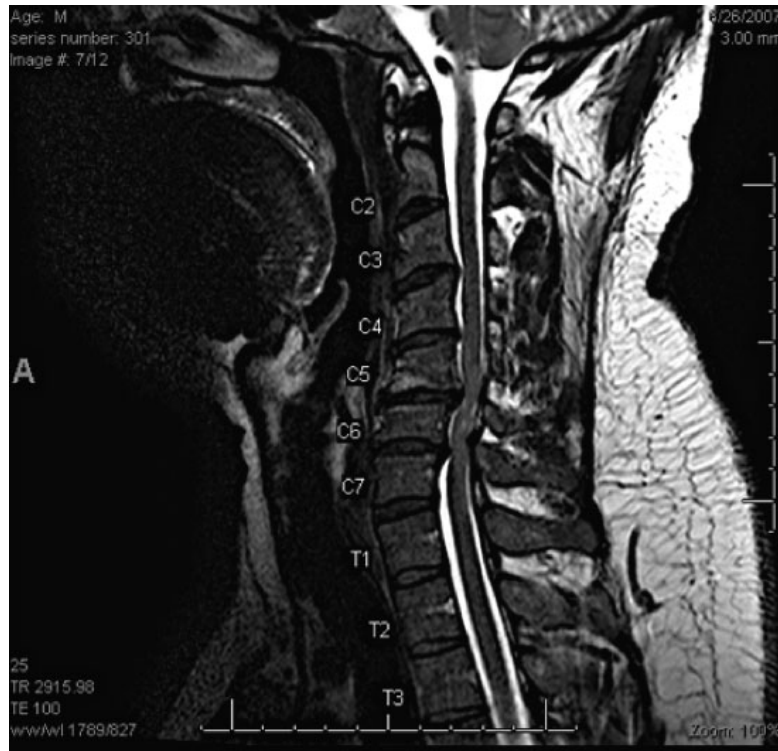
การตรวจวินิจฉัย⁽⁶⁾

1. การใช้เอกซเรย์คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า magnetic resonance imaging (MRI) เป็น modality of

choice ซึ่งจะแสดงพยาธิสภาพได้ดี และเป็นวิธีที่ noninvasive โดยภาพตัดด้าน sagittal สามารถใช้ดูเบื้องต้นการเกิด MSCC ของกระดูกไขสันหลังทั้งหมดได้โดยเร็ว และในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ MSCC

ควรได้รับการตรวจ MRI ให้เร็วที่สุด ภายใน 24 ชั่วโมง เพื่อจะได้ดำเนินการรักษาให้เร็วที่สุด

2. ในกรณีไม่มี MRI สามารถใช้ computed tomogram CT myelogram แทนได้



รูปที่ 1. แสดงพยาธิสภาพของการเกิด metastatic spinal cord compression (MSCC)⁽⁷⁾

การพยากรณ์ของโรค (prognostic indicators)⁽¹⁾

Good prognosis	Poor prognosis
Primary site เป็นมะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมไทรอยด์ lymphoma myeloma	Primary site เป็นมะเร็งปอด melanoma มะเร็งทางระบบอาหาร หรือ unknown primary
มีการแพร่กระจายมาที่กระดูกสันหลังเพียงเล็กน้อย หรือเพียงที่เดียว	มีการแพร่กระจายมาที่กระดูกหลายที่
ไม่มีการแพร่กระจายไปที่อวัยวะภายใน	มีการแพร่กระจายไปที่อวัยวะภายใน
สามารถจะเดินได้เอง หรือเดินได้โดยอาศัยการช่วยเหลือ	ไม่สามารถเดินได้เลย
มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทเพียงเล็กน้อย	มีการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อมาก
ไม่เคยได้รับการฉายรังสีมาก่อน	เป็นการกลับมาเป็นซ้ำหลังได้รับการฉายรังสีไป

วิธีการรักษา⁽¹⁾

การรักษาส่วนใหญ่เป็นเรื่อง palliative treatment คือ ลดอาการความเจ็บปวด และฟื้นฟูอาการทางระบบประสาทให้กลับคืนให้ได้มากที่สุด

Mobilization

ผู้ป่วยที่มีอาการ severe mechanical pain ซึ่งสงสัยว่าเกิดจาก spinal instability หรือมี neurological impairment/paralysis ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึง spinal cord instability จึงควรระวังไม่ให้มีการเพิ่มการกดของ spinal cord มากขึ้น ควรนอนราบจัดให้ spine อยู่ตรง (neutral spine alignment) เมื่ออาการค่อนข้างคงที่แล้ว จึงสามารถค่อยๆปรับจากท่านอนเป็นหัวสูงได้

Corticosteroids⁽⁹⁾

โดยปกติเราให้ corticosteroid เป็น routine ของการรักษา เพื่อลดอาการบวม และการกดทับของ spinal cord ซึ่งก็จะช่วยลดอาการปวดและเพิ่มผลการรักษาที่ดีขึ้น อาการของระบบประสาทมักจะดีขึ้นอย่างรวดเร็วหลังได้ corticosteroid แต่ยังไม่มียารายงานถึงประโยชน์ในระยะยาวหรือช่วยเพิ่มการมีชีวิตอยู่รอด นอกจากนั้นการให้ปริมาณยาที่สูงร่วมกับระยะเวลายาวนานจะส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงได้มาก

มักให้ร่วมกับยาในกลุ่ม antacids หรือ proton pump inhibitors เพื่อลดผลข้างเคียงในเรื่องระบบทางเดินอาหาร

ในผู้ป่วยที่มีความน่าจะเป็นอย่างมากที่จะเป็น lymphoma การให้ corticosteroid อาจส่งผลกับการวินิจฉัยผลพยาธิสภาพ (histological diagnosis)

ปริมาณยาที่ให้ คือ loading dose 10-16 มก.

dexamethasone ครั้งแรก โดยให้เร็วที่สุดเมื่อวินิจฉัยหรือสงสัยภาวะนี้ หลังจากนั้นจะให้ 16 มก. ต่อวันโดยแบ่งออกเป็น short course เช่น ให้ทุก 4-5 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง

ให้ dexamethasone ต่อไปในระหว่างการรอผ่าตัด หรือฉายรังสี และหลังการผ่าตัดหรือเมื่อเริ่มฉายรังสี สามารถลดปริมาณ dexamethasone ได้อย่างช้าๆ เป็นเวลา 5-7 วันจนหยุดยา ในกรณีที่มีอาการทางระบบประสาทแยลง สามารถเพิ่มปริมาณยาชั่วคราวได้

ช่วงระหว่างการให้ dexamethasone ควรมีการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดเป็นระยะๆ

การผ่าตัด (surgery)⁽¹⁰⁻¹²⁾

การผ่าตัดถือเป็นการรักษาอันดับแรกที่จะนึกถึงในผู้ป่วยที่มี spinal cord compression และมี mechanical pain และไม่ได้มีข้อจำกัดในการผ่าตัด

จุดประสงค์หลักของการผ่าตัด คือ เพื่อ preserve หรือฟื้นฟูการทำงานของระบบประสาทและสมอง เพื่อให้เกิด quality of life ที่ดี ซึ่งการผ่าตัดอาจหมายถึง/รวมถึง spinal cord decompression, spinal column stabilization เพื่อรักษา mechanical pain หรือ body instability และ resection/reconstruction ของ spinal column

ข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดร่วมด้วยในการรักษาได้แก่

มะเร็งที่มีลักษณะไม่ค่อยตอบสนองต่อการฉายรังสี (radioresistant) เช่น melanoma, renal cell carcinoma

ในรายที่เราต้องการผลขึ้นเนื้อ อาจทำการผ่าตัดเพื่อวินิจฉัยโรคไปด้วย

การกดทับไขสันหลังเกิดจาก spinal in-

stability ซึ่งไม่สามารถแก้ไขได้จากการฉายรังสี ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีบริเวณนั้นมาแล้ว

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการฉายรังสีหลังการผ่าตัด หลังแผลผ่าตัดดีแล้ว

การฉายรังสี (radiotherapy)⁽¹³⁻¹⁵⁾

การฉายรังสีนั้นไม่สามารถจะรักษา structural failure ได้ ดังนั้นจึงเป็นทางเลือกของการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้มีข้อบ่งชี้ต้องผ่าตัด ซึ่งควรทำการฉายรังสีภายใน 24 ชั่วโมง

สามารถจะเลือกเป็นวิธีการรักษาอันดับแรกได้ถ้าเป็นกรณี MSCC จาก epidural tumor อย่างเดียว หรือผู้ป่วยที่ไม่มี mechanical pain, bony instability

เราสามารถจะใช้การฉายรังสีได้กับเกือบทุก

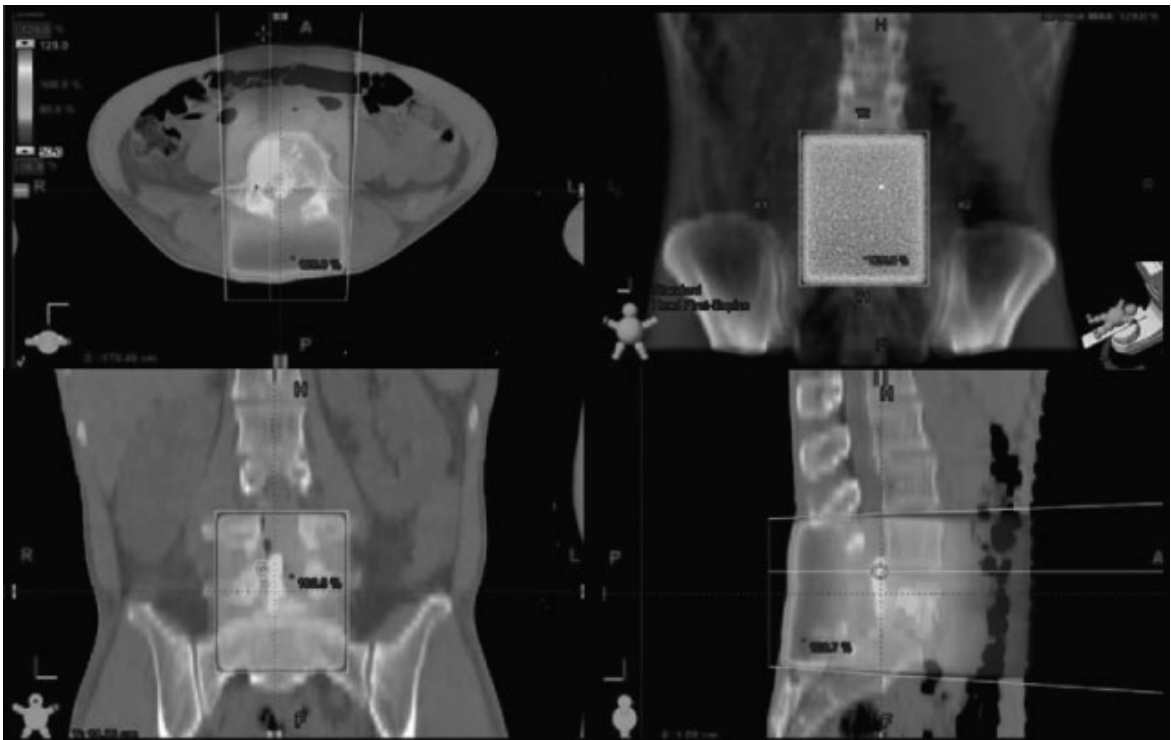
กรณีแม้ว่าจะเป็นมะเร็งที่เป็น radioresistant หรือแม้กระทั่งผู้ป่วยที่มีภาวะ paraplegia ไปแล้ว ซึ่งการฉายรังสีอาจช่วยผู้ป่วยประเภทนี้ในแง่การลดความเจ็บปวด

เราจะให้การฉายรังสีแบบหลายๆครั้ง แทนการฉายรังสีปริมาณมากเพียงครั้งเดียวในผู้ป่วยที่มี good prognosis โดยทั่วไปให้ 5-10 ครั้ง

สามารถพิจารณาไม่ฉายรังสีได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ complete tetraplegia หรือ paraplegia มากกว่า 24 ชั่วโมง โดยไม่มีปัญหาเรื่องความปวดหรือเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคแย่มาก

ยาเคมีบำบัด (chemotherapy)⁽⁶⁾

การให้ยาเคมีบำบัดอาจได้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่ตอบสนองดีมากกับยาเคมีบำบัด เช่น มะเร็งปอดชนิด small cell มะเร็งต่อมน้ำเหลือง



รูปที่ 2. แสดงการฉายรังสีแบบภายนอกบริเวณกระดูกสันหลังที่มีภาวะ metastatic spinal cord compression (MSCC)⁽⁸⁾

มะเร็งกลุ่ม germ cell และมะเร็งในผู้ป่วยเด็ก เช่น neuroblastoma, Wilm's tumor, Ewing sarcoma

สิ่งที่จะต้องจำไว้ คือ ภาวะ MSCC เป็นภาวะฉุกเฉิน ซึ่งการวินิจฉัยโรคนี้ได้เร็ว และการรักษาอย่างทันท่วงที (ระยะเวลาเป็นชั่วโมง) เป็นสิ่งสำคัญที่จะช่วยทำให้เกิดผลการรักษาที่ดี

การเริ่มการรักษาขณะผู้ป่วยยังเดินได้ จะก่อให้เกิดผลการรักษาที่ดีกว่า คือ ยังคงรักษาสภาพการเดินของผู้ป่วยไว้ได้ การรักษาที่ช้าจะส่งผลถึงการ

loss of motor และ bladder function ซึ่งอาจไม่สามารถคืนสภาพได้ ถึงแม้ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ช้า เช่น เดินไม่ได้ หรือมี bladder dysfunction หรือแม้กระทั่ง paraplegia แล้ว แต่ถ้าให้ urgent spinal decompression อาจทำให้มี functional outcome ที่ดีกว่าการรักษาช้าหรือไม่ได้การผ่าตัดเลย สาเหตุส่วนใหญ่ของการเริ่มการรักษาช้าเกิดจากการไม่ได้นึกถึงสภาวะนี้ หรือไม่สามารถ refer วินิจฉัย หรือรักษาได้ทันท่วงที

เอกสารอ้างอิง

1. Metastatic Spinal Cord Compression: Diagnosis and Management of Patients at Risk of or with Metastatic Spinal Cord Compression. NICE Clinical Guidelines, No. 75. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2008 Nov.
2. Helweg-Larsen S. Clinical outcome in metastatic spinal cord compression. A prospective study of 153 patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 1996;94:269-75.
3. Husband D. J. Malignant spinal cord compression: prospective study of delays in referral and treatment. *BMJ* 1998;317:18-21
4. Mitera G., Loblaw A. Delays from symptom onset to treatment in malignant spinal cord compression: quantification and effect on pre-treatment neurological status. *Radiother. Oncol* 2003;69 Abstract 141.
5. Levack P., Graham J., Collie D., Grant R., Kidd J., Kunkler I., Gibson A., Hurman D., McMillan N., Rampling R., Slider L., Statham P., Summers D. Don't wait for a sensory level – Listen to the symptoms: A prospective audit of the delays in diagnosis of malignant cord compression. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)* 2002;14:472-80
6. Nichols EM, Patchell RA, Regine WF, Kwok Y. Palliation of brain and spinal cord metastases. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
7. <http://www.nurflugel.com/Home/Pro-Spine/pro-spine.html>
8. What-when-how, In *Depth Tutorials and Information Evaluation and Management of Lower Back Pain in Oncological Patients (Pathogenesis) Part 2*.
9. Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastasis spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30:22-7.
10. Mannion R. J., Wilby M., Godward S., Lyraztopoulos G., Laing R. J. C. The surgical management of metastatic spinal disease: prospective assessment and long-term follow-up. *British Journal of Neurosurgery* 2007;21: 593-8.

11. Klimo P, Thompson C J, Kestle J R, Schmidt M H. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro-Oncology* 2005;7(1):64-76.
12. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F., Payne R. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-48. [PubMed]
13. Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers LJ, Bajrovic A, Adamietz IA, et al. Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:524-30.
14. Maranzano E, Trippa F, Rossi R, Bellavita R, Lupattelli M, Marafioti L, Pergolizzi S, Mignogna M, Cossa S, Fusco V. Two hypofractionated radiotherapy (RT) schedules (8 Gy x 2 vs. 8 Gy) in metastatic spinal cord compression (MSCC). Updating of an ongoing phase III randomized multicentre trial. *Radiotherapy and Oncology* 2006;81:740. (ABSTRACT ONLY)
15. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:965-76.

Exercise in obesity

สรวิศา แรงกล้า

ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ความอ้วนเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญและเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะทางสุขภาพที่ไม่พึงประสงค์หลายประการ เช่น ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน เป็นต้น ภาวะต่างๆ เหล่านี้ทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคแทรกซ้อนทั้งทางระบบหัวใจและหลอดเลือดและในระบบอื่นๆ เพิ่มขึ้น การออกกำลังกาย โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับการดูแลโภชนาการที่เหมาะสม เป็นวิธีที่สามารถช่วยลดน้ำหนักตัวและลดความเสี่ยงต่างๆ ในผู้ป่วยโรคอ้วน ทำให้ผู้ป่วยมีสุขภาพที่ดีขึ้นและเกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยลง

นิยาม

น้ำหนักเกิน (overweight) และโรคอ้วน (obesity) ตามนิยามขององค์การอนามัยโลก (WHO) คือ การที่คนคนหนึ่งมีน้ำหนักตัวเกินกว่าค่าที่กำหนด จนทำให้เกิดความเสี่ยงที่จะเกิดปัญหาทางสุขภาพ โดยทั่วไปการระบุว่ามือน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนจะอาศัยค่าดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI)⁽¹⁾ ซึ่งสามารถคำนวณได้โดยใช้สูตร

$$\text{ดัชนีมวลกาย (BMI)} = \frac{\text{น้ำหนักตัว (กก.)}}{\text{ส่วนสูง (ม.)}^2}$$

การแปลผลค่าดัชนีมวลกายดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ค่าดัชนีมวลกายตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกและค่าจุดตัดของประชากรเอเชีย

ดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม. ²)		
ระดับ	เกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก	เกณฑ์สำหรับประชากรเอเชีย
น้ำหนักน้อย	<18.5	<18.5
น้ำหนักปกติ	18.5-24.99	18.5-22.99
น้ำหนักเกิน	25-29.99	23-24.99
อ้วนระดับ 1	30-34.99	25-29.99
อ้วนระดับ 2	35-39.99	≥30
อ้วนระดับ 3	≥40	

การวัดความอ้วนด้วยดัชนีมวลกายหรือน้ำหนักตัวเป็นหลักนั้น เหมาะสำหรับการใช้เป็นเครื่องมือคัดกรองเบื้องต้นในกลุ่มประชากร เนื่องจากทำได้ง่ายและใช้ได้กับทุกเพศและอายุ แต่เป็นเครื่องมือที่ไม่ได้แยกน้ำหนักตัวที่ได้มาจากไขมันหรือองค์ประกอบของร่างกายที่ไม่ใช่ไขมัน จึงไม่แม่นยำในผู้ที่มียึดตราส่วนกล้ามเนื้อในร่างกายมาก เช่น นักกีฬา ซึ่งอาจมีน้ำหนักตัวสูงจากมวลกล้ามเนื้อ ทำให้ดัชนีมวลกายสูงเข้าเกณฑ์น้ำหนักเกินหรืออ้วน ทั้งที่มีมวลไขมันในร่างกายไม่มากและไม่ได้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมกกว่าคนที่มือน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ การพิจารณาในแต่ละบุคคลจึงควรมีการวัดองค์ประกอบของร่างกายร่วมด้วย

องค์ประกอบของร่างกาย (body composition) อาจแบ่งได้ออกเป็นสองกลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้

1. มวลไขมัน (body fat mass)

มวลไขมันในร่างกายแบ่งได้เป็น 2 ส่วน ได้แก่

1.1 ไขมันจำเป็น (essential fat)

เป็นไขมันที่สะสมอยู่ตามอวัยวะภายในต่างๆ เช่น หัวใจ ตับ ไต สมอง ไชกระดูก เป็นต้น ร่างกายต้องการไขมันเหล่านี้เพื่อให้อวัยวะต่างๆทำงานได้ปกติ

1.2 ไขมันสะสม (storage fat)

เป็นไขมันที่สะสมอยู่ในเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ซึ่งส่วนหนึ่งอยู่รอบอวัยวะภายในเพื่อป้องกันการกระทบกระแทกและอีกส่วนที่มากกว่าอยู่ในชั้นไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous fat) เป็นแหล่งพลังงานสำรองที่สำคัญของร่างกาย

2. มวลน้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมัน (fat free mass, FFM)

มวลน้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมัน = น้ำหนักตัว - มวลไขมัน

มวลน้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมัน ประกอบไปด้วย กล้ามเนื้อ น้ำ กระดูก และอื่นๆอีกเล็กน้อย สัดส่วนมวลไขมันกับมวลน้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมัน เป็นสิ่งที่บ่งบอกความอ้วนและความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาสุขภาพ⁽²⁾

การวัดองค์ประกอบของร่างกายสามารถทำได้ทั้งวิธีทางตรง (direct assessment) เช่น การตัดชิ้นเนื้อมาตรวจ และวิธีทางอ้อม (indirect assessment) เช่น การชั่งน้ำหนักในน้ำ (hydrostatic weighing, archimedes principle) การวัดไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous skinfold) (รูปที่ 1) การวัดองค์ประกอบของร่างกายจากความต้านทานไฟฟ้า (bioelectric impedance analysis, BIA) เป็นต้น ผลที่ได้จากการวัดเหล่านี้สามารถนำมาคำนวณหาปริมาณไขมันในร่างกาย ในคนหนุ่มสาวสุขภาพดี สัดส่วนของไขมันในร่างกายอยู่ที่ประมาณร้อยละ 15 ในเพศชาย และร้อยละ 25 ในเพศหญิง ปริมาณไขมันในร่างกายที่มากเกินไป ได้แก่ มีไขมันสูงกว่าค่าเฉลี่ยของคนที่มีเพศและอายุเท่ากันมากกว่าร้อยละ 5



รูปที่ 1. แสดงการวัดไขมันใต้ผิวหนัง

นอกจากปริมาณไขมันโดยรวมแล้ว การกระจายตัวของไขมันในร่างกาย (fat distribution) ก็มีผลต่อความเสี่ยงที่จะเกิดโรคในกลุ่มเมตาบอลิก (metabolic disease)^(3,4) โดยผู้ที่มีไขมันสะสมใน

ลักษณะอ้วนลงพุง (central fat deposition) เช่น ในผู้ที่มีรูปร่างแบบเพศชาย (android pattern, apple shape) (รูปที่ 2 และ 3) จะมีความเสี่ยงที่จะเกิดความผิดปกติทางเมตาบอลิกมากกว่าผู้ที่มีรูปร่างแบบเพศหญิง (gynoid pattern, pear shape) ที่มีดัชนีมวลกายเท่ากัน การแยกรูปร่างทั้งสองแบบ ทำโดยการวัดอัตราส่วนระหว่างเส้นรอบเอวเทียบกับเส้นรอบสะโพก (waist-to-hip ratio) (รูปที่ 4)

การวัดอัตราส่วนระหว่างเส้นรอบเอวเทียบกับเส้นรอบสะโพก วัดในท่ายืนผ่อนคลาย วัดเส้นรอบเอวที่ระดับสะดือ และวัดเส้นรอบสะโพกที่ตำแหน่งที่กว้างที่สุด นำเส้นรอบเอวหารด้วยเส้นรอบสะโพก อัตราส่วนที่มากกว่า 0.8 ในเพศชาย และมากกว่า 0.95 ในผู้หญิง แสดงถึงการอ้วนลงพุง ซึ่งทำให้มีอัตราการตายสูงกว่าผู้ที่ไม่อ้วนลงพุงที่มีดัชนีมวลกายเท่ากัน

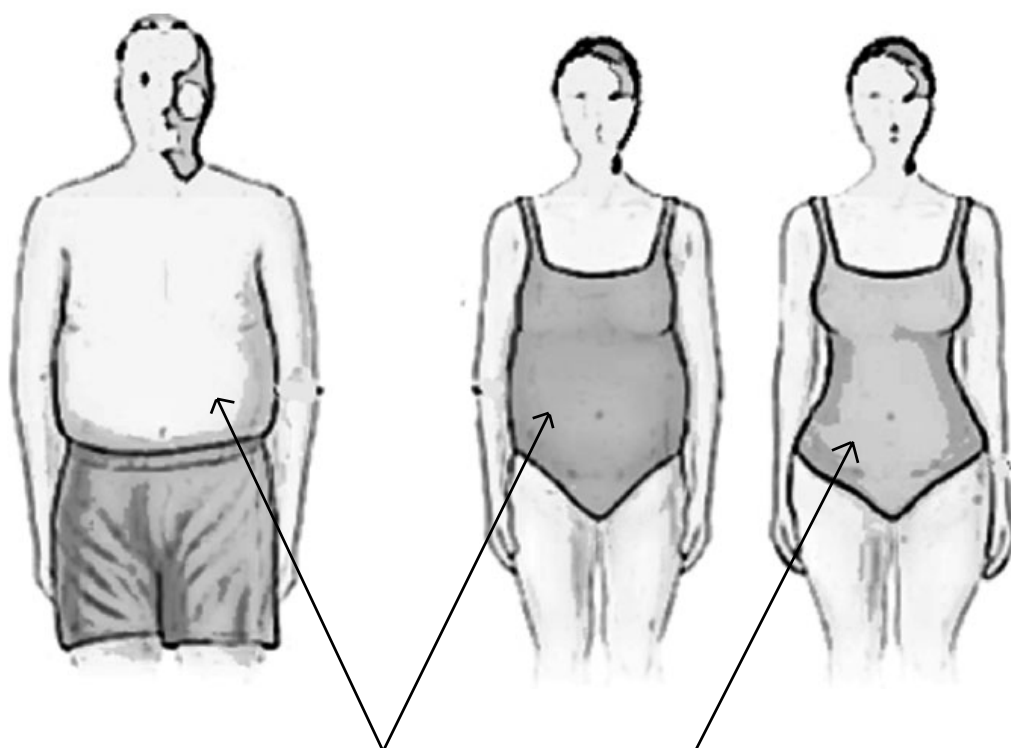
ปัญหาทางสุขภาพที่เกิดจากความอ้วน

ความอ้วนมีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับการเกิดปัญหาทางสุขภาพหลายอย่าง⁽⁵⁾ ได้แก่

1. ความดันโลหิตสูง
2. โคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง
3. เพิ่มความต้านทานต่ออินซูลินและเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคเบาหวานชนิดที่ 2
4. เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหัวใจขาดเลือดและโรคหลอดเลือดสมอง
5. ข้อเข่าเสื่อม

ประโยชน์ของการออกกำลังกายต่อปัญหาความอ้วน

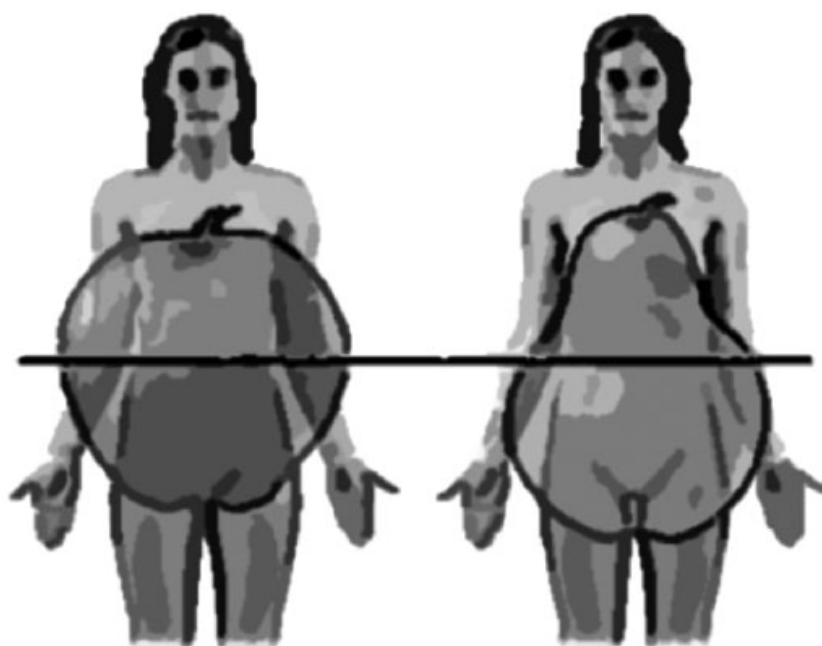
1. ผลต่อน้ำหนักตัว/ดัชนีมวลกาย^(6,7)



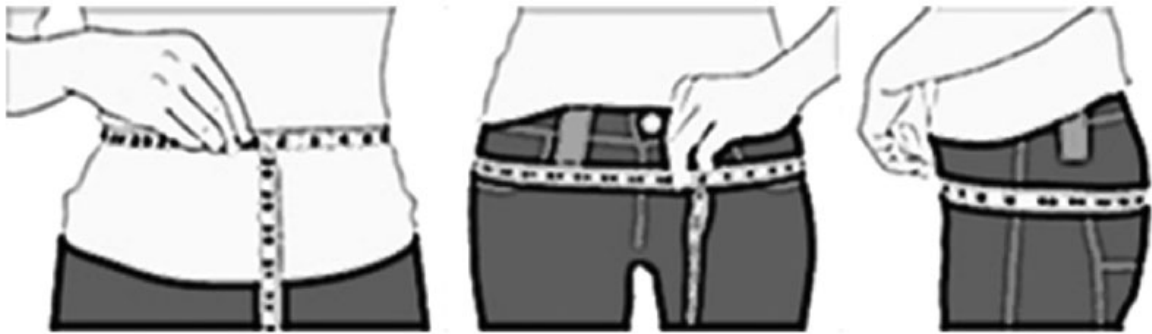
รูปร่างแบบเพศชาย (android pattern)

รูปร่างแบบเพศหญิง (gynoid pattern)

รูปที่ 2. รูปร่างแบบเพศชายและเพศหญิง



รูปที่ 3. การเปรียบเทียบลักษณะอ้วนประเภทรูปร่างแบบลูกแอปเปิ้ลและลูกแพร์



รูปที่ 4. การวัดอัตราส่วนระหว่างเส้นรอบเอวเทียบกับเส้นรอบสะโพก

ลดน้ำหนักตัวและดัชนีมวลกาย โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับการควบคุมอาหาร

เมื่อใช้ร่วมกับการควบคุมอาหาร การออกกำลังกายช่วยให้น้ำหนักลดได้มากกว่าการคุมอาหารเพียงอย่างเดียว

รักษาน้ำหนักตัวให้คงที่หลังการลดน้ำหนัก ป้องกันน้ำหนักตัวกลับมาเพิ่มขึ้นหลังลดน้ำหนัก (yo-yo effect)

2. ผลต่อองค์ประกอบของร่างกาย⁽⁶⁾

ลดมวลไขมันในร่างกาย (fat mass)
เพิ่มมวลของอย่างอื่นที่ไม่ใช่ไขมัน (fat free mass)

ป้องกันการสลายตัวของกล้ามเนื้อจากการควบคุมอาหาร (muscle-sparing effect)

เปลี่ยนแปลงการกระจายตัวของไขมันในร่างกาย โดยลดไขมันสะสมช่วงกลางลำตัวมากกว่าช่วงสะโพกและต้นขา ทำให้ลดปัญหาการอ้วนลงพุง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด metabolic syndrome

3. ผลต่อความเสี่ยงต่างๆที่เกิดจากความอ้วน⁽⁸⁾

เพิ่มสมรรถภาพของหัวใจ ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด

ลดความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิต

สูง และช่วยให้ควบคุมความดันโลหิตได้ดีขึ้น⁽⁹⁾

เปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด: ลดไตรกลีเซอไรด์ ลด LDL เพิ่ม HDL

ลดปัญหาความต้านทานต่ออินซูลิน ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวาน และช่วยให้ผู้ป่วยเบาหวานควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีขึ้น

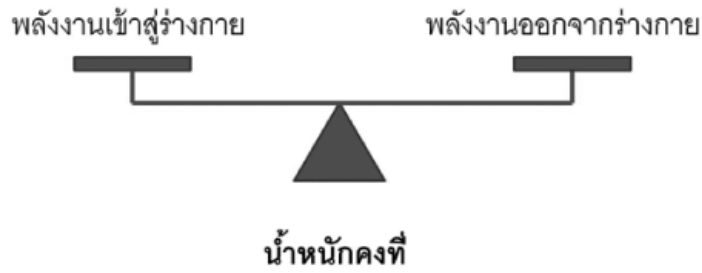
การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ สามารถลดความเสี่ยงเหล่านี้ได้โดยที่น้ำหนักตัวไม่จำเป็นต้องลดลง

สมการสมดุลของพลังงาน (the energy balance equation)

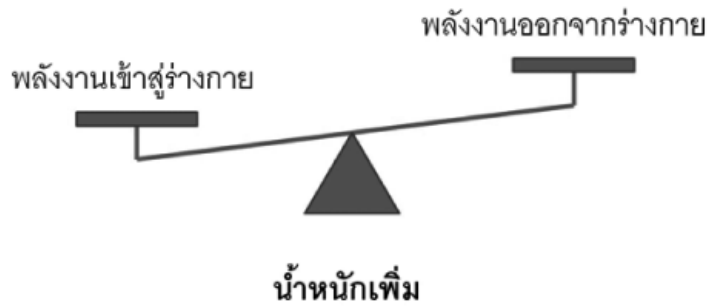
น้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง = พลังงานเข้าสู่ร่างกาย ลบด้วย พลังงานที่ร่างกายใช้ไป

ถ้าพลังงานอยู่ในสภาพสมดุล กล่าวคือ พลังงานเข้าสู่ร่างกายเท่ากับพลังงานที่ร่างกายใช้ น้ำหนักตัวก็จะไม่เปลี่ยนแปลง ดังรูปที่ 5

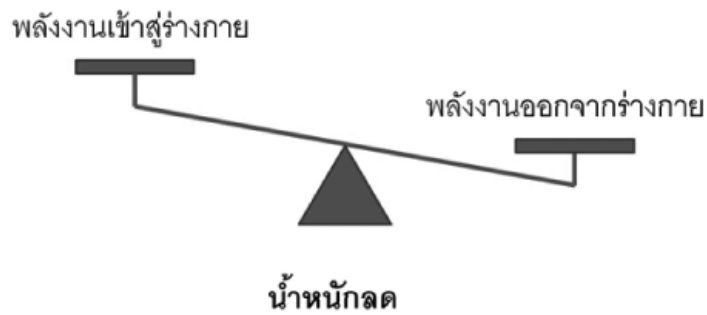
แต่ถ้าพลังงานไม่อยู่ในสภาพสมดุล น้ำหนักตัวก็จะเกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้น โดยหากพลังงานเข้าสู่ร่างกายมากกว่าพลังงานที่ใช้ น้ำหนักก็จะเพิ่มขึ้น แต่ถ้าหากพลังงานเข้าสู่ร่างกายน้อยกว่าพลังงานที่ใช้ไป น้ำหนักก็จะลดลง ดังรูปที่ 6 และ 7 ตามลำดับ



รูปที่ 5. แสดงสมดุลพลังงานในผู้มีน้ำหนักคงที่



รูปที่ 6. แสดงสมดุลพลังงานในผู้ที่มีน้ำหนักเพิ่ม



รูปที่ 7. แสดงสมดุลพลังงานในผู้ที่มีน้ำหนักลด

การจะทำให้น้ำหนักตัวลดลงจึงทำได้สามวิธีการ คือ ลดพลังงานเข้าสู่ร่างกาย เพิ่มการใช้พลังงานของร่างกาย หรือทั้งสองวิธีร่วมกัน

พลังงานเข้าสู่ร่างกาย ได้มาจากอาหารที่รับประทาน เราสามารถลดพลังงานเข้าสู่ร่างกายได้โดย

1. ลดปริมาณ และ/หรือ ปรับเปลี่ยนชนิด

และองค์ประกอบของอาหาร

อาหารแต่ละชนิดให้พลังงานไม่เท่ากัน การเลือกอาหารที่ให้พลังงานต่ำกว่าช่วยลดพลังงานที่เข้าสู่ร่างกาย อาจใช้ร่วมกับการลดปริมาณอาหาร เพื่อให้พลังงานที่รับประทานเข้าไปโดยรวมลดลงในระดับที่เหมาะสม

2. ยา

มียาหลายชนิดที่ช่วยลดความอยากอาหาร ทำให้ผู้ที่รับประทานยารับประทานอาหารน้อยลง อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้มีผลข้างเคียงและต้องใช้ภายใต้การดูแลของแพทย์

3. การผ่าตัด

การผ่าตัดเพื่อลดขนาดของกระเพาะอาหาร เป็นการลดปริมาณอาหารและลดการดูดซึมอาหารที่รับประทานเข้าไป

พลังงานออกจากร่างกาย

1. กระบวนการเผาผลาญภายในเซลล์เพื่อใช้ในการย่อยและการดูดซึมอาหาร (dietary-induced thermogenesis)

การย่อยและการดูดซึมอาหารก็เป็นกระบวนการที่ใช้พลังงาน โดยสารอาหารแต่ละชนิดจะกระตุ้นให้เกิดการเผาผลาญพลังงานที่ไม่เท่ากัน สารอาหารประเภทโปรตีน จะกระตุ้นให้เกิดการเผาผลาญได้มากกว่าสารอาหารชนิดอื่น จึงเป็นที่มาของการรับประทานอาหารโปรตีนสูง (high protein diet) เพื่อหวังผลในการลดน้ำหนัก อย่างไรก็ตามกระบวนการเผาผลาญโปรตีนจะสร้างของเสียที่ต้องขับออกทางไตเป็นปริมาณมากทำให้ไตต้องทำงานหนัก จึงควรใช้วิธีนี้อย่างระมัดระวัง

นอกจากการเลือกชนิดสารอาหารแล้ว ยังมีสารบางชนิดที่ช่วยกระตุ้นกระบวนการเผาผลาญภายในเซลล์เพื่อใช้ในการย่อยและการดูดซึมอาหาร เรียกว่า สารเพิ่มกระบวนการเผาผลาญของร่างกาย (thermogenic compound)^(10,11) เช่น สารแคปไซซิน (capsaicin) จากพริก สารคาเทชิน (catechin) ในชาเขียว สารคาเฟอีน (caffeine) ในชากาแฟ เป็นต้น แต่มักต้องรับประทานในปริมาณค่อนข้างมากและผลที่ได้แตกต่างกันไปในแต่ละคนสารเพิ่มกระบวนการเผาผลาญของร่างกายบางชนิด เช่น

ephredine มีผลข้างเคียงที่อาจเป็นอันตรายต่อร่างกาย

หากมีกิจกรรมทางกายระดับความหนักปานกลางเป็นประจำ พลังงานที่ใช้ในกระบวนการนี้ก็จะนับเป็นส่วนการใช้พลังงานที่น้อย

2. กิจกรรมทางกาย (physical activities)

กิจกรรมทางกาย คือ การที่ร่างกายมีการขยับเคลื่อนไหว เป็นการใช้พลังงานออกจากร่างกายโดยตรง ยังมีกิจกรรมทางกายมาก ร่างกายก็จะใช้พลังงานออกไปมาก ไม่ว่าจะกิจกรรมทางกายนั้นจะเป็นกิจกรรมในชีวิตประจำวัน (lifestyle activities) การออกกำลังกายอย่างเป็นระบบ (structured exercise program) หรือการเล่นกีฬา (sports activities) ก็ตาม

3. การใช้พลังงานของร่างกายขณะพัก (resting metabolism)

ในขณะที่ไม่ได้มีกิจกรรมทางกาย ร่างกายก็ยังมีการใช้พลังงานเพื่อคงสภาพการทำงานของร่างกาย เช่น การหายใจ การไหลเวียนของเลือด การทำงานของสมองและระบบประสาท การรักษาระดับอุณหภูมิของร่างกาย การเจริญเติบโตของเซลล์ ฯลฯ โดยปริมาณพลังงานที่ร่างกายใช้ในขณะพักจะขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น เพศ อายุ น้ำหนักตัว อุณหภูมิ และมวลน้ำหนักร่างกายที่ไม่รวมไขมันเป็นต้น การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของการใช้พลังงานของร่างกายขณะพักมีผลอย่างมากต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว การเพิ่มขึ้นของมวลน้ำหนักร่างกายที่ไม่รวมไขมันจะทำให้การใช้พลังงานของร่างกายขณะพักเพิ่มขึ้น การจำกัดแคลอรีในระยะยาวจะทำให้การใช้พลังงานของร่างกายขณะพักลดลง

กลวิธีที่จะทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงต่อสมดุลพลังงาน

1. การจำกัดแคลอรีจากอาหาร

เป็นวิธีลดน้ำหนักที่มีประสิทธิภาพที่สุดในระยะสั้น โดยสามารถลดน้ำหนักได้มากและเร็วกว่าการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว⁽⁷⁾ แต่การลดน้ำหนักด้วยการจำกัดแคลอรีจากอาหารเพียงอย่างเดียว นั้น มักจะมีปัญหาว่าเมื่อลดไปถึงจุดหนึ่ง น้ำหนักก็ไม่ลดลงอีกแม้ว่าจะรับประทานเท่าเดิม หรือในบางรายอาจจะค่อยๆเพิ่มขึ้น และหากหยุดหรือลดการจำกัดแคลอรี น้ำหนักตัวก็จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจนอาจสูงกว่าน้ำหนักตั้งต้น (yo-yo effect) ปรากฏการณ์ที่พบเช่นนี้อาจเป็นผลมาจากหลายกลไกร่วมกันได้แก่⁽¹²⁾

1. การได้รับพลังงานเข้าสู่ร่างกายลดลงต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ทำให้ร่างกายปรับตัวเข้าสู่ภาวะประหยัดพลังงาน ร่างกายจะมีการใช้พลังงานขณะพักลดลง ทำให้ถึงแม้พลังงานที่เข้าไปจะน้อย แต่พลังงานออกจากร่างกายก็ลดลงจนน้อยกว่าพลังงานที่เข้า

2. การจำกัดแคลอรีจากอาหารโดยไม่มีกรออกกำลังกายร่วมด้วย จะทำให้มีการสลายกล้ามเนื้อบางส่วนออกมาใช้เป็นพลังงาน ผู้ที่จำกัดอาหารจึงมีมวลน้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมันลดลง ซึ่งจะส่งผล 2 ประการ ดังนี้⁽¹³⁾

2.1 การใช้พลังงานของร่างกายขณะพักลดลง

เนื่องจากการใช้พลังงานของร่างกายขณะพักขึ้นกับปริมาณของมวลน้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมัน เมื่อมวลน้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมันลดลงก็ทำให้การใช้พลังงานของร่างกายขณะพักลดลงตามไปด้วย

2.2 ความสามารถในการออกกำลังกาย (physical performance) ลดลง

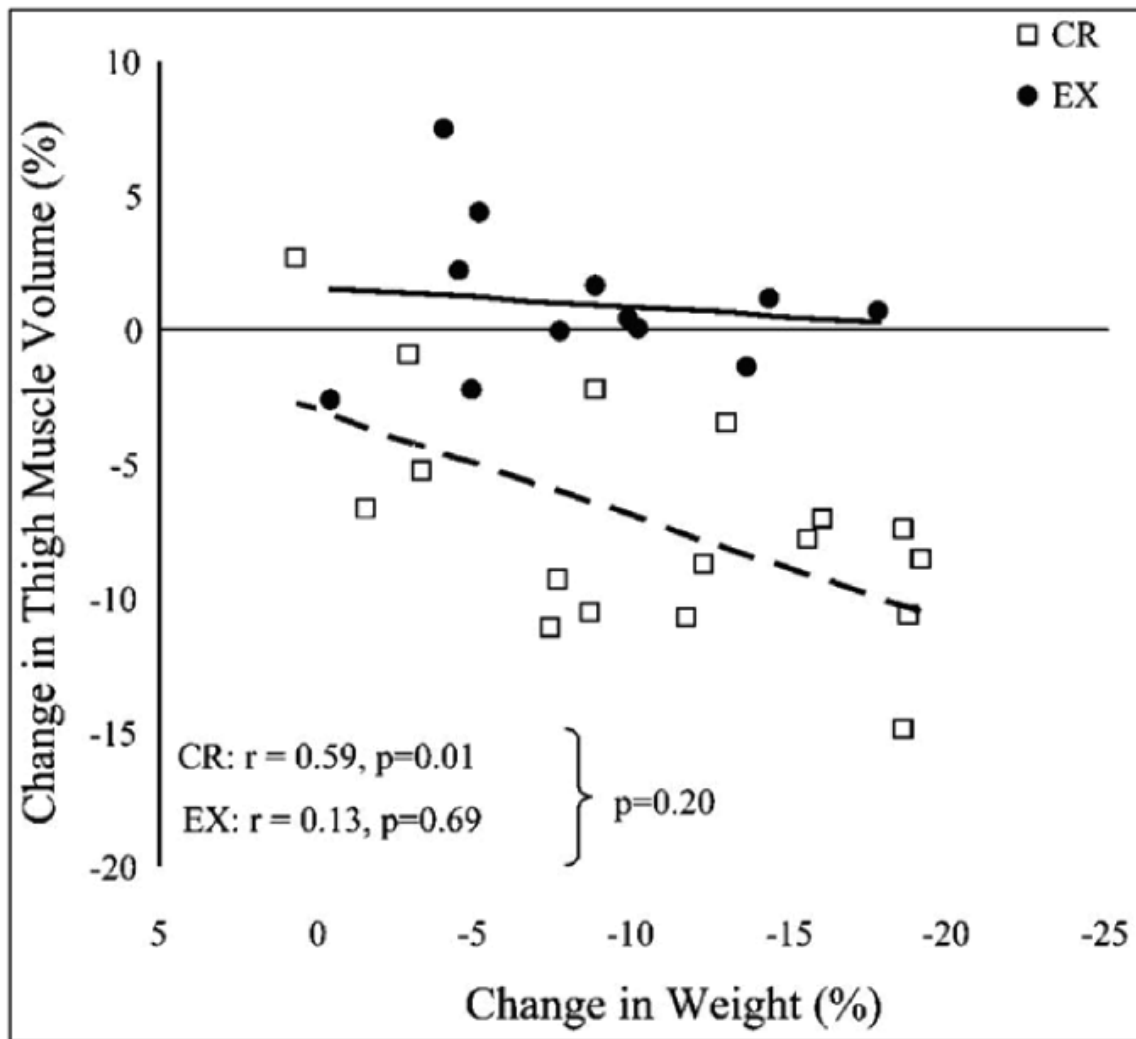
เมื่อมวลน้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมันลดลง จะส่งผลทำให้ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลดลง และ

ทำให้ความสามารถในการออกกำลังกายลดลงตามไปด้วย เมื่อความสามารถในการออกกำลังกายลดลง ก็จะเหนื่อยและล้าง่ายขึ้นเมื่อทำกิจกรรมที่มีระดับความหนักเท่าเดิม ส่งผลให้บุคคลคนนั้นทำกิจกรรมทางกายและออกกำลังกายน้อยลง ทำให้ร่างกายมีการใช้พลังงานน้อยลง

3. การที่น้ำหนักลดลงทำให้การใช้พลังงานของร่างกายทั้งขณะพักและขณะทำกิจกรรมลดลง การใช้พลังงานของร่างกายมากน้อยส่วนหนึ่งขึ้นกับน้ำหนักตัว ในจุดเริ่มต้นที่มีน้ำหนักตัวมากการใช้พลังงานของร่างกายทั้งขณะพักและขณะทำกิจกรรมต่างๆก็มาก เนื่องจากร่างกายต้องแบกน้ำหนักตัวอยู่ด้วย เมื่อน้ำหนักตัวลดลง การใช้พลังงานของร่างกายก็ลดลง

4. การจำกัดแคลอรีทำให้มีการลดลงของไกลโคเจนสะสม (glycogen storage) เมื่อไกลโคเจนสะสมลดลงจะทำให้เกิดอาการเฉื่อยชา ง่วงซึม (lethargy) ทำให้มีกิจกรรมทางกายลดลงและลดการใช้พลังงาน

5. ทฤษฎีการตั้งค่าน้ำหนักจากสมอง (set-point theory) ทฤษฎีนี้กล่าวว่า คนเรามีศูนย์ควบคุมในสมองส่วน lateral hypothalamus ที่ตั้งค่าน้ำหนักของแต่ละคนไว้แล้ว เมื่อเราลดอาหารจนน้ำหนักลดลงไปมาก ศูนย์ควบคุมในสมองนี้ก็จะกระตุ้นให้เกิดอาการอยากอาหารและทำให้คนคนนั้นต้องกลับมารับประทานอาหารจนน้ำหนักกลับมาเท่าเดิม และศูนย์ควบคุมในสมองส่วนนี้ยังจะควบคุมให้การใช้พลังงานขณะพักลดลงเพื่อกลับไปสู่น้ำหนักที่ตั้งไว้ด้วย ในคนที่ค่าน้ำหนักที่ตั้งไว้มีค่าสูงก็จะทำให้เกิดความอ้วนและลดน้ำหนักต่ำกว่าค่านี้นี้ได้ยาก การลดอาหารไม่สามารถลดค่าที่ตั้งไว้นี้ได้ สิ่งที่จะช่วยลดค่าน้ำหนักนี้ได้ คือ ยาบางชนิดและการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ⁽¹⁴⁾



รูปที่ 8. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักที่ลดลงกับขนาดของกล้ามเนื้อต้นขาในผู้ลดน้ำหนักด้วยการจำกัดแคลอรีและผู้ที่ลดน้ำหนักด้วยการออกกำลังกาย (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13)

CR: caloric restriction, EX: exercise

2. การออกกำลังกายสม่ำเสมอ (regular exercise)

2.1 การออกกำลังกายเพียงอย่างเดียวโดยไม่จำกัดแคลอรีจากอาหาร

2.1.1 ผลต่อน้ำหนักตัวและดัชนีมวลกาย
การออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว

สามารถช่วยลดน้ำหนักตัวและดัชนีมวลกายได้บ้าง แต่ไม่สามารถลดได้อย่างมีประสิทธิภาพเท่าการลดน้ำหนักด้วยวิธีจำกัดแคลอรีจากอาหาร⁽⁷⁾ จากการศึกษาพบว่า

2.1.2 ผลต่อองค์ประกอบของร่างกาย

(body composition)

การออกกำลังกายสม่ำเสมอสามารถช่วยลดมวลไขมันในร่างกายและช่วยเพิ่มมวลน้ำหนักรวมที่ไม่รวมไขมัน ซึ่งส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของการใช้พลังงานขณะพัก ช่วยในการควบคุมน้ำหนักและลดน้ำหนักในระยะยาว⁽⁷⁾

หลังอายุ 20 ปี เป็นต้นไป การเผาผลาญพลังงานของร่างกายจะลดลงตามอายุโดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 2 ต่ออายุที่มากขึ้น 10 ปี การออกกำลังกายสม่ำเสมอสามารถช่วยชะลอการลดลงของการเผาผลาญพลังงานของร่างกายตามอายุนี้ได้ ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลมาจากการที่การออกกำลังกายช่วยป้องกันการลดลงของมวลน้ำหนักรวมที่ไม่รวมไขมัน

2.1.3 ผลต่อการกระจายตัวของไขมันในร่างกาย (body fat distribution)

การออกกำลังกายจะลดไขมันที่สะสมบริเวณหน้าท้องและอวัยวะภายใน (central fat deposition) มากกว่าไขมันบริเวณสะโพกและต้นขา (peripheral fat deposition) ทำให้สัดส่วนไขมันช่วงกลางลำตัวลดลงเมื่อเทียบกับส่วนสะโพก (ลด waist-to-hip ratio)⁽¹⁵⁾ การลดลงของความอ้วนลงพุงนี้จะช่วยลดความเสี่ยงที่จะเกิดปัญหาทางสุขภาพหลายอย่าง ได้แก่⁽¹⁶⁾

ความต้านทานต่ออินซูลิน

โรคเบาหวานชนิดที่ 2

มะเร็งเยื่อบุมดลูก

ไตรกลีเซอไรด์สูง

โคเลสเตอรอลสูงและการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันชนิดต่างๆในเลือด

ความดันโลหิตสูง

โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)

ปัญหาทางสุขภาพเหล่านี้มีความ

เกี่ยวข้องกับการอ้วนลงพุง (central obesity) โดยไม่คำนึงถึงปริมาณไขมันทั้งหมดในร่างกาย (total body fat) การลดความอ้วนลงพุงจึงช่วยลดความเสี่ยงเหล่านี้ได้แม้ว่าน้ำหนักตัวหรือปริมาณไขมันทั้งหมดในร่างกายจะไม่ลดลง

2.2 การออกกำลังกายควบคู่กับการจำกัดแคลอรีจากอาหาร

การออกกำลังกายควบคู่กับการจำกัดแคลอรีจากอาหาร สามารถช่วยให้ลดน้ำหนักตัวได้มากกว่าการจำกัดแคลอรีจากอาหารเพียงอย่างเดียว⁽⁷⁾ และยังช่วยให้ผู้ที่ลดน้ำหนักลงแล้วสามารถคงน้ำหนักที่ลดลงได้มากและนานกว่า⁽¹⁷⁾ ป้องกันน้ำหนักกลับเพิ่มขึ้นใหม่ สาเหตุที่การออกกำลังกายสามารถช่วยในเรื่องเหล่านี้ได้เนื่องจากการออกกำลังกายช่วยแก้ไขปัญหาที่เกิดจากการจำกัดแคลอรีหลายประการ

2.2.1 การออกกำลังกายช่วยรักษามวลกล้ามเนื้อ (muscle-sparing effect)

ดังที่กล่าวมาก่อนหน้านี้ว่าการจำกัดแคลอรีทำให้มีการสลายกล้ามเนื้อมาใช้เป็นพลังงาน แต่การออกกำลังกายไปด้วยจะป้องกันการสลายกล้ามเนื้อ ดังนั้นจึงช่วยป้องกันการลดลงของมวลน้ำหนักรวมที่ไม่รวมไขมันในผู้ที่ลดอาหาร ซึ่งจะช่วยลดปัญหาต่างๆที่เกิดจากการลดลงของมวลน้ำหนักรวมที่ไม่รวมไขมัน ได้แก่ การลดลงของการใช้พลังงานขณะพัก การลดลงของความสามารถในการออกกำลังกาย

การออกกำลังกายเองโดยเฉพาะการออกกำลังกายแบบมีแรงต้าน (resistive training) สามารถช่วยสร้างมวลกล้ามเนื้อและเพิ่มมวลน้ำหนักรวมที่ไม่รวมไขมัน นอกจากป้องกันการลดลงแล้วจึงยังช่วยเพิ่มการใช้พลังงานของร่างกายขณะพักได้อีกด้วย

2.2.2 การออกกำลังกายช่วยปรับการเผาผลาญพลังงานของร่างกายไปในทางที่ใช้การ

สลายไขมันมาเป็นพลังงานมากขึ้น (facilitate fat catabolism)

เมื่อออกกำลังกายต่อเนื่องเป็นระยะเวลาหนึ่ง การออกกำลังกายจะกระตุ้นให้ร่างกายปรับเปลี่ยนการใช้พลังงานโดยใช้พลังงานจากการสลายไขมันในสัดส่วนที่มากขึ้น โดยทั่วไปต้องออกกำลังกายสม่ำเสมอเป็นระยะเวลาต่อเนื่องประมาณ 4 สัปดาห์

2.2.3 การออกกำลังกายช่วยลดค่าน้ำหนักที่สมองตั้งไว้ (setpoint)

การออกกำลังกายสม่ำเสมอสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงค่าน้ำหนักที่ตั้งไว้จากศูนย์ควบคุมใน lateral thalamus ทำให้ค่านี้อลดลงได้

ด้วยเหตุผลต่างๆดังกล่าวมานี้ โปรแกรมการลดน้ำหนักที่เหมาะสม จึงควรประกอบไปด้วยการจำกัดแคลอรีจากอาหาร ควบคู่ไปกับการออกกำลังกายสม่ำเสมอ เพื่อให้การลดน้ำหนักมีประสิทธิภาพมากขึ้นและได้ผลยั่งยืน

เป้าหมายของการลดน้ำหนัก

เราสามารถตั้งเป้าหมายของการลดน้ำหนักได้โดยใช้

1. น้ำหนักที่เหมาะสมที่สุด (ideal body weight)

เป็นการตั้งเป้าหมายด้วยน้ำหนักที่เหมาะสมที่สุดเมื่อคำนึงถึง เพศ อายุ ส่วนสูง และดัชนีมวลกาย เป็นเป้าหมายที่อาจไปถึงได้ยากในผู้ที่มิน้ำหนักตั้งต้นสูงกว่าเกณฑ์มาก

2. ร้อยละของน้ำหนักตั้งต้น (percent age of initial body weight)

การตั้งเป้าหมายเป็นน้ำหนักที่ลดลงร้อยละ 5-15 จากน้ำหนักเริ่มต้น สามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากความอ้วนได้ และเป็นเป้าหมายที่อาจ

ทำได้จริงมากกว่า

โปรแกรมการออกกำลังกายที่เหมาะสม

1. สำหรับการเผาผลาญพลังงาน

1.1 ประเภทของการออกกำลังกาย (types of exercise)

ขณะออกกำลังกายร่างกายจะใช้พลังงานจาก 2 กระบวนการหลัก คือ ใช้ ออกซิเจน (aerobic) กับ ไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic) กิจกรรมที่ออกแรงกล้ามเนื้อใหญ่เป็นจังหวะซ้ำๆต่อเนื่อง เช่น เดิน วิ่ง ปั่นจักรยาน ว่ายน้ำ กระโดดเชือก จะใช้ aerobic pathway เป็นหลัก ซึ่งจะช่วยให้เผาผลาญพลังงานในขณะออกกำลังกายได้มาก ส่วนกิจกรรมที่ออกแรงหนักๆเป็นเวลายาวๆ เช่น ยกน้ำหนัก วิ่งร้อยเมตร วิดพื้น ซิตอัพ ฯลฯ จะใช้ anaerobic pathway ซึ่งเผาผลาญขณะออกกำลังกายน้อย แต่จะช่วยสร้างกล้ามเนื้อ มวลกล้ามเนื้อที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มมวลน้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมัน และ resting metabolism ทำให้ในขณะที่ไม่ได้ออกกำลังกายมีการเผาผลาญพลังงานมากขึ้น โปรแกรมการออกกำลังกายเพื่อลดน้ำหนักควรประกอบด้วยกิจกรรมทั้งสองแบบเพื่อให้ได้ประโยชน์จากทั้งสองกระบวนการ

1.2 ระดับความหนัก (intensity)

การแบ่งระดับความหนักของการออกกำลังกายแสดงในตารางที่ 2

สำหรับการเผาผลาญพลังงาน ยิ่งออกกำลังกายด้วยระดับความหนักมาก ยิ่งเผาผลาญพลังงานได้มาก จึงแนะนำให้ออกกำลังกายในระดับหนัก (high intensity) คือระดับความหนักที่ร้อยละ 80-95 ของชีพจรสูงสุดในผู้ที่สามารถทำได้⁽¹⁸⁾

การออกกำลังกายในระดับความหนักร้อยละ 80-95 ของชีพจรสูงสุดอย่างต่อเนื่องอาจทำได้ยาก สามารถปรับเปลี่ยนลักษณะการออกกำลังกายเป็นการออกกำลังกาย

ตารางที่ 2. ระดับความหนักของการออกกำลังกาย/กิจกรรมทางกาย

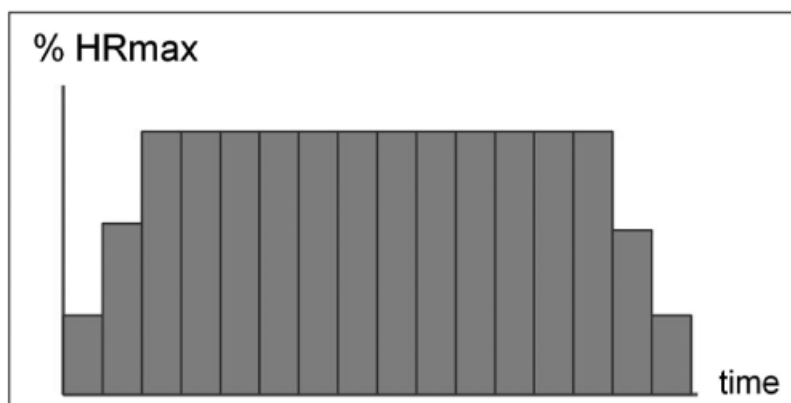
ระดับความหนัก	Maximal heart rate percentage	Rated perceived exertion
เบา	40-59	10-11
ปานกลาง	60-79	12-13
หนัก	80-95	14-16

ระดับหนักเป็นช่วง (high intensity intervals) ใช้การออกกำลังกายระดับหนักเป็นช่วงสั้นๆสลับกับการออกกำลังกายระดับเบาหรือการหยุดออกกำลังกาย ดังในรูปที่ 9-11

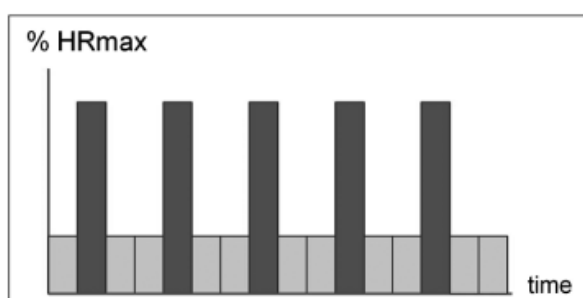
การออกกำลังกายระดับหนักเป็นช่วงจะทำให้ผู้ออกกำลังกายทนต่อการออกกำลังกายได้ในระดับที่หนักขึ้น

ส่งผลให้มีการเผาผลาญพลังงานมากขึ้น โดยไม่เหนื่อยมากเกินไป

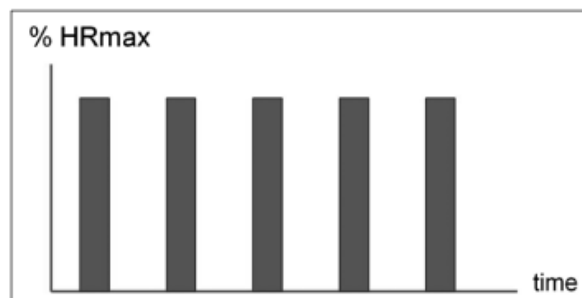
อย่างไรก็ดี ในคนอ้วนและไม่เคยออกกำลังกายเป็นประจำอาจไม่สามารถออกกำลังกายในระดับหนักได้ไหว แม้ว่าจะออกเป็นช่วงแล้วก็ตาม หรืออาจมีโรคร่วมหรือโรคแทรกซ้อนที่เป็นข้อห้ามหรืออุปสรรคใน



รูปที่ 9. แสดงการออกกำลังกายระดับหนักแบบต่อเนื่อง



รูปที่ 10. แสดงการออกกำลังกายระดับหนักเป็นช่วงสลับกับการออกกำลังกายระดับเบา



รูปที่ 11. แสดงการออกกำลังกายระดับหนักเป็นช่วงสลับกับช่วงพัก

การออกกำลังกายระดับหนัก สามารถให้ออกกำลังกายใน ความหนักระดับปานกลาง (moderate intensity) คือ ระดับความหนักที่ร้อยละ 60-79 ของชีพจรสูงสุด แต่ อาจต้องเพิ่มระยะเวลาการออกกำลังกายให้นานขึ้น

ผู้ที่มีความทนทานต่อการออกกำลังกายต่ำ อาจให้ เริ่มจากระดับความหนักน้อยๆ เช่น ร้อยละ 60 ของ ชีพจรสูงสุด แล้วจึงค่อยๆเพิ่มระดับความหนักขึ้นจน ถึงระดับที่ต้องการ

1.3 ระยะเวลา (duration)

ระยะเวลาของการออกกำลังกายขึ้นกับระดับ ความหนักของการออกกำลังกาย แนะนำให้ออกกำลังกาย ต่อ อย่างน้อย 30 นาทีในผู้ที่ออกกำลังกายได้ในระดับ หนัก สำหรับผู้ที่ออกกำลังกายในระดับความหนักที่น้อย ลงมา จำเป็นต้องเพิ่มระยะเวลาของการออกกำลังกาย เพื่อให้การลดน้ำหนักได้ผล เช่น เพิ่มเป็น 60-90 นาที ต่อครั้ง ให้ได้พลังงานที่ใช้ไปอย่างน้อย 2,100-2,800 กิโลแคลอรีต่อสัปดาห์ ระยะเวลาออกกำลังกายที่เกินไป จากระยะเวลาขั้นต่ำ ยิ่งออกกำลังกายได้นานก็ยิ่งเพิ่ม การเผาผลาญพลังงานได้มาก ดังนั้นออกนานได้ มากเท่าไรยิ่งดี

ผู้ที่มีความทนทานต่อการออกกำลังกายต่ำอาจ ให้เริ่มจากการออกกำลังกายเป็นระยะเวลาสั้นเท่าที่ทำไหว เช่น 15 นาที แล้วจึงค่อยๆเพิ่มเวลาขึ้นถึงเป้าหมาย ที่ต้องการ

1.4 ความถี่ (frequency)

จากการศึกษาการออกกำลังกายในระดับหนัก ร้อยละ 80-95 ของชีพจรสูงสุด 30-47 นาทีต่อครั้ง เป็นเวลา 30 สัปดาห์ พบว่าผู้ที่ออกกำลังกาย 2 ครั้งต่อ สัปดาห์ที่ไม่มีความเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว ไขมัน ได้ผิวหนัง หรือสัดส่วนไขมันในร่างกาย ในขณะที่ผู้ ที่ออกกำลังกาย 3 และ 4 ครั้งต่อสัปดาห์มีการลดลงทั้ง น้ำหนักตัว ไขมันใต้ผิวหนัง และร้อยละของไขมันใน ร่างกายต่อน้ำหนักตัว โดยผู้ที่ออกกำลังกาย 4 ครั้งต่อ

สัปดาห์มีน้ำหนักตัวและไขมันใต้ผิวหนังลดลงมาก กว่าผู้ที่ออกกำลังกาย 3 ครั้งต่อสัปดาห์

ผลการศึกษาสนับสนุนคำแนะนำที่ให้ ออกกำลังกายอย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เพื่อเปลี่ยน แปลงองค์ประกอบของร่างกาย การออกกำลังกาย บ่อยกว่าที่แนะนำยิ่งมากก็ได้อีกยิ่งได้ผลมากขึ้น

อย่างไรก็ตาม จุดตัดของการเปลี่ยนแปลง องค์ประกอบของร่างกายในแต่ละคนอาจมีความ แตกต่างกันได้มาก และหากออกกำลังกายในระดับหนัก ก็ควรมีวันพักเว้นระหว่างการออกกำลังกายบ้างเพื่อให้ กล้ามเนื้อมีโอกาสฟื้นตัว

1.5 ชนิดของการออกกำลังกาย (mode)

ผู้ออกกำลังกายสามารถเลือกการออกกำลังกาย ได้ตามความชอบและความสะดวก โดยเลือกการ ออกกำลังกายใดก็ได้ที่ใช้กล้ามเนื้อมัดใหญ่เป็นจังหวะต่อ เนื่อง

การออกกำลังกายที่มีการลงน้ำหนัก เช่น การ เดิน การวิ่ง จะช่วยให้มีการใช้พลังงานมากกว่าการ ออกกำลังกายที่ลงน้ำหนักน้อย เช่น ปั่นจักรยาน หรือ ว่ายน้ำ ทั้งนี้เนื่องจากน้ำหนักตัวจะเป็นแรงต้านทาน ที่ทำให้ร่างกายต้องใช้พลังงานมากขึ้น

หากไม่มีข้อห้าม การออกกำลังกายด้วยการ วิ่งเป็นการออกกำลังกายที่มีประสิทธิภาพสูง เนื่องจาก เป็นการออกกำลังกายที่ออกได้ในระดับหนักและใช้ ประโยชน์จากการแบกน้ำหนักตัวได้เต็มที่ นอกจากนี้ ยังเป็นการออกกำลังกายที่ทำงานไม่ต้องใช้อุปกรณ์มาก สามารถเลือกสถานที่ออกกำลังกายได้หลากหลายตาม ความสะดวก

1.6 ระยะเวลาของโปรแกรม

การลดน้ำหนักในช่วงสัปดาห์แรกน้ำหนัก ที่ลดลงจะเป็นสัดส่วนจากน้ำประมาณร้อยละ 70 สัดส่วนของการลดลงจากมวลไขมันจะค่อยๆเพิ่มขึ้น จากประมาณร้อยละ 25 ในสัปดาห์แรก มาเป็นร้อยละ

ละ 85 ในสัปดาห์ที่ 4 ดังนั้นโปรแกรมการลดน้ำหนัก จึงควรทำต่อเนื่องยาวนานอย่างน้อย 4 สัปดาห์ขึ้นไปจึงจะสามารถเปลี่ยนแปลงรูปแบบของการลดมวลไขมันได้

2. สำหรับการสร้างและคงมวลน้ำหนักร่างกายที่ไม่รวมไขมัน

การออกกำลังกายที่ช่วยเพิ่มมวลน้ำหนักร่างกายที่ไม่รวมไขมันได้ผลดีที่สุด คือ การออกกำลังกายแบบมีแรงต้าน (resistive exercise)⁽⁶⁾ เช่น ยกน้ำหนัก ดึงยางหรือสปริง หรือท่าบริหารที่ใช้น้ำหนักตัวเป็นแรงต้าน (calisthenic exercise) เช่น วิดพื้น เป็นต้น ซึ่งการออกกำลังกายแบบมีแรงต้านจะสามารถเพิ่มมวลกล้ามเนื้อได้มากกว่าการออกกำลังกายแบบแอโรบิก จึงมีประโยชน์มากในการสร้างมวลน้ำหนักร่างกายที่ไม่รวมไขมัน และการคงมวลน้ำหนักร่างกายที่ไม่รวมไขมันไม่ให้เกิดผลจากการจำกัดแคลอรี

โดยทั่วไปการออกกำลังกายด้วยการยกน้ำหนักจะเริ่มจากน้ำหนักขนาดที่ยกได้ 8-12 ครั้งแล้วรู้สึกล้า [8-12 repetitive maximum (RM)] ทำชุดละ 10 ครั้ง 3 ชุดต่อวัน 2 วันต่อสัปดาห์ ควรทำในกล้ามเนื้อหลายๆมัดทั้งแขนและขา เพื่อช่วยเพิ่ม

มวลกล้ามเนื้อทั่วทั้งร่างกาย

การออกกำลังกายแบบมีแรงต้านจะสามารถเพิ่มมวลกล้ามเนื้อขึ้นได้เมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 4-6 สัปดาห์ จึงควรออกกำลังกายต่อเนื่องอย่างน้อย 4 สัปดาห์หากต้องการเพิ่มมวลน้ำหนักร่างกายที่ไม่รวมไขมัน

ความเข้าใจที่ไม่ถูกต้องเกี่ยวกับการออกกำลังกายเพื่อลดความอ้วน

1. การออกกำลังกายเพื่อลดเฉพาะส่วน⁽¹⁸⁾

คนทั่วไปจำนวนมากเชื่อว่า การออกกำลังกายกล้ามเนื้อสามารถลดไขมันได้เฉพาะในบริเวณใกล้เคียงได้ เป็นที่มาของท่าบริหารเพื่อลดเฉพาะส่วน เช่น ซิตอัพเพื่อลดหน้าท้อง หรือเตะขาเพื่อลดต้นขา ทฤษฎีนี้อาจเป็นจริงหากกล้ามเนื้อใช้วิธีดึงพลังงานจากเนื้อเยื่อไขมันที่อยู่ใกล้เคียง แต่จากงานวิจัยพบว่า การออกกำลังกายที่ใช้แขนเดียวไม่ได้ทำให้ไขมันใต้ผิวหนังของแขนข้างนั้นลดลงกว่าอีกข้าง ทั้งนี้เพราะกระบวนการเผาผลาญของกล้ามเนื้อกระตุ้นการสลายไขมันผ่านทางฮอร์โมนและเอนไซม์ต่างๆ ซึ่งส่งผลต่อการสะสมของไขมันทั่วทั้งร่างกาย ไม่ใช่ตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งโดยเฉพาะ



ยกดัมเบล
ลดไขมัน.....
กระชับต้นแขน.....
เพื่อต้นแขนเรียวสวยของเรา

ฟิตเนสใหม่เฟิร์มใน 1 สัปดาห์กับ 6 ท่าลดไขมันต้นแขนฉบับเร่งด่วน

Fit & Firm 6, 2015 • 7020 Views

ต้นแขนกระชับ ลดไขมันต้นแขน ฟิตแอนด์เฟิร์ม บริหารกล้ามเนื้อแขน สร้างกล้ามเนื้อใน 1 สัปดาห์ กับ 6 ท่าเด็ด



รูปที่ 12. ความเข้าใจผิดเกี่ยวกับการออกกำลังกายเพื่อลดเฉพาะส่วน

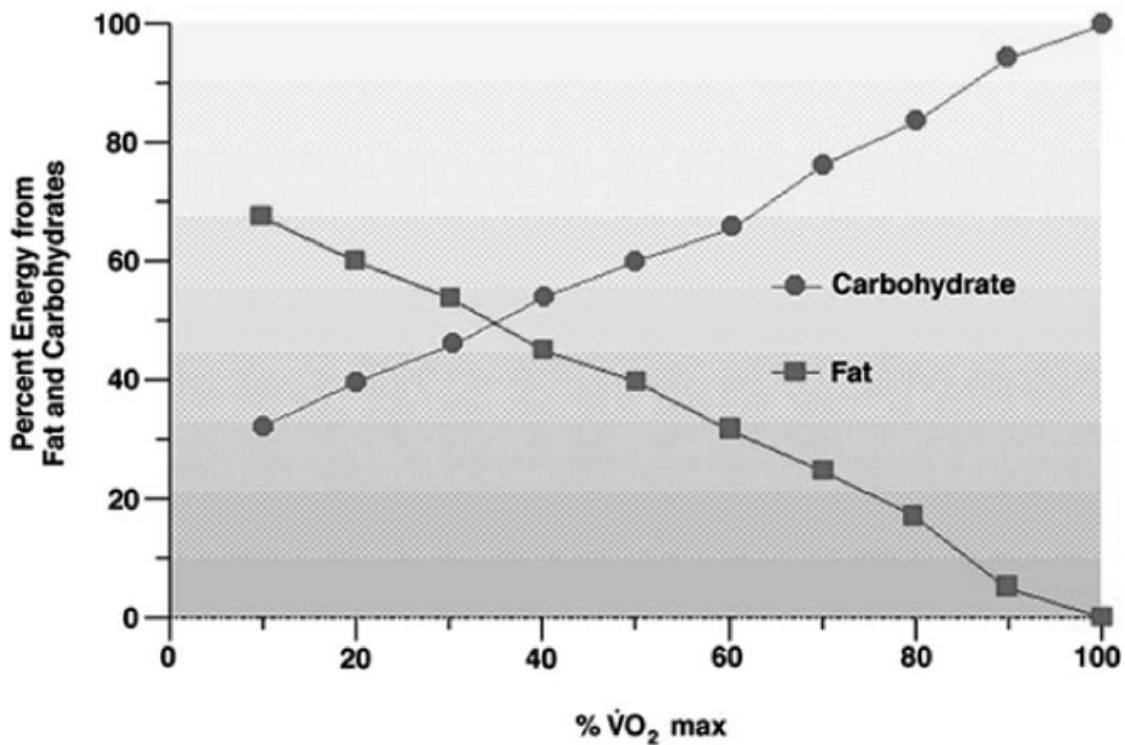
2. การออกกำลังกายเพื่อเผาผลาญไขมัน (fat burning exercise)

การศึกษาเกี่ยวกับแหล่งพลังงานที่ร่างกายนำมาใช้ในขณะออกกำลังกาย พบว่าเมื่อออกกำลังกายในระดับเบา สัดส่วนของพลังงานที่ร่างกายนำมาใช้มาจากไขมันมากกว่าคาร์โบไฮเดรต ในขณะที่เมื่อเพิ่มระดับความหนักของการออกกำลังกายขึ้น ร่างกายจะใช้พลังงานจากคาร์โบไฮเดรตเป็นสัดส่วนที่มากขึ้น จนในที่สุดก็มากกว่าการใช้พลังงานจากไขมัน ดังแสดงในรูปที่ 13

จากผลการศึกษานี้ ทำให้มีการนำไปใช้แนะนำโปรแกรมการออกกำลังกายเพื่อ 'เผาผลาญไขมัน' โดยแนะนำให้ออกกำลังกายในระดับความหนักค่อนข้างน้อย คือ ร้อยละ 60-70 ของอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุด

หลักการนี้ถูกนำไปใช้ทั้งในการตั้งโปรแกรมเผาผลาญไขมัน (fat burning) ในเครื่องมือออกกำลังกายบางรุ่น และในการจัดช่วงชีพจรเป้าหมาย (target heart rate zone) โดยจัดช่วงชีพจรระดับนี้เป็น ช่วงเผาผลาญไขมัน (fat burning zone) ดังในรูปที่ 14 ซึ่งในบางครั้งยังมีการแปลความหมายของช่วงเผาผลาญไขมัน ไปเป็น ช่วงของการลดน้ำหนัก (weight loss zone) อีกด้วยดังในรูปที่ 15

อย่างไรก็ตาม ความเข้าใจเช่นนี้เป็นเรื่องที่ไม่ถูกต้อง ทั้งนี้เนื่องจากปริมาณพลังงานจากไขมันที่ใช้ในขณะออกกำลังกาย ไม่ได้บ่งบอกถึงปริมาณการลดลงของมวลไขมันในร่างกายจากการออกกำลังกายครั้งนั้น เมื่อร่างกายดึงพลังงานไปใช้ในการออกกำลังกายไม่ว่าจากไขมันหรือคาร์โบไฮเดรตก็ตาม จะมีการสลายไขมัน

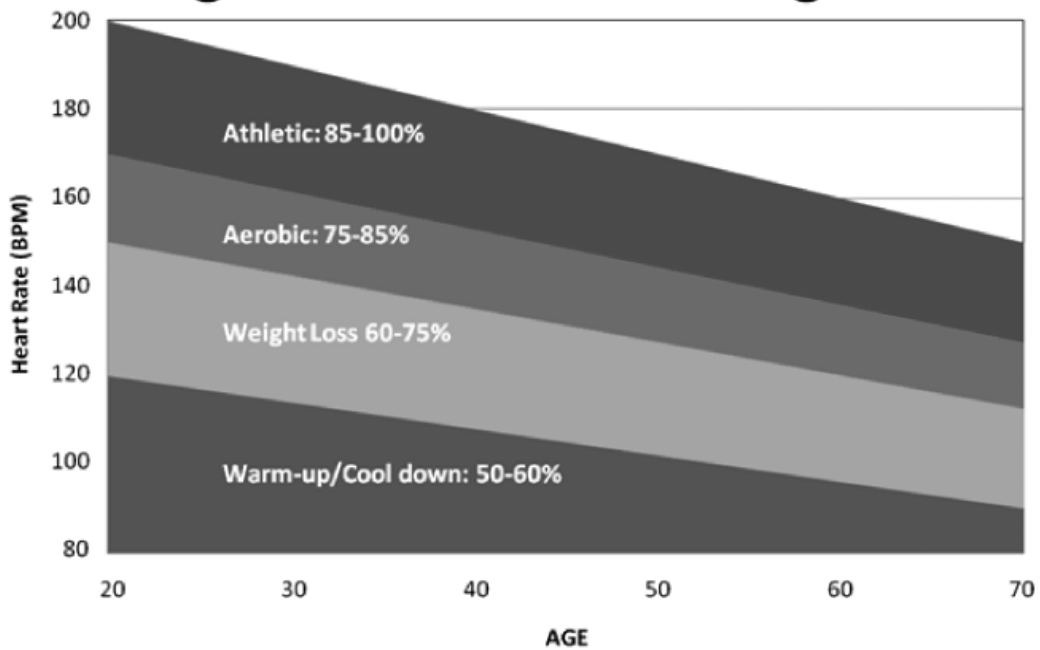


รูปที่ 13. สัดส่วนของแหล่งพลังงานที่ใช้ในการออกกำลังกายในระดับความหนักต่างๆ



รูปที่ 14. Target heart rate zone

Target heart rate for weight loss



รูปที่ 15. Target heart rate zone

เพื่อมาทดแทนพลังงานที่เสียไปทั้งสิ้น ปริมาณมวลไขมันที่ถูกสลายนี้จะขึ้นกับปริมาณพลังงานทั้งหมดที่ใช้ไป (total calorie output) โดยไม่ได้ขึ้นกับ substrate ที่ใช้ในการสร้างพลังงาน การออกกำลังกาย

ในระดับเบาจะใช้พลังงานทั้งหมดในการออกกำลังกายน้อยกว่าการออกกำลังกายในระดับหนัก จึงสลายมวลไขมันได้น้อยกว่าเมื่อใช้เวลาเท่ากัน การแนะนำให้ออกกำลังกายในระดับเบาเพื่อเผาผลาญไขมันจึงเป็นการ

ออกกำลังที่มีประสิทธิภาพต่ำและได้ผลน้อย ส่วนน้ำหนักตัวที่ลดลงก็จะลดจาก total calorie output โดยไม่ขึ้นกับ substrate เช่นกัน ผู้ที่ต้องการลดน้ำหนักหรือลดมวลไขมันจึงควรออกกำลังในระดับหนักที่สุดเท่าที่สามารถจะทำได้มากกว่าเลือกออกกำลังในระดับเบาเพื่อหวังผลในการเผาผลาญไขมัน

ข้อห้ามและข้อควรระวังของการออกกำลังกายในคนอ้วน

ไม่มีข้อห้ามที่เฉพาะเจาะจงสำหรับคนอ้วนที่จะออกกำลัง แต่เนื่องจากความอ้วนมีความเกี่ยวข้องกับปัญหาสุขภาพหลายประการดังที่ได้กล่าวมา จึงต้องพิจารณาถึงโรคร่วมและภาวะแทรกซ้อนของแต่ละคนว่าเป็นข้อห้ามต่อการออกกำลังกายหรือไม่

ในคนที่อ้วนมากแนะนำให้เลือกวิธีการที่มีแรงกระแทกต่อข้อน้อย เช่น ปั่นจักรยาน ว่ายน้ำ แทน

การวิ่งหรือกระโดด เพื่อลดแรงกระทำต่อข้อต่อต่างๆ โดยเฉพาะข้อที่รับน้ำหนักเช่นข้อเข่าและข้อเท้า

สรุป

การออกกำลังที่เหมาะสมสำหรับคนอ้วน ควรออกกำลังในระดับหนักร้อยละ 80-95 ของชีพจรสูงสุดหรือระดับหนักที่สุดเท่าที่ทำไหวและไม่มีข้อห้าม สามารถใช้การออกกำลังเป็นช่วง (interval training) เพื่อช่วยให้ออกกำลังได้ในระดับที่หนักขึ้น ระยะเวลาในการออกกำลังขึ้นกับระดับความหนัก อย่าน้อยควรใช้เวลา 30 นาที ความถี่อย่างน้อย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ควรมีการออกกำลังทั้งแบบแอโรบิกเพื่อช่วยเผาผลาญพลังงานและการออกกำลังแบบมีแรงต้านเพื่อเพิ่มมวลน้ำหนักตัวที่ไม่รวมไขมันและเพิ่มการใช้พลังงานขณะพัก การออกกำลังเพื่อลดน้ำหนักที่ได้ผลดีควรทำควบคู่กับการจำกัดแคลอรีจากอาหาร

เอกสารอ้างอิง

1. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985-3023.
2. Haroun D, Wells JC, Williams JE, Fuller NJ, Fewtrell MS, Lawson MS. Composition of the fat-free mass in obese and nonobese children: matched case-control analyses. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:29-36.
3. Allen TW, Vogel RA, Lincoln AE, Dunn RE, Tucker AM. Body size, body composition, and cardiovascular disease risk factors in NFL players. *Phys Sportsmed* 2010;38:21-7.
4. Kahn HS, Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. *Am J Clin Nutr* 2003;78:928-34.
5. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101:1518-25.
6. Ballor DL, Katch VL, Becque MD, Marks CR. Resistance weight training during caloric restriction enhances lean body weight maintenance. *Am J Clin Nutr* 1988;47:19-25.

7. Shaw K, Gennat H, O' Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006CD003817.
8. Frank LL, Sorensen BE, Yasui Y, Tworoger SS, Schwartz RS, Ulrich CM, et al. Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Obes Res* 2005;13615-25.
9. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *J Am Coll Cardiol* 2009;542396-406.
10. Henry CJ, Emery B. Effect of spiced food on metabolic rate. *Hum Nutr Clin Nutr* 1986;40165-8.
11. Shixian Q, VanCrey B, Shi J, Kakuda Y, Jiang Y. Green tea extract thermogenesis-induced weight loss by epigallocatechin gallate inhibition of catechol-O-methyltransferase. *J Med Food* 2006;9451-8.
12. Bosy-Westphal A, Schautz B, Lagerpusch M, Pourhassan M, Braun W, Goele K, et al. Effect of weight loss and regain on adipose tissue distribution, composition of lean mass and resting energy expenditure in young overweight and obese adults. *Int J Obes (Lond)* 2013;371371-7.
13. Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB, et al. Lower extremity muscle size and strength and aerobic capacity decrease with caloric restriction but not with exercise-induced weight loss. *J Appl Physiol (1985)* 2007;10:2634-40.
14. Keijer J, Hoevenaars FP, Nieuwenhuizen A, van Schothorst EM. Nutrigenomics of body weight regulation: a rationale for careful dissection of individual contributors. *Nutrients* 2014;64531-51.
15. Mayo MJ, Grantham JR, Balasekaran G. Exercise-induced weight loss preferentially reduces abdominal fat. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35207-13.
16. Liu A, McLaughlin T, Liu T, Sherman A, Yee G, Abbasi F, et al. Differential intra-abdominal adipose tissue profiling in obese, insulin-resistant women. *Obes Surg* 2009;191564-73.
17. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001;74579-84.
18. Katch VL. *Essentials of exercise physiology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

การวางแผนรับประทานอาหารเพื่อลดน้ำหนัก (dietary strategy for weight loss)

นริศ ลักษณานุรักษ์

หน่วยโภชนาการคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทนำ

โรคอ้วน (obesity) ตามนิยามขององค์การอนามัยโลก หมายถึง ภาวะที่มีไขมันมากเกินไปในร่างกายส่งผลให้สุขภาพแย่ลง โดยถือว่าไขมันมากเกินไป คือ สัดส่วนไขมันมากกว่าร้อยละ 20 ในผู้ชายหรือมากกว่าร้อยละ 30 ในผู้หญิง แต่การวัดสัดส่วนไขมันในร่างกายไม่สามารถทำได้ทั่วไปในเวชปฏิบัติ จึงอาจใช้ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index) ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับสัดส่วนไขมันในร่างกาย โดยในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิกรวมถึงประเทศไทย ถือว่ามีภาวะน้ำหนักเกินเมื่อดัชนีมวลกายมีค่าระหว่าง 23-24.9 กก./ตร.ม. โรคอ้วนขั้นที่ 1 เมื่อดัชนีมวลกายมีค่าระหว่าง 25-29.9 กก./ตร.ม. และโรคอ้วนขั้นที่ 2 เมื่อดัชนีมวลกายมีค่ามากกว่า 30 กก./ตร.ม. ขึ้นไป (ตารางที่ 1)

ปัจจุบันโรคอ้วนนับเป็นปัญหาสำคัญของวงการสาธารณสุขทั่วโลก สำหรับในประเทศไทยพบความชุกของผู้ป่วยโรคอ้วนเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จากข้อมูลของ World Health Statistics ปี พ.ศ. 2557 พบความชุกของโรคอ้วนถึงร้อยละ 16.7 ของประชากรอายุ 20 ปีขึ้นไป โดยพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (เพศหญิงร้อยละ 11.8 เพศชายร้อยละ 4.9) นับเป็นอันดับ 2 ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้โดยเป็นรองเพียงประเทศมาเลเซีย (ร้อยละ 28.3) เท่านั้น ผู้ป่วยโรคอ้วนมีโอกาสเกิดโรคร่วมต่างๆมากมาย เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง มะเร็งหลายชนิด เป็นต้น ส่งผลเสียต่อทั้งตนเอง ทำให้เจ็บป่วยและเสียชีวิตก่อนวัยอันควร และส่งผลต่อประเทศชาติที่ต้องเพิ่มค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาโรค

ตารางที่ 1. แสดงค่าดัชนีมวลกาย (body mass index) ในการวินิจฉัยโรคอ้วนระยะต่างๆ

Classification	WHO	Asia-Pacific	Health Risk
Underweight	<18.5	<18.5	
Normal	18.5-24.9	18.5-22.9	
Overweight	25-29.9	23-24.9	Increased
Obesity class I	30-34.9	25-29.9	Moderate
Obesity class II	35-39.9 (Obesity class III ≥ 40)	≥ 30	Severe

ร่วมเหล่านี้ ดังนั้นการรักษาโรคอ้วนจึงมีความสำคัญ
ทั้งต่อผู้ป่วยและประเทศชาติเป็นอย่างยิ่ง

ข้อบ่งชี้และเป้าหมายในการลดน้ำหนัก (indication and target for weight loss)

ข้อบ่งชี้ในการลดน้ำหนัก ได้แก่ ผู้ที่เป็นโรค
อ้วนหรือผู้ที่มีภาวะน้ำหนักเกิน แต่ต้องร่วมกับความ
เสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างน้อย 1 อย่าง
(เบาหวาน ว่าที่เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันใน
เลือดสูง รอบเอวเกิน 80 ซม.ในผู้หญิงหรือ 90 ซม.ใน
ผู้ชาย) หรือมีโรคร่วมที่เกี่ยวข้องกับโรคอ้วน (obesity-
related comorbidities) เช่น ไขมันเกาะตับ ภาวะ
หยุดหายใจขณะหลับ (obstructive sleep apnea)
 เป็นต้น⁽¹⁾

หลังจากมีข้อบ่งชี้ในการลดน้ำหนักและผู้ป่วยมี
ความพร้อมในการลดน้ำหนักแล้ว วิธีการสำคัญและ
ถือเป็นพื้นฐานในการลดน้ำหนักให้ได้ผล คือ com-
prehensive lifestyle intervention ซึ่งประกอบด้วย
dietary therapy การเพิ่ม physical activity และ
behavioral training โดยควรต้องทำทั้งหมดร่วมกัน

เป้าหมายในการลดน้ำหนักต้องเป็นไปได้จริง (re-
alistic) และมีประโยชน์ต่อสุขภาพ (health benefit)
โดยทั่วไปกำหนดเป้าหมายเบื้องต้นในการลดน้ำหนักให้

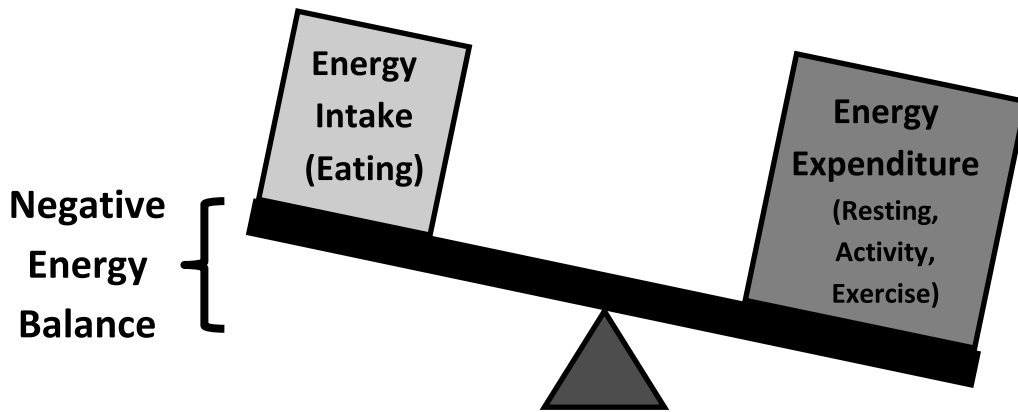
ได้ร้อยละ 5-10 ในช่วง 6-12 เดือน ซึ่งการลดน้ำหนัก
เพียงเท่านี้ก็เกิดประโยชน์ต่อสุขภาพแล้ว กล่าวคือ
สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
รวมถึงโรคร่วมที่เกี่ยวข้องกับโรคอ้วนได้ โดย
ยิ่งลดน้ำหนักได้มากก็จะมี ประโยชน์ต่อสุขภาพมาก
ขึ้น^(1, 2)

การวางแผนรับประทานอาหารเพื่อลดน้ำหนัก

จะเห็นว่าการลดน้ำหนักโดยการควบคุมอาหาร
หรือ dietary therapy เป็นพื้นฐานในการลดน้ำหนัก
ซึ่งควรทำเสมอในผู้ที่มีข้อบ่งชี้ในการลดน้ำหนักไม่ว่า
ด้วยวิธีการใดก็ตาม โดยทั่วไปหลักการสำคัญในการ
ลดน้ำหนักโดยการควบคุมอาหาร คือ การทำให้เกิด
negative energy balance ซึ่งหมายถึง energy
intake น้อยกว่า energy expenditure ซึ่งจะ
ทำให้น้ำหนักลดในที่สุด (รูปที่ 1) โดยอาจแบ่งวิธีการลด
น้ำหนักโดยการควบคุมอาหารได้ดังนี้

**1. การควบคุมอาหารโดยเน้นการจำกัด
พลังงาน** เพื่อให้เกิด negative energy balance
สามารถทำได้ ดังนี้⁽¹⁾

1. Low-calorie diet ได้แก่ การกำหนดพลัง-
งานของอาหารไม่ให้เกิน 1200-1500 Kcal/วันในผู้หญิง
หรือ 1500-1800 Kcal/วันในผู้ชาย โดยสามารถปรับ



รูปที่ 1. แสดงหลักในการลดน้ำหนักโดยการทำให้เกิด energy deficit

ได้ตามน้ำหนักและกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วย เช่น ถ้าน้ำหนักมากกว่า 150 กก. อาจเพิ่มได้อีก 300 Kcal/วัน เป็นต้น

2. Energy deficit โดยการลด calorie จากอาหารลง 500-750 Kcal/วัน หรือลดลงประมาณร้อยละ 30 จาก energy expenditure ที่ได้จากการคำนวณหรือการวัดโดยรูปแบบต่างๆ เช่น Harris-Benedict equation, Mifflin-St Jeor equation เป็นต้น

พบว่าวิธีการนี้จะทำให้น้ำหนักลดได้ประมาณ 0.5-1 กก./สัปดาห์ หรือประมาณร้อยละ 8 ใน 6 เดือน โดยน้ำหนักที่ลดจะเป็น fat mass ประมาณร้อยละ 75 และ lean mass ประมาณร้อยละ 25 ดังนั้นเพื่อให้สูญเสีย lean mass น้อยที่สุดจึงควรมีการออกกำลังกายร่วมด้วย⁽³⁾ สำหรับ very low-calorie diet หมายถึง การจำกัดพลังงานจากอาหารเหลือเพียง 200-800 Kcal/วัน (การจำกัดพลังงานน้อยกว่า 200 Kcal/วันอาจเรียกว่า starvation diet) วิธีการนี้จะทำให้น้ำหนักได้เร็วกว่า low-calorie diet กล่าวคือ สามารถลดได้ถึง 1.5-2.5

กก./สัปดาห์ จากการศึกษาพบว่าน้ำหนักที่ลดในระยะสั้น (เฉลี่ย 12.7 สัปดาห์) จะมากกว่า low-calorie diet ประมาณร้อยละ 5-8 แต่หลังจากนั้นพบว่าน้ำหนักจะเพิ่มขึ้นมากกว่า low-calorie diet ส่งผลให้น้ำหนักที่ลดในระยะยาว (เฉลี่ย 1.9 ปี) ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴⁾ นอกจากนี้ very low-calorie diet มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทั้งที่ไม่รุนแรง ได้แก่ ปวดหัว คลื่นไส้ ท้องผูก อ่อนเพลีย ผอมร่วง และที่รุนแรง ได้แก่ นิ้วในถุงน้ำดี ภาวะขาดน้ำอย่างรุนแรง เป็นต้น จึงควรทำภายใต้การดูแลอย่างใกล้ชิดโดยบุคลากรทางการแพทย์ที่มีประสบการณ์และจำเป็นต้องเสริมวิตามินและแร่ธาตุเพื่อให้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ด้วยเหตุนี้ในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ใช้ very low-calorie diet เพื่อลดน้ำหนักโดยไม่จำเป็น อาจใช้ในรายที่ต้องการลดน้ำหนักอย่างรวดเร็ว เช่น ก่อนการผ่าตัดลดน้ำหนัก เป็นต้น

2. การควบคุมอาหารโดยไม่เน้นการจำกัดพลังงาน

มาจากแนวคิดที่ว่า การลดน้ำหนักโดยการ

ควบคุมอาหารสามารถทำได้โดยไม่เน้นการจำกัดพลังงาน เพียงแต่เน้นการเลือกรับประทานอาหารบางชนิดและหลีกเลี่ยงอาหารบางชนิด โดยสามารถรับประทานอาหารได้อย่างไม่จำกัด (ad libitum) มีการศึกษาพบว่าวิธีการเหล่านี้สามารถลดน้ำหนักอย่างได้ผล แต่การลดน้ำหนักที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่พบว่าเกิดจาก energy deficit จากการหลีกเลี่ยงอาหารบางชนิดนั่นเอง⁽³⁾

ตัวอย่างของวิธีการควบคุมอาหารโดยไม่เน้นการจำกัดพลังงาน ได้แก่ อาหารที่ควบคุมสัดส่วนของคาร์โบไฮเดรต:โปรตีน:ไขมัน อาหารที่ควบคุมชนิดของคาร์โบไฮเดรต dietary patterns ต่างๆ เป็นต้น โดยสรุปพบว่าวิธีการเหล่านี้สามารถลดน้ำหนักได้ไม่ต่างกันถ้าสามารถสร้าง energy deficit ได้ แต่อาจให้ประโยชน์ต่อสุขภาพที่ต่างกันในอาหารแต่ละประเภท ดังนี้

2.1 Low-fat approach หมายถึง อาหารที่มีสัดส่วนไขมันน้อยกว่าร้อยละ 30 ของพลังงานทั้งหมด เมื่อเทียบกับอาหารที่มีสัดส่วนไขมันสูงและสัดส่วนคาร์โบไฮเดรตต่ำกว่าร้อยละ 45 พบว่าสามารถลด low-density lipoprotein (LDL) ได้มากกว่า แต่ลด triglyceride ได้น้อยกว่า และเพิ่ม high-density lipoprotein (HDL) ได้น้อยกว่า โดยลดความดันโลหิตและ fasting blood glucose ได้ไม่แตกต่างกัน⁽⁵⁾

2.2 Low-carbohydrate approach หมายถึง อาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตน้อยกว่า 30 ก./วัน เช่น Atkins diet เป็นต้น พบว่าสามารถลดน้ำหนักในช่วง 2-3 เดือนแรกได้เร็วกว่า low-fat diet อธิบายจากการเกิด glycogen depletion ซึ่ง glycogen จะหนักกว่าไขมันเนื่องจากมีโมเลกุลน้ำจับอยู่ด้วย อย่างไรก็ตามน้ำหนักกระยะยาวที่ 6-12 เดือนไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญและยังไม่มี

หลักฐานเพียงพอในการลดความเสี่ยงของระบบหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเทียบกับ low-fat approach⁽¹⁾

2.3 High-protein approach หมายถึง อาหารที่มีสัดส่วนโปรตีนร้อยละ 25-30 ของพลังงานทั้งหมด วิธีการนี้ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอในการลดความเสี่ยงของระบบหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเทียบกับอาหารที่มีโปรตีนร้อยละ 15 ของพลังงานทั้งหมด

2.4 Low glycemic load/index diet หมายถึง การเลือกรับประทานอาหารที่มีค่า glycemic load หรือ glycemic index ต่ำ ได้แก่ อาหารที่มี fiber สูง มีสัดส่วนของ complex คาร์โบไฮเดรตสูงและสัดส่วน simple คาร์โบไฮเดรต ได้แก่ น้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวและโมเลกุลคู่ต่ำ พบว่าผู้ที่รับประทานอาหารกลุ่มนี้จะมี triglyceride ต่ำกว่าและ HDL สูงกว่าเมื่อเทียบกับ low-fat diet อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะแนะนำในผู้ป่วยเบาหวาน

2.5 Dietary patterns เช่น Mediterranean diet, vegetarian diet เป็นต้น โดยสรุปอาหารกลุ่มนี้สามารถลดน้ำหนักได้ไม่แตกต่างกับอาหารกลุ่มอื่นๆ Mediterranean diet ซึ่งหมายถึงลักษณะการรับประทานอาหารที่เน้นถั่ว ผัก ธัญพืช ผลไม้ เนื้อสัตว์จะเน้นปลา อาหารทะเล สัตว์ปีก หลีกเลี่ยงเนื้อแดง (หมู วัว แกะ) และเนื้อผ่านกรรมวิธี (processed meat) ตีมนมและผลิตภัณฑ์จากนม (cheese, yogurt) น้ำมันเน้นน้ำมันมะกอกที่มีกรดไขมันชนิด monounsaturated สูง และตีมนมไขมันแดงในระดับปานกลาง คือ ไม่เกิน 1 แก้วไขมันต่อวัน ในผู้หญิงและไม่เกิน 2 แก้วไขมันต่อวันในผู้ชาย เป็นอาหารที่ได้รับความนิยมเนื่องจากอาจช่วยลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษาพบว่าผู้ที่รับประทานอาหาร Mediterranean diet มีระดับ HbA1c, fasting plasma glucose, total cho-

lesterol, triglyceride และ LDL ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับอาหารกลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญและมีระดับ HDL สูงกว่าอาหารกลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญ⁽⁶⁾

3. วิธี meal replacements

Meal replacements หมายถึง การให้อาหารที่กำหนดขนาดแน่นอนในรูปแบบต่างๆ เช่น ผง น้ำพร้อมดื่ม แท่ง เป็นต้น แทนมื้ออาหาร โดยมักแทนประมาณ 1-2 มื้อ/วัน เพื่อให้เกิด energy deficit และลดน้ำหนักได้ในที่สุด พบว่าวิธีการนี้สามารถลดน้ำหนักในระยะไม่เกิน 6 เดือนได้มากกว่าอาหารกลุ่มอื่นๆ อย่างไรก็ตามยังขาดการศึกษาเกี่ยวกับการลดน้ำหนักในระยะยาว⁽¹⁾

การให้โภชนศึกษาในการวางแผนรับประทานอาหารเพื่อลดน้ำหนัก

ควรให้โภชนศึกษาแก่ผู้ป่วยเพื่อให้สามารถเลือกรับประทานอาหารเพื่อลดน้ำหนักอย่างได้ผล โดยเนื้อหาที่ต้องให้ ได้แก่

1. การให้พลังงานของอาหารประเภทต่างๆ เช่น คาร์โบไฮเดรต 1 ส่วน เท่ากับข้าวสวย 1 ทัพพี ขนมจีน 1 จับ ขนมปัง 1 แผ่น ให้พลังงานประมาณ 80 Kcal เป็นต้น
2. การอ่านฉลากโภชนาการที่ติดมากับอาหารประเภทต่างๆ ควรดูทุกครั้งและพยายามเลือกอาหารที่ให้พลังงานต่ำและมีประโยชน์ต่อสุขภาพ
3. การทำให้เกิดนิสัยใหม่ในการเลือกซื้ออาหารที่มีพลังงานต่ำ

4. การเตรียมอาหารที่ไม่ใส่ส่วนประกอบที่ให้พลังงานสูง หรือใส่น้อยที่สุด เช่น ประเภทไขมันหรือน้ำมัน

5. การหลีกเลี่ยงอาหารที่ให้พลังงานสูง เช่น อาหารที่มีปริมาณของไขมันหรือน้ำตาลสูง

6. การลดขนาดของภาชนะที่ใส่อาหารลง

7. การดื่มน้ำอย่างเพียงพออย่างน้อย 6-8 แก้วต่อวัน

8. การหลีกเลี่ยงหรือลดการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

โดยทั่วไปคำแนะนำเพียงเท่านี้ก็สามารลดพลังงานที่ผู้ป่วยได้รับมากกว่า 500 Kcal ซึ่งทำให้ลดน้ำหนักได้ ถ้ามีนักโภชนาการที่เชี่ยวชาญเกี่ยวกับการแนะนำอาหารเพื่อลดน้ำหนักก็จะสามารถแนะนำได้อย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

กล่าวโดยสรุปหัวใจของอาหารในการลดน้ำหนัก คือ การทำให้เกิด negative energy balance ในระยะเวลาที่นานพอสมควร การให้อาหารเพื่อลดน้ำหนักในแบบต่างๆ ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว มีหลักฐานว่าสามารถลดน้ำหนักอย่างได้ผล ดังนั้นการแนะนำผู้ป่วยให้เลือกรับประทานอาหารที่พลังงานต่ำ 3 อย่าง คือ ควรเป็นอาหารที่พลังงานต่ำ ความชอบของแต่ละบุคคลว่าจะสามารถรับประทานอาหารแบบใดได้ในระยะยาว และมีผลดีต่อสุขภาพและโรคร่วมต่างๆของผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ถ้ามีไขมันชนิด LDL สูงอาจเลือก low-fat approach เนื่องจากสามารถลด LDL ได้ดีกว่า เป็นต้น และไม่ควรให้ very low-calorie diet โดยไม่จำเป็น

เอกสารอ้างอิง

1. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129:S102-38. Epub 2013/11/14.
2. Gonzalez-Campoy JM, St Jeor ST, Castorino K, Ebrahim A, Hurley D, Jovanovic L, et al. Clinical practice guidelines for healthy eating for the prevention and treatment of metabolic and endocrine diseases in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists/the American College of Endocrinology and the Obesity Society. *Endocr Pract* 2013;19(Suppl 3):1-82. Epub 2013/10/17.
3. Pi-Sunyer FX. National Institute for Health and Clinical Excellence Guidance. Obesity: Identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adult: partial update of CG43. London: National Clinical Guideline Centre (UK); 2014.
4. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(8):1283-93. Epub 2006/09/22.
5. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS, Jr., et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2012;176 (Suppl 7):S44-54. Epub 2012/10/17.
6. Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Europ J Clin Nutr* 2015;69(11):1200-8. Epub 2014/11/06.

การใช้คลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงกับการรักษา ภาวะปวดทางระบบข้อต่อ เอ็น และกล้ามเนื้อ

ณัฐฐิยา ตันตศิรัวัฒน์

ฝ่ายเวชศาสตร์ฟื้นฟู โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

เครื่องกำเนิดคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงหรือเป็นที่รู้จักกันทั่วไปว่าเครื่องอัลตราซาวนด์ถือเป็นเครื่องมือทางด้านรังสีวินิจฉัยซึ่งถูกนำมาใช้เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคให้ข้อมูลและกำหนดทิศทางในการทำหัตถการของการแพทย์หลายสาขา รวมถึงแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟูซึ่งต้องใช้เครื่องมือดังกล่าวสำหรับการวินิจฉัยและการทำหัตถการในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาปวดทางระบบข้อต่อ เอ็น และกล้ามเนื้อ ปัจจุบันแพทย์หลายสาขาเข้าถึงการใช้เครื่องมือดังกล่าวเพิ่มขึ้นเนื่องจากเครื่องรุ่นปัจจุบันมีเทคโนโลยีสมัยใหม่ที่มีความสามารถสร้างภาพคุณภาพที่ดีและขณะเดียวกันมีราคาเครื่องที่ถูกลง^(1,2)

ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงในการตรวจเอ็น ข้อต่อ และกล้ามเนื้อ
(musculoskeletal ultrasonogram, MSK USG)

MSK USG เป็นการใช้คลื่นเสียงสะท้อนที่มีความถี่อยู่ในช่วง 15-5 เมกะเฮิร์ตซ์ (MHz) ซึ่งถือว่าเป็นช่วงความถี่สูง ลักษณะ transducer หรือ probe จะมีรูปแบบที่เรียกว่า linear probe (12-5 MHz) และ compact linear probe หรือ hockey stick probe (15-7 MHz)⁽¹⁾ ดังรูปที่ 1 ในการสร้างภาพเนื้อเยื่อ (soft tissue) และกระดูก เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจด้วยเครื่อง magnetic resonance imaging (MRI) และ computed tomogram (CT) การตรวจประเมินเอ็น ข้อต่อ และกล้ามเนื้อด้วยเครื่องอัลตราซาวนด์นั้นมี

ข้อได้เปรียบดังตารางที่ 1 ขณะเดียวกัน MSK USG มีข้อจำกัดดังตารางที่ 2⁽²⁾ โดยข้อจำกัดที่สำคัญ คือ การแปลผลขึ้นอยู่กับผู้ตรวจ (operator dependence) จึงจำเป็นต้องอาศัยประสบการณ์ในการตรวจของผู้ตรวจ

ภาพคลื่นเสียงสะท้อนที่ปกติของเนื้อเยื่อ กล้ามเนื้อ ข้อต่อ และกระดูก

เนื้อเยื่อแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันในคุณลักษณะของภาพคลื่นเสียงสะท้อน (echogenicity) ซึ่งสามารถแบ่งเป็น isoechoic, hypoechoic, anechoic



รูปที่ 1. แสดง transducer probe ชนิด linear ที่ใช้ใน musculoskeletal ultrasonogram

ตารางที่ 1. ข้อได้เปรียบของ musculoskeletal ultrasonogram

High-resolution soft tissue imaging
 สามารถสร้างภาพ real-time
 ตรวจประเมินแบบ dynamics
 ผู้ตรวจสามารถมีปฏิสัมพันธ์กับผู้ถูกตรวจในระหว่างการตรวจ
 ถูกรบกวนจากโลหะได้น้อย เช่น metallic implants
 สามารถตรวจประเมินอีกข้างเพื่อการเปรียบเทียบได้อย่างรวดเร็ว
 สามารถนำมาใช้ร่วมกับการทำหัตถการเพื่อเพิ่มความแม่นยำของหัตถการ
 ราคาถูกเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจด้วย magnetic resonance imaging และ computed tomogram
 ไม่ต้องสัมผัสกับรังสี
 ไม่มีข้อห้ามในการตรวจ

ตารางที่ 2. ข้อจำกัดของ musculoskeletal ultrasonogram

ปัจจัยด้านเทคนิค
จำกัดบริเวณที่ถูกรวบรวม (limited field of view)
ไม่สามารถประเมินข้อต่อและกระดูกได้อย่างสมบูรณ์
ปัจจัยด้านผู้ตรวจ
ขึ้นอยู่กับผู้ตรวจเป็นหลัก
Lack of educational infrastructure
Lack of certification or accreditation process
ปัจจัยด้านเครื่องมือ
มีคุณภาพหลากหลายแปรตามเครื่องมือ

และ hyperechoic ลักษณะภายในคลื่นเสียงสะท้อน (echotexture or internal echo pattern) ระดับของ anisotropy ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อภาพของโครงสร้างมีลักษณะมืดอันเนื่องมาจากคลื่นเสียงไม่ได้ตั้งฉากกับโครงสร้าง ความสามารถในการรับแรงกด (compressibility) และการปรากฏของการไหลเวียนของเลือด เมื่อตรวจด้วย doppler รายละเอียดของ tissue echogenicity ดังแสดงในตารางที่ 3⁽³⁾

ภาพคลื่นเสียงสะท้อน (echogenicity)

Echogenicity ของเนื้อเยื่อแบ่งเป็น hyperechoic, hypoechoic, anechoic และ isoechoic โครงสร้างที่มีลักษณะของ hyperechoic นั้นจะมีสี

สว่างหรือขาวกว่าปกติเมื่อเปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อที่อยู่รอบ โครงสร้างที่มีลักษณะของ hypoechoic นั้นจะมีสีมืดหรือดำกว่าปกติเมื่อเปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อที่อยู่รอบ โครงสร้างที่มีลักษณะของ anechoic นั้นจะไม่ปรากฏเงาสะท้อนและมีสีดำ โครงสร้างที่มีลักษณะของ isoechoic นั้นจะมีสีสว่างเท่าเทียมกับโครงสร้างที่อยู่รอบๆ echotexture ของเนื้อเยื่อเป็นรูปแบบของเงาสะท้อนภายใน มีลักษณะแตกต่างกันเมื่อมองทาง transverse หรือ longitudinal ดังนี้

เส้นเอ็น (tendon) มีลักษณะที่เรียกว่า fibrillar เมื่อมองทาง longitudinal และมีลักษณะที่เรียกว่า broom end เมื่อมองทาง transverse⁽⁴⁻⁶⁾ รูปแบบเงาสะท้อนดังกล่าวเกิดจากใยคอลลาเจนที่อยู่ในเส้นเอ็นซึ่งมี ground substance ที่มีลักษณะ hypoechoic แทรกอยู่⁽⁴⁻⁶⁾ เยื่อหุ้ม tendon หรือ synovial sheaths ที่หุ้มอยู่รอบ tendon นั้นจะถูกเห็นผ่านหัว transducer ที่มีความถี่มากกว่า 10 MHz โดยเห็นเป็นลักษณะชั้น hyperechoic ที่ห่อหุ้มเส้นเอ็น ดังรูปที่ 2⁽³⁾

กระดูก (bone) ภาพคลื่นเสียงสะท้อนของกระดูกแตกต่างจากโครงสร้างอื่นอย่างชัดเจนตรงที่ภาพคลื่นเสียงสะท้อนของกระดูกเป็นขอบเส้นตรงที่มีลักษณะ hyperechoic ขอบเส้นตรงมีความเรียบและ

ตารางที่ 3. แสดงภาพคลื่นเสียงสะท้อนที่ปกติของเนื้อเยื่อ

เนื้อเยื่อ	Echogenicity	Echotexture appearance		โอกาสที่เกิด anisotropy	คุณลักษณะ compressibility
		Transverse	Longitudinal		
Tendon	Hyperechoic	Broom end	Fibrillar	สูง	ไม่มี
Ligament	Hyperechoic	Broom end	Fibrillar	ปานกลาง	ไม่มี
Nerve	Mixed echogenicity	Honey comb	Fascicular	น้อย	ไม่มี
Muscle	Mixed echogenicity	Starry night	Pennate (feather like)	น้อย	ไม่มี
Vessel	Hypoechoic or anechoic	ไม่มี	ไม่มี	น้อย	มี*

* สามารถตรวจพบ doppler flow ได้



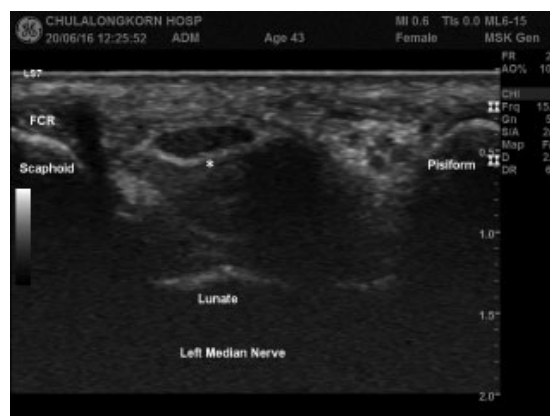
รูปที่ 2. แสดงลักษณะภาพคลื่นเสียงสะท้อนที่ปกติของเอ็น long head of biceps brachii ที่ปกติ รูปซ้าย: transverse view รูปขวา: longitudinal view
*เอ็น
F: fat, B: bone เกิด posterior acoustic shadowing เมื่อสัญญาณคลื่นเสียงกระทบบริเวณ cortex ของ bone

เห็นได้อย่างชัดเจน⁽⁷⁻⁹⁾ ลักษณะ hyperechoic ของกระดูกเกิดจาก reflectivity ของ acoustic interface ที่สูง การที่คลื่นเสียงสะท้อนถูกสะท้อนกลับเกือบทั้งหมดนั้นทำให้เกิดภาพที่มีลักษณะเกือบมืดในบริเวณที่ใกล้เคียงกับการ interface เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า posterior acoustic shadowing ดังรูปที่ 2 ผลที่เกิดตามมา คือ การตรวจโครงสร้างต่างๆ ด้วยคลื่นเสียงสะท้อนนั้นจะประเมินได้เฉพาะโครงสร้างที่อยู่เหนือต่อกระดูกสำหรับข้อต่อการตรวจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนที่มีความถี่สูง (>10 MHz) นั้นสามารถระบุโครงสร้างของกระดูกที่เป็นองค์ประกอบเยื่อหุ้มข้อ (joint capsule) ที่มีลักษณะ hyperechoic และน้ำในข้อต่อ (intraarticular fluid) ที่มีลักษณะ anechoic ขณะที่ synovium ที่ปกติไม่สามารถเห็นได้จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อน^(7,10-12)

เส้นประสาท (nerve) มีลักษณะที่เรียกว่า fascicular เมื่อมองทาง longitudinal และ honey comb เมื่อมองทาง transverse ลักษณะดังกล่าวเกิดจากลักษณะ hypoechoic ของ nerve

fascicles ที่ห่อหุ้มด้วยโครงสร้าง external และ interfascicular epineurium ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) ซึ่งมีลักษณะ hyperechoic เส้นประสาทให้ภาพคลื่นเสียงสะท้อนดีที่สุดเมื่อมองทาง transverse ดังรูปที่ 3^(4,13,14)

เอ็นระหว่างข้อต่อ (ligaments) ให้ภาพคลื่นเสียงสะท้อนที่คล้ายคลึงกับเส้นเอ็นแต่มีความ



รูปที่ 3. แสดง * คือ ตำแหน่งภาพ median nerve (transverse view) มีลักษณะเป็น honey comb appearance

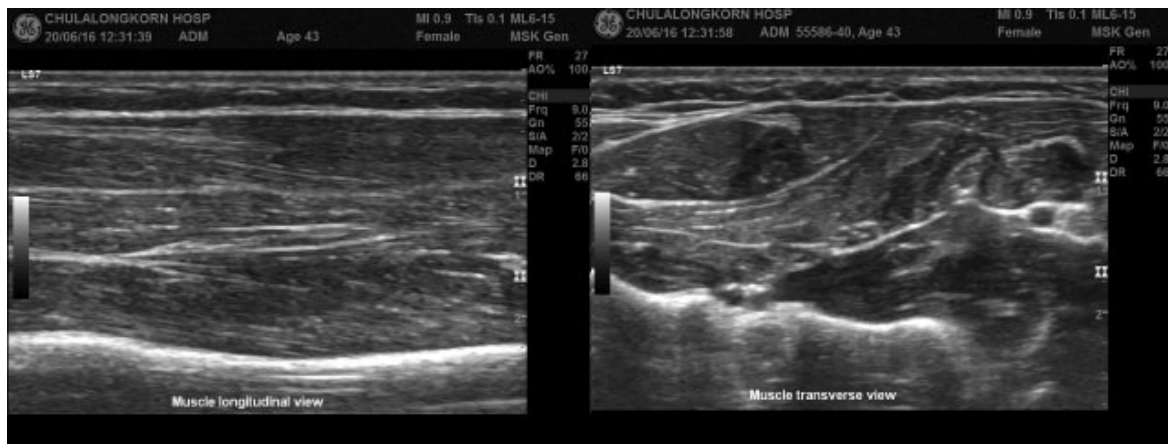
แน่นที่น้อยกว่าและเส้นใยคอลลาเจนมีรูปแบบที่มีการกระจายตัวในหลายทิศทางมากกว่าซึ่งสอดคล้องกับคุณสมบัติการรับแรง ความแตกต่างอีกประการหนึ่งระหว่างเอ็นระหว่างข้อต่อกับเส้นเอ็น คือ โครงสร้างที่ยึดระหว่างกระดูก การตรวจแบบ dynamics ในระหว่างการตรวจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนสามารถแยกแยะภาวะการฉีกขาดของเอ็นระหว่างข้อต่อแบบ high-grade partial tear และภาวะการฉีกขาดของเอ็นระหว่างข้อต่อแบบสมบูรณ์ รวมถึงการประเมินความมั่นคงของข้อต่อ⁽¹⁵⁾

กล้ามเนื้อ (muscles) ภาพคลื่นเสียงสะท้อนของกล้ามเนื้อมีลักษณะปนกันระหว่าง hypoechogenicity และ hyperechogenicity ซึ่งมาจากโครงสร้างของ muscle fascicles ที่มีลักษณะ hypoechoic ซึ่งอยู่ภายใน perimysium และ epimysium ที่มีลักษณะของ hyperechoic เมื่อมองทางด้าน longitudinal จะพบลักษณะภาพคลื่นเสียงสะท้อนที่เหมือนขนนก (feather) เมื่อมองทางด้าน transverse จะพบลักษณะภาพคลื่นเสียงสะท้อนที่เหมือนท้องฟ้าตอนกลางคืนที่มีดาว (starry night) ดังรูปที่ 4^(13,16)

หลอดเลือด (vessels) ภาพคลื่นเสียงสะท้อนของหลอดเลือดแดง (arteries) และหลอดเลือดดำ (veins) มีลักษณะ hypoechoic หรือ anechoic tubular ซึ่งมีคุณลักษณะ compressibility โดยหลอดเลือดแดงมีลักษณะและพบลักษณะ blood flow ผ่านการตรวจ doppler

ภาพ anisotropy

เอ็น supraspinatus ส่วนปลาย (distal) นั้นมีลักษณะโค้ง ดังนั้นมีความจำเป็นที่ต้องวาง ultrasound transducer ในแนวเฉียงเพื่อให้แนวคลื่นเสียงตั้งฉากกับโครงสร้างมากที่สุด ภาพ anisotropy เกิดได้ทั้งในกรณี longitudinal และ transverse view แต่มักเกิดกับภาพในแนว longitudinal view มากกว่าดังรูปที่ 5 ดังนั้นการเคลื่อน ultrasound transducer แบบทำมุมไปตามแนวยาวของ tendons ที่ตรวจจะช่วยแก้ไข anisotropy ได้ ลักษณะ anisotropy มีประโยชน์ในการแยกโครงสร้าง hyperechoic ของ tendons/ligaments ออกจาก hyperechoic soft tissues ที่อยู่ใกล้กัน การวาง transducer แบบทำมุมเฉียงกับ



รูปที่ 4. แสดงลักษณะภาพคลื่นเสียงสะท้อนที่ปกติของกล้ามเนื้อซ้าย (longitudinal view) เรียก feather pattern และขวา (transverse view) เรียก starry night



รูปที่ 5. แสดงภาพ anisotropy (ตำแหน่ง *) ที่เกิดในภาพเอ็น supraspinatus longitudinal view

แนวยาวของ tendons/ligaments จะสร้างภาพ hypoechoic ซึ่งทำให้แยกออกจากโครงสร้าง hyperechoic soft tissues ที่อยู่ใกล้กันซึ่งไม่เกิดลักษณะ anisotropy⁽¹⁰⁾ anisotropy ถือได้ว่าเป็น pitfall หลักของการตรวจด้วยคลื่นเสียงสะท้อน และนำไปสู่การแปลผล false positive^(8,9)

ภาพคลื่นเสียงสะท้อนในกล้ามเนื้อและเอ็นที่บาดเจ็บ (muscle and tendon injury)

การบาดเจ็บของกล้ามเนื้อและเอ็นสามารถแบ่งได้เป็นภาวะเฉียบพลันและภาวะเรื้อรัง สาเหตุของภาวะการบาดเจ็บเฉียบพลันมี ดังนี้ direct impact injury, stretch injury และ penetrating injury ภาวะ acute muscle injury แบ่งตามคลินิกได้ 3 ระดับ ดังนี้ ระดับ 1 ไม่พบภาวะ fiber disruption ระดับ 2 partial tear หรือ moderated fiber disruption ซึ่งมีผลต่อความแข็งแรง และระดับ 3 complete fiber disruption⁽¹⁷⁾ ภาพคลื่นเสียงสะท้อนของกล้ามเนื้อที่บอบช้ำและมีเลือดออกในระยะเฉียบพลัน มีลักษณะ hyperechoic ขณะที่ลักษณะของ partial fiber disruption เป็นการบ่งชี้ถึงภาวะ partial-

thickness tear⁽¹⁸⁾ และลักษณะของ complete fiber disruption เป็นการบ่งชี้ถึงภาวะ full-thickness tear ลักษณะเด่นประการหนึ่งของ full-thickness tear คือ muscle หรือ tendon retraction ซึ่งเห็นอย่างชัดเจนเมื่อมีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อแบบ active contraction หรือ passive movement เมื่อเวลาผ่านไป hematoma จะมีลักษณะ hypoechoic มากขึ้น ดังนั้นภาพคลื่นเสียงสะท้อนมีลักษณะปะปนกันระหว่าง hypoechoic และ hyperechoic เมื่อก้อนเลือดที่อยู่ในชั้นเนื้อเยื่อมีการสลายตัวจะเห็น hematoma มีขนาดเล็กลงและเริ่มมีเงาคลื่นเสียงสะท้อนปรากฏขึ้นโดยเริ่มจากขอบนอกของก้อนเลือด นอกจากนี้ยังพบ seroma หลงเหลืออยู่โดยภาพคลื่นเสียงมีลักษณะ anechoic

การบาดเจ็บเรื้อรังของเอ็นมักเกิดจากการใช้งานมากเกินไป (overuse) และมักเรียกภาวะนี้ว่า tendinosis มากกว่าที่จะเรียกว่า tendinitis ภาพคลื่นเสียงสะท้อนของภาวะ tendinosis มักพบเอ็นที่บาดเจ็บมีลักษณะของ hypoechoic swelling โดยที่ไม่มี tendon fiber disruption รวมถึงตรวจพบ

การเพิ่มขึ้นของการไหลเวียนโลหิตในเอ็น การตรวจพบการไหลเวียนโลหิตที่เพิ่มขึ้นไม่จำเป็นต้องสัมพันธ์กับการอักเสบเสมอไปเนื่องจากมีหลายสาเหตุที่สัมพันธ์กับภาวะการไหลเวียนโลหิตที่เพิ่มขึ้น (hyperemia) เช่น การไหลเวียนโลหิตที่เพิ่มขึ้นในตำแหน่งของเอ็นร้อยหวายเป็นผลของภาวะ neovascularity และมักมีอาการปวดร่วมด้วย ภาวะ tendinosis อาจพัฒนากลายเป็นภาวะ partial-thickness tear และ full-thickness tear การบาดเจ็บเรื้อรังของเอ็นและกล้ามเนื้อทำให้เกิดการฉีกขาดตามมานั้นสามารถก่อให้เกิดกล้ามเนื้อลีบได้ โดยกล้ามเนื้อที่ลีบมีลักษณะของ hyperechoic ร่วมกับการลดขนาดลง⁽¹⁾

MSK USG กับการใช้ในทางเวชปฏิบัติด้าน เวชศาสตร์ฟื้นฟู

ด้านการวินิจฉัยและการวางแผนการรักษา

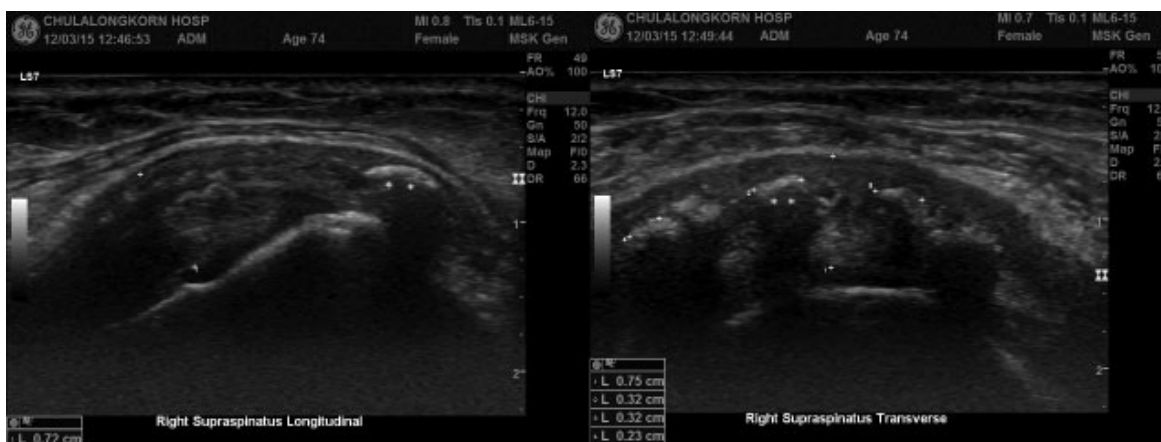
ตำแหน่งที่มักถูกส่งตรวจสามลำดับเรียงตามลำดับ คือ ข้อไหล่ ข้อเท้า/ฝ่าเท้า และข้อเข่า

ข้อไหล่ เป็นตำแหน่งที่ถูกส่งตรวจมากที่สุด ตรวจหากสงสัยว่าเอ็น long head of biceps brachii

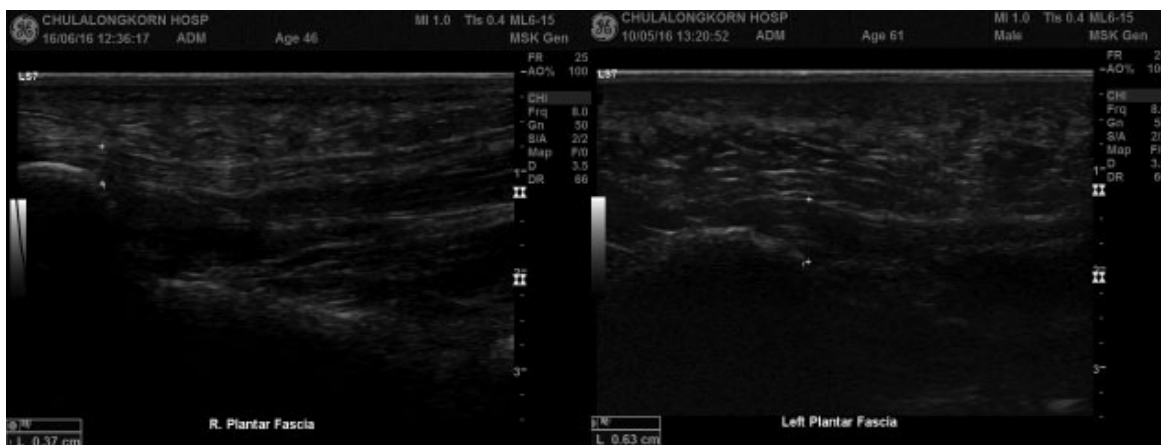
tendon และเอ็นกลุ่ม rotator cuff เกิดมีการอักเสบเฉียบพลัน เรื้อรัง มีหินปูนหรือมีการฉีกขาด ซึ่งหากพบภาวะ complete tear ของ rotator cuff การตัดสินใจส่งปรึกษารังสีแพทย์ด้วยการส่งตรวจ MRI ต่อเพื่อประเมินระดับความรุนแรงจะช่วยให้การส่งปรึกษาศัลยแพทย์กระดูกและข้อต่อขณะที่หากพบภาวะ partial tear หรือ full thickness tear ของ rotator cuff การตรวจติดตามต่อด้วยคลื่นเสียงสะท้อนร่วมกับการให้การรักษาแบบไม่ผ่าตัดก่อนจะถือเป็นทางเลือกหนึ่ง ในกรณีตรวจพบภาวะหินปูนในเอ็น rotator cuff การระบุตำแหน่งของหินปูนด้วยคลื่นเสียงสะท้อนเพื่อรับการรักษาต่อด้วย extracorporeal shockwave therapy (ESWT) จะให้ประโยชน์มากในการบรรเทาอาการปวด ตำแหน่ง labrum เป็นตำแหน่งที่มีข้อจำกัดสำหรับการตรวจด้วย MSK USG ดังนั้นหากผู้ป่วยให้ประวัติภาวะข้อไหล่ไม่มั่นคงและตรวจร่างกายที่ให้ข้อมูลสงสัยถึงพยาธิสภาพเกี่ยวกับ superior labrum extending from anterior to posterior (SLAP) หรือ Bankart lesion การส่งตรวจด้วย MRI จะเป็นการส่งตรวจที่เหมาะสมมากกว่า MSK



รูปที่ 6. แสดงเอ็น supraspinatus ที่มีพยาธิสภาพทั้งสองข้าง รูปซ้าย: เอ็น supraspinatus มีภาวะ tendinosis และ partial thickness tear รูปขวา: ขณะที่เอ็น supraspinatus มีภาวะ complete tear ซึ่งไม่พบชั้นของ supraspinatus tendon เลย



รูปที่ 7. แสดงเอ็น supraspinatus ที่ถูกตรวจพบ calcification ทั้ง longitudinal view และ transverse view
 **แสดงตำแหน่ง end-stage calcification และพบลักษณะ ซึ่งพบ posterior acoustic shadowing เกิดขึ้นเมื่อคลื่นเสียงกระทบบริเวณ calcification



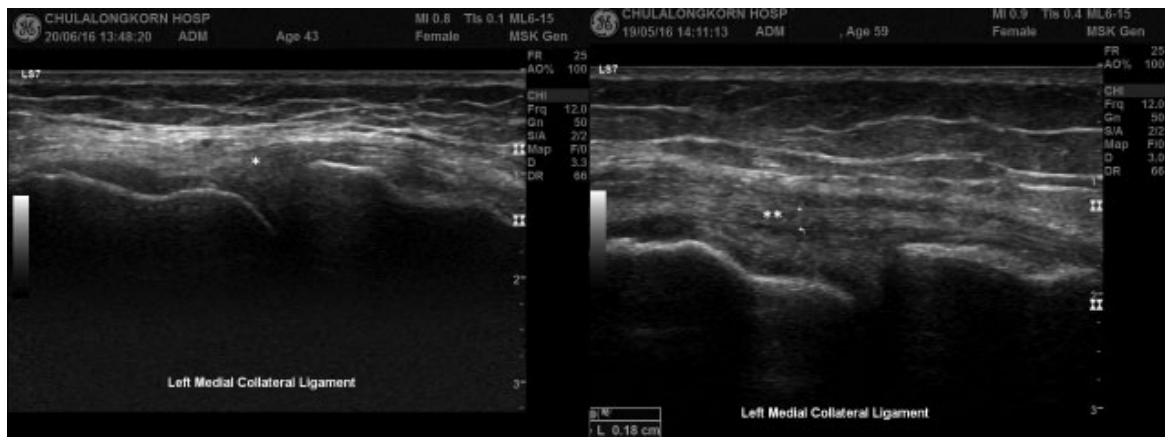
รูปที่ 8. แสดงภาพ plantar fascia รูปซ้าย: ปกติ รูปขวา: แสดง plantar fasciitis

USG ขณะที่ทำเป็น shoulder impingement syndrome หรือ bicipital tendinitis การฉีดยาแบบ USK-guided injection เพิ่มจะช่วยความแม่นยำในการฉีด

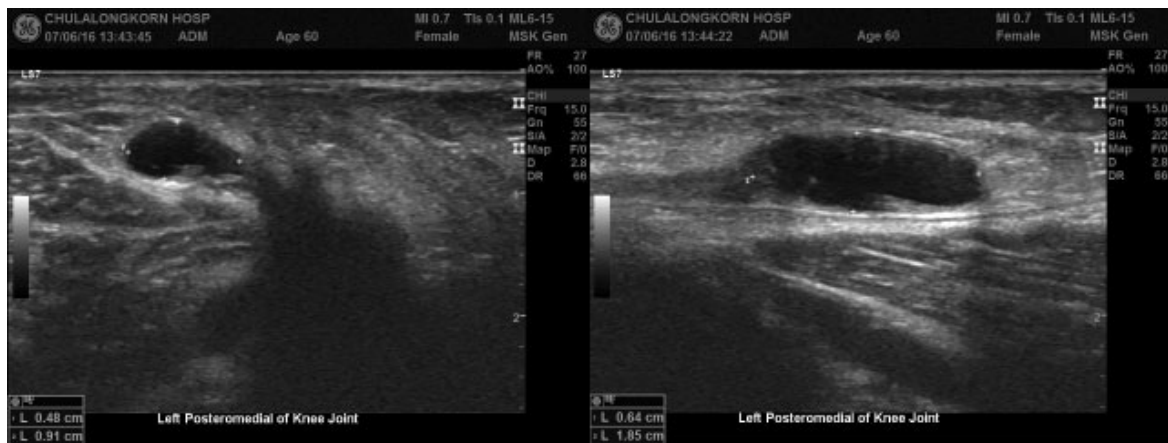
ข้อเท้าและฝ่าเท้า เป็นตำแหน่งที่ถูกส่งตรวจมากเป็นลำดับที่สอง เนื่องจากพบพยาธิสภาพเกี่ยวข้องกับ plantar fascia, ligament ใน ankle รวมถึง achilles tendon การทราบถึงพยาธิสภาพด้าน ligament tear, thickness ของ plantar fascia,

heel pad thickness, calcific ของ achilles tendon และ plantar fibroma จะช่วยในการวางแผนการรักษาที่ถูกต้อง

ข้อเข่า เป็นตำแหน่งที่ถูกส่งตรวจมากเป็นลำดับที่สาม เนื่องจาก MSK USG สามารถช่วยบอกพยาธิสภาพเกี่ยวกับ joint effusion, ligament รอบข้อเข่า รวมถึง Baker cyst MSK USG มีข้อจำกัดในการตรวจ anterior cruciate ligament, posterior cruciate ligament, meniscus ได้เพียง



รูปที่ 9. แสดง left medial collateral ligament tendinosis แสดงถึง superficial layer ของ medial collateral ligament รูปซ้าย: ปกติ รูปขวา: พบลักษณะ heterogenous echogenicity



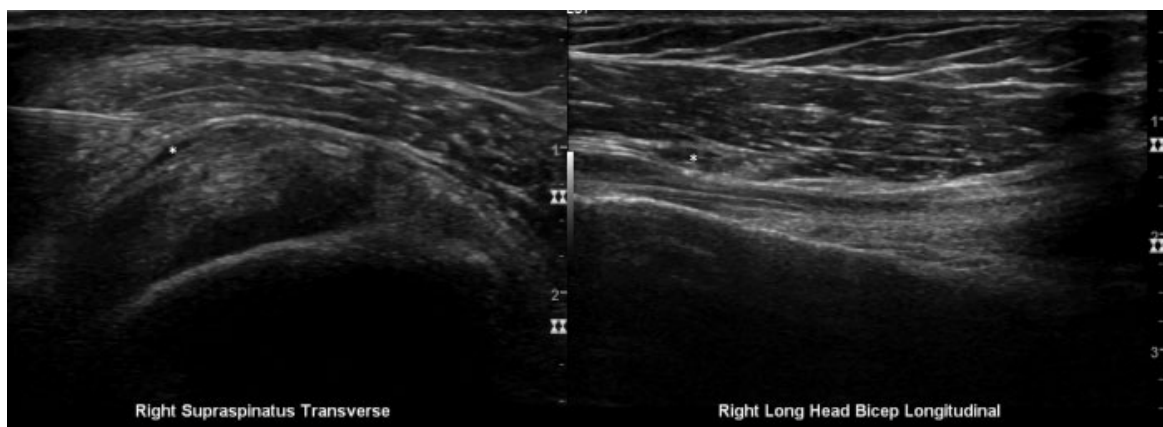
รูปที่ 10. แสดง Baker cyst ที่ตรวจพบได้ทาง posteromedial of knee joint รูปขวา: transverse view รูปซ้าย: longitudinal view

บางส่วนและไม่สามารถประเมิน patellar cartilage ได้ ดังนั้นหากการตรวจร่างกายสงสัยพยาธิสภาพตรง meniscus หรือ patellar cartilage ควรส่งตรวจเพิ่มเติมด้วย MRI

ด้านการกำหัตถการ

MSK USG ช่วยในการกำหนดทิศทางการทำหัตถการและเพิ่มความแม่นยำในการฉีดยาเข้าที่

ตำแหน่งข้อต่างๆ อย่างไรก็ตามก็ตามมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง USG-guided technique กับวิธี palpated technique หรือ blinded technique พบบางการศึกษาสนับสนุนว่าการใช้ USG-guided technique เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ขณะที่บางการศึกษาไม่พบความแตกต่างในด้านผลลัพธ์^(11,19-21)



รูปที่ 11. แสดง USG-guided injection subdeltoid (subacromial bursa) รูปขวา: แสดง long head of biceps brachii รูปซ้าย: แสดงตำแหน่งของยาที่ฉีด

บทสรุป

MSK USG มีประโยชน์ในการเพิ่มศักยภาพของแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟูการดูแลผู้ป่วยกลุ่มภาวะปวดทางระบบเอ็น กล้ามเนื้อ และข้อต่อ (musculoskeletal pain) สำหรับการวินิจฉัยและการวางแผนการรักษา แพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟูมีบทบาทในการใช้ MSK USG ด้านการตรวจคัดกรอง (screening) หาความผิดปกติและเพื่อพิจารณาส่งปรึกษารังสีแพทย์สำหรับการตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติมต่อตามความเหมาะสม และสำหรับการทำหัตถการ ผู้เขียนมีความเห็นส่วนตัวว่าการนำ MSK USG มาช่วยในการกำหนดทิศทางการทำหัตถการ

เป็นการเพิ่มคุณภาพในการรักษาและมักพบว่าผู้ป่วยมีความสบายใจเพิ่มขึ้นหากหัตถการนั้นเป็นการฉีดเอ็นด้วยยากลุ่มสเตียรอยด์นั้นเนื่องจากการใช้ MSK USG นั้นสามารถป้องกันการฉีดยาเข้าตรงที่เอ็น อย่างไรก็ตามการนำ MSK USG มาใช้ในเวชปฏิบัติ นั้นแม้ว่าค่าใช้จ่ายจะต่ำกว่าการส่งตรวจ MRI หรือ CT หลายเท่า แต่ควรพิจารณาเลือกใช้ในกรณีที่เห็นว่าการตรวจนั้นก่อให้เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยอย่างแท้จริงและพิจารณาใช้โดยคำนึงถึงค่าใช้จ่ายของ MSK USG ประกอบรวมกันเพื่อเป็นการนำเครื่องมือแพทย์มาใช้ตรวจหรือทำหัตถการอย่างสมเหตุผล

เอกสารอ้างอิง

1. Jacobson JA. Fundamentals of Musculoskeletal Ultrasound. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013.
2. Jay Smith M, Jonathan T. Finnoff, DO. Diagnostic and Interventional Musculoskeletal Ultrasound: Part 1. Fundamentals. PM&R 2009;1:64-75.
3. Jay Smith M, Jonathan T. Finnoff, DO. Diagnostic and Interventional Musculoskeletal Ultrasound Part 2. Clinical Applications. PM&R 2009;1:16.
4. Martinoli C BS, Derchi L. Tendon and nerve sonography. Radiol Clin North Am 1999;37:691-711.
5. Ellis J TJ, Scott P. Ultrasound of tendons. Imaging 2002(14):223-8.

6. Adler R FK. The complementary roles of MR imaging and ultrasound of tendons. *Radiol Clin N Am* 2005; 43:771-807.
7. de Miguel Mendieta E IT, Jaeger J. Clinical and ultrasonographic findings related to knee pain in osteoarthritis. *Osteoarth Cartil* 2006;14:540-4.
8. Medicine AlfUi. AIUM technical bulletin. Transducer manipulation. *J Ultrasound Med* 1999;18:169-75.
9. Connolly D BL, McNally E. The use of beam angulation to overcome anisotropy when viewing human tendon with high frequency linear array ultrasound. *Br J Radiol* 2001;74:183-5.
10. Hoving J BR, Hall S, et al. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in 174 Smith and Finnoff MUSCULOSKELETAL ULTRASOUND: PART 2 patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:663-75.
11. Raza K LC, Pilling D, et al. Ultrasound guidance allows accurate needle placement and aspiration from small joints in patients with early inflammatory arthritis. *Rheumatology* 2003;42:976-9.
12. O'Conner P GA. Ultrasound imaging of joint disease. *Imaging* 2002;2002(14):188-201.
13. F W. Imaging nerve and muscle with ultrasound. *Adv Clin Neurophysiol* 2004;57:243-54.
14. Ellis J ME, Scott P. Ultrasound of peripheral nerves. *Imaging* 2002;14:217-22.
15. Khoury V CE, Bureau N. Musculoskeletal sonography: a dynamic tool for usual and unusual disorders. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:W63-W73.
16. Campbell S AR, Sofka C. Ultrasound of muscle abnormalities. *Ultrasound Q* 2005;21:87-94.
17. Speer KP, Lohnes J, Garrett WE Jr. Radiographic imaging of muscle strain injury. *Am J Sports Med* 1993;21(1): 89-95;discussion 6.
18. Lee JC, Healy J. Sonography of lower limb muscle injury. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(2):341-51.
19. Wu T, Song HX, Dong Y, Li JH. Ultrasound-guided versus blind subacromial-subdeltoid bursa injection in adults with shoulder pain: A systematic review and meta-analysis. *Sem Arthr Rheumat* 2015;45(3):374-8.
20. Cole BF, Peters KS, Hackett L, Murrell GA. Ultrasound-guided versus blind subacromial corticosteroid injections for subacromial impingement syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *Am J Sports Med* 2016;44(3): 702-7.
21. Haghghat S, Taheri P, Banimehdi M, Taghavi A. Effectiveness of blind & ultrasound guided corticosteroid injection in impingement syndrome. *Global J Health Sci* 2016;8(7):53012.

Diabetic foot infection and ulcer: preservation versus amputation

กวี ภัทราดุลย์

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Diabetic foot ulcers (DFUs) เป็นผลข้างเคียงที่รุนแรงและพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน โดยพบว่าในประเทศไทยมีอัตราการถูกตัดขาที่ร้อยละ 25 และอัตราการเสียชีวิตที่ร้อยละ 20 สาเหตุของการเกิด DFUs นั้น พบว่าเกิดจากหลากหลายสาเหตุประกอบกัน ได้แก่ peripheral neuropathy, peripheral vascular disease leading to inadequate blood flow ภาวะ foot deformity, delay wound healing การดูแลเท้าที่ไม่ถูกต้อง การใส่รองเท้าที่ไม่เหมาะสม เป็นต้น

ดังนั้นการดูแลรักษาผู้ป่วย DFUs แบบ multidisciplinary approach จะช่วยลดอุบัติการณ์ของการถูกตัดอวัยวะและการเสียชีวิตลงได้ โดยการ approach นี้จะประกอบไปด้วยหลายส่วน ได้แก่ การดูแลแผล การผ่าตัดทำความสะอาดแผล และปิดเนื้อเยื่อที่ขาดหาย การให้มีเลือดไปเลี้ยงอย่างเพียงพอ การควบคุมเกี่ยวกับภาวะเกลือแร่ในร่างกาย การมีภาวะโภชนาการที่ดี การใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม การเลือกใช้รองเท้า และการลงน้ำหนักที่ถูกต้อง

ในบทความนี้จะได้กล่าวถึงในส่วนของการผ่าตัด เพื่อที่จะพยายามเก็บอวัยวะให้ผู้ป่วย แทนการที่จะต้องตัดอวัยวะไป โดยแนวทางการดูแลผู้ป่วยในกลุ่มนี้ในแง่ของการผ่าตัดจะประกอบด้วย

1. Stage debridement
 - 1.1 Assess defect
 - 1.2 Goal: wound clean

1.3 Dressing

2. พิจารณา preservation vs amputation แนวทางการ preservation เราจะพิจารณาดำแหน่งของแผล (hindfoot, midfoot, forefoot) ขนาดของแผล ส่วนประกอบที่ได้รับผลกระทบ (skin, subcutaneous tissue, muscle, tendon, nerve, vessel, cartilage, bone)

ปกติแล้วการปิดแผล เรามักเริ่มจากวิธีที่ง่าย ไปจนวิธีที่ซับซ้อนมากขึ้น เริ่มตั้งแต่ direct closure, skin graft, local skin flap, distant flap จนถึง free flap

การปิด flap จะใช้ต่อเมื่อเราเย็บปิดไม่ได้ หรือปิดด้วย skin graft ไม่ได้ ได้แก่ มีการ expose tendon, cartilage, bone หรือ joint และการพิจารณาจะใช้วิธีปิดแผลแบบไหน เราดูจากตำแหน่งของ defect จะทำให้พิจารณาได้ง่ายขึ้น ดังนี้

1. Hindfoot and midfoot: อาจใช้วิธี calcaneotomy+closure, split or full thickness skin graft หรือ flap ชนิดต่างๆ ได้แก่ local rotation flap, reverse pedicle sural flap, flexor digitorum brevis muscle turnover flap, extensor digitorum brevis flap, abductor hallucis & abductor digiti minimi muscle flap, instep island flap, free

muscle or fasciocutaneous flap ทั้งนี้การเลือกใช้ก็ขึ้นกับลักษณะของ defect, vascular status, weight bearing or non-weight bearing area, infection เป็นต้น

2. Forefoot: การ coverage บริเวณนี้ค่อนข้างยากกว่า ถ้าปิด skin graft ได้ เราก็ใช้ skin graft หรือถ้า defect ไม่ใหญ่ เราอาจใช้ local flap แต่ถ้าแผลกว้าง defect ใหญ่ เราอาจพิจารณาทำ amputation เท่าที่จำเป็นเพื่อให้ defect เล็กลง หรืออาจต้องใช้วิธีที่ซับซ้อนเป็นลักษณะ free flap ไปเลย

โดยสรุปแล้ว การดูแลรักษา DFUs ควรให้การดูแลรักษาแบบ multidisciplinary approach ศัลยแพทย์ทั้งศัลยแพทย์หลอดเลือด และศัลยแพทย์กระดูก เป็นหนึ่งในทีมงานที่จะช่วยดูแลผู้ป่วยเพื่อให้บรรลุผลการรักษาที่ดี โดยขั้นตอนในการผ่าตัดก็จะประกอบไปด้วย การทำ stage debridement เพื่อ get rid infection และการ coverage defect ด้วยวิธีต่างๆ เพื่อที่จะช่วย preserve limb ของผู้ป่วย แต่ถ้าเราไม่สามารถกำจัดการติดเชื้อที่เกิดขึ้นได้ และขนาดแผลที่เกิดขึ้นอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วย ก็อาจต้องพิจารณา amputation เพื่อรักษาชีวิตของผู้ป่วยเช่นกัน (save life >save limb >save function)

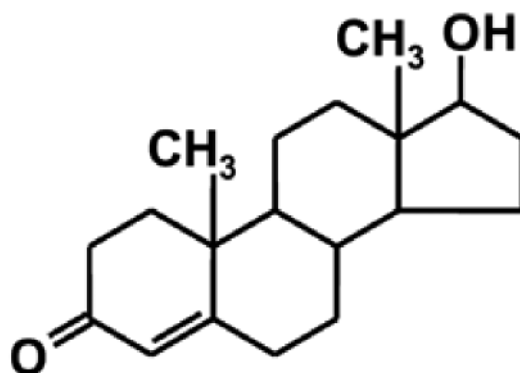
การให้ฮอร์โมนเพศชาย สำหรับผู้ชายสูงอายุ

ธิตี สันนิบุน

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ฮอร์โมนเพศชาย (androgens)

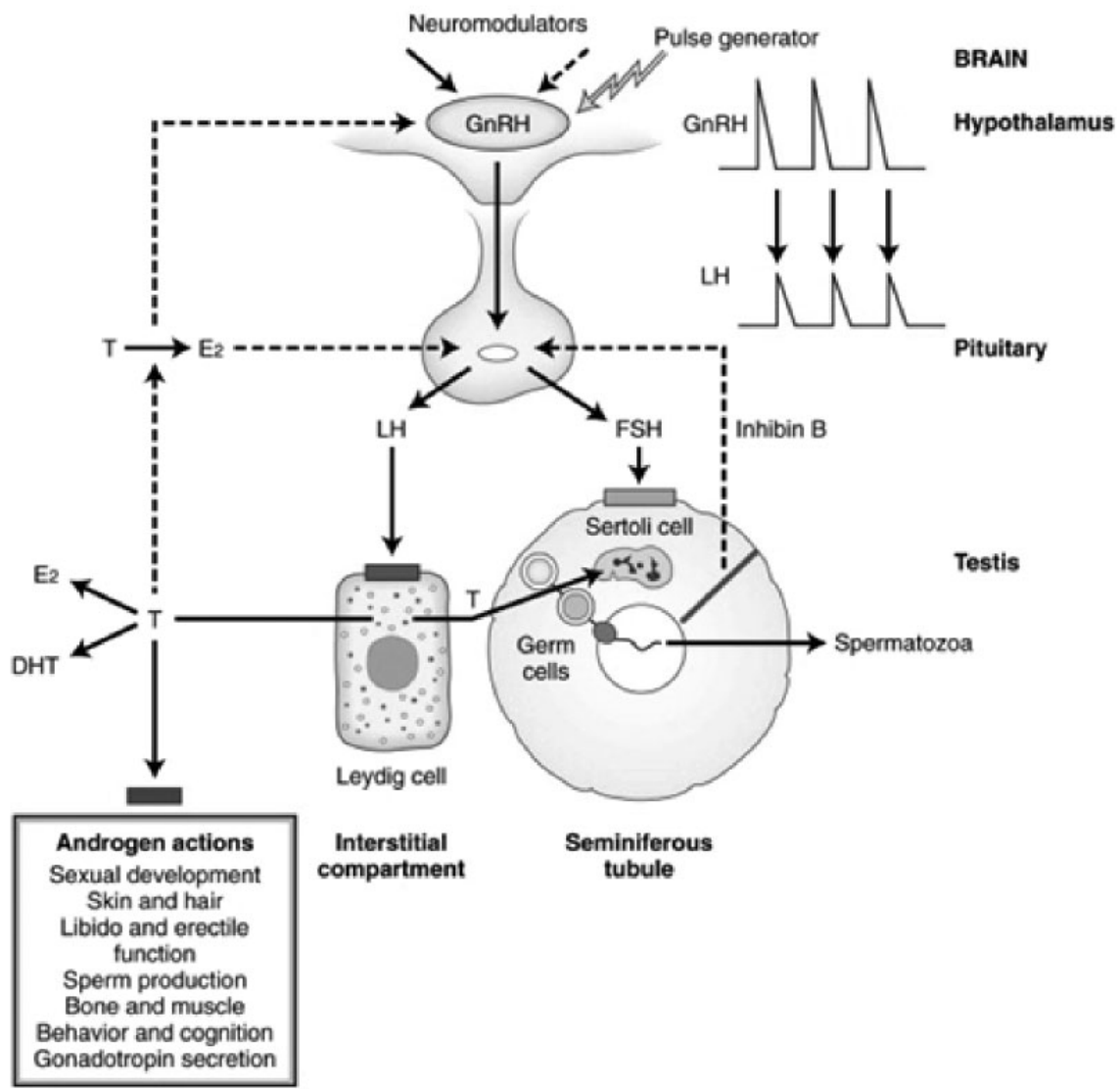
หมายถึง กลุ่มฮอร์โมนชนิด steroids ที่มีโครงสร้างของสาร carbon จำนวน 19 ตำแหน่ง (19-carbon steroid hormone) (รูปที่ 1) ทำหน้าที่หลักให้เกิดลักษณะของความเป็นเพศชาย (maleness) และมีคุณสมบัติเป็น anabolic hormone เนื่องจากควบคุมด้าน nitrogen retention และการเผาผลาญของสารอาหาร คาร์โบไฮเดรต (carbohydrate) และไขมัน (fat) ประกอบด้วย



รูปที่ 1. โครงสร้างของฮอร์โมน testosterone⁽¹⁾

ฮอร์โมน testosterone (T) สร้างจาก Leydig cell ของอัณฑะ (testis) อยู่ใต้การควบคุมของระบบ hypothalamic pituitary gonadal (HPG) axis ซึ่งประกอบด้วยสมองส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamus) หลั่งฮอร์โมน gonadotropin-releasing hormone (GnRH) ไปที่ต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary gland) เพื่อกระตุ้นการหลั่งของฮอร์โมน gonadotro-

pin ได้แก่ luteinizing hormone (LH) และ follicle stimulating hormone (FSH) โดยที่ฮอร์โมน LH จะควบคุมการสร้างฮอร์โมน T ขณะที่ฮอร์โมน FSH ควบคุมการทำงานของ sertoli cell ซึ่งทำหน้าที่ spermatogenesis และสารเช่น androgen-binding protein (ABP), mullerian inhibitory substance (MIS) และ inhibin เป็นต้น (รูปที่ 2)



รูปที่ 2. ระบบ hypothalamic pituitary gonadal (HPG) axis (คัดลอกจาก Williams Textbook of Endocrinology. twelveth edition)

ร่างกายจะเริ่มสร้างฮอร์โมน T ตั้งแต่อายุ 8 สัปดาห์ในครรภ์มารดา (gestation age) สูงสุดที่อายุ 11-14 สัปดาห์ในครรภ์มารดา และเริ่มลดลงช่วงหลังคลอด กลับมาสูงขึ้นอีกช่วงเข้าวัยรุ่น (puberty) และลดลงเมื่ออายุมากขึ้น (รูปที่ 3)

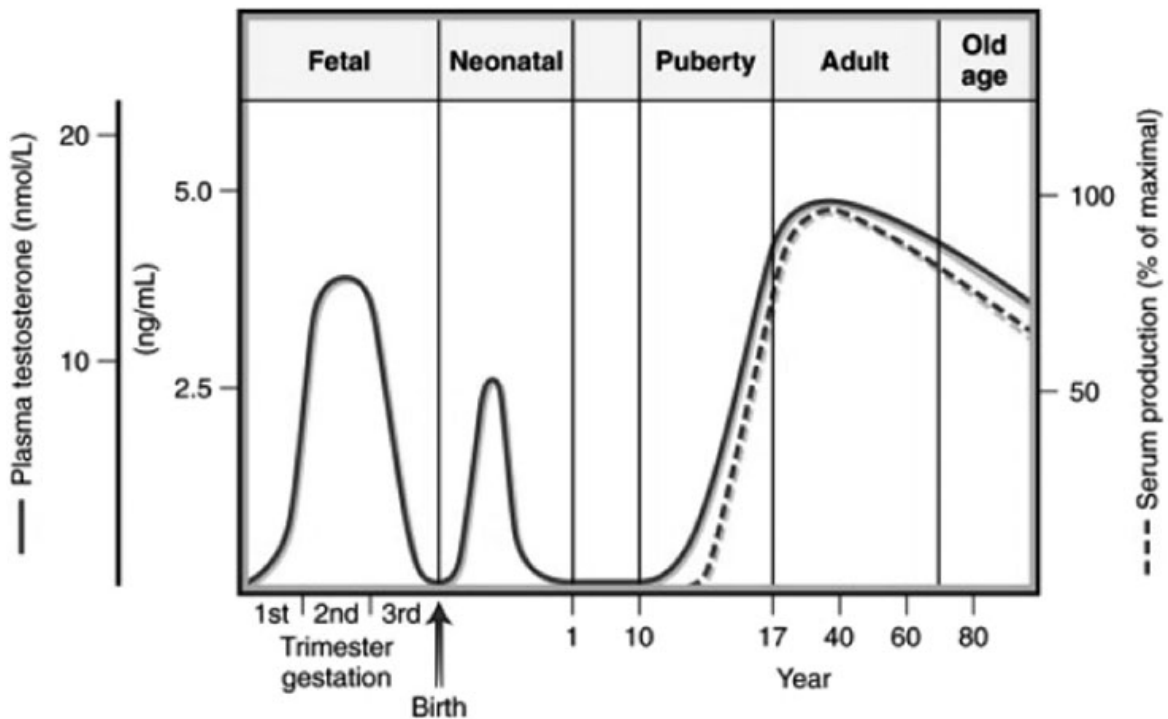
อัตราการสร้างฮอร์โมน T ประมาณวันละ 6-7 มก. ค่าปกติในเลือดอยู่ระหว่าง 300-1,000 นก./ดล. จะมีระดับสูงสุดช่วงเช้าและต่ำช่วงเย็น (circadian rhythm) โดยแตกต่างกันประมาณร้อยละ 30 ฤดูร้อนจะมีระดับฮอร์โมนสูงกว่าฤดูอื่นเล็กน้อย (seasonal variation) ฮอร์โมน T เมื่ออยู่ในเลือดจะจับกับ sex hormone binding globulin (SHBG) เป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 40-50) ส่วนที่เหลือจะจับกับ albumin และ cortisol binding globulin (CBG)

เหลือเป็นรูปอิสระ (free testosterone, FT) ประมาณร้อยละ 1-2 ซึ่งเป็นส่วนที่ออกฤทธิ์ (biologically active)⁽²⁾ โดยจับกับตัวรับคือ androgen receptor (AR) (รูปที่ 4)

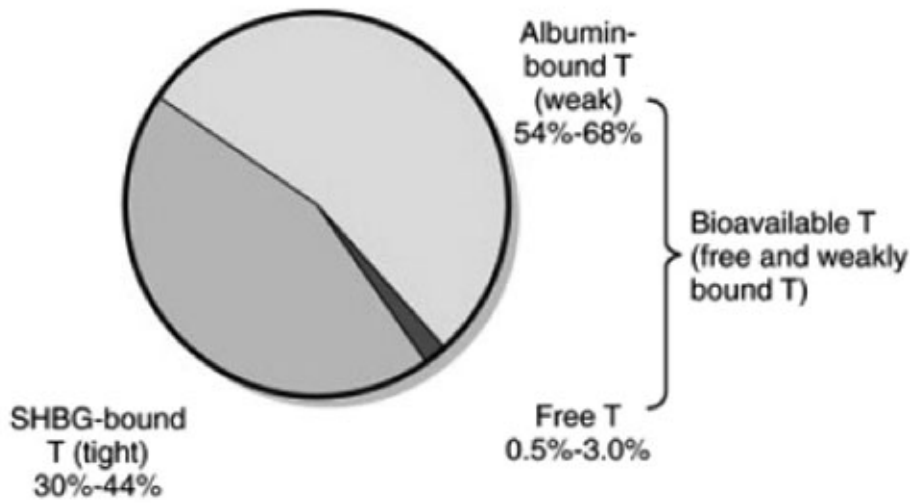
คำว่า bioavailable testosterone (bio T) หมายถึง ฮอร์โมนที่อยู่ในรูป FT รวมกับส่วนที่จับกับ albumin เนื่องจากฮอร์โมนที่จับกับโปรตีน albumin ค่อนข้างหลวมและสามารถหลุดเป็นรูป FT ได้ง่าย ซึ่งผู้เชี่ยวชาญบางท่านเชื่อว่าเป็นส่วนที่ออกฤทธิ์ได้นอกเหนือจากส่วน FT

ฮอร์โมน androgens ชนิดอื่นประกอบด้วย

1. ฮอร์โมน dihydrotestosterone (DHT) ส่วนใหญ่เปลี่ยนมาจากฮอร์โมน T ด้วยเอนไซม์ 5 α -



รูปที่ 3. การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมน testosterone ตามช่วงอายุ (คัดลอกจาก Williams Textbook of Endocrinology. Twelveth edition)



รูปที่ 4. ฮอริโมน testosterone และชนิดของโปรตีนที่จับในเลือด (คัดลอกจาก Williams Textbook of Endocrinology. Twelveth edition)

reductase ที่เนื้อเยื่อ (peripheral tissue) มีเพียงร้อยละ 20 ที่หลั่งมาจาก testis โดยตรง

2. ฮอริโมน androstenedione (A4) ส่วนใหญ่หลั่งจาก testis และ adrenal cortex มีปริมาณร้อยละ 15 ที่เปลี่ยนมาจาก DHEA และ T พบว่าฮอริโมนจะสูงสุดช่วงเช้า

3. ฮอริโมน dehydroepiandrosterone (DHEA) เปลี่ยนมาจาก DHEAS มีเพียงร้อยละ 10-20 ที่หลั่งจาก testis และ adrenal cortex ฮอริโมนจะสูงสุดช่วงเช้า

4. ฮอริโมน dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) เกือบทั้งหมดหลั่งจาก adrenal cortex เป็นฮอริโมนเพศชายที่มีปริมาณมากที่สุดในการแสเลือดแต่มีฤทธิ์น้อย ระดับคงที่ตลอดวัน

ฮอริโมน estrogen (E) ในผู้ชายส่วนใหญ่มาจากการเปลี่ยนของฮอริโมน T และ A4 ที่กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน ประมาณร้อยละ 20 เท่านั้นที่หลั่งจาก testis ทำหน้าที่ควบคุมการหลั่งฮอริโมน

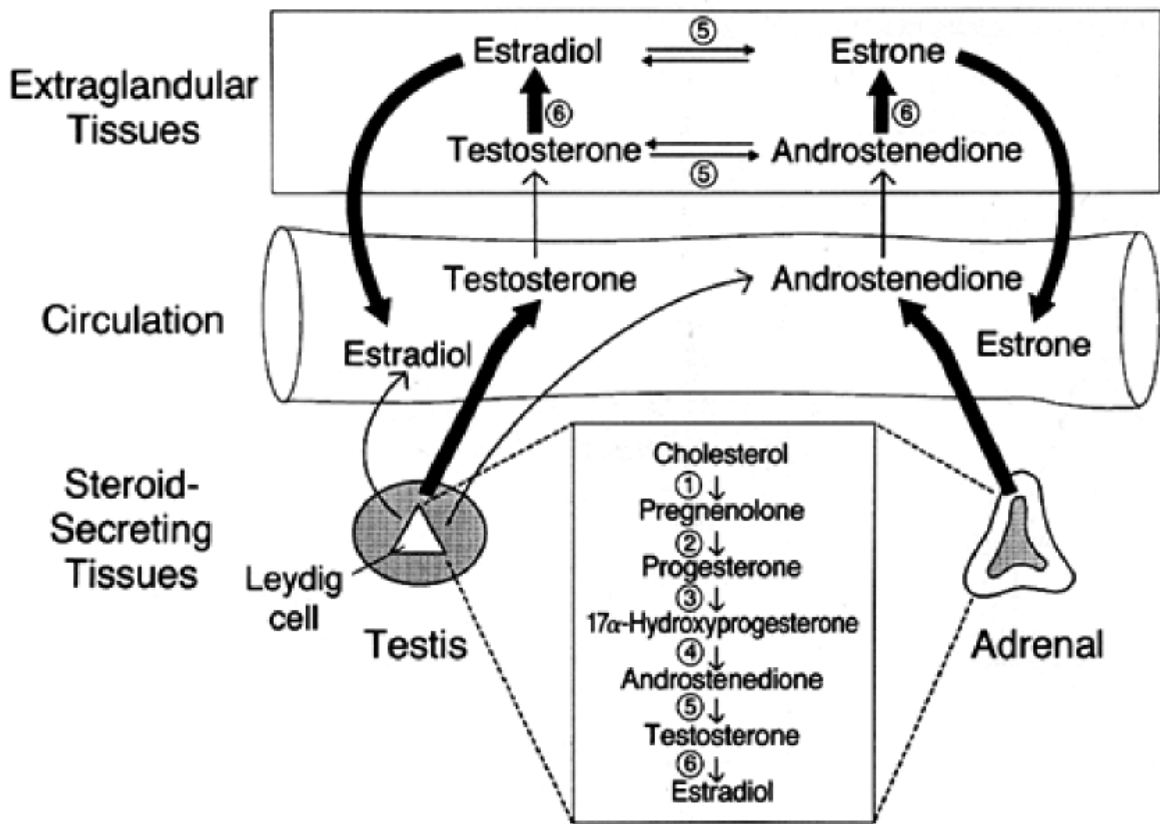
LH และการทำงานของ epiphyseal plate และกระดูก (รูปที่ 5)

การออกฤทธิ์ของฮอริโมน T

ขึ้นกับระดับของฮอริโมนในเลือด ปัจจัยอื่นที่มีบทบาทร่วมด้วย คือ

1. การเปลี่ยนแปลงของฮอริโมนที่อวัยวะเป้าหมาย เช่น ฮอริโมน A4, DHEA และ DHEAS ต้องเปลี่ยนเป็น ฮอริโมน T ก่อนออกฤทธิ์ และฮอริโมน T จะเปลี่ยนเป็นรูป active form คือ DHT โดยเอนไซม์ 5 α -reductase และฮอริโมน E โดยเอนไซม์ aromatase (aromatization) (รูปที่ 6) ดังนั้นปริมาณเอนไซม์ 5 α -reductase และ aromatase จึงเป็นปัจจัยกำหนดผลต่อของฮอริโมน androgens ต่อเนื้อเยื่อ

2. จำนวน androgen receptor (AR) ในแต่ละเนื้อเยื่อ รวมถึงประสิทธิภาพของตัวรับ AR ซึ่งประเมินจากจำนวน CAG triplet repeat ของ exon



รูปที่ 5. การสร้างฮอร์โมน androgens ของผู้ชาย⁽³⁾

หมายเหตุ เอนไซม์ในแต่ละขั้น 1: cytochrome P-450scc, 2: 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase และ Δ^5 , Δ^4 -isomerase, 3: cytochrome P-450c17 (17 α -hydroxylase), 4: cytochrome P-450c17 (17,20-lyase), 5: 17-ketosteroid reductase, 6: aromatase

ที่ 1 (polyglutamine tract polymorphism) ของ ยีน AR

หน้าที่ของฮอร์โมน T

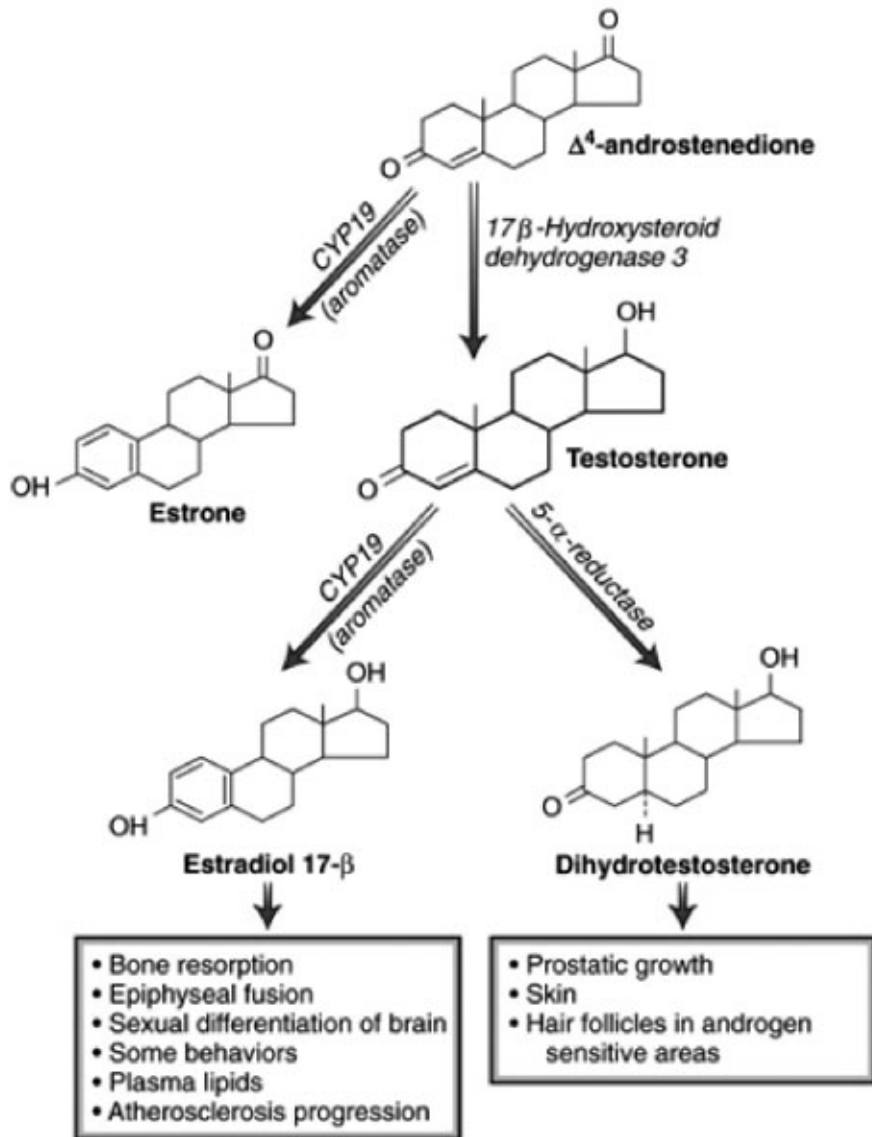
1. การพัฒนาการทางเพศของเพศชาย ตั้งแต่อายุประมาณ 6-12 สัปดาห์ในครรภ์มารดา ทำให้เกิดภาวะ male sexual differentiation การเจริญเติบโตของอวัยวะเพศชาย รวมถึงการเข้าสู่ภาวะ secondary sex characteristics ของวัยรุ่นและผู้ใหญ่
2. บทบาทสำคัญของขบวนการ spermatogenesis

3. การเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ และสติปัญญา ได้แก่ ความคิดริเริ่ม ความก้าวร้าว (aggressiveness) และความต้องการทางเพศ (libido)

4. การเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อ ฮอร์โมน T ทำหน้าที่สำคัญเกี่ยวกับ nitrogen retention ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ muscle strength และ volume

5. ผลต่อกระดูก ผ่านทางฮอร์โมน DHT และ E ทำให้มีการกระตุ้นการทำงานของ osteoblast และลดการทำงานของ osteoclast ทำให้ bone mineral density มากขึ้น

นอกจากนี้ยังมีผลต่อ sebaceous gland ทำให้



รูปที่ 6. การเปลี่ยนของ ฮอโมน testosterone ไปเป็น dihydrotestosterone และ estrogen (คัดลอกจาก Williams Textbook of Endocrinology. Twelveth edition)

มีการสร้างไขมันที่ผิวหนังมากขึ้น เกิดสิว ผลต่อการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis) โดยการกระตุ้นที่ไขกระดูก และไต เป็นต้น

ดังนั้นความผิดปกติทางคลินิกของการขาดฮอโมน T (low T)⁽⁴⁻⁹⁾ ประกอบด้วย (ตารางที่ 1)

1. ลักษณะความเป็นผู้ชายที่ลดลง (male

hypogonadism) ประเมินจากความต้องการทางเพศ (loss of libido) สมรรถภาพทางเพศ (erectile quality/frequency) ปริมาณขนตามร่างกาย กรณีที่เกิดในช่วงวัยรุ่นจะเกิดปัญหาการเข้าสู่วัยหนุ่มช้า (delayed puberty)

2. เป็นหมันหรือมีบุตรยาก (infertility)

3. การลดลงของมวลกระดูก (osteopenia/osteoporosis) ร่วมกับความแข็งแรงของกล้ามเนื้อที่ลดลงทำให้มีความเสี่ยงต่อการล้ม (fall) และกระดูกหัก ภาวะ low T ถือเป็นสาเหตุสำคัญของภาวะ male osteoporosis ถึงแม้จะไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของสองภาวะโดยตรง เชื่อว่าผู้ป่วยชายที่มีกระดูกหักของสะโพก (hip fracture) และกระดูกสันหลัง (vertebral fracture) ประมาณร้อยละ 50 และร้อยละ 20 น่าจะมีสาเหตุจากภาวะ low T

4. การเปลี่ยนแปลงของอารมณ์ ได้แก่ depressive mood, irritability และ poor concentration

5. ความจำและการทำงานของระบบประสาท พบว่าผู้ป่วยภาวะ low T จะมีความสามารถด้าน visual memory, verbal memory, visuospatial function และ visuomotor scanning ลดลง

6. รูปร่างจะมีลักษณะอ้วนแบบลงพุง ปริมาณไขมันตามร่างกายเพิ่มขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงต่อกลุ่มอาการ metabolic syndrome โรคเบาหวาน (type 2 diabetes mellitus, T2DM) และโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (cardiovascular disease, CVD) ระดับของฮอร์โมน T จะแปรผกผันกับการหนาตัวของผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ที่คอ (internal carotid artery thickness) รวมถึงปัจจัยเสี่ยงของ

การเกิดโรคหลอดเลือดตีบ ได้แก่ ระดับ cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) fibrinogen และ plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1)

7. ความผิดปกติของการนอน (sleep disturbance)

8. ประสิทธิภาพการทำงานและคุณภาพชีวิตที่ลดลง (quality of life, QoL) ได้แก่ diminished motivation, fatigue และ decreased energy เป็นต้น

ภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายของผู้สูงอายุ (andropause)

หมายถึง การเปลี่ยนแปลงด้านร่างกายและอารมณ์ เนื่องจากการลดลงของฮอร์โมนเพศชายที่เกิดในผู้ชายที่มีอายุมากขึ้น การใช้คำว่า andropause นั้น เพื่อเปรียบเทียบกับภาวะ menopause ของเพศหญิง แต่มีความแตกต่างกัน คือ ภาวะ menopause นั้นการทำงานของรังไข่จะหยุดทันทีจนมีภาวะ ovarian failure แต่ภาวะ andropause นี้ testis ยังสามารถทำงานได้แต่ค่อยลดลง

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายที่อายุมากกว่า 45 ปี อยู่ระหว่างร้อยละ 12-38 และจะพบค่าสูงขึ้นในคนอ้วน เบาหวานชนิดที่ 2 และอายุที่มากขึ้น^(4,8,9)

ตารางที่ 1. ความสัมพันธ์ของความผิดปกติของภาวะพร่องฮอร์โมนเพศชายและระดับฮอร์โมน testosterone (T)⁽⁷⁻⁹⁾

อาการทางคลินิก	ระดับของฮอร์โมน T (นาโนโมล/ล.)
ความต้องการทางเพศลดลง ความอ่อนเพลีย ไม่กระฉับกระเฉง	<12
ความผิดปกติทางอารมณ์ การนอนหลับ กลุ่มอาการเมตาบอลิก (metabolic syndrome) เช่น เบาหวาน อ้วนลงพุง	<10
สมรรถภาพทางเพศลดลง ร้อนวูบวาบ	<8

(ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. การศึกษาความชุกและอุบัติการณ์ของภาวะ low T ในกลุ่มผู้ป่วยชายสูงอายุ⁽⁸⁾

การศึกษา	กลุ่มประชากร	ผลการศึกษา	เกณฑ์การวินิจฉัย
European Male Aging Study	3,219 ราย อายุ 40-79 ปี (cross-sectional study)	1. ความชุกของภาวะ low T ทั้งหมดร้อยละ 2.1 2. จำแนกตามช่วงอายุพบว่าเพิ่มขึ้นจากช่วงอายุ 40-49 ปี ร้อยละ 0.1 ช่วงอายุ 50-59 ปี ร้อยละ 0.6 60-69 ปี ร้อยละ 3.2 และ 70-79 ปี ร้อยละ 5.1 3. พบความชุกเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่มีค่า BMI ที่สูงและมีโรคร่วม (co-existing illnesses)	TT <320 นก./دل. (11 นาโนโมล/ล.) และ FT <64 พิโค ก./มล. (220 พิโคโมล/ล.) วัดด้วยวิธี LCMS
The Baltimore Longitudinal Study of Aging	819 ราย อายุเฉลี่ย 53.8 ปี + 16 ปี ตั้งแต่ ค.ศ. 1961 ถึง 1995 (longitudinal study)	1. ฮอร์โมน T ลดลงอัตราคงที่ 3.2 นาโนก./دل. (-0.124 นาโนโมล/ล.) ต่อปี 2. อุบัติการณ์ของภาวะ low T ช่วงอายุ 50-59 ปี ร้อยละ 20 ช่วงอายุ 60-69 ปี ร้อยละ 30 และ 70-79 ปี ร้อยละ 50	TT <325 นาโนก./دل. วัดด้วยวิธี RIA
The Massachusetts Male Aging Study (MMAS)	1,667 ราย อายุ 40-70 ปี ค.ศ. 1987 ถึง 1989 (longitudinal study)	1. Crude prevalence ที่จุดเริ่มต้นร้อยละ 6.0 และช่วงติดตามร้อยละ 12.3 2. Crude incidence rate 12.3 ต่อ 1,000 รายต่อปี 3. TT ลดลงอัตราร้อยละ 10.1 ต่อ 10 ปี ขณะที่ FT ลดลงร้อยละ 23.8 ต่อ 10 ปี	TT <200 นาโนก./دل. หรือ TT 200-400 นาโนก./دل. และ FT <8.91 นาโนก./دل. วัดด้วยวิธี RIA
Boston Area Community Health Survey (BACH)	1,475 ราย อายุ 30-79 ปี 47±12.5 ปี	1. Crude prevalence ร้อยละ 5.6 2. ค่าความชุก เพิ่มขึ้นร้อยละ 3.1-7.0 กรณีที่อายุน้อยกว่า 70 ปี และร้อยละ 18.4 กรณีที่อายุมากกว่า 70 ปี 3. จำนวนตัวอย่างร้อยละ 24 พบว่ามี ค่า TT <300 นาโนก./دل. และร้อยละ 11 มีค่า FT <5 นาโนก./دل.	TT <300 นาโนก./دل. และ FT <5 นาโนก./دل.

พยาธิกำเนิด

ผู้ชายที่สูงอายุขึ้นจะมีระดับฮอร์โมน T ลดลง ซึ่งแตกต่างกันทั้งในด้านอัตราที่ลดลงและระดับต่ำสุด โดยเฉลี่ยฮอร์โมน T จะลดลงประมาณร้อยละ 1 ต่อปีตั้งแต่อายุ 30 ปีขึ้นไป แต่การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจไม่เห็นชัดเจนจากระดับฮอร์โมน T ในรูป total form เนื่องจากขณะที่ FT ลดลงนั้น ระดับของ SHBG จะสูงขึ้น กลไกของภาวะนี้เชื่อว่าเกิดจาก

1. การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนที่ควบคุม leydig cell ค่าเฉลี่ยของฮอร์โมน LH จะสูงขึ้นตามอายุ แต่ปริมาณ (amplitude) และความถี่ (frequency) ลดลง ซึ่งเมื่อทดสอบด้วยการกระตุ้นด้วยการฉีด gonadotropic-releasing hormone (GnRH) พบการตอบสนองปกติ ซึ่งอาจแปลว่ามี ความผิดปกติในส่วน hypothalamus

2. การเพิ่มขึ้นของ SHBG ซึ่งยังไม่ทราบกลไก ทำให้ระดับของ FT ลดลง ดังเช่น ผู้ชายอายุ 75 ปี จะมีระดับฮอร์โมน T ประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ชาย อายุ 25 ปี แต่ระดับของ FT และ bio T จะเหลือ ประมาณ 1 ใน 2 เท่านั้น

3. การสร้างฮอร์โมนเพศชายจาก adrenal

cortex ลดลง

4. ปริมาณของตัวรับ AR ของอวัยวะ ลดลง นอกจากนี้ฮอร์โมนอื่นที่เปลี่ยนแปลงเมื่ออายุสูงขึ้น และอาจเกี่ยวข้องกับภาวะ andropause ได้แก่ การลดลงของ growth hormone, melatonin, DHEA, DHEAS และระดับ leptin ที่สูงขึ้น ดังนั้นยังมีข้อถกเถียงว่า การเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศชายที่เกิดขึ้นนั้นเป็นสาเหตุของความผิดปกติที่พบ หรือเป็นผลลัพธ์จากความเสื่อมของร่างกาย

การวินิจฉัย

คำว่า ภาวะพร่องหรือขาดฮอร์โมนเพศชาย (male hypogonadism) หรือ low T หมายถึง กลุ่มอาการทางคลินิกที่เกิดจากฮอร์โมน T ที่ต่ำกว่าปกติ เกณฑ์การวินิจฉัยประกอบด้วย อาการและอาการแสดงร่วมกับระดับฮอร์โมน T ที่ต่ำ โดยเจาะตรวจช่วงเช้า (7.00-11.00 น.) อย่างน้อย 2 ครั้ง กรณีที่มีปัญหาในการแปลผล ควรเลือกใช้ค่าของ FT หรือ bio T มากกว่า total T (ตารางที่ 3)

กรณีที่ค่าฮอร์โมน T มากกว่า 350 นาโนก./ดล.

ตารางที่ 3. เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ male hypogonadism หรือ low testosterone (T)^(8,9)

สมาคมที่กำหนดเกณฑ์การวินิจฉัย	ระดับของฮอร์โมน T		
	นาโนโมล/ล.	นาโนก./ดล.	นาโนก./ดล.
EAA, ISA, ISSAM	<12 (mild)	<3.40	<340
EAU, ASA, ISSM	<8 (severe)	<2.31	<231
Endocrine society	<10.4	<3.00	<300
AACE	<7	<2.00	<200

EAA: European Academy of Andrology, ISA: International Society of Andrology, ISSAM: International Society for the Study of the Aging Male, EAU: European Association of Urology, ASA: American Society of Andrology, ISSM: International of Sexual Medicine, AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

สามารถตัดภาวะ low T ออกจากการวินิจฉัยได้

กรณีที่ค่าฮอร์โมน T ต่ำกว่า 300 นาโนก./ดล. น่าจะได้ประโยชน์จากการได้รับฮอร์โมน T ชดเชย

กรณีที่ค่าฮอร์โมน T อยู่ระหว่าง 230-350 นาโนก./ดล. (วัยรุ่นหรือผู้ใหญ่) หรือ 300-500 นาโนก./ดล. (ผู้สูงอายุ) ควรเลือกใช้วิธี FT หรือ bio T ควรวัดฮอร์โมน LH เพื่อแยกชนิดความผิดปกติว่าเป็น primary หรือ secondary หรือ mixed hypogonadism ภาวะ low T ในผู้สูงอายุ ระดับ LH จะไม่สูงคล้ายกับภาวะ secondary hypogonadism แต่ระดับฮอร์โมน T ควรมากกว่า 150 นาโนก./ดล.กรณีที่ต่ำกว่าค่าดังกล่าวควรค้นหาสาเหตุของ secondary hypogonadism ก่อนเสมอ

หมายเหตุ

1. อาจคัดกรอง (screening test) โดยอาศัยแบบสอบถาม (questionnaire) (ตารางที่ 4) ซึ่งมีความไวประมาณร้อยละ 90-97 แต่มีค่า specificity ประมาณร้อยละ 30-40

2. การวัดค่า free androgen index (FAI) ซึ่งหมายถึง การนำค่า total T มาหารด้วยค่า SHBG พบว่ามีความสัมพันธ์กับ FT เฉพาะในเพศหญิงเท่านั้น ไม่ควรนำมาใช้กับเพศชาย

3. การวัดระดับ FT ที่มีความแม่นยำ คือ การตรวจด้วยวิธี mass spectrophotometry (LC-MS/MS) หรือการวัดค่าจำนวน สามารถเข้าไปที่ <http://issam.ch/freetesto.htm>

ตารางที่ 4. แบบประเมินทางคลินิกของภาวะ low testosterone (T)⁵

AMS	ADAM	MMAS	ANDROTEST
1. General well-being	1. Low libido	1. Age	1. Age
2. Joint pain and muscular ache	2. Lack of energy	2. Diabetes	2. History of delayed puberty
3. Sweating	3. Decrease in strength	3. Asthma	3. History of pituitary diseases
4. Sleep problems	4. Lose of height	4. Sleep quality	4. History of cryptorchidism
5. Tiredness	5. Decreased enjoyment of life	5. Smoking habit	5. Severe erectile dysfunction
6. Irritability	6. Sadness	6. Headache	6. Frequency of nocturnal erections
7. Nervousness	7. Sexual problems	7. Sexual problems	7. Frequency of masturbation
8. Anxiety	8. Reduced sport performance	8. Managing ability	8. Feeling during autoerotism
9. Lacking vitality	9. Tiredness after dinner	9. Height and weight	9. Sexual desire
10. Decreased muscular strength	10. Reduced work performance		10. History of ejaculate volume reduction
11. Depression			11. History of delayed ejaculation
12-13. Burn out feelings			12. Body mass index
14. Reduction of beard growth			
15. Decreased sexual performance			
16. Reduced sleep related erections			
17. Low libido			

AMS: Aging Male Score, ADAM: Androgen Deficiency in Aging Male scale, MMAS: Massachusetts Male Aging Study scale

การวินิจฉัยภาวะ andropause ใช้เกณฑ์เดียวกับภาวะ male hypogonadism ทั่วไป ซึ่งจะพบปัญหาบางประการ เช่น อารมณ์ซึมเศร้า อ่อนเพลีย ความไม่กระฉับกระเฉงของผู้ป่วยอาจเกิดจากภาวะ low T หรือเป็นผลมาจากความชราหรือโรคประจำตัวของผู้ป่วย หรือยาที่ผู้ป่วยได้รับ นอกจากนี้การใช้เกณฑ์ loss of libido ในผู้ชายที่สูง (>70 ปี) พบว่ามีความแม่นยำที่ไม่ดี

ปัจจัยที่มีผลต่อการวัดระดับฮอร์โมน T

1. การหลั่งของฮอร์โมนมีลักษณะเป็น pulse และแตกต่างกันในแต่ละช่วงเวลา รวมถึงฤดูกาล ทำให้ระดับฮอร์โมนช่วงเช้าของแต่ละวันจึงไม่เท่ากัน
 2. เชื้อชาติและกรรมพันธุ์ ควรใช้เกณฑ์มาตรฐานสำหรับแต่ละเชื้อชาติ
 3. ปริมาณเนื้อเยื่อไขมัน พบว่าคนอ้วนซึ่งมีภาวะ insulin resistance จะมีปริมาณ SHBG ลดลงทำให้ระดับของ total T ต่ำลง กรณีที่อ้วนมาก (body mass index >35 กก./ตร.ม.) จะทำให้ระดับ FT ลดลงร่วมด้วย ความอ้วนยังมีผลต่อระดับของฮอร์โมน DHEA และ DHEAS ลดลง
 4. ความเครียดทางกายและจิตใจ ทำให้ฮอร์โมน GnRH ลดลง ส่งผลให้ฮอร์โมน T ต่ำกว่าความเป็นจริง
 5. การวัดระดับฮอร์โมน DHT ในเลือดจะไม่สัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนที่อวัยวะที่ออกฤทธิ์ (target organ) เช่นเดียวกับระดับของฮอร์โมน E ของผู้ชายจะต่ำมาก ทำให้เกิดความผิดพลาดในการตรวจวัดได้
- นอกจากนี้ ระดับของ SHBG และ total T จะเพิ่มขึ้นชั่วคราวหลังการออกกำลังกาย ส่วนการสูบบุหรี่ส่งผลให้ระดับของฮอร์โมน T รวมถึง FT ฮอร์โมน DHEA และ DHEAS สูงกว่าปกติ และ

การดื่มสุราก็ทำให้ระดับฮอร์โมน T และ FT ลดลง

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ low T และกลุ่มอาการ metabolic syndrome เบาหวาน และ atherosclerosis

ฮอร์โมน T มีบทบาทในการยับยั้งการดูดซึม triglyceride เข้าสู่เซลล์ไขมันที่หน้าท้อง และกระตุ้นการสลายไขมันออกจากเซลล์ไขมัน ดังนั้นภาวะ low T ส่งผลให้ร่างกายมีปริมาณกล้ามเนื้อลดลงแต่มีปริมาณไขมัน (fat mass) เพิ่มขึ้น พบว่า lean body mass ร่วมกับ muscle strength และ volume ลดลง ดังนั้นการศึกษาทางระบาดวิทยาจึงพบว่า ภาวะ low T มีความสัมพันธ์กับภาวะเบาหวาน (ตารางที่ 5) metabolic syndrome (ตารางที่ 6) และความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ atherosclerosis ทั้ง ischemic heart disease และ stroke (รูปที่ 7) ความสัมพันธ์ดังกล่าวนี้ยังไม่ทราบว่าเป็นความสัมพันธ์ที่เป็นสาเหตุ (pathogenesis) หรือเป็นความสัมพันธ์ร่วมกัน (concomitant manifestation) หรือเป็นผล (marker) อย่างไรก็ตาม Endocrine Society กำหนดว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีความเสี่ยงต่อการตรวจพบภาวะ low T และน่าจะได้ประโยชน์ในการได้รับฮอร์โมนทดแทน (ART) กรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ low T ร่วมด้วย

ความสัมพันธ์ของภาวะ low T และการเสียชีวิต (mortality)

จากปัจจัยต่างข้างต้นจึงไม่แปลกที่ภาวะ low T มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของเพศชาย โดยพบว่า ระดับฮอร์โมน T ที่ลดลง 2.18 มิลลิโมล/ล. จะเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิต (all-cause mortality) ประมาณร้อยละ 35 และเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากระบบหลอดเลือดหัวใจ (cardiovas-

ตารางที่ 5. การศึกษาภาวะ low testosterone กับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)⁽¹⁰⁾

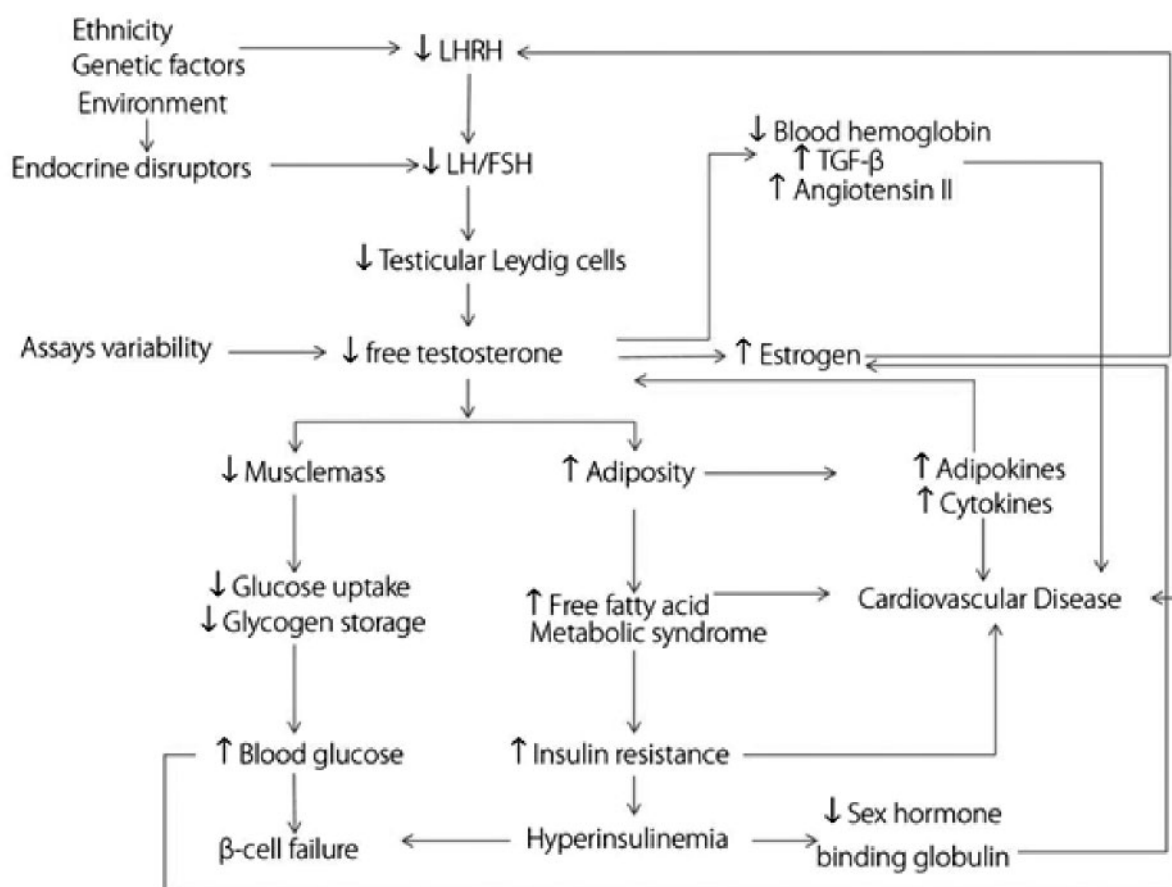
การศึกษา	กลุ่มประชากร	ผลการศึกษา
Barrett-Connor และคณะ (1992, USA) (cross-sectional study)	132 ราย (กลุ่มโรค T2DM 44 ราย, กลุ่มควบคุม 88 ราย) อายุ 53-88 ปี Low T <15.9 นาโนโมล/ล.)	กลุ่มที่เป็น T2DM มีความชุกของภาวะ low T มากกว่ากลุ่มปกติ ร้อยละ 21 และร้อยละ 13 โดยที่ค่าเฉลี่ยฮอร์โมน T ในกลุ่ม T2DM 14.7 ± 5.79 นาโนโมล/ล. เทียบกับกลุ่มควบคุม 17.4 ± 4.74 นาโนโมล/ล.
Oh และคณะ (2002, USA) (prospective study 8 ปี)	294 ราย เกิดโรค T2DM 26 ราย ไม่เกิด T2DM 268 ราย อายุ 55-89 ปี	ค่า odds ratio ของการเกิดโรค T2DM เท่ากับ 2.7 (95% CI 1.1-6.6) สำหรับกลุ่มที่มีระดับฮอร์โมน T อยู่ที่ quartile ต่ำสุด
Ding และคณะ (2006, ข้อมูลจากการศึกษาทั่วโลก) (meta-analysis)	7,100 ราย อายุ 44-80 ปี กลุ่มโรค T2DM 964 ราย กลุ่มควบคุม 2,918 ราย (cross-sectional) กลุ่มโรค T2DM 391 ราย กลุ่มที่ไม่เกิดโรค T2DM 2,827 ราย (prospective)	ข้อมูลของ cross sectional พบว่า TT ของกลุ่มโรค T2DM ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม -2.66 nmol/L, 95% CI -3.45 ถึง -1.86 เช่นเดียวกับข้อมูลของ prospective พบ -2.48 นาโนโมล/ล. 95% CI -4.4 ถึง -0.93)
Cao และคณะ (2011, จีน) (cross-sectional study)	492 ราย (กลุ่มโรค T2DM 129 ราย กลุ่มควบคุม 363 ราย) อายุ 71-73 ปี	กลุ่มที่เป็น T2DM มีค่าเฉลี่ยฮอร์โมน T ต่ำกว่ากลุ่มควบคุม 13.8 ± 4.7 นาโนโมล/ล. เทียบกับกลุ่มควบคุม 17.1 ± 6.1 นาโนโมล/ล.

ตารางที่ 6. ภาวะ low testosterone (T) และ metabolic syndrome (Met S)⁽¹⁰⁾

การศึกษา	จำนวน (คน)	อายุเฉลี่ย (ปี)	ความชุกของ Met S (%)	ระดับฮอร์โมน T (กลุ่มควบคุม) (นาโนก./ดล.)	ระดับฮอร์โมน T (กลุ่ม Met S) (นาโนก./ดล.)
Laaksonen และคณะ (Finland, 2004)	854	51.2	20.9 (ATP)	588.1 ± 198.9	527.6 ± 184.5
Laaksonen และคณะ (Finland, 2005)	1,896	52.5 ± 5.7	18.2 (WHO)	622.7 ± 213.3	507.4 ± 196
Tong และคณะ (China, 2005)	307	$39.1 \pm 8.1^{(1)}$ $43.8 \pm 8.5^{(2)}$	32.6 (WHO)	527.6	461.3
Maggio และคณะ (Italy, 2006)	452	75	15.8 (ATPIII)	433 ± 129	399 ± 139
Rodriguez และคณะ (USA, 2007)	618	53.3	20-39 ปี 4%, 40-59 ปี 21%, 60-79 ปี 21% และ 80-94 ปี 18% (ATPIII)	368.7 ± 6.2	430.5 ± 3.5

ตารางที่ 6 (ต่อ). ภาวะ low testosterone (T) และ metabolic syndrome (Met S)⁽¹⁰⁾

การศึกษา	จำนวน (คน)	อายุเฉลี่ย (ปี)	ความชุกของ Met S (%)	ระดับฮอร์โมน T (กลุ่มควบคุม) (นาโนก./ดล.)	ระดับฮอร์โมน T (กลุ่ม Met S) (นาโนก./ดล.)
Laughlin และคณะ (USA, 2008)	794	73.6 (median)	18	311	244
Chubb และคณะ (Australia, 2008)	2,502	76	24.1	481.5±164.6	403.6±143.3
Haring และคณะ (Germany, 2009)	1,004	48.7	47.8	510.3	446.9
Katabami และคณะ (Japan, 2010)	274	46	25.5	337.3±115.3	423.8±132.6



รูปที่ 7. ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ low testosterone และกลุ่มอาการ metabolic syndrome⁽¹⁰⁾

ตารางที่ 7. การศึกษา community-based populations แสดงความสัมพันธ์ของภาวะ low testosterone และ การเสียชีวิต (all-cause mortality)⁽¹¹⁾

การศึกษา	ประเทศ	จำนวน (ราย)	ระยะเวลา (ปี)	HR (95% CI)
Pye และคณะ (2014) (EMAS)	Europe	2,599	4.3	5.5 (2.7, 11.4) (severe) 2.3 (1.2, 4.2) (TT <8 nmol/L) 3.2
Haring และคณะ (2013) (Framingham Heart study)	USA	254	5 และ 10	NS (per quartile increment)
Hyde และคณะ (2012) (Health in Men study)	Australia	4,249	5.1	1.62 (1.20, 2.19)
Haring และคณะ (2010) (SHIP)	Germany	1,954	7.2	2.24 (1.41, 3.57)
Menke และคณะ (2010) (NHANES III)	USA	1,114	9 และ 18	ที่ 9 ปี FT 1.43 (1.09, 1.87), TT: NS ที่ 18 ปี FT และ TT: NS
Vikan และคณะ (2009) (Trosno)	Norway	1,568	11.2	FT 1.24 (1.01, 1.54), TT: NS
Tiveston และคณะ (2008) (MrOS)	Sweden	3,014	4.5	1.65 (1.29, 2.12)
Lehtonen และคณะ (2008) (Turku)	Finland	187	10	OR 0.93 (0.87-0.99)
Laughlin และคณะ (2008) (Rancho-Bernardo Study)	USA	794	11.8	1.44 (1.12-1.84)
Araujo และคณะ (2007) (MMAS)	USA	1,686	15.3	NS
Khaw และคณะ 2007 (Epic-Norfolk)	UK	2,314	7	OR* 0.75 (0.55-1.00); 0.62 (0.45-0.84); 0.59 (0.42-0.85)
Shores และคณะ (2006) (Veterans)	USA	858	4.3	1.88 (1.34,2.63)
Smith และคณะ (2005) (Caerphilly)	UK	2,512	16.5	NS

EPIC-Norfolk: European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk, MMAS: Massachusetts Male Aging Study, MrOS: Swedish Osteoporotic Fractures in Men, NHANES: Third National Health and Nutrition Examination Survey, Mortality StudySHIP: Study of Health in Pomerania, TT: total testosterone, FT: free testosterone, HR: hazard ratio, OR: odds ratio, NS: not significant, CI: confidence interval

* เปรียบเทียบระหว่าง TT ใน quartile ต่างๆ กับ quartile ที่ต่ำที่สุด

cular disease และ mortality) ประมาณร้อยละ 25^(11,12) (ตารางที่ 8) เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มโรคเฉพาะต่างๆ ได้แก่ เบาหวาน โรคไต กลุ่มผู้ป่วยภาวะ low T จะเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มควบคุม (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 8. ความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมน testosterone และการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease mortality)⁽¹¹⁾

การศึกษา (ปีที่ศึกษา)	ประเทศ	กลุ่มศึกษา	จำนวน (ราย)	ระยะเวลา (ปี)	HR (95%CI)
Hyde และคณะ (2012) (Health in Men study)	Australia	Population based	4,249	5.1	1.71 (1.12, 2.62)
Lerchbaum และคณะ (2012)	Austria	Coronary angiogram	2,069	7.7	1.77 (1.23, 2.35)
Kyriazis และคณะ (2011)	Greece	Hemodialysis	111	37 เดือน (median)	2.92 (1.08, 7.87)
Haring และคณะ (2011)	Germany	CKD, albuminuria, kidney dysfunction	1,822	9.9	2.01 (1.21, 3.34)
Malkin และคณะ (2010)	UK	CHD	930	6.9	BT 2.2 (1.2-3.9) TT 2.5 (1.2-5.3)
Corona และคณะ (2010)	Italy	Erectile dysfunction	1,687	4.3	7.1 (1.8-28.6)
Menke และคณะ (2010) (NHANES III)	USA	Population based	1,114	18	FT 1.53 (1.05, 2.23) TT: NS
Haring และคณะ (2010) (SHIP)	Germany	Population based	1,954	7.2	2.56 (1.15, 6.52)
Vikan et al. (2009) (Trosmo)	Norway	Population based	1,568	11.2	1.24 (1.01, 1.54)
Carrero และคณะ (2009)	Sweden	Hemodialysis	126	41 เดือน	3.19 (1.49, 6.83)
Laughlin และคณะ (2008) (Rancho-Bernardo Study)	USA	Population based	794	11.8	1.38 (1.02, 1.85)
Araujo และคณะ (2007) (MMAS)	USA	Population based	1,686	15.3	RR FT 0.80 (0.64-0.99) P=0.02

ตารางที่ 8 (ต่อ). ความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมน testosterone และการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease mortality)⁽¹¹⁾

การศึกษา (ปีที่ศึกษา)	ประเทศ	กลุ่มศึกษา	จำนวน (ราย)	ระยะเวลา (ปี)	HR (95%CI)
Khaw และคณะ (2007) (Epic-Norfolk)	UK	Population based	2,314	7	OR: Q 2, 3, 4 VS 1 CVD 0.89 (0.60-1.32), 0.60 (0.39-0.92), 0.53 (0.32-0.86) CHD 0.71 (0.42-1.17), 0.59 (0.39-1.00), 0.52 (0.28-0.97)
Smith และ คณะ (2005)	UK	Population based	2,512	16.5	0.94 (0.80,1.11)

EPIC-Norfolk: European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk, MMAS: Massachusetts Male Aging Study, NHANES: Third National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Study; SHIP: Study of Health in Pomerania, CHD: coronary heart disease, CKD: chronic kidney disease, CVD: cardiovascular disease, ESRD: end-stage renal disease, TT: total testosterone, BT: bioavailable testosterone, FT: free testosterone, HR: hazard ratio, OR: odds ratio, NS: not significant

ตารางที่ 9. การศึกษา disease-specific populations แสดงความสัมพันธ์ของภาวะ low testosterone และการเสียชีวิต (all-cause mortality)⁽¹¹⁾

การศึกษา (ปีที่ศึกษา)	ประเทศ	กลุ่มศึกษา	จำนวน (ราย)	ระยะเวลา (ปี)	HR (95%CI)
Muralledharen และคณะ (2013)	UK	Type 2 DM	581	5.8	2.02 (1.2, 3.4)
Lerchbaum และคณะ (2012)	Austria	Coronary angiogram	2,069	7.7	2.11 (1.60, 2.79)
Haring และคณะ (2011)	Germany	CKD, albuminuria, kidney dysfunction	1,822	9.9	1.40 (1.02, 1.92)
Kyriazis และคณะ (2011)	Greece	Hemodialysis	111	37 เดือน (median)	2.53 (1.22, 5.25)
Malkin และคณะ (2010)	UK	CHD	930	6.9	BT 2.2 (1.4, 3.6) TT: NS
Carrero และคณะ (2011)	Sweden	ESRD	260	3	1.9 (1.0-3.9)

ตารางที่ 9 (ต่อ).การศึกษา disease-specific populations แสดงความสัมพันธ์ของภาวะ low testosterone และ การเสียชีวิต (all-cause mortality)⁽¹¹⁾

การศึกษา (ปีที่ศึกษา)	ประเทศ	กลุ่มศึกษา	จำนวน (ราย)	ระยะเวลา (ปี)	HR (95%CI)
Militaru และคณะ (2010)	Romania	Acute MI	126	30 วัน	OR TT quartile 2, 3, 4 vs 1: 0.82 (0.67-1.03), 0.67 (0.52-0.86), 0.70 (0.56-0.89)
Corona และคณะ (2010)	Italy	Erectile dysfunction	1,687	4.3	NS
Ponikowska และคณะ (2010)	Poland	Type 2 DM และ CHD	153	19 เดือน (median)	TT 0.58 (0.39,0.87) eFT 0.65 (0.52-0.81)
Carrero และคณะ (2009)	Sweden	Hemodialysis	126	41 เดือน	2.03

CHD: coronary heart disease, CKD: chronic kidney disease, ESRD: end-stage renal disease,

BT: bioavailable testosterone, TT: total testosterone, eFT: estimated free testosterone, FT: free testosterone, HR: hazard ratio, OR: odds ratio; NS: not significant

การใช้ฮอร์โมน T ทางคลินิก

ประกอบด้วย 3 ประเภท⁽¹³⁾ คือ

1. เพื่อชดเชยฮอร์โมนเพศชายที่ขาด (androgen replacement therapy, ART) รวมถึงการนำมาใช้เพื่อคุมกำเนิด (male contraception) และการให้ฮอร์โมนเพศชายสำหรับผู้หญิงที่หมดประจำเดือน (androgen replacement therapy for postmenopausal woman)

2. เพื่อการรักษาโรค โดยที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะ low T (pharmacological androgen therapy, PAT) เป็นการอาศัยผลของฮอร์โมน T ต่อร่างกาย ปัจจุบันถือเป็นการรักษาเสริม (adjunctive therapy) เพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐาน ได้แก่

2.1 ภาวะโลหิตจาง (anemia) จากโรค aplastic anemia หรือ โรคไตวาย (renal failure)

2.2 เสริมความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ

สำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาการหายใจ หรือหัวใจ (respiratory หรือ heart failure) กลุ่มผู้ป่วย autoimmune diseases ที่ใช้ steroids และกลุ่มผู้ป่วย AIDS ที่มีปัญหา wasting syndrome

2.3 ป้องกันการเกิดซ้ำของโรค hereditary angioedema หรือ urticaria

2.4 การรักษาแบบ palliative care ของผู้ป่วย terminal breast cancer

นอกจากนี้ยังมีการนำไปใช้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการฟื้นฟูสุขภาพ (rehabilitation) ของผู้ป่วยที่มีภาวะ catabolic ได้แก่ burn, critical illness หรือ major surgery

3. การใช้แบบผิด (abuse) ได้แก่ การใช้ยาเพื่อสร้างกล้ามเนื้อ (anabolic steroids) ซึ่งนิยมในกลุ่มนักกีฬาเพาะกาย หรือนักกีฬาที่แข่งขันทั่วไป รวมถึงอาชีพที่ต้องอาศัยความแข็งแรง เช่น ทหาร

หรือ ตำรวจ เป็นต้น โดยพบว่ายาฮอร์โมน T และอนุพันธ์ ได้แก่ nandrolone และ stanozolol เป็นที่นิยมใช้ กลุ่มนี้มักจะใช้ในปริมาณที่สูงเพื่อให้ได้ผลตามที่ตัวเองต้องการ ซึ่งจะเกิดอันตรายจากการใช้ยาฮอร์โมนดังกล่าว

หลักการให้ฮอร์โมน T ชนิด ART

ถือเป็นวิธีหลักสำหรับการรักษาภาวะ low T ทำให้ผู้ป่วยมีความเป็นเพศชายกลับมาเป็นปกติ แต่ไม่สามารถแก้ไขภาวะ infertility และ gynecomastia ควรเริ่มให้ฮอร์โมนทดแทนทันทีที่ได้รับการวินิจฉัย และให้ไปตลอดชีวิต รูปแบบของฮอร์โมนควรพิจารณาดังนี้⁽¹⁾

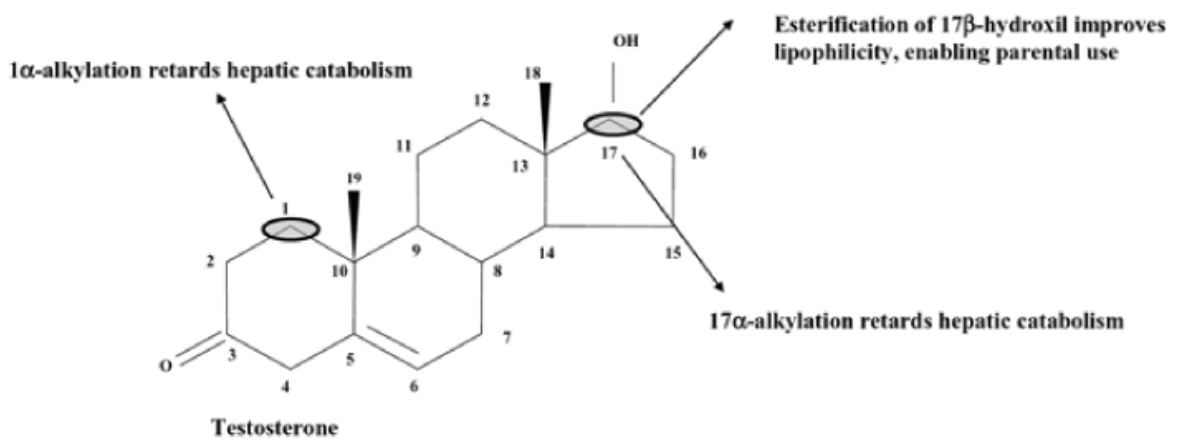
1. วิธีการบริหารยาได้ง่าย ราคาถูก
 2. ได้ระดับฮอร์โมน และ metabolite ของฮอร์โมนในเลือดที่ใกล้เคียงธรรมชาติ
 3. ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทั้งในระยะสั้นและยาว
 4. มี circadian rhythm ตาม physiology รูปแบบของยาฮอร์โมน T ที่มีอยู่ในประเทศไทย (รูปที่ 8 และตารางที่ 10)
1. ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular injection,

IM) ประกอบด้วย

1.1 T enanthate (TestovironR) เนื่องจากออกฤทธิ์นาน ประมาณ 2-3 สัปดาห์ ราคาถูก แต่ไม่มี circadian rhythm และระดับฮอร์โมน T ในเลือดหลังฉีดอยู่ในระดับ supraphysiology รวมทั้งฮอร์โมน E สูงกว่าปกติ ทำให้มีภาวะ erythrocytosis และ gynecomastia สูงกว่ารูปแบบอื่น

1.2 T undecanoate (NebidoR) ออกฤทธิ์นานประมาณ 12 สัปดาห์และระดับฮอร์โมนในเลือดค่อนข้างคงที่กว่า T enanthate แต่ปริมาณที่ฉีดต่อครั้งค่อนข้างมาก (4 มล.) และราคาแพงกว่า

2. ยารูปรับประทานนั้นมี circadian rhythm แต่มีปัญหาเรื่องประสิทธิภาพการดูดซึมและการบริหารยา เนื่องจากถูกกำจัดทางตับอย่างรวดเร็ว (first pass metabolism) ทำให้ระดับยาไม่เพียงพอและออกฤทธิ์สั้น ได้แก่ ยารูปรับประทานกลุ่ม T undecanoate (andriolR) ซึ่งมีสาย aliphatic chain ที่ตำแหน่ง 17 α ทำให้ไม่ถูกทำลายที่ตับ แต่ต้องอาศัยการดูดซึมผ่านทาง lymphatic system จึงต้องรับประทานหลังอาหารที่มีไขมันร่วมด้วย ยากลุ่ม 17 α alkylation ปัจจุบันไม่นิยม เนื่องจากมี



รูปที่ 8. อนุพันธ์ของฮอร์โมน testosterone⁽¹⁾

ตารางที่ 10. คุณสมบัติของยาฮอร์โมน testosterone (T)^(4,5)

ยาและรูปแบบที่ใช้	ผลต่อฮอร์โมน			ช่วงเวลาที่ประเมินผลเลือด	ข้อดี	ข้อเสีย
	T*	E	DHT			
แบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ T. enanthate 200-250 mg ทุก 2-4 สัปดาห์	-	-	±	ช่วงระหว่างฉีดยา (ถ้ามีค่าสูงกว่า 24.5 nmol/L หรือ ต่ำกว่า 12.3 nmol/L ต้องปรับขนาดและช่วงเวลาที่ฉีด)	ราคาถูก และ ใช้มานาน	ฉีด การแกว่งของระดับฮอร์โมน (peak และ valley)
T. undecanoate 1.000 mg ทุก 12 สัปดาห์	+	+	+	ควรวัดก่อนฉีดรอบต่อไป	สะดวกเพราะ ความถี่น้อย	ฉีด ราคาแพง ปริมาณที่ฉีดมาก
แบบรับประทาน T. undecanoated 80-240 mg แบ่งวันละ 2-3 ครั้งหลังอาหาร	±	+	±	3-5 ชั่วโมงหลังรับประทานยา	สะดวก	การดูดซึมไม่แน่นอน ระคายเคืองบริเวณที่ทา รับประทานหลายเวลา
แบบทา T gel 0.1% 5-10 g (50-100 mg) ทาวันละครั้งตอนเช้า	+	+	+	หลังจากทายาไปแล้วประมาณ 1-2 สัปดาห์ ช่วงใดของวันก็ได้	สะดวก	อาจเป็นอันตราย ข้าง ระคายเคือง บริเวณที่ทา

+ หมายถึง ผลได้ตามที่ต้องการ + หมายถึง ผลเป็นกลาง - หมายถึง เกิดผลเสียหรือไม่ได้ผลตามที่ต้องการ

* หมายถึง ระดับฮอร์โมน T อยู่ในเกณฑ์ปกติตลอด 24 ชั่วโมง

E: estrogen, DHT: dehydrotestosterone

รายงานภาวะ hepatocellular adenoma/carcinoma, cholestatic jaundice, peliosis hepatitis, hemorrhagic hepatic cyst และ hepatic failure

3. ยารูปทา (gel) มีระดับฮอร์โมนในเลือดเป็นแบบ circadian rhythm และใช้ง่าย จึงได้รับความนิยมอย่างรวดเร็ว ข้อควรระวัง คือ การปนเปื้อนสู่คนข้างเคียง

ความเสี่ยงของการให้ฮอร์โมนเพศชาย

1. มะเร็งต่อมลูกหมาก (prostatic cancer) ไม่มีหลักฐานว่าฮอร์โมน T ทำให้เกิดมะเร็งต่อมลูกหมากแต่สามารถเป็นตัวกระตุ้นกรณีที่ผู้ป่วยมีมะเร็งดังกล่าวอยู่เดิม จึงเป็นข้อควรระวังที่สำคัญ

2. ต่อมลูกหมากโต (benign prostatic hypertrophy, BPH) ถึงแม้ว่าการให้ฮอร์โมน T จะทำให้ระดับ PSA สูงขึ้นแต่จะไม่เกินค่าปกติ แต่ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางเดินปัสสาวะอุดตัน (lower urinary tract obstruction, LUTS) จากต่อมลูกหมากโตจะมีอาการเลวลงได้ (ตารางที่ 11)

3. ความเข้มข้นเลือดสูง (erythrocytosis) ความเข้มข้นเลือด (hematocrit) จะสูงขึ้นร้อยละ 2-5 โดยเฉพาะผู้สูงอายุ และได้รับยาฉีด

4. นอนกรน (sleep apnea) เชื่อว่าฮอร์โมน T ที่ได้รับจะทำให้ภาวะนอนกรนเลวลง

5. เต้านมโต (gynecomastia) เกิดจากฮอร์โมน T ที่ได้รับเปลี่ยนเป็น E วิธีแก้ไข คือ การ

ตารางที่ 11. การให้ฮอร์โมน testosterone และความผิดปกติของต่อมลูกหมาก⁽¹⁴⁾

การศึกษาในผู้ป่วย low T	เป้าหมายของการศึกษา	จำนวนการศึกษา RCTs	จำนวนผู้เข้าการศึกษา (คน)	ค่าเฉลี่ยของระยะเวลา (เดือน)	ผลการศึกษา
Middle-aged/aged	PSA	6	285	16.5 (3-36)	ไม่เปลี่ยนแปลง
Men (ไม่ได้กำหนดอายุ)	PSA	10	461	6 (3-12)	ไม่เปลี่ยนแปลง
Middle-aged	Prostate volume หรือ prostate-related symptoms	7	256	10 (3-36)	ไม่เปลี่ยนแปลง
กลุ่มมะเร็งต่อมลูกหมาก	Prostate volume หรือ prostate-related symptoms	1	21	6	ไม่เปลี่ยนแปลง
กลุ่มโรค T2DM/Met S	Prostate volume หรือ prostate-related symptoms	3	239	7 (10-12)	ไม่เปลี่ยนแปลง

RCT: randomized controlled trials, Met S: metabolic syndrome, T2DH: type 2 diabetes mellitus

ปรับขนาดยา

6. อัณฑะเล็กลง (testicular atrophy) และเป็นหมัน (infertility/azoospermia) จากการศึกษารื่องยากคุมกำเนิดเพศชาย (male contraception) พบปริมาณ sperm จะลดลงตั้งแต่สัปดาห์ที่ 10-11 แต่กลับเป็นปกติที่ 6-18 เดือนหลังหยุดยา

นอกจากนี้มียารงาน ความผิดปกติทางอารมณ์ เช่น psychotic symptoms, excessive libido, aggression รวมถึง physical/psychological dependence และ withdrawal symptoms อาการบวมจะพบในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคไต ตับ หรือ หัวใจอยู่เดิม

ข้อห้ามสำหรับการให้ฮอร์โมนเพศชาย

1. มะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งเต้านม
2. Prostate nodules หรือ indurations
3. Unexplained PSA elevation
4. Erythrocytosis (hematocrit >50%)

5. Severe LUTS (IPSS >19)

6. Severe untreated sleep apnea

7. Class III/IV heart failure

การดูแลและติดตามผู้ป่วย (ตารางที่ 12)

1. ก่อนการรักษา

1.1 ประเมินอาการและอาการแสดงโดยใช้แบบสอบถามที่เป็นมาตรฐาน (standardized questionnaire)

1.2 ประเมินเรื่อง sleep apnea

1.3 ตรวจ digital rectal examination (DRE)

1.4 ตรวจเลือดเพื่อหาระดับ baseline ฮอร์โมน T, PSA และ hematocrit

ถ้าระดับของ PSA มากกว่า 4.0 นาโนก/มล. หรือการตรวจ DRE พบความผิดปกติควรปรึกษา คัลยแพทย์

2. การติดตาม

ตารางที่ 12. การติดตามผู้ป่วยก่อนและหลังการได้รับฮอร์โมน testosterone (T)⁹

การติดตามผล	เวลา			
	ก่อนการรักษา	ทุกครั้งที่มาพบ	3-6 เดือนแรก หลังการรักษา	ทุกปี
อาการและอาการแสดง		X	X	X
อาการข้างเคียง		X	X	X
ระดับฮอร์โมน T	X		X	
Hematocrit	X		X	X
BMD	X			X
DRE	X		X	X
PSA	X		X	X

X หมายถึง การประเมิน

BMD: bone mineral density, PSA: prostate-specific antigen, DRE: digital rectal examination

2.1 ประเมินประสิทธิภาพของฮอร์โมน (efficacy) และปรับขนาดยาที่เหมาะสมในช่วง 1-2 เดือนแรก

2.2 ทำการประเมินผลการรักษาทุก 3-6 เดือนในปีแรก และปีละครั้งถัดไป

ประเมิน urinary symptoms รวมถึงอาการของ sleep apnea และ gynecomastia

ทำการตรวจ DRE

ติดตามผลของระดับของฮอร์โมน T, hematocrit และ PSA

ถ้าพบว่าระดับของ PSA มากกว่า 4.0 นาโนก./มล. หรือระดับเพิ่มขึ้นมากกว่าเดิม 1.5 นาโนก./มล./ปี หรือ 0.75 นาโนก./มล./ปี เป็นเวลา 2 ปีขึ้นไป หรือการตรวจ DRE พบความผิดปกติควรปรึกษา ศัลยแพทย์

การให้ฮอร์โมนเพศชายทดแทน (ตารางที่ 13)

1. ผลต่อสมรรถภาพทางเพศ (erectile dysfunction, ED) สามารถเพิ่มสมรรถภาพทางเพศได้ทุกด้านแต่ไม่มาก (moderate improvement of all

aspects of sexual function) จะได้ผลดีในกลุ่มที่ระดับฮอร์โมน T ต่ำมาก (<8 นาโนโมล/ล.) และอายุน้อย แต่กลุ่มผู้สูงอายุ (มากกว่า 50 ปี) ผลการศึกษาได้ผลไม่ดีนัก ขณะที่กลุ่มที่มีฮอร์โมน T ปกติ (>12 นาโนโมล/ล.) การให้ฮอร์โมน T ไม่ได้ผลแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ดังนั้นกลุ่มผู้ป่วยภาวะ low T ที่สูงอายุที่มีปัญหาเรื่อง ED การเลือกให้ฮอร์โมน T อาจพิจารณาหลังจากที่ไม่ได้ผลจากยากกลุ่ม phosphodiesterase inhibitor⁽¹⁵⁾

2. ผลต่อกระดูก พบว่าช่วยเพิ่ม BMD โดยเฉพาะกลุ่มผู้ที่มีระดับฮอร์โมน T ต่ำมาก (<8 นาโนโมล/ล.) หรือได้รับ steroids แต่ยังไม่มีการศึกษาว่าการให้ฮอร์โมน T (ART) สามารถลดการหักของกระดูกได้ ดังนั้นในกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักสูง อาจต้องพิจารณาเพิ่มยาที่มีคุณสมบัติป้องกันกระดูกหักร่วมกับการให้ฮอร์โมน T ด้วยและควรเลือกใช้ยาฮอร์โมน androgens ที่สามารถเปลี่ยนเป็นฮอร์โมน E ได้

3. ผลต่อโรคหลอดเลือดหัวใจ ผลการศึกษาของการให้ ART ในผู้ป่วยที่มีภาวะ low T ที่อายุ

น้อยและวัยกลางคนนั้นได้ผลดี แต่สำหรับผู้สูงอายุ หรือ กลุ่มที่มีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจยังไม่สามารถสรุปได้ การให้ฮอร์โมน T ถึงแม้ว่าจะลดปัจจัยเสี่ยงลงได้ เช่น ไขมัน (lipid profile)

รูปร่างของร่างกาย (reduced fat mass/increased lean mass) และภาวะ metabolic syndrome แต่ผลทางคลินิก เช่น การวัดด้วย brachial flow-mediated dilation หรืออุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือด

ตารางที่ 13. ผลของการให้ฮอร์โมน testosterone (T) ในผู้ป่วยที่มีภาวะ low T⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

การศึกษา	เป้าหมายของการศึกษา	จำนวนการศึกษา RCTs	จำนวนผู้เข้าการศึกษา (ราย)	ค่าเฉลี่ยของระยะเวลา (เดือน)	ผลการศึกษา
Body composition					
Met S หรือ T2DM	Waist circumference	6	701	10.7 (2.7-24)	ดีขึ้น
Metabolically unclassified	Waist circumference	3	172	6.6 (3-11)	ไม่เปลี่ยนแปลง
Met S หรือ T2DM	BMI	8	773	8.8 (2.7-24)	ไม่เปลี่ยนแปลง
Metabolically unclassified	BMI	5	307	11.2 (3-24)	ไม่เปลี่ยนแปลง
Met S หรือ T2DM	Body fat	5	379	10.7 (3-24)	ดีขึ้น
Metabolically unclassified	Body fat	10	1,513	11 (3-36)	ดีขึ้น
Met S หรือ T2DM	Body lean	4	174	10.4 (2.7-24)	ดีขึ้น
Metabolically unclassified	Body lean	9	1,491	10.8 (3-36)	ดีขึ้น
Metabolism					
Met S หรือ T2DM	Glycemia	7	725	9.6 (2.7-24)	ไม่เปลี่ยนแปลง
Metabolically unclassified	Glycemia	5	324	9.4 (3-24)	ไม่เปลี่ยนแปลง
Met S หรือ T2DM	HbA1c	6	555	10 (2.7-24)	ดีขึ้น
Met S หรือ T2DM	Total cholesterol	7	725	9.6 (2.7-24)	ไม่เปลี่ยนแปลง
Metabolically unclassified	Total cholesterol	9	490	11.7 (11-36)	ดีขึ้น
Met S หรือ T2DM	HDL cholesterol	7	725	9.6 (2.7-24)	ไม่เปลี่ยนแปลง
Metabolically unclassified	HDL cholesterol	10	546	13 (1-36)	ไม่เปลี่ยนแปลง
Met S หรือ T2DM	LDL cholesterol	5	633	6.2 (2.7-12)	ไม่เปลี่ยนแปลง
Metabolically unclassified	LDL cholesterol	8	464	15.5 (11-36)	ดีขึ้น
Met S หรือ T2DM	Triglycerides	7	725	9.6 (2.7-24)	ไม่เปลี่ยนแปลง
Metabolically unclassified	Triglycerides	8	380	8.7 (1-36)	ดีขึ้น
Bone density					
Healthy men	Bone mineral density	2	41	12-36	ดีขึ้น (lumbar/femoral)
History of fracture หรือ T<-2.0/frailty	Bone mineral density	1	53	12	ดีขึ้น (lumbar) ลดลง (radius)
Sexual function					
Young/middle-age men	Libido	17	1,111	3 (1-12)	ดีขึ้น (T<8 mmol/L)
Young/middle-age men	Sexual-related erections	24	1,431	3 (1-12)	ดีขึ้น (T<12 mmol/L)
Young/middle-age men	Orgasmic function	10	677	3 (1-12)	ดีขึ้น (T<12 mmol/L)

RCTs: randomized controlled trials, Met S: metabolic syndrome, T2DM: type 2 diabetes mellitus, BMI: body mass index

เลือดหัวใจ ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุน

4. ผลต่อสัดส่วนร่างกาย ช่วยลดไขมันและเพิ่มกล้ามเนื้อ ซึ่งเห็นผลภายใน 1-2 เดือนแรก ในแง่สมรรถภาพการทำงาน ผลลัพธ์ที่ได้แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาซึ่งผลส่วนใหญ่ไม่ช่วยเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อขาหรือสามารถป้องกันการลื่นล้ม

5. ผลต่อการทำงานของสมอง อารมณ์ และคุณภาพชีวิต การศึกษายังไม่แสดงถึงประโยชน์ที่ชัดเจน

โดยสรุปจะเห็นว่าการใช้ฮอร์โมน T ที่ยอมรับและมีประโยชน์ชัดเจน คือ เพื่อการชดเชยสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหา low T ที่มีสาเหตุชัดเจน หรืออายุน้อย สำหรับผู้ชายที่สูงอายุนั้นถึงแม้การศึกษาจะแสดงถึงความสัมพันธ์ของภาวะ low T กับความผิดปกติทางคลินิกหลายประการแต่ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ที่ชัดเจนโดยเฉพาะอย่างยิ่งกับการลดอัตราการตายและการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ จึงควรพิจารณาในกรณีดังกล่าวสำหรับผู้ป่วยในแต่ละรายให้เหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

- Gooren LJ, Bunck MC. Androgen replacement therapy. *Drugs* 2004;64:1861-91.
- Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol* 2013;217:R25-R45.
- Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993;328:490-5.
- Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. *Int J Endocrinol* 2012;2012:625434.
- Corona G, Rastrelli G, Forti G, Maggi M. Update in testosterone therapy for men. *J Sex Med* 2011;8:639-54.
- Francis RM. The effects of testosterone on osteoporosis in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:411-4.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of androgen deficiency in the aging male. *Fert Steril* 2004;82 Suppl 1:S46-S50.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al.; International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009;55:121-30.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al.; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-59.
- Cheung KK, Luk AO, So WY, Ma RC, Kong AP, Chow FC, Chan JC. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: A review of current evidence. *J Diabetes Investig* 2015;6:112-23.
- Muraleedharan V, Jones TH. Testosterone and mortality. *Clin Endocrinol* 2014;81:477-87.
- Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Guey LT, Wittert GA. Endogenous testosterone and mortality in men: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3007-19.
- Handelsman DJ. Testosterone: use, misuse and abuse. *Med J Aust* 2006;185:436-9.
- Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, Corona G, Ferlin A, Francavilla S, et al. Outcomes of androgen replacement

therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest* 2015;38:103-12.

15. Isidori AM, Buvat J, Corona G, Goldstein I, Jannini EA, Lenzi A, et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review. *Eur Urol* 2014;65:99-112.
16. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
17. Schwartz LM, Woloshin S. Low "T" as in "template": how to sell disease. *JAMA Intern Med* 2013;173:1460-2.

การรักษาโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วย การใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดง เพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา

จิตรลดา สมาจาร, พงศ์ภัทร์ วรสายกันท์, อรุณา ชุตินันตร, นิศจศรี ชาญณรังก์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถึงแม้ว่าการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำเป็นวิธีมาตรฐานที่มีมานานเกือบ 20 ปีในการรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน และมีการใช้อย่างแพร่หลายแล้ว แต่ก็ยังมีข้อจำกัด คือ การรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous recombinant tissue plasminogen activator, iv rTPA) ต้องให้การรักษากายใน 4 ชั่วโมงครึ่งจึงจะให้ผลดี เกิดภาวะแทรกซ้อนเลือดออกในสมองไม่มาก อย่างไรก็ตาม อัตราในการเปิดหลอดเลือดที่อุดตันส่วนต้นด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำสำเร็จยังน้อยกว่าร้อยละ 5 การใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาก็สามารถเปิดหลอดเลือดแดงที่อุดตันสำเร็จเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 8-12⁽¹⁾ เพิ่มจากการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียว ช่วยให้อาการทางระบบประสาทของผู้ป่วยดีขึ้น สามารถลดความพิการที่เหลืออยู่กับผู้ป่วย รวมถึงลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

การศึกษารักษาโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมากเป็นการรักษาที่มีมานาน แต่การศึกษาส่วนใหญ่ยังใช้อุปกรณ์ในการเปิดหลอดเลือดรุ่นเก่าและยังไม่มีผลการศึกษาเปรียบเทียบที่ชัดเจน⁽²⁾ โดยการศึกษาท่อนปี ค.ศ. 2013 จำนวน 3 การศึกษาใหญ่ ได้แก่

1. IMS-III (interventional management of stroke III) study⁽³⁾ ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2012 ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา ออสเตรเลีย และประเทศในทวีปยุโรป ได้ศึกษารักษาการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาก็เพิ่มเติมจากการให้การรักษาดด้วย iv rTPA โดยมีผู้ป่วยที่ได้

รับการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาตามหลังการให้ iv rTPA 434 ราย เทียบกับการได้ iv rTPA เพียงอย่างเดียว 222 ราย แต่การศึกษาได้ยุติลงก่อนแผนเดิมที่คาดไว้ เนื่องจากพบว่า ไม่มีความแตกต่างของผลการรักษา [วัดจาก modified Rankin scale (mRS) 0-2 ที่เวลา 90 วัน] ได้ผลการรักษาที่ดีร้อยละ 40.8 ในกลุ่มที่ได้การใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา เทียบกับร้อยละ 38.8 ในกลุ่มที่ได้ iv rTPA เพียงอย่างเดียว (95% CI -6.1-9.1)

2. MR RESCUE (the mechanical retrieval and revascularization of stroke clot using embolectomy) study⁽⁴⁾ ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2013 ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ให้การรักษาผู้ป่วยที่มี large-vessel occlusion ของ anterior circulation โดยการตรวจด้วย CT perfusion หรือ MR perfusion เพื่อประเมิน penumbra area มีผู้ป่วยที่ได้รับการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา (ใช้ Merci หรือ Penumbra system) จำนวน 64 ราย เทียบกับการรักษาตามมาตรฐานทางยาอย่างเดียว (iv rTPA) จำนวน 54 ราย โดยแบ่งกลุ่มย่อยออกเป็น 1) favorable penumbra/embolectomy 34 ราย 2) favorable penumbra/standard care 34 ราย 3) non penumbra/embolectomy 30 ราย 4) non penumbra/standard care 30 ราย พบว่า ไม่มีความแตกต่างของผลการรักษา (วัดจากคะแนน mRS เฉลี่ยที่ 90 วัน) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ค่าเฉลี่ย mRS 3.9 ในกลุ่มที่ใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา เทียบกับ 3.9 ในกลุ่มที่ได้ iv rTPA, $p=0.99$) และพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม favorable penumbra/endovascular ไม่ได้ผลดีกว่ากลุ่ม favorable penumbra/standard

care (ค่าเฉลี่ย mRS 3.9 ในกลุ่มที่ใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา เทียบกับ 3.4 ในกลุ่มที่ได้ iv rTPA, $p=0.23$) เช่นเดียวกับกลุ่ม non favorable penumbra/endovascular ไม่ได้ผลดีกว่ากลุ่ม non favorable penumbra/standard care (ค่าเฉลี่ย mRS 4.0 ในกลุ่มที่ใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา เทียบกับ 4.4 ในกลุ่มที่ได้ iv rTPA, $p=0.32$)

3. SYNTHESIS (local versus systemic thrombolysis for acute ischemic stroke) expansion study⁽⁵⁾ ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2013 ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 4.5 ชั่วโมง ให้การรักษาด้วย iv rTPA 181 ราย เทียบกับผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีอาการไม่เกิน 6 ชั่วโมง ให้การใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา 181 ราย พบว่าให้ผลการรักษาดี (favorable outcome) โดยวัดจาก mRS 0-1 ที่เวลา 90 วัน ไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม (ร้อยละ 34.8 ในกลุ่มที่ได้ iv rTPA และร้อยละ 30.4 ในกลุ่มที่ใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา $p=0.37$) พบเลือดออกในสมองอาการแย่งไม่ต่างกัน (ร้อยละ 6 ในทั้งสองกลุ่ม, $p=0.99$)

การศึกษาข้างต้นพบว่าการรักษาโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาไม่ได้มีประโยชน์มากกว่าการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดหรือรักษาตามมาตรฐาน ซึ่งอาจเกิดจาก

ระยะเวลาที่เริ่มการรักษานานไป

จำนวนผู้ป่วยในแต่ละแห่งที่เข้าร่วมการศึกษา ยังมีจำนวนน้อย

ผู้ป่วยบางรายไม่ได้รับการตรวจดูหลอดเลือดก่อนการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อ

นำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา

ยังใช้อุปกรณ์รุ่นเก่าในการเปิดหลอดเลือด
ระยะเวลาในการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมานาน (5.2-5.8 ชั่วโมง)

หลังจากปี ค.ศ. 2013 ได้มีการพัฒนาอุปกรณ์ในการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมารุ่นใหม่ เช่น Trevo®, Solitaire®, Revive® ร่วมกับการปรับระยะเวลาในการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาให้สั้นลงเหลือภายใน 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ (groin puncture) โดยผู้ป่วยเกือบทั้งหมดได้รับการรักษาด้วย iv rTPA มาก่อน มีการศึกษาที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2015 จำนวน 5 การศึกษา วัดผลการรักษาที่ดี คือ มีระดับ modified Rankin scale (mRS) เท่ากับ 0-2 ที่เวลา 90 วัน ได้แก่

MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands)⁽⁶⁾ ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2015 ทำการศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน ± iv rTPA พบว่าให้ผลการรักษาที่ดีร้อยละ 33 ในกลุ่มที่ได้การใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาเทียบกับร้อยละ 19 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ± iv rTPA [odds ratio (OR) 2.05 95% CI 1.36-2.71]

EXTENDED-1A (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological deficit - Intra-Arterial)⁽⁷⁾ ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2015 ทำการศึกษาในประเทศออสเตรเลียและนิวซีแลนด์

ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน ± iv rTPA พบว่าให้ผลการรักษาที่ดีร้อยละ 71 ในกลุ่มที่ได้การใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาเทียบกับร้อยละ 40 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ± iv rTPA (p=0.01)

ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times)⁽⁸⁾ ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2015 ทำการศึกษาในหลายประเทศทั่วโลก ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน ± iv rTPA พบว่าให้ผลการรักษาที่ดีร้อยละ 53 ในกลุ่มที่ได้การใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาเทียบกับร้อยละ 29 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ± iv rTPA (OR 1.8, 95%CI 1.4-2.4, p≤0.001)

SWIFT PRIME (Solitaire With the Intension For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment)⁽⁹⁾ ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2015 ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน ± iv rTPA พบว่าให้ผลการรักษาที่ดีร้อยละ 60 ในกลุ่มที่ได้การใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาเทียบกับร้อยละ 35 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ± iv rTPA (OR 1.7, 95%CI 1.23-2.33, p≤0.001)

REVASCAT (Randomized Trial of Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset)⁽¹⁰⁾ ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2015 ทำการศึกษาในประเทศสเปน ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันด้วยการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาเทียบกับการรักษาตามมาตรฐาน \pm iv rTPA พบว่าให้ผลการรักษาที่ดีร้อยละ 44 ในกลุ่มที่ได้การใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาเทียบกับร้อยละ 28 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน \pm iv rTPA (OR 2.1, 95%CI 1.1-4.0)

สรุปผลการรักษาด้วยการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาของการศึกษาต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 และ 2

จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้น การรักษาด้วยการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาจะให้ผลดีมากที่สุด เมื่อเลือกผู้ป่วยที่จะทำการรักษาครั้งนี้ (ดัดแปลงจากคำแนะนำการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาของ American Heart Association ปี ค.ศ. 2015⁽¹¹⁾)

1. ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่อยู่ในเกณฑ์ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำทุกรายควรได้รับการรักษาด้วย iv rTPA ภายใน 4.5 ชั่วโมง หากไม่มีข้อห้าม แม้ว่าจะสามารถทำการรักษาด้วยการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาได้ (class I, level of evidence A)

2. ผู้ป่วยควรที่จะได้รับการรักษาด้วยการใส่

สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา ถ้ามีคุณสมบัติครบทุกข้อ ดังต่อไปนี้

2.1 mRS 0-1 ก่อนที่จะเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

2.2 ตำแหน่งที่หลอดเลือดอุดตัน เกิดที่หลอดเลือดแดง internal carotid หรือ middle cerebral ส่วนต้น (M1)

2.3 อายุ ≥ 18 ปี

2.4 NIHSS ≥ 6

2.5 ASPECT ≥ 6

2.6 สามารถเริ่มการรักษาโดยการใส่สายสวนได้ภายใน 6 ชั่วโมง หลังเกิดอาการ (groin puncture)

3. เพื่อให้ได้ผลดีมากที่สุด ควรเปิดหลอดเลือดแดงที่อุดตันได้สำเร็จโดยมี thrombolytic in cerebral infarction 2b/3 (TICI 2b/3) ภายใน 6 ชั่วโมง หลังเกิดอาการ (class I, level of evidence B)

4. การเริ่มการรักษาโดยการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมายุ่งเกินเวลา 6 ชั่วโมง หลังจากเริ่มมีอาการยังให้ผลการรักษาที่ไม่แน่นอน ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่มีการอุดตันที่ตำแหน่งหลอดเลือดแดง internal carotid หรือ middle cerebral ส่วนต้น (M1) (class IIb, level of evidence C)

5. ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันในส่วนของ anterior circulation ที่มีข้อห้ามในการได้รับ iv rTPA สามารถให้การรักษาโดยการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาได้ภายใน 6 ชั่วโมง หลังจากเริ่มมีอาการ แต่ยังไม่ทราบประสิทธิภาพของการรักษาชัดเจน เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบ ต้องการการศึกษาเพิ่มเติม (class IIa, level of evidence C)

ตารางที่ 1. แสดงเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อให้การรักษาด้วยการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา

การศึกษา	การรักษาที่ได้รับ กลุ่มที่ได้รับการรักษาเทียบกับ กลุ่มควบคุม	ได้รับการรักษาด้วย ยาละลายลิ่มเลือด ทางหลอดเลือดดำ	อายุ (ปี)	เวลาที่ได้รับการฉีด หลอดเลือด (ชั่วโมง)	หลอดเลือด ที่เปิด	NIHSS	mRS ก่อนมีอาการ	ASPECT	Vascular imaging
การศึกษาก่อนปี ค.ศ. 2013									
IMS-III	2/3 ของขนาด rTPA มาตรฐาน ร่วมกับ IA rTPA ร่วมกับ any device เทียบกับ iv rTPA	ได้รับ	18-82	ภายใน 5 ชั่วโมงที่ได้ IA rTPA	หลอดเลือด ได้ก็	≥10	0-2	<4	ไม่ได้ทำ
MR RESCUE	การรักษามาตรฐาน (iv rTPA) ร่วมกับ การเปิดหลอดเลือดเทียบกับ การรักษามาตรฐาน	ได้รับ	18-85	ภายใน 8 ชั่วโมงที่ได้ IA rTPA	Anterior circulation	6-29	0-2	ไม่มีข้อมูล	CTA, MRA
SYNTHESIS	IA thrombolytic/any device/ both เทียบกับ iv rTPA	อาจจะไม่ได้รับ	18-80	ภายใน 6 ชั่วโมงที่ได้ IA rTPA	หลอดเลือด ได้ก็	≤25	0-1	ไม่มีข้อมูล	ไม่ได้ทำ
การศึกษานี้ ค.ศ. 2015									
MR CLEAN	การรักษามาตรฐาน (± rTPA/ IA rTPA in UK) ร่วมกับ การเปิดหลอดเลือดแดง เทียบกับ การรักษามาตรฐาน (± rTPA)	อาจจะไม่ได้รับ	>18	ภายใน 6 ชั่วโมงที่ได้ IA rTPA	Anterior circulation	>2	ไม่จำกัด	ไม่มีข้อมูล	CTA, MRA, DSA
ESCAPE	การรักษามาตรฐาน (± rTPA) ร่วมกับ การเปิดหลอดเลือดแดง เทียบกับ การรักษามาตรฐาน (± rTPA)	อาจจะไม่ได้รับ	>18	ภายใน 12 ชั่วโมงหลัง สู่เลือกการรักษา	ICA/ MCA	>5	Barthel ≥90	≥6	CTA
SWIFT PRIME	การรักษามาตรฐาน (± rTPA) ร่วมกับ การเปิดหลอดเลือดแดง เทียบกับ การรักษามาตรฐาน (± rTPA)	ได้รับ	18-80	ได้รับการเปิดหลอดเลือด- เลือดภายใน 6 ชั่วโมง	ICAM1	8-29	0-1	≥6	CTA, MRA
EXTEND-IA	การรักษามาตรฐาน (± rTPA) ร่วมกับ การเปิดหลอดเลือดแดง เทียบกับ การรักษามาตรฐาน (± rTPA)	ได้รับ	≥18	ได้รับการเปิดหลอดเลือด- เลือดภายใน 6 ชั่วโมง	Anterior circulation	ไม่จำกัด	0-1	ไม่มีข้อมูล	CTA, MRA
REVASCAT	การรักษามาตรฐาน (± rTPA) ร่วมกับ การเปิดหลอดเลือดแดง เทียบกับ การรักษามาตรฐาน (± rTPA)	อาจจะไม่ได้รับ	18-80	ได้รับการเปิดหลอดเลือด เลือดภายใน 8 ชั่วโมง	ICAM1	≥6	0-1	≥7 (NECT) ≥6 (MRI-DWI)	CTA, MRA, DSA

ตารางที่ 2. แสดงผลของการศึกษาการใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมา

การศึกษา	ผลการศึกษาหลัก			อัตราตายที่ 90 วัน			เลือดออกในสมองที่มีการแปลง			ผู้ป่วยที่มี mRS 0-2 ที่ 90 วัน			
	Good outcome	กลุ่มที่ได้รับยา	กลุ่มควบคุม	ภาวะแทรกซ้อน	กลุ่มที่ได้รับยา	กลุ่มควบคุม	ภาวะแทรกซ้อน	กลุ่มที่ได้รับยา	กลุ่มควบคุม	ภาวะแทรกซ้อน	กลุ่มที่ได้รับยา	กลุ่มควบคุม	ภาวะแทรกซ้อน
IMS-III	mRS0-2 at 90 d	40.8%	38.7%	1.5% (-6 to 9%)	19.1	21.6	P=0.52	6.2	5.9	P=0.83	40.8	38.7	1.5%
MR RESCUE SYNTHESIS	ค่าเฉลี่ย mRS	3.9	3.9	P=0.99	19	24	P=0.75	5	4	P=0.24	19	20	-
	mRS 0-1 at 3 months	30.4%	34.8%	0.71 (0.44-1.14)	14.4	9.9	P=0.22	6	6	P=0.53	41.9	46.4	-
MR CLEAN	Improvement mRS at 90 d (shift analysis)			1.67 (1.21,-2.3)	21	22	-	7.7	6.4	-	32.6	19.1	2.16
ESCAPE	Improvement mRS at 90 d (shift analysis)			3.1 (2.0,-4.7)	10.4	19	0.5 (0.3-0.8)	3.6	2.7	1.2 (0.3-4.6)	53	29.3	1.8 (1.4-2.4)
SWIFT PRIME	Rankin shift			P <0.001	9	12	0.74 (0.33-1.68)	0	3	-	60	35	1.7 (1.23-2.33)
EXTEND-IA	Median reperfusion at 24 hrs	100%	37%	4.7 (2.5-9.0)	9	20	0.45 (0.1-2.1)	0	6	95%CI -6 (-13 to 2)	71	40	4.2 (1.4-12)
	Improvement mRS			1.7 (1.05-2.8)	18	18	1.1 (0.8-1.4)	2	2	1.0 (0.1-7)	44	28	2.1 (1.1-4)

6. ยังไม่มีการศึกษายืนยันผลดีของการรักษา โดยการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาได้ภายใน 6 ชั่วโมง หลังจากเริ่มมีอาการสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ในตำแหน่งของหลอดเลือดแดง middle cerebral ส่วนปลาย (M2/M3), anterior cerebral, basilar, vertebral, posterior cerebral ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน แต่ถ้าสามารถทำการเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการรักษาอย่างเหมาะสมก็สามารถทำได้ (class IIb, level of evidence C)

7. การรักษาโดยการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันที่อายุน้อยกว่า 18 ปี ยังไม่มีหลักฐานว่าให้ผลดีชัดเจน (class IIb, level of evidence C)

8. หลังจากให้ยาละลายลิ่มเลือด ไม่ต้องรอสังเกตการตอบสนองต่อการรักษา เพื่อจะเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาโดยการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน (class III, level of evidence B-R)

9. ควรเลือกใช้อุปกรณ์รุ่นใหม่ (stent retriever) เช่น Trevo®, Solliteire®, Revive® มากกว่าที่จะเลือกใช้อุปกรณ์รุ่นเก่า เช่น MERCI (level IIb, class B-NR)

10. อาจใช้ proximal balloon guide catheter หรือ a large bore distal access catheter ร่วมกับ stent retriever ดีกว่าการใช้ cervical guide catheter เพียงอย่างเดียว (level IIa, class c)

11. อาจพิจารณาเลือกวิธี conscious sedation มากกว่าการใช้ general anesthesia

ภาพวินิจฉัย

1. การตรวจภาพวินิจฉัยควรทำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันทุกรายก่อนเริ่มให้การรักษา ซึ่งส่วนมากใช้ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมอง (CT scan) เนื่องจากสามารถทำได้เร็ว (class I, level of evidence A)

2. ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ที่อาจจะได้รับการรักษา โดยการใส่สายสวนผ่านหลอดเลือดแดงเพื่อนำลิ่มเลือดที่อุดตันออกมาให้ส่งตรวจภาพเอกซเรย์หลอดเลือด เช่น computer tomographic angiography (CTA), magnetic resonance angiography (MRA), Digital subtraction angiography (DSA) โดยไม่ทำให้การให้การรักษาด้วย iv rTPA ล่าช้าออกไป (class I, level of evidence A)

3. การส่งตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อดู perfusion area เช่น computer tomographic perfusion (CTP), magnetic resonance perfusion (MR perfusion) ยังไม่ทราบผลการศึกษาเปรียบเทียบชัดเจน (class IIb, level of evidence C)

ระบบการดูแลผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด

1. ผู้ป่วยควรได้รับการส่งต่อไปยังศูนย์โรคหลอดเลือดสมองมาตรฐาน (certified primary stroke) หรือศูนย์โรคหลอดเลือดสมองครบวงจร (comprehensive stroke center) อย่างรวดเร็วที่สุด ถ้าไม่มีศูนย์โรคหลอดเลือดสมองดังกล่าว ควรส่งผู้ป่วยไปยังสถานรักษาพยาบาลที่สามารถดูแลผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลันได้ (class I, level of evidence A) ซึ่งในบางสถานการณ์อาจรวมถึงการเคลื่อนย้ายผู้ป่วยทางอากาศหรือส่งต่อโดยผ่านโรงพยาบาลที่ไม่มีความพร้อมไป

2. มีการพัฒนาระบบการดูแลผู้ป่วยโรคสมอง

ขาดเลือดตามเครือข่ายหรือภูมิภาคต่างๆ ซึ่งควรจจะประกอบไปด้วย

2.1 สิ่งอำนวยความสะดวกในการดูแลผู้ป่วยในระยะฉุกเฉินรวมถึงการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ รายชื่อศูนย์โรคหลอดเลือดสมองมาตรฐานและศูนย์โรคหลอดเลือดสมองครบวงจร

2.2 รายชื่อสถานพยาบาลที่สามารถให้การรักษาโดยวิธีใส่สายสวนหลอดเลือด ซึ่งจะทำให้สามารถส่งต่อผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็ว (class I, level of evidence A)

2.3 ศูนย์โรคหลอดเลือดสมองมาตรฐานควรพัฒนาให้สามารถตรวจหลอดเลือดสมองได้ ซึ่งจะสามารถคัดเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม เพื่อส่งต่อไป

ยังสถาบันที่สามารถให้การรักษาโดยการใส่สายสวนหลอดเลือด และลดระยะเวลาในการให้การรักษาโดยใส่สายสวนหลอดเลือดได้ (class IIb, level of evidence C)

2.4 การรักษาโดยใส่สายสวนหลอดเลือดควรทำในศูนย์โรคหลอดเลือดสมองที่มีประสบการณ์มีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน neurointerventionist ทำการตรวจหลอดเลือดสมองโดยใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดได้อย่างรวดเร็ว และมีระบบการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการออกแบบให้มีการติดตาม ประเมินผลบันทึกผลการรักษาของผู้ป่วย และประเมินความปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยได้ด้วย (class I, level of evidence E)

เอกสารอ้างอิง

1. Meng Lee, Keun-Sik Hong, Jeffrey L. Saver efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke, Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Stroke 2010;41:932-7.
2. Shinichi Yoshimura, Manabu Shirakawa, Kazutaka Uchida, Yasue Tanaka, Seigo Shindo. Endovascular treatment of acute ischemic stroke: Honolulu shock and thereafter. Stroke Cerebrovascu Dis 2014;23:e295-8.
3. BroderickJP, PaleschYY, DemchukAM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med 2013;368:893-903.
4. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. N Engl J Med 2013;368:914-23.
5. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2013;368:904-13.
6. BerkhemerOA, FransenPSS, BeumerD, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:11-20.
7. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med 2015;372:1009-18.
8. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:1019-30.
9. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent- Retriever Thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in Stroke. N Engl J Med 2015 April 17. [Epub ahead of print] PMID:25882376

10. JovinTG,ChamorroA,CoboE,etal.Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med 2015 April 17. [Epub ahead of print] PMID: 25882510
11. William J. Powers, Colin P. Derdeyn, Jos? Biller, Christopher S. Coffey, et al. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. A guideline for healthcare professionals from the American heart association/ American stroke association. stroke 2015;46:1447-52.

การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (intravenous thrombolytic therapy) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน

พงศ์ภัทร์ วรสายัณห์, จิตรลดา สมาจาร, อรุณา ฐิติเนตร, นิศศิริ ชาญนรงค์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในปัจจุบันการรักษาที่ได้รับการพิสูจน์ว่าช่วยลดภาวะทุพพลภาพและอัตราการเสียชีวิตของโรคสมองขาดเลือดได้อย่างมีประสิทธิภาพ คือ การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (thrombolytic therapy) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มาเร็วภายใน 4.5 ชั่วโมงตั้งแต่เริ่มมีอาการ การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดในหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke unit) ที่มีทีมสหสาขาวิชาชีพพร้อมกันดูแลรักษาผู้ป่วย และการผ่าตัดเปิดกะโหลก (wide craniectomy) ในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่มีภาวะสมองบวมและมีโอกาสเกิด malignant middle cerebral artery infarction หรือ cerebellar infarction ขนาดมากกว่าครึ่งหนึ่งของ cerebellar hemisphere

ในขณะที่การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันเป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1996 และเป็นที่ยอมรับตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันของหลายประเทศ แต่มีผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าตั้งแต่ปี ค.ศ. 2004 อัตราการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำทั้งประเทศอยู่ในช่วงร้อยละ 3-5 ซึ่งเป็นเพียงส่วนน้อยของผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด สาเหตุของการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในปริมาณน้อยประกอบด้วยหลายปัจจัย เช่น ประชาชนขาดความรู้ความเข้าใจในการดูแลรักษาโรคสมองขาดเลือด ขาดระบบการส่งต่อที่มีประสิทธิภาพที่ส่งผู้ป่วยไปยังโรงพยาบาลที่ให้การรักษา

ด้วยยาละลายลิ่มเลือดได้ และข้อจำกัดในเรื่องเวลาและข้อห้ามอื่น ๆ ในการได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

ในปัจจุบันข้อบ่งชี้และข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ได้ปรับเปลี่ยนไปบางส่วนเนื่องจากการศึกษาเพิ่มเติมมากขึ้น ข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำบางข้อได้ปรับเปลี่ยนเป็นข้อควรระวัง ถ้าคิดว่าผู้ป่วยจะได้ประโยชน์จากการให้ยาละลายลิ่มเลือดมากกว่าเกิดโทษ ก็สามารถให้ยาละลายลิ่มเลือดได้ บทความนี้จึงจะกล่าวถึงแนวทางการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ เพื่อเป็นประโยชน์สำหรับผู้อ่านในการพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันต่อไป

แนวทางการพิจารณาคัดเลือกผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลันเพื่อให้ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

ข้อบ่งชี้ในการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคสมองขาดเลือดและมีอาการผิดปกติทางระบบประสาท (measurable neurological deficit)
 2. ผู้ป่วยเริ่มมีอาการผิดปกติภายใน 4.5 ชั่วโมง ก่อนเริ่มให้การรักษา
 3. อายุมากกว่า 18 ปี
- สำหรับอาการผิดปกติทางระบบประสาทที่ใช้พิจารณาในการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำนั้น รวมถึงความผิดปกติทางระบบประสาทของภาษา ระบบประสาทสั่งการ เขาวนปัญญา (cognition) การกลอกตา หรือการมองเห็น ไม่ได้มีการกำหนดค่าต่ำสุดของ National Institutes of

Health Stroke Scale (NIHSS) ที่ใช้ในการพิจารณาให้ยา

ข้อห้ามในการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีประวัติสงสัยภาวะเลือดออกในเยื่อหุ้มสมอง (subarachnoid hemorrhage)
2. ผู้ป่วยกำลังมีภาวะเลือดออกภายใน (active internal bleeding)
3. ความดันโลหิต systolic >185 มม.ปรอท หรือ diastolic >110 มม.ปรอท
4. ผู้ป่วยมีประวัติเลือดออกในสมองมาก่อน
5. ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกในสมอง หลอดเลือดผิดปกติในสมอง (arteriovenous malformation, aneurysm)
6. ผู้ป่วยมีประวัติได้รับการผ่าตัดสมองหรือไขสันหลังภายใน 3 เดือน
7. ผู้ป่วยมีประวัติเคยได้รับการเจาะเลือดทางหลอดเลือดแดงในตำแหน่งที่กดไม่ได้ภายใน 7 วัน
8. ผู้ป่วยมีประวัติเคยบาดเจ็บที่ศีรษะรุนแรงหรือเป็นโรคสมองขาดเลือดภายใน 3 เดือน
9. ระดับน้ำตาลในเลือด <50 มก./ดล.
10. ระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/ลบ.มม.
11. ผู้ป่วยได้รับ heparin ภายใน 48 ชั่วโมง และมีค่า aPTT สูงกว่าค่าปกติ
12. ผู้ป่วยได้รับ warfarin และมีค่า INR >1.7 หรือ PT >15 วินาที
13. ผู้ป่วยได้รับ direct thrombin inhibitor หรือ direct factor Xa inhibitor และมีความผิดปกติของค่าการแข็งตัวของเลือด (aPTT, INR, CT, TT หรือ factor Xa assay)
14. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบเนื้อสมองขาดเลือดเป็นบริเวณกว้าง (multilobar infarction: hypodensity >1/3 cerebral hemisphere)

ข้อควรระวังเพิ่มเติมในการให้ยาลดลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (relative exclusion criteria)

สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มที่จะกล่าวต่อไปนี้ เมื่อพิจารณาถึงประโยชน์และผลข้างเคียงของการรักษาด้วยยาลดลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำแล้ว ถ้ามีแนวโน้มที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้ประโยชน์จากการได้รับยาลดลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำมากกว่าโทษอาจพิจารณาให้ยาลดลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำได้ ได้แก่

1. ผู้หญิงตั้งครรภ์
2. ผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทที่ตีขึ้นอย่างรวดเร็ว
3. ผู้ป่วยที่มีอาการชักและมีอาการผิดปกติทางระบบประสาทชั่วคราวหลังอาการชัก (postictal neurological deficit)
4. ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันภายใน 3 เดือน
5. ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารหรือทางเดินปัสสาวะภายใน 14 วัน
6. ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหรืออุบัติเหตุรุนแรงภายใน 14 วัน

ข้อควรระวังในการให้ยาลดลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (relative exclusion criteria) เพิ่มเติมในกรณีที่ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบมีอาการภายใน 3-4.5 ชั่วโมงตั้งแต่เริ่มมีอาการ

1. อายุมากกว่า 80 ปี
2. โรคหลอดเลือดสมองตีบที่มีอาการรุนแรง (NIHSS >25)
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดลิ่มเลือดชนิดรับประทานโดยไม่คำนึงถึงระดับ INR
4. ผู้ป่วยเป็นโรคเบาหวานและเคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบมาก่อน

การควบคุมความดันโลหิตจะต้องได้รับยาลดลิ่มเลือด

จากข้อห้ามที่กล่าวมาถ้าพบว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงเกินกว่าที่กำหนดสามารถให้ยาลดความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำ เช่น labetalol 10-20 มก. ทางหลอดเลือดดำ ภายใน 1-2 นาที หรือ nicardipine 5-15 มก./ชั่วโมง โดยเริ่มให้ 5 มก./ชั่วโมง ปรับเพิ่มครั้งละ 2.5 มก./ชั่วโมง ทุก 5-15 นาที เพื่อควบคุมความดันโลหิตให้น้อยกว่า 185/110 มม.ปรอท ก่อนให้ยาลดลิ่มเลือด และคุมความดันโลหิตให้น้อยกว่า 180/105 มม.ปรอท ภายใน 24 ชั่วโมงแรก

ข้อพึงระวังที่ได้มีการปรับเปลี่ยนแก้ไข

ผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติทางระบบประสาทที่ตีขึ้นอย่างรวดเร็วแต่อาการยังไม่หายเป็นปกติควรพิจารณาให้ยาลดลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีลักษณะดังกล่าวการให้ยาลดลิ่มเลือดมีแนวโน้มจะได้ประโยชน์มากกว่า (favorable outcomes) ไม่ได้ให้ และไม่ควรรอดูแนวโน้มอาการของผู้ป่วยว่าจะดีขึ้นหรือไม่ก่อนพิจารณาให้ยา เนื่องด้วยระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนได้รับยาลดลิ่มเลือด (onset to needle time) มีความสำคัญมากต่อผลการรักษาของผู้ป่วย

อาการชักอาจเป็นอาการนำของโรคสมองขาดเลือดได้ ในกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยมีอาการชักเป็นอาการนำของโรคสมองขาดเลือดและมีอาการผิดปกติทางระบบประสาทสามารถพิจารณาให้ยาลดลิ่มเลือดได้

บางครั้งอาจมีการเข้าใจผิดเกี่ยวกับการให้ยาลดลิ่มเลือดในผู้ป่วยที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันร่วมกับโรคสมองขาดเลือดว่ารักษาได้ทั้ง 2 โรค ซึ่งในความเป็นจริงถึงแม้ยา

ละลายลิ่มเลือดจะเป็นยาชนิดเดียวกัน (alteplase) แต่ปริมาณยาและการบริหารยาต่างกัน ดังนั้นจึงไม่สามารถรักษาทั้ง 2 โรคได้พร้อมกัน ในปัจจุบันแนะนำให้รักษาโรคสมองขาดเลือดด้วยการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดด้วย percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) และ stenting ตามข้อบ่งชี้ สำหรับผู้ป่วยที่เคยมีโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดใน 3 เดือนและมีอาการโรคสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ควรพิจารณาให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำเนื่องจากปัจจุบันความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดน้อยในยุคที่มี PTCA

การบริหารยาละลายลิ่มเลือด การตรวจติดตาม และการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อน

การบริหารยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (alteplase) ปริมาณยาที่ให้เท่ากับ 0.9 มก./กก. (มากที่สุดไม่เกิน 90 มก.) โดยแบ่งยาร้อยละ 10 ให้ bolus ซ้ำๆมากกว่า 1 นาทีทางหลอดเลือดดำ และอีกร้อยละ 90 ที่เหลือให้ทางหลอดเลือดดำภายใน 1 ชั่วโมง ควรสังเกตอาการผู้ป่วยในหอผู้ป่วยภาวะวิกฤต หรือหอผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง วัดความดันโลหิตและประเมินอาการทางระบบประสาททุก 15 นาทีภายใน 2 ชั่วโมงแรกหลังได้รับยา ทุก 30 นาทีเป็นเวลา 6 ชั่วโมง และทุกชั่วโมงจนครบ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด

เฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น เช่น การเกิดเลือดออกในสมอง ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 6 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด ส่วนการแพ้ยา (anaphylaxis หรือ angioedema) พบได้น้อย

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะรุนแรง ความดันโลหิตสูงเฉียบพลัน คลื่นไส้ อาเจียน หรืออาการทางระบบประสาทเลวลง ควรหยุดยาละลายลิ่มเลือดและทำเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์สมองทันที

ในกรณีที่ความดันโลหิตสูงกว่า 180/105 มม.ปรอท ควรเพิ่มความถี่ในการวัดความดันโลหิตและให้หรือปรับยาลดความดันโลหิตเพื่อให้ได้ความดันโลหิตต่ำกว่าเกณฑ์ที่ต้องการ

ควรหลีกเลี่ยงการใส่ nasogastric tube สายสวนปัสสาวะ หรือ intraarterial pressure catheter ถ้าไม่จำเป็น

เอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองที่ 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาละลายลิ่มเลือดก่อนเริ่มยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet) หรือยาป้องกันเลือดแข็งตัว (anticoagulant)

การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำแก่ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือด เป็นการรักษาที่เป็นมาตรฐานมานาน สิ่งที่สำคัญที่สุด คือ การให้ยาอย่างรวดเร็วตั้งแต่ผู้ป่วยมีอาการ ซึ่งจะช่วยลดภาวะทุพพลภาพ ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการเสียชีวิตได้มากขึ้น โดยคัดกรองผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาและไม่มีข้อห้ามอย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

1. Adeoye O, Hornung R, Khatri P, Kleindorfer D. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: a doubling of treatment rates over the course of 5 years. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011 Jul;42(7):1952-5. PubMed PMID: 21636813. Pubmed Central PMCID: 4114342.
2. Nasr DM, Brinjikji W, Cloft HJ, Rabinstein AA. Utilization of intravenous thrombolysis is increasing in the United States. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society*. 2013;8(8):681-8. PubMed PMID: 22882725.
3. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013 Mar;44(3):870-947. PubMed PMID: 23370205.
4. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2016 Feb;47(2):581-641. PubMed PMID: 26696642.

Update in breast imaging

เจนจิรา ปรีกษาดิ

พ่ายรังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

โรคทางเต้านมจัดเป็นโรคที่พบได้บ่อยในเพศหญิง การตรวจวินิจฉัยโรคทางเต้านมแบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. การตรวจเพื่อคัดกรองซึ่งจะทำในผู้ป่วยไม่มีอาการ โดยทั่วไปจะเริ่มตรวจในผู้มีอายุ 40 ปีขึ้นไป แต่อาจเริ่มตรวจได้เร็วกว่านี้ในกรณีดังต่อไปนี้ เช่น มีประวัติญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านม ประวัติได้รับการฉายแสงบริเวณทรวงอกในช่วงอายุ 10-30 ปี ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนอย่างสม่ำเสมอ เป็นมะเร็งเต้านมอีกข้างหรือเคยได้รับการตรวจชิ้นเนื้อพบว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม เช่น ductal hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, lobular carcinoma in-situ (LCIS), sclerosing adenosis

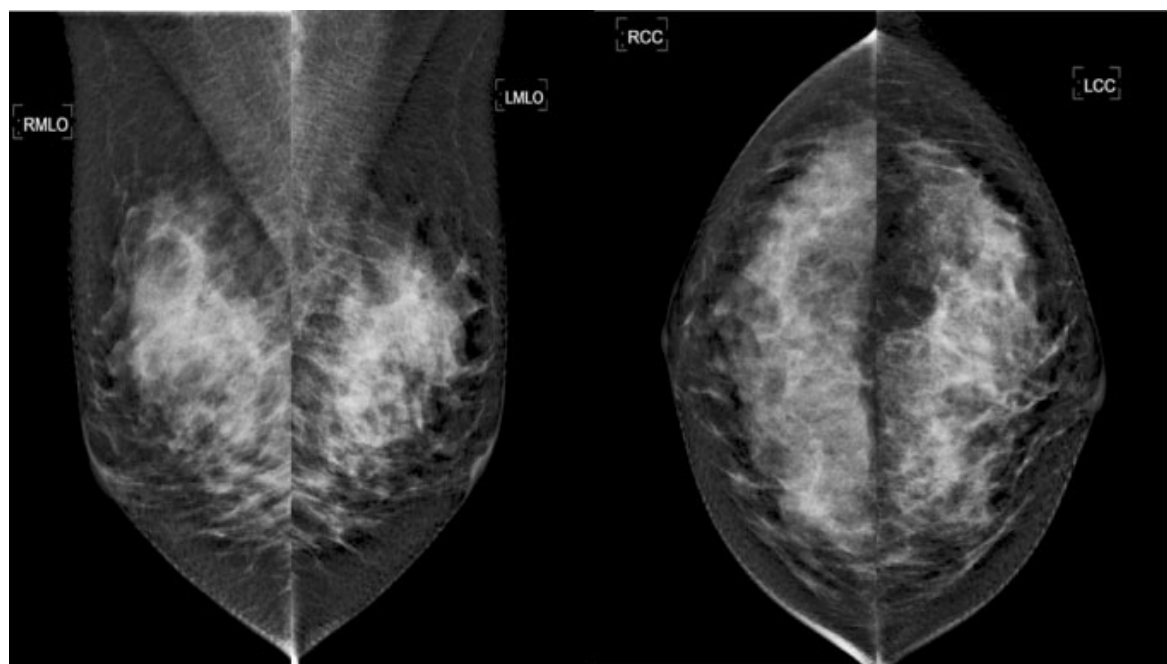
2. การตรวจเพื่อการวินิจฉัย ทำในผู้ป่วยที่มีอาการทางเต้านม เช่น ปวดเต้านม คลำก้อนได้ มีน้ำหรือเลือดไหลจากหัวนม ผิวหนังแดงหรือแข็ง หรือหัวนมบุ๋ม

เครื่องมือในการตรวจเต้านมมีหลายชนิด ดังนี้

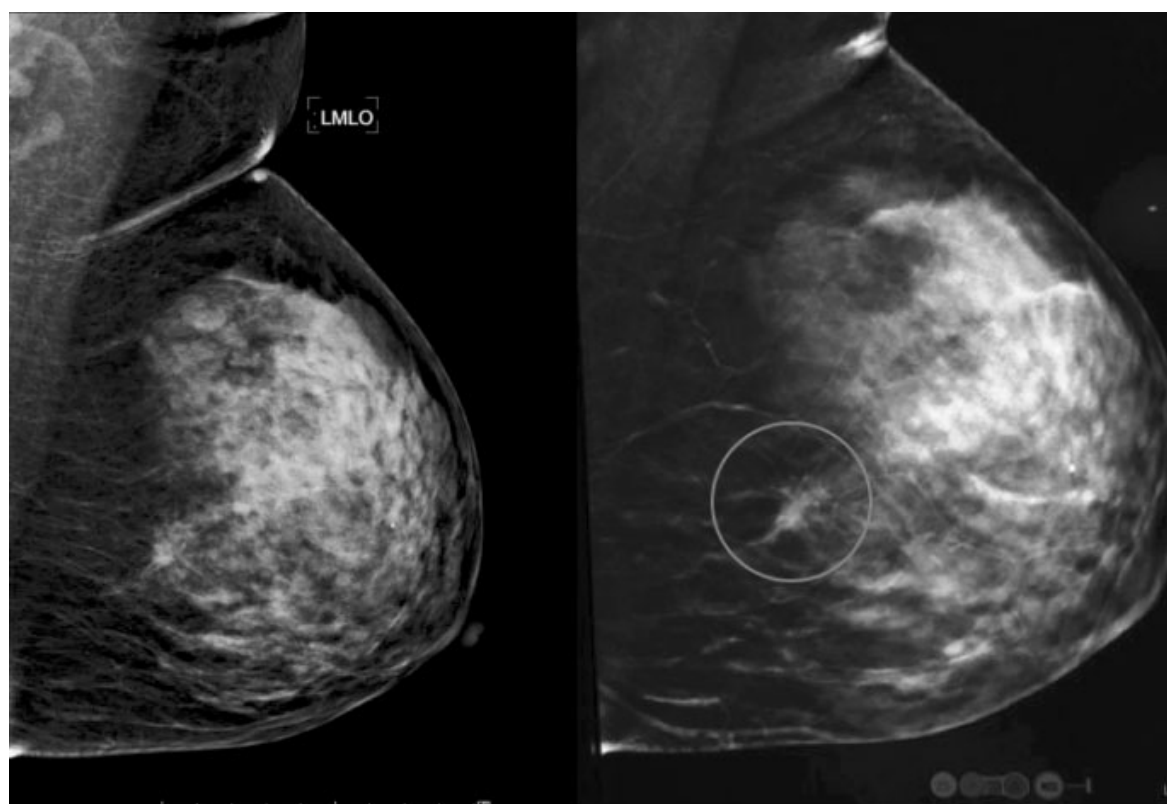
1. แมมโมแกรม (mammogram)

ถือเป็นเครื่องมือมาตรฐานในการตรวจเต้านมซึ่งใช้ในการตรวจหาก้อนหรือหินปูน (calcification) รวมถึงการดัดรั้งของเต้านม (distortion) มีประโยชน์อย่างมากในการตรวจหามะเร็งเต้านมระยะแรก หรือ ductal carcinoma in-situ (DCIS) เนื่องจากการตรวจที่สามารถตรวจหาหินปูนขนาดเล็ก (microcalcification) ได้ดีที่สุด⁽¹⁾

ในปัจจุบันมีการพัฒนาเครื่องมือแมมโมแกรมเพื่อให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ได้แก่ digital mammography (รูปที่ 1) tomosynthesis หรือแมมโมแกรม 3 มิติ (รูปที่ 2) ซึ่งช่วยในการวินิจฉัย ได้ถูกต้องแม่นยำ



รูปที่ 1. Digital mammogram ถ่ายทำมาตรฐาน 2 ท่า คือ MLO และ CC views



รูปที่ 2. Tomosynthesis แสดงให้เห็นรอยโรคชัดเจน (วงกลม) โดยเฉพาะในเต้านมที่ dense มาก

มากขึ้น และปัจจุบันยังสามารถทำการตรวจชิ้นเนื้อโดยใช้เครื่อง tomosynthesis ได้ด้วย

ข้อจำกัดของแมมโมแกรม⁽²⁻⁴⁾

การแปลผลการตรวจจะยากหรือง่ายขึ้นกับลักษณะของเนื้อเต้านมในผู้หญิงแต่ละคน การแปลผลจะยากมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีประวัติการผ่าตัดมาก่อน มะเร็งบางชนิดอาจเห็นได้ยากหรือตรวจไม่พบจากแมมโมแกรม

การเสริมเต้านมจะทำให้การตรวจหามะเร็งเต้านมได้ยากมากขึ้น โดยเฉพาะการเสริมที่มีขนาดใหญ่

มีผลบวกลวง หรือผลตรวจผิดปกติในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง (false positive mammograms) พบได้ร้อยละ 5-15 มักพบในผู้หญิงอายุน้อย ผู้ที่เคยทำการผ่าตัดมาก่อน มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม หรือผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมน

มีผลลบลวง หรือผลการตรวจเป็นปกติในผู้ที่ เป็นมะเร็ง (false negative mammograms) พบได้ ร้อยละ 10-20 มักพบในผู้หญิงที่เนื้อเต้านมมีความหนาแน่นมากทำให้ตรวจพบมะเร็งได้ยาก

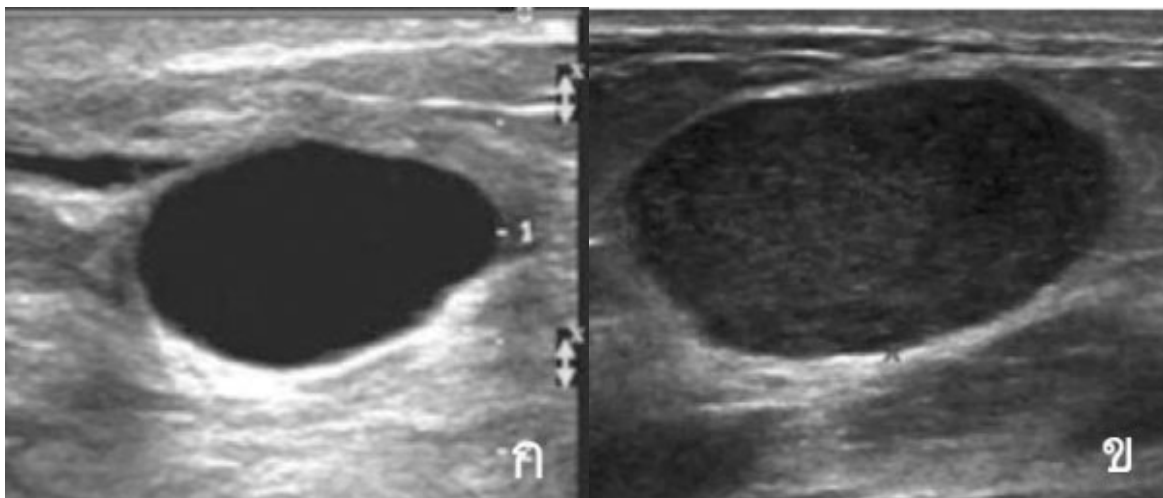
2. อัลตราซันโนแกรม (ultrasonogram)

อัลตราซันโนแกรมเต้านม (breast ultrasonogram) (รูปที่ 3) คือ การใช้คลื่นความถี่สูง (high frequency) ในการสร้างภาพ และภาพที่ได้เกิดขึ้นในขณะที่กำลังทำการตรวจจริง ไม่มีรังสีเอกซเรย์เกิดขึ้นจากเครื่องมือชนิดนี้ ผู้ที่ทำการตรวจจะต้องมีความเชี่ยวชาญ และรู้ถึงลักษณะทางกายวิภาค และวิธีการใช้เครื่องมือให้เกิดประสิทธิภาพมากที่สุด

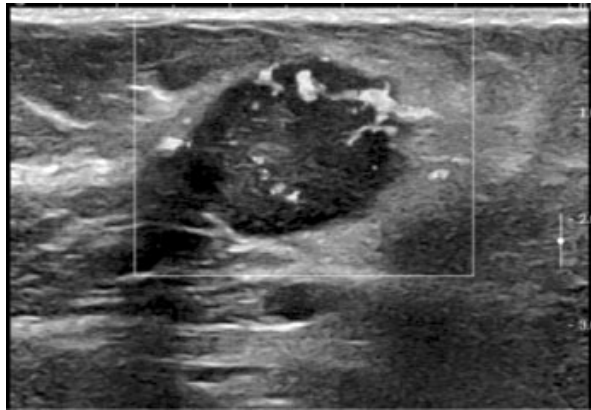
ประโยชน์ของอัลตราซันโนแกรม คือ ช่วยในการวินิจฉัยความผิดปกติของเต้านมที่พบจากการตรวจร่างกาย เช่น คลำก้อนได้ หรือมีน้ำ หรือเลือด ไหลจากหัวนมและใช้ตรวจเพิ่มเติมเมื่อพบความผิดปกติในแมมโมแกรม

Doppler อัลตราซันโนแกรม (doppler ultrasonogram)

เป็นเครื่องตรวจอัลตราซันโนแกรมชนิดพิเศษ ซึ่งสามารถตรวจการเคลื่อนที่ของกระแสเลือด (blood flow) (รูปที่ 4) ในกรณีที่ตรวจพบก้อนของเต้านม เครื่องตรวจชนิดนี้สามารถประเมินได้ว่าในก้อนเนื้อที่



รูปที่ 3. Ultrasonogram ใช้แยกแยะระหว่างก้อนน้ำ (ก) และก้อนเนื้อ (ข)



รูปที่ 4. Doppler ultrasonogram ใช้ดูหลอดเลือด

พบมีหลอดเลือดมาเลี้ยงหรือไม่ ซึ่งข้อมูลนี้จะช่วยแพทย์ในการวินิจฉัยชนิดของก้อนเนื้อในเบื้องต้นได้

ข้อบ่งชี้การตรวจอัลตราโซโนแกรมเต้านม

1. ประเมินลักษณะของก้อนที่ตรวจพบ อัลตราโซโนแกรมสามารถช่วยในการแยกชนิดของก้อนระหว่างก้อนเนื้อหรือก้อนน้ำ (solid or cystic mass) และ doppler อัลตราโซโนแกรมยังช่วยในการประเมินว่ามีหลอดเลือดมาเลี้ยงภายในก้อนด้วยหรือไม่

2. ใช้ตรวจเพิ่มเติมหลังจากการตรวจแมมโมแกรม โดยเฉพาะกรณีที่เนื้อเต้านมมีความหนาแน่นมาก (dense breast)⁽⁵⁾ มีหลายการวิจัยที่พบว่า อัลตราโซโนแกรมสามารถช่วยในการตรวจหามะเร็งเต้านมขนาดเล็ก⁽⁶⁻⁷⁾ อย่างไรก็ตามการตรวจพบก้อนขนาดเล็กก็จะทำให้เพิ่มอัตราการตรวจเจาะชิ้นเนื้อ (biopsy) โดยไม่พบว่าเป็นมะเร็ง ทำให้เพิ่มผลบวกหลงของการตรวจได้ (false positive)

3. ตรวจหาก้อนที่ไม่สามารถมองเห็นจากแมมโมแกรม โดยเฉพาะก้อนที่อยู่ขอบของเต้านมหรือในกรณีที่เนื้อเต้านมมีความหนาแน่นมาก (dense breast tissue) อย่างไรก็ตามอัลตราโซโนแกรมไม่

สามารถใช้ทดแทนการตรวจแมมโมแกรมได้ เพราะฉะนั้นถึงแม้อัลตราโซโนแกรมปกติก็ไม่สามารถบ่งชี้ได้อย่างแม่นยำว่าไม่เป็นมะเร็ง

4. ใช้ตรวจในผู้ป่วยอายุน้อยที่คลำก้อนได้ โดยมักใช้ตรวจผู้หญิงอายุน้อยกว่า 30 ปี เนื่องจากการได้รับรังสีในผู้หญิงอายุน้อยยังไม่มีการยืนยันที่แน่นอนถึงความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งในอนาคต ถ้าหากตรวจพบความผิดปกติจากอัลตราโซโนแกรม อาจทำแมมโมแกรมเพิ่มเติมได้⁽⁸⁻⁹⁾

5. ใช้เป็นตัวช่วยในการตรวจชิ้นเนื้อ (ultrasound-guided breast biopsy) เนื่องจากเป็นการตรวจที่สามารถดูภาพได้จริงในขณะที่ตรวจจึงใช้เพื่อทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อหรือวางเข็มที่ก้อนเพื่อช่วยในการผ่าตัด (needle localization)

ข้อจำกัดของการตรวจอัลตราโซโนแกรม

อัลตราโซโนแกรม เป็นหนึ่งในเครื่องมือที่ใช้ตรวจเต้านมแต่ยังไม่สามารถทดแทนแมมโมแกรมและการตรวจร่างกายได้เนื่องจาก

มะเร็งหลายชนิดตรวจไม่พบจากอัลตราโซโนแกรม

ผลบวกหลง (false negative) จากการตรวจ

ชั้นเนื้อโดยใช้อัลตราโซโนแกรม มีได้ตั้งแต่ร้อยละ 0-9⁽¹⁰⁻¹¹⁾ เพราะฉะนั้นถ้าพบว่าผลทางพยาธิวิทยาจากการตรวจชั้นเนื้อกับลักษณะภาพของก้อนเนื้อไม่ไปในทิศทางเดียวกัน ผู้ป่วยควรได้รับการผ่าตัดเพื่อผลการวินิจฉัยที่แน่นอน

หินปูนส่วนใหญ่ที่ตรวจพบจากแมมโมแกรมไม่สามารถมองเห็นได้จากอัลตราซาวนด์ และพบว่ามะเร็งระยะเริ่มต้นบางชนิด พบมีเพียงแต่หินปูนเท่านั้นจึงเป็นข้อจำกัดอย่างหนึ่งของอัลตราโซโนแกรม

Breast elastogram (รูปที่ 5)

เป็นการตรวจหาความยืดหยุ่นของก้อนเนื้อเพื่อใช้ในการช่วยวินิจฉัยแยกชนิดของก้อนโดยดูจากค่าความยืดหยุ่นหน่วยเป็น kilopascal (kPa) หรือเทียบกับเนื้อเต้านมข้างเคียงโดยดูจากสีที่แตกต่าง โดยก้อนที่มีค่า kPa สูงบ่งชี้ไปในทางก้อนมะเร็ง

3. การตรวจเอ็มอาร์ไอเต้านม [breast magnetic resonance imaging (MRI)] (รูปที่ 6)

การตรวจวินิจฉัยโรคทางเต้านมนั้นนอกจาก

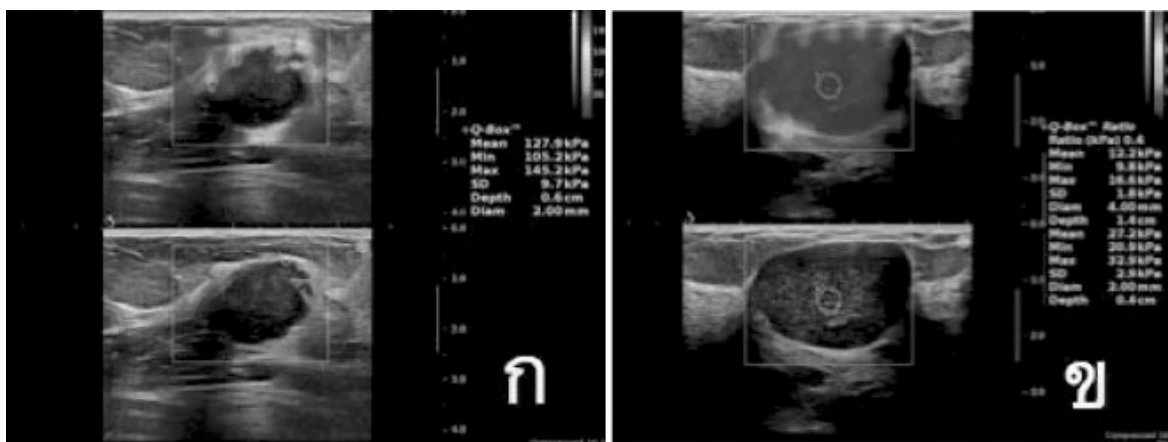
แมมโมแกรมและอัลตราโซโนแกรมที่เป็นมาตรฐานในการตรวจแล้วยังมีการตรวจที่สำคัญมากในการช่วยวินิจฉัยโรคทางเต้านมอีกอย่างหนึ่ง คือ การตรวจ MRI

การตรวจ breast MRI เป็นการตรวจเพื่อประเมินความผิดปกติของเต้านมชนิดหนึ่ง โดยใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าเป็นตัวสร้างภาพ เนื่องจากการตรวจชนิดนี้ใช้เวลาการตรวจนาน และค่าใช้จ่ายค่อนข้างแพง โดยปกติจะไม่ใช้ในการตรวจหารอยโรคในเต้านมในผู้ป่วยทั่วไปจะทำเฉพาะในรายที่จำเป็นและมีบ่งชี้เท่านั้น เนื่องจากการตรวจเป็นการใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า ในการตรวจจึงมีข้อจำกัดบางอย่างสำหรับผู้ป่วยด้วยเช่นกัน ซึ่งจะต้องพิจารณาเป็นรายๆไป

ข้อบ่งชี้ในการตรวจ breast MRI มีดังนี้⁽¹²⁾

1. เพื่อตรวจคัดกรอง (screening)

1.1 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมสูง (เสี่ยงมากกว่าร้อยละ 20 ในการเกิดมะเร็งเต้านมเมื่อเทียบกับประชาชนทั่วไป) เช่น มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งเต้านม ได้แก่ มารดา



รูปที่ 5. Breast elastogram ก. ก้อนที่มีค่า kPa สูงบ่งชี้ไปในทางก้อนมะเร็ง และ ข. ส่วนก้อนที่มีค่า kPa ต่ำบ่งชี้ไปในทางก้อนเนื้อธรรมดา

และที่น้องร่วมมารดาเดียวกัน หรือตรวจพบยีนในการเกิดมะเร็งเต้านม (BRCA1, BRCA2) หรือได้รับการฉายแสงที่บริเวณทรวงอกตั้งแต่เด็ก

1.2 ในผู้ป่วยที่เสริมเต้านม ทั้งในกลุ่มที่เสริมแบบชนิดถูหรือชนิดฉีด

2. ดูขอบเขตการขยายตัวของรอยโรค (extension of disease)

2.1 ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็ง หรือมะเร็งระยะแรก (ductal carcinoma in-situ) เพื่อตรวจดูขอบเขตของรอยโรคโดยเฉพาะในกรณีที่ต้องการทำการรักษาแบบสงวนเต้านม (breast conservative treatment) และเพื่อตรวจหามะเร็งเต้านมในอีกข้างหนึ่ง

2.2 ตรวจดูการแพร่กระจายไปยังเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (invasion deep to fascia) เพื่อใช้วางแผนในการรักษา

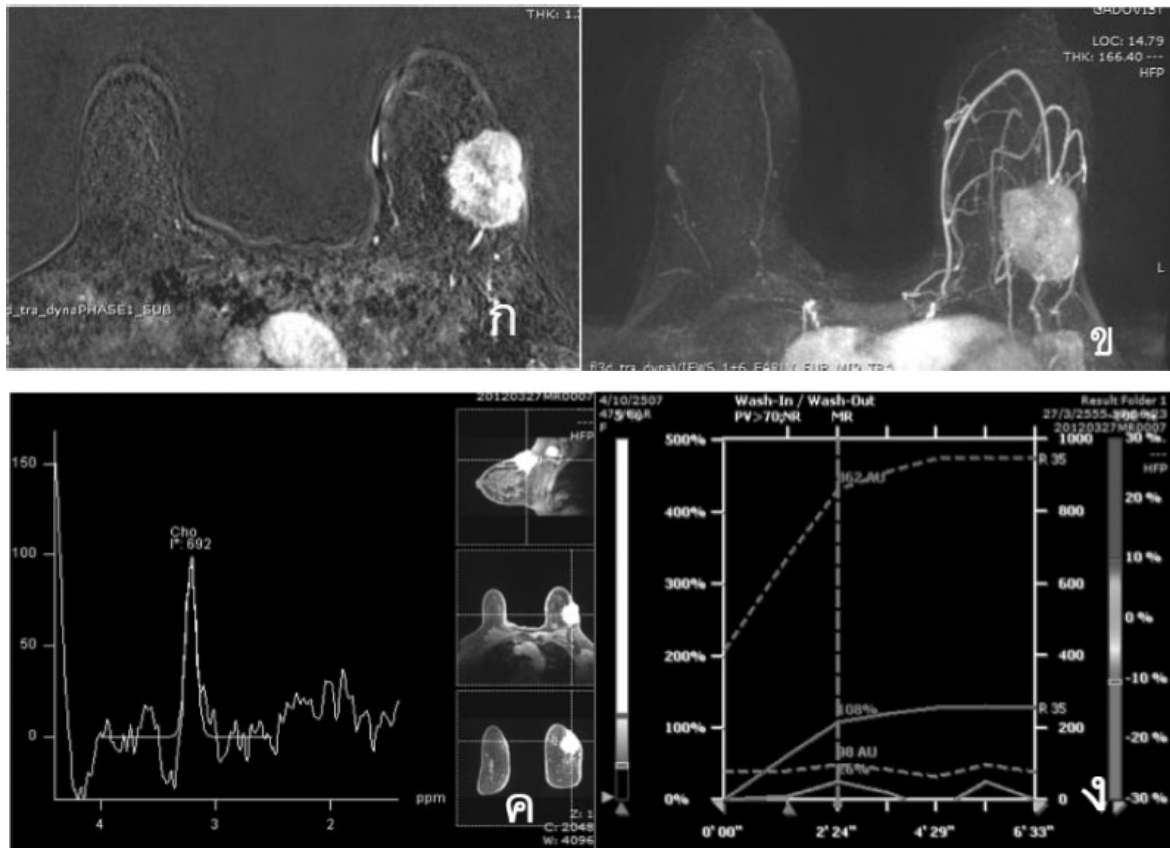
2.3 ในกลุ่มที่ผ่าตัดมาแล้วแต่ยังคงมีรอยโรคเหลือที่ขอบของก้อน (positive margin)

2.4 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพื่อประเมินขนาดของก้อน

3. เพื่อตรวจเพิ่มเติมจากการตรวจแมมโมแกรมและอัลตราซาวนด์

3.1 ในกลุ่มที่เป็นมะเร็งซ้ำ (recurrent tumor)

3.2 ในกลุ่มที่พบการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ และสงสัยว่ามาจากเต้านม



รูปที่ 6. Breast magnetic resonance imaging (MRI) ก. subtraction T1 post contrast ข. ภาพ reconstruction ค. ตรวจระดับ choline และ ง. ตรวจ enhancement kinetic curve

(occult breast cancer)

3.3 เพื่อประเมินลักษณะของก้อนในกรณี
ที่แมมโมแกรมและอัลตราซาวนด์ให้คำตอบได้ไม่
ชัดเจน

3.4 ในกลุ่มที่สงสัยมะเร็งเป็นซ้ำในตำแหน่ง
ที่เคยทำ flap

4. สำหรับการตรวจชิ้นเนื้อโดยใช้ MRI เป็นตัวนำ (MRI-guided breast biopsy)

ข้อจำกัดในการตรวจ MRI⁽¹³⁾

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์
metallic implants ต้องมีความระมัดระวังและ
สอบถามให้ชัดเจนถึงวัสดุที่ใส่ว่าสามารถเข้าเครื่อง
MRI ได้หรือไม่

ข้อห้ามในกลุ่มอื่นๆที่ควรระมัดระวัง เช่น ใน

กลุ่มผู้ป่วยที่มีรอยสักหรือเสริมความงามบริเวณ
ผิวหนังบางรายอาจเกิดการระคายเคืองหรือผิวไหม้ได้
หรือในผู้ที่กลัวที่แคบ

เนื่องจากการตรวจ breast MRI จำเป็นต้อง
มีการฉีด contrast จึงมีข้อห้ามในเรื่องการฉีด
contrast รวมถึงการทำงานของไตด้วยเช่นกัน

4. Contrast-enhanced mammogram

เป็นการตรวจเพื่อเพิ่มความแม่นยำ (accu-
racy) ของแมมโมแกรมโดยเฉพาะในผู้ที่มี dense
breast การตรวจวิธีนี้จะมีการฉีด contrast medium
ให้กับผู้รับการตรวจโดยมีการถ่ายภาพก่อนและหลัง
ฉีด ก้อนเนื้อที่มีเลือดมาเลี้ยงมากหรือก้อนมะเร็งจะ
enhanced ให้เห็นได้ชัดเจน

เอกสารอ้างอิง

1. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system, breast imaging atlas. 5th ed. Reston, Va: American College of Radiology; 2013.
2. Yaffe MJ, Mainprize JG.: Risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening. Radiology 2011;258(1):98-105.
3. Nelson HD, Tyne K, Nak A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009;151(10):727-37.
4. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. JAMA 1996;276(1):39-43.
5. Jakes RW, Duffy SW, Ng FC, Gao F, Ng EH. Mammographic parenchymal patterns and risk of breast cancer at and after a prevalence screen in Singaporean women. Int J Epidemiol 2000;29:11-9.
6. Shetty MK, Shah YP, Sharman RS. Prospective evaluation of the value of combined mammographic and sonographic assessment in patients with palpable abnormalities of the breast. J Ultrasound Med 2003; 22:263-8.
7. Kaiser JS, Helvie MA, Blacklaw RL, Roubidoux MA. Palpable breast thickening: role of mammography and US in cancer detection. Radiology 2002;223:839-44.
8. Basset LW, Ysrael M, Gold RH, Ysrael C. Usefulness of mammography and ultrasonography in women less than 35 years of age. Radiology 1991;180:831-5.
9. Feig SA. The role of ultrasound in a breast imaging center. Semin Ultrasound CT MR 1989;10:90-105.
10. Williams SM, Kaplan PA, Petersen JC, Lieberman RP. Mammography in women under age 30 : Is there

clinical benefit? Radiology 1986;161:49-51.

11. Shaw de Peredes E, Marsteller LP, Eden BV. Breast cancer in women 35 years of age and younger : Mammographic findings. Radiology 1991;177:117-9.
12. American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system, breast imaging atlas. 5th ed. Reston, Va: American College of Radiology; 2013.
13. MRI safety. Institute for Magnetic Resonance Safety, Education, and Research: <http://www.MRIsafety.com>. or <http://www.IMRSER.org>

Management of thyroid nodules

ศุภฤกษ์ ปรึษาบุตร, พสุรเชษฐ์ สม

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thyroid nodule เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ จากข้อมูลของประเทศสหรัฐอเมริกาพบ thyroid nodule ได้สูงถึงร้อยละ 4 ของประชากร⁽¹⁾ สาเหตุของ single thyroid nodule มักเกิดจาก benign disease (>ร้อยละ 95) เช่น adenoma, colloid nodule (adenomatous หรือ simple goiter ซึ่งมักจะมาด้วยก้อนที่เป็น cystic-solid แล้วแต่ stage ของโรค) และโรคอื่นๆ เช่น chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto), acute granulomatous thyroiditis (de Quervain's thyroiditis) เป็นต้น⁽²⁾

สิ่งที่สำคัญที่สุดในการตรวจประเมินผู้ป่วย thyroid nodule คือ การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งของต่อมไทรอยด์หรือไม่ ซึ่งเราพบว่าประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่มี palpable thyroid nodule นั้นจะเป็นมะเร็ง (พบ papillary thyroid carcinoma-PTC >ร้อยละ 80 follicular thyroid carcinoma-FTC ร้อยละ 15 anaplastic carcinoma <ร้อยละ 2 poorly differentiated thyroid cancer <ร้อยละ 1 medullary thyroid carcinoma-MTC <ร้อยละ 5 และมะเร็งอื่นๆ เช่น thyroid lymphoma, metastatic cancers, squamous cell thyroid cancer <ร้อยละ 1) ทั้งนี้การประเมินผู้ป่วย thyroid nodule ควรอาศัยทั้งข้อมูลจากการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และ investigation ร่วมกันในการตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วย⁽¹⁻³⁾

History and physical examination^(1,2)

ควรซักประวัติเกี่ยวกับ onset ของก้อน การโตขึ้นของก้อน อาการอื่นๆที่พบร่วมด้วย และ risk factors ของการเป็นมะเร็งไทรอยด์ต่างๆ เช่น

อาการปวด อาจพบได้ใน benign diseases เช่น thyroiditis, intrathyroidal hemorrhage ใน

benign nodule ส่วนในก้อนมะเร็งมักไม่มีอาการปวด แต่ก็อาจพบได้บ้าง เช่น ใน MTC อาจพบอาการปวดแบบ dull aching บริเวณก้อนได้

อาการ hyperthyroid และ hypothyroid พบว่า มะเร็งไทรอยด์ไม่มีการสร้าง thyroid hormones ทำให้ผู้ป่วยมะเร็งไทรอยด์ส่วนมากจะมาด้วยอาการ euthyroid

อาการอื่นๆ ที่ทำให้สงสัยมะเร็ง เช่น เสียงแหบ สำลัก (recurrent laryngeal nerve invasion) หายใจลำบาก และกลืนลำบาก (จากก้อนขนาดใหญ่ กดเบียดหลอดลม หรือมีการลุกลามติดกับ tissue ข้างเคียง ทำให้ trachea เคลื่อนขึ้นลงลำบากเวลากลืน)

Radiation exposure พบความเสี่ยงการเกิดมะเร็งไทรอยด์เพิ่มสูงขึ้น ถ้าได้รับ external beam radiation บริเวณลำคอในช่วง 6.5-2,000 cGy หรือมีประวัติสัมผัสกับสารกัมมันตภาพรังสี

ประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งของต่อมไทรอยด์ หรือมะเร็งอื่นๆที่เกี่ยวข้อง เช่น multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) syndrome จะสัมพันธ์กับ MTC และมีโรคที่สัมพันธ์กับการเกิด well-differentiated thyroid carcinoma (PTC และ FTC) เช่น familial nonmedullary thyroid cancer และ familial adenomatous polyposis เป็นต้น

ขนาดก้อนที่ใหญ่ขึ้น ก็มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งของต่อมไทรอยด์เพิ่มขึ้นด้วย เช่น ขนาดของ nodule ที่ใหญ่กว่า 4 ซม. มีโอกาสเป็น cancer สูงถึงร้อยละ 15⁽⁴⁾

สรุปประวัติและการตรวจร่างกายที่ทำให้สงสัยมะเร็งของต่อมไทรอยด์ได้ดังตารางที่ 1⁽²⁾

Serum thyroid-stimulating hormone (TSH)^(2,3)

ในผู้ป่วยที่มี thyroid nodule ขนาดใหญ่กว่า 1 ซม. ควรเจาะ serum TSH ร่วมกับการประเมินอาการและอาการแสดงของ hypothyroidism และ hyperthyroidism ทุกราย ในกรณีที่พบว่า TSH มีระดับสูง ก็ควรประเมินและรักษาภาวะ hypothyroidism ร่วมด้วย ถ้า TSH มีระดับต่ำ ก็ควรประเมินและรักษาภาวะ hyperthyroidism ร่วมด้วย และควรทำ 123I thyroid scan เพื่อดูว่า nodule นั้นเป็นสาเหตุของ hyperthyroidism หรือไม่ (กรณีที่ nodule นั้นเป็น hot nodule ให้วินิจฉัยโรค toxic adenoma และให้การรักษาโดยการผ่าตัดได้เลย โดยไม่ต้องทำ FNA เพราะจะเสี่ยงกับ bleeding) ส่วนในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งไทรอยด์ มักจะพบว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะ euthyroidism

ตารางที่ 1 Clinical risk factors for malignancy in patients with nodular thyroid disease

History	Patient characteristics	Physical examination
Thyroid cancer in family history* or MEN type 2*	Age <20 years	Hard nodule
Rapid nodule growth	Age >60 years	Fixation to adjacent neck structures*
History of neck irradiation before adolescence*	Male gender	Vocal cord paralysis* Enlarged regional lymph nodes*

* When present, these factors are probably the most specific clinical predictors of malignancy

Ultrasonogram⁽³⁾

ผู้ป่วย thyroid nodule ทุกรายควรได้รับการทำ thyroid sonogram with cervical lymph node survey ร่วมกับการตรวจร่างกาย ถ้าอยู่ในที่ที่สามารถทำ ultrasonogram ได้ เพื่อช่วยประเมินความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งไทรอยด์ และช่วยแพทย์ตัดสินใจในการเลือกการตรวจเพิ่มเติม (ตารางที่ 2) ส่วนต่อมน้ำเหลืองโตที่ตรวจพบจากการตรวจร่างกาย หรือ ultrasonogram นั้น ควรได้รับการตรวจเพิ่ม

เติมโดยการทำ fine needle aspiration ต่อไป

Fine needle aspiration (FNA)⁽¹⁻³⁾

FNA เป็นการตรวจที่มีประโยชน์มากในการประเมินผู้ป่วย thyroid nodule เนื่องจากเป็นการตรวจที่มีความแม่นยำ sensitivity และ specificity สูงกว่าร้อยละ 95 และยังช่วยในการตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาอีกด้วย โดยทั่วไปจะส่งตรวจ FNA ในผู้ป่วยที่มี thyroid nodule >1 ซม. หรือมีลักษณะ

ตารางที่ 2 Sonographic patterns, estimated risk of malignancy, and fine-needle aspiration (FNA) guidance for thyroid nodules.

Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy, %	FNA size cutoff (largest dimension)
High suspicion	Solid hypoechoic nodule (or partially cystic nodule) with ≥ 1 of: Irregular margins (infiltrative, microlobulated) Microcalcifications Taller than wide shape Rim calcifications with small extrusive soft tissue component Evidence of ETE	>70-90	FNA at ≥ 1 cm
Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins without microcalcifications, ETE, or taller than wide shape	10-20	FNA at ≥ 1 cm
Low suspicion	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, without microcalcification, irregular margin or ETE, or taller than wide shape.	5-10	FNA at ≥ 1.5 cm
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules without any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns	<3	FNA at ≥ 2 cm Or observation
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)	<1	No FNA (may aspirate for symptomatic or cosmetic)

ETE: extrathyroidal extension.

ที่ทำให้สงสัยเนื้องอก หรือมะเร็งไทรอยด์ จากประวัติ ตรวจร่างกาย หรือ thyroid sonogram ในราย ที่มี multiple nodules เราควรเลือกทำ FNA เฉพาะ nodule ที่มีขนาด >1-1.5 ซม. หรือ nodule ที่มี worrisome features จาก ultrasonogram การรายงานผล FNA ปัจจุบันยึดตาม Bethesda system ดังตารางที่ 3 มีการกล่าวถึงการใช้ molecular testing เพื่อตรวจหา mutation ของ gene ต่างๆ (เช่น BRAF, RAS, RET/PTC เป็นต้น) เพื่อเพิ่มความแม่นยำของการทำ FNA ในการวินิจฉัย มะเร็งไทรอยด์ อย่างไรก็ตามการตรวจนี้ไม่สามารถทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไป และยังมีข้อตกลงที่

ชัดเจนเกี่ยวกับ molecular test ที่ควรส่งตรวจ

Management⁽¹⁻³⁾

การวางแผนการรักษานั้น ต้องใช้ข้อมูลจาก ทั้งประวัติ ตรวจร่างกาย และ thyroid sonogram ร่วมกับผล FNA ในการตัดสินใจเสมอ สรุปหลักการง่าย ๆ คือ ในรายที่ข้อมูลทั้งหมดสงสัย benign disease (เช่น simple goiter) เราสามารถ observe ผู้ป่วยได้อย่างปลอดภัย (การให้ thyroid hormone ควรให้เฉพาะในผู้ป่วย simple goiter ที่มี hypothyroidism เท่านั้น เนื่องจากไม่มีข้อมูล ที่แสดงว่า levothyroxine suppressive therapy

ตารางที่ 3 The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology and management

Diagnostic category	Actual risk of malignancy in nodules surgically excised, % median (range)	Management
Nondiagnostic or unsatisfactory benign	20 (9-32) 2.5 (1-10)	Repeat FNA (\pm US guidance) Observe, or Thyroidectomy if: - Recurrent cyst x 3 - Continued growth - Compressive symptoms
Atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS)	14 (6-48)	Repeat FNA, or Lobectomy if: - High risk history, physical examination, or sonographic findings
Follicular neoplasm (FN) or suspicious for a follicular neoplasm (SFN)	25 (14-34)	Lobectomy Total thyroidectomy if: - High risk history, physical examination, sonographic, or intraoperative findings
Suspicious for malignancy	70 (53-97)	Lobectomy + Frozen section, or Total thyroidectomy
Malignant	99 (94-100)	Total thyroidectomy

มีประโยชน์ใน benign disease จากสาเหตุอื่นๆ) ในขณะที่ถ้าข้อมูลทุกอย่างบ่งชี้ว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งไทรอยด์ เราควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับการผ่าตัด total thyroidectomy เพื่อเป็น definitive treatment

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ผล FNA อ่านเป็น **indeterminate nodule** สามารถสรุปแนวทางการรักษาได้ดังนี้ (ตารางที่ 3)

1. Atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS) มี risk of thyroid cancer ร้อยละ 14 ทางเลือกในการรักษา ได้แก่

Repeat FNA หรือ

Thyroid lobectomy ถ้าผล FNA ยัง inconclusive หรือผู้ป่วยมีความเสี่ยงของมะเร็งไทรอยด์จากประวัติ ตรวจร่างกาย และ thyroid sonogram

2. Follicular neoplasm (FN) or suspicious for a follicular neoplasm (SFN) ส่วนมากผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะเป็น follicular adenoma หรือ Hurthle cell neoplasm แต่ก็มี risk ของ thyroid cancer สูงถึงร้อยละ 25

ก. แนวทางที่ศัลยแพทย์ถือปฏิบัติกันมานาน คือ การทำ thyroid lobectomy with isthmusectomy ของข้างที่สงสัย และพิจารณาทำ completion thyroidectomy ในกรณีที่ผลชิ้นเนื้อ กลับมาเป็น malignancy ในกรณีนี้พบว่า การส่ง frozen section ในระหว่างผ่าตัดนั้นไม่สามารถช่วยวินิจฉัยแยกแยะระหว่าง follicular adenoma กับ carcinoma ได้ เนื่องจากการวินิจฉัย follicular carcinoma ต้องอาศัยการดู capsular invasion หรือ extrathyroidal extension ซึ่ง frozen section ไม่สามารถดูได้ จึงไม่แนะนำให้ทำ frozen section ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ข. Total thyroidectomy มีที่ใช้ใน

i. ผู้ป่วยมีความเสี่ยงของมะเร็งไทรอยด์จากประวัติ ตรวจร่างกาย (เช่น มีประวัติครอบครัวเป็นมะเร็งไทรอยด์ เคยได้รับรังสี ก่อนขนาดใหญ่กว่า 4 ซม.) และ thyroid sonogram

ii. ระหว่างผ่าตัด ถ้าศัลยแพทย์พบลักษณะที่ทำให้สงสัย malignancy เช่น capsular invasion, extrathyroidal extension, lymph node metastasis หรือตรวจพบก้อนที่นำส่งสัยในต่อมไทรอยด์ข้างตรงข้ามร่วมด้วย ควรพิจารณาทำ total thyroidectomy ไปเลย แต่ทั้งนี้ศัลยแพทย์ต้องให้ข้อมูลและคุยกับผู้ป่วยเกี่ยวกับ risk และ benefit ของ total thyroidectomy ตั้งแต่ก่อนการผ่าตัดแล้ว (เช่น recurrent laryngeal nerve injury <ร้อยละ 1 superior laryngeal nerve injury ร้อยละ 20 hypoparathyroidism-transient ร้อยละ 50 permanent <ร้อยละ 2 เป็นต้น)⁽¹⁾

3. Suspicious for malignancy ผู้ป่วยกลุ่มนี้ มักจะได้ผล FNA เป็น suspicious for papillary carcinoma (SUSP) และมี risk of thyroid cancer สูงถึงร้อยละ 70

ก. ควรทำ total thyroidectomy ในผู้ป่วยมีความเสี่ยงของมะเร็งไทรอยด์จากประวัติ ตรวจร่างกาย thyroid sonogram หรือ intra-operative findings ดังที่กล่าวไว้แล้วข้างต้น

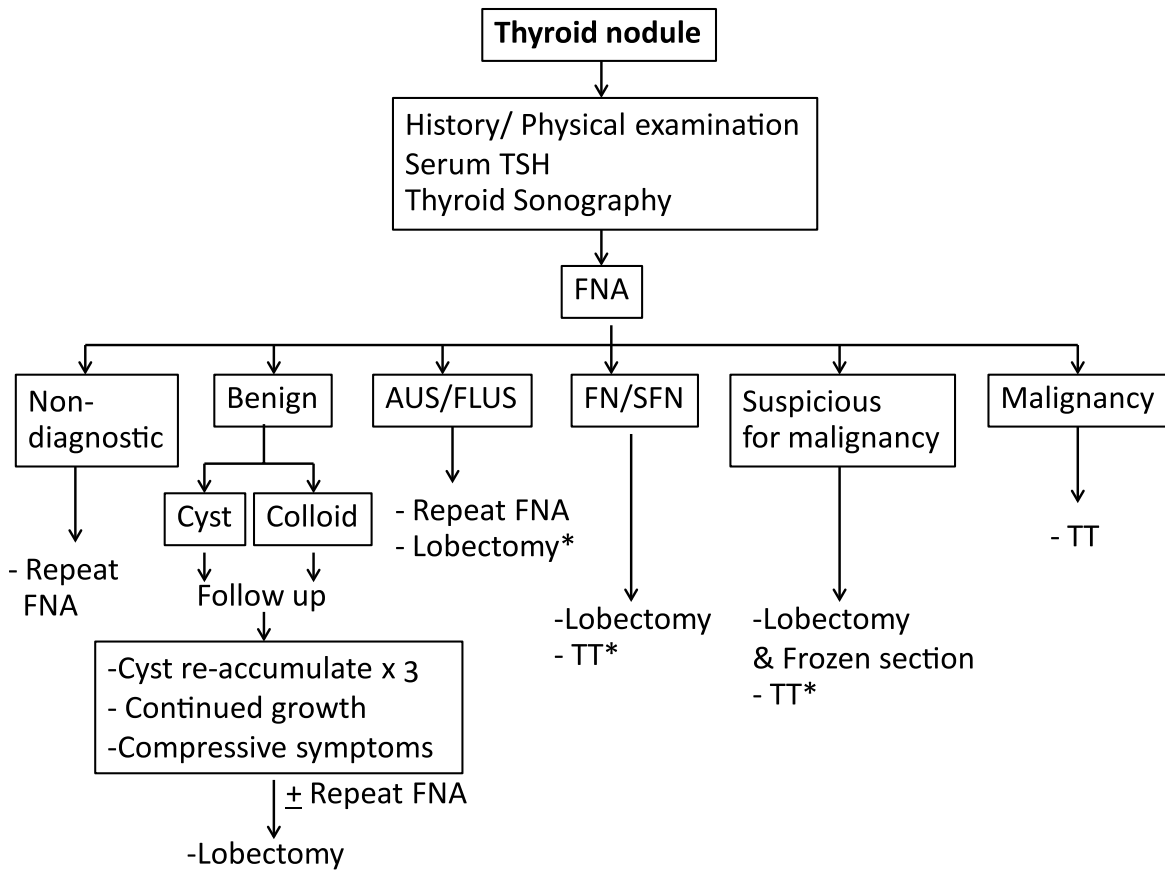
ข. ในกรณีที่ไม่มีหลักฐานอื่นๆ ที่บ่งชี้ว่าก้อนนั้นเป็น malignancy ชัดเจน อาจทำแค่ lobectomy และส่ง frozen section เพื่อยืนยันการวินิจฉัย ซึ่งในกรณีนี้ frozen section จะมีประโยชน์มากในการแยก PTC (accuracy ร้อยละ 96) และ malignancy อื่นๆ (เช่น MTC, lymphoma, anaplastic carcinoma) ออกจาก benign disease ซึ่งต่างจากกรณีของ FN/SFN และพิจารณาทำ

total thyroidectomy ในกรณีที่ผล frozen section กลับมาเป็น malignancy⁽⁵⁾

Conclusion

เนื่องจากมะเร็งไทรอยด์ เป็นมะเร็งที่รักษาได้ไม่ยากโดยการผ่าตัด และการให้ radioactive iodine และยังเป็นมะเร็งที่มีผลการรักษาที่ดีที่สุดโรคหนึ่งถ้าวินิจฉัยและรักษาได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มแรก

ดังนั้นสิ่งที่สำคัญที่สุดในการประเมินผู้ป่วย thyroid nodule คือ แพทย์ต้องพยายามวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งหรือไม่ โดยใช้ข้อมูลจากทั้ง ประวัติ ตรวจร่างกาย และ investigations ต่างๆ และควรรีบปรึกษาศัลยแพทย์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งไทรอยด์จากข้อมูลต่างๆ เพื่อให้ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาที่ทัน่วงที ทำให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด (แผนภูมิที่ 1)



แผนภูมิที่ 1. Management of thyroid nodule.

*When there is a suspicion of thyroid cancer (from history, physical examination, sonography, or intraoperative findings).
 FNA: fine needle aspiration, AUS: atypia of undetermined significance, FLUS: follicular lesion of undetermined significance,
 FN: follicular neoplasm, SFN: suspicious for a follicular neoplasm, TT: total thyroidectomy.

ឯកសារ​ខាង​លើ

1. Lal G, Clack OH. Thyroid, parathyroid, and adrenal. In : Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al, editors. Schwartz's Principles of Surgery. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2014:1521-96.
2. Procoplou M, Meler CA. Evaluation of thyroid nodules. In : Oertli D, Udelsman R, editor. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 2nd ed. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012:59-76
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016;26(1):1-133.
4. Sadler GP, Clark OH, van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC, editors. Schwartz's Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill;1999:1661-713.
5. Haymart MR, Greenblatt DY, Elson DF, Chen H. The role of intraoperative frozen section if suspicious for papillary thyroid cancer. Thyroid 2008;18(4):419-23.

Acute liver failure: an update and clinical management

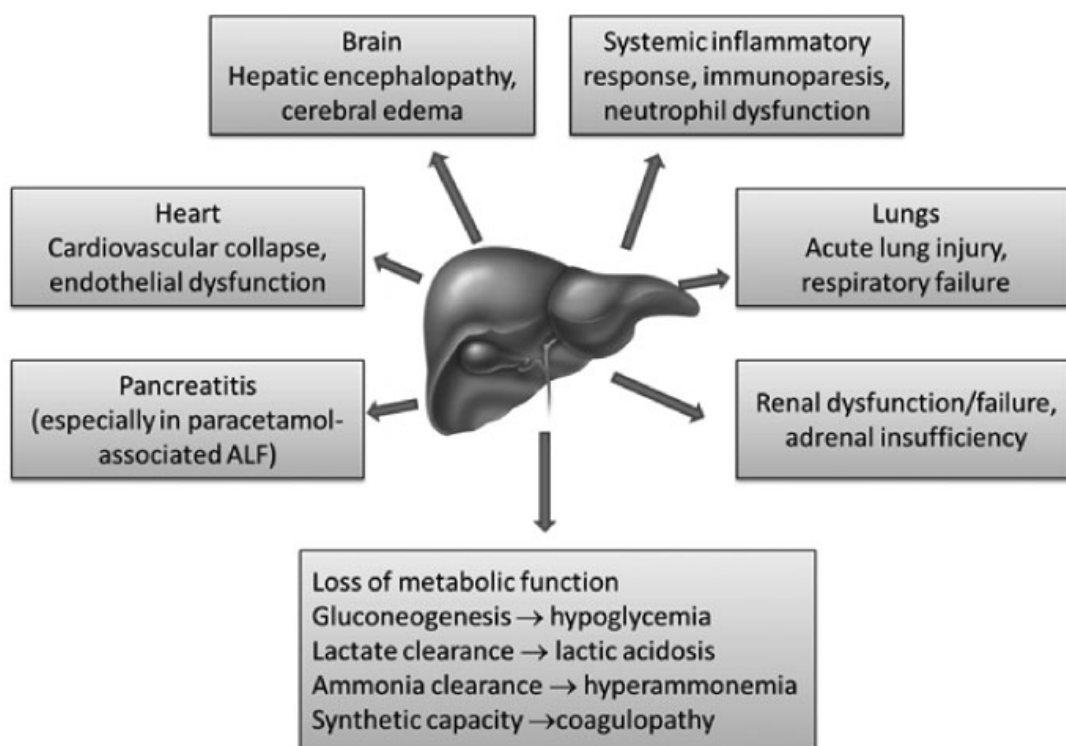
สุกฤษฎิ์ภรณ์ จิตราธิ์ษต์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure, ALF) เป็นภาวะฉุกเฉินที่มีอันตรายรุนแรงในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับเรื้อรังมาก่อน โดยกลไกของโรคเกิดจากการสูญเสียการทำงานของเซลล์ตับ ส่งผลให้การทำงานของระบบต่างๆในร่างกายล้มเหลว (multiorgan failure) ดังแสดงในรูปที่ 1 และเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ อุบัติการณ์ของการเกิดโรคในเด็กยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่ประมาณการเกิดโรคในทุกช่วงอายุในสหรัฐอเมริกา 5.5-10 รายต่อล้านรายต่อปี⁽¹⁾ ภาวะตับวายเฉียบพลันสามารถพบได้ในทุกช่วงอายุ จากการศึกษาที่ผ่านมา พบความชุกของโรคสูงสุดในวัยทารก อันดับรองลงมาคือวัยรุ่น^(2,3) เนื่องจากภาวะนี้มีความรุนแรงของโรคที่หลากหลายและพบได้ไม่บ่อย ทำให้มีข้อมูลค่อนข้างจำกัดที่จะนำมาเป็นมาตรฐานในการดูแล และยังไม่มิตัวชี้วัดที่ดีที่สามารถบ่งชี้ได้ว่าผู้ป่วยรายใดควรจะได้รับ การปลูกถ่ายตับ ดังนั้นจึงมีความสำคัญที่ต้องมีความเข้าใจ ลักษณะอาการและอาการแสดง สาเหตุ และวิวัฒนาการในการดูแลการรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันในปัจจุบัน

คำนิยาม

ในอดีตคำจำกัดความของภาวะตับวายเฉียบพลัน คือ ภาวะที่ตับถูกทำลายและสูญเสียการทำงานอย่างเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคตับเรื้อรังมาก่อนร่วมกับมีอาการผิดปกติทางสมอง (hepatic encephalopathy, HE) ภายในระยะเวลา 8 สัปดาห์นับจากที่เริ่มมีอาการ แต่อย่างไรก็ตามในเด็กมีความแตกต่างจากผู้ใหญ่โดย



รูปที่ 1. แผนภาพแสดงอาการแสดงของระบบต่างๆ ในภาวะตับวาย ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4

อาจตรวจไม่พบอาการทางสมอง และระยะเวลาในการเกิดโรคค่อนข้างบอได้ยากเนื่องจากอาการอาจเริ่มตั้งแต่ในครรภ์มารดา ดังนั้นในปี พ.ศ. 2542 the Pediatric Acute Liver Failure (PALF) Study Group ได้กำหนดนิยามและเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะตับวายในทารกแรกเกิดจนถึงอายุ 18 ปี ไว้ดังนี้ คือ⁽²⁾

1. ผู้ป่วยที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติที่ไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการให้วิตามินเค โดยมี prothrombin time ≥ 15 วินาที หรือ INR 1.5 ร่วมกับมีความผิดปกติของสมองในโรคตับ หรือในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของสมองในโรคตับ หรือในผู้ป่วยที่มี prothrombin time ≥ 20 วินาที หรือ INR 2 แต่อาจมีหรือไม่มีภาวะ HE ก็ได้

2. มีหลักฐานทางชีวเคมีว่ามีตับบาดเจ็บเฉียบพลัน

3. ผู้ป่วยต้องไม่มีโรคตับมาก่อน

Taylor และ Whittington ได้ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับภาวะตับวายในทารกแรกเกิด ได้เสนอว่าเกณฑ์การวินิจฉัยในด้านการแข็งตัวของเลือดควรปรับให้เหมาะสมกับทารกแรกเกิด คือ INR มากกว่าหรือเท่ากับ 3 เนื่องจากค่าปกติของการแข็งตัวของเลือดในทารกแรกเกิดอาจสูงได้ถึง 2⁽⁵⁾

สาเหตุ

สาเหตุของภาวะตับวายเฉียบพลันสามารถจำแนกเป็นกลุ่มใหญ่ๆ ได้ดังนี้ คือ การติดเชื้อ โรคทางเมตาบอลิก (metabolic) ยาและสารพิษ ภูมิคุ้มกันผิดปกติ (immune dysregulation) ความผิดปกติของระบบการไหลเวียนของเลือด (vascular/ischemic/shock) การลุกล้ำของเซลล์อื่นในตับ (infiltrative lesion) และไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน (indeterminate)

โดยสาเหตุที่พบแตกต่างกันในแต่ละช่วงอายุดังแสดงในตารางที่ 1 ข้อมูลจากการศึกษาของ PALF Study group ได้จาก pediatric liver transplant centres 19 แห่งในประเทศตะวันตก พบว่าในทารกแรกเกิดสาเหตุหลักเกิดจากการติดเชื้อไวรัส (โดยเฉพาะ Herpes simplex virus, HSV) metabolic และ gestational alloimmune liver disease (GALD)-neonatal hemochromatosis (NH) ส่วนในเด็กโตมักมีสาเหตุจากยาพาราเซตามอล autoimmune hepatitis ติดเชื้อไวรัส (โดยเฉพาะ Epstein-Barr virus) และโรค Wilson's disease นอกจากนี้สาเหตุยังมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศโดยในประเทศกำลังพัฒนา เช่น อินเดีย อาร์เจนตินา บราซิล การติดเชื้อจากไวรัสตับอักเสบบีและซี เป็นสาเหตุสำคัญ⁽⁶⁾ ในประเทศไทยมีการศึกษาหาสาเหตุของ

ตับวายแบบ prospective study ในเด็กอายุ 1-15 ปี เป็นระยะ 2 ปี ในระหว่างปี พ.ศ. 2543-2544 พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 35 ราย โดยสาเหตุหลักเกิดจากไม่ทราบสาเหตุ (ร้อยละ 37.1) และการติดเชื้อ dengue virus (ร้อยละ 34.3) ส่วนสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ Cytomegalovirus infection (ร้อยละ 5.7) Wilson disease (ร้อยละ 5.7) T-cell lymphoma (ร้อยละ 5.7) ischemic hepatitis (ร้อยละ 5.7) Reye syndrome (ร้อยละ 2.8) hemophagocytic syndrome (ร้อยละ 2.8) แต่ไม่พบไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ทางผู้วิจัยได้สันนิษฐานว่าน่าจะเป็นผลจากการได้รับวัคซีนพื้นฐานในเด็กไทย พบอัตราการตายร้อยละ 68.6⁽⁷⁾ ส่วนสาเหตุและอุบัติการณ์ของตับวายในเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี ยังไม่มีรายงานการศึกษาในประเทศไทย ในบทนี้จะกล่าวถึงสาเหตุที่สำคัญดังต่อไปนี้

ตารางที่ 1. สาเหตุของตับวายในเด็ก 653 รายจากข้อมูลของ PALF study group ปี พ.ศ. 2543-2550⁽⁶⁾

โรค	จำนวน (ร้อยละ) จำแนกตามอายุ					
	<4 สัปดาห์ (n=74)	4-8 สัปดาห์ (n=22)	9 สัปดาห์ ถึง <1 ปี (n=82)	1-5 ปี (n=172)	6-10 ปี (n=74)	>10 ปี (n=229)
ไม่ทราบสาเหตุ	28 (37.8)	9 (40.9)	37 (45.1)	116 (67.4)	46 (62.2)	74 (32.3)
Acetaminophen	0 (0)	1 (4.6)	4 (4.9)	7 (4.1)	2 (2.7)	67 (29.3)
ยาอื่นๆ	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	2 (1.2)	3 (4.1)	16 (7.0)
Viral hepatitis	16 (21.6)	0 (0)	3 (3.7)	8 (4.7)	2 (2.7)	11 (4.8)
เมตาบอลิก	12 (16.2)	6 (27.3)	16 (19.5)	8 (4.7)	6 (8.1)	20 (8.7)
GALD-NH	10 (13.5)	3 (13.6)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AIH	0 (0)	0 (0)	5 (6.1)	12 (7.0)	4 (5.4)	22 (9.6)
Shock/ischemia	3 (4.1)	2 (9.1)	5 (6.1)	4 (2.3)	5 (6.8)	6 (2.6)
โรคทางหลอดเลือดอื่นๆ	0 (0)	0 (0)	3 (3.7)	1 (0.6)	2 (2.7)	5 (2.2)
HLH	1 (1.4)	0 (0)	5 (6.1)	3 (1.7)	0 (0)	1 (0.4)
โรคอื่นๆ	4 (5.4)	1 (4.6)	2 (2.4)	11 (6.4)	4 (5.5)	7 (3.1)

GALD-NH: gestational alloimmune liver disease-neonatal hemochromatosis; AIH: autoimmune hepatitis; HLH: hemophagocytic lymphohisicytosis

การติดเชื้อไวรัส

การติดเชื้อไวรัส Herpes virus family (HSV, Human herpes virus 6, Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus), Enterovirus, Adenovirus เป็นสาเหตุที่สำคัญของภาวะตับวายในวัยทารก ซึ่งพบได้บ่อยถึงร้อยละ 15-30^(5,8-10) โดยทารกมักได้รับเชื้อระหว่างช่วงการคลอดและแรกเกิด ดังนั้นทารกอาจไม่แสดงอาการผิดปกติทันทีที่เกิดแต่จะมีอาการแสดงช่วงอายุ 1-2 สัปดาห์ ทารกส่วนใหญ่มีน้ำหนักแรกเกิดปกติ ไม่มีประวัติของ fetal distress เช่น intrauterine growth retardation (IUGR) การติดเชื้อไวรัส HSV เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดโดยเฉพาะในทารกแรกเกิดถึง 1 เดือน โดยทารกจะมาด้วยไข้ ซึม ตูณมนน้อยลง และค่าเอนไซม์ตับ aminotransaminases สูงเกิน 10-100 เท่าของค่าปกติ เนื่องจากเชื้อก่อให้เกิด severe hepatic necrosis ตุ่มใสซึ่งเป็นลักษณะทางผิวหนังของโรค มักตรวจไม่พบขณะเริ่มมีอาการ และมารดาอาจไม่มีประวัติของการติดเชื้อก่อนคลอด Verma และคณะพบว่าอัตราการตายของตับวายจาก HSV สูงถึงร้อยละ 80 หากไม่ได้รับการรักษาตั้งแต่ระยะแรก ดังนั้นจึงควรให้การรักษาด้วย acyclovir ไปก่อนในทารกแรกเกิดทุกรายที่ตับวายจนกว่าจะรู้ผลการตรวจเพื่อยืนยันการติดเชื้อ ซึ่งในปัจจุบันสามารถตรวจได้รวดเร็วโดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) จากในเลือดหรือน้ำไขสันหลัง⁽⁸⁾

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและอีเป็นสาเหตุของตับวายที่พบบ่อยที่สุดในประเทศกำลังพัฒนา คือพบได้ร้อยละ 50-80 ในขณะที่ข้อมูลจาก PALF study group ซึ่งเก็บรวบรวมหลังจากมีการใช้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี พบผู้ป่วยตับวายจากไวรัสตับอักเสบบีน้อยกว่าร้อยละ 1 ตับวายจากไวรัสตับอักเสบบีพบได้น้อยในเด็กในประเทศทางตะวันตก

รวมทั้งประเทศไทย ภาวะตับวายสามารถเกิดได้ในทุกระยะของการติดเชื้อ ได้แก่ acute infection, reactivation of chronic HBV infection, seroconversion จาก HBeAg เป็น HBeAb และความเสี่ยงจะเพิ่มสูงขึ้นในเด็กทารกที่เกิดจากแม่ที่มี HBeAg การติดเชื้อร่วมกันของไวรัสตับอักเสบบีและบีก็ เป็นสาเหตุทำให้เกิดตับวายในเด็กได้เช่นกัน^(2,3,6)

เด็งกีไวรัสเป็นสาเหตุของตับวายในประเทศเขตร้อนและเป็นสาเหตุสำคัญในประเทศไทย โดยทั่วไปการติดเชื้อเด็งกีทำให้ตับโต มีการอักเสบของตับและเอนไซม์ผิดปกติได้แล้วกลับสู่ระดับปกติภายในเวลา 1-2 สัปดาห์ ภาวะตับวายมักพบในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงร่วมกับภาวะช็อก (dengue shock syndrome) และมักเกิดภายใน 48 ชั่วโมงเมื่อเข้าสู่ภาวะช็อก ดังนั้นสาเหตุหลักน่าจะเกิดจากการขาดเลือด (ischemic hepatic injury) แต่จากการศึกษาโดย รศ.พญ.กมลวิษ เลขาประสพวัฒนา และคณะ พบภาวะตับวายในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเด็งกีไม่รุนแรง (dengue hemorrhagic fever grades 1-2) ซึ่งอาจสันนิษฐานได้ว่าอาจเกิดจากไวรัสเด็งกีกระตุ้น immune-mediated hepatocytic injury ภาวะตับวายเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้น้อยในผู้ป่วยติดเชื้อเด็งกีแต่มีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 68 โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมี active bleeding หรือ respiratory failure ร่วมด้วย⁽¹¹⁾

Drugs and toxins

ยาที่ทำให้เกิดตับวายอาจเกิดในลักษณะของ dose-dependent response หรือ idiosyncratic reaction โดย acetaminophen หรือพาราเซตามอลเป็นยาที่ทำให้เกิดตับวายพบได้บ่อยที่สุด โดยเกิดแบบ dose-dependent response ผู้ป่วยมาได้ใน 2 รูปแบบ ได้แก่ กลุ่มที่เจตนารับประทานยา

ในขนาดสูงที่เป็นพิษต่อตับในครั้งเดียวซึ่งพบบ่อยในช่วงวัยรุ่น และกลุ่มที่ได้รับยาในระดับที่ใช้รักษาปกติ แต่ใช้ยาเป็นระยะเวลาจนเป็นพิษต่อเซลล์ตับ นอกจากนี้ในผู้ป่วยเด็กอาจมีการได้รับยาเกินขนาดโดยมิได้เจตนาเนื่องจากบริหารยาไม่ถูกต้อง การมี genetic polymorphism ของ cytochrome P450 อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับจากยาพาราเซตามอลเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ toxic intermediates product (N-acetyl-p-benzoquinoneimine, NAPQI) เกิดการทำลายตับในลักษณะ centriobular hepatic necrosis ผู้ป่วยมักมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หลังจากรับประทานยา ค่าเอนไซม์ aminotransferase อาจสูงเกิน 10,000 IU/ล. ในขณะที่ค่าบิลิรูบินมักไม่ค่อยสูง การตรวจระดับยาในเลือดที่ 4 และ 24 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาจะช่วยในการวินิจฉัยระดับยาที่เป็นพิษต่อตับและการพิจารณาให้ N-acetylcysteine เพื่อรักษาภายใน 24 ชั่วโมง ยาชนิดอื่นที่พบว่าเป็นสาเหตุของตับวาย ได้แก่ isoniazid, propylthiouracil สารเสพติด เช่น cocaine, ecstasy สารระเหย รวมถึงยาสมุนไพรและเห็ดพิษ *Amannita phalloides*⁽⁶⁾

Gestational alloimmune liver disease (GALD)

NH เป็นภาวะที่เกิดจากการมีเหล็กเกินใน fetal liver แล้วทำให้เกิดการสะสมของเหล็กที่อวัยวะต่างๆ ได้แก่ หัวใจ ตับอ่อน รัยรอยด์ ต่อมหมวกไต mucosal glands ในปากและทางเดินหายใจ แต่ไม่สะสมใน reticuloendothelial cells (Kuffer cells, spleen) โดย NH ในทารกส่วนใหญ่ (ร้อยละ 98) เกิดจาก GALD ซึ่งเกิดจาก alloimmune ขณะตั้งครรภ์ กล่าวคือ antibody จากแม่ (IgG) ที่มีต่อ fetal liver antigen ผ่านทางรกแล้วกระตุ้น com-

plement ของทารกในครรภ์ทำให้เกิดการทำลายของเซลล์ตับ GALD เป็นสาเหตุของตับวายที่พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 40-60 ในทารกแรกเกิด และมีโอกาสเกิดซ้ำได้สูงถึงร้อยละ 80 ในครรภ์ถัดไป ดังนั้นมารดาควรได้รับ intravenous immunoglobulin ในขณะที่ตั้งครรภ์เพื่อป้องกันการเกิดโรค ทารกมักมีอาการแสดงตั้งแต่อยู่ในครรภ์ เช่น IUGR, ascites หรือมารดามีน้ำคร่ำน้อย มีประวัติทารกตายคลอด ภาวะตับวายพบได้ตั้งแต่แรกเกิดและมักพบที่อายุน้อยกว่า 3 วัน โดยตรวจพบค่า ferritin, transferrin saturation สูง aminotransferase ต่ำกว่า 100 IU/ล. การวินิจฉัยทำได้โดยการหาหลักฐานการสะสมของเหล็กที่อวัยวะอื่นนอกเหนือจากตับ เช่น ตัดชิ้นเนื้อ labial salivary gland เพื่อย้อมดูการสะสมของเหล็ก หรือการตรวจด้วย MRI^(5,12)

Metabolic disorders

โรคทางเมตาบอลิกเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยในเด็กที่มีอายุน้อย Sundaram และคณะ⁽⁹⁾ พบว่าร้อยละ 19 ของตับวายในเด็กอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน มีโรคทางเมตาบอลิกเป็นสาเหตุ ต่อมา Hegarty และคณะ ศึกษาในเด็กตับวายที่มีอายุน้อยกว่า 5 ปี พบโรคเมตาบอลิกสูงถึงร้อยละ 29⁽¹³⁾ โดย galactosemia เป็นโรคที่พบบ่อยที่สุด ดังนั้นทารกทุกคนที่มาด้วยภาวะตับวายจึงควรรับประทานนมที่ปราศจาก lactose จนกว่าจะสามารถยืนยันได้ว่าไม่ได้เป็น galactosemia โดยการตรวจเอนไซม์ galactose-1-phosphate uridylyltransferase แต่อย่างไรก็ตามการตรวจนี้ไม่สามารถทำได้ในประเทศไทย ดังนั้นอาจตรวจเบื้องต้นด้วย urine reducing substance แล้วจึงพิจารณาส่งตรวจระดับเอนไซม์ หรือ genetic analysis เพิ่มเติมในกรณีที่ผลเป็นบวก ส่วนสาเหตุอื่น ได้แก่ tyrosinemia type 1,

mitochondrial respiratory chain disorder, congenital disorder of glycosylation พบว่าเป็นสาเหตุของตับวายในทารกได้ด้วยเช่นกัน Wilson's disease เป็นสาเหตุทางเมตาบอลิกของตับวายที่พบบ่อยในเด็กอายุมากกว่า 5 ปี และมีอัตราการตายสูง ถ้าไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ อาการทางคลินิก คือ เหลือง ตับโต และตรวจพบว่าผู้ป่วยมีภาวะซีดแบบ Coombs-negative hemolytic anemia ร่วมกับระดับ alkaline phosphatase และ ceruloplasmin ต่ำ⁽⁶⁾

Autoimmune hepatitis (AIH)

AIH เป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะตับวายในเด็ก โดยเฉพาะ AIH type 2 ที่มี positive anti-liver-kidney microsomal (LKM) antibodies การศึกษาภาวะตับวายในเด็กประเทศอิตาลีในระยะเวลา 15 ปีที่ผ่านมาพบว่า AIH เป็นสาเหตุของตับวายถึงร้อยละ 22⁽¹⁴⁾ ซึ่งสูงกว่าผลการศึกษาที่ผ่านมา⁽²⁾ การรักษาโดยให้ steroid ตั้งแต่ระยะแรกและผู้ป่วยยังไม่มี encephalopathy อาจทำให้ผู้ป่วยหายได้ และหลีกเลี่ยงการปลูกถ่ายตับ

สาเหตุอื่น

โรคอื่นๆ เช่น leukemia, lymphoma, hemophagocytic lymphohistiocytosis, natural killer cell dysfunction สามารถมาด้วยตับวายได้แต่พบได้ไม่บ่อย ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ คือ ร้อยละ 30-50 อยู่ในกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน ซึ่งอาจมีสมมติฐานได้ดังนี้ คือ

1. เกิดจากเชื้อไวรัส โรคทางเมตาบอลิก immune dysregulation ที่ยังไม่สามารถตรวจได้ในปัจจุบัน
2. ไม่ได้รับการตรวจเพิ่มเติมอย่างละเอียด

เพียงพอ อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยการปลูกถ่ายตับ หรือหายเอง หรือเสียชีวิต จึงยุติการตรวจเพิ่มเติม

แนวทางการตรวจค้นเพื่อวินิจฉัย

การซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดมีความสำคัญอย่างมากในการวินิจฉัยโรค กล่าวคือประวัติที่เกี่ยวข้องการดำเนินของโรค อาการใช้สัมผัสโรคไวรัสตับอักเสบบ การได้รับเลือด การใช้ยา ประวัติตั้งครรภ์ของมารดา ทารกตายคลอด การเติบโต อาหารและพัฒนาการ โรคตับของคนในครอบครัว การตรวจร่างกายเพื่อหาลักษณะที่อาจบ่งถึงลักษณะเฉพาะของโรค เช่น Kayser-Fleischer rings รอยโรคที่ผิวหนัง ต่อมน้ำเหลืองร่วมกับตับม้ามโต เป็นต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการมีวัตถุประสงค์เพื่อช่วยวินิจฉัยหาสาเหตุ ประเมินความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนของตับวาย ดังนั้นจึงประกอบไปด้วย

1. General tests เพื่อประเมินความผิดปกติของระบบต่างๆ เช่น complete blood count, electrolytes, renal functions
2. Liver-specific tests เพื่อประเมินการทำงานของตับ เช่น liver function test, ammonia, coagulogram, lactate, blood sugar
3. Diagnostic tests เพื่อหาสาเหตุของโรค ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2 การตรวจหาสาเหตุควรประเมินตามความถี่ของการเกิดโรคในแต่ละช่วงอายุเพื่อให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

การรักษา

ภาวะตับวายเฉียบพลันจะเกิดกลไกการเปลี่ยนแปลงต่างๆในร่างกายซึ่งเป็นวงจรเลวร้ายส่งผลให้มีภาวะแทรกซ้อนต่างๆตามมา การรักษาหลัก

ตารางที่ 2. แนวทางการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาสาเหตุของภาวะตับวาย และการรักษาจำเพาะ

โรค	การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การรักษาจำเพาะ
โรคติดเชื้อ		
ไวรัสตับอักเสบบี อี	Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HEV IgM	อาจพิจารณา lamivudine หรือ entecavir สำหรับไวรัสตับอักเสบบี
HSV, EBV, CMV, Parvovirus B19, Adenovirus	ตรวจ PCR สำหรับไวรัสในเลือด และ/หรือน้ำไขสันหลัง	Acyclovir สำหรับ HSV Gangciclovir สำหรับ CMV
ไวรัสเด็งกี	CBC ตรวจแยกเชื้อไวรัสหรือตรวจด้วยวิธี NS1 หรือ PCR	
เมตาบอลิก		
Galactosemia	Galactose-1-phosphate uridyltransferase	งดอาหารที่มีแลคโตส
Tyrosinemia	Urinary succinylacetone	Nitrisinome (NTBC)
Hereditary fructose intolerance	Quantitative enzyme assay, q22.3 band mutation in chromosome 9	งดอาหารที่มีฟรุกโทส ซูโครส และชอลบีทอล
Mitochondrial disorder	Lactate, pyruvate mitochondrial DNA assay, mutation analysis	
Congenital disorders of glycosylation (CDG)	Transferrin isoelectrophoretic	Mannose สำหรับ CDG Ib
Fatty acid oxidation defect	Plasma acylcarnitines	
Wilson's disease	Serum copper and ceruloplasmin, 24-h urinary copper	D-penicillamine
Immune dysregulation		
Autoimmune hepatitis	Autoimmune markers, IgG level	Steroid
GALD-NH	Ferritin, lip biopsy, MRI	Anti-oxidant cocktail regimen, exchange transfusion, IVIG
HLH	Ferritin, triglyceride, soluble IL-2R, bone marrow examination	Chemotherapy (etoposide, steroid)
Infiltrative		
Leukemia, lymphoma	Bone marrow examination	Chemotherapy
Drugs-toxic substance		
Acetaminophen	ระดับ acetaminophen	N- acetyl cysteine
Toxicology	ตรวจหาสารพิษในปัสสาวะและเลือด	
Vascular/Ischemic	Ultrasound, echocardiography	Revascularization procedure

CMV: Cytomegalovirus, EBV: Epstein-Barr virus, GALD-NH: gestational alloimmune liver disease-neonatal hemochromatosis, HAV: hepatitis A, HBcIgM: hepatitis B core IgM antibody, HBsAg: surface antigen, HEV: hepatitis E, HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis, IgG: immunoglobulin G, NS1: non-structural protein 1, NTBC: 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione 2-[2-nitro-4-(trifluoromethyl)benoyl]cyclohexane-1,3-dione, PCR: polymerase chain reaction

มุ่งเน้นไปที่การรักษาภาวะความดันสูงในสมอง (intracranial hypertension) และ multiorgan failure เพื่อประคับประคองผู้ป่วยให้พ้นภาวะวิกฤต จนสามารถหายได้เองหรือรอจนได้รับการปลูกถ่ายตับ ในปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าในอดีตเนื่องจากมีความเข้าใจในพยาธิวิทยาของโรคที่เพิ่มมากขึ้นทำให้สามารถพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยในระยะวิกฤตได้อย่างเหมาะสม และผู้ป่วยบางส่วนได้รับการปลูกถ่ายตับแบบกรณีฉุกเฉินได้ในเวลาที่รวดเร็วขึ้น^(15,16) ดังนั้นเมื่อพบว่าผู้ป่วยมีภาวะตับวายควรติดต่อกับ specialist centre ที่สามารถปลูกถ่ายตับได้เพื่อทำการส่งต่อและร่วมกันวางแผนในการดูแลรักษาผู้ป่วยโดยเร็วที่สุด การรักษาแบ่งออกเป็น การรักษาทั่วไปเพื่อประคับประคองให้ผู้ป่วยพ้นภาวะวิกฤต (supportive treatment and bridging therapy) การรักษาที่จำเพาะโรคดังแสดงในตารางที่ 2 (specific treatment) และการปลูกถ่ายตับ

การรักษาทั่วไป^(17,18)

1. ควรรับไว้ในโรงพยาบาลและรบกวนผู้ป่วยให้น้อยที่สุด พิจารณารับเข้า PICU หากมีผู้ป่วยมีสมองบวม หรือ INR >4 หรือมี organ failure และควรใส่ท่อช่วยหายใจหากมีสมองบวมระดับ 3-4
2. ให้สารน้ำ 2 ใน 3 ของ maintenance fluid เพื่อป้องกันสมองบวม หลังจากนั้นปรับตามสัญญาณชีพและปริมาณปัสสาวะ ในกรณีที่มีปัญหาปรับสมดุลย์ fluid ควรทำ renal replacement therapy สารน้ำควรให้เป็น 10% dextrose ป้องกันภาวะน้ำตาลต่ำโดยปรับให้มีระดับน้ำตาลในเลือดที่ 70-140 มก./ดล.
3. ให้ยาปฏิชีวนะแบบ prophylactic broad-spectrum antibiotic และยาต้านเชื้อรา รวมทั้ง

ควรให้ acyclovir ในผู้ป่วยทารกทุกรายเพื่อครอบคลุมเชื้อไวรัส herpes ไปก่อนจนกว่าจะได้รับผลตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการ

4. พิจารณาให้ส่วนประกอบที่ช่วยในการแข็งตัวของเลือด (coagulation support) ในกรณีที่มีเลือดออกหรือต้องการทำหัตถการเท่านั้น เนื่องจากตับสร้าง pro-coagulant (fibrinogen, factors II, V, VII, IX, X) และ anticoagulant (protein C, S, Z and antithrombin) ได้น้อยลงทำให้รับมาสู่สมดุลย์อีกครั้ง ในบางรายอาจพบ hypercoagulable state จากการเพิ่มขึ้นของ factor VIII และ von Willebrand factor ซึ่งเป็นผลจากการตอบสนองต่อ endothelial injury นอกจากนี้การเกิดภาวะเลือดออกไม่ได้มีความสัมพันธ์กับค่า INR⁽¹⁹⁾

5. ให้ยาลดกรดร่วมกับวิตามิน เค ทางหลอดเลือดดำ เพื่อป้องกันเลือดออกในทางเดินอาหาร

6. ติดตามและประเมินอาการของผู้ป่วยโดยเฉพาะสัญญาณชีพ อาการทางระบบประสาทอย่างใกล้ชิด

การรักษาเพื่อป้องกันสมองบวม^(15,20,21)

ปัจจุบันเนื่องจากมีความเข้าใจในพยาธิวิทยาของการเกิดสมองบวมในตับวายมากขึ้น โดยพบว่านอกจากภาวะแอมโมเนียสูงแล้ว inflammatory cytokine ที่เกิดจากเซลล์ตับที่ตายเข้าสู่กระแสเลือดก่อให้เกิดภาวะ septic shock-like ต่ออวัยวะต่างๆในร่างกายรวมทั้ง microglia activation ทั้งสองภาวะส่งผลให้เกิด neuroinflammation และสมองบวมตามมา⁽²²⁾ ดังนั้นการรักษาโดยป้องกันภาวะดังกล่าวนี้ทำให้ได้ผลในการรักษาที่ดี สามารถลดอัตราการเกิดสมองบวมและลดอัตราการตายได้ โดยมีหลักการ คือ quadruple-H therapy (4H)

1. Hypothermia รักษาอุณหภูมิร่างกาย (core temperature) ที่ระดับ 36-37°C
2. Hypernatremia รักษาระดับโซเดียมในเลือดประมาณ 145-150 มิลลิกรัม/เดซิลิตร/ล.
3. Hemodiafiltration เพื่อกำจัดแอมโมเนียในเลือด
4. Hyperventilation ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องใช้เครื่องช่วยหายใจให้ปรับเพื่อให้ได้ PaCO₂ 35-40 มม.ปรอท

การใช้ renal replacement therapy โดยวิธี conventional continuous hemofiltration (CVVH) พบว่าได้ผลดีใกล้เคียงกับ hemofiltration ในการลดระดับแอมโมเนียในเลือดและยังทำให้ควบคุมสมดุลของ fluid-electrolyte ได้ดีอีกด้วย ดังนั้นควรพิจารณาทำ renal replacement therapy ในผู้ป่วยดังต่อไปนี้ 1) ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจที่มีระดับแอมโมเนียสูงกว่า 150 มิลลิกรัม/ล. 2) สมอบวมระดับ 3-4 3) renal dysfunction เช่น oliguria, fluid overload, hyperkalemia 4) metabolic abnormalities เช่น metabolic acidosis, lactate สูง hyponatremia ที่ไม่ตอบสนองต่อ fluid therapy

นอกจากนี้ต้องคอยระวังภาวะช็อกและอาจพิจารณาให้ยาป้องกันถ้ามีอาการหรือมีความผิดปกติจากการตรวจคลื่นสมอง ข้อมูลการศึกษาในผู้ใหญ่พบว่าการใช้ N-acetylcysteine มีประโยชน์ในการรักษาภาวะตับวายที่ไม่ได้มีสาเหตุจากยาพาราเซตามอล อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาล่าสุดในปี พ.ศ. 2556 แบบ placebo-controlled clinical trial ในเด็กอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 17 ปี พบว่า N-acetylcysteine ไม่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี และมีอัตราตายโดยไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบที่ไม่ได้รับยา⁽²³⁾

การรักษาทดแทนตับด้วย liver-assisted de-

vices เพื่อทดแทนตับชั่วคราวจนกว่าตับผู้ป่วยฟื้นหรือรอจนกว่าจะได้รับอวัยวะในการปลูกถ่ายตับ ยังไม่แนะนำให้ใช้จนกว่าจะมีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ที่แสดงถึงประโยชน์ในการรักษาที่ชัดเจน

การปลูกถ่ายตับ เป็นการรักษาอย่างเดียวในปัจจุบันที่มีประโยชน์ชัดเจนต่อผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน การปลูกถ่ายตับสามารถทำได้หลายแบบ ได้แก่ orthotopic liver transplantation (OLT), auxiliary liver transplantation, living related liver transplantation ส่วนการปลูกถ่ายเซลล์ตับ (hepatocyte transplantation) นั้นยังอยู่ในขั้นทดลองและมีการนำมาใช้ใน case series เท่านั้น⁽³⁾

การพยากรณ์โรค^(3,17)

สิ่งที่ทำนายในผู้ป่วยตับวาย คือ การที่จะพยากรณ์ได้ว่าผู้ป่วยรายใดจะสามารถฟื้นตัวได้เองด้วยการรักษาแบบประคับประคอง หรือผู้ป่วยรายใดต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยพบว่าถ้าเด็กตับวายมีอายุน้อยกว่า 2 ปี INR ≥ 4 , bilirubin ≥ 13.8 มก./ดล. WBC $> 9 \times 10^9$ /ล. อาจมีโอกาเสียชีวิตถ้าไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ได้มีการนำ prognostic criteria เช่น King's College criteria, Clichy's criteria, Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) มาใช้ในการพยากรณ์โรค แต่พบว่ายังไม่มีเกณฑ์ใดที่สามารถใช้ได้อย่างเหมาะสม และมีความแตกต่างกันมากระหว่างแต่ละการศึกษา ดังนั้น ในปัจจุบันการพิจารณาว่าผู้ป่วยรายใดควรได้รับการปลูกถ่ายตับจึงขึ้นกับอายุ สาเหตุและความรุนแรงของตับวายรวมทั้งข้อห้ามของการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยแต่ละราย

สรุป

ภาวะตับวายในเด็กเป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อย

แต่มีความรุนแรงอันตรายถึงชีวิต สาเหตุของโรคขึ้นอยู่กัอายุและขนาดวิทยาของโรคในแต่ละประเทศ ควรติดต่อเพื่อส่งตัวผู้ป่วยมายังโรงพยาบาลที่สามารถทำการปลูกถ่ายตับได้ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยภาวะตับวาย และให้การดูแลรักษาเบื้องต้นอย่าง

เหมาะสมควบคู่ไปกับการสืบค้นหาสาเหตุ วิศวกรรมในการดูแลแบบประคับประคองมีผลทำให้ผู้ป่วยฟื้นตัว มีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับมากขึ้นในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190-201.
- Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR et al. Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006;148:652-8.
- Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:278-83.
- Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013;369:2525-34.
- Taylor S, Whittington P. Neonatal acute liver failure. *Liver Transpl* 2016;22:677-85.
- Squire RH, Alonso EM. Acute liver failure in children. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editor. *Liver disease in children*. 4 ed. New York: Cambridge University Press, 2014:32-50.
- Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, Boudville I, Bock H. Dengue virus infection: a major cause of acute hepatic failure in Thai children. *Ann Trop Paediatr* 2006;26:17-23.
- Durand P, Debray D, Mandel R, Baujard C, Branchereau S, Gauthier F, et al. Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center. *J Pediatr* 2001;139:871-6.
- Sundaram S, Alonso E, Narkewicz M, Zhang S, Squires R. Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure. *J Pediatr* 2011;159:813-8.
- Bitar R, Thwaites R, Davison S, Rajwal S, McClean P. Liver failure in early infancy: aetiology, presentation and outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016.
- Laoprasopwattana K, Jundee P, Pruekprasert P, Geater A. Outcome of severe dengue viral infection-caused acute liver failure in Thai children. *J Trop Pediatr* 2016;62:200-5.
- Shanmugam N, Bansal S, Greenough A, Verma A, Dhawan A. Neonatal liver failure: aetiologies and management-state of the art. *Eur J Pediatr* 2011;170:573-81.
- Hegarty R, Hadzic N, Gissen P, Dhawan A. Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience. *Eur J Pediatr* 2015;174:1387-92.
- Di G, Bravi M, Bonanomi E, Alessio G, Sonzogni A, Zen Y, et al. Fulminant hepatic failure of autoimmune aetiology in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:159-64.
- Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam V, McPhail M, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013;59:74-80.
- Kulkarni S, Perez C, Pichardo C, Castillo L, Gagnon M, Beck-Sague C, et al. Use of Pediatric Health Information System database to study the trends in the incidence, management, etiology, and outcomes due to pediatric acute liver failure in the United States from 2008 to 2013. *Pediatr Transplant* 2015;19:888-95.
- D' Agostino D, Diaz S, Sanchez M, Boldrini G. Management and prognosis of acute liver failure in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:262-9.

18. Singanayagam A, Bernal W. Update on acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:134-41.
19. Habib M, Roberts L, Patel R, Wendon J, Bernal W, Arya R. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation. *Liver Int* 2014;34:672-8.
20. Warrillow S, Bellomo R. Preventing cerebral oedema in acute liver failure: the case for quadruple-H therapy. *Anaesth Intensive Care* 2014;42:78-88.
21. Bernal W, Lee W, Wendon J, Larsen F, Williams R. Acute liver failure: a curable disease by 2024? *J Hepatol* 2015;62:S112-20.
22. Butterworth R. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:522-8.
23. Squires R, Dhawan A, Alonso E, Narkewicz M, Shneider B, Rodriguez-Baez N, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology* 2013;57:1542-9.

Brain resuscitation in pediatric brain injury: an update

รุจิภัตต์ สำราญสำรวจกิจ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

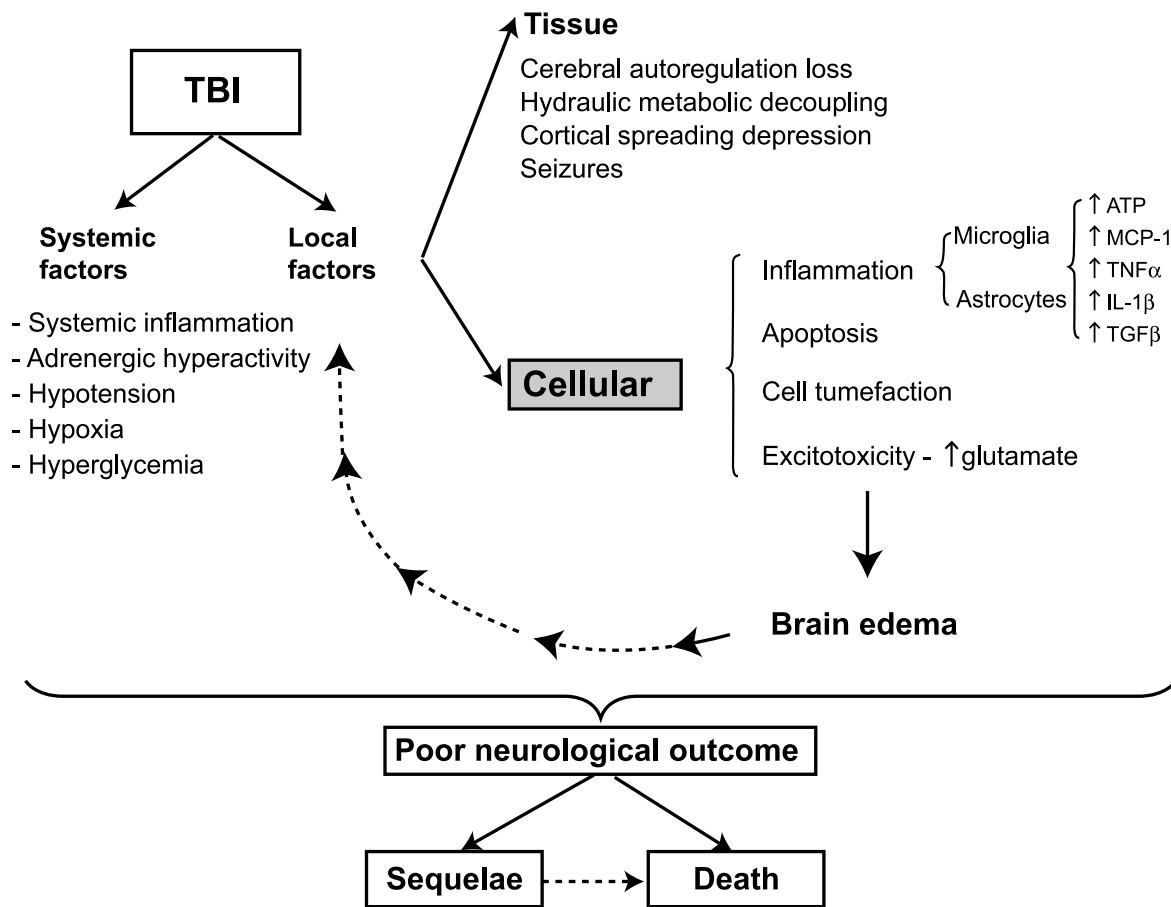
Pathophysiology of brain injury

Traumatic brain injury (TBI) เป็นสาเหตุสำคัญของการบาดเจ็บและเสียชีวิต ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ โดยในแต่ละปีประมาณว่ามีผู้เสียชีวิต 60,000 ราย และมีอีกประมาณ 70,000-90,000 รายที่ได้รับผลกระทบต่อระบบประสาททำให้เกิดความพิการอย่างถาวร⁽¹⁾ การบาดเจ็บทางสมองจากอุบัติเหตุทางรถยนต์พบได้บ่อย การเกิด secondary injury ที่มีผลต่อ brain parenchyma ตามหลัง severe traumatic brain injury เกิดจากการลดระดับของเลือดที่เลี้ยงสมอง (cerebral perfusion) ในส่วนที่ดี และทำให้ออกซิเจนไปเลี้ยงสมองในส่วนต่างๆ ลดลง ภายหลังจากการตีพิมพ์ของแนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีการบาดเจ็บที่ศีรษะครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2546⁽²⁾ ได้มีหลักฐานทางการแพทย์เพิ่มขึ้นมากในระยะหลัง ทำให้แพทย์ผู้รักษาเข้าใจกลไกการเกิดพยาธิสภาพ ในสมองและทำให้ผลการรักษาดีขึ้นตามลำดับ

Primary brain injury⁽⁴⁾

พยาธิกำเนิดการบาดเจ็บที่ศีรษะสามารถแบ่งออกเป็น 2 ลักษณะ คือ

1. ลักษณะเป็นแบบเฉพาะที่ (focal)
2. ลักษณะเป็นแบบกระจายไปทั่วๆ (diffuse lesions) ซึ่งลักษณะของการกระแทกจะส่งผลให้เกิด cerebral contusion และอาจจะเกิดภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage/hematoma)



แผนภูมิที่ 1. แสดง biological mechanisms involved in the spread of traumatic brain damage⁽³⁾

การเกิดการบาดเจ็บที่มีผลโดยตรงต่อการบาดเจ็บหรือการเสียชีวิตขึ้นอยู่กับตำแหน่ง ขนาด และลักษณะการดำเนินโรค diffuse axonal injury (DAI) และ focal brain lesions หลายครั้งที่เกิดร่วมกันในกรณีที่มีการบาดเจ็บที่ศีรษะแล้วมีการแตกของกระดูกที่ศีรษะ (skull) ร่วมด้วย อาจจะเป็นลักษณะ depressed หรือ non-depressed skull fracture ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความรุนแรงที่มีผลกระทบต่อสมอง

Diffuse axonal injury เกิดจาก shearing force ที่มีผลกระทบต่อระบบประสาท

ในส่วนของ axons เป็นบริเวณกว้าง ส่งผลกระทบต่อก้านสมอง (brain stem) นำไปสู่การควบคุมของระบบ reticular activating system เสียไป โดยผู้ป่วยอาจจะเสียสติสัมปชัญญะในทันที และทำให้ผู้ป่วยไม่รู้สึกรู้ตัวเป็นระยะเวลานาน หรือการเป็น vegetative state เราสามารถตรวจติดตามผลได้จากการส่ง MRI

Secondary brain injury

Primary brain injury เป็นผลมาจากผล

กระทบโดยตรงในช่วงของการเกิดการกระทบ ส่วน secondary injury effect เกิดจากผลของ systemic physiologic response ที่มีต่อ neurons โดยที่มีการศึกษาพบว่ามีสาร biochemical หลายตัวที่หลั่งออกมา มีผลต่อการทำงานและทำลายเซลล์ประสาท เช่น excitatory amino acids, glutamate, aspartate, cytokines และส่วนของ free radicals

Injury patterns

Age-dependent injury pattern

ในเด็กเล็กการถูกทำร้ายที่ศีรษะส่วนใหญ่เกิดจาก inflicted or non-accidental TBI และส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นแบบซ้ำๆ กัน ในเด็กโตก็จะพบอุบัติการณ์ของ accidental-related head injury เพิ่มขึ้น โดยจะพบว่า เป็น diffuse injury จะเป็นในลักษณะ diffuse cerebral swelling

Necrosis and apoptosis

ตามหลังการเกิด head trauma จะมีการหลั่งสาร excitatory amino acid glutamate ที่เรียกว่า “excitotoxicity” ที่จะทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ประสาท ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ระยะ คือ ในระยะแรกจะมีลักษณะของ sodium dependent neuronal swelling ตามมาด้วย delayed, calcium-dependent neuronal degeneration ซึ่งจะผ่าน NMDA receptor ทำให้มีการไหลผ่านของแคลเซียมเข้าไปในเซลล์ประสาท เกิดการหลั่งของสารต่างๆ เช่น proteases, lipases และ endonucleases ที่จะนำไปสู่ neuronal degeneration และ necrotic cell death

Cerebral swelling⁽⁴⁻⁸⁾

Diffuse cerebral swelling ตามหลัง TBI เป็นปัจจัยสำคัญของกลไกการเกิด intra-cranial hyper-

tension ซึ่งพบบ่อยในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ ทำให้เกิดผลตามมา คือ cerebral ischemia และ brain herniation, cerebral swelling เชื่อว่าเกิดมาจากภาวะ osmotic shift ทำให้เกิด cytotoxic หรือ cellular edema และมีการแตกของ blood-brain barrier ที่เรียกว่า vasogenic edema

ผลกระทบตามมาจาก hemodynamic ที่ไม่คงที่ การเกิดภาวะ hypotension/hypoxia ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีผลให้เกิด secondary brain injuries มีการศึกษาพบว่าภาวะ hypotension-hypoxia ในช่วงแรกจะมีส่วนสำคัญสำหรับผลลัพธ์จากการรอดชีวิต และการทำงานของระบบประสาทที่เหลืออยู่ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกของการเกิดผลกระทบต่อสมองอย่างรุนแรง cerebral blood flow (CBF) จะลดลงประมาณ ครึ่งหนึ่ง และใกล้เคียงที่จะทำให้เกิดภาวะ brain ischemia threshold นอกจากนั้น ผลกระทบจาก post traumatic brain contusions หรือการเกิด subdural, intracerebral hemorrhage จะส่งผลให้ cerebral blood flow ลดลงไปอีก ดังนั้น การเกิดภาวะ hypotension มีผลโดยตรงกับการรอดชีวิตและผลลัพธ์ทางระบบประสาท (neurological outcomes)

การใช้ intracranial pressure, cerebral pressure สำหรับเป้าหมายของการรักษา^(2,4-8)

Cranial vault เป็นส่วนที่บรรจุ brain tissue, cerebrospinal fluid (CSF), extracellular fluid และส่วนของเลือด อยู่ในส่วนที่จำกัดไม่สามารถจะขยายตัวได้ (fixed space) ดังนั้น ถ้ามีผลกระทบต่อศีรษะหรือ สมอง เช่น โดนกระแทกสมองบวม ภาวะเลือดออกในสมองทำให้ intracranial compartment เพิ่มขึ้น ในระยะแรกถ้ามีการเพิ่มความดันไม่มากจะ

ตารางที่ 1. แสดงลักษณะอาการของ herniation syndrome

	Eye finding	Gross motor	Respiration
Uncal (lateral transtentorial)	Ipsilateral, fixed dilated pupil, ptosis	Contralateral hemiparesis	Irregular
Diencephalic	Small midpoint pupil, react to light	Decorticate posturing, hypertonia	Cheyne-stokes (Apnea-tachypnea)
Midbrain	Mid-point fixed pupils	Decerebrate posturing	Hyperventilation
Medullary	Dilated & fixed pupils	No response to pain	Irregular or gasping

มีการเปลี่ยนแปลงเพื่อรักษาภาวะสมดุลโดยมีการเคลื่อนย้ายเลือดและน้ำไขสันหลังออกไปจากสมอง อย่างไรก็ตาม ถ้าในระยะต่อมาสมองเกิดภาวะบวมมากขึ้น การเพิ่มระดับ ความดันในสมอง (intracranial pressure, ICP) จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว การเพิ่มขึ้นของระดับความดันในสมองในระดับหนึ่ง ร่างกาย สามารถจะปรับตัวได้ (auto-regulation) จนถึงระดับหนึ่ง ความดันสมองจะมีผลทำให้มีการลดระดับของ cerebral perfusion pressure (CPP) โดยปกติในระหว่างระดับ CPP 40-140 มม.ปรอท จะมี cerebral blood flow ที่คงที่ แต่ถ้าระดับของ ICP เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนทำให้เกิดภาวะ cerebral ischemia นำไปสู่ภาวะ cerebral edema จนทำให้เกิดผลกระทบ จนกระทั่งเกิดภาวะ irreversible neurological damage ในที่สุด

แนวทางหลักในการรักษาผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บที่สมอง

ถ้าในกรณีที่ผู้ป่วยมีสาเหตุจากอุบัติเหตุ สิ่งที่ต้องทำ คือ

1. Primary survey การจัดการ stabilized

cervical spine เปิดทางเดินหายใจให้โล่ง ช่วยให้การหายใจให้เพียงพอ และเริ่มการให้สารละลาย resuscitation เพื่อจะหลีกเลี่ยงหรือแก้ไขภาวะ hypoxia-hypotension อย่างรวดเร็ว

2. Secondary survey การเฝ้าติดตามผู้ป่วยเป็นระยะๆ มีความสำคัญในช่วงที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการที่คงที่ แพทย์ก็ควรจะตรวจการทำงานของระบบประสาทอีกครั้ง ควรวินิจฉัยผู้ป่วยที่อาจจะได้รับประโยชน์จากการผ่าตัด เช่น เอาเลือดออก การใส่สายเพื่อระบายความดัน หรือวัดความดันสมอง เป็นต้น เราสามารถแบ่งความรุนแรงที่มีผลต่อสมอง โดยใช้ Glasgow coma scale (GCS) คะแนนระหว่าง 13-15 จะจัดอยู่ในกลุ่มของ mild head injury ระดับ score 9-12 ในระดับปานกลาง และคะแนน ≤ 8 เท่ากับ รุนแรง ซึ่งในกลุ่มหลัง เด็กควร จะได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ หรือได้รับการดูแลใกล้ชิดในหอผู้ป่วยวิกฤต

การรักษาในระยะก่อนถึงโรงพยาบาล

ในช่วงนี้ถือว่าสำคัญมาก จะมีผลต่อการรักษาโดยตรงในช่วงแรก คือ การ maintain airway,

fluid resuscitation ป้องกันการเคลื่อนไหวนៃของ cervical spines การประเมิน consciousness เป็นระยะๆ มีการศึกษา พบว่า การพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจในระยะแรกของผู้ป่วยมีอาการแย่งหรือไม่คงที่ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น การใช้ sedation และ muscle relaxants จะมีประโยชน์ เพื่อให้ผู้ป่วยลดความกังวล ลดการเคลื่อนไหวนៃ อย่างไรก็ตาม ควรให้ด้วยความระมัดระวัง เพราะว่าขนาดยาที่มากเกินไปจะกีดขวางการหายใจ และรบกวนการตรวจระบบประสาท

ข้อบ่งชี้สำหรับการใส่ท่อช่วยหายใจ

1. Hypoxemia ที่ไม่ดีขึ้นหลังจากการให้ออกซิเจน
2. Apnea
3. Hypercarbia ($\text{PaCO}_2 > 45$ มม.ปรอท)
4. GCS ≤ 8 หรือการลดลงของ GCS > 3 จาก baseline เดิม

การใส่ท่อช่วยหายใจสามารถกระตุ้นทำให้เกิดความดันในสมองสูงขึ้นได้ ดังนั้นจึงแนะนำการใส่แบบ rapid-sequence intubation การเลือกใช้ยาจะขึ้นอยู่กับภาวะ hemodynamic หรือ respiratory status ของผู้ป่วย แต่สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ cardio-pulmonary arrest ไม่จำเป็นต้องให้ pre-medication พิจารณาเลือกใช้ lidocain (1-1.5 มก./กก.) ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ เพื่อลดการเกิดการกระตุ้นความดันในสมองในช่วงของการใส่ laryngoscopy สำหรับผู้ป่วยที่มี hemodynamic unstable พิจารณาเลือกใช้ combination ระหว่าง lidocain, etomidate ตามด้วย neuromuscular blockade rapid acting, rocuronium (1 มก./กก.) ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ หรือใช้ยาในกลุ่ม fentanyl + rocuronium

1. การเลือกสารละลายในการให้ brain resuscitation⁽⁶⁻¹¹⁾

ในแนวทางการรักษาในอดีตแนะนำให้ใช้ fluid ในระดับที่น้อยกว่าปกติ (moderate-to-severe dehydration) ในการรักษาผู้ป่วย TBI เพื่อให้ลดภาวะ cerebral edema แต่ในระยะต่อมาพบว่า cerebral water content และ cerebral edema ไม่มีผลต่อ hydration status แต่ระดับ optimum intravascular volume มีผลโดยตรงกับ cardiac output และ CPP ดังนั้นการรักษาระดับ intravascular volume ให้เพียงพอถือว่ามีความสำคัญมากในการให้ brain resuscitation

Cerebral blood flow จะสามารถรักษา ระดับไว้ได้ ถ้า cerebral perfusion pressure (CPP) อยู่ในระดับที่สูงเพียงพอสามารถคำนวณได้จากสูตร

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

MAP = mean arterial pressure

โดยทั่วไปแนะนำให้รักษาระดับ CPP มากกว่า 50-70 มม.ปรอท ขึ้นกับอายุเด็ก และระดับความรุนแรง หรือความสูงของความดันในสมอง

2. Hyperosmolar therapy⁽¹¹⁻¹⁸⁾

1. Hypertonic saline (3% NSS, 5% NSS) ถือว่าเป็นสารละลายหลักในการให้ fluid resuscitation ในผู้ป่วย head trauma ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา การใช้ hypertonic saline ได้รับความนิยมนิยมเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จากหลักฐานทางการแพทย์ที่มีมากขึ้นในผู้ป่วย traumatic brain injury กลไกการออกฤทธิ์ก็เหมือนกับการใช้ mannitol แต่ที่มีข้อได้เปรียบ คือสามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยที่มี hemodynamic unstable และมีอาการของ impending brain herniation ได้ มีรายงานการศึกษาแบบ multicenter,

retrospective study ใน North America neuro trauma centers เปรียบเทียบผลการเปลี่ยนแปลง CPP หลังการให้ hypertonic saline กับการให้ manitol พบว่า ในกลุ่มที่ให้ hypertonic saline สามารถลดระดับ ICP และเพิ่มระดับ CPP ได้ดีกว่า กลุ่มที่ให้ manitol นอกจากนั้น hypertonic saline สามารถ restore normal cellular resting membrane potential, cell volume ลดการเกิด inflammation สามารถกระตุ้น atrial natriuretic peptide และเพิ่ม cardiac output, 3% NSS เป็น form ที่ใช้บ่อยที่สุด สามารถให้ได้เป็นแบบ bolus therapy เช่น dose 1-6 มล./กก. IV bolus มีในบางรายงานอาจใช้ได้ถึง 10 มล./กก. ในกรณีที่ critical period ขนาดที่ค่อนข้างจะใช้บ่อย คือ 2-6 มล./กก. ตามด้วย continuous drip 0.1-1 มล./กก./ชั่วโมง ปรับตามระดับ ICP ให้น้อยกว่า 20 มม.ปรอท โดยรักษาระดับ serum sodium ระหว่าง 145-155 มิลลิอิควิวาเลนต์/ล. และ serum osmolality อยู่ระหว่าง 300-330 มิลลิ-ออสโมล/ล. โดยทั่วไปถ้าระดับ serum osmolality <360 มิลลิออสโมล/ล. ส่วนใหญ่จะไม่ให้ผลเสียต่อไต สิ่งที่ต้องระวัง คือ ผู้ป่วยอาจจะมี rebound intracranial hypertension หลังจากหยุดการให้หรือการเกิด central pontine myelolysis (CPM) ยังไม่มีรายงานว่าพบหลังจากการให้ hypertonic saline

2. การให้ mannitol^(15,18,19)

Mannitol เป็นยาที่ใช้บ่อยในการรักษาเด็ก TBI ที่มีภาวะความดันในสมองสูง การให้ mannitol เป็นหนึ่งใน hyper-osmole therapy ออกฤทธิ์ทันทีเพื่อเพิ่ม intravascular volume และ blood viscosity เพิ่ม cerebral blood flow เกิด osmotic gradient ทำให้มีการเคลื่อน fluid จาก intracerebral cells เข้าสู่ plasma ตามด้วย osmotic diuresis ในระยะเวลา 2-6 ชั่วโมง ขนาดยาที่ให้ คือ 0.25 ก./กก. - 0.5 ก./

กก. m6dq 2-6 ชั่วโมง เพื่อรักษาระดับ serum osmolality อยู่ในช่วง 310-320 มิลลิออสโมล/กก. การให้ mannitol ที่มาก และนานเกินไป จะทำให้เด็กมีภาวะ hypotension, dehydration และมีการลดของ cerebral blood flow ได้ อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จะมีการใช้ mannitol ในการรักษาผู้ป่วยที่มี increased intracranial pressure อย่างแพร่หลาย แต่บางรายงานการวิจัยกลับพบว่า การใช้ mannitol อาจทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตมากขึ้น นอกจากนั้น mannitol สามารถผ่าน blood brain barrier เข้าสู่ในเซลล์สมอง อาจมีผลเสียถ้าใช้ในปริมาณมาก ดังนั้น การใช้ mannitol ต้องให้อย่างระมัดระวัง และต้องดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

3. Head position การยกหัวสูงในระดับ 30 องศา ในผู้ใหญ่ สามารถลดระดับความดันสมองโดยที่ไม่ลด CPP แต่ยังไม่มีการศึกษาในเด็ก อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันแนะนำให้จัดทำผู้ป่วยอยู่ในแนว mid-position-30 องศา เพื่อทำให้ venous drainage จากสมองดีขึ้น ซึ่งรวมถึงหลีกเลี่ยงการใส่ CVL ที่บริเวณคอ

4. Ventricular cerebral fluid drainage; intra-cranial volume สามารถลดลงได้ ถ้าสามารถลดปริมาณ CSF ในสมอง ในกรณีที่เด็กมี severe TBI แนะนำให้ใส่ ICP monitoring ในส่วนของ ventricular space ยกเว้นว่ามีปัญหาของ severe coagulopathy หรือสมองบวมมากจนไม่มีช่องใน ventricle

การรักษา intracranial hypertension - ชั้นที่ 2 (second-tier treatment)

3. Hyperventilation

ไม่ควรจะทำ prophylactic hyperventilation

ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยมีลักษณะอาการที่เข้าได้กับ brain herniation หรือ pending brain herniation ดังนั้น aggressive hyperventilation ($\text{PaCO}_2 < 30$ มม.ปรอท) จะพิจารณาเป็นการรักษาเฉพาะในกลุ่มที่มี refractory Intracranial hypertension

4. Therapeutic hypothermia (TH)^(20,21)

Post-traumatic hyperthermia หมายถึง อุณหภูมิร่างกายสูงเกินกว่า 38.5 องศา hyperthermia จะมีผลเสียโดยตรงต่อ brain cells อย่างไรก็ตาม มีงานศึกษาวิจัยเปรียบเทียบการใช้ therapeutic hypothermia ในเด็กที่มี severe TBI (33.1 และ 36.9°C) ระยะเวลา 24 ชั่วโมง พบว่า การใช้ therapeutic hypothermia อาจมีผลทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาแยกลง ซึ่งอาจจะมีหลายปัจจัยที่ทำให้การศึกษานี้ไม่ประสบผลสำเร็จ เช่น ระยะเวลาในการทำ TH สั้นเกินไป จากรายงานการศึกษาบางรายงานพบว่า ความดันสมองขึ้นสูงสุดใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 69 ชั่วโมง หรือในบางรายนานกว่านั้น ซึ่งจะเห็นได้ว่าถ้ารักษาเด็กในกลุ่มที่มี severe TBI การใช้ระยะเวลา TH ที่สั้นไป จะทำให้มี rebound ICP ได้ นอกจากนี้ ระดับของอุณหภูมิอาจต่ำเกินไป ทำให้เกิดผลเสียต่อร่างกายในส่วนอื่นๆได้ ดังนั้นการใช้ TH จึงไม่แนะนำสำหรับการรักษา first line management ในเด็กที่มีความดันในสมองสูง จากสาเหตุ TBI ปัจจุบันคงต้องรอนงานวิจัยเพิ่มเติมเพื่อตอบคำถามนี้

5. Open craniectomy

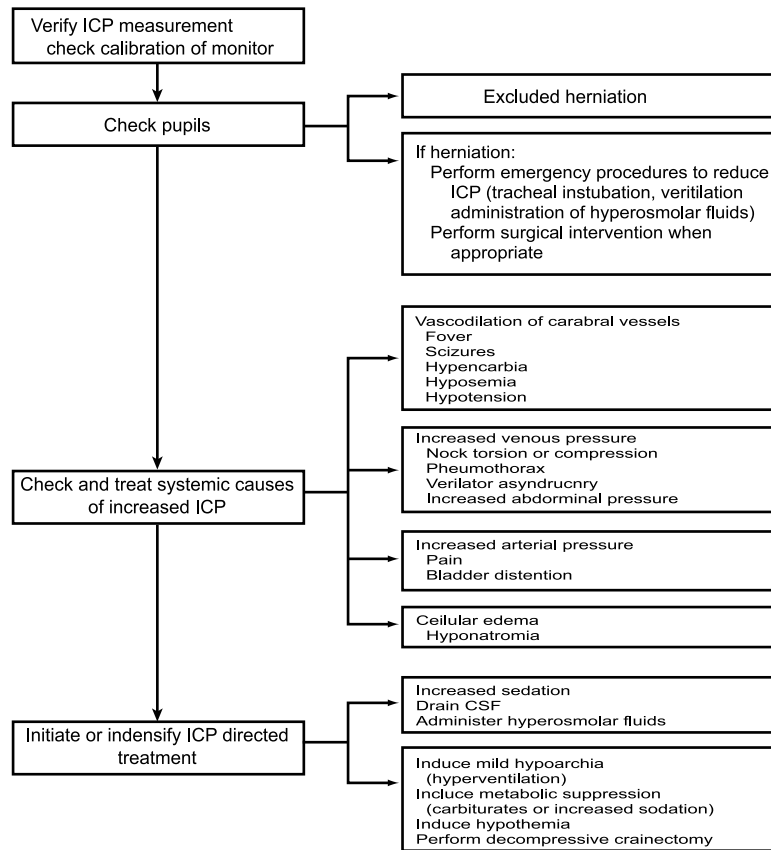
ในบางกรณีที่ไม่สามารถควบคุมความดันสมองได้ หลังจากการให้ยาอย่างเต็มที่แล้ว การผ่าตัดเอากระดูก skull ออกบางส่วน จะสามารถช่วยควบคุมความดันในสมองได้ดีขึ้น

การรักษาอื่นๆ

การให้ sedations และ analgesia อย่างพอเหมาะ จะช่วยลดความดันในสมอง ความเจ็บปวด จะทำให้ความดันในสมองสูงขึ้น และควรหลีกเลี่ยงการเลือกให้ muscle relaxant ในบางกรณี เช่น shivering จะช่วยทำให้ ความดันในสมองลดลง

การควบคุมอาการชักรวมทั้ง subclinical seizures การใช้ continuous EEG จะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยและรักษา subclinical seizures ได้อย่างรวดเร็ว

Optimum nutrition support ในเด็กที่มี severe head injury จะมีภาวะ hypermetabolic/catabolic state และส่วนใหญ่จะต้องพักรักษาในโรงพยาบาล และใช้เครื่องช่วยหายใจเป็นระยะเวลานาน ดังนั้น การเริ่มที่จะให้อาหารที่เพียงพอตั้งแต่ในระยะแรกๆ จะช่วยป้องกันผลแทรกซ้อนที่จะตามมา เช่น polyneuropathy, neuromuscular weakness ซึ่งการให้ทาง enteral จะเป็นวิธีที่ดีที่สุด



แผนภูมิที่ 2. แสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในสมองสูงจากการบาดเจ็บที่ศีรษะ⁽²²⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Schneier A, Shields B, Hostetler S, et al. Incidence of pediatric TBI and associated hospital resource utilization in the USA. *Pediatrics* 2006;118:483-492.
2. Adelson P, Bratton S, Carney N, et al. Guidelines for the acute medical management of severe TBI in infants, children and adolescents. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:s1-s75.
3. Rovegno M, Soto P, Saez J, et al. Biological mechanisms involved in the spread of traumatic brain damage. *Medicina intensiva* 2012;36:37-44.
4. Mark P, Varon J, Trask T. Management of head trauma. *Chest* 2002;122(2):699-711.
5. Mtaweh H, Bell MJ. Management of pediatric traumatic brain injury. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17(5):348.
6. Kukreti V, Mohseni-Bod H, Drake J. Management of raised intracranial pressure in children with traumatic brain injury. *J Pediatr Neurosci* 2014;9(3):207-15.
7. Sriram N, Yarrow S. Intensive care management of head injury. *Br J Hosp Med (Lond)* 2014;75(12):C183-C187.
8. Huh J, Raghupathi R. New concepts in treatment of Pediatric traumatic brain injury. *Anesthesiology Clin* 2009;27:

213-40.

9. Griesdale DE, Ortenwall V, Norena M et al. Adherence to guidelines for management of cerebral perfusion pressure and outcome in patients who have severe traumatic brain injury. *J Crit Care* 2015;30(1):111-5.
10. Shein S, Ferguson NM KP, et al. Effectiveness of pharmacological therapy for Intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med* 2016;17:236-45.
11. Kochanek PM, Carney N, Adelson P, et al. Guidelines for the acute medical management of severe TBI in infants, children, and adolescent. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13:s1-s82.
12. Burgess S, Abu-Laban RB, Slavik RS, Vu EN, Zed PJ. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Hypertonic Sodium Solutions and Mannitol for Traumatic Brain Injury: Implications for Emergency Department Management. *Ann Pharmacother* 2016;50(4):291-300.
13. Mangat HS, Hartl R. Hypertonic saline for the management of raised intracranial pressure after severe traumatic brain injury. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1345:83-8.
14. Gantner D, Moore EM, Cooper DJ. Intravenous fluids in traumatic brain injury: what's the solution? *Curr Opin Crit Care* 2014;20(4):385-389.
15. Colton K, Yang S, Hu PF et al. Intracranial pressure response after pharmacologic treatment of intracranial hypertension. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77(1):47-53.
16. Dias C, Silva MJ, Pereira E et al. Post-traumatic multimodal brain monitoring: response to hypertonic saline. *J Neurotrauma* 2014;31(22):1872-80.
17. Li YH, Yu CH, Chien TJ et al. Hypertonic saline *J Neurosurg* 2013;119(6):1646.
18. Wakai A, McCabe A, Roberts I, Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD001049.
19. Berger PE, Emond M, Lauzier F, Savard M, Turgeon AF. Hyperosmolar therapy in severe traumatic brain injury: a survey of emergency physicians from a large Canadian province *PLoS One* 2014;9(4):e95778.
20. Honeybul S. Reconsidering the role of hypothermia in management of severe traumatic brain injury. *J Clin Neurosci* 2016;28:12-5.
21. Lopez GA. Temperature Management in the Neurointensive Care Unit. *Curr Treat Options Neurol* 2016;18(3):12.
22. Stocchetti N, Maas A. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:2121-30.

Pediatric nonalcoholic fatty liver disease

วรสุม จงศรีสวัสดิ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

โรคอ้วนเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญทั่วโลก การสำรวจประชากรไทยอายุมากกว่า 3 ปี จำนวน 16,596 ราย พบความชุกของโรคอ้วนในเด็กอายุ 3-18 ปี ประมาณร้อยละ 9⁽¹⁾ โรคอ้วนก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพหลายประการ ปัญหาหนึ่งที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคอ้วน คือ โรคตับคั่งไขมัน (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)

นิยาม

โรคตับคั่งไขมันหมายถึงภาวะที่มีไขมันสะสมในเซลล์ตับมากกว่าร้อยละ 5 ของเซลล์ตับในผู้ที่ไม่ดื่มหรือดื่มแอลกอฮอล์น้อยกว่าวันละ 20 ก. และไม่มีโรคอื่น ๆ ที่ทำให้มีไขมันสะสมในตับ⁽²⁾ การแบ่งโรคตับคั่งไขมันตามลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. คำนิยามของโรคตับคั่งไขมันตามลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับ⁽³⁾

การวินิจฉัย	ลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับ
Simple steatosis	เซลล์ตับที่มีไขมันสะสมในเซลล์มากกว่าร้อยละ 5
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)	การอักเสบของตับร่วมกับ steatosis
Cirrhosis	พังผืดปริมาณมากในตับ (stage 3 คือ มี bridging fibrosis และ stage 4 คือ มี cirrhosis)

ระบาดวิทยา

โรคตับคั่งไขมันเป็นอาการแสดงทางตับของกลุ่มอาการเมตาบอลิก (metabolic syndrome) ซึ่งประกอบด้วยภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance, IR), visceral obesity, ไขมันในเลือดผิดปกติ ระดับกลูโคสในซีรัมผิดปกติ และความดันเลือดสูง มีการศึกษาพบว่าเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันร้อยละ 95 มีภาวะดื้ออินซูลิน⁽⁴⁾ คือ มีค่า homeostasis model of assessment of IR (HOMA-IR) มากกว่า 2 [$HOMA-IR = \text{fasting insulin (ไมโครโมล/มล.)} \times \text{fasting glucose (มิลลิโมล/ล.)} / 22.5$]

การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบโรคตับคั่งไขมันซึ่งยืนยันด้วยพยาธิวิทยาของตับร้อยละ 9.6 ในเด็กที่มีน้ำหนักปกติ และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 38 ในเด็กอ้วน⁽⁵⁾ จากการรวบรวมข้อมูลเด็กอ้วนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 94 ราย พบโรคตับคั่งไขมันซึ่งยืนยันด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonogram) ร้อยละ 80 และพบว่ามิตับอักเสบ [ค่า alanine transaminase (ALT) มากกว่า 40 ยูนิท/ล.] ร้อยละ 40 จะเห็นได้ว่าโรคตับคั่งไขมันกำลังเป็นสาเหตุของโรคตับเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุดในเด็กทั้งในปัจจุบันและอนาคต

พยาธิกำเนิด⁽⁶⁾

ทฤษฎีของการเกิดโรคตับคั่งไขมันซึ่งเป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน คือ “multi-hits” hypothesis กล่าวคือ เริ่มต้นที่ “primary hits” ซึ่งได้แก่ การดื้ออินซูลิน ทำให้ตับจับกรดไขมันอิสระเพิ่มขึ้น การสังเคราะห์กรดไขมันและไตรกลีเซอไรด์แบบ de novo เพิ่มขึ้น การสังเคราะห์ apolipoprotein B-100 ลดลง การขนส่งกรดไขมันอิสระและไตรกลีเซอไรด์ออกจากตับลดลง และ beta-oxidation ของกรดไขมันสายยาวในไมโทคอนเดรียเพิ่มขึ้น⁽⁷⁾ ผลลัพธ์คือทำให้มีไขมัน

สะสมในตับ ส่งผลให้ตับไวต่อ “secondary hits” ซึ่งได้แก่ oxidative stress, mitochondrial dysfunction, pro-inflammatory cytokine imbalance และ stellate cell activation ทำให้เกิดตับอักเสบ เซลล์ตับตาย และมีพังผืดในตับ⁽²⁾

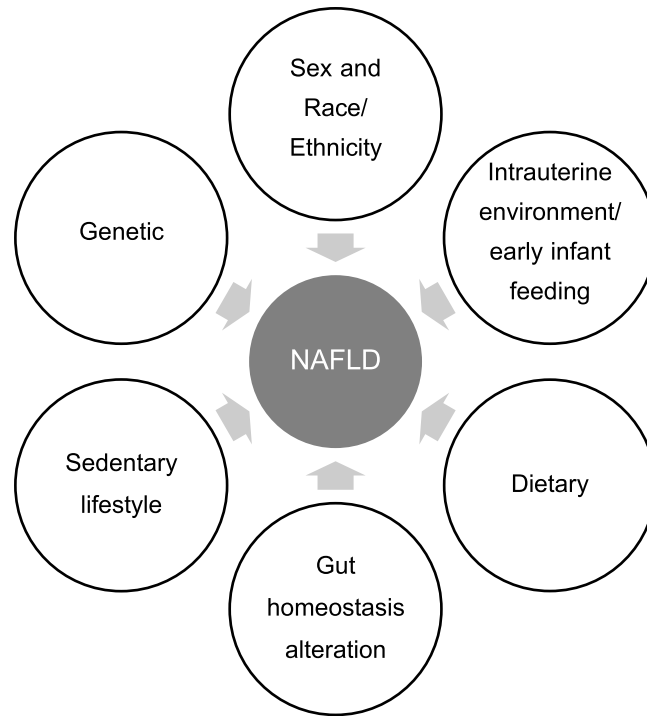
เนื้อเยื่อไขมันใน visceral organ มีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคตับคั่งไขมัน โดยการผลิต adipokines เช่น tumor necrosis factor- α (TNF- α), resistin และ adiponectin พบความสัมพันธ์ระหว่าง TNF- α และการดื้ออินซูลินรวมทั้งการเพิ่มการสังเคราะห์กรดไขมันจากตับ resistin มีฤทธิ์ต้านการทำงานของอินซูลินทำให้เกิด glucose intolerance ส่วน adiponectin มีฤทธิ์ insulin-sensitizing และต้านการอักเสบ

โรคตับคั่งไขมันเป็น multifactorial disease ซึ่งทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมล้วนส่งผลให้เกิดโรคและการดำเนินโรคจาก simple steatosis เป็น NASH (รูปที่ 1) ได้แก่

เพศและเชื้อชาติ เพศชายมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมากกว่าหญิง เชื้อชาติ hispanic มีความเสี่ยงสูงกว่าคอเคเซียน

ปัจจัยทางพันธุกรรม^(8,9) จากการศึกษา genome-wide association (GWA) พบว่ามี single-nucleotide polymorphisms (SNPs) ของยีนที่เกี่ยวข้องกับความไวของอินซูลิน เมตาบอลิซึมของไขมัน การอักเสบและการเกิดพังผืดในตับ ซึ่งอาจมีบทบาทต่อการเกิดตับคั่งไขมันและการดำเนินโรคจาก simple steatosis เป็น NASH และตับแข็ง ได้แก่

1. rs738409 (I148M) variant ของยีน patatin-like phospholipase domain-coding protein-3 (*pnpla3*, adiponutrin) ทำให้มีไตรกลีเซอไรด์และโคเลสเตอรอลสะสมในตับซึ่งเกิดจากการยับยั้ง hydrolysis ของไตรกลีเซอไรด์ นอกจากนี้ยัง



รูปที่ 1. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับพยาธิกำเนิดของโรคตับคั่งไขมัน⁽⁶⁾

พบว่า SNP นี้ยังมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคจากการตรวจชิ้นเนื้อตับ

2. *rs9939609* variant ของยีน fat mass- and obesity-associated (*FTO*) เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคตับคั่งไขมัน

3. *rs12970134* variant ของยีน melano-cortin-4 receptor gene (*mc4r*) และ *rs9308762* variant ของยีน *insig2* มีความสัมพันธ์กับระดับ ALT

4. Polymorphisms ของยีนควบคุม interleukin 6 และ TNF มีความสัมพันธ์กับการอักเสบของตับ

5. Splice mutation ของยีน Kruppel-like factor (*KLF6*) มีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับ

ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม โภชนาการและการออกกำลังกายเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคตับคั่ง

ไขมัน การบริโภคที่มากเกินไปและขาดการออกกำลังกาย ทำให้น้ำหนักตัวเกิน ไขมันคั่ง เกิดพังผืดในตับ และตับอักเสบ มีการศึกษาพบว่าร้อยละ 46 ของเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันบริโภคคาร์โบไฮเดรตและกรดไขมันอิ่มตัวในปริมาณมาก แต่บริโภคใยอาหารและกรดไขมันโอเมกา-3 น้อย⁽¹⁰⁾ การดื่มเครื่องดื่มที่มีน้ำตาลทำให้อ้วน มีภาวะดื้ออินซูลินและโรคตับคั่งไขมัน⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าการมีระดับวิตามินดีในเลือดต่ำมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคตับคั่งไขมัน⁽¹²⁾ สันนิษฐานว่าการขาดวิตามินดีทำให้การแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับ inflammatory mediators ผิดปกติไป

Intrauterine environment และ early infant feeding มีผลกระทบต่อการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าแม่หนูที่อ้วนในช่วงตั้งท้อง

และให้นม มีผลทำให้ลูกหนูเป็นโรคตับคั่งไขมัน มี การศึกษาในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันพบว่าการกิน นมแม่ช่วยลดการเกิดตับอักเสบและพังผืดในตับ⁽¹³⁾

การเปลี่ยนแปลงของสมดุลจุลินทรีย์ในลำไส้

การเปลี่ยนแปลงของสมดุลและ microbiome (genome ของจุลินทรีย์) ในลำไส้มีความสัมพันธ์ กับการเป็นโรคตับคั่งไขมัน⁽¹⁴⁾ การศึกษาในสัตว์ ทดลอง พบว่าอาหารสามารถเปลี่ยนแปลง micro- biome ในลำไส้ และภาวะที่มี intestinal per- meability เพิ่มขึ้น ทำให้มี endotoxin ของ แบคทีเรียเข้าสู่ portal circulation ส่งผลให้มี proinflammatory และ profibrogenic response ในตับผ่านทาง toll-like receptor-4 การศึกษาใน คนที่เป็นโรคตับคั่งไขมันพบว่า small intestinal bacterial overgrowth, gut permeability และ chronic endotoxemia⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

อาการและอาการแสดง^(4,18)

เด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันมักไม่มีอาการหรือมี อาการที่ไม่จำเพาะ เช่น รู้สึกไม่สบาย อ่อนเพลีย ปวด ท้องบริเวณท้องด้านบนขวา พบตับโตได้สูงถึงร้อยละ 50 พบ acanthosis nigricans ประมาณร้อยละ 30-50 ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันซึ่งยืนยันด้วยผล ตรวจชิ้นเนื้อตับ

การวินิจฉัย

อาศัยการตรวจทางชีวเคมีและรังสีวิทยาตั้ง แสดงในตารางที่ 2

การตรวจทางชีวเคมี

พบค่าเอนไซม์ตับ เช่น ALT และ γ -glutamyl transpeptidase (GGT) สูงกว่าปกติร่วมกับพบ bright liver จากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง

ตารางที่ 2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการในเด็กที่สงสัยเป็นโรคตับคั่งไขมัน⁽³⁾

<p>การตรวจทางเมตาบอลิกและ หน้าทีของตับ</p>	<p>Standard liver function tests Fasting glucose and insulin Lipid profile (cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol), lipoproteins Oral glucose tolerance test (OGTT) Glycosylated hemoglobin Calculation of HOMA-IR, ISI-gly (markers for insulin resistance) Thyroid function tests Serum uric acid, iron, ferritin</p>
<p>การตรวจเพื่อแยกโรคอื่น ที่ทำให้มีตับคั่งไขมัน</p>	<p>Serum copper, ceruloplasmin levels, 24-hour urinary copper (แยกโรควิลสัน) Viral hepatitis panel (แยกโรคไวรัสตับอักเสบ) Serum immunoglobulins, liver autoantibodies (แยกโรค autoimmune hepatitis) Sweat test (แยกโรค cystic fibrosis) Antibodies against tissue transglutaminase IgA and total IgA (แยกโรค celiac) Plasma amino and urine organic acids (แยกโรค urea cycle defect และ organic acidosis) Plasma-free fatty acids and acyl carnitine profile (แยกโรค fat oxidation defects และ mitochondrial energy disorders) α_1-antitrypsin levels and phenotype (แยกโรค α_1-antitrypsin deficiency)</p>

อย่างไรก็ตามค่า ALT ในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน มีการเปลี่ยนแปลงขึ้นๆลงๆได้⁽¹⁸⁾ โดยที่ไม่มีความสัมพันธ์กับการมีไขมันในตับและความรุนแรงทางพยาธิวิทยาของตับ เด็กที่มีค่า ALT ปกติหรือสูงเล็กน้อยอาจมีพังผืดในตับปริมาณมาก เด็กอ้วนที่เป็นโรคตับคั่งไขมันอาจมีไตรกลีเซอไรด์และกรดยูริกในเลือดสูง ปัจจุบันมีการแนะนำให้ใช้ค่า cut-off ของ ALT ที่ต่ำลง คือ ค่าปกติควรน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 และ 22 ยูนิต/ล. ในเด็กชายและหญิงตามลำดับ⁽¹⁹⁾

การตรวจทางรังสีวิทยา

การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง ตับมีลักษณะ hyperechoic เมื่อเปรียบเทียบกับไตและม้าม มีการศึกษาความแม่นยำของการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในการวินิจฉัยตับคั่งไขมันในเด็กเปรียบเทียบกับ การตรวจชิ้นเนื้อตับ⁽²⁰⁾ โดยการใช้ ultrasonographic steatosis score (USS) ซึ่งแบ่งเป็น 4 ระดับดังนี้

1. Absent (score 0) steatosis: ตับมี echo-texture ปกติ
2. Mild (score 1) steatosis ตับมี hyperechoic เล็กน้อยทั่วๆไป เห็นกะบังลม และขอบของหลอดเลือดดำพอร์ทัลชัดเจนปกติ
3. Moderate (score 2) steatosis ตับมี hyperechoic ปานกลางทั่วๆไป เห็นกะบังลมและขอบของหลอดเลือดดำพอร์ทัลไม่ชัดเจน
4. Severe (score 3) steatosis ตับมี hyperechoic มากทั่วๆไป ไม่เห็นกะบังลมขอบของหลอดเลือดดำพอร์ทัลและด้านหลังของตับกลีบขวา

ในการวินิจฉัย moderate-to-severe steatosis ถ้าใช้ค่า cut-off มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มีความไวร้อยละ 79.7 และความจำเพาะร้อยละ 86.2 ถ้าใช้ค่า cut-off เท่ากับ 3 มีความจำเพาะร้อยละ 100⁽²⁰⁾ ข้อจำกัดของการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่

สูงคือการอ่านผลขึ้นกับรังสีแพทย์ ไม่สามารถแยก steatosis จาก fibrosis และมีความไวต่ำในกรณีที่มีไขมันในตับน้อยกว่าร้อยละ 30

ผู้ที่ตรวจพบไขมันคั่งในตับจากคลื่นเสียงความถี่สูงควรได้รับตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุอื่นๆ นอกเหนือจากโรคตับคั่งไขมันตามตารางที่ 2

การถ่ายภาพด้วยคอมพิวเตอร์ (computed tomogram) มีความจำเพาะสูงกว่า การตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงในการวัดปริมาณไขมันในตับ แต่ไม่นิยมส่งตรวจในเด็กเนื่องจากเด็กต้องได้รับรังสี

การสร้างภาพด้วย magnetic resonance imaging (MRI) มีประโยชน์ในเด็ก เนื่องจากเป็นการตรวจที่ไม่รุกราน (noninvasive) ไม่ต้องรับรังสี และไม่มี interobserver variation อย่างไรก็ตาม การวัดปริมาณไขมันในตับด้วยวิธีนี้เปรียบเทียบกับ การตรวจชิ้นเนื้อตับในเด็กยังมีข้อมูลน้อย

1H-MR spectroscopy (1H-MRS) เป็นวิธีใหม่ในการวัดปริมาณไขมันในตับ มีความแม่นยำสูงสามารถวัดปริมาณไขมันที่น้อยกว่าร้อยละ 10 มักใช้ในงานวิจัยเท่านั้น

Fibroscan เป็นเครื่องมือวัดความยืดหยุ่นและประเมินพังผืดในตับโดยวิธี transient elastography เป็นการตรวจที่ไม่รุกราน ทำได้เร็ว ไม่เจ็บ และ reproducible วิธีนี้มีความแม่นยำสูงเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจชิ้นเนื้อตับในเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน⁽²¹⁾ ในปัจจุบันมีการตรวจ controlled attenuation parameter (CAP) ร่วมกับ transient elastography การตรวจ CAP สามารถวัดปริมาณไขมันได้โดยไม่ถูกรบกวนจากการอักเสบและพังผืดในตับ⁽²²⁾ CAP มีความไวและความจำเพาะสูง โดยถ้าใช้ค่า cut-off ที่ 238, 259 และ 292 เดซิเบล/

เมตร ในการทำนาย hepatic steatosis ที่มากกว่า ร้อยละ 11, 34 และ 67 จะมีความไวและความจำเพาะประมาณร้อยละ 80-100

ในปี พ.ศ. 2558 ผู้เขียนและคณะได้ทำการสำรวจเด็กนักเรียนอายุ 7-12 ปี จำนวน 531 ราย พบว่ามีน้ำหนักเกินและอ้วนร้อยละ 25 และ 18 นอกจากนี้ยังพบความชุกของ CAP ที่มากกว่า 215 เดซิเบล/เมตร (มีเซลล์ตับที่มีไขมันสะสมในเซลล์มากกว่าร้อยละ 10) เท่ากับร้อยละ 7 และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 33 ในเด็กอ้วน

การตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) มีความแม่นยำสูงในการแยก simple steatosis และ NASH สามารถบอกความรุนแรงของการบาดเจ็บและการอักเสบของตับ architecture และพังผืดในตับ นอกจากนี้อาจช่วยวินิจฉัยโรคร่วม เช่น auto-immune hepatitis

ลักษณะจุลพยาธิวิทยาของตับใน NASH พบ macrovesicular fat ในเซลล์ตับ ballooning degeneration ของเซลล์ตับ มีเม็ดเลือดขาวหลายชนิดใน lobule (mixed lobular inflammation) อาจพบ perisinusoidal-pericellular fibrosis, Mallory hyaline, megamitochondria, acidophil bodies และ glycogenated nuclei⁽²⁾ มักแบ่งความรุนแรงทางพยาธิวิทยาโดยใช้ NAFLD activity score⁽²⁾ ดังนี้

Steatosis	คะแนน 0-3
Lobular inflammation	คะแนน 0-3
Hepatocellular ballooning	คะแนน 0-2

ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ NASH ในเด็กแตกต่างจากผู้ใหญ่ Schwimmer และคณะทำการตรวจชิ้นเนื้อตับของเด็กที่เป็น NASH⁽¹⁸⁾ พบว่ามี 2 ประเภท โดยอาจพบประเภทใดประเภทหนึ่งหรือพบทั้งสองประเภทในคนเดียวกัน ดังนี้

ประเภทที่ 1 ลักษณะคล้ายกับในผู้ใหญ่ คือ มี steatosis, ballooning degeneration และ lobular inflammation โดยไม่มีการอักเสบบริเวณ portal อาจมีหรือไม่มี perisinusoidal fibrosis

ประเภทที่ 2 มี macrovesicular steatosis ร่วมกับมีการอักเสบบริเวณพอร์ทัล อาจมีหรือไม่มี portal fibrosis ไม่พบ ballooning degeneration และ perisinusoidal fibrosis

ยังไม่ทราบว่าลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาที่แตกต่างกันนี้ จะมีความแตกต่างกันในแง่การดำเนินโรค พยาธิสรีรวิทยา การพยากรณ์โรค หรือการตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่ ข้อบ่งชี้ในการตรวจชิ้นเนื้อตับในเด็กตามข้อเสนอของ Roberts และคณะ⁽²³⁾ มีดังนี้ อายุน้อยกว่า 10 ปี มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคตับคั่งไขมันอย่างรุนแรง มีตับม้ามโต และมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ เช่น มีค่าเอนไซม์ transaminase สูงอย่างต่อเนื่องหรือมี nonorgan-specific autoantibodies เป็นบวก เด็กที่เป็น hypothalamic dysfunction มีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคตับคั่งไขมันที่รุนแรง จึงอาจพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อตับ ข้อจำกัดของการตรวจชิ้นเนื้อตับ คือ อาจได้ชิ้นเนื้อจากบริเวณที่ไม่มีพยาธิสภาพ (sampling error) ทำให้วินิจฉัยผิดพลาด และเป็นการตรวจที่รุกราน

การวินิจฉัยแยกโรค

โรคตับคั่งไขมันต้องแยกจากโรคอื่นๆ ตามตารางที่ 3 ซึ่งแตกต่างตามอายุและอาการแสดง ตัวอย่างเช่น ทารกและเด็กเล็กที่มีไขมันคั่งในตับมักมีสาเหตุจากโรคทางพันธุกรรม โรคเมตาบอลิก และโรค systemic ส่วนเด็กโตต้องแยกโรคคิลสันและ α_1 -antitrypsin deficiency เด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันมักมีลักษณะของกลุ่มอาการเมตาบอลิกอย่างน้อย 1 อย่าง

ตารางที่ 3. สาเหตุของตับคั่งไขมันในเด็ก⁽³⁾

โรค systemic	โรคเมแทบอลิก
Protein energy malnutrition	Cystic fibrosis
Anorexia nervosa	Wilson disease
Total parenteral nutrition	α_1 -antitrypsin deficiency
Polycystic ovary syndrome	Galactosemia/fructosemia
Inflammatory bowel disease	Cholesteryl ester storage disease
Celiac disease	Glycogen storage disease (types I and VI)
Hepatitis C	Mitochondrial and peroxisomal defects of fatty acid oxidation
Thyroid disorders	Abeta or hypobetalipoproteinemia
Nephrotic syndrome	α - and β -oxidation defects
Type 1 diabetes mellitus	Homocystinuria
Mauriac syndrome	Tyrosinemia type 1
Hypothalamo-pituitary disorders	Familial hyperlipoproteinemias
Blind loop (bacterial overgrowth)	Bile acids synthesis defects
ยาหรือสารพิษ	Citrin deficiency
Ecstasy, cocaine	โรคทางพันธุกรรม
Ethanol	Alström syndrome
Nifedipine	Bardet-Biedl syndrome
Diltiazem	Prader-Willi syndrome
Corticosteroids	Cohen syndrome
Estrogens	Turner syndrome
Amiodarone	
Methotrexate	
Valproate	
Vitamin	
L-asparaginase	
Zidovudine and HIV treatments	

การรักษา

ยังไม่มีแนวทางการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่ชัดเจน เนื่องจากมักพบโรคนี้ในเด็กอ้วน การรักษาจึงเน้นที่การปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต (lifestyle modification) เพื่อให้น้ำหนักลดและเพิ่มการออกกำลังกาย การลดน้ำหนักช่วยให้ผู้ป่วยมีค่า transaminases และไขมันในตับลดลง⁽²⁴⁾ ควรให้รับประทานอาหารที่มีแคลอรีต่ำและเป็น balanced diet (สัดส่วนของ

พลังงานที่ได้จากไขมันไม่เกินร้อยละ 20 จากคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 50-55 และจากโปรตีนร้อยละ 15-30) ควรลดการบริโภคฟรุกโตส มีการศึกษาพบว่าเด็กที่รับประทาน docosahexaenoic acid เสริมมีไขมันในตับลดลงและมี insulin sensitivity ดีขึ้น⁽²⁵⁾

เนื่องจากการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตทำได้ยากและมักไม่สามารถปฏิบัติได้อย่างต่อเนื่อง อาจจำเป็นต้องใช้ยาหรืออาหารเสริม เพื่อป้องกันไม่ให้

เกิดโรคตับเรื้อรังที่รุนแรง ยาและอาหารเสริมที่ใช้ในการรักษาโรคตับคั่งไขมัน⁽²⁶⁾ ได้แก่

1. Antioxidants เช่น วิตามินอี
2. Hepatoprotective agents เช่น ursodeoxycholic acid
3. Insulin sensitizer เช่น metformin, thiazolidinediones
4. Lipase inhibitor เช่น Orlistat
5. อาหารเสริม เช่น omega-3 fatty acids, probiotics

ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานชัดเจนที่ยืนยันประโยชน์ของยาที่ใช้ในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก มีการศึกษา meta-analysis รวบรวมงานวิจัยที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trials) 49 ฉบับ (มีงานวิจัยที่ศึกษาในเด็กเพียง 1 ฉบับ)⁽²⁷⁾ พบว่าการลดน้ำหนักช่วยให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้น แต่ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 50 ไม่สามารถลดน้ำหนักได้ตามเป้าหมาย Thiazolidinediones ช่วยลด steatosis และการอักเสบในตับแต่ทำให้มีน้ำหนักเพิ่ม ประโยชน์ของยากลุ่ม antioxidants ยังไม่ชัดเจน pentoxifylline, telmisartan และ L-carnitine ช่วยให้พยาธิสภาพของตับดีขึ้น ส่วน polyunsaturated fatty acid (PUFA) ช่วยให้ผลการตรวจทางชีวเคมีและการตรวจทางรังสีดีขึ้น ยังมีงานวิจัยเกี่ยวกับการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็กที่กำลังดำเนินการอยู่ เช่น angiotensin-converting-enzyme inhibitors and receptor blockers, cysteamine, วิตามินดีร่วมกับ DHA วิตามินอีร่วมกับ choline และ DHA

งานวิจัยในการรักษาโรคตับคั่งไขมันในเด็ก ที่เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม แสดงในตารางที่ 4

พยากรณ์โรค

ยังไม่ทราบการพยากรณ์โรคในเด็กชัดเจน เนื่องจากการศึกษาที่ติดตามในระยะยาวยังมีน้อย จากรายงานติดตามเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมันจำนวน 66 ราย เป็นเวลา 5-20 ปี⁽²⁸⁾ พบว่าเด็กร้อยละ 6 เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากติดตามไป 4-11 ปี เด็ก 5 รายที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อตับติดตามเฉลี่ย 41 เดือนหลังการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมัน พบว่า 4 รายมีพังผืดในตับเพิ่มขึ้น (เด็ก 2 รายเสียชีวิตและอีก 2 รายต้องรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับเนื่องจาก decompensated cirrhosis)

สรุป

โรคตับคั่งไขมันเป็นอาการแสดงทางตับของกลุ่มอาการเมตาบอลิก ซึ่งมีความชุกเพิ่มขึ้นในเด็ก จนกลายเป็นสาเหตุของโรคตับเรื้อรังที่พบบ่อยที่สุด ในปัจจุบันและอนาคต ปัจจัยที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรค ได้แก่ เชื้อชาติ พันธุกรรม สิ่งแวดล้อม และความผิดปกติของจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร การวินิจฉัยที่ดีที่สุด คือ การตรวจชิ้นเนื้อตับ แต่มีข้อจำกัดหลายประการ จึงมีความพยายามในการพัฒนาวิธีตรวจที่ไม่รุกล้ำ ในการวินิจฉัยและประเมินความรุนแรงของโรค ประโยชน์ของการใช้ยารักษายังไม่ชัดเจนในเด็ก ดังนั้นการรักษาจึงมุ่งเน้นการลดน้ำหนักด้วยการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอและรับประทานอาหารอย่างเหมาะสม

ตารางที่ 4. การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในการรักษาเด็กที่เป็นโรคตับคั่งไขมัน

Intervention	ระยะเวลา	ผลการรักษา
Lavine และคณะ ⁽²⁹⁾ กลุ่มที่ 1: วิตามินอี 400 IU วันละ 2 ครั้ง (N=58) กลุ่มที่ 2: metformin 500 มก. วันละ 2 ครั้ง (N=57) กลุ่มที่ 3: ยาหลอก (N=58)	96 สัปดาห์	ค่า ALT ลดลงในทั้งสามกลุ่ม แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มที่ได้วิตามินอีมีพยาธิสภาพของตับดีขึ้น (NAFLD activity score ลดลง) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก กลุ่มที่ได้ metformin มีพยาธิสภาพของตับดีขึ้น (เฉพาะ hepato- cellular ballooning) อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก
Nobili และคณะ ⁽³⁰⁾ กลุ่มที่ 1: tocopherol 600 IU/วันและ ascorbic acid 500 มก./วัน (N=25) กลุ่มที่ 2: ยาหลอก (N=28)	24 เดือน	NAFLD activity score, aminotransferases, triglycerides, cholesterol, fasting glucose, insulin และ insulin sensitivity indices ดีขึ้นในทั้งสองกลุ่มโดยไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ
Vajro และคณะ ⁽³¹⁾ กลุ่มที่ 1: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> strain GG (12 billion CFU/วัน) (N=10) กลุ่มที่ 2: ยาหลอก (N=10)	8 สัปดาห์	กลุ่มที่ได้ <i>L. rhamnosus</i> มีค่า ALT ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่ม ยาหลอกไม่มีความเปลี่ยนแปลงของค่า ALT
Alisi และคณะ ⁽³²⁾ กลุ่มที่ 1: VSL#3* วันละ 1-2 ชอง (N=22) กลุ่มที่ 2: ยาหลอก (N=22)	4 เดือน	กลุ่มที่ได้ VSL#3 มีความรุนแรงของไขมันคั่งในตับ (จากการตรวจด้วย คลื่นเสียงความถี่สูง) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ
Nobili และคณะ ⁽²⁵⁾ กลุ่มที่ 1: DHA 250 มก./วัน (N=20) กลุ่มที่ 2: DHA 500 มก./วัน (N=20) กลุ่มที่ 3: ยาหลอก (N=20)	6 เดือน	กลุ่มที่ได้ DHA มีความรุนแรงของไขมันคั่งในตับ (จากการตรวจชิ้นเนื้อ ตับ) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ค่า ALT ไม่เปลี่ยนแปลงในทั้งสามกลุ่ม

*VSL#3 ประกอบด้วย *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*,
Lactobacillus plantarum, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophiles*

**DHA: docosahexaenoic acid

- nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641-9.
19. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology* 2010;138:1357-64,64 e1-2.
 20. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:190-5.
 21. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48:442-8.
 22. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): a novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:13-20.
 23. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a “growing” problem? *J Hepatol* 2007;46:1133-42.
 24. Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006;44:458-65.
 25. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Rise P, Galli C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child* 2011;96:350-3.
 26. Della Corte C, Liccardo D, Ferrari F, Alisi A, Nobili V. Current pharmacotherapy for treating pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2501-11.
 27. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:79-104.
 28. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538-44.
 29. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-68.
 30. Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;48:119-28.
 31. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:740-3.
 32. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, Giorgio V, Porro E, Paris C, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1276-85.

Executive functions: essential skills for children in the challenging world

กอบรัตน์ จิรพัฒน์กุล, วีระศักดิ์ เบลไยยะ

สาขาวิชาพัฒนนาการและการเจริญเติบโต ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง (executive functions) เป็นทักษะหนึ่งที่สำคัญที่พ่อแม่ควรพัฒนาให้เกิดขึ้นในเด็กตั้งแต่ช่วงปฐมวัย เนื่องจากเป็นทักษะที่มีความจำเป็นต่อการดำรงชีวิต การมีสุขภาวะ คุณภาพชีวิตที่ดี รวมทั้งสมรรถนะทางการศึกษา การประสบความสำเร็จในชีวิต ตลอดจนการทำหน้าที่ทางอารมณ์ พฤติกรรม และสังคมอย่างเหมาะสม⁽¹⁻⁴⁾

ทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง เป็นทักษะที่ใช้ในการควบคุมพฤติกรรมจากสมองระดับสูง ซึ่งเป็นการควบคุมแบบ top-down ที่จำเป็นเมื่อต้องมีสมาธิ จดจ่อ ซึ่งความนึกคิดขั้นต้น และการใช้สัญชาตญาณในการตอบสนองนั้นยังไม่เพียงพอสำหรับการบริหารจัดการต่างๆ ซึ่งทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงนี้ มีความสำคัญต่อการตั้งเป้าหมาย (formulating goals) โดยเฉพาะความสามารถในการเลือกทำงานตามเป้าหมายที่สำคัญ (ability to select relevant task goals) การวางแผนเพื่อบรรลุเป้าหมายที่ตั้งไว้ (planning how to achieve them) และการทำตามแผนการที่วางไว้อย่างมีประสิทธิภาพ (carrying out these plans effectively) ตลอดจนการใช้คำพูดในการแสดงเหตุผล (verbal reasoning) ทักษะการแก้ปัญหา ทั้งการเลือกวิธีการแก้ปัญหาอย่างมีประสิทธิภาพ (selection of efficient problem-solving strategies) หรือการปรับเปลี่ยนวิธีการแก้ปัญหาได้อย่างยืดหยุ่น (shift problem solving strategies flexibly) ความสามารถในการวางแผน และการบริหารจัดการ (planning ability and organization) การจัดลำดับความสำคัญก่อนหลัง การตรวจสอบสมรรถนะ และความสามารถในการประเมินพฤติกรรม

ของตนเองได้ (monitoring of performance and evaluate one's own behavior) ความสามารถในการมีสมาธิ จดจ่อ (attention) การควบคุมความหุนหันพลันแล่น และการควบคุมตนเอง (impulse control and self-regulation) การเริ่มต้นทำกิจกรรมต่างๆ (initiation of activity) โดยไม่สนใจต่อสิ่งเร้าอื่นที่ไม่จำเป็น ความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน (working memory) การมีความคิดยืดหยุ่น (mental flexibility) การนำผลสะท้อนกลับไปใช้ให้เป็นประโยชน์ (utilization of feedback) การยับยั้งการตอบสนองแบบเดิมที่มีพลังอย่างไม่ถูกต้อง หรือการเลือกที่จะตอบสนองแบบใหม่ตามที่ฝึกปฏิบัติมาได้อย่างเหมาะสม (inhibit potent or practiced responses when appropriate) และการทำงานหลายอย่างในเวลาเดียวกัน (multitasking)^(1,5,6) เป็นต้น

ทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงนั้นประกอบด้วยทักษะพื้นฐานที่สำคัญดังต่อไปนี้

1. การหักห้ามใจต่อสิ่งยั่ว (inhibitory control) เป็นความสามารถในการควบคุมยับยั้งตนเองต่อกิจกรรม หรือการกระทำสิ่งหนึ่งสิ่งใดที่ชอบ เพื่อกระทำอีกสิ่งหนึ่งที่เหมาะสม ซึ่งประกอบด้วย

1.1 Inhibitory control of attention (selective attention) คือ ความสามารถในการให้ความสนใจอย่างมากต่อสิ่งที่จำเป็น โดยไม่สนใจต่อสิ่งเร้าอื่นที่ไม่สำคัญ⁽⁷⁾ เช่น ขณะที่สั่งให้เด็กทำงานหลายขั้นตอนต่อเนื่องกัน แต่พอมีคนเปิดประตูเข้ามาในห้องขณะที่เด็กกำลังทำงานตามที่สั่งอยู่ เด็กก็ยังสามารถทำงานได้ทั้งหมดจนเสร็จ เป็นต้น

1.2 Cognitive inhibition เป็นการยับยั้งความคิดที่อาจมีผลต่อการกระทำ รวมทั้งการต่อต้านยับยั้งความคิด หรือความจำที่ไม่ต้องการ^(2,8) เช่น

ขณะที่เด็กนั่งเรียนหนังสืออยู่ในห้อง ก็คิดถึงของขวัญวันเกิดที่พ่อแม่จะให้ตอนเย็นวันนั้น เด็กก็จำเป็นต้องมีความสามารถในการยับยั้งความคิดที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเรียนขณะนั้น เพื่อสามารถตั้งใจฟังครูสอนต่อไปได้ เป็นต้น นอกจากนี้ cognitive inhibition ยังมีความสำคัญต่อการพัฒนาความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงานด้วย⁽²⁾

1.3 Self-control/self-regulation หรือการควบคุมตนเอง เป็นการหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมพฤติกรรม และอารมณ์ของตนเอง ไม่ให้สนใจต่อสิ่งยั่ว และไม่หุนหันพลันแล่นทำในสิ่งที่สังคมไม่ยอมรับ เช่น การหยับฉวยของของผู้อื่นโดยที่เจ้าของไม่อนุญาต นอกจากนี้การควบคุมตนเองยังรวมถึงการจดจ่อกับงานที่ทำจนสำเร็จ ถึงแม้ว่าจะมีสิ่งเร้าอื่น มาเบี่ยงเบนความสนใจไปบ้างก็ตาม⁽²⁾ รวมทั้งความสามารถในการชะลอการได้รับความพึงพอใจในทันที (delay gratification)⁽⁹⁾ ด้วย เช่น เด็กไม่หยับช็อกโกแลตออกจากถุงจนกว่าแม่จะกลับมา ซึ่งเด็กจำเป็นต้องควบคุมตนเอง และรอคอยสิ่งที่ต้องการในภายหลังให้ได้ หากเด็กไม่สามารถควบคุมตนเองให้เริ่มลงมือทำสิ่งต่างๆ และไม่อดทนรอคอยสิ่งที่ต้องการในภายหลังได้ จะไม่สามารถทำงานที่ต้องใช้เวลานานๆ และความอดทนได้จนสำเร็จ เช่น เด็กที่เป็นนักกีฬา จำเป็นต้องมีวินัยหมั่นขยันฝึกซ้อม และสามารถอดทนรอคอยสิ่งที่ต้องการไว้ภายหลังได้ เป็นต้น

2. ความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน เป็นความสามารถในการจดจำ หรือเก็บรักษาข้อมูลผสมผสานเชื่อมโยงข้อมูลใหม่กับข้อมูลเดิมที่มีอยู่แล้ว เพื่อสามารถประมวลผลข้อมูลภายในใจได้⁽¹⁰⁾ ซึ่งต่างจากความจำระยะสั้น (short-term memory) ที่เป็นการนึกถึงข้อมูลในใจเพียงเท่านั้น โดยไม่ได้ใช้สำหรับการปฏิบัติงานที่สำคัญอย่างอื่นต่อไป⁽²⁾ ความ

จำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงานมีความสำคัญอย่างมาก ต่อการเรียนรู้หนังสือของเด็ก ทั้งการอ่าน การเขียน หนังสือ และการคำนวณ เช่น เด็กจำเป็นต้องจดจำ ข้อมูลบางส่วนที่ได้จากการอ่านหนังสือในย่อหน้าแรก เพื่อผสมผสานเชื่อมโยงกับข้อมูลใหม่ที่ได้จากการอ่านหนังสือในย่อหน้าถัดไป แล้วประมวลผลข้อมูลจากการอ่านหนังสือได้ เป็นต้น นอกจากนี้ความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงานยังรวมถึงการจัดลำดับ การแปลงข้อแนะนำเพื่อการวางแผนทำสิ่งต่างๆอย่างเหมาะสม การนำเอาข้อมูลใหม่มาปรับเปลี่ยนความคิด แผนการ การพิจารณาทางเลือกอื่นๆ จนสามารถเชื่อมโยงความสัมพันธ์ระหว่างความคิด และสิ่งต่างๆ ได้ ซึ่งความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงานนี้มีความสำคัญอย่างมากต่อการพัฒนาความสามารถในการมีความคิดริเริ่มสร้างสรรค์ (creativity)⁽²⁾ นอกจากนี้ความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน และการหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วยุ ต่างก็มีส่วนสนับสนุนซึ่งกันและกัน ซึ่งเด็กจำเป็นต้องมีเป้าหมายอย่างชัดเจนภายในใจ เพื่อที่สามารถแยกแยะได้ว่าสิ่งใดเหมาะสม ควรทำ และสิ่งใดควรถูกยับยั้ง ในทางกลับกันเด็กก็จำเป็นต้องมีสมาธิจดจ่อ ไม่วอกแวกหรือสนใจต่อสิ่งเร้าอื่นๆที่ยั่วยุ มีความสามารถในการยับยั้งตัวเองไม่ให้นึกถึงความคิดอันเก่า เพื่อสามารถเชื่อมโยงความคิด และข้อเท็จจริงต่างๆ จนเกิดความคิดสร้างสรรค์ใหม่ๆได้ในที่สุด⁽²⁾

3. ความยืดหยุ่น หรือความสามารถในการปรับเปลี่ยนความคิด (cognitive flexibility or shifting) เป็นทักษะที่จำเป็นสำหรับเด็ก เพื่อให้สามารถปรับตัวเข้ากับสถานการณ์ หรือคนอื่นๆ ได้อย่างรวดเร็วโดยการคิดนอกกรอบ หรือหาวิธีการแก้ปัญหาใหม่ๆ อีกทั้งยังช่วยให้เด็กเรียนรู้ที่จะยืดหยุ่นเพียงพอในการปรับความต้องการของตนเอง จัดลำดับความสำคัญ ยอมรับข้อผิดพลาด และมอง

สถานการณ์ที่เกิดขึ้นอย่างไม่คาดฝัน ให้เป็นโอกาสในการทำสิ่งต่างๆแทน นอกจากนี้ความยืดหยุ่น หรือความสามารถในการปรับเปลี่ยนความคิดยังช่วยให้เด็กสามารถทำงานได้อย่างเป็นระบบ โดยเมื่อสถานการณ์แวดล้อมต่างๆเปลี่ยนแปลงไป ก็พร้อมที่จะปรับเปลี่ยนความคิด และวิธีการทำงานของตนเอง แต่ยังคงเป้าหมายเดิมที่สำคัญเอาไว้ เพื่อให้ทำงานต่างๆที่สำคัญจนสำเร็จ ดังนั้นการที่จะปรับเปลี่ยนความคิด หรือมุมมอง เด็กจำเป็นต้องต้องยับยั้งความคิดอันก่อนหน้า และต้องอาศัยความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน เพื่อกระตุ้นให้เกิดความคิด หรือมุมมองใหม่ๆที่แตกต่างออกไป⁽²⁾

พัฒนาการของทักษะการทำงานด้านบริหารจัดการของสมองระดับสูง พัฒนาการของการหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วยุ (Development of inhibitory control)

ความสามารถในการหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วยุ จะค่อยๆพัฒนาตั้งแต่เด็กก่อนวัยเรียน (preschool)^(11,12) แล้วจะพัฒนาเพิ่มขึ้นตามอายุ^(12,13) ตัวอย่างของการทดสอบที่ต้องใช้ทักษะการหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วยุ เช่น day/night task ซึ่งเด็กจะต้องตอบว่ากลางคืน เมื่อผู้ทดสอบแสดงรูปดวงอาทิตย์ และตอบว่ากลางวัน เมื่อเห็นรูปดวงจันทร์ delay of gratification tasks คือ เด็กจำเป็นต้องอดทน รอคอย หักห้ามใจตนเอง ไม่หยิบขนมออกจากภาชนะที่ใส่ จนกว่าผู้ทดสอบจะกลับมา หรือ stroop test ซึ่งทดสอบโดยให้เด็กบอกสีที่เห็นบนตัวหนังสือ และยับยั้งตนเองไม่ให้อ่านคำๆนั้นอย่างอัตโนมัติ เช่น เด็กสามารถบอกสีแดงได้ ถึงแม้ว่าคำนั้นจะเขียนว่า “น้ำเงิน” ด้วยตัวหนังสือสีแดง ก็ตาม เป็นต้น

ความสามารถในการหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วยุ ในช่วงต้นของชีวิต จะสามารถพยากรณ์ผลลัพธ์ในวัย

ผู้ใหญ่ได้ ในการศึกษาของ Moffitt และคณะ พบว่าเด็กอายุ 3-11 ปี ที่มีความสามารถในการหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วยั่วดี เมื่อเข้าสู่วัยรุ่นยังคงได้รับการศึกษาในโรงเรียน และมีพฤติกรรมเสี่ยงต่างๆ เช่น สูบบุหรี่ ทดลองใช้ยาเสพติดน้อยกว่า นอกจากนี้เด็กกลุ่มดังกล่าว จะมีสุขภาพกาย และสุขภาพจิตที่ดีกว่า ได้แก่ มีแนวโน้มที่จะมีน้ำหนักเกิน หรือมีความดันเลือดสูง หรือปัญหาติดยาและสารเสพติดน้อยกว่ามีเศรษฐฐานะรวมทั้งปฏิบัติตามกฎหมายมากกว่าเด็กที่มีความสามารถในการหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วยั่วต่ำกว่า เมื่อติดตามไปจนถึงวัยผู้ใหญ่ที่อายุ 32 ปี ซึ่งการศึกษาดังกล่าวยังได้ควบคุมปัจจัยต่างๆ ทั้งระดับสติปัญญา เพศ สถานะทางสังคม ที่อยู่อาศัย และสิ่งแวดล้อมในครอบครัวที่เด็กเติบโตขึ้นมาร่วมด้วย และที่สำคัญเด็กที่มีการหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วยั่วที่ดีนั้นมีความสุขเมื่อเป็นผู้ใหญ่มากกว่าด้วย^(2,14)

พัฒนาการของความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน (Development of working memory)

ความสามารถในการจดจำข้อมูลในใจ จะเริ่มพัฒนาตั้งแต่อายุน้อย แม้แต่ในเด็กทารก และเด็กเล็กก็สามารถจดจำข้อมูล 1-2 อย่างภายในใจ เป็นระยะเวลาหนึ่งได้⁽²⁾ อย่างไรก็ตามการจดจำข้อมูลหลายๆอย่าง หรือการเรียงลำดับข้อมูลภายในใจ จะค่อยๆพัฒนาขึ้นอย่างช้าๆ ตามอายุที่มากขึ้น ตัวอย่างของการทดสอบที่ต้องใช้ความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน เช่น backward digit span⁽¹²⁾ โดยเด็กจะต้องพูดตัวเลขย้อนกลับ เมื่อได้ยินชุดตัวเลขหนึ่งๆ (พูดตัวเลข “2-1” เมื่อได้ยินชุดตัวเลข “1-2”) ซึ่งการทดสอบนี้ จะเริ่มพัฒนาในเด็กได้ตั้งแต่อายุเรียน นอกจากนี้ day/night task ที่ระบุไว้ข้างต้น เด็กก็จำเป็นต้องจดจำข้อมูลเกี่ยวกับกฎที่ต้องตอบตรงกันข้ามกับรูปที่เห็นไว้ภายในใจด้วยจึงจะสามารถตอบได้อย่างถูกต้อง⁽¹¹⁾

พัฒนาการของความยืดหยุ่น หรือความสามารถในการปรับเปลี่ยนความคิด (Development of cognitive flexibility)

การพัฒนาความสามารถในการยืดหยุ่น หรือการปรับเปลี่ยนความคิดมักจะต้องอาศัย ทักษะการทำงานด้านบริหารจัดการของสมองระดับสูงอีก 2 ด้านก่อนหน้านั้น ดังนั้นทักษะนี้มักจะพัฒนาในช่วงหลังของพัฒนาการ⁽²⁾ ตัวอย่างของการทดสอบที่ต้องใช้ความยืดหยุ่น หรือความสามารถในการปรับเปลี่ยนความคิด ได้แก่ dimensional change card sort test (DCCS) ซึ่งเด็กจะถูกสั่งให้แยกการ์ดแต่ละใบที่มีรูปรถ หรือรูปดาว สีแดง หรือสีน้ำเงิน เพียงมิติเดียว (แยกตามสี หรือรูปร่าง) เช่น “เกมแรกคือเกมแยกสี ในเกมนี้สีน้ำเงินทั้งหมดจะเอาไว้ตรงนี้ (ชี้ไปที่กล่องด้านซ้าย) และสีแดงทั้งหมดจะเอาไว้ตรงนี้ (ชี้ไปที่กล่องด้านขวา)” หลังจากแยกการ์ดเสร็จแล้ว เด็กจะถูกสั่งให้แยกการ์ดตามมิติอื่นอีก (แยกตามรูปร่าง หรือสี) ตามลำดับ เช่น “คราวนี้เราจะเล่นเกมใหม่กัน เราไม่เล่นเกมแยกสีแล้วนะ เราจะเล่นเกมแยกของ ในเกมแยกของนี้ ดาวทั้งหมดเอาไว้ตรงนี้ (ชี้ไปที่กล่องด้านซ้าย) รถทั้งหมดเอาไว้ตรงนี้ (ชี้ไปที่กล่องด้านขวา)” เป็นต้น ซึ่งเด็กอายุ 4-5 ปี จะเข้าใจการเปลี่ยนกฎ และปรับเปลี่ยนความคิดจนทำงานดังกล่าวจนสำเร็จได้

สมองกับทักษะการทำงานด้านบริหารจัดการของสมองระดับสูง^(6,15-17)

สมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการทำงานด้านบริหารจัดการของสมองระดับสูง ได้แก่ สมองส่วนหน้าบริเวณ prefrontal cortex ซึ่งสมองส่วนนี้จะทำงานเชื่อมโยงกับสมองหลายๆส่วนทั้งบริเวณ cortical, sub-cortical และสมองที่อยู่บริเวณด้านหลัง (posterior brain regions) โดยที่สมองบริเวณ prefrontal cor-

tex จะมีการรับส่งข้อมูลจากสมองบริเวณ cortical ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับระบบประสาทสัมผัส และกล้ามเนื้อ รวมทั้งมีการเชื่อมโยงข้อมูลต่างๆ จนส่งผลให้เด็กสามารถควบคุมอารมณ์ ความคิด และพฤติกรรมได้อย่างเหมาะสม สมอง prefrontal cortex นี้จะเริ่มพัฒนาตั้งแต่ช่วงปลายของวัยทารก และพัฒนาอย่างต่อเนื่องไปจนถึงวัยรุ่น ซึ่งในระหว่างที่มีการพัฒนาของสมองส่วนนี้ จะมีทั้งการสร้างปลอกหุ้มใยประสาท และกระบวนการ synaptic pruning เกิดขึ้นไปพร้อมๆกัน ทั้งนี้ประสบการณ์ต่างๆ ในวัยเด็ก จะมีผลต่อการพัฒนาดังกล่าว ซึ่งสมองส่วนต่างๆ ที่ทำหน้าที่ในการบริหารจัดการของสมองระดับสูงได้แก่

Ventromedial prefrontal cortex และ orbitofrontal cortex จะทำงานเชื่อมต่อกับสมองบริเวณ amygdala และ limbic system ซึ่งทำหน้าที่ในการเชื่อมโยงผสมผสานข้อมูลทั้งที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับอารมณ์ การกำกับพฤติกรรม การแสดงออกต่อความต้องการ และสิ่งกระตุ้น เช่น การควบคุมพฤติกรรมระหว่างบุคคล พฤติกรรมในสังคม และการควบคุมอารมณ์ (controlling emotions) ซึ่งสมองบริเวณนี้ยังทำหน้าที่เกี่ยวกับการทำงานประสานกันของการรับรู้สัมผัส (sensory integration) และการตัดสินใจ (decision making) ด้วย

Subthalamic nucleus มีบทบาทในการควบคุมความหุนหันพลันแล่น และการตอบสนองที่เร็วเกินไป

Ventrolateral prefrontal cortex เป็นส่วนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานที่ไม่ซับซ้อน เช่น ความจำระยะสั้น

Dorsolateral prefrontal cortex ทำหน้าที่เกี่ยวกับการมีสมาธิ และความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน รวมทั้งการจัดการข้อมูลที่มีความซับซ้อน โดยมีการเชื่อมต่อกับสมองส่วนอื่นๆ เพื่อ

เชื่อมโยงข้อมูลจากระบบประสาทสัมผัส และความจำ เช่น การวางแผนอนาคต เป็นต้น

ความสำคัญของทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง⁽²⁾

ด้านสุขภาพจิต พบว่าคนที่มีโรคทางจิตเวช ได้แก่ การติดสารเสพติด⁽¹⁸⁾ โรคนอน/สมาธิสั้น⁽¹⁹⁾ พฤติกรรมเกร⁽²⁰⁾ ซึมเศร้า⁽²¹⁾ โรคย้ำคิดย้ำทำ⁽²²⁾ และโรคจิตเภท⁽²³⁾ จะมีทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงบกพร่อง

ด้านสุขภาพกาย ทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงบกพร่อง มีความสัมพันธ์กับโรคอ้วน การรับประทานอาหารมากเกินไป การใช้สารเสพติด และการเข้ารับการรักษาพยาบาลไม่ต่อเนื่อง⁽²⁴⁻²⁶⁾

ด้านการเรียน การทำงาน และคุณภาพชีวิต ทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงมีความสำคัญต่อความพร้อมในการเข้าเรียน มากกว่าระดับสติปัญญา หรือระดับความสามารถในการอ่านหนังสือ หรือการคำนวณ⁽²⁷⁾ นอกจากนี้ยังสามารถทำนายความสามารถในการคำนวณ และการอ่านหนังสือ ตลอดช่วงที่ศึกษาเล่าเรียนด้วย⁽²⁸⁾ คนที่มีทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงไม่ดี จะมีผลสัมฤทธิ์ในการทำงานน้อยกว่า มีความยากลำบากในการหางาน และไม่สามารถรักษางานที่ทำได้ ต้องเปลี่ยนงานบ่อย⁽²⁹⁾ ในขณะที่คนที่มีทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงที่ดีนั้นจะมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า⁽³⁰⁾

ความเป็นอันหนึ่งอันเดียวกันของคู่สมรส คู่สมรสที่มีทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงที่ไม่ดี จะมีความยากลำบากในการใช้ชีวิตคู่ ไม่สามารถพึ่งพาได้ และมีแนวโน้มที่จะมีพฤติกรรมหุนหันพลันแล่น⁽³¹⁾

ความปลอดภัยในสังคม ทักษะการทำงาน ด้านบริหารจัดการของสมองระดับสูงที่ไม่ดี นำไปสู่ ปัญหาทางสังคม เช่น ปัญหาอาชญากรรม ปัญหา ความรุนแรง พฤติกรรมสะเพร่าไม่ยั้งคิด (reckless behavior) และการระเบิดอารมณ์^(32,33)

กิจกรรมที่ช่วยพัฒนาทักษะการทำงาน ด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง⁽³⁴⁾

เด็กที่มีปัญหาของทักษะการทำงานด้านการ บริหารจัดการของสมองระดับสูงจะเป็นกลุ่มที่ได้รับ ประโยชน์จาก intervention มากที่สุด^(35,36) โดยผล ที่ได้รับจากการฝึกทักษะการทำงานด้านการบริหาร จัดการของสมองระดับสูงด้านใดด้านหนึ่ง จะไม่ สามารถช่วยพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหาร จัดการของสมองระดับสูงด้านอื่นได้ เช่น การฝึก ทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมอง ระดับสูงด้านความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงานจะ ช่วยพัฒนาความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน แต่ไม่ ช่วยพัฒนาทักษะด้านการควบคุมตนเอง⁽³⁷⁾ รวมทั้ง ยังไม่ช่วยพัฒนาความคิดที่เป็นเหตุเป็นผล หรือ ทักษะการแก้ปัญหาด้วย^(37,38) อย่างไรก็ตามการฝึก task-switching⁽³⁵⁾ ศิลปะการป้องกันตัวแบบดั้งเดิม (traditional martial arts)⁽³⁶⁾ ระบบการศึกษาใน ห้องเรียน ได้แก่ promoting alternative thinking strategies (PATH)^(39,40) และ Chicago school readiness program (CSRP) จะสามารถช่วย พัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของ สมองระดับสูงได้หลายด้านมากกว่า⁽³⁵⁾

เด็กควรได้รับการฝึกทักษะการทำงานด้าน การบริหารจัดการของสมองระดับสูงอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้เด็กมีความพยายามที่จะพัฒนาทักษะดังกล่าว มากขึ้น หากเด็กได้รับมอบหมายให้ทำงานที่ง่ายจน

เกินไป จะทำให้เด็กรู้สึกเบื่อ และหมดความสนใจใน ที่สุด^(38,41) ทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการ ของสมองระดับสูง จะพัฒนาได้มากน้อยแค่ไหน ขึ้น อยู่กับระยะเวลาของการฝึก ซึ่งการฝึกทักษะการ ทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงผ่าน ระบบการศึกษาในห้องเรียนตลอดทั้งวันโดยผ่าน กิจกรรมที่หลากหลาย จะช่วยให้เด็กมีการพัฒนา ทักษะดังกล่าวมากขึ้น⁽⁴²⁾

การฝึกด้วยการใช้คอมพิวเตอร์ (computerized training) พบว่า cogmed computerized training ที่ฝึกความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน จะช่วยพัฒนา ทักษะการเชื่อมโยงข้อมูลเก่า และข้อมูลใหม่ได้^(37,41) นอกจากนี้การฝึกทักษะการทำงานด้านการบริหาร จัดการของสมองระดับสูงโดยการใช้คอมพิวเตอร์จะ ช่วยพัฒนาความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน และ ความคิดเป็นเหตุเป็นผลในเด็กก่อนวัยเรียน แต่ไม่ สามารถช่วยพัฒนาการหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วยู่ได้⁽³⁷⁾ อย่างไรก็ตามการฝึก task-switching โดยใช้ออม-พิวเตอร์ในเด็กอายุ 9 ปี จะช่วยพัฒนาทั้ง task-switching และการหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วยู่ได้^(35,43) ซึ่งจากหลักฐานทางการแพทย์ และการศึกษาใน ปัจจุบันพบว่า การฝึกทักษะการทำงานด้านการ บริหารจัดการของสมองระดับสูงโดยใช้ออม-พิวเตอร์ยังไม่ช่วยพัฒนาทักษะการควบคุมยับยั้งตัว เองในเด็กเล็ก และยังไม่มีการศึกษาวิจัยใดเลยที่ สนับสนุนการฝึกโดยใช้ออมพิวเตอร์ได้อย่างมี ประสิทธิภาพโดยเฉพาะในเด็กอายุน้อย^(40,43)

การออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว อาจจะ ช่วยพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการ ของสมองระดับสูง ในเด็กได้น้อยกว่าการออกกำลังกาย ที่เน้นลักษณะการแสดงออกแบบจำเพาะ เช่น ศิลปะการป้องกันตัวแบบดั้งเดิม หรือการออกกำลังกาย ที่มี การฝึกสมาธิร่วมด้วย เช่น โยคะ มิงานวิชัย

พบว่ากลุ่มที่เรียนเทควันโด จะมีการพัฒนาความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน และความสามารถในการหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วยุตีกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เรียนพลະตามปกติ⁽³⁶⁾ ซึ่งการฝึกศิลปะการป้องกันตัวนี้จะเริ่มต้นด้วยการให้เด็กนั่งสมาธิเป็นเวลา 2-3 นาที หลังจากนั้นเด็กจะถูกบอกให้จัดการความคิดและความกังวลต่างๆของตนเองให้ว่าง แล้วจดจ่ออยู่กับลมหายใจเข้า-ออกลึกๆเพียงอย่างเดียว โดยเด็กจะได้รับการสอนถึงหลักการในการทำสมาธิด้วยเด็กควรถามคำถามกับตัวเอง 3 ข้อ ได้แก่ 1) ฉันอยู่ที่ไหน 2) ฉันกำลังทำอะไร และ 3) ฉันควรทำอะไรต่อไป เพื่อส่งเสริมให้เด็กสามารถเฝ้าติดตามตนเอง (self-monitoring) ได้ หลังจากนั้นเด็กจะถูกบอกให้แก้ไขท่าทาง พฤติกรรม และความคิดต่างๆ ให้ถูกต้อง เพื่อช่วยในการควบคุมพฤติกรรมและความคิดของตนเองให้สอดคล้องไปกับความคาดหวังในแต่ละสถานการณ์ นอกจากนี้เด็กจะต้องมีความรับผิดชอบตอพฤติกรรมของตนเองในชีวิตประจำวันด้วย ถึงแม้ว่าจะไม่ได้อยู่ในชั่วโมงที่เรียนศิลปะการป้องกันตัวแล้วก็ตาม⁽³⁶⁾ ซึ่งผลจากการศึกษานี้ยังพบว่าเด็กที่เรียนศิลปะการป้องกันตัวเป็นระยะเวลา 3 เดือน จะมีพฤติกรรมสนับสนุนสังคม หรือจิตอาสา (prosocial behavior) มากขึ้น ในขณะที่พบพฤติกรรมเกร (conduct problem) น้อยลง ในเด็กที่ได้เรียนศิลปะการป้องกันตัวด้วย⁽³⁶⁾ นอกจากนี้กลุ่มที่เรียนโยคะยังช่วยในการพัฒนาด้านการวางแผน และทำการทดสอบ tower of London ดีกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งเป็นการทดสอบทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง ทั้ง 3 ด้าน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อการทดสอบนั้นมีความยากเพิ่มขึ้น⁽⁴⁴⁾

ระบบการศึกษาที่ช่วยพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง ได้แก่

ระบบการศึกษาแบบมอนเตสซอรี (Montessori) และ tools of the mind โดยทั้ง 2 ระบบจะช่วยฝึกเด็กให้ใช้ และกระตุ้นการพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีแผนการศึกษา 2 อันที่เพิ่มเข้าไปในหลักสูตรการศึกษาทั่วไปแล้ว พบว่าสามารถช่วยพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงได้ คือ PATH⁽³⁹⁾ และ CSRP⁽⁴⁰⁾ มีการศึกษาในเด็กก่อนวัยเรียนที่ขาดโอกาส และได้รับแผนการศึกษา CSRP ในโปรแกรม Head start จะพบว่ามีทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงดีกว่ากลุ่มควบคุม รวมทั้งยังช่วยพัฒนาความสามารถทางคณิตศาสตร์และการอ่านได้สูงขึ้น ใน 3 ปีถัดไป^(34,45) อย่างไรก็ตามยังไม่มีระบบการศึกษาหรือแผนการศึกษาใดๆที่ช่วยพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงในเด็กที่อายุมากกว่า 9 ปี ซึ่งการศึกษาวิจัยยังจำกัดในเด็กอายุน้อยเท่านั้น⁽³⁴⁾

การให้คำปรึกษาแนะนำแก่พ่อแม่เพื่อช่วยสนับสนุนทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงในเด็ก

1. การส่งเสริมให้พ่อแม่เลี้ยงดูลูกเชิงบวก จะช่วยสนับสนุนกระบวนการควบคุมตนเองได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กที่มีลักษณะดังต่อไปนี้

1.1 เด็กที่มีลักษณะของพื้นอารมณ์บางอย่าง เช่น มีจุดที่กระตุ้นให้เกิดความรู้สึกทางระบบประสาทสัมผัสต่ำ (low sensory thresholds) จะถูกกระตุ้นได้ง่าย ทำให้ไม่สามารถควบคุมตนเองในบางสถานการณ์ได้ เช่น เมื่อเด็กได้ยินเสียงเพียงเล็กน้อยขณะหลับตอนกลางคืน ก็อาจกระตุ้นทำให้เด็กตื่นนอน (night wakings) หรือเด็กที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมใหม่ที่มีเสียงดัง หรือความเครียดต่างๆ จะ

ถูกกระตุ้นทางระบบประสาทสัมผัส และระบบประสาทอัตโนมัติได้ง่ายกว่าปกติ ทำให้รู้สึกกลัวตกใจง่าย จนไม่สามารถจัดการกับเหตุการณ์นั้นๆได้เป็นต้น เนื่องจากลักษณะทางพันธุกรรมเหล่านี้มักจะส่งผลต่อรูปแบบในการจัดการ และการปรับตัวของเด็กแต่ละรายด้วย ดังนั้นพ่อแม่จึงควรเข้าใจถึงลักษณะเฉพาะทางพันธุกรรมของเด็กเหล่านี้ และสามารถปรับรูปแบบการเลี้ยงดูได้อย่างเหมาะสม และสอดคล้องกับลักษณะของพันธุกรรมของเด็ก (goodness of fit) เพื่อช่วยให้เด็กสามารถจัดการและปรับตัวต่อสถานการณ์ต่างๆได้⁽⁴⁶⁾

แม่ที่คิดว่าลูกของตนเองเป็นเด็กเลี้ยงยาก มีแนวโน้มที่จะตระหนักถึงสัญญาณต่างๆของลูกต่ำ (lower awareness of infant cues) และมักใช้อาหารเพื่อช่วยปลอบเด็กให้สงบ ซึ่งแม่มักจะมีความวิตกกังวลเกี่ยวกับน้ำหนักของลูกร่วมด้วย⁽⁴⁷⁾ นอกจากนี้หากเด็กมีลักษณะเป็นเด็กที่ชอบเคลื่อนไหวมาก และแม่มีอาการเชิงลบก็มักมีแนวโน้มที่จะให้เด็กเล็กกินนม น้ำผลไม้ หรืออาหารที่มีพลังงานสูงตอนกลางคืนมากขึ้น จึงทำให้เด็กไม่ได้รับการฝึกให้มีการควบคุมตนเองที่ดี และยังเสี่ยงต่อการเกิดโรคอ้วนเพิ่มขึ้นด้วย⁽⁴⁸⁾ ดังนั้นกุมารแพทย์จึงมีบทบาทสำคัญในการช่วยเหลือพ่อแม่ที่มีอารมณ์เชิงลบให้เข้าใจถึงพันธุกรรมของลูกโดยเฉพาะที่เป็นเด็กเลี้ยงยาก เพื่อสามารถปรับพฤติกรรมการเลี้ยงดูได้อย่างเหมาะสม และสอดคล้องกับพันธุกรรมของเด็ก นอกจากนี้พ่อแม่ควรลดการให้นม หรืออาหารต่างๆในการช่วยปลอบเด็กเมื่อเด็กมีความรู้สึกคับข้องใจเพื่อเป็นการฝึกทักษะการควบคุมตนเองให้ดีขึ้นตั้งแต่วัยเด็กเล็ก

นอกจากนี้พฤติกรรมการเลี้ยงดูของแม่มักยังมีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมความหุนหันพลันแล่นในเด็กที่มีพันธุกรรมเป็นเด็กเลี้ยงยากด้วย ซึ่ง

หากเด็กกลุ่มนี้ได้รับการเลี้ยงดูโดยแม่ที่ชอบแบ่งปันอารมณ์ความรู้สึกเชิงบวก (positive affect sharing) กับลูกมาก ในขณะที่มีความเป็นศัตรู หรือปฏิเสธลูกน้อย (hostility/rejection) เด็กจะมีการควบคุมความหุนหันพลันแล่นดีกว่าเด็กที่มีพันธุกรรมเป็นเด็กเลี้ยงยากแต่ถูกเลี้ยงดูโดยแม่ที่มีพฤติกรรมตรงข้ามกับที่ระบุไว้ข้างต้น อย่างไรก็ตามเด็กที่ไม่มีพันธุกรรมเป็นเด็กเลี้ยงยากจะมีการควบคุมความหุนหันพลันแล่นไม่แตกต่างกันตามพฤติกรรมการเลี้ยงดูของแม่ที่ตรงข้ามกับข้างต้น⁽⁴⁹⁾ โดยสรุปเด็กที่มีพันธุกรรมเป็นเด็กเลี้ยงยากมักมีความเสี่ยงต่อปัญหาการควบคุมตนเองมากกว่า ดังนั้นผู้เลี้ยงดูจำเป็นต้องมีทักษะการเลี้ยงดูลูกเชิงบวกโดยเน้นการให้ความอบอุ่น (parental warmth) และตอบสนองต่อความต้องการของลูกอย่างเหมาะสม (parental responsiveness) ในขณะที่ควรมีพฤติกรรมการเลี้ยงดูเชิงลบน้อย เพื่อช่วยให้เด็กสามารถพัฒนาทักษะการควบคุมตนเองอย่างเหมาะสมตามวัยมากขึ้น⁽⁵⁰⁾

1.2 เด็กที่มีประสบการณ์ในช่วงแรกของชีวิต (early life experience) ได้แก่ เด็กที่เกิดก่อนกำหนด มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยไม่เหมาะสมกับอายุครรภ์ เด็กกลุ่มนี้มักมีการพัฒนาของสภาพทางร่างกายไม่สม่ำเสมอ (irregular state development) ร่วมกับมีความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อและสติปัญญา ทำให้มีความสามารถในการควบคุมตนเองน้อย⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตามเด็กเกิดก่อนกำหนดมีโอกาสที่จะมีผลสัมฤทธิ์ทางการเรียนทั้งด้านคณิตศาสตร์ การอ่าน และการเขียนสะกดคำในวัยเรียนดีขึ้น จนเกือบเทียบเท่ากับเด็กที่มีน้ำหนักแรกเกิดปกติ โดยเฉพาะถ้าหากได้รับการเลี้ยงดูจากแม่ที่มีความไวต่อความรู้สึกของเด็ก (maternal sensitivity) ได้แก่ไม่วิพากษ์วิจารณ์ หรือ

ควบคุมเด็กมากจนเกินไปทั้งทางวาจา และไม่ใช้วาจา รวมทั้งสามารถทำกิจกรรมร่วมกับเด็กได้อย่างกลมกลืนกัน (harmony) แต่หากเด็กกลุ่มนี้ได้รับการเลี้ยงดูโดยแม่ที่ไม่มีความไว้มากเพียงพอ หรือได้รับการเลี้ยงดูเชิงลบจะยิ่งทำให้มีผลสัมฤทธิ์ทางการเรียนในวิชาต่างๆแย่งลง⁽⁵¹⁾ ถึงแม้ว่าเด็กที่เกิดก่อนกำหนดจะมีความสามารถในการควบคุมตนเองน้อยรวมทั้งมีการควบคุมให้มีสมาธิ และผลสัมฤทธิ์ทางการเรียนต่ำเมื่อโตขึ้น แต่เด็กที่มีการควบคุมตนเองได้ดี โดยเฉพาะมีความสามารถในการชะลอการได้รับความพึงพอใจในทันที หรือสามารถหักห้ามใจต่อสิ่งยั่วยุด้านานกว่า จะมีพฤติกรรมควบคุมให้มีสมาธิ และผลสัมฤทธิ์ทางการเรียนดีกว่าเด็กที่มีการควบคุมตนเองได้น้อยกว่า⁽⁵²⁾ ดังนั้นกุมารแพทย์จึงควรส่งเสริมการเลี้ยงดูลูกเชิงบวกแก่พ่อแม่หรือผู้ปกครองของเด็กโดยเน้นการให้ความรัก การดูแลเอาใจใส่ และมีความไวต่อความรู้สึกของเด็ก ร่วมไปกับการฝึกระเบียบวินัยเด็กอย่างเหมาะสมเพื่อช่วยให้เด็กสามารถควบคุมตนเองได้ตั้งแต่อายุน้อยๆ⁽⁵⁰⁾ เด็กที่มีความผิดปกติในการทำหน้าที่ของระบบประสาทและสติปัญญาบกพร่อง (abnormal neural functions and cognitive impairment) เช่น โรคความผิดปกติทางพันธุกรรม ได้แก่ กลุ่มอาการดาวน์ กลุ่มอาการโครโมโซมเอ็กซ์เปราะ⁽⁵³⁾ กลุ่มอาการวิลเลียมส์ โรคหรือความผิดปกติทางสมองอื่นๆ เช่น โรคชน/สมาธิสั้น ออทิสซึม fetal alcohol syndrome รวมทั้งเด็กที่มีพัฒนาการผิดปกติ โดยเฉพาะพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อ เช่น สมองพิการ หรือพัฒนาการด้านภาษาล่าช้า และเด็กที่มีการบาดเจ็บต่อสมองในภายหลัง (acquired brain injury) จากการบาดเจ็บหรือการติดเชื้อ ซึ่งมักเกิดขึ้นในสมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกันทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง ทำให้มีความบกพร่องของการ

ควบคุมให้มีสมาธิ การยับยั้งพฤติกรรมที่ไม่เหมาะสมและความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน จึงทำให้ส่งผลกระทบต่อควบคุมตนเอง การเรียนรู้ที่โรงเรียน และในสถานการณ์ต่างๆได้^(53,54)

1.3 เด็กที่อยู่ในเหตุการณ์ที่เป็นความเครียดในชีวิต (stressful events) เช่น ครอบครัวมีเศรษฐกิจต่ำ การหย่าร้าง การขาดบุคคลที่ทำหน้าที่เสมือนมารดา (lack of a maternal figure) รวมทั้งเด็กที่ขาดการได้รับคำแนะนำ หรือการอบรมสั่งสอนจากพ่อแม่ (limited parental guidance/discipline) อย่างเหมาะสม ก็มักจะส่งผลกระทบต่อควบคุมตนเอง และทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง รวมทั้งความพร้อมในการเรียนหนังสือ ความสามารถทางสังคม และปัญหาการปรับตัวต่างๆตามมาได้^(4,55) ซึ่งการเลี้ยงดูเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำนายทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงโดยมีการศึกษาวิจัยต่างๆที่น่าสนใจ ได้แก่ เด็กอายุ 3 ปี ที่ถูกแม่ที่มีลักษณะการเลี้ยงดูแบบ scaffolding คือส่งเสริมเด็กให้มีความเป็นตัวของตัวเอง (autonomy support) ยอมรับจังหวะของเด็ก (respecting the child's rhythm) มั่นใจว่าลูกจะเป็นคนหลัก หรือผู้นำในการทำงานจนสำเร็จ และช่วยให้เด็กเรียนรู้ที่จะจัดการกับความคับข้องใจได้เมื่อต้องเผชิญกับปัญหาหรืออุปสรรคต่างๆระหว่างการทำงาน จะมีการควบคุมตนเอง และทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงที่อายุ 4 ปีมากขึ้น⁽⁵⁶⁾ สำหรับอีกการศึกษาหนึ่งพบว่าแม่ที่เลี้ยงดูลูกโดยมีความไวต่อความรู้สึกของลูกน้อย (less sensitive parenting) เช่น ไม่ค่อยส่งเสริม ชมลูก หรือให้กำลังใจเมื่อทำงานแก้ปัญหาด้วยกัน ทำตัวห่างเหิน หรือไม่มีส่วนร่วมในงานที่ลูกทำ เป็นต้น รวมทั้งหากพ่อที่เลี้ยงดูลูกแบบเข้มงวด (harsher parenting) เช่น

เขย่าตัวเด็ก ตะโกนหรือกรีดร้องด้วยความโกรธใหลูก ชูลูกว่าจะตบหน้า แต่ไม่ทำจริง หยิกแขนลูกด้วยความโกรธ และบอกลูกว่าโง่ หรือขี้เกียจ เป็นต้น จะสัมพันธ์กับการควบคุมตนเอง และทักษะการรู้คิดที่ต่ำ (metacognition) ในเด็กก่อนวัยเรียน⁽⁵⁷⁾ ในขณะที่หากเด็กได้รับการเลี้ยงดูโดยพ่อแม่ที่มีความไวต่อความรู้สึกของเด็ก⁽⁵⁸⁾ คอยติดตาม และปรับพฤติกรรมลูกอย่างสม่ำเสมอ ไม่ลงโทษเด็กโดยปราศจากเหตุอันควร รวมทั้งควบคุมลูกด้วยพฤติกรรมเชิงลบน้อย⁽⁵⁹⁾ จะส่งเสริมให้เด็กเรียนรู้ที่จะควบคุมตนเองดีขึ้น และมีปัญหาพฤติกรรมแบบแสดงออก (externalizing behavior) เช่น ก้าวร้าวชน/สมาธิสั้น ลดลง⁽⁵⁸⁾

ดังนั้นกุมารแพทย์มีบทบาทสำคัญในการดูแลเด็กอย่างเป็นองค์รวม โดยควรพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ โดยเฉพาะเหตุการณ์ที่เป็นความเครียดในชีวิตของเด็กข้างต้นที่อาจส่งผลกระทบต่อ การควบคุมตนเอง และปัญหาอื่นๆของเด็กด้วย เพื่อวางแผนให้การช่วยเหลือเด็ก และครอบครัวได้อย่างเหมาะสมต่อไป นอกจากนี้กุมารแพทย์จำเป็นต้องให้กำลังใจ และส่งเสริมพ่อแม่ให้เลี้ยงดูลูกเชิงบวก โดยมีความไวต่อความรู้สึกของเด็กสามารถตอบสนองลูกได้อย่างเหมาะสม ให้ความอบอุ่นแก่เด็ก และส่งเสริมระเบียบวินัยที่ดี⁽⁶⁰⁾ เพื่อให้เด็กสามารถพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงให้เป็นไปตามศักยภาพต่อไป⁽⁴⁾

2. การส่งเสริมเด็กให้มีการนับถือตนเอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็กที่รับรู้ว่าคุณภาพความสามารถ (perceived incompetence) เช่น เด็กที่เรียนหนังสือไม่เก่ง ปัสสาวะรดที่นอน หรือซบถ่ายอุจจาระเล็ด อาจเกิดจากความล่าช้าในการพัฒนาทักษะการควบคุมตนเองโดยเฉพาะในเด็กที่มีปัญหาพัฒนาการ

ด้านต่างๆตามที่ระบุไว้ข้างต้นด้วย หรืออาจจะเกิดในเด็กปกติที่ขาดการฝึกการซบถ่ายอย่างเหมาะสม ตั้งแต่วัยเด็กเล็ก ก็จะทำให้เด็กมีความนับถือตนเองต่ำ เด็กก่อนวัยเรียนที่มีการพัฒนาของทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงเพิ่มขึ้นตามอายุ จะมีการรับรู้ว่าคุณภาพความสามารถทางการศึกษา มากกว่าเด็กที่มีทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงที่พัฒนาตามอายุน้อยกว่า ซึ่งการรับรู้เกี่ยวกับความสามารถของตนเองในเด็กจะส่งผลต่อผลสัมฤทธิ์ทางการเรียน ความคิดเกี่ยวกับตนเอง (self-concept) และพฤติกรรมของเด็กในอนาคตด้วย⁽⁶¹⁾ ดังนั้นการส่งเสริมเด็กให้มีการนับถือตนเอง จึงเป็นแนวทางหนึ่งที่จะทำให้เด็กรับรู้ว่าคุณภาพความสามารถ ซึ่งพ่อแม่ควรชมเด็กที่ความพยายาม (praise for efforts) หรือเป็นการชมที่กระบวนการ (process praise) โดยเน้นที่ความพยายาม (effort) การมีสมาธิ (concentration) วิธีการที่เด็กใช้ในการแก้ปัญหาต่างๆ (the approach they used) ตัวเลือกที่เด็กตัดสินใจ (the choices they made) ความอดทน (patience) และการมีส่วนร่วมในการเรียน (the learning they engaged in) จะทำให้เด็กมีแนวโน้มที่จะยังคงมีส่วนร่วม (remain engaged) มีเป้าหมายทางการเรียน (learning oriented) และความยืดหยุ่น (resilient) เมื่อต้องเผชิญกับอุปสรรค หรือความท้าทายต่างๆ ในขณะที่พ่อแม่ที่มักชมเด็กที่สติปัญญา หรือความฉลาด (praise for intelligence) หรือการชมที่ตัวบุคคล (person praise) จะทำให้เด็กไม่มีความเชื่อมั่นในระยะยาว รวมทั้งไม่มีแรงจูงใจในการใช้ความพยายาม หรืออดทนเมื่อต้องเผชิญกับความยากลำบาก เพราะการชมด้วยวิธีนี้มักจะเป็นกับดักให้เด็กปรารถนาที่จะต้องมีสติปัญญา โดยไม่ต้องใช้ความพยายามของตนเองมากนัก และ

มักจะทำให้เด็กกังวลเกี่ยวกับความสามารถของตนเองโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อต้องเผชิญกับความล้มเหลวที่อาจจะเกิดขึ้น⁽⁶²⁾ นอกจากนี้พ่อแม่ควรเป็นแบบอย่างที่ดีในการควบคุมอารมณ์ของตนเอง และควรให้แรงเสริมทางบวกเมื่อเด็กพยายามควบคุมอารมณ์ของตนเองด้วย รวมทั้งพ่อแม่ควรฝึกเด็กให้รู้จักตรวจสอบพฤติกรรมของตนเอง โดยกระตุ้นให้เด็กเรียนรู้ที่จะทบทวน หรือสะท้อนการกระทำ และความสำเร็จของตัวเองด้วย⁽⁶³⁾

3. การส่งเสริมการใช้สื่ออิเล็กทรอนิกส์ผ่านจอ (electronic screen media) ในเด็กอย่างเหมาะสม ปัจจุบันเริ่มมีการศึกษาวิจัยมากขึ้นถึงผลกระทบหรือความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับสื่ออิเล็กทรอนิกส์ผ่านจอ กับทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง ซึ่งตัวอย่างของการศึกษาวิจัยที่น่าสนใจ ได้แก่ เด็กอายุ 4 ปีที่ดูการ์ตูนที่มีการนำเสนอโดยการเปลี่ยนภาพทางโทรทัศน์อย่างรวดเร็ว (fast-paced television cartoon) แม้เป็นเวลาเพียง 9 นาที ก็มีแนวโน้มที่จะทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงได้ลดลง โดยเฉพาะงานที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมตนเอง และความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน เมื่อเปรียบเทียบกับเด็กกลุ่มที่ดูโปรแกรมที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา และเด็กกลุ่มที่ไม่ได้รับสื่ออิเล็กทรอนิกส์ต่างๆเลย แต่ให้เด็กวาดรูปแทน⁽⁶⁴⁾

เด็กที่เริ่มดูโทรทัศน์ตั้งแต่อายุน้อย จำนวนชั่วโมงที่ดูสะสมมาก ดูรายการที่ผลิตขึ้นสำหรับผู้ใหญ่โดยตรง (background media) มีการนำเสนออย่างรวดเร็ว หรือแม้แต่การ์ตูนที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา จะสัมพันธ์กับทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมตนเอง และความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงานลดลง โดยเฉพาะถ้าหากพ่อแม่ไม่มีการฝึก

ระเบียบวินัยอย่างสม่ำเสมอร่วมด้วย⁽⁶⁵⁾ ในขณะที่อีกการศึกษาหนึ่งพบว่าหากปล่อยให้เด็กอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่เปิดรายการทางสื่ออิเล็กทรอนิกส์ผ่านจอที่ผลิตขึ้นสำหรับผู้ใหญ่โดยตรง ร่วมกับเด็กได้รับการเลี้ยงดูจากพ่อแม่ที่ไม่มีความสม่ำเสมอในการฝึกระเบียบวินัย (inconsistency) จะยิ่งทำให้ทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง โดยเฉพาะด้านการควบคุมตนเองแยกลง แต่หากเด็กดูรายการโทรทัศน์ที่มีคุณภาพสูง โดยที่ไม่เผลอเผลอเลย จะสัมพันธ์กับทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงมากขึ้นได้ หากพ่อแม่สามารถตอบสนองต่อลูกอย่างเหมาะสมร่วมด้วย⁽⁶⁶⁾

ดังนั้นกุมารแพทย์จึงมีบทบาทสำคัญในการทำให้พ่อแม่ หรือผู้เลี้ยงดูมีความตระหนักเกี่ยวกับอิทธิพลของสื่ออิเล็กทรอนิกส์ผ่านจอต่อทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง โดยเฉพาะการควบคุมตนเอง รวมทั้งสื่ออิเล็กทรอนิกส์ผ่านจอก็ยังมีผลต่อพัฒนาการ พฤติกรรม และสุขภาพของเด็กด้วย ในกรณีที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้สื่ออิเล็กทรอนิกส์ในเด็กได้ กุมารแพทย์ควรเน้นให้พ่อแม่ให้ความสำคัญกับการเลือกสื่ออิเล็กทรอนิกส์ที่มีคุณภาพโดยเฉพาะสื่อที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาสำหรับเด็ก จำกัดเวลาในการได้รับสื่ออิเล็กทรอนิกส์ผ่านจอให้น้อยกว่า 1-2 ชั่วโมงต่อวัน และควรได้รับสื่อต่างๆ ไปพร้อมกับเด็กด้วย ตลอดจนพ่อแม่ควรตระหนักเกี่ยวกับการใช้สื่ออิเล็กทรอนิกส์ผ่านจอของตนเอง และความสำคัญของการทำกิจกรรมต่างๆ ร่วมกันในครอบครัวโดยปราศจากสื่อด้วย เพื่อให้เด็กได้รับประโยชน์จากสื่อมากที่สุด และมีพัฒนาการ พฤติกรรมและสุขภาพที่ดีตามศักยภาพที่ควรจะเป็นสำหรับเด็กแต่ละราย นอกจากนี้กุมารแพทย์ควรให้คำปรึกษาแนะนำแก่พ่อแม่เกี่ยวกับการเฝ้าระวัง และติดตามปัญหาต่างๆ ที่อาจจะเกิดขึ้น

จากสื่ออิเล็กทรอนิกส์ผ่านจอได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก เพื่อสามารถวางแผนให้การช่วยเหลือเด็กได้อย่างเหมาะสมต่อไป⁽⁶⁷⁾

4. การส่งเสริมเด็กให้มีโอกาสเล่นบทบาทสมมุติแบบมีจินตนาการ (fantastical pretend-play) เด็กที่พ่อแม่เปิดโอกาสให้มีการเล่นบทบาทสมมุติแบบมีจินตนาการมีแนวโน้มที่จะมีทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงโดยเฉพาะความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน และการเคลื่อนย้ายสมาธิเพื่อจดจ่อกับงานอันใหม่ (attention shifting) มากกว่าเด็กที่ไม่มีการเล่นแบบมีจินตนาการ (non-imaginative play) และเด็กที่ไม่มีโอกาสเล่นตามวัยเลย⁽⁶⁸⁾ ถึงแม้ว่าเด็กที่มีการเล่นบทบาทสมมุติแบบมีจินตนาการจะไม่ได้มีการควบคุมตนเองดีขึ้นในการศึกษาข้างต้น รวมทั้งการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ก็ไม่ได้แสดงหลักฐานอย่างชัดเจนว่าการเล่นสมมุติแบบมีจินตนาการ (pretend play) จะช่วยส่งเสริมทักษะการควบคุมตนเอง และการควบคุมอารมณ์ (emotional regulation) ของเด็กได้⁽⁶⁹⁾ แต่เด็กที่มีการควบคุมตนเองดี ก็มักจะมี ความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงานที่ดีร่วมด้วย⁽²⁾ ดังนั้นพ่อแม่ควรส่งเสริมให้เด็กมีโอกาสได้เล่นตามวัยโดยเฉพาะการเล่นบทบาทสมมุติแบบมีจินตนาการ แทนที่จะปล่อยให้เด็กได้รับสื่ออิเล็กทรอนิกส์ผ่านจอมากเกินไป⁽⁶⁷⁾ เพื่อเป็นการสนับสนุนให้เด็กได้พัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงมากขึ้น

5. การฝึกสติสัมปชัญญะ (mindful awareness) ซึ่งสติสัมปชัญญะหมายถึงความระลึกได้ และความรู้สึกตัวทั่วพร้อม โดยมีการศึกษาวิจัยที่น่าสนใจพบว่าเด็กอายุ 7-9 ปี ที่ศึกษาอยู่ในชั้นประถมศึกษาชั้นปีที่ 2 และ 3 ที่มีการควบคุมตนเองไม่คอยดี แต่หากได้รับการสอนให้ฝึกเจริญสติสัมปชัญญะ

ในโรงเรียนเพียง 30 นาทีต่อครั้ง สัปดาห์ละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์ จะมีทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงโดยเฉพาะมีการควบคุมพฤติกรรม (behavioral regulation) การรู้คิด และทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงโดยรวมเพิ่มขึ้น⁽⁷⁰⁾ ซึ่งการฝึกเจริญสติสัมปชัญญะในการศึกษาวิจัยข้างต้นจะเริ่มด้วยการนั่งสมาธิ แล้วตามด้วยการฝึกความตระหนักรู้เกี่ยวกับตนเอง (awareness of self) โดยผ่านการรับรู้ทางระบบประสาทสัมผัสทั้งการได้ยิน การเคลื่อนไหว การสัมผัส การรับรส และการมองเห็น รวมทั้งการควบคุมให้มีสมาธิ (attentional regulation) และการตระหนักรู้เกี่ยวกับความคิด และความรู้สึกของตนเองด้วย นอกจากนี้เด็กยังจะต้องฝึกให้มีความตระหนักรู้เกี่ยวกับผู้อื่นโดยรับรู้ว่าร่างกายของตนเองนั้นอยู่ในตำแหน่งที่สัมพันธ์กับผู้อื่นอย่างไร รวมถึงการตระหนักรู้ความคิด และความรู้สึกของผู้อื่นด้วย ซึ่งการฝึกเจริญสติสัมปชัญญะอีกอย่างหนึ่งคือ เด็กจะต้องมีความตระหนักรู้ในสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะความสัมพันธ์และความเชื่อมโยงระหว่างบุคคล สถานที่ และสิ่งของต่างๆ และการฝึกเจริญสติสัมปชัญญะจะปิดท้ายด้วยการสำรวจร่างกายของตนเอง (body scan)⁽⁷⁰⁾ ซึ่งการมีสติสัมปชัญญะจะเกี่ยวข้องกับการทำงานของสมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง ได้แก่ anterior cingulate cortex และ striatum ซึ่งทำหน้าที่ในการควบคุมให้มีสมาธิ (attention control) สมอง prefrontal cortex หลายๆ ส่วน รวมทั้งบริเวณ limbic และ striatum ที่ทำหน้าที่ในการควบคุมอารมณ์ (emotion regulation) และสมองบริเวณ insula, prefrontal cortex ด้านใน cingulate cortex ด้านหลัง และ precuneus ที่ทำหน้าที่ในการมีความตระหนักรู้เกี่ยวกับตนเอง (self-

awareness)⁽⁷¹⁾ ดังนั้นพ่อแม่ควรเป็นแบบอย่างที่ดีในการมีสติสัมปชัญญะในชีวิตประจำวันเพื่อช่วยพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงของพ่อแม่ รวมทั้งควรตระหนักถึงประโยชน์ของการฝึกเจริญสติสัมปชัญญะ ต่อทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงในเด็กด้วย แทนที่จะเน้นส่งเสริมแต่ทักษะการเรียนหนังสือในเด็กเพียงอย่างเดียว

6. การส่งเสริมเด็กแต่ละวัยให้นอนหลับอย่างเพียงพอ เด็กที่มีสัดส่วนการนอนหลับในเวลากลางคืนต่อการนอนหลับทั้งหมดต่อวันที่อายุ 1 ปี มากกว่า หรือสามารถนอนหลับตอนกลางคืนได้นานขึ้น จะมีทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงที่อายุ 4 ปี ดีกว่าเด็กที่มีการนอนหลับในเวลากลางคืนน้อยกว่า⁽⁷²⁾ ซึ่งจากการศึกษาวิจัยข้างต้นสะท้อนให้เห็นถึงความสำคัญของการนอนว่ามีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงตั้งแต่วัยเด็กเล็ก ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งพบว่าเด็กชั้นประถมศึกษาปีที่ 1 ที่มีปัญหาการนอนตั้งแต่ก่อนวัยเรียนจะมีความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน และการควบคุมตนเอง ประเภทที่ต้องยับยั้งตนเองต่อสิ่งรบกวนต่างๆ (interference suppression) ลดลง⁽⁷³⁾ เด็กวัยเรียนที่นอนหลับไม่เพียงพอ (sleep deprivation) จะมีปัญหาทางการเรียน สมาธิสั้น และทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงได้⁽⁷⁴⁾ นอกจากนี้วัยรุ่นที่นอนหลับไม่เพียงพอยังมีความสัมพันธ์กับการควบคุมตนเองที่น้อยลง ซึ่งจะมีผลต่อการทำพฤติกรรมเสี่ยงต่างๆ ที่มีแนวโน้มจะผิดกฎหมาย (delinquency) มากขึ้นด้วย⁽⁷⁵⁾ ดังนั้นกุมารแพทย์ควรเน้นพ่อแม่ให้เห็นความสำคัญของการฝึกให้เด็กนอนหลับอย่างเพียงพอโดยการสร้างสุขนิสัยการนอนที่ดี (sleep hygiene) เพื่อช่วยให้

เด็กสามารถพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง รวมทั้งพัฒนาการ และการเรียนรู้ของเด็กด้วย นอกจากนี้กุมารแพทย์ควรให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับผลกระทบของปัญหาการนอน และการนอนหลับที่ไม่เพียงพอต่อการเกิดปัญหาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง รวมทั้งปัญหาพฤติกรรมต่างๆ ด้วย เนื่องจากการนอนหลับอย่างเพียงพอเป็นสิ่งจำเป็นที่จะช่วยให้เด็กสามารถควบคุมตนเอง และพฤติกรรมต่างๆ ได้ดีขึ้น^(76,77)

สรุป

ทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงเป็นทักษะที่สำคัญที่เริ่มพัฒนาได้ตั้งแต่ปฐมวัย ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการพัฒนาของสมอง โดยเฉพาะสมองส่วนหน้าบริเวณ prefrontal cortex ปัจจุบันพบว่ามีปัจจัยต่างๆ ทั้งจากตัวเด็ก ได้แก่ พันธุกรรม ประสบการณ์ในช่วงแรกของชีวิต พัฒนาการของสมอง การนอนหลับ และความนับถือตนเอง ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะเหตุการณ์ที่เป็นความเครียดในชีวิตของเด็ก สื่ออิเล็กทรอนิกส์ผ่านจอ การเลี้ยงดู และปัจจัยที่ต้องได้รับการฝึกฝน เช่น การเจริญสติสัมปชัญญะ ที่มีอิทธิพลต่อการพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงในเด็ก ดังนั้นกุมารแพทย์จึงมีบทบาทสำคัญในการเน้นให้พ่อแม่เห็นความสำคัญของการพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงให้เหมาะสมตามวัย รวมทั้งควรให้คำปรึกษาแนะนำแก่พ่อแม่เกี่ยวกับการส่งเสริมการเลี้ยงดูลูกเชิงบวก เพื่อช่วยในการพัฒนาทักษะดังกล่าวตั้งแต่วัยเด็กเล็ก เพื่อให้เด็กสามารถจัดการกับสถานการณ์ต่างๆ ทั้งที่คาดหวังและไม่คาดหวังได้อย่างเหมาะสม มีความจดจ่อ

ในการทำงานใหม่ๆ จนประสบผลสำเร็จ มีความสามารถทางสังคมที่ดี และมีความเข้าใจมุมมองของผู้อื่นด้วย ตลอดจนเพื่อเป็นรากฐานที่สำคัญในการที่จะทำให้เด็กสามารถพัฒนาตนเองได้ตาม

ศักยภาพ มีสุขภาพกาย และสุขภาพจิตที่ดี รวมถึงการประสบความสำเร็จในการเรียน การดำรงชีวิต และพัฒนาการด้านสติปัญญา สังคม และจิตใจที่ดีต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Anderson PJ, Reidy N. Assessing executive function in preschoolers. *Neuropsychol Rev* 2012;22:345-60.
2. Diamond A. Executive functions. *Annu Rev Psychol* 2013;64:135-68.
3. Best JR, Miller PH, Jones LL. Executive functions after age 5: changes and correlates. *Dev Rev* 2009;29:180-200.
4. Blair C, Raver CC. School readiness and self-regulation: a developmental psychobiological approach. *Annu Rev Psychol* 2015;66:711-31.
5. Chan RC, Shum D, Touloupoulou T, Chen EY. Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol* 2008;23:201-16.
6. Olness K. Self-control and self-regulation: normal development to clinical conditions. In: Carey WB, Crocker AC, Coleman WL, Elias ER, Feldman HM, editors. *Developmental-Behavioral Pediatrics*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:453-9.
7. Posner MI, DiGirolamo GJ. Executive attention: conflict, target detection, and cognitive control. In: Parasuraman R, editor. *The Attentive Brain*. Cambridge: MIT Press, 1998.
8. Anderson MC, Levy BJ. Suppressing unwanted memories. *Curr Dir Psychol Sci* 2009;18:189-94.
9. Mischel W, Shoda Y, Rodriguez MI. Delay of gratification in children. *Science* 1989;244:933-8.
10. Baddeley AD, Hitch GJ. Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology* 1994;8:485-93.
11. Best JR, Miller PH. A developmental perspective on executive function. *Child Dev* 2010;81:1641-60.
12. Carlson SM. Developmentally sensitive measures of executive function in preschool children. *Dev Neuropsychol* 2005;28:595-616.
13. Romine CB, Reynolds CR. A model of the development of frontal lobe functioning: findings from a meta-analysis. *Appl Neuropsychol* 2005;12:190-201.
14. Moffitt TE, Arseneault L, Belsky D, Dickson N, Hancox RJ, Harrington H, et al. A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:2693-8.
15. Stein JA. Emotional Self-Regulation. In: Meltzer L, editor. *Promoting executive function in the classroom*. New York: The Guilford Press, 2010.
16. Gilbert SJ, Burgess PW. Executive function. *Curr Biol* 2008;18:R110-4.
17. Blair C. Developmental science and executive function. *Curr Dir Psychol Sci* 2016;25:3-7.
18. Baler RD, Volkow ND. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med* 2006;12:559-66.
19. Lui M, Tannock R. Working memory and inattentive behaviour in a community sample of children. *Behav Brain Funct* 2007;3:12.

20. Fairchild G, van Goozen SH, Stollery SJ, Aitken MR, Savage J, Moore SC, et al. Decision making and executive function in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder and control subjects. *Biol Psychiatry* 2009;66:162-8.
21. Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM, Erickson K, Drevets WC, Sahakian BJ. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II depression. *Biol Psychiatry* 2007;62:917-24.
22. Penades R, Catalan R, Rubia K, Andres S, Salamero M, Gasto C. Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2007;22:404-10.
23. Barch DM. The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2005;1:321-53.
24. Miller HV, Barnes JC, Beaver KM. Self-control and health outcomes in a nationally representative sample. *Am J Health Behav* 2011;35:15-27.
25. Riggs NR, Spruijt-Metz D, Sakuma KL, Chou CP, Pentz MA. Executive cognitive function and food intake in children. *J Nutr Educ Behav* 2010;42:398-403.
26. Will Crescioni A, Ehrlinger J, Alquist JL, Conlon KE, Baumeister RF, Schatschneider C, et al. High trait self-control predicts positive health behaviors and success in weight loss. *J Health Psychol* 2011;16:750-9.
27. Morrison FJ, Ponitz CC, McClelland MM. Self-regulation and academic achievement in the transition to school. In: Calkin SD, Bell M, editors. *Child Development at the Intersection of Emotion and Cognition*. Washington, DC: American Psychological Association, 2010.
28. Borella E, Carretti B, Pelegrina S. The specific role of inhibition in reading comprehension in good and poor comprehenders. *J Learn Disabil* 2010;43:541-52.
29. Bailey CE. Cognitive accuracy and intelligent executive function in the brain and in business. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1118:122-41.
30. Brown TE, Landgraf JM. Improvements in executive function correlate with enhanced performance and functioning and health-related quality of life: evidence from 2 large, double-blind, randomized, placebo-controlled trials in ADHD. *Postgrad Med* 2010;122:42-51.
31. Eakin L, Minde K, Hechtman L, Ochs E, Krane E, Bouffard R, et al. The marital and family functioning of adults with ADHD and their spouses. *J Atten Disord* 2004;8:1-10.
32. Denson TF, Pedersen WC, Friese M, Hahn A, Roberts L. Understanding impulsive aggression: Angry rumination and reduced self-control capacity are mechanisms underlying the provocation-aggression relationship. *Pers Soc Psychol Bull* 2011;37:850-62.
33. Broidy LM, Nagin DS, Tremblay RE, Bates JE, Brame B, Dodge KA, et al. Developmental trajectories of childhood disruptive behaviors and adolescent delinquency: a six-site, cross-national study. *Dev Psychol* 2003;39:222-45.
34. Diamond A. Activities and programs that improve children's executive functions. *Curr Dir Psychol Sci* 2012;21:335-41.
35. Karbach J, Kray J. How useful is executive control training? Age differences in near and far transfer of task-switching training. *Dev Sci* 2009;12:978-90.
36. Lakes KD HW. Promoting self-regulation through school-based martial arts training. *J Appl Dev Psychol* 2004;25:283-302.
37. Thorell LB, Lindqvist S, Bergman Nutley S, Bohlin G, Klingberg T. Training and transfer effects of executive functions in preschool children. *Dev Sci* 2009;12:106-13.
38. Bergman Nutley S, Soderqvist S, Bryde S, Thorell LB, Humphreys K, Klingberg T. Gains in fluid intelligence

- after training non-verbal reasoning in 4-year-old children: a controlled, randomized study. *Dev Sci* 2011;14:591-601.
39. Riggs NR, Greenberg MT, Kusche CA, Pentz MA. The mediational role of neurocognition in the behavioral outcomes of a social-emotional prevention program in elementary school students: effects of the PATHS Curriculum. *Prev Sci* 2006;7:91-102.
 40. Raver CC, Jones SM, Li-Grining C, Zhai F, Bub K, Pressler E. CSRP's Impact on low-income preschoolers' preacademic skills: self-regulation as a mediating mechanism. *Child Dev* 2011;82:362-78.
 41. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlstrom K, et al. Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:177-86.
 42. Diamond A, Barnett WS, Thomas J, Munro S. Preschool program improves cognitive control. *Science* 2007;318:1387-8.
 43. Lillard A, Else-Quest N. The early years. Evaluating Montessori education. *Science* 2006;313:1893-4.
 44. Manjunath NK, Telles S. Improved performance in the Tower of London test following yoga. *Indian J Physiol Pharmacol* 2001;45:351-4.
 45. Li-Grining CP, Raver CC, Pess RA. Academic impacts of the Chicago School Readiness Project: Testing for evidence in elementary school. Paper accepted for presentation at the Society for Research in Child Development Biennial Meeting, Montreal, QC, Canada, 2011.
 46. Johnson CP, Blasco PA. Infant growth and development. *Pediatr Rev* 1997;18:224-42.
 47. McMeekin S, Jansen E, Mallan K, Nicholson J, Magarey A, Daniels L. Associations between infant temperament and early feeding practices. A cross-sectional study of Australian mother-infant dyads from the NOURISH randomised controlled trial. *Appetite* 2013;60:239-45.
 48. Vollrath ME, Tonstad S, Rothbart MK, Hampson SE. Infant temperament is associated with potentially obesogenic diet at 18 months. *Int J Pediatr Obes* 2011;6:e408-e14.
 49. Rochette É, Bernier A. Parenting and preschoolers' executive functioning: A case of differential susceptibility? *Int J Pediatr Obes* 2016;40:151-61.
 50. วีระศักดิ์ ชลไชยะ. Why positive parenting is extremely important. ใน: ชุขณา สนวนกระต่าย, สุชาดา ศรีทิพย์วรรณ, กัญญา ศุภปิติพร, สมบัติ ตริประเสริฐสุข, นพชาญ เอื้อประเสริฐ, ศุภฤกษ์ ปรีชายุทธ และคณะ. *100 Year-Experiences Towards Excellence*. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2557:71-81.
 51. Jaekel J, Pluess M, Belsky J, Wolke D. Effects of maternal sensitivity on low birth weight children's academic achievement: a test of differential susceptibility versus diathesis stress. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:693-701.
 52. Jaekel J, Eryigit-Madzwamuse S, Wolke D. Preterm toddlers' inhibitory control abilities predict attention regulation and academic achievement at age 8 years. *J Pediatr* 2016;169:87-92 e1.
 53. Chonchaiya W, Schneider A, Hagerman RJ. Fragile X: a family of disorders. *Adv Pediatr* 2009;56:165-86.
 54. Wass SV. Applying cognitive training to target executive functions during early development. *Child Neuropsychol* 2015;21:150-66.
 55. Lengua LJ, Moran L, Zalewski M, Ruberry E, Kiff C, Thompson S. Relations of growth in effortful control to family income, cumulative risk, and adjustment in preschool-age children. *J Abnorm Child Psychol* 2015;43:705-20.
 56. Hammond SI, Muller U, Carpendale JI, Bibok MB, Liebermann-Finestone DP. The effects of parental scaffolding on preschoolers' executive function. *Dev Psychol* 2012;48:271-81.

57. Lucassen N, Kok R, Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH, Jaddoe VW, Hofman A, et al. Executive functions in early childhood: the role of maternal and paternal parenting practices. *Br J Dev Psychol* 2015;33: 489-505.
58. Sulik MJ, Blair C, Mills-Koonce R, Berry D, Greenberg M, Family Life Project I. Early parenting and the development of externalizing behavior problems: longitudinal mediation through children's executive function. *Child Dev* 2015;86:1588-603.
59. Roskam I, Stievenart M, Meunier JC, Noël MP. The development of children's inhibition: Does parenting matter? *J Exp Child Psychol* 2014;122:166-82.
60. Fay-Stammach T, Hawes DJ, Meredith P. Parenting influences on executive function in early childhood: a review. *Child Dev Perspect* 2014;8:258-64.
61. Hughes C, Ensor R. Individual differences in growth in executive function across the transition to school predict externalizing and internalizing behaviors and self-perceived academic success at 6 years of age. *J Exp Child Psychol* 2011;108:663-76.
62. Dweck CS, Master A. Self-concept. In: Carey WB, Crocker AC, Coleman WL, Elias ER, Feldman HM, editors. *Developmental-Behavioral Pediatrics*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:427-36.
63. Sanders MR, Mazzucchelli TG. The promotion of self-regulation through parenting interventions. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2013;16:1-17.
64. Lillard AS, Peterson J. The immediate impact of different types of television on young children's executive function. *Pediatrics* 2011;128:644-9.
65. Nathanson AI, Alade F, Sharp ML, Rasmussen EE, Christy K. The Relation between television exposure and executive function among preschoolers. *Dev Psychol* 2014;50:1497-506.
66. Linebarger DL, Barr R, Lapierre MA, Piotrowski JT. Associations between parenting, media use, cumulative risk, and children's executive functioning. *J Dev Behav Pediatr* 2014;35:367-77.
67. วีระศักดิ์ ชลไชยะ. ผลของสื่ออิเล็กทรอนิกส์ต่อการพัฒนาการ พฤติกรรม และสุขภาพของเด็ก: Children and electronic media: effects on development, behaviors, and health. ใน: ทิพวรรณ ทรรษคุณาชัย, รวิวรรณ รุ่งไพรวลัย, สุรีย์ลักษณ์ สุจริตพงศ์, วีระศักดิ์ ชลไชยะ, บรรณานิกการ. *ตำราพัฒนาการและพฤติกรรมเด็ก เล่ม 3 การดูแลเด็กสุขภาพดี*. กรุงเทพมหานคร: บริษัท บียอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์จำกัด, 2556:356-69.
68. Thibodeau RB, Gilpin AT, Brown MM, Meyer BA. The effects of fantastical pretend-play on the development of executive functions: an intervention study. *J Exp Child Psychol* 2016;145:120-38.
69. Lillard AS, Lerner MD, Hopkins EJ, Dore RA, Smith ED, Palmquist CM. The impact of pretend play on children's development: a review of the evidence. *Psychol Bull* 2013;139:1-34.
70. Flook L, Smalley SL, Kitil MJ, Galla BM, Kaiser-Greenland S, Locke J, et al. Effects of mindful awareness practices on executive functions in elementary school children. *J Appl School Psychol* 2010;26:70-95.
71. Tang YY, Holzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:213-25.
72. Bernier A, Beauchamp MH, Bouvette-Turcot AA, Carlson SM, Carrier J. Sleep and cognition in preschool years: specific links to executive functioning. *Child Dev* 2013;84:1542-53.
73. Nelson TD, Nelson JM, Kidwell KM, James TD, Espy KA. Preschool sleep problems and differential associations with specific aspects of executive control in early elementary school. *Dev Neuropsychol* 2015;40:167-80.
74. Maski KP, Kothare SV. Sleep deprivation and neurobehavioral functioning in children. *Int J Psychophysiol* 2013;89:259-64.
75. Meldrum RC, Barnes JC, Hay C. Sleep deprivation, low self-control, and delinquency: a test of the strength

model of self-control. *J Youth Adolesc* 2015;44:465-77.

76. Owens JA. Sleep medicine. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:46-55.
77. Turnbull K, Reid GJ, Morton JB. Behavioral sleep problems and their potential impact on developing executive function in children. *Sleep* 2013;36:1077-84.

Effects of early-life iron deficiency on neurodevelopmental outcomes

วิระศักดิ์ เบลไยยะ

สาขาวิชาพัฒนาการและการเจริญเติบโต ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในกุมารเวชปฏิบัติทั่วไป รวมทั้งเป็นหนึ่งในปัญหาสาธารณสุขของประเทศไทยและทั่วโลก ที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพของประชากร จนนำไปสู่ปัญหาสุขภาพ เศรษฐกิจ และสังคมตามมาได้ ทั้งนี้ภาวะนี้เป็นปัญหาที่สามารถป้องกันได้ก็ตาม การขาดธาตุเหล็กในช่วงแรกของชีวิตจะส่งผลกระทบต่อระบบประสาท และพัฒนาการของเด็ก โดยที่เด็กไม่จำเป็นต้องมีภาวะโลหิตจาง (iron deficiency anemia) ร่วมด้วย รวมทั้งผลกระทบของการขาดธาตุเหล็กนั้นอาจคงอยู่จนถึงวัยผู้ใหญ่ เลยก็ได้ ดังนั้นกุมารแพทย์จึงควรมีความรู้เกี่ยวกับผลกระทบของการขาดธาตุเหล็กตั้งแต่วัยเด็กเล็ก (infancy) ว่าสามารถส่งผลกระทบต่อพัฒนาการและระบบประสาทของเด็กอย่างไรบ้าง เพื่อเพิ่มความตระหนักในกุมารเวชปฏิบัติมากขึ้น รวมทั้งจะช่วยให้ช่วยป้องกันส่งเสริมให้เด็กมีโอกาสได้รับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กเพียงพอตามวัย ให้การวินิจฉัยเด็กที่มีการขาดธาตุเหล็กได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก และให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสมต่อไป ซึ่งบทความนี้จะเน้นเกี่ยวกับผลกระทบของการขาดธาตุเหล็กต่อทั้งพัฒนาการ พฤติกรรม ระบบประสาท การนอนหลับ และผลกระทบในระยะยาว รวมทั้งพยาธิกำเนิดของการขาดธาตุเหล็กต่อผลกระทบทางระบบประสาทและพัฒนาการ ตลอดจนบทบาทของกุมารแพทย์ต่อผลกระทบของการขาดธาตุเหล็กต่อระบบประสาทและพัฒนาการ

วาทะกอบของการขาดธาตุเหล็กต่อพัฒนาการเด็ก

การขาดธาตุเหล็กมีผลกระทบต่อพัฒนาการเด็กในด้านต่างๆ ที่สำคัญดังนี้

1. พัฒนาการด้านกล้ามเนื้อและการเคลื่อนไหว โดยเฉพาะที่ต้องทำงานอย่างเป็นลำดับขั้นตอน (motor sequencing) และมีการประสานงานกันของมือทั้งสองข้าง (bimanual coordination) เด็กที่เป็นโรคหิตจาจจากการขาดธาตุเหล็กจะมีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อแขนและมือ รวมทั้งการทำงานประสานกันของกล้ามเนื้อแขนและมืออย่างเป็นลำดับขั้นตอนเพื่อที่จะหยิบของเล่นออกจากกล่องได้แยกจากเด็กที่ขาดธาตุเหล็กเพียงอย่างเดียว โดยที่ไม่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วย ในขณะที่เด็กที่มีธาตุเหล็กปกติจะมีการทำงานประสานกันของแขนและมือได้ดีกว่าทั้งสองกลุ่ม ซึ่งความบกพร่องของพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อและการเคลื่อนไหวดังกล่าว น่าจะเกี่ยวข้องกับการทำงานของ dopamine ในสมองส่วน basal ganglia^(1,2) ในขณะที่อีกการศึกษาหนึ่งพบว่าเด็กอายุ 5 ปี และวัยรุ่นอายุ 11-14 ปี ที่ขาดธาตุเหล็กอย่างเรื้อรังมาตั้งแต่อายุ 12-23 เดือน จะมีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อล่าช้ากว่าเด็กและวัยรุ่นที่มีธาตุเหล็กปกติตั้งแต่วัยเด็กเล็ก ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวจะยังคงมีทิศทางล่าช้าอย่างต่อเนื่องตั้งแต่วัยเด็กจนถึงวัยรุ่น ทั้งๆที่เด็กได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กตั้งแต่ในช่วงแรกของชีวิตแล้วก็ตาม⁽³⁾ นอกจากนี้การศึกษาวัยจูล่าสุดที่เป็น randomized controlled พบว่าเด็กที่ได้รับธาตุเหล็กอย่างเหมาะสมตั้งแต่อายุ 6 สัปดาห์ จนถึง 9 เดือน โดยที่แม่จะได้รับธาตุเหล็กในระหว่างการตั้งครรภ์ด้วยหรือไม่ก็ตาม จะมีพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อดีกว่าเด็กที่ได้รับยาหลอก (placebo) ซึ่งการศึกษาวัยจูล่าสุดนี้แสดงให้เห็นว่าการให้ธาตุเหล็กในช่วงวัยเด็กเล็ก จะช่วยส่งเสริมพัฒนาการด้านกล้ามเนื้อในเด็กได้⁽⁴⁾

2. พัฒนาการด้านสังคม-อารมณ์ (social-emotional development) เด็กที่ขาดธาตุเหล็กทั้งที่มีโลหิตจาง และไม่มีโลหิตจางที่อายุ 9-10 เดือน

จะมีพัฒนาการด้านสังคม-อารมณ์ผิดปกติ โดยพบว่าเด็กที่ขาดธาตุเหล็กจะขี้อาย (shyness) ไม่สามารถรับรู้ต่อสิ่งเร้าใหม่ ไม่ค่อยมีส่วนร่วม (orientation-engagement) และใช้เวลานานกว่าจะมีส่วนร่วมในการเล่นเลียนแบบกับผู้ทดสอบ รวมทั้งถูกปลอบโยนได้ยาก (soothability) และมีอารมณ์เชิงบวก (positive affect) น้อย⁽⁵⁾ นอกจากนี้เด็กที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะมีพัฒนาการด้านสังคม-อารมณ์แย่มากที่สุด ตามมาด้วยเด็กที่ขาดธาตุเหล็กแต่ไม่มีโลหิตจางร่วมด้วย ถึงแม้ว่าเด็กเหล่านี้จะได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กแล้วก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบกับเด็กที่มีธาตุเหล็กเพียงพอตั้งแต่วัยเด็กเล็ก ดังนั้นการศึกษาดังกล่าวจึงสะท้อนให้เห็นถึงความสำคัญของความผิดปกติของพัฒนาการด้านสังคมและอารมณ์ในเด็กที่ขาดธาตุเหล็กโดยที่ไม่ต้องมีโลหิตจางก็ได้ หรือแม้แต่เด็กที่ขาดธาตุเหล็กจะได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กไปแล้วก็ตาม ก็ไม่สามารถช่วยบรรเทาอาการพัฒนาการด้านสังคมและอารมณ์ให้เป็นปกติได้ นอกจากนี้เด็กที่ขาดธาตุเหล็กยังมีความเสี่ยงต่อการสร้างปฏิสัมพันธ์กับพ่อแม่หรือผู้เลี้ยงดูที่อาจจะไม่เหมาะสมตามมาได้⁽⁵⁾ อันเป็นผลมาจากการที่มีพัฒนาการด้านสังคมและอารมณ์ผิดปกติตามที่ระบุไว้ข้างต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากพ่อแม่มีปัญหาทางจิตเวชร่วมด้วย ก็จะทำให้มีปัญหาคอสมสัมพันธ์ระหว่างเด็กกับพ่อแม่มากขึ้น อย่างไรก็ตามมีการศึกษา randomized ของการรักษาด้วยการให้ธาตุเหล็กก็พบว่าเด็กที่ได้รับธาตุเหล็กจะมีอารมณ์เชิงบวก และมีปฏิสัมพันธ์ทางสังคมมากขึ้น ในบางการศึกษาด้วย⁽⁶⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากภาวะโลหิตจางนั้นได้รับการแก้ไขก่อนที่เด็กจะมีอายุครบ 2 ปี ทั้งๆที่การศึกษาวัยจูล่าสุดในเด็กอายุ 4 ปีที่เคยเป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กอย่างเรื้อรังนั้น มักมีอารมณ์เชิงบวก และมีความอดทน

ต่อความรู้สึกคับข้องใจน้อยกว่า รวมทั้งมักชอบมีพฤติกรรมเหมือนอยู่เฉยๆ และกล่อมตัวเองทางร่างกายมากขึ้นเมื่อต้องอยู่ในสถานการณ์ที่ต้องชะลอความพึงพอใจให้ได้ในทันที (delay of gratification situation)⁽⁷⁾ ก็ตาม

3. พัฒนาการด้านสติปัญญา (cognitive development) เด็กอายุ 9 เดือน ที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะมีความเข้าใจถึงการคงอยู่ของสิ่งต่างๆ แม้ว่าเด็กจะมองไม่เห็นสิ่งของนั้นแล้วก็ตาม (object permanence) มีความจำระยะสั้นที่ใช้สำหรับการเก็บรหัส และการเรียกข้อมูลความทรงจำออกมาใช้ (short-term memory encoding and/or retrieval) แยกที่สุด ซึ่งเฉพาะ object permanence เท่านั้นที่พบความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของการขาดธาตุเหล็ก โดยจะมีความบกพร่องมากที่สุดในกลุ่มที่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วย เมื่อเปรียบเทียบกับเด็กที่ขาดธาตุเหล็กแต่ไม่มีภาวะโลหิตจางร่วมด้วย และเด็กปกติ⁽⁸⁾ นอกจากนี้หากเด็กที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก และมีความบกพร่องของทักษะด้านสังคม-อารมณ์ร่วมด้วย คือ เด็กที่ไม่สามารถรับรู้ต่อสิ่งเร้าใหม่ และไม่ค่อยมีส่วนร่วมทางสังคมกับบุคคลอื่น จะยังมีพัฒนาการด้านสติปัญญาล่าช้ากว่าเด็กที่ไม่มีความบกพร่องของทักษะด้านสังคม-อารมณ์ร่วมด้วย⁽⁸⁾

เด็กอายุ 12-23 เดือนที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะมีคะแนนพัฒนาการด้านสติปัญญาและด้านกล่อมเนื้อต่ำทั้งจากการตรวจประเมินตั้งต้น (baseline) และ 3 เดือนหลังจากการรักษาด้วยการได้รับธาตุเหล็ก ซึ่งประเมินด้วย Bayley Scales of Infant Development โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากเด็กมีการขาดธาตุเหล็กเรื้อรัง ก็พบความผิดปกติของพัฒนาการด้านสติปัญญาอย่างต่อเนื่อง^(9,10) และเมื่อติดตามเด็กกลุ่มนี้ไปจนถึงอายุ 11-

14 ปี โดยที่ไม่มีการขาดธาตุเหล็กแล้ว เด็กก็ยังมีระดับเขาวงกตปัญหาด้านที่ใช้ภาษา และเขาวงกตปัญหาโดยรวมบกพร่อง รวมทั้งยังมีปัญหาด้านการเขียนหนังสือ คณิตศาสตร์ จนอาจต้องได้รับการช่วยเหลือพิเศษด้านการเรียน และมักจะเรียนช้าชั้นร่วมด้วย^(10,11) นอกจากนี้พัฒนาการด้านสติปัญญามักจะเพิ่มขึ้นตามระดับฮีโมโกลบินที่สูงขึ้นในเด็กที่ขาดธาตุเหล็ก แต่ระดับฮีโมโกลบินที่เปลี่ยนแปลงนี้จะไม่สัมพันธ์กับพัฒนาการด้านสติปัญญาในเด็กที่ไม่ขาดธาตุเหล็ก ซึ่งจากการศึกษาต่างๆที่ผ่านมามักพบว่าโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะทำให้มีพัฒนาการด้านสติปัญญาแย่มากที่สุดโดยมีความสัมพันธ์กับระดับฮีโมโกลบินตามที่ระบุไว้ข้างต้น ในขณะที่จะไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวเลยในเด็กที่มีธาตุเหล็กอยู่ในระดับปกติ⁽¹²⁾

4. ทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง (executive functions) โดยเฉพาะการควบคุมความยับยั้งตนเอง (inhibitory control) เด็กที่มีโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กตั้งแต่วัยเด็กเล็กถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กไปแล้วก็ตาม แต่เมื่อต้องทำการทดสอบด้านการควบคุมความยับยั้งตนเองที่อายุ 10 ปี จะพบว่ามีคำตอบสนองช้า และผิดพลาดมากขึ้น⁽¹³⁾ ซึ่งจากการศึกษาวิจัยดังกล่าวสะท้อนให้เห็นถึงความสำคัญของโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กว่าส่งผลกระทบต่อในระยะยาวต่อกระบวนการสร้างปลอกหุ้มใยประสาท (myelination) และ/หรือวงจรการทำงานของสมองบริเวณ prefrontal-striatal ซึ่งมีสาร dopamine ที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของวงจรดังกล่าว

ผลกระทบของการขาดธาตุเหล็กต่อพฤติกรรมของเด็ก

ปัจจุบันเป็นที่ทราบแน่ชัดแล้วว่าเด็กที่เป็น

โรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะมีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมการร้องก้นเขียว (breath-holding spells) ได้⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้เด็กที่ขาดธาตุเหล็กยังมีอารมณ์หงุดหงิดง่ายกว่าเด็กปกติ จึงทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพฤติกรรมการร้องก้นเขียวได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากเด็กเกิดความรู้สึกคับข้องใจ⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้เด็กที่ร้องก้นเขียวบ่อยๆ ร่วมกับมีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กร่วมด้วยจะตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยการได้รับธาตุเหล็ก⁽¹⁰⁾

เด็กที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก โดยเฉพาะในช่วง 2 ปีแรกของชีวิตจะมีผลต่อพฤติกรรมต่างๆของเด็กได้ เช่น มีระดับการตอบสนองต่อบุคคลและสิ่งเร้าต่างๆลดลง ไม่ค่อยตื่นตัว หงุดหงิดง่าย ยับยั้งตนเองมากเกินไป และซึ่ซลาดมากกว่าเด็กปกติ^(12,14) เด็กก่อนวัยเรียนที่ขาดธาตุเหล็กโดยที่มีหรือไม่มีโลหิตจางร่วมด้วย มักจะมีอาการสมาธิสั้นมากกว่าเด็กปกติ จนมีผลทำให้เกิดความยากลำบากต่อการพัฒนาทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงตามมาได้⁽¹⁰⁾

เด็กที่ขาดธาตุเหล็กอย่างเรื้อรังตั้งแต่วัยเด็กเล็กจะมีปัญหาพฤติกรรมทั้งแบบแสดงออก (externalizing problems) และปัญหาพฤติกรรมแบบเก็บกอด (internalizing problems) ตั้งแต่อายุ 5 ถึง 11-14 ปี มากกว่าเด็กที่มีธาตุเหล็กอยู่ในระดับปกติตั้งแต่วัยเด็กเล็ก⁽¹⁵⁾ นอกจากนี้เด็กที่ขาดธาตุเหล็กอย่างเรื้อรังที่มีการเคลื่อนไหวน้อย (low physical activity) ตั้งแต่วัยเด็กเล็ก จะมีปัญหาพฤติกรรมแบบแสดงออกอย่างต่อเนื่องตั้งแต่วัยก่อนเรียนจนถึงวัยรุ่นตอนต้นได้⁽¹⁵⁾ ซึ่งเด็กที่มีการเคลื่อนไหวน้อย หรือไม่คอยตื่นตัวจากการขาดธาตุเหล็กมักจะมีปฏิสัมพันธ์กับผู้เลี้ยงดูลดลง ทำให้ขาดการเฝ้าติดตาม ส่งเสริมระเบียบวินัย หรือได้รับการเลี้ยงดูเชิงบวกอย่างเหมาะสมจากพ่อแม่ จนนำไปสู่ปัญหาพฤติกรรมต่างๆ

มากขึ้นได้

ผลกระทบของการขาดธาตุเหล็กต่อระบบประสาท

เด็กอายุ 2 เดือนที่ขาดธาตุเหล็กตั้งแต่อายุในครรภ์มารดา และช่วงแรกเกิด (fetal-neonatal iron deficiency) จะมีความจำที่เกิดจากการรับรู้ และแยกแยะเสียงของแม่กับเสียงของคนแปลกหน้า (auditory recognition memory) ซึ่งวัดจาก event-related potentials (ERP) ได้แยกว่าเด็กที่มีธาตุเหล็กอยู่ในระดับปกติ⁽¹⁶⁾ โดยผลจากการศึกษาข้างต้นน่าจะเกี่ยวข้องกับผลกระทบของการขาดธาตุเหล็กที่มีต่อสมองบริเวณ hippocampus ที่กำลังพัฒนา ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อความทรงจำของเด็ก เด็กที่ขาดธาตุเหล็กอาจไม่สามารถเชื่อมโยงเสียงของแม่กับประสบการณ์ที่เคยได้ยินเสียงของแม่ที่ผ่านมา หรืออาจกล่าวอีกนัยหนึ่งว่าเด็กกลุ่มนี้ยังไม่สามารถเพียงพอที่จะแสดงความคุ้นเคยกับเสียงของแม่ ในการที่จะกระตุ้นกระบวนการรับรู้ได้อย่างรวดเร็วพอ นอกจากนี้ผลของการศึกษาวิจัยดังกล่าวอาจแปลได้ว่าเด็กที่ขาดธาตุเหล็กอาจมีปัญหาในการเก็บรหัสเสียงของคนแปลกหน้า (trouble-encoding the stranger's voice) จึงไม่สามารถทำให้มีความจำที่ทันสมัยได้ เมื่อได้ยินเสียงของคนแปลกหน้าซ้ำๆ อีก ก็ไม่สามารถรับรู้และแยกแยะได้ นอกจากนี้เด็กที่ขาดธาตุเหล็กมักไม่ค่อยตื่นตัว และอยากมีส่วนร่วมทางสังคม-อารมณ์มากนัก จึงทำให้ไม่สามารถในการแยกแยะเสียงของแม่ และคนแปลกหน้าได้อย่างชัดเจน⁽¹⁶⁾

เด็กอายุ 4 ปี ที่เคยเป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะมี latency ของทั้ง auditory brain-stem response และ visual-evoked potential (VEP) ค่อนข้างยาว⁽¹⁷⁾ ซึ่งหมายถึงมีความเร็วใน

การส่งสัญญาณผ่านทางระบบประสาทสัมผัสทั้งการได้ยินและการมองเห็นค่อนข้างช้า โดยน่าจะเกี่ยวข้องกับการสร้างปลอกหุ้มใยประสาทที่บกพร่องในเด็กกลุ่มนี้ เมื่อเปรียบเทียบกับเด็กกลุ่มควบคุมที่ไม่มีภาวะซีดร่วมด้วย

เด็กที่ขาดธาตุเหล็กตั้งแต่ก่อนและหลังคลอดจะมีคลื่นสมองบริเวณ frontal ด้านขวาที่ไม่สมมาตรกัน (right frontal EEG asymmetry) มากกว่าเด็กที่ขาดธาตุเหล็กเฉพาะก่อนคลอด หรือหลังคลอดเพียงอย่างเดียว และเด็กที่ไม่มีการขาดธาตุเหล็กเลย โดยลักษณะของคลื่นสมองดังกล่าวน่าจะเกี่ยวข้องกับการพฤติกรรมแยกตัว และอารมณ์เชิงลบของเด็ก⁽¹⁸⁾ ดังนั้นการศึกษาวัยจักษุข้างต้นสะท้อนให้เห็นถึงความสำคัญของช่วงเวลาที่เกิดการขาดธาตุเหล็ก ซึ่งถ้าหากการขาดธาตุเหล็กนั้นเกิดขึ้นทั้งก่อนและหลังคลอดก็น่าจะส่งผลกระทบต่อความผิดปกติทางระบบประสาทมากกว่าการขาดธาตุเหล็กเพียงช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง

ผลกระทบของการขาดธาตุเหล็กต่อการนอนหลับ

ปัจจุบันเป็นที่ทราบอย่างชัดเจนแล้วว่าการขาดธาตุเหล็กอาจเป็นสาเหตุสำคัญของ restless leg syndrome (RLS) ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ซึ่งการขาดธาตุเหล็กจะมีผลต่อการเริ่มและความรุนแรงของอาการ RLS ดังนั้นการให้ธาตุเหล็กจึงเป็นการรักษาหนึ่งที่สำคัญในผู้ป่วยที่เป็นโรค RLS⁽¹⁹⁾

เด็กที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะนอนในเวลากลางวันนานกว่า และมีแนวโน้มที่จะนอนกระสับกระส่าย (restless) มากกว่าระหว่างการนอนหลับ รวมทั้งยังตื่นกลางดึก และมีระยะเวลาในการนอนหลับในเวลากลางคืนลดลง⁽²⁰⁾ ถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กแล้วก็ตาม ก็

ยังพบรูปแบบของการนอนในลักษณะดังกล่าวอยู่⁽²⁰⁾

นอกจากนี้เด็กอายุ 4 ปี ที่เคยเป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในช่วงวัยเด็กเล็กจะมีการเปลี่ยนแปลงของการจัดการในการนอนหลับตลอดคืน (altered sleep organization throughout the night) ทั้งที่เด็กจะได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กแล้วก็ตาม โดยเด็กที่เคยเป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะมีระยะเวลาของการนอนหลับในช่วง rapid eye movement (REM) ไม่เพิ่มขึ้นตามช่วงเวลาของการนอนหลับ ซึ่งจะแตกต่างจากเด็กปกติที่มักพบว่าช่วงหนึ่งในสามสุดท้ายของการนอนหลับจะมีระยะเวลาของการนอนหลับในช่วง REM มากที่สุด ตามมาด้วยช่วงหนึ่งในสามตรงกลาง และหนึ่งในสามแรกของการนอนหลับตามลำดับ^(17,20) นอกจากนี้เด็กที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กยังมีการจัดการในการนอนหลับตลอดคืนที่แตกต่างจากเด็กปกติอีก เช่น มีจำนวนของการนอนหลับในช่วง REM ระหว่างเวลาหนึ่งในสามแรกของการนอนมากกว่า ใช้เวลาในการเข้าสู่การนอนหลับในช่วง REM ครั้งแรกสั้นกว่า แต่มีจำนวนการนอนหลับในช่วง REM ระหว่างเวลาหนึ่งในสามตรงกลางของการนอนน้อยกว่าเด็กปกติ เป็นต้น⁽²⁰⁾ ซึ่งกลไกของการเปลี่ยนแปลงการจัดการในการนอนหลับตลอดคืนนี้ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด โดยอาจเกี่ยวข้องกับพัฒนาการล่าช้า หรือเป็นลักษณะพัฒนาการเฉพาะในเด็กที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กก็ได้⁽²⁰⁾ นอกจากนี้การปรับทางระบบประสาท (neuromodulation) โดยผ่านทาง dopamine ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการนอนหลับ (sleep regulation) รวมทั้งการปรับคุณภาพ ปริมาณ และระยะเวลาของการนอนหลับในช่วง REM ก็อาจจะมีผลต่อการจัดการในการนอนหลับตลอดคืนด้วย⁽¹⁷⁾

พลกระทบของการขาดธาตุเหล็กในระยะยาว

เมื่อติดตามเด็กที่เคยเป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในช่วงอายุ 6-18 เดือน จนถึงอายุ 10 ปี ก็พบว่าเด็กที่เคยเป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กตั้งแต่วัยเด็กเล็กจะเรียนรู้คำศัพท์ใหม่ๆ โดยอาศัยความจำที่เกิดจากการรับรู้ได้ไม่แตกต่างจากเด็กปกติในแง่ของความถูกต้องเชิงพฤติกรรม การเรียนรู้ แต่เด็กปกติจะเรียนรู้คำศัพท์ใหม่ๆ ได้เร็ว (มี latency สั้นกว่า) และเด่นชัด (มี amplitude ใหญ่กว่า) มากกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับเด็กที่เคยเป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กตั้งแต่วัยเด็กเล็ก ซึ่งประเมินด้วย ERP ถึงแม้ว่าเด็กกลุ่มนี้จะได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กแล้วก็ตาม⁽²¹⁾

เมื่อติดตามเด็กที่เคยขาดธาตุเหล็กอย่างรุนแรงในช่วงวัยเด็กเล็กจนถึงอายุ 19 ปี พบว่าเยาวชนกลุ่มนี้ยังมีทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูงผิดปกติ โดยเฉพาะด้านการควบคุมความยับยั้งตนเอง ความสามารถในการเปลี่ยนหมวดการทำงาน (set-shifting) และการวางแผนต่างๆ เมื่อเปรียบเทียบกับเยาวชนที่มีธาตุเหล็กปกติตั้งแต่วัยเด็กเล็ก⁽²²⁾

ในขณะที่อีกการศึกษาหนึ่งติดตามเด็กที่เคยขาดธาตุเหล็กอย่างเรื้อรังตั้งแต่วัยเด็กเล็กจนถึงอายุเฉลี่ย 25 ปี ก็พบว่าผู้ใหญ่ที่เคยขาดธาตุเหล็กอย่างเรื้อรังจะเรียนหนังสือไม่จบชั้นมัธยมศึกษา ไม่ศึกษาต่อในระดับการศึกษาชั้นต่อไป มีสถานภาพโสด มีปัญหาอารมณ์ แยกตัว มีอารมณ์เชิงลบ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ที่มีธาตุเหล็กอย่างเพียงพอตั้งแต่วัยเด็กเล็กโดยควบคุมปัจจัยทางเพศ และเศรษฐกิจทางสังคมร่วมด้วยแล้ว⁽²³⁾ นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์อย่างละเอียดจะพบว่าผู้ใหญ่ที่ขาดธาตุเหล็กตั้งแต่วัยเด็กเล็กที่ศึกษาไม่จบชั้นมัศึกษานั้นน่าจะเป็นเพราะมีสติปัญญาบกพร่อง ปัญหาทางอารมณ์อัน

เป็นผลมาจากปัญหาพฤติกรรมต่างๆ ในช่วงวัยรุ่น⁽²³⁾

ทั้งนี้ช่วงเวลาของการขาดธาตุเหล็กก็มีอิทธิพลต่อผลกระทบทางด้านสติปัญญาและพฤติกรรมของเด็กว่าจะส่งผลในระยะยาวหรือไม่ ซึ่งช่วงเวลาของการขาดธาตุเหล็กที่สำคัญ ได้แก่ เด็กที่คลอดก่อนกำหนด เด็กเล็กอายุน้อยกว่า 1 ปี และเด็กวัยก่อนเรียน⁽¹²⁾

พยาธิกำเนิดของการขาดธาตุเหล็กต่อพลกระทบทางระบบประสาทและพัฒนาการ

Dopamine เป็นสารสื่อประสาทสำคัญที่ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการรู้คิด (cognition) อารมณ์ รางวัล ความพึงพอใจ การเคลื่อนไหว และการหลั่งฮอร์โมน⁽⁶⁾ นอกจากนี้ dopamine ยังเป็นสารสื่อประสาทหลักในวงจรของสมองบริเวณ striatum ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของสมองรู้คิดชั้นสูง (higher order cognitive) และกระบวนการทางอารมณ์ (emotional processes) รวมทั้งพฤติกรรมที่เกิดจากแรงจูงใจ (motivated behavior) อารมณ์เชิงบวก กระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการได้รางวัล (reward-related processing) และการทำงานด้านกล้ามเนื้อด้วย⁽⁶⁾ ซึ่งการขาดธาตุเหล็กทั้งในคนและสัตว์ทดลองตั้งแต่ในช่วงแรกของชีวิต จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในสมองบริเวณ striatum และ basal ganglia จนทำให้มีความผิดปกติของการทำหน้าที่ต่างๆตามที่ระบุไว้ข้างต้น⁽⁶⁾ ในหนูที่มีภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะมีธาตุเหล็กในสมอง ความหนาแน่นของตัวรับ (receptor) D1 และ D2 รวมทั้ง dopamine และ monoamine transporters อื่นๆ ลดลง และยังพบการเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิซึมของ dopamine และ serotonin ซึ่งขึ้นอยู่กับระยะเวลา และความรุนแรงของการขาดธาตุเหล็กด้วย ซึ่งหนูจะมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงสอดคล้องไปกับ

ความผิดปกติในสมอง เช่น ล้ารางวัลต่างๆลดลง ลังเลมากขึ้นเมื่อต้องเผชิญกับสิ่งใหม่ๆ⁽⁶⁾ นอกจากนี้ ความเปลี่ยนแปลงในสมองของหนูที่ขาดธาตุเหล็ก ยังคงมีอยู่จนถึงวัยผู้ใหญ่ ทั้งๆที่หนูจะได้รับการรักษา ด้วยธาตุเหล็กแล้วก็ตาม นอกจากคนและสัตว์ทดลองที่ขาดธาตุเหล็กจะมีความผิดปกติของระบบ dopamine แล้ว ยังพบว่าน่าจะมีผลผิดปกติของกระบวนการสร้างปลอกหุ้มใยประสาท เนื่องจากธาตุเหล็กมีบทบาทสำคัญต่อการทำหน้าที่ในการสร้างปลอกหุ้มใยประสาทของ oligodendrocyte^(1,6,10,12,24-26) รวมทั้ง dendritogenesis เมตาบอลิซึมทางระบบประสาทอื่นๆ (neurometabolism) ตลอดจนปัจจัยทางพันธุกรรม และการสร้างโปรตีนต่างๆ โดยเฉพาะในสมองบริเวณ hippocampus และ striatum ด้วย^(6,10,12,24-26)

ระบบ dopamine ที่ผิดปกติจากการขาดธาตุเหล็กอาจจะเป็นที่วงจรใดวงจรหนึ่งดังต่อไปนี้

Mesocortical pathway หรือวงจรการทำงานของสมองบริเวณ prefrontal-striatal จะทำหน้าที่เกี่ยวกับทักษะการทำงานด้านการบริหารจัดการของสมองระดับสูง เช่น การควบคุมความยับยั้งตนเอง การวางแผน การมีสมาธิจดจ่อ (sustained attention) ความจำที่ใช้สำหรับการปฏิบัติงาน (working memory) การเก็บ และการเรียกข้อมูลความทรงจำออกมาใช้ (memory storage and retrieval) การควบคุมอารมณ์ (emotion regulation) และแรงจูงใจต่างๆ (motivation)⁽⁶⁾

Mesolimbic pathway โดย dopamine จะมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้น และการยับยั้งพฤติกรรมต่างๆ (behavioral activation and inhibition) รวมทั้งอารมณ์เชิงบวก และรางวัลด้วยในวงจรดังกล่าว⁽¹²⁾ ทำให้เด็กที่ขาดธาตุเหล็กมีการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรมด้านสังคมและอารมณ์ตามที่

ระบุไว้ข้างต้น ซึ่งเด็กที่ขาดธาตุเหล็กมักจะระมัดระวังตัวเอง (wary) ลังเล เคร่งขรึม (solemn) ไม่มีความสุข และมีปฏิสัมพันธ์ทางสังคมน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับเด็กที่ไม่ขาดธาตุเหล็ก⁽⁶⁾

Nigrostriatal pathway ทำหน้าที่ควบคุมการเคลื่อนไหว โดยเฉพาะสมองส่วน basal ganglia มีบทบาทสำคัญต่อการเรียนรู้ และการบริหารจัดการการเคลื่อนไหวอย่างเป็นลำดับขั้นตอน (execution of sequential movements) และควบคุมการทำงานประสานกันของมือทั้ง 2 ข้าง นอกจากนี้ dopamine ในวงจรสมองนี้ยังเกี่ยวข้องกับการปรับการกะพริบตาตามธรรมชาติ (modulate spontaneous eye blink) ด้วยโดยผ่านตัวรับ D1 และ D2⁽⁶⁾ ซึ่งเด็กที่ขาดธาตุเหล็กมีแนวโน้มที่จะมี dopamine ทำงานบกพร่อง ดังนั้นจึงมีการกะพริบตาลดลงได้ในช่วงแรก เมื่อเปรียบเทียบกับเด็กเล็กที่ไม่มีโรคจิตจาง และหลังจากที่เด็กได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กแล้ว อัตราการกะพริบตาก็เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามผลของการศึกษาวิจัยข้างต้นก็ยังไม่ทราบความสำคัญทางคลินิกอย่างชัดเจน⁽²⁷⁾

Tuberohypophyseal pathway โดย dopamine จากไฮโปธาลามัสจะยับยั้งการหลั่ง prolactin จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า โดยผ่านทางตัวรับ D2 ซึ่งหนูและเด็กเล็กที่ขาดธาตุเหล็กจะมีการทำงานของ dopamine บกพร่องก็จะทำให้กลไกการยับยั้งการหลั่ง prolactin ทำงานลดลง จึงตรวจพบ prolactin ในซีรัมสูงขึ้นได้⁽⁶⁾

นอกจากนี้การขาดธาตุเหล็กในช่วงแรกของชีวิตยังมีผลทำให้หนูมีการสร้างปลอกหุ้มใยประสาทบกพร่อง มีการเปลี่ยนแปลงของยีนและโปรตีนต่างๆ ทั้งในโมเดลของหนูและลิงด้วย ในคนจะพบมีความล่าช้าของทั้ง auditory-evoked potential และ

VEP ตามที่ระบุไว้ข้างต้น ซึ่งน่าจะเป็นผลมาจากการสร้างปลอกหุ้มใยประสาทที่ล่าช้าได้ รวมทั้งยังพบการเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาทอื่นๆอีก เช่น serotonin, norepinephrine, glutamate, opiate และ cholinergic neurotransmission ที่เกี่ยวข้องกับการขาดธาตุเหล็กตั้งแต่ในช่วงแรกของชีวิตด้วย⁽⁶⁾

บทบาทของกุมารแพทย์ต่อพลกระทบของการขาดธาตุเหล็กต่อระบบประสาทและพัฒนาการ

ถึงแม้ว่าการขาดธาตุเหล็กในช่วงแรกของชีวิตจะส่งผลกระทบต่อทั้งพัฒนาการ พฤติกรรม ระบบประสาท การนอนหลับ และยังมีผลกระทบในระยะยาวด้วย รวมทั้งการให้ธาตุเหล็กแก่เด็กที่ขาดก็อาจจะไม่สามารถทำให้ผลกระทบนั้นๆดีขึ้นได้เท่ากับเด็กที่มีธาตุเหล็กเพียงพอก็ตาม แต่การให้คำปรึกษาแนะนำแก่พ่อแม่หรือผู้ปกครองของเด็กเกี่ยวกับการส่งเสริมพัฒนาการตามวัย ก็ยังมีความสำคัญในการช่วยลดผลกระทบของการขาดธาตุเหล็กดังกล่าว ดังตัวอย่างในการศึกษาวิจัยโดยศาสตราจารย์แพทย์หญิงเบ็ตซี ที่พบว่าเด็กที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่ได้รับการส่งเสริมพัฒนาการที่บ้าน (home intervention) โดยเน้นการส่งเสริมความสัมพันธ์ระหว่างแม่กับเด็ก (mother-child relationship) ซึ่งผู้ติดตามจะแสดงให้เห็นว่ามีกิจกรรมทั้งทางภาษาและไม่ใช้ภาษาอะไรบ้างที่ควรทำกับเด็กเล็กอย่างสนุกสนานเพื่อส่งเสริมพัฒนาการด้านสติปัญญา สังคมและอารมณ์ของเด็ก ให้ความเห็นสะท้อนกลับเชิงบวกแก่แม่ (positive feedback) อภิปรายเกี่ยวกับพัฒนาการและพฤติกรรมเด็ก รวมทั้งความสัมพันธ์ภายในครอบครัวที่แม่อาจมีความกังวล ตลอดจนแนวทางในการแก้ไขปัญหา ให้เอกสารข้อมูลต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง

และส่งเสริมแม่ให้มีปฏิสัมพันธ์กับเด็กอย่างเหมาะสม⁽²⁸⁾ ซึ่งพบว่าเด็กที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่ได้รับการส่งเสริมพัฒนาการที่บ้านตามที่ระบุไว้ข้างต้น จะมีทิศทางของพัฒนาการด้านต่างๆ (developmental trajectories) ใกล้เคียงกับเด็กที่ไม่มีภาวะโลหิตจางที่ได้รับการหรือไม่ได้รับการส่งเสริมพัฒนาการที่บ้านก็ตาม อย่างไรก็ตามเด็กที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กจะยังมีพฤติกรรมด้านสังคมและอารมณ์ไม่ปกติเท่ากับเด็กที่ไม่มีภาวะโลหิตจาง ถึงแม้ว่าจะได้รับการส่งเสริมพัฒนาการที่บ้านแล้วก็ตาม⁽²⁸⁾ ในขณะที่เด็กที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่ได้รับการเฝ้าระวัง (surveillance-only visit) เพียงอย่างเดียวโดยการซักประวัติการได้รับธาตุเหล็ก อาหาร และสุขภาพของเด็ก แต่ไม่ได้รับการส่งเสริมพัฒนาการที่บ้านร่วมด้วยจะมีคะแนนด้านสติปัญญาเพิ่มขึ้นน้อยกว่า และพบว่ายังมีการลดลงของคะแนนด้านสังคมและอารมณ์เชิงบวกด้วย⁽²⁸⁾ ดังนั้นการเฝ้าระวัง และการคัดกรองทางพัฒนาการ (developmental surveillance and screening)^(29,30) ร่วมกับการให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับการส่งเสริมพัฒนาการเด็กจึงมีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมพัฒนาการเด็กที่เป็นโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก เพื่อช่วยให้เด็กกลุ่มนี้สามารถมีพัฒนาการด้านต่างๆ ได้ใกล้เคียงกับเด็กปกติมากที่สุด ซึ่งจะมีประโยชน์สำหรับประชากรไทยในระยะยาว

โดยสรุปการขาดธาตุเหล็กในช่วงแรกของชีวิตจะส่งผลกระทบต่อพัฒนาการ พฤติกรรม และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระบบประสาทของเด็กที่อาจจะไม่สามารถรักษาด้วยธาตุเหล็กจนกลับคืนมาเป็นปกติได้ นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาท พัฒนาการ และพฤติกรรมต่างๆจะยังสามารถเกิดขึ้นได้ทั้งๆที่เด็กไม่มีภาวะโลหิตจาง

ร่วมด้วยก็ตาม ซึ่งผลกระทบที่ระบุไว้ข้างต้นอาจมีผลต่อเนื่องในระยะยาวจนถึงวัยผู้ใหญ่ได้⁽²⁴⁾ ดังนั้นกุมารแพทย์จึงควรมีความตระหนักเกี่ยวกับผลกระทบของการขาดเหล็กตั้งแต่ในช่วงแรกของชีวิตที่สามารถส่งผลกระทบต่อเด็กในหลายๆด้าน และระยะยาวรวมทั้งควรช่วยป้องกัน ส่งเสริมให้เด็กมีโอกาสได้รับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กอย่างเพียงพอตามวัย

ให้การวินิจฉัยเด็กที่มีการขาดธาตุเหล็กได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรก เพื่อให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสมต่อไป ตลอดจนกุมารแพทย์ควรเฝ้าระวัง คัดกรองทางพัฒนาการ และให้คำปรึกษาแนะนำเกี่ยวกับการส่งเสริมพัฒนาการเด็กอย่างเหมาะสม เพื่อช่วยให้เด็กที่ขาดธาตุเหล็กแล้ว สามารถมีพัฒนาการและพฤติกรรมได้อย่างใกล้เคียงกับเด็กปกติมากที่สุด



I would love to dedicate this chapter to my beloved mentor, Professor Betsy Lozoff, in celebrating her semi-retirement in June 2016. She is a developmental and behavioral pediatrician who has been tirelessly working on the effects of iron deficiency on development and behaviors from early childhood to adulthood. She is not only a great researcher, but also a great mentor who has taught me over the years by demonstrating how to put her best endeavors and love into her work and life. There is no question in my mind why she has received many accolades over the years including a Merit Award (Method to Extend Research in Time) from NICHD and Faculty Recognition Award for Outstanding Research Mentorship at the University of Michigan. Although she is going to be semi-retired in the year of 2016, the body and the spirit of her works will never be forgotten.

เอกสารอ้างอิง

1. Shafir T, Angulo-Barroso R, Jing Y, Angelilli ML, Jacobson SW, Lozoff B. Iron deficiency and infant motor development. *Early Hum Dev* 2008;84:479-85.
2. Shafir T, Angulo-Barroso R, Su J, Jacobson SW, Lozoff B. Iron deficiency anemia in infancy and reach and grasp development. *Infant Behav Dev* 2009;32:366-75.
3. Shafir T, Angulo-Barroso R, Calatroni A, Jimenez E, Lozoff B. Effects of iron deficiency in infancy on patterns of motor development over time. *Hum Mov Sci* 2006;25:821-38.
4. Angulo-Barroso RM, Li M, Santos DC, Bian Y, Sturza J, Jiang Y, et al. Iron supplementation in pregnancy or infancy and motor development: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2016;137:e20153547.
5. Lozoff B, Clark KM, Jing Y, Armony-Sivan R, Angelilli ML, Jacobson SW. Dose-response relationships between iron deficiency with or without anemia and infant social-emotional behavior. *J Pediatr* 2008;152:696-702.e3.
6. Lozoff B. Early iron deficiency has brain and behavior effects consistent with dopaminergic dysfunction1-3. *J Nutr* 2011;141:740S-6S.
7. Chang S, Wang L, Wang Y, Brouwer ID, Kok FJ, Lozoff B, et al. Iron-deficiency anemia in infancy and social emotional development in preschool-aged Chinese children. *Pediatrics* 2011;127:e927-33.
8. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, Dodge NC, Angelilli ML, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics* 2010;126:e427-34.
9. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987;79:981-95.
10. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol* 2002;27:85-92.
11. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000;105.
12. Jauregui-Lobera I. Iron deficiency and cognitive functions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:2087-95.
13. Algar?n C, Nelson CA, Peirano P, Westerlund A, Reyes S, Lozoff B. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:453-8.
14. Gordon N. Iron deficiency and the intellect. *Brain Dev* 2003;25:3-8.
15. Corapci F, Calatroni A, Kaciroti N, Jimenez E, Lozoff B. Longitudinal evaluation of externalizing and internalizing behavior problems following iron deficiency in infancy. *J Pediatr Psychol* 2010;35:296-305.
16. Geng F, Mai X, Zhan J, Xu L, Zhao Z, Georgieff M, et al. Impact of fetal-neonatal iron deficiency on recognition memory at 2 months of age. *J Pediatr* 2015; 167:1226-32.
17. Peirano PD, Algarin CR, Chamorro R, Reyes S, Garrido MI, Duran S, et al. Sleep and neurofunctions throughout child development: lasting effects of early iron deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48 Suppl 1:S8-15.
18. Armony-Sivan R, Zhu B, Clark KM, Richards B, Ji C, Kaciroti N, et al. Iron deficiency (ID) at both birth and 9 months predicts right frontal EEG asymmetry in infancy. *Dev Psychobiol* 2016;58:462-70.
19. Owens JA. Sleep medicine. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
20. Peirano PD, Algarin CR, Chamorro RA, Reyes SC, Duran SA, Garrido MI, et al. Sleep alterations and iron deficiency anemia in infancy. *Sleep Med* 2010;11:637-42.
21. Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, Peirano PD, Gregas M, Lozoff B, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr* 2012;160:1027-33.
22. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, et al. Iron deficiency in infancy and

- neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci* 2010;13:54-70.
23. Lozoff B, Smith JB, Kaciroti N, Clark KM, Guevara S, Jimenez E. Functional significance of early-life iron deficiency: Outcomes at 25 years. *J Pediatr* 2013;163:1260-6.
 24. Murray-Kolb LE. Iron and brain functions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16:703-7.
 25. Harris RJ. Iron deficiency anaemia: does it really matter? *Paediatr Child Health* 2007;17:143-6.
 26. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:158-65.
 27. Lozoff B, Armony-Sivan R, Kaciroti N, Jing Y, Golub M, Jacobson SW. Eye-blinking rates are slower in infants with iron-deficiency anemia than in nonanemic iron-deficient or iron-sufficient infants. *J Nutr* 2010;140:1057-61.
 28. Lozoff B, Smith JB, Clark KM, Perales CG, Rivera F, Castillo M. Home intervention improves cognitive and social-emotional scores in iron-deficient anemic infants. *Pediatrics* 2010;126:e884-94.
 29. Chonchaiya W, Pruksananonda C. Developmental surveillance and screening in general pediatric practice. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2014;45 Suppl 1:142-6.
 30. วีระศักดิ์ ชลไชยะ. Child health supervision towards excellence: developmental & behavioral considerations. ใน: ศิริวรรณ วนานุกูล, วรนุช จงศรีสวัสดิ์, สุชีรา ฉัตรเพริดพราย, อังคนีย์ ชะนะกุล, บรรณาธิการ. *Pediatric Practice: Towards the Future Excellence*. กรุงเทพมหานคร: บริษัท บียอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์ จำกัด, 2557:60-97.

Prevention of complications in hysterectomy

พงษ์เกษม วรเศรษฐ์สิน

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การผ่าตัดมดลูก (hysterectomy) เป็นการผ่าตัดที่มีมากที่สุดในการผ่าตัดทางนรีเวช สามารถผ่าตัดได้หลายวิธี เช่น การผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง (abdominal hysterectomy) การผ่าตัดมดลูกผ่านทางช่องคลอด (vaginal hysterectomy) และการผ่าตัดมดลูกผ่านกล้อง (laparoscopic hysterectomy) ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นมีได้หลายแบบ ขึ้นกับวิธีการผ่าตัด ภาวะหรือโรคที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย รวมถึงภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่เกิดขึ้น เช่น ภาวะการติดเชื้อ ภาวะการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (thromboembolism) เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ (infectious complication)

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อจากการผ่าตัดมดลูก (hysterectomy) นั้น ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ส่วนหนึ่งขึ้นกับวิธีการผ่าตัด พบว่าการผ่าตัดมดลูกแบบเปิดหน้าท้องมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อร้อยละ 10.5 การผ่าตัดมดลูกผ่านทางช่องคลอดมีอุบัติการณ์การติดเชื้อร้อยละ 13.0 และการผ่าตัดมดลูกผ่านกล้องมีอุบัติการณ์การติดเชื้อร้อยละ 9.0⁽¹⁾ นอกจากนี้ยังพบว่ามีปัจจัยอื่นๆที่เกี่ยวข้องด้วย เช่น ประสิทธิภาพของแพทย์ผู้ทำการผ่าตัด เศรษฐฐานะของผู้ป่วย น้ำหนัก และดัชนีมวลกาย (body mass index) ของผู้ป่วย การให้ยาปฏิชีวนะก่อนการผ่าตัด เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อที่แผลผ่าตัด การติดเชื้อในอุ้งเชิงกราน รวมถึงการติดเชื้อที่ vaginal cuff การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อของทางเดินหายใจ การติดเชื้อจากก้อนเลือด

(hematoma) และ febrile morbidity อื่นๆ ปัจจัยที่ส่งเสริมต่อการติดเชื้อ ได้แก่ ความยากง่ายของการผ่าตัด ระยะเวลาการผ่าตัดที่ยาวนาน ขาดการป้องกันด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม ภาวะขาดสารอาหาร ภาวะภูมิคุ้มกันโรคผิดปกติ ความอ้วน ความชำนาญของแพทย์ผู้ทำการผ่าตัด โรคประจำตัว เช่น เบาหวาน connective tissue disease การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน โรคกระดูก และ การสูบบุหรี่ เป็นต้น

จากรายงานในฐานข้อมูล Cochrane พบว่า การผ่าตัดมดลูกผ่านกล้อง (total laparoscopic hysterectomy หรือ laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy) มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่น้อยกว่าการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง (abdominal hysterectomy) โดยมี odds ratios 0.67, 95% confidence interval (CI) 0.51-0.88 การผ่าตัดมดลูกผ่านทางช่องคลอด (vaginal hysterectomy) มีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่น้อยกว่า การผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง (abdominal hysterectomy) odds ratios 0.42, 95% confidence interval (CI) 0.21-0.83 ในขณะที่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการติดเชื้อระหว่างการผ่าตัดมดลูกผ่านทางช่องคลอด (vaginal hysterectomy) และการผ่าตัดมดลูกผ่านกล้อง (laparoscopic assisted vaginal hysterectomy) odds ratios 3.77, 95% confidence interval (CI) 1.05-13.51⁽²⁾

การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ (antimicrobial prophylaxis) นั้น มีข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัดมดลูกทุกแบบ เนื่องจากเป็นการผ่าตัดชนิด clean contaminated ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ ได้แก่ first-generation cephalosporin ซึ่งได้ผลในการป้องกันการติดเชื้อไม่แตกต่างไปจาก second-generation หรือ third-generation cephalosporin ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยาในกลุ่ม penicillin

แนะนำให้ clindamycin หรือ metronidazole ร่วมกับ gentamicin หรือ levofloxacin ควรให้ยาปฏิชีวนะภายใน 1 ชั่วโมงก่อนการลงมดผ่าตัด แนะนำให้ยาปฏิชีวนะซ้ำในกรณีที่การทำผ่าตัดนั้นใช้ระยะเวลาเกินกว่า 3 ชั่วโมง หรือประเมินการเสียเลือดจากการผ่าตัดมากกว่า 1,500 มล.⁽³⁾ การให้ยาปฏิชีวนะต่อเนื่องหลังการผ่าตัด ไม่พบว่าช่วยลดอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น bacterial vaginosis หรือ trichomoniasis ก่อนการผ่าตัดด้วย metronidazole พิสูจน์ว่าลดอุบัติการณ์ของการเกิด vaginal cuff cellulitis ได้⁽⁴⁾

นอกจากการป้องกันการติดเชื้อโดยให้ยาปฏิชีวนะแล้วสามารถป้องกันการติดเชื้อได้ โดยการใช้เทคนิคของการผ่าตัดที่ถูกต้อง เช่น มีเทคนิคการปราศจากเชื้อที่ดี (aseptic technique) การมี tissue handling และเทคนิคของการห้ามเลือดที่เหมาะสม นอกจากนี้การลดช่องว่างจากการผ่าตัด (surgical dead space) ลดขนาดของ pedicle stump ไม่ให้ใหญ่จนเกิด necrotic tissue และการระบายเลือดเพื่อป้องกันการเกิด collection หรือ hematoma

ภาวะแทรกซ้อนจากการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism)

อุบัติการณ์ของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำขึ้นอยู่กับชนิดของการผ่าตัด การวินิจฉัยโรคหรือวิธีการวินิจฉัยภาวะดังกล่าวพบว่า หากใช้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำโดยอาศัยอาการที่ปรากฏทางคลินิก (clinical presentation) จะพบว่ามีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1 แต่หากใช้เกณฑ์การวินิจฉัยจากผลทางห้องปฏิบัติการ เช่น I-125 fibrinogen uptake test อาจพบได้สูงถึงร้อยละ 12⁽⁵⁾

ปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ได้แก่ อายุ ประวัติเคยเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมาก่อน ระยะเวลาในการวางยาสลบ ประวัติการได้รับรังสีรักษา ประวัติการมีชาวม เล้นเลือดขอดที่เท้า เชื้อชาติ ความอ้วน การใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด การตั้งครรภ์ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดในคนไทยหรือเชื้อสายเอเชีย น้อยกว่าผู้ป่วยเชื้อสาย Caucasian หรือแอฟริกัน ในบางรายงานพบว่า การผ่าตัดมดลูกผ่านกล้อง (laparoscopic hysterectomy) มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ น้อยกว่าการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง (abdominal hysterectomy) โดยมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1-2.9 ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้⁽⁶⁾ คือ อายุมากกว่า 60 ปี โรคมะเร็ง และผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรม อย่างไรก็ตามจากรายงาน meta-analysis ใน Cochrane ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในแต่ละชนิดของการผ่าตัดมดลูก ระหว่างการผ่าตัดมดลูกผ่านกล้อง (laparoscopic hysterectomy) การผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง (abdominal hysterectomy) และการผ่าตัดมดลูกผ่านทางช่องคลอด (vaginal hysterectomy)

การป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำไม่ได้ทำให้การผ่าตัดมดลูกทุกราย แต่ทำในรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะดังกล่าว หากพิจารณาตามกลไกการเกิดโรคตามพยาธิวิทยากำเนิด (pathogenesis) จะพบว่า การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมักมีองค์ประกอบ 3 อย่างต่อไปนี้ คือ การคั่งของหลอดเลือดดำ (venous stasis) การเกิดอันตรายต่อผนังหลอดเลือดดำ (venous endothelial injury) และภาวะการแข็งตัว

ของเลือดมากเกินไป (hypercoagulability states) ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ
Increasing age*
Previous venous thromboembolism*
Malignancy*
Surgery*
Treatment of cancer: chemotherapy or radiation*
Duration of anesthesia*
Non-white race*
Venous insufficiency (leg edema, varicose veins)*
Hormone use: oral contraceptives, hormone replacement therapy, selective estrogen receptor modulators [^]
Inherited or acquired thrombophilia [^]
Major lower extremity trauma [^]
Pregnancy and postpartum period [^]
Obesity [^]
Smoking [^]
Prolonged immobility or paresis [^]
Acute medical illness [^]
Pulmonary or cardiac failure [^]
Inflammatory bowel disease [^]
Nephrotic syndrome [^]
Myeloproliferative disorders [^]
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [^]
Central venous catheterization [^]

* Data from Clake-Pearson DL et al. Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: A prospective study of 411 gynecology patients and creation of prognostic model. *Obstet Gynecol* 1987;69:146-50.⁽⁷⁾

[^]Modified from Geerts WH et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithromboembolism and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338-400S.⁽⁸⁾

การป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ มีหลักการใหญ่ 2 ประการ⁽⁷⁾ คือ การลดภาวะการแข็งตัวของเลือดมากเกินไป (hypercoagulability states) โดยใช้ยาเพื่อลดการแข็งตัวของเลือด เช่น heparin หรือ low-molecular weight heparin และการลดการคั่งของหลอดเลือดดำ (venous stasis) ด้วยการใส่ compression stockings หรือ intermittent pneumatic compression devices โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การใช้ intermittent pneumatic compression devices ในระหว่างการผ่าตัดและต่อเนื่องไปถึงหลังการผ่าตัด พบว่ามีประโยชน์ต่อการป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ โดยปราศจากความเสียหายอย่างใดก็ตามในรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ อาจให้ใช้ต่อเนื่องไปจนกว่าผู้ป่วยจะสามารถเคลื่อนไหวได้ดี (ambulation) เช่น ในรายที่อยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (intensive care units) นอกจากนี้แนะนำให้ป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ร่วมกันโดยการใช้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด และ การใช้ intermittent pneumatic compression devices ในรายที่มีความเสี่ยงต่อไปนี้ คือ ผู้ป่วยโรค มะเร็งอายุมากกว่า 60 ปี และ/หรือเคยมีประวัติ การเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำมาก่อน⁽⁹⁾

ภาวะแทรกซ้อนจากการบาดเจ็บต่ออวัยวะภายใน

การบาดเจ็บต่ออวัยวะภายใน ได้แก่ การบาดเจ็บต่อกระเพาะปัสสาวะ ท่อไต และลำไส้ จากการศึกษาคพบว่า การบาดเจ็บต่อระบบทางเดินปัสสาวะ มีอุบัติการณ์ร้อยละ 1-2 ของการผ่าตัดทางนรีเวช⁽¹⁰⁾ ทั้งนี้เกิดจากการผ่าตัดมดลูกถึงร้อยละ 75 ใน

จำนวนนี้เกิดจากการผ่าตัดมดลูกผ่านกล้องมากที่สุด (laparoscopic hysterectomy) ถึงร้อยละ 0.2-8.3 รองลงมา ได้แก่ การผ่าตัดมดลูกทางช่องคลอด (vaginal hysterectomy) ร้อยละ 0.7-4 และการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง ร้อยละ 0.3-1.2 ตามลำดับ⁽¹¹⁾ การบาดเจ็บต่อทางเดินอาหาร มีอุบัติการณ์ ร้อยละ 0.1-1 โดยแยกเป็นการผ่าตัดมดลูกทางหน้าท้อง ร้อยละ 0.3 และการผ่าตัดมดลูกผ่านกล้อง ร้อยละ 0.2 ส่วนการผ่าตัดมดลูกทางช่องคลอด มีการบาดเจ็บต่อทางเดินอาหารประมาณ ร้อยละ 0.1-1.0^(1,2)

ความเสี่ยงของการบาดเจ็บต่อทางเดินปัสสาวะ จะเพิ่มขึ้นในการผ่าตัดมดลูกผ่านกล้อง เมื่อเทียบกับการผ่าตัดทางหน้าท้องถึง 2.4 เท่า (95%CI 1.24-4.82) และเทียบกับการผ่าตัดมดลูกทางช่องคลอด 3.69 เท่า (95%CI 1.11-12.24) ในจำนวนนี้พบว่า การเกิดการบาดเจ็บต่อทางเดินปัสสาวะ ส่วนใหญ่เกิดขึ้นระหว่างการเลาะแยก (dissection) ตาม pelvic sidewall โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตัด infundibulopelvic ligament รองลงมาเกิดขึ้นบริเวณ cardinal ligament ขณะตัดหลอดเลือดแดง uterine⁽¹²⁾ โดยมากเกิดใน pelvic endometriosis มะเร็งปากมดลูก มะเร็งรังไข่ในระยะแพร่กระจาย ในรายที่มีประวัติการผ่าตัดในอุ้งเชิงกรานหลายครั้ง การติดเชื้อในอุ้งเชิงกรานเรื้อรัง การผ่าตัดในสตรีที่มีน้ำหนักตัวมาก รวมถึงรายที่เนื้องอกมีขนาดใหญ่ ความเสี่ยงดังกล่าวพบได้ในลักษณะเช่นเดียวกับการเกิดการบาดเจ็บต่อทางเดินอาหาร

การป้องกันความเสี่ยงจากการบาดเจ็บต่ออวัยวะภายในสามารถป้องกันได้หลายวิธี เช่น การใส่ ureteric stents ก่อนการผ่าตัดมดลูก การผ่าตัดเลาะชิดกับผนังของมดลูก การใช้ภาพทางรังสีเพื่อ identify ท่อไตก่อนการผ่าตัดมดลูก การเตรียมลำไส้

ให้ดีก่อนการผ่าตัด เป็นต้น อย่างไรก็ตามวิธีการป้องกันที่ดี และได้ผลที่สุด คือ การเรียนรู้กายวิภาคของอวัยวะในอุ้งเชิงกราน รวมถึงการศึกษาถึง avascular plane ใน retroperitoneal space เป็นอย่างดี และฝึกฝนเทคนิคการผ่าตัดที่ถูกต้องจนเกิดความชำนาญ⁽¹²⁾

Anatomical consideration in pelvic surgery

การป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด จำเป็นต้องเข้าใจเกี่ยวกับกายวิภาคของอุ้งเชิงกรานที่สำคัญอย่างละเอียด กายวิภาคที่จำเป็นต้องศึกษามีตั้งแต่กายวิภาคที่สำคัญของผนังหน้าท้อง กายวิภาคของอุ้งเชิงกรานใน retroperitoneal space และ avascular plane ต่างๆ เช่น para-vesicular space, vesico-uterine space, recto-vaginal space, obturator fossa และ para-rectal space ซึ่งจะประกอบด้วยอวัยวะต่างๆที่สำคัญ เช่น ท่อไต หลอดเลือดแดง-ดำ external และ internal iliac เส้นประสาท genitofemoral, obturator และ hypogastric ต่อมมน้ำเหลืองอุ้งเชิงกรานและ para-aortic รวมถึง anatomical landmark ต่างๆที่เป็นจุดสำคัญในการ approach ในขณะทำการผ่าตัด

1. กายวิภาคของผนังหน้าท้อง (abdominal wall) ที่สำคัญ และอาจมีผลต่อภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดในอุ้งเชิงกราน เช่น

1.1 Inferior epigastric artery เป็น หลอดเลือดแดงที่มาเลี้ยงกล้ามเนื้อ rectus โดยแตกแขนงมาจาก external iliac artery ส่วนปลาย หรือ femoral artery ส่วนต้น ตำแหน่งของหลอดเลือดที่หน้าท้องจะวางตัวอยู่ภายใต้กล้ามเนื้อ rectus และ อยู่บริเวณด้านนอก (lateral) บริเวณขอบของกล้ามเนื้อดังกล่าว การเกิด injury ต่อ inferior epigastric artery จะทำให้เกิดการเสียเลือดใน

ปริมาณมาก ซึ่งอาจมีผลต่อระบบ cardiovascular ได้ เนื่องจากความดันโลหิตของหลอดเลือดมีปริมาณสูง การเกิด injury นี้ อาจเกิดได้ในกรณีของ Maylard incision ที่มีการตัดกล้ามเนื้อ rectus ส่วนล่าง การป้องกันทำได้ด้วยการระมัดระวังขณะทำการเลาะแยกกล้ามเนื้อนี้ พยายามสังเกตหา inferior epigastric artery ซึ่งจะฝังตัวอยู่ใน peritoneum และทอดตัวในแนว lateroal ต่อกกล้ามเนื้อ rectus โดยทำการผูกหลอดเลือดนี้ และตัดแยกออกจากกัน

1.2 Perforating artery ของกล้ามเนื้อ rectus และ rectus sheath จะเป็นหลอดเลือดแดงขนาดเล็กที่มาเลี้ยงกล้ามเนื้อ rectus และ rectus sheath หลอดเลือดนี้จะอยู่ใต้ต่อ rectus sheath ซึ่งอาจเกิด injury ได้ ในขณะที่เลาะแยก rectus sheath ออกจากกล้ามเนื้อ rectus ในแผลผ่าตัดแบบ pfannenstiel incision ข้อควรระวัง คือ ควรห้ามเลือดให้สนิททุกครั้งก่อนทำการเย็บปิดแผลเพราะอาจก่อให้เกิดเลือดคั่งที่ชั้นใต้ต่อ rectus sheath (sub-fascial hematoma)

1.3 Capillary blood vessel ในชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous layer) ได้แก่ หลอดเลือดขนาดเล็กที่มาเลี้ยงชั้นผิวหนังและใต้ผิวหนัง จะมีมากขึ้นตามความหนาของชั้น subcutaneous ฉะนั้นในรายที่มีความหนาของชั้นใต้ผิวหนังมาก ควรห้ามเลือดให้สนิท (complete hemostasis) หรืออาจป้องกันภาวะแทรกซ้อนโดยการวาง drain เพื่อระบายเลือดที่ออกภายหลังการผ่าตัดเย็บปิดหน้าท้อง การห้ามเลือดไม่ดีอาจนำมาซึ่งการเกิด hematoma ของแผลผ่าตัด และแทรกซ้อนต่อเนื่องด้วยการติดเชื้อของแผล และแผลแยกได้

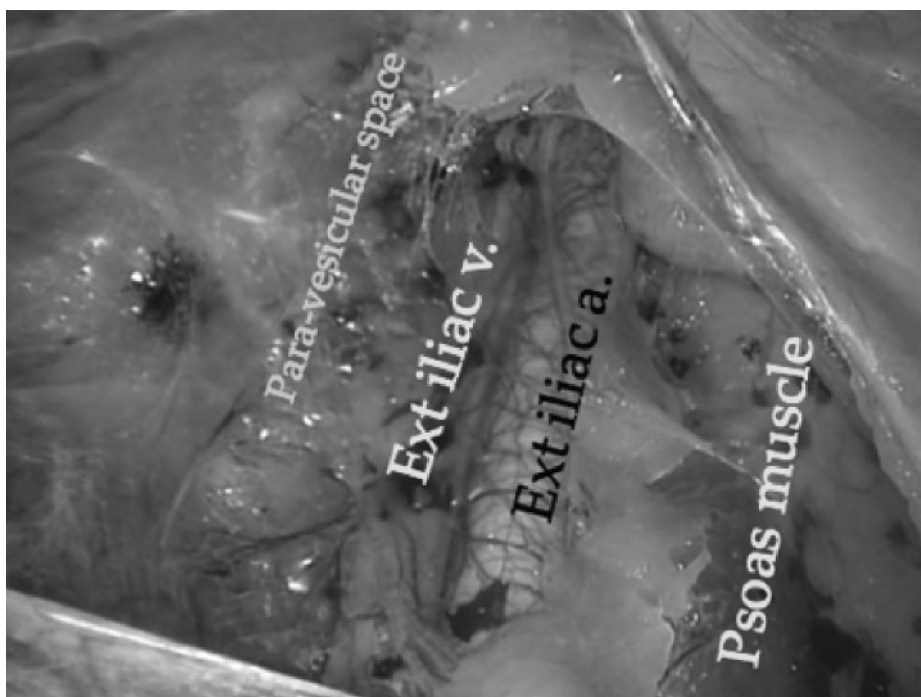
2. กายวิภาคของ retroperitoneal space และ avascular plane ในการผ่าตัดของอุ้งเชิงกราน

เช่น การผ่าตัดมดลูก การผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลือง การผ่าตัด pelvic exenteration เป็นต้น จำเป็นต้องคำนึงถึง avascular plane หรือ surgical plane ต่างๆในอุ้งเชิงกรานเพื่อป้องกันหรือลดภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่อาจเกิดขึ้นจากการผ่าตัด

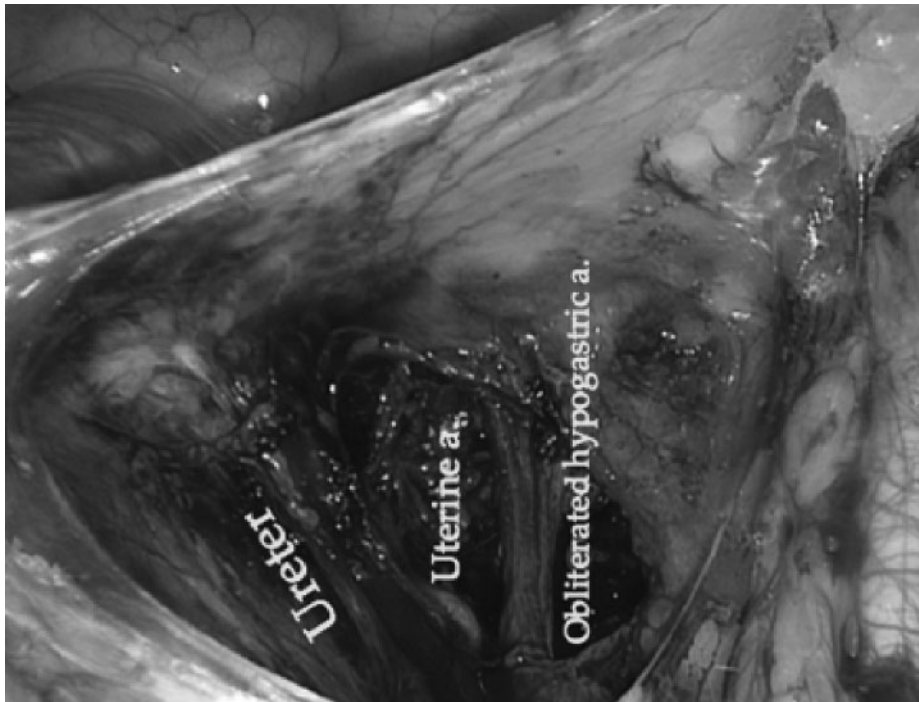
Retroperitoneal space ของอุ้งเชิงกราน จะประกอบด้วย avascular plane หรือ surgical plane ต่างๆ ดังนี้ คือ para-vesicular space, obturator fossa, para-rectal space, recto-vaginal septum, vesico-uterine fold (space) และ pre-sacral space อวัยวะสำคัญใน retroperitoneal space โดยเรียงลำดับจากด้านนอก (lateral) มาด้านใน (medial) มีดังต่อไปนี้ คือ กล้ามเนื้อ psoas หลอดเลือดแดง external iliac หลอดเลือดดำ external iliac ท่อไต (ureter) หลอดเลือดแดง internal iliac (hypogastric) เส้นประสาท hypogastric และเส้น

ประสาท obturator ซึ่งอยู่ลึกสุดใน obturator fossa (รูปที่ 1) รายละเอียดของ avascular plane หรือ surgical plane ต่างๆ มีดังต่อไปนี้ คือ

1. Para-vesicular space เป็น avascular plane ที่อยู่ด้านข้างของกระเพาะปัสสาวะ มีขอบด้านนอก (lateral border) เป็นหลอดเลือดแดง external iliac ขอบด้านใน (medial border) เป็นกระเพาะปัสสาวะ และพื้นด้านล่าง (floor) เป็นหลอดเลือดแดง obliterated hypogastric หรือ obturator fossa (รูปที่ 2) ตัว para-vesicular space มีความสำคัญใช้ในการ identify ผนังด้านนอก (lateral wall) กระเพาะปัสสาวะเพื่อเป็นการเลาะแยกกระเพาะปัสสาวะออกจากมดลูก โดยเฉพาะในรายที่มีประวัติการผ่าตัดคลอดบุตร และมีพังผืด (adhesion) ติดกันแน่น ระหว่างกระเพาะปัสสาวะกับมดลูกส่วนล่าง ซึ่งจะเลาะแยกออกจาก



รูปที่ 1. กายวิภาคใน retroperitoneal space โดยเรียงลำดับจากด้านนอกมาด้านใน คือ กล้ามเนื้อ psoas หลอดเลือดแดงและดำ external iliac และ para-vesicular space ตามลำดับ



รูปที่ 2. กายวิภาคใน para-vesicular space และ obturator fossa ซึ่งอยู่ต่อเนื่องกัน จะพบว่า para-vascular space จะอยู่ระหว่างหลอดเลือดแดง external iliac และกระเพาะปัสสาวะ โดยมี structure ภายใน ได้แก่ หลอดเลือดแดง hypogastric หลอดเลือดแดง uterine และท่อไต

กันทางด้านข้าง (lateral approach) นอกจากนี้การ approach para-vesicular space ยังมีความจำเป็นในรายที่การทำผ่าตัดต้องเข้าสู่ obturator fossa เช่นในรายที่ต้องการทำผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม obturator เป็นต้น ฉะนั้นการ identify para-vesicular space ก่อนการทำผ่าตัดมดลูกอาจช่วยลดอุบัติการณ์ของ injury ต่อกระเพาะปัสสาวะในการทำผ่าตัดมดลูกได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีประวัติการผ่าตัดคลอดบุตรหลายครั้ง

2. Obturator fossa เป็น avascular plane ที่อยู่ติดต่อกับ para-vesicular space โดยมีพื้นด้านล่าง (floor) เป็นกระดูก sacrum มี structure ที่สำคัญ คือ เส้นประสาท obturator และหลอดเลือดแดง obliterated hypogastric ความสำคัญ

ของ obturator fossa ใช้ในการ identify และผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองกลุ่ม obturator เส้นประสาท obturator เป็น structure ที่สำคัญที่สุดใน avascular plane นี้ เนื่องจากเป็นเส้นประสาทที่มี motor fiber อยู่ ความคุมการ adduction และ internal rotation ของต้นขา ฉะนั้นหากเกิด injury ต่อเส้นประสาทนี้ในระหว่างการผ่าตัด จะพบว่าผู้ป่วยจะไม่สามารถหุบต้นขาหรือทำ internal rotation และ adduction ของต้นขาได้ ขาจะมีลักษณะกางออก การพยากรณ์โรคนั้นขึ้นอยู่กับความรุนแรงของ injury เป็นสำคัญ ถ้า injury นั้นเกิดความร้อนหรือ thermal burn จากเครื่องจีไฟฟ้า การสูญเสียการควบคุมของกล้ามเนื้อต้นขาที่สามารถฟื้นตัวได้เอง แต่ถ้าหาก injury นั้น เกิดจากการ complete transection ใน

ระหว่างการผ่าตัด โอกาสของการกลับมาของ motor function จะเกิดน้อยมาก ซึ่งผู้ป่วยอาจต้องใช้กล้ามเนื้อมัดอื่นของต้นขาแทน เพื่อเป็นการทดแทน (compensate) ฉะนั้นการ identify เส้นประสาท obturator ทุกครั้งที่มีการผ่าตัดเลาะตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองกลุ่มนี้จึงมีความจำเป็นมาก อย่างไรก็ตาม หากพบว่ามีการฉีกขาด (complete transection) ของเส้นประสาท จะต้องมีการผ่าตัดซ่อมแซมในทันที

3. Para-rectal space เป็น avascular plane ที่อยู่ด้านข้างของลำไส้ตรง (rectum) มีขอบด้านนอก (lateral border) เป็นหลอดเลือดแดง internal iliac และท่อไต (ureter) ขอบด้านใน (medial border) เป็นลำไส้ตรง (rectum) และพื้นด้านล่าง (floor) เป็นกระดูก sacrum มี structure ที่สำคัญ คือ กลุ่มเส้นประสาท hypogastric ที่มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของกระเพาะปัสสาวะ และการเคลื่อนไหวของท่อไตส่วนล่าง การ create avascular plane นี้มีความสำคัญมากในกรณีของการทำผ่าตัด radical hysterectomy เนื่องจากจำเป็นต้อง create plane เพื่อเลาะแยกท่อไตที่อยู่ทางด้านนอกออกไป ก่อนที่จะทำการผ่าตัดเอา utero-sacral ligament ออกให้ได้ชิด pelvic sidewall มากที่สุด ในกรณีที่มีการผ่าตัด radical hysterectomy แบบ nerve sparing ยังมีความจำเป็นที่ต้อง identify เส้นประสาท hypogastric ที่เกาะกับ peritoneum ทางด้านในของ plane และเลาะแยกเอาเส้นประสาทนี้ออกไป ก่อนทำการผ่าตัด utero-sacral ligament นอกจากนี้ ในรายที่มีพังผืดเกาะแน่นมาก (severe adhesion) ระหว่างลำไส้ตรง (rectum) กับมดลูกทางด้านหลัง หรือในรายที่มี complete obliteration ของ cul-de-sac การผ่าตัดเลาะแยกมดลูกออกจากลำไส้ตรง จากทางด้านข้าง ก่อนการผ่าตัดมดลูก (hysterectomy) จึงมีความจำเป็นอย่างมาก ที่จะช่วยป้องกัน

injury ที่อาจขึ้นได้ต่อลำไส้ตรง

4. Recto-vaginal septum (space) เป็น avascular plane ที่มีขอบทางด้านหน้าเป็นผนังช่องคลอด (posterior vaginal wall) และขอบทางด้านหลังเป็นลำไส้ตรง (rectum) และขอบด้านข้างทั้งสองข้างเป็น utero-sacral ligament การ identify recto-vaginal septum มีประโยชน์ในการช่วยแยกลำไส้ตรง (rectum) ออกจากช่องคลอด มดลูกส่วนล่างและปากมดลูกออกจากกัน จะช่วยป้องกันการเกิด injury ต่อลำไส้ตรง (rectum) ได้ ในกรณีที่มีพังผืดมาก (severe adhesion) เช่น ในรายที่วินิจฉัยเป็น severe pelvic endometriosis ที่มี complete obliteration of cul-de-sac หรือในรายที่วินิจฉัยเป็น chronic pelvic inflammatory disease ร่วมกับภาวะ tubo-ovarian abscess เป็นต้น นอกจากนี้การ create rectovaginal space ยังมีความจำเป็นสำหรับการผ่าตัด radical hysterectomy ก่อนการผ่าตัดตำแหน่ง utero-sacral ligament

5. Vesico-uterine fold (space) เป็น avascular plane ที่อยู่ระหว่างด้านหลังของกระเพาะปัสสาวะกับมดลูกส่วนล่างและปากมดลูก โดยมีด้านข้างทั้งสองเป็น para-vesicular space ในการผ่าตัด hysterectomy และ radical hysterectomy จำเป็นต้อง identify vesico-uterine space นี้ เพื่อเลาะแยกกระเพาะปัสสาวะออกไปก่อนการตัดมดลูก space นี้จะมีความสำคัญมากในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติการผ่าตัดคลอดบุตรหลายครั้ง ซึ่งมีโอกาสที่จะเกิดพังผืดแน่น (adhesion) ระหว่างกระเพาะปัสสาวะและมดลูก การเลาะแยกกระเพาะปัสสาวะและมดลูกออกจากกัน สามารถทำได้โดย approach ทางตรงผ่าน vesico-uterine septum นี้ หรือ approach ผ่านเข้าทางด้านข้างทาง para-vesicular space ซึ่งจะปลอดภัยกว่าในกรณีที่มีพังผืดเกาะ

แน่นระหว่างกระเพาะปัสสาวะและมดลูก

6. Pre-sacral space เป็น avascular plane ที่อยู่ด้านหลังของลำไส้ตรง (rectum) และหน้าต่อกระดูก sacrum และ coccyx ความสำคัญของ space ส่วนใหญ่มักเกี่ยวข้องกับการผ่าตัดทางศัลยกรรม เช่น low anterior resection, pelvic exenteration หรือผ่าตัดเอา pre-sacral tumor ออก เป็นต้น ภาวะแทรกซ้อนที่ควรระวังในกรณีที่ต้อง approach pre-sacral space คือ การเกิด injury ต่อหลอดเลือดและ pre-sacral plexus เพราะการห้ามเลือด หากเกิดการฉีกขาดต่อหลอดเลือดและ pre-sacral plexus จะทำได้ยาก เนื่องจากปลายอีกด้านของหลอดเลือดจะฝังอยู่ในกระดูก sacrum ฉะนั้นจึงควรระมัดระวังเป็นอย่างมากหากจำเป็นต้องทำการผ่าตัดบริเวณดังกล่าว

Surgical technique in approaching the retroperitoneal space and its avascular planes

การผ่าตัดในอุ้งเชิงกราน จะมีความปลอดภัย และสามารถหลีกเลี่ยงการเกิด injury ต่ออวัยวะภายในหากมีการ identify avascular plane ต่างๆ ชำรงต้น นอกจากนี้ยังช่วยในการลดการเสียเลือดจากการผ่าตัด รวมถึงการห้ามเลือดที่สำคัญ เช่น กรณีของการตกเลือดหลังคลอด (post-partum hemorrhage) ได้ โดยการผูกหลอดเลือดแดง hypogastric (bilateral hypogastric arterial ligation)

การผ่าตัด approach retroperitoneal space ในอุ้งเชิงกรานนั้น อาจดูเหมือนยาก อันตราย และควรทำเฉพาะผู้มีความชำนาญเท่านั้น แต่หากรู้ถึง surgical technique ที่ถูกต้อง และฝึกฝนเป็นประจำเชื่อว่าการ approach retroperitoneal space จะไม่ยาก และมีความปลอดภัย อย่างไรก็ตาม

การผ่าตัดนี้ต้องศึกษาในรายละเอียดแต่ละขั้นตอนตาม surgical technique ที่ถูกต้อง และเหมาะสม ซึ่งต้องอาศัยความรู้เรื่องกายวิภาคของอุ้งเชิงกราน (pelvic anatomy) เป็นอย่างดี

ขั้นตอนการผ่าตัดรวมถึง surgical technique ที่ควรรู้ในการ approach retroperitoneal space และ avascular planes ต่างๆ มีดังนี้ คือ วิธีการเข้าสู่ pelvic retroperitoneal space อย่างปลอดภัย การหาตำแหน่งของท่อไต (ureter) การ create para-vesicular space และ obturator fossa อย่างง่ายและปลอดภัย การเข้าสู่ para-rectal space, recto-vaginal space และ vesico-uterine space (fold) รวมถึง surgical application ต่างๆ

1. วิธีการเข้าสู่ pelvic retroperitoneal space อย่างปลอดภัย เนื่องจากหลอดเลือดที่มาเลี้ยงมดลูก รังไข่ และท่อนำไข่ จะรวมตัวเป็น plexus รอบๆตัวมดลูก ฉะนั้นการเข้าสู่ pelvic retroperitoneal space ซึ่งอยู่ทางด้านข้างจึงมีความจำเป็นต้องออกห่างจากตัวมดลูก เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยง injury ที่อาจเกิดกับหลอดเลือดที่รวมตัวเป็น plexus ดังกล่าว

Surgical technique ขั้นตอนที่สำคัญ ให้เริ่มที่การแบ่ง round ligament เป็น 3 หรือ 4 ส่วน โดยเริ่มต้นจากการเย็บผูก round ligament ในตำแหน่ง 1 ส่วน 3 หรือ 4 ทางด้านนอก หลังจากนั้นใช้ Kelly clamps ดึง ยกตัวมดลูกขึ้น พร้อมกับยก round ligament ให้ตึง เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงต่อการ injury ของหลอดเลือดแดงและดำ external iliac ที่อยู่ใต้ต่อ round ligament หลังจากนั้นใช้กรรไกรตัด round ligament ในตำแหน่งใกล้ต่อตำแหน่งที่เย็บผูก โดยหันความโค้งของปลายกรรไกรให้ชี้ไปทาง lateral pelvic side wall และทำการตัด round ligament หากทำด้วยวิธีที่ถูกต้อง (รูปที่ 3)



รูปที่ 3. แสดงวิธีการเข้าสู่ pelvic retroperitoneal space โดยตัด round ligament ที่ตำแหน่ง lateral 1 ส่วน 3

จะสังเกตว่า structure แรก ที่จะพบ คือ กล้ามเนื้อ psoas ที่จะวางตัวอยู่ทางด้านนอกสุดของ retroperitoneum

2. การหาตำแหน่งของท่อไต (ureter) ท่อไต เป็นอวัยวะสำคัญที่เกิด injury ได้ในระหว่างการผ่าตัดทางรีเวช เช่น การผ่าตัดมดลูก (simple hysterectomy และ radical hysterectomy) หรือ การผ่าตัดเลาะพังผืด ในกรณีของเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (severe pelvic endometriosis) เป็นต้น ตำแหน่งของการเกิด injury ต่อท่อไตที่พบบ่อยได้แก่ ตำแหน่งที่ท่อไตอยู่ใต้ต่อ infundibulo-pelvic ligament มักเกิด injury ในขณะที่ทำการตัด infundibulo-pelvic ligament โดยเฉพาะในรายที่มีพังผืดมาก (severe pelvic adhesion) จากภาวะ

เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ขั้นรุนแรง (severe pelvic endometriosis) หรือภาวะการอักเสบในอุ้งเชิงกรานเรื้อรัง (chronic pelvic inflammatory disease with tubo-ovarian abscess) ตำแหน่งของการ injury ต่อท่อไตที่รองลงมา คือ ตำแหน่งที่ท่อไตทอดไปใต้ต่อหลอดเลือดแดง uterine เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่ท่อไตทอดตัวมาใกล้กับมดลูกมากที่สุด โดยหากจากตัวมดลูก ประมาณ 1-1.5 ซม.

Surgical technique การหาตำแหน่งของท่อไต ให้เริ่มหลังจากการเข้าสู่ pelvic retroperitoneal space ข้างต้น หลังจาก that retroperitoneal space ถูกเปิดออก ให้พยายามขยาย space นี้ให้กว้างขึ้น อาจใช้ Deaver retractor ดึง peritoneum ขึ้นไปทางศีรษะ (cephalad หรือ upward) พร้อมกับ

โค้งเข้าด้านใน (medially) ตามแนวการวางตัวของหลอดเลือดแดง external iliac จนกระทั่งถึงตำแหน่งที่หลอดเลือดแดง common iliac แยกตัวเป็นหลอดเลือดแดง external iliac และหลอดเลือดแดง internal iliac (bifurcation of common iliac artery) ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ท่อไต ทอดข้ามบริเวณ bifurcation พอดี (รูปที่ 4) การหาตำแหน่งของท่อไตอาจทำได้จากในช่องท้อง (intraperitoneum) โดยสังเกตการเคลื่อนไหวของท่อไต (peristalsis) หรือใช้การคลำท่อไตโดยตรง

3. การ create para-vesicular space และ obturator fossa อย่างง่ายและปลอดภัย para-vesicular space มีความสำคัญในการผ่าตัดเลาะแยกกระเพาะปัสสาวะ และมดลูกออกจากกันอย่าง

ปลอดภัย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่ผ่านการผ่าตัดคลอดบุตรมาหลายครั้ง และมีพังพืด (adhesion) มาก ขณะเดียวกัน obturator fossa ซึ่งเป็น avascular plane ที่ต่อเนื่องมาจาก para-vesicular space ก็มีความสำคัญต่อการผ่าตัดเลาะต่อมน้ำเหลืองของอุ้งเชิงกราน มี structure สำคัญ ที่ต้องระวังการเกิด injury คือ เส้นประสาท obturator

Surgical technique anatomical landmark ของ para-vesicular space จะอยู่บริเวณด้านในต่อหลอดเลือดแดง external iliac การ create para-vesicular space ให้ follow หลอดเลือดแดง external iliac จนปลายสุดของหลอดเลือดแดง ก่อนที่จะเปลี่ยนเป็นหลอดเลือดแดง femoral หลังจากนั้นจะพบว่าด้านในต่อหลอดเลือด



รูปที่ 4. แสดงวิธีการหาตำแหน่งของท่อไต โดยใช้ Deaver retractor ดึง peritoneum ขึ้นไปทางศีรษะ พร้อมกับโค้งเข้าด้านใน ตามแนวการวางตัวของหลอดเลือดแดง external iliac ในรูปแสดงท่อไตถูกคล้องโดย Babcock clamps

เลือดแดงนี้ จะมี avascular plane ให้ใช้ blunt dissection โดยอาจใช้ปลายของ sponge forceps ถ่างขยาย เพื่อเข้าถึง space ดังกล่าว นอกจาก blunt dissection แล้ว อาจ create space นี้ โดยใช้ sharp dissection ด้วยปลายของกรรไกร Metzenbaum แหวก แทนการใช้ sponge forceps (รูปที่ 5)

การ approach obturator fossa สามารถทำได้ง่ายๆ โดย blunt dissection หรือ sharp dissection ต่อเนื่องจาก para-vesicular space โดยจะพบ structure ที่เป็น landmark สำคัญ คือ ส่วนปลายของหลอดเลือดแดง hypogastric (obliterated hypogastric artery) และเส้นประสาท obturator ซึ่งต้องระวังไม่ให้เกิด injury ต่อเส้นประสาทดังกล่าว

4. การเข้าสู่ para-rectal space ตำแหน่งของ avascular plane นี้ จะมีลักษณะใกล้เคียงกับ para-vesicular space คือ อยู่ด้านข้างของลำไส้ตรง (rec-

tum) เมื่อเทียบเคียงกับ para-vesicular space จะอยู่ข้างต่อกระเพาะปัสสาวะ ประโยชน์ของ space ในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด คือ ช่วยให้การผ่าตัดเลาะแยก ลำไส้ตรง ออกจากมดลูกได้ โดยหลีกเลี่ยงการเกิด injury ต่อลำไส้ตรงได้ ในรายที่มีพังผืดเกาะติดมาก (severe pelvic adhesion) นอกจากนี้ยังเป็นประโยชน์ต่อการผ่าตัด radical hysterectomy ที่จำเป็นต้องผ่าตัดเอา utero-sacral ligament ออก ให้ใกล้ pelvic side wall มากที่สุด หรือ ใช้สำหรับหา เส้นประสาท hypogastric เพื่อการผ่าตัด radical hysterectomy แบบ nerve sparing

Surgical technique การ approach para-rectal space นั้น เริ่มจากการหาตำแหน่งของท่อไตให้ได้ก่อน จากนั้นให้คล้องหรือจับท่อไตด้วย Babcock forceps ดึงให้ดึงออกไปยังด้านข้าง



รูปที่ 5. แสดงการเข้าสู่ para-vesicular space โดยวิธี sharp dissection ด้วยกรรไกร Metzenbaum

และจับผนัง peritoneum ทางด้านในที่อยู่ชิดกับลำไส้ตรงด้วย tissue forceps แล้วใช้ sharp dissection ด้วยปลายของกรรไกร Metzenbaum แหวก space ด้านล่างจนถึง floor ของ space จะพบกระดูก sacrum ทางด้านล่าง หากต้องการหาเส้นประสาท hypogastric เพื่อทำผ่าตัด radical hysterectomy แบบ nerve sparing ให้พยายามหาเส้นประสาทดังกล่าว ซึ่งจะวางตัวเกาะกับผนัง peritoneum และแตกแขนงออกไปเป็น plexus

5. การเข้าสู่ recto-vaginal space ตำแหน่งของ avascular plane นี้ จะอยู่ระหว่างผนังช่องคลอด (posterior vaginal wall) ลำไส้ตรง (rectum) และมีขอบด้านข้างเป็น utero-sacral ligament ประโยชน์ของการ create avascular space นี้ จะช่วยเลาะแยกลำไส้ตรงออกจากมดลูกส่วนล่าง ปากมดลูก และช่องคลอด เพื่อป้องกันการเกิด injury ขณะทำผ่าตัดมดลูก (hysterectomy) อีกทั้งยังช่วยให้การผ่าตัดเอา utero-sacral ligament ออกให้ได้ชิด pelvic side wall ในกรณีของการผ่าตัด radical hysterectomy อีกด้วย

Surgical technique การ approach recto-vaginal space นี้ ต้องอาศัยแรงดึงเพื่อแยกมดลูกส่วนล่างออกจากลำไส้ตรง โดยการดึงตัวมดลูกไปทางกระเพาะปัสสาวะให้ตึง และใช้มือโยกลำไส้ตรงไปทางด้านหลัง หรืออาจใช้ sponge forceps with gauze ดันลำไส้ไปทางด้านหลังแทนมือ จะสังเกตเห็นว่า peritoneum บริเวณ cul-de-sac จะตึงขึ้นมา ให้ใช้กรรไกร Metzenbaum ตัด peritoneum บริเวณดังกล่าวให้ขาด จากนั้นอาจใช้กรรไกรแหวกต่อให้เกิดเป็นช่องว่าง (space) หรือใช้นิ้วมือแหวกช่องว่างนี้แทนกรรไกรก็ได้ หากคลำเข้าไปในช่องว่าง จะพบว่าเป็น avascular plane ที่มีขอบเขตของ recto-vaginal septum ตามที่บรรยาย

6. การเข้าสู่ vesico-uterine space (fold) ตำแหน่งของ vesico-uterine space นี้ จะอยู่ระหว่างกระเพาะปัสสาวะและมดลูกทางด้านล่าง หรือปากมดลูก โดยมีขอบทั้งสองข้างเป็น para-vesicular space ฉะนั้นการเข้าสู่ space นี้ อาจจะใช้โดยตรงจากทาง vesico-uterine fold หรือเข้าจากทางด้านข้างทาง para-vesicular space ก็ได้ การเลาะแยก space นี้ จะช่วยป้องกันการเกิด injury ต่อกระเพาะปัสสาวะจากการทำผ่าตัดมดลูก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีประวัติการผ่าตัดคลอดมาหลายครั้ง และมีพังผืดเกาะติดแน่น ระหว่างกระเพาะปัสสาวะและมดลูก นอกจากนี้ยังใช้ในกรณีที่ของการผ่าตัด radical hysterectomy ที่ต้องตัดช่องคลอดส่วนบนเพื่อเกิด free surgical margin ด้วย

Surgical technique การ approach vesico-uterine space โดยตรง ให้ผ่าตัด peritoneum บริเวณ vesico-uterine fold ออกจากกันโดยเลือกแนวการตัด ให้ต่ำกว่าตำแหน่งรอยพับ (bladder reflection) เล็กน้อย การตัด peritoneum ให้ชิดมดลูกจนเกินไป จะทำให้การ create avascular space นี้ยากขึ้น หลังจากตัด peritoneum บริเวณ vesico-uterine fold แล้ว ให้ dissect vesico-uterine space จากแนวกลางของ space พยายามหลีกเลี่ยงการเข้าสู่ avascular space นี้ จากทางขอบด้านข้างเนื่องจากอาจเกิด injury ต่อหลอดเลือดแดง superior vesicular

การบาดเจ็บต่อเส้นประสาท (nerve injury)

การบาดเจ็บต่อเส้นประสาท เกิดขึ้นไม่มากในการผ่าตัดทางนรีเวช ส่วนมากมักพบในรายที่มีการผ่าตัดทางมะเร็งนรีเวช เช่น ในรายที่มีการผ่าตัด radical hysterectomy เพื่อรักษามะเร็งปากมดลูก

ระยะเริ่มต้น การผ่าตัดและต่อมน้ำเหลือง หรือการผ่าตัด debulking surgery เพื่อรักษามะเร็งรังไข่ อุบัติการณ์ของการเกิดการบาดเจ็บต่อเส้นประสาท^(13,14) พบได้ประมาณร้อยละ 0.2-2.0 อาการส่วนใหญ่มักเป็นอาการทางเส้นประสาทรับความรู้สึก (sensory nerve) จะพบว่าผู้ป่วยอาจมีอาการชาบริเวณต่างๆ ที่เส้นประสาทไปเลี้ยง ผู้ป่วยส่วนน้อยจะมีปัญหาด้านการเคลื่อนไหว (motor function) ขึ้นกับเส้นประสาทที่บาดเจ็บ อาการต่างๆที่เกิดจากการบาดเจ็บต่อเส้นประสาทมักมีอาการดีขึ้นได้เอง ขึ้นกับความรุนแรงของการบาดเจ็บ ตามตารางที่ 2

โดยสรุป การผ่าตัดมดลูก (hysterectomy)

เป็นการผ่าตัดที่เกิดขึ้นบ่อยที่สุดในการผ่าตัดทางนรีเวช ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น โดยส่วนใหญ่มีผลมาจาก ความชำนาญในการผ่าตัดที่ไม่เพียงพอ การใช้เทคนิคของการผ่าตัดที่ไม่เหมาะสม การขาดความเข้าใจในกายวิภาคของอวัยวะต่างๆที่เกี่ยวข้องกันในช่วงเชิงกราน การเตรียมผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดได้ไม่ดีเพียงพอ รวมถึงการไม่สามารถวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นโดยเร็วได้ การหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น จึงต้องอาศัยองค์ประกอบหลายอย่างร่วมกัน อย่างน้อยเพื่อลดอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนให้เกิดขึ้นน้อยที่สุด

ตารางที่ 2. Nerve injury associated with hysterectomy⁽¹⁵⁾

Nerve	Mechanism of Injury	Symptoms	Signs	Diagnosis	Treatment
Femoral	Ischemia: self-retaining retractor stretch	Anterior hip pain Knee joint instability Instability to climb stairs Anteromedial thigh numbness	Absent Patellar reflex Unable to elevate thigh when supine Decreased sensation anteromedial thigh, medial leg	Physical examination/ EMG	Physical therapy/gait training
Sciatic/peroneal	Stretch/ compression	Lower limb and foot numbness	Inability to evert foot/ foot drop Decreased sensation lower leg	Physical examination	Physical therapy/ gait training
Iliohypogastric/ ilioinguinal	Stretch/entrap- ment	Lower quadrant burning or pain +/- radiation to groin	Point tenderness along nerve	Physical examination/ nerve block	Nerve block/ surgical exploration
Obturator	Transection	Decreased sensation anteriomedial thigh	Adductor weakness	EMG	Epineural repair
Brachial plexus	Stretch/com- pression	Numbness upper extremity	Decreased sensation upper extremity	Physical examination	Physical therapy

EMG: electromyogram

เอกสารอ้างอิง

1. Makinen J, Johansson J, Tomas C, Tomas E, Heinonen PK, Laatikainen T, et al. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach. *Hum Reprod.* 2001 Jul;16:1473-8.
2. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2009(3):CD003677.
3. ACOG practice bulletin No. 104: antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstetrics and gynecology.* 2009 May;113:1180-9.
4. Soper DE, Bump RC, Hurt WG. Bacterial vaginosis and trichomoniasis vaginitis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Sep;163:1016-21.
5. Clarke-Pearson DL, DeLong ER, Synan IS, Coleman RE, Creasman WT. Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: a prospective study of 411 gynecology patients and creation of a prognostic model. *Obstet Gynecol* 1987 Feb;69:146-50.
6. Ritch JM, Kim JH, Lewin SN, Burke WM, Sun X, Herzog TJ, et al. Venous thromboembolism and use of prophylaxis among women undergoing laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2011 Jun;117:1367-74.
7. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Hinshaw WM, Coleman RE, Creasman WT. Prevention of postoperative venous thromboembolism by external pneumatic calf compression in patients with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol* 1984 Jan;63:92-8.
8. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126:338s-400s.
9. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, Soper JT, Berchuck A, Coleman RE. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Apr;168:1146-53.
10. Gilmour DT, Dwyer PL, Carey MP. Lower urinary tract injury during gynecologic surgery and its detection by intraoperative cystoscopy. *Obstet Gynecol* 1999 Nov;94:883-9.
11. Johnson N, Barlow D, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2006(2):Cd003677.
12. Aronson MP, Bose TM. Urinary tract injury in pelvic surgery. *Clin Obstet Gynecol* 2002 Jun;45:428-38.
13. Irvin W, Andersen W, Taylor P, Rice L. Minimizing the risk of neurologic injury in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2004 Feb;103:374-82.
14. Cardosi RJ, Cox CS, Hoffman MS. Postoperative neuropathies after major pelvic surgery. *Obstet Gynecol* 2002 Aug;100:240-4.
15. Hodges KR, Davis BR, Swaim LS. Prevention and management of hysterectomy complications. *Clin Obstet Gynecol* 2014 Mar;57:43-57.

Essential tips and tricks in difficult pelvic surgery: dealing with the adhesion

เบนา โอพาร์รัตนพันธ์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การผ่าตัดทางนรีเวชนั้นเกือบทั้งหมดเป็นการผ่าตัดอวัยวะที่อยู่ในอุ้งเชิงกราน ซึ่งบริเวณอุ้งเชิงกรานนี้เป็นบริเวณที่ผ่าตัดค่อนข้างยากเนื่องจาก exposure จะถูกจำกัดด้วยกระดูกเชิงกรานซึ่งถือว่าการผ่าตัดในที่แคบและลึก ดังนั้นการผ่าตัดอวัยวะที่อยู่ในอุ้งเชิงกรานนี้จึงเป็นการผ่าตัดที่ยากและต้องอาศัยทักษะรวมทั้งการฝึกฝนให้เกิดความชำนาญ ยิ่งถ้ามีพังผืดเกิดขึ้นในบริเวณดังกล่าวจะยิ่งทำให้การผ่าตัดนั้นมีอุปสรรคเพิ่มขึ้นตามลำดับ

พังผืดที่อาจเกิดขึ้นบริเวณอุ้งเชิงกรานนั้นมีได้หลากหลายสาเหตุ ทั้งที่เกิดจากการอักเสบติดเชือบริเวณอุ้งเชิงกราน เช่น pelvic inflammatory disease (PID) หรือการติดเชื้อกลุ่ม *Chlamydia* ซึ่งอาจไม่มีอาการแต่สามารถก่อให้เกิดพังผืดบริเวณปีกมดลูกและอุ้งเชิงกรานได้ นอกจากนี้โรคทางนรีเวชบางชนิด เช่น เยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ (endometriosis) ก็สามารถเป็นสาเหตุให้เกิดพังผืดในอุ้งเชิงกรานได้อีกเช่นเดียวกัน นอกจากโรคทางนรีเวชที่สามารถก่อให้เกิดพังผืดได้แล้วนั้น ประวัติการผ่าตัดในบริเวณอุ้งเชิงกราน เช่น การผ่าตัดคลอดบุตร การผ่าตัดเนื้องอกมดลูก การผ่าตัดเลาะถุงน้ำรังไข่ หรือการผ่าตัดอวัยวะอื่นๆในบริเวณอุ้งเชิงกราน เช่น ไส้ติ่ง หรือลำไส้ใหญ่ ก็สามารถก่อให้เกิดพังผืดในอุ้งเชิงกรานได้เช่นเดียวกัน

การมีพังผืดบริเวณอุ้งเชิงกรานนั้นจะทำให้สภาพทางกายวิภาคนั้นเปลี่ยนแปลงไปจากปกติ เนื่องจากการดึงรั้งจากพังผืด และยังสามารถทำให้ avascular plain หรือ space ต่างๆ ที่ใช้ในการผ่าตัดนั้นถูกรบกวน จึงทำให้การผ่าตัดนั้นยากขึ้น และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดเพิ่มมากขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม พังผืดที่เกิดจากสาเหตุที่แตกต่างกันจะมีลักษณะที่แตกต่างกัน ดังนั้นในการผ่าตัดที่เราคาดว่าจะมีพังผืดนั้น เรา

ควรประเมินให้ได้ว่าพังผืดที่เราจะต้องเผชิญนั้นจะมีลักษณะเป็นอย่างไร เพื่อที่จะได้เตรียมพร้อมในการผ่าตัดต่อไป เช่น พังผืดจากการติดเชื้อ *Chlamydia trachomatis* หรือการติดเชื้อในอุ้งเชิงกรานกลุ่ม PID นั้นมักจะก่อให้เกิดพยาธิสภาพบริเวณปีกมดลูก เนื่องจากหนองที่ออกมาในปีกมดลูกและปีกมดลูกนั้นสามารถก่อให้เกิดพังผืดได้ โดยพังผืดที่เกิดขึ้นอาจมีตั้งแต่ filmy adhesion ซึ่งเป็นพังผืดบางๆ เลาะได้ไม่ยากนัก จนถึง dense adhesion ติดแน่นกับอวัยวะข้างเคียงอื่นๆ ซึ่งเลาะออกได้ค่อนข้างยาก และอาจมีพังผืดบริเวณตับที่เรียกว่า violin string ได้ ส่วนพังผืดที่เกิดจากเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่นั้น มักเกิดบริเวณ cul-de-sac และ ovarian fossa ซึ่งพังผืดดังกล่าวนี้มักดึงรั้งลำไส้ (large bowel, sigmoid และ rectum) และท่อไตให้มาติดกับบริเวณผนังมดลูกด้านหลังและรังไข่ จึงทำให้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดได้มากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นการบาดเจ็บต่อลำไส้หรือท่อไต ส่วนพังผืดที่เกิดจากการผ่าตัดครั้งก่อนหน้านั้น มักจะเกิดบริเวณที่มีการผ่าตัดและมีการเลาะแยก plain เช่น ในการผ่าตัดคลอดนั้นเราจำเป็นต้องเลาะแยกกระเพาะปัสสาวะออกจากส่วนล่างของมดลูก ดังนั้นพังผืดที่เกิดขึ้นมักเกิดบริเวณกระเพาะปัสสาวะที่ถูกเลาะแยกนั้นกลับมาติดกับส่วนล่างของมดลูก ทำให้เกิดพังผืดที่เป็นอุปสรรคในการผ่าตัดมดลูกในภายหลังได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่เคยเป็นฝีหรือหนองในอุ้งเชิงกรานนั้น จะทำให้เกิดการระคายเคืองและเกิดเป็นพังผืดในภายหลังได้ โดยพังผืดในกลุ่มนี้มักเกิดขึ้นทั่วๆ อุ้งเชิงกราน

จะเห็นได้ว่าการเกิดพังผืดและลักษณะพังผืดนั้นขึ้นกับสาเหตุของพังผืดด้วย ดังนั้นในผู้ป่วยที่จะต้องได้รับการผ่าตัดทางนรีเวช แพทย์ผู้ทำการผ่าตัด

นั้นควรจะต้องประเมินว่าผู้ป่วยนั้นๆ มีแนวโน้มที่จะมีพังผืดหรือไม่ซึ่งเราสามารถประเมินได้จากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบางครั้งผลของการตรวจเพิ่มเติม เช่น ultrasonogram หรือ computed tomogram (CT) ก็อาจช่วยเราประเมินพังผืดในผู้ป่วยก่อนเข้ารับการผ่าตัดได้ เช่น ถ้าผู้ป่วยเคยมีประวัติอุ้งเชิงกรานอักเสบบ่อยๆ (chronic PID) หรือมี progressive dysmenorrhea ซึ่งสงสัยว่าจะมี endometriosis หรือเคยได้รับการผ่าตัดบริเวณอุ้งเชิงกรานมาก่อน ในการผ่าตัดครั้งนี้จึงน่าจะมีปัญหาจากพังผืดในอุ้งเชิงกราน การตรวจร่างกายหรือการตรวจภายในอาจพบว่ามดลูกนั้นสามารถขยับได้น้อย (limited mobility) หรือมดลูกและปากมดลูกถูกดึงรั้งไปอยู่ผิดตำแหน่ง หรือการตรวจ rectovaginal examination จะช่วยบอกพยาธิสภาพบริเวณ cul-de-sac และ uterosacral ligament ได้ดีว่าน่าจะมีพังผืดบริเวณนั้นๆ หรือไม่ ดังนั้นเมื่อเราสงสัยว่าจะมีพังผืดนั้น เราควรมีการวางแผนในการรักษาแตกต่างจากการผ่าตัดทั่วไป เช่น ในส่วนของผู้ป่วยเราควรให้ข้อมูลและให้คำปรึกษากับผู้ป่วยในเรื่องของโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่มากขึ้น เช่น โอกาสเกิดการบาดเจ็บต่อลำไส้ และระบบทางเดินปัสสาวะ หรือแม้กระทั่งการบาดเจ็บต่ออวัยวะข้างเคียงอื่นๆ ในส่วนของแพทย์เราจะได้มีการเตรียมตัวมากขึ้น เช่น การจองส่วนประกอบของเลือดหรือการเตรียมลำไส้ก่อนการผ่าตัด เป็นต้น^(1,2)

Surgical technique⁽²⁻⁴⁾

การผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีพังผืดในอุ้งเชิงกรานนั้น มีเทคนิคบางอย่างที่เพิ่มขึ้นจากการผ่าตัดปกติ เพื่อช่วยให้การผ่าตัดเป็นไปได้ง่ายขึ้นและโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดน้อยลง แผลผ่าตัดที่เป็นที่นิยมในการผ่าตัดทางนรีเวชมักจะเป็น transverse incision ซึ่งส่วนมากจะเป็น Pfannenstiel incision

ซึ่งมีข้อดีกว่า low-midline incision ในแง่ความสวยงาม คือ แผลสวยกว่า แผลตามขวางจะรบกวนการหายใจน้อยกว่าแผลตามแนวตั้งทำให้เกิด post-operative atelectasis ได้น้อยกว่า และมีความแข็งแรงของแผลมากกว่า เนื่องจากเป็นแผลที่อยู่ตามแนว skin crease ด้วยเหตุต่างๆ เหล่านี้แผลตามแนวขวางอย่าง Pfannenstiel incision จึงเป็นที่นิยมในกลุ่มแพทย์สูติรีเวช แต่ Pfannenstiel incision นั้นจะมีข้อเสีย คือ เรื่องของ exposure ที่ด้อยกว่า midline incision และไม่สามารถขยายแผลเมื่อต้องการ exposure ที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นในกรณีที่ได้ผ่าตัดไปแล้ว โดยลงแผลผ่าตัดแบบ Pfannenstiel แต่กลับพบว่า มีพังพืดจำนวนมากและต้องการ exposure ที่มากขึ้น Pfannenstiel incision จะกลับกลายเป็นอุปสรรคในการทำผ่าตัด เนื่องจากไม่สามารถขยายแผลออกได้มากนักเนื่องจากติด rectus muscle เมื่อเทียบกับ low-midline incision ซึ่งสามารถขยายแผลเพิ่มเติมเมื่อต้องการ exposure เพิ่มขึ้น แต่เราสามารถแก้ปัญหาเรื่อง limit exposure ใน Pfannenstiel incision ได้โดย convert ไปเป็น transverse incision อื่น เช่น Cherney incision โดยเลาะ rectus muscle เพิ่มลงไปถึง insertion ของกล้ามเนื้อที่ติดกับ pubic symphysis แล้วตัดแยก rectus muscle ออกจาก pubic symphysis จะทำให้ขยายแผลได้ โดยที่ rectus muscle จะไม่มาเป็นอุปสรรคในการผ่าตัดอีกต่อไป จึงทำให้มี exposure ดีขึ้นได้ แต่ไม่ควร convert เป็น Maylard incision เนื่องจาก Maylard incision นั้น เป็น muscle cutting incision ต้องมีการตัด rectus muscle บริเวณ muscle fiber แต่เนื่องจากการทำ Pfannenstiel incision นั้นเราได้เลาะแยก rectus muscle ออกจาก rectus sheath แล้ว การทำ muscle cutting บริเวณ muscle fiber จะทำให้เกิด muscle gapping เวลาเย็บปิด

หน้าท้อง เนื่องจากหลังตัดกล้ามเนื้อออกจากกันแล้ว กล้ามเนื้อแต่ละ fiber จะหดตัวเข้าใกล้ tendon จะทำให้เกิด gapping ได้ ดังนั้นเมื่อต้องการ exposure ที่เพิ่มขึ้นหลังจากเปิดหน้าท้องแบบ Pfannenstiel incision ไปแล้ว ควรเลือก convert เป็น Cherney incision ไม่ควรเลือก Maylard incision⁽³⁾

เนื่องจากการทำผ่าตัดกรณีที่มีพังพืดนั้นมีความจำเป็นต้องเข้าใจ normal anatomy ให้ดี และพึงระลึกไว้เสมอว่า พังพืดนั้นสามารถทำให้ normal anatomy เปลี่ยนแปลงไปได้ จึงจำเป็นต้องมี exposure ที่ดีเพื่อจะได้ประเมินอวัยวะต่างๆ ได้อย่างถูกต้อง เมื่อจัด exposure ได้ดีแล้ว ขั้นตอนต่อไปจะเป็นการประเมินอวัยวะต่างๆ ในกรณีที่สงสัยว่าจะมีพังพืดยึดติดกับลำไส้ใหญ่ และมีโอกาสเกิดอันตรายต่อลำไส้ใหญ่ได้ นั้นเราควรมีการเตรียมลำไส้ในช่วงก่อนผ่าตัด เพื่อป้องกันการ contamination ของ content ในกรณีที่เกิดอันตรายต่อลำไส้ใหญ่ขณะผ่าตัด และเมื่อเกิดอันตรายต่อลำไส้ใหญ่แล้วเราจะสามารถซ่อมแซมได้ โดยโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อนั้นต่ำกว่า ในส่วนของ ureter นั้น การป้องกัน ureteric injury ที่ดีที่สุด คือ การ identify ureter ซึ่งเราสามารถ identify ureter ได้โดยเข้าทาง retroperitoneal space ไล่ไปชนานกับ infundibulopelvic ligament จนถึงบริเวณ bifurcation ของ iliac vessels จุดนั้นจะเป็นจุดที่ ureter ทอดตัวข้าม iliac vessels จะทำให้หา ureter ได้ง่าย หลังจากนั้นไล่ตามแนวของ ureter มาจนสุดถึงจุดที่ ureter เทเข้ากระเพาะปัสสาวะ พึงระลึกไว้เสมอว่า ทุกครั้งก่อนที่จะตัดหรือผูกอวัยวะ หรือเนื้อเยื่อใดๆ จะต้องเห็นว่า ureter ไม่ได้อยู่ในตำแหน่งที่เรา กำลังจะตัด หรือผูก⁽⁴⁻⁶⁾

ในการเลาะแยกพังพืดออกจากอวัยวะต่างๆ นั้น การใช้เทคนิค traction-countertraction จะช่วยให้การเข้า plain เป็นไปได้ง่ายขึ้น เนื่องจาก trac-

tion-countertraction นั้นจะช่วยแยกอวัยวะที่อยู่ติดกันออกจากกัน และจะช่วยหา plain ในการ dissection ได้ แต่การ traction-countertraction นั้นควรใช้แรงที่พอเหมาะ เนื่องจากการใช้แรงที่มากเกินไปอาจทำให้เกิดอันตรายจากการฉีกขาดของอวัยวะข้างเคียงแทน การ dissection นั้นอาจใช้ sharp dissection ด้วยกรรไกร หรือมีด หรือจะใช้ electrocautery ก็ได้ แต่พึงระวังไว้ว่าการใช้ electrocautery นั้นควรใช้กำลังไฟที่ต่ำที่สุดที่ใช้ได้ เนื่องจากอาจก่อให้เกิด lateral burn แก่อวัยวะข้างเคียงได้ จึงจำเป็นต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง

Avascular plain⁽⁴⁻⁶⁾

Avascular plain เป็นบริเวณที่เหมาะสมสำหรับการผ่าตัดในกรณีที่ผู้ป่วยมีพังผืด เนื่องจากมีโอกาสเสียเลือดน้อยและโดยปกติแล้วนั้นพังผืดที่เกิดจากเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่หรือจาก PID นั้นจะไม่ได้รบกวน avascular plain ทั้งหมด และจะยังเหลือบริเวณที่จะให้เราผ่าตัดเพื่อเลาะเข้าไปใน avascular plain ได้ โดย avascular plain เหล่านี้มักอยู่บริเวณ retroperitoneal space ซึ่ง space ที่เราสามารถใช้ได้นั้นมีหลายตำแหน่ง เช่น paravesical space, pararectal space, retrorectal space, vesicovaginal space และ rectovaginal space การ approach เพื่อเข้า retroperitoneal space ที่ง่ายที่สุดคือเข้าทางด้านข้าง (lateral) โดยถ้าเป็นการผ่าตัดมดลูกนั้น หลังจากตัด round ligament แล้ว ให้ทำการเลาะแยก anterior และ posterior leaf ของ broad ligament ออกจากกัน จากนั้นเราจะได้ space เพื่อเข้าไปบริเวณ retroperitoneal space ได้ ส่วนในกรณีที่ไม่ได้ตัดมดลูก เราสามารถเข้า retroperitoneal space ได้โดยการเจาะ peritoneum เหนือต่อ round liga-

ment ด้าน lateral แล้วตัดแยกขนานกับ infundibulopelvic ligament แล้วเข้าไปยังบริเวณ avascular plain ของ retroperitoneal space ได้ ซึ่งบริเวณนี้เองเป็นบริเวณที่เราสามารถหาท่อไต เพื่อใส่ท่อแนวการทอดตัวของท่อไต แล้วเลาะแยกท่อไตออกมาจากอวัยวะข้างเคียงในกรณีที่เกิดพังผืดยึดระหว่างท่อไตและอวัยวะข้างเคียง เช่น รังไข่ หรือมดลูก โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่นั้นมักจะมีพังผืดดึงรังไข่ให้เข้ามาใกล้บริเวณฐานของรังไข่ และด้านข้างของมดลูกมากกว่าปกติ ดังนั้นถ้าเราทำผ่าตัดโดยไม่ได้ identified ureter ให้ดีเสียก่อนนั้นอาจทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อท่อไตได้ ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยเคยทำผ่าตัดมาก่อน เช่น Cesarean section นั้นมักเกิดพังผืดบริเวณกระเพาะปัสสาวะมายึดติดกับส่วนล่างของมดลูก การที่จะเลาะพังผืดบริเวณจุดที่มีการยึดติดโดยตรงนั้นอาจก่อให้เกิดการบาดเจ็บต่อกระเพาะปัสสาวะได้ เนื่องจากเมื่อเกิดพังผืดขึ้นจะทำให้ vesicouterine fold นั้นหายไป anatomical plain จะถูกรบกวน แต่เราสามารถเลาะตัวกระเพาะปัสสาวะแยกออกจากมดลูกได้โดยเข้าทาง paravesical space ซึ่งอยู่ด้านข้างของกระเพาะปัสสาวะ แล้วเลาะแยกเพื่อประเมินขอบเขตของกระเพาะปัสสาวะ และพังผืดก่อนแล้วค่อยแยกบริเวณที่มีพังผืดออกอีกที

ในส่วนของภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่นั้น พังผืดที่เรามักพบจะเป็นพังผืดบริเวณ rectovaginal septum ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะที่เป็น obliterated cul-de-sac ซึ่งจะดึงรั้ง rectum และลำไส้ใหญ่มาติดกับผนังด้านหลังของมดลูก ดังนั้นการผ่าตัดด้วยการ approach ตามปกตินั้นอาจก่อให้เกิดอันตรายต่ออวัยวะข้างเคียง เช่น ลำไส้ใหญ่ก็ได้ ในผู้ป่วยที่มี obliterated cul-de-sac นี้ ถ้ามีความจำเป็นที่จะต้องตัดมดลูกนั้น การทำ retrograde

hysterectomy จะสามารถช่วยแก้ปัญหานี้ได้

Retrograde hysterectomy^(2,6)

Retrograde hysterectomy เป็นการตัดมดลูกแบบย้อนทาง จากการตัดแบบปกติซึ่งหลังจากตัดและผูก uterine arteries แล้วเราจะตัด cardinal ligament และ uterosacral ligament ตามลำดับก่อนที่จะตัด vaginal cuff ซึ่งการตัดลักษณะนี้ จะทำได้ยากกรณีที่ผู้ป่วยมีพังผืดบริเวณ cul-de-sac ดังนั้นเราสามารถเลี่ยงได้โดยหลังจากตัด uterine arteries แล้วเราจะเลาะกระเพาะปัสสาวะไล่ลงไปเพื่อหาบริเวณ cervicovaginal angle แล้วเจาะเข้าบริเวณ anterior vaginal wall จุดที่ได้ต่อ cervicovaginal junction เล็กน้อย แล้วตัดควั่นตามแนว cervicovaginal junction จาก anterior vagina ไล่ขึ้นไปจนจรดบริเวณที่เป็น stump ของ uterine arteries ซึ่งขณะที่ตัดนี้ เราจะได้ทำการตัด cardinal ligament ไปในตัว การผ่าตัดลักษณะนี้สามารถทำได้ในกรณีที่ท่อไตมาติดกับตัวมดลูกได้อีกด้วย หลังจากนั้นเราจะเริ่มตัด posterior vaginal wall โดยใช้ไฟฟ้าไล่ตัดจาก mucosa ของ vagina แล้วไล่ไปจนถึง rectovaginal space ซึ่งจุดที่มี adhesion

นั้นมักเกาะอยู่ด้านนอกของ rectovaginal space การตัดเข้าถึง rectovaginal space นี้จะช่วยให้เราสามารถเคลื่อนไทมมดลูกได้มากขึ้น และสามารถพิจารณาจุดที่มีการเกาะของลำไส้ และดู surgical plain ได้ดีขึ้น ทำให้โอกาสเกิดอันตรายต่อลำไส้ลดลง

สรุป

โดยสรุปแล้ว การผ่าตัดทางนี้วิธีโดยปกติถือเป็นการผ่าตัดที่ค่อนข้างยาก และ exposure นั้นถูกจำกัดด้วยหลายปัจจัย โดยพังผืดในช่องท้องและอุ้งเชิงกรานนั้น ถือเป็นอุปสรรคหนึ่งในการทำผ่าตัด ดังนั้นการเตรียมพร้อม เตรียมตัว ให้คำปรึกษากับผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดนั้นมีความสำคัญเป็นอย่างมาก นอกจากนั้นเทคนิคการผ่าตัดก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ช่วยให้การผ่าตัดที่ยากนั้นประสบความสำเร็จได้มากขึ้น การเรียนรู้เทคนิคต่างๆในการจัดการกับพังผืดนั้นจะช่วยเพิ่มความมั่นใจให้กับแพทย์ผู้ทำการผ่าตัด และสามารถช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดรวมทั้งลดระยะเวลาในการผ่าตัด และลดการเสียเลือดลงได้

เอกสารอ้างอิง

1. Clarke-Pearson DL, Ko E, Abaid L, Schuler K, Preoperative Evaluation and Postoperative Management; In: Berek JS, eds. Berek & Novak's Gynecology 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:682-748.
2. Falcone T, Stovall TG, Hysterectomy; In: Berek JS, eds. Berek & Novak's Gynecology 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012:803-42.
3. Burke JJ, Gallup DG, Incision for Gynecologic Surgery. In: Rock JA, Jones HW, eds. Te Linde's Operative Gynecology 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:246-79.
4. Chi DS, Bristoe RE, Gallup DG, Surgical principle in Gynecologic Oncology. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, eds. Principles and Practice of Gynecologic Oncology 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;

2009;269-88.

5. Smith JR, Boyle DC, Priore GD, Radical Hysterectomy. In: Smith JR, Priore GD, Curtin JP, Monaghan JM, eds. Atlas of Gynecologic Oncology 2nd ed. Taylor& Francis Group 2005;101-8.
6. Lichtenegger W, Sehouli J, Priore GD, Anatomy. In: Smith JR, Priore GD, Curtin JP, Monaghan JM, eds. Atlas of Gynecologic Oncology 2nd ed. Taylor& Francis Group 2005;9-20.

Advance in noninvasive prenatal diagnosis

ธีระภัทร เจริญวิทย์

ภาควิชาสูติศาสตร์-สูติเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติของการตรวจคัดกรองทารกดาวน์

ในปี ค.ศ. 1862 แพทย์ชาวอังกฤษได้อธิบายลักษณะของทารกดาวน์เป็นครั้งแรก โดยลักษณะของทารกดาวน์นั้นคล้ายกับกลุ่มคน Mongolia ซึ่งได้ตีพิมพ์ไว้ในบทความเรื่อง “observations on an ethnic classification of idiots⁽¹⁾” ลักษณะความผิดปกติที่สามารถตรวจพบได้ในทารกที่เป็นดาวน์ คือ สติปัญญาบกพร่อง การเจริญเติบโตช้ากว่าปกติ ไล่เลื้อนสะดือ ผิวหนังย่นที่หลังคอ โทนกล้ามเนื้ออ่อนแอ เพดานปากแคบ ศีรษะแบน ใบหูผิดปกติ หัวใจพิการแต่กำเนิด เป็นต้น สำหรับประวัติความเป็นมาของการตรวจคัดกรองทารกดาวน์นั้นสามารถเป็นดังที่แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงประวัติความเป็นมาของการตรวจคัดกรองดาวน์ตั้งแต่อดีตถึงปัจจุบัน

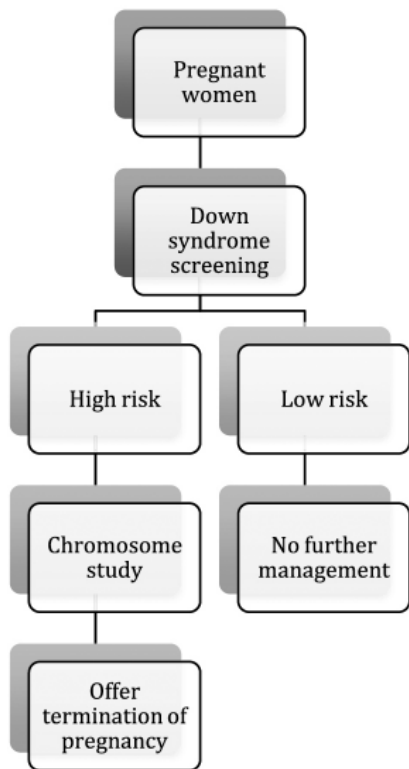
ปี ค.ศ.	วิธีการวินิจฉัยหรือคัดกรองทารกดาวน์
1980	Amniocentesis (advanced maternal age)
1990	Triple screening (T21, T18, T13)
1996	Quadruple screening
1997	First trimester screening (T21, T18, T13)
1999	Combined first and second trimester screening
2012	First trimester screening + NIPT
2015	NIPT (extensive genetic screening)

NIPT: noninvasive prenatal testing

แนวคิดในการตรวจคัดกรองการกาดาวน

การตรวจคัดกรองทารกดาวนนั้นมีวัตถุประสงค์สำคัญ คือ การให้ทางเลือกในการยุติการตั้งครรภ์ ดังรูปที่ 1 สำหรับคู่สมรสรายใดที่ยืนยันที่จะตั้งครรภ์ต่อ แม้ว่า ทารกจะมีภาวะดาวน การตรวจวินิจฉัยทารกด้วยการตัดชิ้นเนื้อรก (chorionic villus sampling) หรือ การเจาะน้ำคร่ำ (amniocentesis) ก็อาจไม่มีความจำเป็น

อายุครรภ์เป็นสิ่งจำเป็นในการตัดสินใจยุติการตั้งครรภ์ (gestational age limit for termination of pregnancy) ซึ่งแตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาล ส่วนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้นกำหนดอายุครรภ์ไม่เกิน 23 สัปดาห์สำหรับการยุติการตั้งครรภ์



รูปที่ 1. แสดงแนวคิดในการตรวจคัดกรองทารกดาวน

แนวทางการให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์

การให้คำปรึกษาทางพันธุศาสตร์ในประเทศไทย

นั้นส่วนมากทำโดยแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปหรือสูติ-แพทย์ มีส่วนน้อยที่คู่สมรสได้รับคำปรึกษาจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์หรือแพทย์ที่เชี่ยวชาญทางด้านพันธุศาสตร์ เนื่องจากในปัจจุบันนั้นในประเทศไทยยังมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านเวชศาสตร์มารดาและทารกในครรภ์หรือที่เชี่ยวชาญทางด้านพันธุศาสตร์น้อย แพทย์เวช-ปฏิบัติหรือสูติแพทย์ควรจะมีความรู้และทักษะในการให้คำปรึกษาทางด้านนี้

โดยหลักการให้คำปรึกษานั้นมีองค์ประกอบ 6 อย่าง คือ⁽²⁾

1. การทักทาย (greet)
2. การซักถาม (ask)
3. การบอกเล่าให้ข้อมูล (tell)
4. การช่วยเหลือ (help)
5. การอธิบาย (explain)
6. การนัดตรวจติดตาม (return)

การให้คำปรึกษาก่อนการตรวจคัดกรองการกาดาวน

การให้คำปรึกษาก่อนการตรวจคัดกรองทารกดาวนนั้นควรจะแจ้งคู่สมรสถึงลักษณะของทารกดาวน วิธีการตรวจคัดกรองแบบต่างๆ รวมทั้งแจ้งรายละเอียดของการตรวจคัดกรองแต่ละวิธีพร้อมทั้งข้อจำกัด ความแม่นยำ ความไว ความจำเพาะ ผลบวกลวง ผลลบลวง และความหมายของผลบวกหรือลบ

เมื่อคู่สมรสเข้าใจรายละเอียดในการตรวจคัดกรองทารกดาวนในแต่ละวิธีแล้วก็ควรเป็นผู้เลือกวิธีที่เหมาะสมที่สุดกับตนเองโดยคู่สมรสก็มีสิทธิ์ที่จะปฏิเสธที่จะทำการตรวจคัดกรอง

วิธีการตรวจคัดกรองการกาดาวน

1. อายุมารดา (maternal age)

2. สารชีวเคมี (biochemical markers)
 - a. First trimester [free β -human chorionic gonadotropin (β -hCG), pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)]
 - b. Second trimester
 - i. Triple test [alphafetoprotein (AFP), hCG, unconjugated estriol (uE3)]
 - ii. Quadruple test (AFP, hCG, uE3, inhibin A)
 - iii. Penta Screen (AFP, hCG, uE3, inhibin A, hyperglycosylated hCG)
3. Ultrasonographic markers
4. Combined markers

การที่มีภาวะ meiotic non-disjunction ของโครโมโซมคู่ที่ 21 (พบได้ประมาณร้อยละ 95) ซึ่งสามารถพบได้มากขึ้นเมื่ออายุของมารดามากขึ้น ดังรูปที่ 2 ความเสี่ยงของการเกิดทารกดาวน์ในอายุของมารดาและอายุครรภ์ต่างๆ แสดงในตารางที่ 2

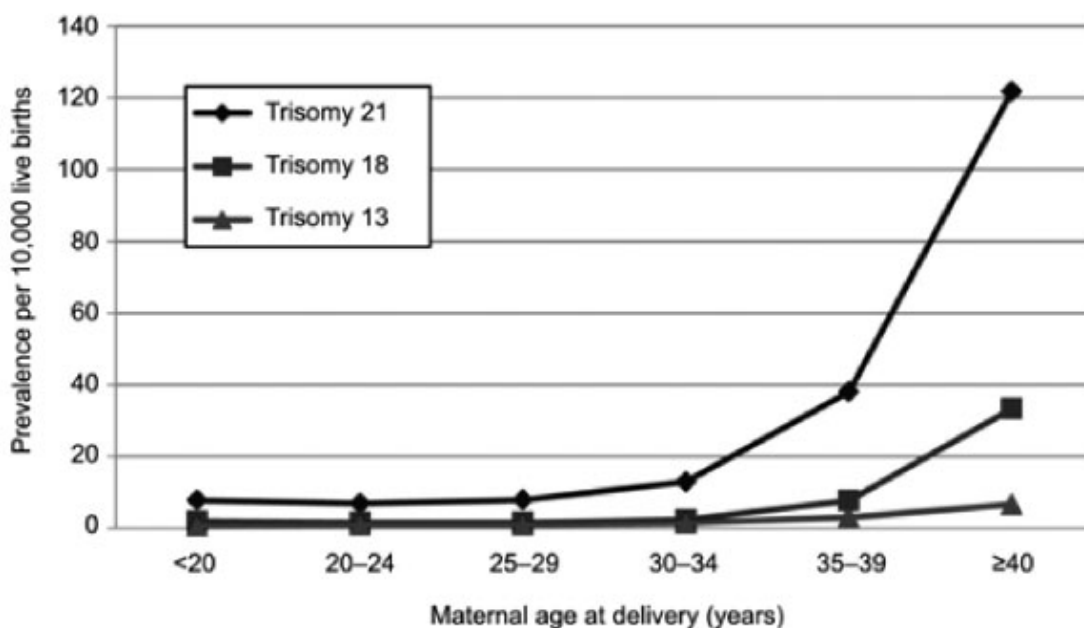
ถึงแม้ว่ามารดาที่มีอายุมากกว่า 35 ปี จะถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดทารกดาวน์ แต่มารดาส่วนมากมีอายุน้อยกว่า 35 ปี (ร้อยละ 90) การตรวจพบทารกดาวน์ในมารดาที่มีอายุมากกว่า 35 ปี พบเพียงร้อยละ 20-30 ของทารกดาวน์ทั้งหมด ดังนั้นการใช้อายุมารดาเพียงอย่างเดียวเป็นข้อบ่งชี้ในการตรวจกรองทารกดาวน์นั้น มี detection rate ที่ต่ำ

การประเมินความเสี่ยงโดยใช้อายุของมารดา (maternal age)

เมื่อมารดามีอายุมากขึ้นก็จะมีโอกาสทำให้เกิดทารกที่มีภาวะดาวน์มากขึ้นซึ่งสามารถอธิบายได้จาก

การตรวจคัดกรองโดยใช้สารชีวเคมีในเลือดมารดา (biochemical markers)

ในปี ค.ศ.1982 Merkatz และคณะ⁽⁵⁾ ได้เป็นคนกลุ่มแรกที่รายงานว่าค่า maternal serum alpha fetoprotein มีค่าต่ำในหญิงตั้งครรภ์ทารกดาวน์เมื่อ



รูปที่ 2. แสดงความชุกของทารกดาวน์สัมพันธ์กับอายุมารดาที่เพิ่มขึ้น⁽³⁾

ตารางที่ 2. แสดงอุบัติการณ์ของทารกดาวน์ซินโดรมสัมพันธ์กับอายุของมารดา⁽⁴⁾

Age at term	Risk of trisomy 21 [†]	Risk of any chromosome abnormality [†]
15 [‡]	1 : 1,578	1 : 454
16 [‡]	1 : 1,572	1 : 475
17 [‡]	1 : 1,565	1 : 499
18 [‡]	1 : 1,556	1 : 525
19 [‡]	1 : 1,544	1 : 555
20	1 : 1,480	1 : 525
21	1 : 1,460	1 : 525
22	1 : 1,440	1 : 499
23	1 : 1,420	1 : 499
24	1 : 1,380	1 : 475
25	1 : 1,340	1 : 475
26	1 : 1,290	1 : 475
27	1 : 1,220	1 : 454
28	1 : 1,140	1 : 434
29	1 : 1,050	1 : 416
30	1 : 940	1 : 384
31	1 : 820	1 : 384
32	1 : 700	1 : 322
33	1 : 570	1 : 285
34	1 : 456	1 : 243
35	1 : 353	1 : 178
36	1 : 267	1 : 148
37	1 : 199	1 : 122
38	1 : 148	1 : 104
39	1 : 111	1 : 80
40	1 : 85	1 : 62

เทียบกับหญิงที่ตั้งครรภ์ทารกปกติทำให้มีการเริ่มใช้ค่าสารชีวเคมีในเลือดของมารดามาคัดกรองทารกดาวน์ ต่อมาได้มีการนำสารชีวเคมีตัวอื่นมาใช้ในการตรวจคัดกรองทารกดาวน์เพิ่มเติม คือ human chorionic gonadotropin (free B-hCG หรือ total hCG), unconjugated estriol (uE3) และ inhibin A⁽⁶⁻⁸⁾

การตรวจคัดกรองในไตรมาสแรก

ในช่วงปลาย ค.ศ. 1990 Nicolaides และคณะได้รายงานว่าการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

พบว่าความหนาบริเวณหลังคอของทารกที่เพิ่มขึ้น (increased nuchal translucency) สัมพันธ์กับทารกที่มีความผิดปกติของโครโมโซม (fetal aneuploidy)^(9,10)

การตรวจคัดกรองทารกดาวน์ในไตรมาสแรกนั้นเรียกว่า combined first trimester screening ซึ่งประกอบไปด้วยการตรวจความหนาหลังคอของทารก (nuchal translucency, NT), hCG, pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงค่าที่ผิดปกตินั้นแสดงในตารางที่ 3

ข้อดีของการตรวจคัดกรองในไตรมาสแรก คือ ทำให้สามารถวินิจฉัยทารกดาวน์ได้อย่างรวดเร็ว และสามารถให้ทางเลือกในการยุติการตั้งครรภ์ในขณะที่อายุครรภ์น้อยจึงลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการยุติการตั้งครรภ์ลงได้

ข้อจำกัดที่สำคัญของการตรวจในไตรมาสแรก คือ ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญเพื่อทำการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงวัดค่าต่างๆเพื่อให้เกิดความแม่นยำ เช่น NT, DV, nasal bone, tricuspid regurgitation

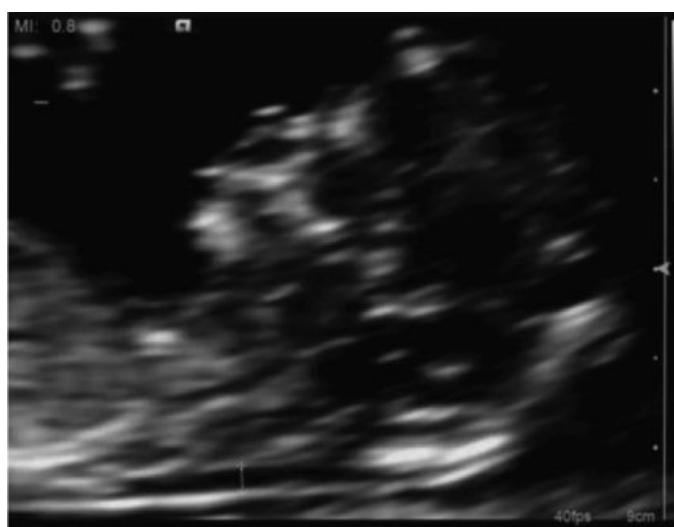
ตารางที่ 3. แสดงค่าความผิดปกติของสารชีวเคมีต่างๆ ที่สัมพันธ์กับทารกที่มีความผิดปกติ ของโครโมโซม⁽¹¹⁾

	Trisomy 21	Trisomy 18*
First trimester		
NT	↑	↑
hCG	↑	↓
PAPP-A	↓	↓
Second trimester		
AFP	↓	↓
hCG	↑	↓
Estriol	↓	↓
Inhibin	↑	NA

↑ Increased; ↓ decreased.
* In the first trimester, a risk for trisomy 18 or 13 may be provided.
NT: nuchal translucency, hCG: human chorionic gonadotropin, PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein A, AFP: alphafetoprotein, NA: not applicable.

การวัดค่า nuchal translucency มีแนวทางมาตรฐานซึ่งแนะนำโดย Fetal Medicine Foundation⁽¹²⁾ มีดังนี้

1. อายุครรภ์อยู่ระหว่าง 11⁺⁰ - 13⁺⁶ สัปดาห์ และวัดค่า crown-rump length (CRL) ได้ 45-84 มม.
2. ต้องขยายภาพจนส่วนศีรษะและทรวงอกของทารกมีขนาดใหญ่เต็มจอภาพ
3. ทารกอยู่ในท่า neutral คือ ไม่ก้มหรือเงยคอ
4. วางหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงให้อยู่ในแนวกลางลำตัวของทารก (midsagittal view) และต้องเห็นปลายจมูกของทารก (nasal tip)
5. ควรปรับลด gain ของภาพขณะทำการวัด เพื่อให้สามารถมองเห็น nuchal membrane ได้ชัดเจน
6. วัด NT ในตำแหน่งที่กว้างที่สุดโดยให้ caliper วางบนแนวของ nuchal membrane ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3. แสดงการวัด nuchal translucency (NT) ในทารกที่มีอายุครรภ์ 12 สัปดาห์⁽¹¹⁾

ถ้าวัดค่า NT >3.5 มม. ทารกก็จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโครโมโซมผิดปกติ หัวใจพิการแต่กำเนิด กลุ่มโรคทางพันธุกรรมต่างๆ ดังนั้นจึงควรพิจารณาตรวจเพิ่มเติม คือ⁽¹²⁾

1. พิจารณาตัดชิ้นเนื้อรก (chorionic villus sampling, CVS) เพื่อส่งตรวจโครโมโซม
2. ถ้ามีประวัติ genetic syndrome ที่สามารถวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่อายุในครรภ์ในครอบครัว ควรพิจารณาทำ prenatal diagnosis
3. ควรตรวจติดตามที่อายุครรภ์ 14-16 สัปดาห์และ 18-20 สัปดาห์ว่า NT ที่หนาขึ้นหรือไม่มี
4. ควรส่งตรวจ fetal echocardiogram ที่ช่วงอายุครรภ์ 18-20 สัปดาห์

การตรวจคัดกรองในไตรมาสที่สอง

วิธีตรวจทารกดาวน์ในไตรมาสที่ 2 นั้นมีอยู่ 3 วิธี คือ triple screening, quadruple screening, penta screening แต่ที่นิยมใช้จริงในปัจจุบัน คือ triple screening และ quadruple screening โดยระยะเวลาที่เหมาะสมที่จะพิจารณาส่งนั้นอยู่ที่อายุครรภ์ประมาณ 15-22 สัปดาห์⁽¹³⁾ ซึ่งอายุครรภ์ที่เหมาะสมอาจปรับเปลี่ยนได้ขึ้นกับห้องปฏิบัติการใน แต่ละโรงพยาบาล ประสิทธิภาพในการตรวจนั้น ดังแสดงในตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงค่าสารชีวเคมีที่ผิดปกติในไตรมาสที่ 2 สามารถดูได้จาก ตารางที่ 3

การตรวจคัดกรองโดยใช้คลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonographic markers)

ในช่วงเวลาหลายทศวรรษที่ผ่านมา เครื่องตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงมีการพัฒนาไปมากและรวดเร็ว ทำให้สามารถได้ภาพที่คมชัดและละเอียดมากขึ้น รวมทั้งยังมีการนำ doppler มาดูลักษณะการเคลื่อนไหวของเลือดในเส้นเลือดทารกเพื่อเพิ่ม

ความสามารถในการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ได้มากขึ้น ได้เริ่มมีการนำคลื่นเสียงความถี่สูงมาใช้ในการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1985 โดย Benacerraf และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้มีรายงานการพบ thickened nuchal fold ในทารกดาวน์ช่วงอายุครรภ์ 15-20 สัปดาห์

สิ่งบ่งชี้จากคลื่นเสียงความถี่สูงในแต่ละไตรมาสของการตั้งครรภ์มีดังนี้

1. ไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์
 - Increased NT
 - Nasal bone hypoplasia
 - Tricuspid regurgitation
 - Abnormal ductus venosus flow
2. ไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์
 - Atrioventricular septal defect (AVSD)
 - Duodenal atresia
 - Thickened nuchal fold
 - Absent nasal bone
 - Short long bones
 - Clinodactyly

ความผิดปกติหรือข้อบ่งชี้ทางคลื่นเสียงความถี่สูงนั้นอาจเรียกโดยรวมว่า genetic sonogram⁽¹⁵⁾ กรณีที่ตรวจพบความผิดปกติหรือสิ่งบ่งชี้จากคลื่นเสียงความถี่สูง จะเพิ่มโอกาสการตรวจพบทารกดาวน์ตามค่า likelihood ratio ของแต่ละ marker

ข้อจำกัดของการตรวจสิ่งบ่งชี้จากคลื่นเสียงความถี่สูงที่สำคัญ คือ ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการตรวจ นอกจากนี้ยังอาจขึ้นกับปัจจัยต่างๆ ดังนี้ ทำของการทก ปริมาณน้ำคร่ำ ความหนาของหน้าท้องมารดา เป็นต้น

ตารางที่ 4. แสดงประสิทธิภาพ ข้อดี ข้อเสียของวิธีตรวจคัดกรองทารกดาวน์⁽⁴⁾

Screening test	Gestational age range for screening (Weeks)	Detection rate for down syndrome (%)	Screen positive rate* (%)	Advantages	Disadvantages	Method
First trimester [†]	11–14	82–87	5	1. Early screening 2. Single test 3. Analyte assessment of other adverse outcome	Lower DR than combined tests NT required	NT+PAPP-A and hCG
Triple screen	15–22	69	5	1. Single test 2. No specialized US required 3. Also screens for open fetal defects 4. Analyte assessment for other adverse outcomes	Lower DR than with first-trimester of quad screening Lowest accuracy of the single lab tests	hCG, AFP, uE3
Quad screen [†]	15–22	81	5	1. Single test 2. No specialized US required 3. Also screens for open fetal defects 4. Analyte assessment for other adverse outcomes	Lower DR than combined tests	hCG, AFP, uE3, DIA
Integrated [†]	11–14, then 15–22	96	5	Highest DR of combined tests Also screens for open fetal defects	Two samples needed before results are known	NT+PAPP-A, then quad screen
Sequential [†] Stepwise	11–14, then 15–22	95	5	First-trimester results provided; Comparable performance to integrated, but FTS results provided; also screens for open fetal defects; analyte assessment for other adverse outcomes.	Two samples needed	NT+hCG+ PAPP-A then quad screen
Contingent screening [‡]		88–94	5	First-trimester test result: Positive: diagnostic test offered Negative: no further testing Intermediate: second-trimester test offered Final: risk assessment incorporates first- and second-trimester results	Possibly two samples needed	NT+hCG+ PAPP-A then quad screen
Serum integrated [‡]	11–14, then 15–22	88	5	1. DR compares favorably with other test. 2. No need for NT	Two samples needed; no first-trimester results	PAPP-A+quad
Cell-free DNA [§]	10–term	99 (in patients who receive a result)	0.5	1. Highest DR for Down syndrome 2. Can be performed at any gestational age after 10 weeks 3. Low false-positive rate in high-risk women (or women at high risk of Down syndrome)	1. NPV and PPV not clearly reported 2. Higher false-positive rate in women at low risk of Down syndrome 3. Limited information about three trisomies and fetal sex 4. Results do not always represent a fetal DNA result	Three roughly equivalent molecular methods
Nuchal translucency [†]	11–14	64–70	5	Allows individual fetus assessment in multifetal gestations Provides additional screening for fetal anomalies and possibly for twin-twin transfusion syndrome	1. Poor screen in isolation 2. Ultrasound certification necessary	US only

การตรวจคัดกรองโดยใช้หลายวิธีร่วมกัน (combined first and second trimester screening)

แนวทางการนำการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ จากทั้งไตรมาสแรกและไตรมาสที่ 2 มารวมกันเพื่อเพิ่มอัตราการตรวจพบทารกดาวน์ (detection rate) ให้สูงขึ้นและลดผลบวกปลอม (false positive rate) ของการตรวจคัดกรองให้ลดลง ลักษณะการนำมาใช้มี 3 แบบ คือ integrated test, stepwise sequential test และ contingent test^(13,16,17)

Integrated test^(13,16)

เป็นการตรวจคัดกรองทารกดาวน์ 2 ชั้น คือ การตรวจ PAPP-A และ NT ในช่วงอายุครรภ์ 11-13 สัปดาห์ และตรวจ quadruple test (AFP, hCG, uE3, inhibin A) ในช่วงไตรมาสที่ 2 จากนั้นแปลผลรวมกันครั้งเดียว ค่า detection rate ดังตารางที่ 4

Stepwise sequential test⁽¹⁷⁾

เป็นการตรวจคัดกรอง 2 ชั้นตอน คือ ตรวจ combined test (NT, PAPP-A, free beta-hCG) ในช่วงอายุครรภ์ 11-13 สัปดาห์จากนั้นแจ้งผลกับมารดาเป็น 2 แบบ คือ

1. ผลคัดกรองเป็นบวก (screen positive) คือ มีค่าความเสี่ยงสูงกว่า 1: 100 (ค่าจุดตัดขึ้นกับแต่ละห้องปฏิบัติการ) ควรให้ทางเลือกในการตรวจโครโมโซมโดยการนำ chorionic villus sampling

2. ผลคัดกรองเป็นลบ (screen negative) คือ มีค่าความเสี่ยงต่ำกว่า 1: 100 (ค่าจุดตัดขึ้นกับแต่ละห้องปฏิบัติการ) มารดาจะได้รับการตรวจสารชีวเคมีต่อ คือ AFP, uE3, inhibin A ในไตรมาสที่สองแล้วทำการแปลผลทั้งหมดร่วมกัน โดยจะแจ้งผลเป็น 2 แบบ คือ

ก. ผลการตรวจคัดกรองครั้งที่ 2 เป็นบวก (screen positive) คือ มีค่าความเสี่ยงสูงกว่า 1: 200 (ค่าจุดตัดขึ้นกับแต่ละห้องปฏิบัติการ) ควรให้ทางเลือกในการตรวจโครโมโซมโดยการนำ amniocentesis

ข. ผลคัดกรองครั้งที่ 2 เป็นลบ (screen negative) คือ มีค่าความเสี่ยงต่ำกว่า 1: 200 (ค่าจุดตัดขึ้นกับแต่ละห้องปฏิบัติการ) ในกรณีนี้การตรวจโครโมโซมไม่คุ้มค่าเนื่องจากโอกาสเกิดการแท้งบุตรจากการเจาะน้ำคร่ำสูงกว่าโอกาสการตรวจพบทารกดาวน์

ค่า detection rate ดังตารางที่ 4

Contingent test⁽¹⁷⁾

เป็นการตรวจคัดกรอง 2 ชั้นตอน คือ ตรวจ combined test (NT, PAPP-A, free beta-hCG) ในช่วงอายุครรภ์ 11-13 สัปดาห์จากนั้นแจ้งผลกับมารดาเป็น 3 แบบ คือ

1. ผลคัดกรองเป็นบวก (screen positive) คือ ค่าความเสี่ยงสูงกว่า 1: 50 (ค่าจุดตัดขึ้นกับแต่ละห้องปฏิบัติการ) ควรให้ทางเลือกในการตรวจโครโมโซมโดยการนำ chorionic villus sampling

2. ผลคัดกรองเป็นลบ (screen negative) คือ มีค่าความเสี่ยงต่ำกว่า 1: 1,500 (ค่าจุดตัดขึ้นกับแต่ละห้องปฏิบัติการ) มารดาจะได้รับคำแนะนำว่าการตรวจคัดกรองมีความเสี่ยงต่ำไม่จำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติม

3. ผลคัดกรองพบว่ามีความเสี่ยงปานกลาง (intermediate risk) คือ มีค่าความเสี่ยงระหว่าง 1: 51 ถึง 1: 1,500 (ค่าจุดตัดขึ้นกับแต่ละห้องปฏิบัติการ) มารดาจะได้รับการตรวจสารชีวเคมีต่อ คือ AFP, uE3, inhibin A ในไตรมาสที่ 2 แล้วทำการแปลผลทั้งหมดร่วมกัน โดยจะแจ้งผลเป็น 2 แบบ คือ

ก. ผลการตรวจคัดกรองครั้งที่ 2 เป็น

บวก (screen positive) คือ ค่าความเสี่ยงสูงกว่า 1:200 (ค่าจุดตัดขึ้นกับแต่ละห้องปฏิบัติการ) ควรให้ทางเลือกในการตรวจโครโมโซมโดยการทำ amniocentesis

ข. ผลคัดกรองครั้งที่ 2 เป็นลบ (screen negative) คือ มีค่าความเสี่ยงต่ำกว่า 1:200 (ค่าจุดตัดขึ้นกับแต่ละห้องปฏิบัติการ) ในกรณีนี้การตรวจโครโมโซมไม่คุ้มค่าเนื่องจากโอกาสเกิดการแท้งบุตรจากการเจาะน้ำคร่ำสูงกว่าโอกาสการตรวจพบทารกดาวน์

ค่า detection rate ดังตารางที่ 4

คำแนะนำของ American College of Obstetrics and Gynecologist (ACOG)

เมื่อเดือนพฤษภาคม ค.ศ. 2016 American College of Obstetrics and Gynecologist (ACOG) และ the Society for Maternal-Fetal Medicine ได้ออก Practice Bulletin No.163 เรื่อง Screening for fetal aneuploidy และ Committee Opinion No. 640 เรื่อง cell-free DNA screening for fetal aneuploidy ว่า^(4,18)

1. ควรแจ้งผู้ป่วยถึงวิธีการตรวจคัดกรอง

และวิธีการตรวจวินิจฉัยทารกดาวน์ทั้งหมดรวมถึงการบอกข้อดีข้อเสียให้ผู้ป่วยทุกคนรับทราบ⁽¹⁸⁾

2. ถ้าผลการตรวจคัดกรองเป็นลบแล้วไม่ควรแนะนำการตรวจคัดกรองวิธีอื่นอีกเนื่องจากจะเพิ่มผลบวกปลอม (false positive rate)

3. การตรวจพบ NT ที่หนากว่าปกติหรือตรวจพบว่าทารกมี cystic hygroma ควรแนะนำให้ตรวจวินิจฉัย (CVS หรือ amniocentesis) นอกจากนี้ควรตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อตรวจความผิดปกติของโครงสร้างทารกในครรภ์

4. ในกรณีที่ทารกในครรภ์มีการตรวจพบ NT ที่หนากว่าปกติ หรือตรวจพบว่าทารกมี cystic hygroma แต่ผลโครโมโซมปกติควรตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อตรวจความผิดปกติของโครงสร้างทารกในครรภ์ ตรวจหัวใจทารกในครรภ์ นอกจากนี้ควรแจ้งกับผู้ป่วยว่าทารกอาจมี genetic syndrome อย่างอื่นที่อาจไม่สามารถตรวจพบจากการตรวจโครโมโซมปกติ

5. ผู้ป่วยรายที่เลือกตรวจคัดกรองในไตรมาสแรกแล้วควรแนะนำตรวจคัดกรองในไตรมาสที่ 2 เพื่อตรวจหาภาวะ open fetal defects และความผิดปกติของโครงสร้างทารกในครรภ์

เอกสารอ้างอิง

- Langdon Down J. Observation on an ethnic classification of idiots. Clin Lectures and Reports, London Hospital 1866;3:259-62.
- Rinehart W, Rudy S, Drennan M. GATHER guide to counseling. Popul Rep J 1998;48:1-31.
- Mai CT, Kucik JE, Isenburg J, Feldkamp ML, Marengo LK, Bugenske EM, et al. Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2013;97:709-25.
- Screening for Fetal Aneuploidy. Practice Bulletin No. 163. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2016;163:1-15.
- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984;148:886-91.

6. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7:623-30.
7. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:330-3.
8. Cuckle HS, Holding S, Jones R, Wallace EM, Groome NP. Maternal serum dimeric inhibin A in second-trimester Down's syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1995;15:385-6.
9. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-9.
10. Ville Y, Lalondrelle C, Doumerc S, Daffos F, Frydman R, Oury JF, et al. First trimester diagnosis of nuchal anomalies: significance and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:314-6.
11. Dashe JS. Clinical expert series: aneuploidy screening in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016;0:1-14.
12. Fetal Medicine Foundation website (www.fetal-medicine.com/fmf)
13. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2001-11.
14. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1078-9
15. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, Guzman ER, Smulian JC, Knuppel RA. The use of second trimester genetic sonogram in guiding clinical management of patients at increased risk for fetal trisomy 21. *Obstet Gynecol* 1996;87:948-52.
16. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the serum, urine and ultrasound screening study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1-77.
17. Palomaki GE¹, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers. *Obstet Gynecol* 2006;107:367-75.
18. Committee on Genetics Society for Maternal-fetal Medicine. Committee opinion No.640: cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *obstet Gynecol* 2015;126:c31-7.

Fertility preservation in female cancer patients

พรทิพย์ สิริยาภิวัฒน์

ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ในปัจจุบันการรักษามะเร็งมีความก้าวหน้ามากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งมีอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่อายุน้อย แต่การรักษามะเร็งทั้งการให้ยาเคมีบำบัดและการใช้รังสีรักษามักทำให้ภาวะการเจริญพันธุ์ลดลงทั้งในฝ่ายชายและฝ่ายหญิง ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถมีบุตรได้ภายหลังจากที่รักษาโรคมะเร็งหายแล้ว นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดยังนำมาใช้รักษาโรคที่ไม่ใช่มะเร็ง เช่น systemic lupus erythematosus (SLE) หรือโรคทางโลหิตวิทยาอื่นๆ การรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ (fertility preservation) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความสำคัญมากขึ้น ประกอบกับความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีทางการแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ (assisted reproductive technology, ART)⁽¹⁾ และความก้าวหน้าทาง cryobiology⁽²⁾ ทำให้การรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ในผู้ป่วยมะเร็งมีความเป็นไปได้มากขึ้น แต่ทั้งนี้ต้องอาศัยความร่วมมือระหว่างแพทย์ผู้ทำการรักษาโรคมะเร็งและแพทย์ที่ดูแลรักษาภาวะมีบุตรยาก (fertility specialist)⁽¹⁾ เนื่องจากปัจจุบันพบว่า ยังมีผู้ป่วยมะเร็งจำนวนน้อยที่ถูกส่งต่อจากแพทย์ที่รักษาโรคมะเร็งมายังแพทย์ที่เชี่ยวชาญด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ (reproductive specialist) เพื่อให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการรักษาภาวะการเจริญพันธุ์⁽³⁾

การรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ในฝ่ายชาย วิธีที่ใช้มากที่สุดและได้ผลดี คือ การแช่แข็งอสุจิ (sperm freezing/cryopreservation)^(4,5) แต่วิธีนี้ไม่สามารถทำได้ในกรณีที่ยังเป็นเด็กชายหรือในระยะก่อนวัยหนุ่ม (pre-pubertal boys) การแช่แข็งเนื้อเยื่ออัณฑะ (testicular tissue cryopreservation) จึงเป็นทางเลือกหนึ่ง แต่

วิธีการและผลการรักษาขึ้นอยู่กับขั้นตอนทดลอง⁽⁵⁾ ส่วนในฝ่ายหญิง การรักษาภาวะการเจริญพันธุ์มีหลายวิธี ได้แก่ การรักษาภาวะเรื้อรังอวัยวะสืบพันธุ์สตรีแบบ conservative surgery การแช่แข็งเซลล์ไข่ (oocyte cryopreservation) การแช่แข็งตัวอ่อน (embryo cryopreservation) หรือการแช่แข็งเนื้อเยื่อรังไข่ (ovarian tissue cryopreservation) เป็นต้น และในปัจจุบันเทคนิคการแช่แข็งเซลล์ไข่มีความก้าวหน้า และได้ผลดีมากขึ้น จึงนำมาใช้ในสตรีที่ไม่ได้เป็นมะเร็ง แต่ยังไม่ได้แต่งงาน และต้องการเก็บเซลล์ไข่แช่แข็งเพื่อใช้ในอนาคต (social freezing)⁽¹⁾ แต่ในบทความนี้จะขอลำดับถึงเฉพาะการรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ในสตรีที่เป็นมะเร็ง

การรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ในสตรีที่เป็นมะเร็ง

ประมาณร้อยละ 10 ของสตรีที่เป็นมะเร็งมีอายุน้อยกว่า 45 ปี^(3,6) การรักษาภาวะเรื้อรังอวัยวะสืบพันธุ์สตรีโดยการผ่าตัดมดลูกและรังไข่⁽⁷⁾ การให้ยาเคมีบำบัด การใช้รังสีรักษา ล้วนแต่มีผลต่อภาวะการเจริญพันธุ์⁽¹⁾ การให้ยาเคมีบำบัดและการใช้รังสีรักษาทำให้เกิดการทำลายรังไข่ เนื่องจากมีผลทำให้เกิด ovarian follicle depletion, stromal fibrosis และ vascular injury ส่งผลให้เกิดภาวะหมดระดูก่อนกำหนด (premature menopause) หรือรังไข่หยุดทำงานก่อนกำหนด (premature ovarian failure, POF) ปัจจุบันแนะนำให้ใช้คำว่า premature ovarian insufficiency, POI) ซึ่งนอกจากจะส่งผลต่อคุณภาพชีวิต เช่น เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกพรุน โรคหัวใจ และหลอดเลือด และภาวะซึมเศร้าแล้ว⁽²⁾ ยังทำให้สูญเสียความสามารถในการเจริญพันธุ์ในอนาคต⁽⁶⁾ ความเสี่ยงต่อการเกิด POI นี้ขึ้นอยู่กับ ovarian reserve ของสตรีแต่ละรายซึ่งมักลดลงเมื่ออายุมาก

กว่า 40 ปี ชนิดและขนาดของยาเคมีบำบัดที่ใช้รักษา⁽³⁾ ยาที่มีผลทำลายเซลล์ไข่และเซลล์ granulosa มากที่สุด คือ กลุ่ม alkylating agents โดยเฉพาะอย่างยิ่ง cyclophosphamide⁽³⁾, busulfan, procarbazine⁽⁷⁾ และ ifosfamide⁽⁶⁾ ปัจจัยที่สำคัญอีกข้อหนึ่ง คือ อายุของสตรีขณะที่ได้รับยาเคมีบำบัด โดยเมื่ออายุมากขึ้น ขนาดของยาที่ทำให้รังไข่หยุดทำงานจะมีขนาดลดลง ส่วนการใช้รังสีรักษา การฉายรังสีทั่วร่างกาย บริเวณช่องท้องหรืออุ้งเชิงกราน (total body, abdominal, or pelvic irradiation) จะส่งผลไปทำลายทั้งมดลูกและรังไข่ ทั้งนี้ความรุนแรงของการทำลายขึ้นกับขนาดของรังสีรักษา (radiation dose)⁽¹⁾ โดยพบว่าการฉายรังสีรักษาที่อุ้งเชิงกราน (pelvic irradiation) ในขนาด 5-10 Gy จะมีผลทำลายเซลล์ไข่ นอกจากนี้ปัจจัยอื่น ได้แก่ fractional schedule, irradiation field⁽²⁾ และอายุขณะที่ได้รับรังสีรักษาก็มีผลเช่นเดียวกัน⁽¹⁾

การรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ในสตรีที่เป็นมะเร็งมีความยุ่งยากและซับซ้อนกว่าในฝ่ายชาย และมีหลายทางเลือก⁽³⁾ ในปัจจุบันวิธีการที่มีหลักฐานสนับสนุนจาก the American Society of Reproductive Medicine (ASRM) ว่าได้ผล คือ การกระตุ้นรังไข่เพื่อแช่แข็งเซลล์ไข่ (oocyte cryopreservation) หรือการกระตุ้นรังไข่เพื่อทำการปฏิสนธินอกร่างกาย (in vitro fertilization, IVF) และตามด้วยการแช่แข็งตัวอ่อน (embryo cryopreservation)⁽¹⁾ ผู้ป่วยมะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์ในระยะแรกเริ่ม อาจใช้การรักษาหรือการผ่าตัดแบบรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ (fertility-sparing treatment) ส่วนการรักษาด้วยรังสีรักษา เช่น กรณีที่เป็นมะเร็งปากมดลูก การผ่าตัดย้ายตำแหน่งรังไข่ให้ห่างจากบริเวณที่จะทำการฉายรังสีรักษาก่อนเริ่มการรักษา (oophoropexy or ovarian transposition) ก็อาจจะช่วยลดผลของรังสี

ที่มาทำลายรังไข่⁽¹⁾

วิธีการรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ของสตรีในปัจจุบัน ได้แก่

1. การรักษามะเร็งอวัยวะสืบพันธุ์สตรีแบบ conservative (fertility-preserving interventions for gynecologic malignancies)

สตรีที่เป็นมะเร็งของอวัยวะสืบพันธุ์ที่อายุน้อย มีพยากรณ์โรคดีและยังต้องการมีบุตร ได้แก่ มะเร็งปากมดลูกและมะเร็งรังไข่ในระยะเริ่มแรก การผ่าตัดแบบ conservative เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ เช่น การผ่าตัดเฉพาะปากมดลูกโดยเก็บมดลูกไว้ (radical trachelectomy) ในสตรีที่เป็นมะเร็งปากมดลูกระยะเริ่มแรก หรือการผ่าตัดรังไข่เฉพาะข้างที่เป็นมะเร็งออกเพียงข้างเดียว โดยเหลือมดลูกและรังไข่อีกข้างในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะเริ่มแรก⁽⁷⁾ หรือการรักษา มะเร็งเยื่อโพรงมดลูกในระยะเริ่มแรกที่เป็น well-differentiated adenocarcinoma โดยการใช้ยาโปรเจสตินในขนาดสูง ได้แก่ medroxyprogesterone acetate (MPA) หรือ megestrol acetate แล้วค่อยทำการตัดมดลูกเมื่อมีบุตรเพียงพอแล้ว เป็นต้น⁽⁸⁾

2. Ovarian transposition

การผ่าตัดย้ายตำแหน่งรังไข่ มักทำในกรณีที่ เป็นมะเร็งปากมดลูกระยะลุกลาม (advanced-stage cervical cancer) ที่ต้องรักษาโดยรังสีรักษาบริเวณ อุ้งเชิงกรานหรือช่องท้อง การผ่าตัดอาจทำได้โดยการ ผ่าตัดผ่านกล้อง (laparoscopy) หรือผ่าตัดเปิดหน้าท้อง (laparotomy) และย้ายรังไข่รวมทั้งเส้นเลือดที่มาเลี้ยง ไปยังผนังหน้าท้องทางด้านหน้าและด้านข้าง (anterolateral abdominal wall) ประมาณ 3-5 ซม. เหนือระดับสะดือ⁽³⁾ เพื่อให้พ้นบริเวณที่จะ

ฉายรังสีรักษา (irradiation field)⁽⁴⁾ และมักใช้ metallic clips ที่ตำแหน่ง base of transposed ovaries โดยแนะนำว่า ถ้าเป็นไปได้ควรตัดชิ้นส่วนของรังไข่เพื่อเก็บเนื้อเยื่อรังไข่แช่แข็งไว้ด้วยในขณะที่ทำผ่าตัด เพราะถึงแม้จะทำการย้ายตำแหน่งรังไข่ไปแล้ว แต่รังสีรักษาก็ยังมีโอกาสทำให้เกิดภาวะรังไข่หยุดทำงานก่อนกำหนดได้ถึงร้อยละ 15-40⁽³⁾ ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องการมีบุตรในอนาคตและต้องรักษาด้วยการปฏิสนธินอกร่างกายหรือการทำเด็กหลอดแก้ว จะไม่สามารถเก็บไข่ผ่านทางช่องคลอด (transvaginal oocyte retrieval) เช่นในผู้ป่วยทั่วไป แต่จะต้องเก็บไข่ผ่านทางหน้าท้อง (trans-abdominal oocyte retrieval) แทน⁽⁴⁾ และถึงแม้ว่าวิธีนี้อาจจะรักษาการทำงานของรังไข่ไว้ได้ แต่รังสีรักษาก็อาจมีผลไปทำลายมดลูก ทำให้ลดโอกาสการตั้งครรภ์ หรือเพิ่มภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ได้⁽⁹⁾

3. Embryo cryopreservation

เทคนิคการแช่แข็งตัวอ่อน เป็นที่ยอมรับว่าเป็นวิธีที่เป็นมาตรฐาน (well-established) ในขั้นตอนการรักษาคู่สมรสที่มีบุตรยากโดยใช้เทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ และเป็นวิธีที่นำมาใช้เพื่อรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ในสตรีที่เป็นมะเร็งในกรณีที่ผู้ป่วยแต่งงานแล้ว^(2,3) และมีเวลาเพียงพอก่อนเริ่มการรักษา มะเร็ง การแช่แข็งตัวอ่อนต้องใช้วิธีการปฏิสนธินอกร่างกาย (in vitro fertilization, IVF) หรือการทำเด็กหลอดแก้ว โดยเริ่มจากการฉีดยา gonadotropins เพื่อกระตุ้นรังไข่ (ovarian stimulation) เป็นเวลา 8-14 วัน ระวังนี้ต้องตรวจติดตามการเจริญเติบโตของถุงไข่หรือฟอลลิเคิลด้วยการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอด และการตรวจระดับฮอร์โมนในเลือดเป็นระยะ เมื่อฟอล-

ลิเคิลมีขนาดโตเต็มที่ จึงทำการเก็บเซลล์ไข่ทางช่องคลอด (transvaginal oocyte retrieval) และนำเซลล์ไข่ที่เป็น mature oocyte มาทำการปฏิสนธินอกร่างกาย (IVF) กับอสุจิของสามี หลังจากนั้นจึงทำการแช่แข็งตัวอ่อน (embryo cryopreservation/freezing)⁽¹⁾ และภายหลังเมื่อทำการรักษามะเร็งเรียบร้อยแล้วจึงละลายตัวอ่อน และทำการย้ายตัวอ่อนกลับเข้าสู่โพรงมดลูกของผู้ป่วย⁽⁷⁾ หรือในกรณีที่ผู้ป่วยถูกตัดมดลูกจากการรักษามะเร็ง ก็สามารถทำการย้ายตัวอ่อนกลับเข้าไปในมดลูกของสตรีที่มาตั้งครรภ์แทนหรืออุ้มบุญ (gestational surrogacy)⁽¹⁾ วิธีการแช่แข็งตัวอ่อนนี้เป็นวิธีที่แนะนำสำหรับสตรีที่แต่งงานแล้ว เพราะให้อัตราความสำเร็จที่ดี และให้ผลดีกว่าการแช่แข็งเซลล์ไข่อย่างไรก็ตามตัวอ่อนที่แช่แข็งถือเป็นสมบัติร่วมกันของภรรยาและสามี และกฎหมายในบางประเทศ เช่น ประเทศอิตาลี ห้ามการแช่แข็งตัวอ่อน วิธีที่เป็นทางเลือก คือ การแช่แข็งเซลล์ไข่ ดังที่จะได้กล่าวต่อไป⁽³⁾

Ovarian stimulation protocol

ปกติในการรักษาภาวะมีบุตรยากด้วยการปฏิสนธินอกร่างกายหรือการทำเด็กหลอดแก้ว จะต้องทำการกระตุ้นรังไข่ด้วยการฉีด gonadotropins เพื่อให้ได้ไข่จำนวนมาก (โดยเฉลี่ย 8-10 ใบ)⁽³⁾ ซึ่งการจะเริ่มฉีดยากระตุ้นไข่ จะต้องรอรอบระดู เพราะจะเริ่มฉีดยาในวันที่ 2 หรือ 3 ของรอบระดู คือ ในช่วง early follicular phase และทำการฉีดยา gonadotropins ประมาณ 8-14 วัน จึงจะทำการเก็บไข่⁽¹⁰⁾ ดังนั้นอาจจะต้องใช้เวลาทั้งหมด 2-6 สัปดาห์ขึ้นกับว่าขณะนั้นอยู่ในช่วงใดของรอบระดู⁽⁶⁾ ในกรณีที่แช่แข็งตัวอ่อนหรือเซลล์ไข่เพื่อรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ ก็ต้องทำการกระตุ้นรังไข่เช่น

เดียวกัน⁽³⁾ แต่ในสตรีที่เป็นมะเร็งอาจจะไม่มีเวลาเพียงพอที่จะรอรอบระดูถัดไป⁽²⁾ เพราะจะต้องรีบรักษามะเร็ง ปัจจุบันจึงมีการเริ่มฉีดยากระตุ้นรังไข่แบบ random-start stimulation คือ เริ่มฉีดยาในช่วง late follicular หรือ luteal phase ซึ่งพบว่าอัตราความสำเร็จ คือ จำนวนและคุณภาพไข่ที่ได้ไม่แตกต่างกับการเริ่มกระตุ้นไข่ในช่วง early follicular phase^(3,6) การเริ่มกระตุ้นไข่แบบ random-start มีที่มาคือ เดิมเคยเชื่อว่าการเจริญเติบโตของฟอลลิเคิล (wave of follicle recruitment) ในหนึ่งรอบระดูจะมีเพียง 1 wave แต่ปัจจุบันพบว่าหลาย wave ในหนึ่งรอบระดู^(2,6)

โดยทั่วไป การฉีดยากระตุ้นรังไข่จะทำให้ระดับของเอสโตรเจนที่สร้างจากฟอลลิเคิลในกระแสเลือดสูงกว่าปกติ (supra-physiologic estradiol) ซึ่งอาจจะไปกระตุ้นการเจริญเติบโตของมะเร็งที่เป็น estrogen-sensitive เช่น มะเร็งเต้านมที่ estrogen-receptor positive หรือมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก⁽⁶⁾ และยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด thromboembolism เพราะผู้ป่วยมะเร็งมักมี hypercoagulable state อยู่แล้ว⁽⁴⁾ การใช้ยาต้านเอสโตรเจน ได้แก่ ยากลุ่ม aromatase inhibitor เช่น letrozole รับประทานร่วมกับการฉีด gonadotropins กระตุ้นรังไข่ จะช่วยลดระดับ estradiol ในกระแสเลือด จึงช่วยเพิ่มความปลอดภัยแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยที่จำนวนไข่และอัตราการปฏิสนธิ (fertilization rate) ไม่ลดลง^(3,6,11)

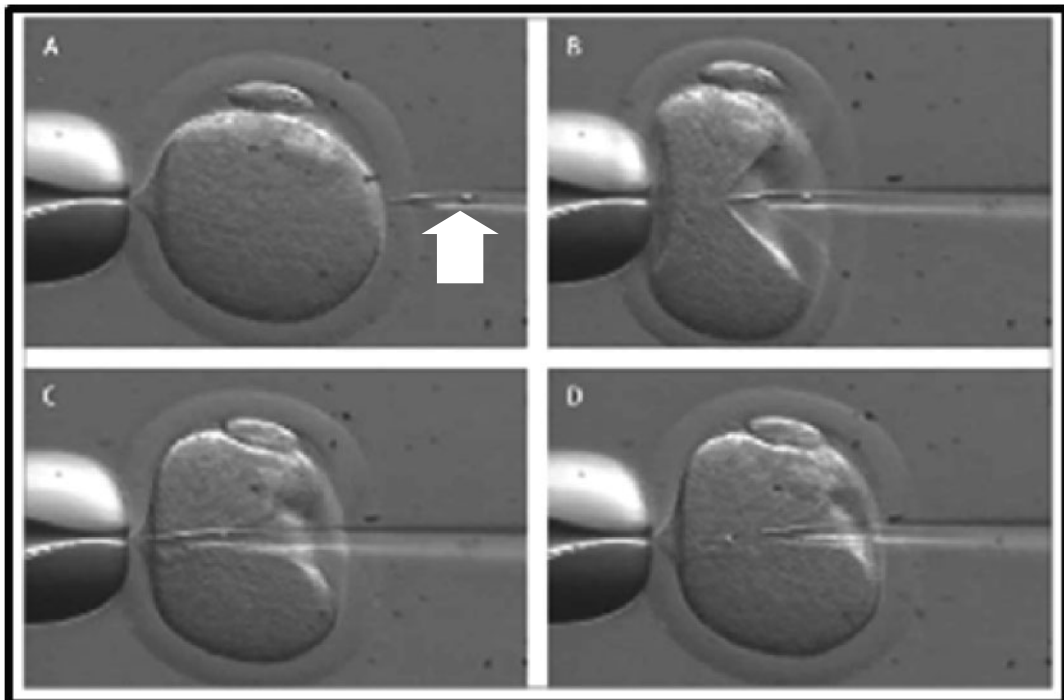
4. Oocyte cryopreservation

การแช่แข็งเซลล์ไข่ (oocyte) เป็นวิธีที่เพิ่งนำมาใช้ได้ไม่นาน เพราะเซลล์ไข่เป็นเซลล์ที่มีความยากในการแช่แข็งมากกว่าตัวอ่อนหรือตัวอสุจิ เนื่องจากมี low surface area to volume ratio

และมีโอกาสที่จะเกิด intracellular ice formation ซึ่งเป็นอันตรายต่อ microtubule และ microfilament อันอาจจะมีผลต่อ chromosome segregation กระบวนการแช่แข็งยังอาจทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ไข่มีความแข็งผิดปกติ (hardening of zona pellucida) ทำให้เมื่อละลายเพื่อนำมาทำการปฏิสนธิในร่างกาย อัตราการปฏิสนธิอาจจะลดลงได้ ปัจจุบันมีเทคนิคการแช่แข็งแบบใหม่ที่เรียกว่า vitrification ซึ่งเป็นการลดอุณหภูมิลงอย่างรวดเร็วมาก คือ 100-1,000 องศาเซลเซียสต่อวินาที ก่อนที่จะจุ่มลงไปไนโตรเจนเหลว ทำให้กระบวนการแช่แข็งเซลล์ไข่มี damage ต่อ internal structure ลดลง ส่งผลให้อัตราความสำเร็จสูงขึ้น รวมทั้งปัจจุบันมีการช่วยปฏิสนธิโดยวิธีการฉีดอสุจิเข้าไปในเซลล์ไข่โดยตรงหรือการทำอิกซี่ (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) (รูปที่

1) ก็ทำให้แก้ปัญหาเรื่อง zona hardening ได้ จึงทำให้ในปัจจุบันโอกาสการตั้งครรภ์จากการใช้เซลล์ไข่แช่แข็งสูงขึ้นกว่าในอดีต และผลของการตั้งครรภ์ที่เกิดจากการใช้เซลล์ไข่แช่แข็ง ก็พบว่าน้ำหนักของทารกแรกคลอดโดยเฉลี่ย⁽¹⁾ และอัตราการเกิดความพิการแต่กำเนิดในทารก ไม่มีความแตกต่างจากการตั้งครรภ์ที่เกิดโดยธรรมชาติ⁽³⁾

การแช่แข็งเซลล์ไข่มีข้อดีว่าการแช่แข็งตัวอ่อน คือ ทำได้ในสตรีที่ยังไม่แต่งงาน แต่ก็มีข้อเสียคือ ต้องทำการกระตุ้นรังไข่ (ovarian stimulation) โดยการฉีดยา gonadotropins เช่นเดียวกับการปฏิสนธิในร่างกายและการแช่แข็งตัวอ่อน ซึ่งอาจจะต้องใช้เวลาในการกระตุ้นไข่นาน และทำให้การรักษาเมเร็งล่าช้าออกไป⁽¹⁾ จึงอาจจะเริ่มฉีดยากระตุ้นไข่แบบ random-start เช่นเดียวกับการกระตุ้น



รูปที่ 1. แสดงการช่วยปฏิสนธิโดยวิธีการฉีดอสุจิเข้าไปในเซลล์ไข่หรือการทำอิกซี่ (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) ลูกศรแสดงตัวอสุจิที่อยู่ในเข็มขนาดเล็ก กำลังจะแทงผ่าน zona pellucida เข้าไปใน cytoplasm ของเซลล์ไข่⁽⁹⁾

รังไข่เพื่อแช่แข็งตัวอ่อน ก่อนที่จะเริ่มขบวนการแช่แข็งเซลล์ไข่ ต้องให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยว่า ยังเป็นวิธีที่อัตราความสำเร็จไม่สูงนักเมื่อเทียบกับการแช่แข็งตัวอ่อน⁽²⁾ เนื่องจากอัตราทารกเกิดมีชีวิต (live birth rate) อยู่ที่ประมาณร้อยละ 5.7 ซึ่งหมายความว่าต้องใช้เซลล์ไข่แช่แข็งถึง 20 ใบเพื่อที่จะได้ทารกเกิดมีชีวิต 1 ราย^(3,10)

ในปัจจุบันสตรีมีแนวโน้มที่จะแต่งงานช้าลง การแช่แข็งเซลล์ไข่ นอกจากจะใช้สำหรับสตรีที่เป็นมะเร็ง ยังสามารถใช้สำหรับ age-related fertility decline หรือ “social egg freezing” ซึ่งหมายถึงการเก็บและแช่แข็งเซลล์ไข่ขณะที่อายุยังน้อย เพื่อใช้ในอนาคตเมื่อแต่งงานขณะที่อายุมากขึ้น ซึ่งมีข้อดี คือ เพิ่มโอกาสการตั้งครรภ์ และลดอุบัติการณ์ของโครโมโซมทาร์กผิดปกติซึ่งจะมีความเสี่ยงเพิ่มตามอายุของสตรี แต่มีข้อเสีย คือ ต้องมาทำการกระตุ้นรังไข่และเก็บไข่ทางช่องคลอด รวมทั้งค่าใช้จ่ายที่ยังค่อนข้างสูง⁽¹¹⁾

5. Immature oocyte cryopreservation

ข้อจำกัดของ mature oocyte และ embryo cryopreservation ได้แก่ ต้องใช้ระยะเวลาและค่าใช้จ่ายในการฉีดยากระตุ้นรังไข่ จึงมีผู้นำวิธีการเก็บไข่ที่ยังอ่อน (immature oocyte) ทางช่องคลอด โดยไม่ต้องมีการกระตุ้นไข่ และนำ immature oocytes ที่ได้มาทำให้เป็น mature oocyte ในห้องปฏิบัติการด้วยกระบวนการ in vitro maturation (IVM) แต่ปัจจุบันยังมีข้อจำกัดในทางเทคนิค และผลสำเร็จยังน้อยกว่าการแช่แข็งตัวอ่อนหรือการแช่แข็ง mature oocyte ซึ่งพบว่าจนถึงปัจจุบันมีรายงานการตั้งครรภ์ด้วยวิธีนี้ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเพียงหนึ่งรายเท่านั้น⁽⁷⁾

6. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation

การแช่แข็งเนื้อเยื่อรังไข่และนำกลับไปปลูกถ่ายในภายหลัง เป็นวิธีเดียวในการรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ในเด็กหญิงหรือระยะก่อนวัยสาว (pre-pubertal girls)^(12,13) หรือในกรณีที่ต้องรีบรักษามะเร็ง ไม่มีเวลาในการฉีดยากระตุ้นไข่และเก็บไข่เพื่อแช่แข็งตัวอ่อนหรือเซลล์ไข่^(3,13) การแช่แข็งเนื้อเยื่อรังไข่มีข้อดี คือ สามารถเก็บแช่แข็งรักษาฟอลลิเคิลไว้ได้เป็นจำนวนมาก คือ หลายพันฟอลลิเคิล⁽⁴⁾ และทำให้มี restoration of hormonal function⁽¹²⁾ และสามารถใช้ได้ในการณที่มีข้อห้ามในการใช้ยาฮอร์โมนในการกระตุ้นไข่ เช่นเป็น hormone-sensitive cancer⁽¹⁾ แต่มีข้อเสีย คือ เป็นวิธีที่ invasive เพราะต้องทำการผ่าตัดนำเนื้อเยื่อรังไข่ออกจากร่างกาย⁽¹²⁾ และผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาวะที่พร้อมต่อการผ่าตัด (fit for surgery) ข้อเสียอีกประการหนึ่ง คือ การนำเนื้อเยื่อรังไข่กลับไปปลูกถ่ายในร่างกายนี้อาจมีความเสี่ยงที่จะ reintroduce เซลล์มะเร็งกลับเข้าไปในร่างกาย⁽¹¹⁾ พบว่ามะเร็งที่มีความเสี่ยงมากที่สุดในการ reintroduction ของเซลล์มะเร็ง คือ blood-borne malignancies ได้แก่ leukemia^(2,13) ในกรณีนี้การนำเนื้อเยื่อรังไข่ออกมาหลังจาก first remission อาจลดความเสี่ยงได้⁽¹³⁾ นอกจากนี้ การแช่แข็งเนื้อเยื่อรังไข่ ยังมีข้อจำกัดในเรื่องอายุของสตรี คือ ไม่ควรเกิน 35 ปี^(3,10) หรือ 40 ปี⁽⁴⁾

ขั้นตอนการแช่แข็งเนื้อเยื่อรังไข่ คือ นำบางส่วนของรังไข่หรือตัดทั้งรังไข่หนึ่งข้างออกมา ซึ่งอาจจะทำโดยการผ่าตัดผ่านกล้องหรือผ่าตัดเปิดหน้าท้อง⁽¹³⁾ หลังจากนั้นตัดเฉพาะ ovarian cortex ให้มีขนาดความยาว 1 ซม. กว้าง 4-5 มม. และหนา 1-1.5 มม.⁽²⁾ และนำไปแช่แข็งในไนโตรเจนเหลวที่อุณหภูมิ -196 องศาเซลเซียส⁽¹³⁾ การที่จะพิจารณาตัดรังไข่เฉพาะบางส่วนหรือตัดรังไข่ทั้งข้างนั้น ส่วน

มากแนะนำให้ตัดเฉพาะบางส่วน โดยตัดให้ได้ 4-5 ovarian cortical biopsy samples ส่วนการตัดรังไข่ออกมาทั้งข้าง แนะนำให้ทำเฉพาะในรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด ovarian failure เช่น จะต้องรักษามะเร็งโดย pelvic irradiation หรือ total body irradiation หรือการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดที่เป็น alkylating agent ในขนาดสูง หรือในกรณีที่เป็นเด็กหญิงที่รังไข่มีขนาดเล็กมาก⁽¹⁰⁾

การนำเนื้อเยื่อรังไข่มาละลายและกลับไปปลูกถ่ายในตัวผู้ป่วย (ovarian tissue transplantation) อาจทำได้โดยนำกลับไปปลูกถ่ายที่รังไข่บริเวณ medulla ของรังไข่ข้างที่เหลืออยู่ หรือบริเวณ peritoneal window ใน pelvic cavity บริเวณที่เห็นหลอดเลือดมาเลี้ยงมาก หลังจากทำการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อรังไข่ พบว่า รังไข่จะกลับมาทำงานได้ร้อยละ 93 ระยะเวลาที่รังไข่เริ่มกลับมาทำงาน คือ 4-9 เดือนหลังปลูกถ่าย^(10,13) และระยะเวลาเฉลี่ยที่มีการทำงานของรังไข่ (ovarian function) คือ นาน 4-5 ปี^(3,10) และมีอัตราการตั้งครรภ์ประมาณร้อยละ 23 ทั้งจากการตั้งครรภ์เองและจากการปฏิสนธินอกร่างกาย⁽¹⁰⁾ ถึงแม้ว่าปัจจุบันทั่วโลกมีรายงานการตั้งครรภ์จาก ovarian tissue cryopreservation และ transplantation อย่างน้อย 60 ราย⁽¹⁰⁾ และประเทศส่วนใหญ่ในยุโรปยอมรับว่าเป็นวิธีการรักษาที่เป็นมาตรฐาน (established procedure)⁽¹²⁾ แต่ทาง ASRM ยังถือว่าเป็นวิธีที่อยู่ในขั้นทดลอง (experimental technique) สำหรับการรักษากภาวะการเจริญพันธุ์⁽¹³⁾ ดังนั้นจึงควรเลือกทำในเฉพาะผู้ป่วยบางรายที่มีข้อบ่งชี้ และทำในสถาบันที่มีประสบการณ์และความเชี่ยวชาญเท่านั้น^(1,4)

7. Medical therapy for fertility preservation

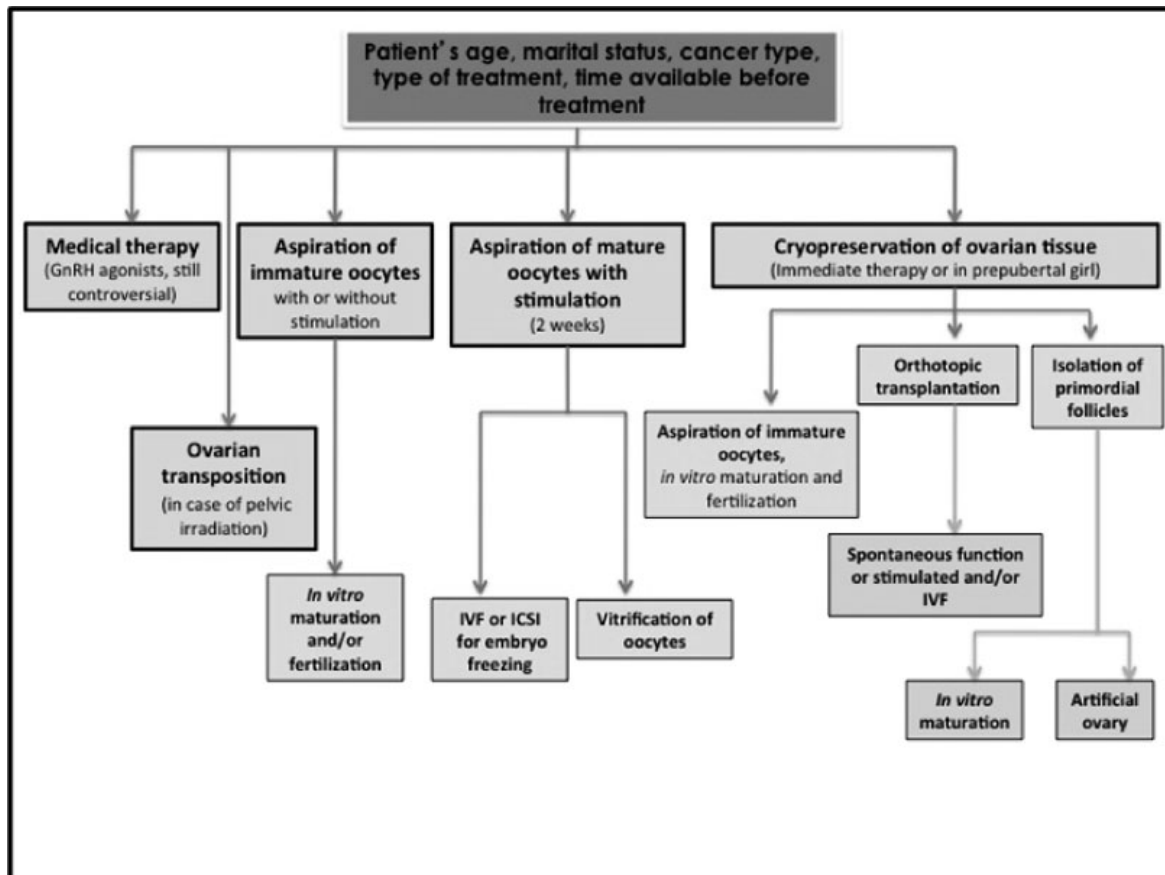
ยาที่อาจจะฉีดก่อนให้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดการทำลายรังไข่ ได้แก่ gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists เช่น goserelin, triptorelin หรือ leuprolide เพื่อลดระดับของ follicle-stimulating hormone (FSH) มีผลทำให้ลด chemotherapy-induced depletion of ovarian reserve โดยไปลด recruitment ของฟอลลิเคิล⁽³⁾ ถึงแม้จะมีการศึกษาที่บ่งบอกว่า เมื่อฉีดยาตัวนี้แก่สตรีที่เป็นมะเร็งและได้ยาเคมีบำบัด จะทำให้ผู้ป่วยกลับมามีรอบระดูปกติเร็วขึ้นกว่าสตรีที่ไม่ได้รับการฉีดยา⁽¹⁴⁾ แต่ผลต่อภาวะการเจริญพันธุ์หรืออัตราการตั้งครรภ์ยังไม่ชัดเจน⁽¹⁵⁾ จึงยังไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้เพื่อที่จะรักษากภาวะการเจริญพันธุ์^(3,4,15)

Ethical and legal issues

การวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งถือเป็น life crisis เพราะมีผลต่อทั้งด้านร่างกาย จิตใจ และสังคม รวมทั้งการที่อาจจะต้องสูญเสียความสามารถในการเจริญพันธุ์ คือ โอกาสที่จะมีบุตรในอนาคต มีการสำรวจพบว่า ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งมีความต้องการเป็นอย่างยิ่งที่จะทราบข้อมูลเกี่ยวกับผลของการรักษามะเร็งต่อการเจริญพันธุ์และทางเลือกในการรักษากภาวะการเจริญพันธุ์⁽¹⁾ ในปี ค.ศ. 2013 the American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁽¹⁵⁾ ได้ออกคำแนะนำเกี่ยวกับการรักษากภาวะการเจริญพันธุ์ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งที่ยังอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ รวมทั้งเด็ก วัยรุ่น และผู้ปกครองของเด็กว่า แพทย์ผู้ดูแลรักษาควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยถึงผลของการรักษามะเร็งต่อการเจริญพันธุ์และความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะมีบุตรยากในอนาคตหลังจากทำการรักษามะเร็ง รวมทั้งบอกทางเลือกในวิธีการรักษากภาวะการเจริญพันธุ์ และส่งต่อผู้ป่วยที่ต้องการหรือมีความสนใจไปยัง reproductive specialist ให้เร็วที่สุดก่อนที่จะ

เริ่มการรักษามะเร็ง เพราะอาจจะเป็นโอกาสเดียวที่จะทำให้ผู้ป่วยสามารถมีบุตรได้ในอนาคต ซึ่งคำแนะนำโดย ASCO นี้ สอดคล้องกับคำแนะนำของ ASRM^(1,4) และ the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ซึ่งออก guidelines ให้แพทย์ผู้รักษามะเร็งในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่อายุน้อย (adolescent and young adult)⁽¹⁶⁾ และสตรีที่เป็นมะเร็งเต้านมที่ยังอยู่ในวัยเจริญพันธุ์⁽¹⁷⁾ ได้ตระหนักถึงความสำคัญของการรักษาภาวะเจริญพันธุ์ในผู้ป่วยที่เป็น

มะเร็ง อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าจะมีคำแนะนำจากองค์กรต่างๆ ดังที่กล่าวมา แต่จากการสำรวจแพทย์ที่ทำการรักษามะเร็ง พบว่า ยังมีการให้คำแนะนำเกี่ยวกับการรักษาภาวะการเจริญพันธุ์แก่ผู้ป่วยค่อนข้างน้อย สาเหตุอาจเกิดจากการขาดความรู้ความเข้าใจ หรือไม่ได้ตระหนักในประเด็นนี้ เพราะมุ่งที่จะรักษามะเร็งให้หาย ดังนั้นแต่ละสถาบันควรจะจัดให้มี fertility preservation program เพื่อให้เป็นมาตรฐานและมีความร่วมมือของแพทย์สหสาขา



รูปที่ 2. สรุปวิธีการในการรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ในสตรีที่เป็นมะเร็ง และมีความเสี่ยงต่อภาวะรังไข่หยุดทำงานก่อนกำหนด (premature ovarian insufficiency) ปัจจัยที่ต้องนำมาพิจารณาถึงทางเลือกในการรักษา ได้แก่ อายุผู้ป่วย สถานภาพการแต่งงาน ชนิดของมะเร็งและการรักษาที่ใช้ เช่น รังสีรักษา หรือยาเคมีบำบัด รวมถึงขนาดของยาเคมีบำบัด และมีระยะเวลาห่างเท่าใดก่อนที่จะเริ่มทำการรักษามะเร็ง^(2,3)

ที่ทำการรักษาผู้ป่วยร่วมกัน⁽⁷⁾

แพทย์ควรให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับวิธีการทั้งหมดที่มีอยู่ในปัจจุบันในการรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ รวมทั้งทางเลือก เช่น การใช้ไข่บริจาค การใช้ตัวอ่อนบริจาค การตั้งครรรภ์แทนหรือการอุ้มบุญ และการรับเลี้ยงบุตรบุญธรรม นอกจากนี้ต้องพิจารณาถึงสภาพร่างกายผู้ป่วยด้วย เพราะอาจจะไม่เหมาะสมกับบางวิธี⁽⁴⁾ ที่สำคัญคือต้องคำนึงถึงความปลอดภัยของทั้งตัวผู้ป่วย รวมถึงทารกในครรภ์หากมีการตั้งครรรภ์ในอนาคต⁽¹⁾

สรุป

ความก้าวหน้าทางการแพทย์ในปัจจุบัน ทำให้ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น และเทคโนโลยีที่ช่วยรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ก็มีวิธีการใหม่ๆ เกิด

ขึ้นและเป็นทางเลือกแก่ผู้ป่วย วิธีที่ยอมรับว่าเป็นมาตรฐานในสตรี ได้แก่ การแช่แข็งตัวอ่อนและการแช่แข็งเซลล์ไข่ ส่วนการแช่แข็งเนื้อเยื่อรังไข่ ยังเป็นวิธีการใหม่ แต่ก็ยังเป็นทางเลือกเดียวในเด็กหญิงที่ยังไม่เข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ อย่างไรก็ตามการรักษาภาวะการเจริญพันธุ์ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง ต้องอาศัยความร่วมมือระหว่างแพทย์สหสาขา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง oncologist เพราะเป็นแพทย์ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นหลัก จึงควรจะให้คำแนะนำถึงความเสี่ยงที่จะเกิดการสูญเสียภาวะการเจริญพันธุ์ภายหลังการรักษา มะเร็ง และทำการส่งต่อผู้ป่วยเด็ก วัยรุ่น และสตรีที่ยังอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ที่จะต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีการที่มีผลต่อรังไข่ (gonadotoxic therapies) ไปให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางด้านเวชศาสตร์การเจริญพันธุ์ ก่อนที่จะเริ่มทำการรักษา มะเร็ง

เอกสารอ้างอิง

1. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100:1224-31.
2. De Vos M, Smits J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet* 2014;384:1302-10.
3. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:735-49.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100:1214-23.
5. Tournaye H, Dohle GR, Barratt CL. Fertility preservation in men with cancer. *Lancet* 2014;384:1295-301.
6. Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. *Fertil Steril* 2013;99:1476-84.
7. Levine JM, Kelvin JF, Quinn GP, Gracia CR. Infertility in reproductive-age female cancer survivors. *Cancer* 2015;121:1532-9.
8. Park JY, Nam JH. Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer. *Oncologist* 2015;20:270-8.
9. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered. *Lancet Oncol* 2005;6:209-18.
10. Donnez J, Dolmans MM. Ovarian tissue freezing: current status. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:222-30.
11. Argyle CE, Harper JC, Davies MC. Oocyte cryopreservation: where are we now? *Hum Reprod Update* 2016;22:440-9.
12. Wallace WH, Kelsey TW, Anderson RA. Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril* 2016;105:6-12.

13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;101:1237-43.
14. Munhoz RR, Pereira AAL, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2:65-73.
15. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2500-10.
16. Coccia PF, Pappo AS, Altman J, Bhatia S, Borinstein SC, Flynn J, et al. Adolescent and young adult oncology, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:21-32.
17. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast cancer version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:448-75.

Interventional pulmonology in benign airway disease

ธิตวิวัฒน์ ศรีประสาธน์

พ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

Interventional pulmonology เป็นสาขาวิชาย่อยของโรคทางการหายใจ ที่เน้นการทำหัตถการเพื่อวินิจฉัยหรือรักษาผู้ป่วยโรคทางการหายใจโดยจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมนอกเหนือจากการศึกษาในระดับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคทางการหายใจ⁽¹⁾

ในบทความนี้จะกล่าวถึง การทำหัตถการที่เกี่ยวข้องกับ benign airway disease ที่สำคัญ ได้แก่

1. Endoscopic asthma treatment
2. Endoscopic lung volume reduction for emphysema

Endoscopic asthma treatment

Asthma เป็นโรคที่พบบ่อย การรักษาสำคัญ คือ การให้ยาขยายหลอดลม ร่วมกับ inhaled corticosteroids ซึ่งได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคน้อยถึงปานกลาง แต่ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมาก มี exacerbations บ่อย ต้องได้รับ oral corticosteroids กลุ่มนี้มีความเสี่ยงที่จะมีภาวะหายใจล้มเหลว หรือเสียชีวิต ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี airway smooth muscle ที่หนา และมีการตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมและ inhale corticosteroids ลดลง^(2,3) การรักษาหนึ่งที่เป็นทางเลือกให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ การทำ bronchial thermoplasty

Bronchial thermoplasty เป็นการใช้เปลี่ยนพลังงาน radiofrequency เป็นความร้อนเพื่อทำลาย airway smooth muscle พบว่าสามารถลดมวล smooth muscle มี disruption ของ actin และ myosin นอกจากนี้

นี้ยังเชื่อว่าสามารถลด airway hyperresponsiveness ได้ ทำให้ลดอาการกำเริบของ asthma อุปกรณ์ประกอบด้วยเครื่องกำเนิดพลังงาน radiofrequency ซึ่งจะเปลี่ยนเป็นความร้อน และสายส่งพลังงานความร้อน ที่ปลายสายส่งประกอบด้วยขดลวดความร้อน (รูปที่ 1) ความร้อนที่ใช้ คือ 65 องศาเซลเซียส สามารถลดมวล smooth muscle โดยไม่มีการเผาทำลาย airway mucosa การศึกษาแรก ทำในสุนัข โดยพบว่าสุนัขมี airway smooth muscle ลดลง และมี response ต่อ methacholine ลดลง^(4,5,6)

ในปัจจุบัน การรักษานี้ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา และอีกหลายประเทศ⁽⁷⁾ สำหรับรักษาผู้ป่วย asthma ขั้นรุนแรงที่มี exacerbations บ่อย แม้จะใช้ inhaled corticosteroid ขนาดสูงร่วมกับยาพ่นขยายหลอดลม (beclomethasone มากกว่า 1,000 มคก./วัน หรือเทียบเท่า ร่วมกับ salmeterol มากกว่า 100 มคก./วัน) สำหรับประเทศไทยปัจจุบันมีการทำหัตถการนี้ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นที่แรกและแห่งเดียวในประเทศไทย

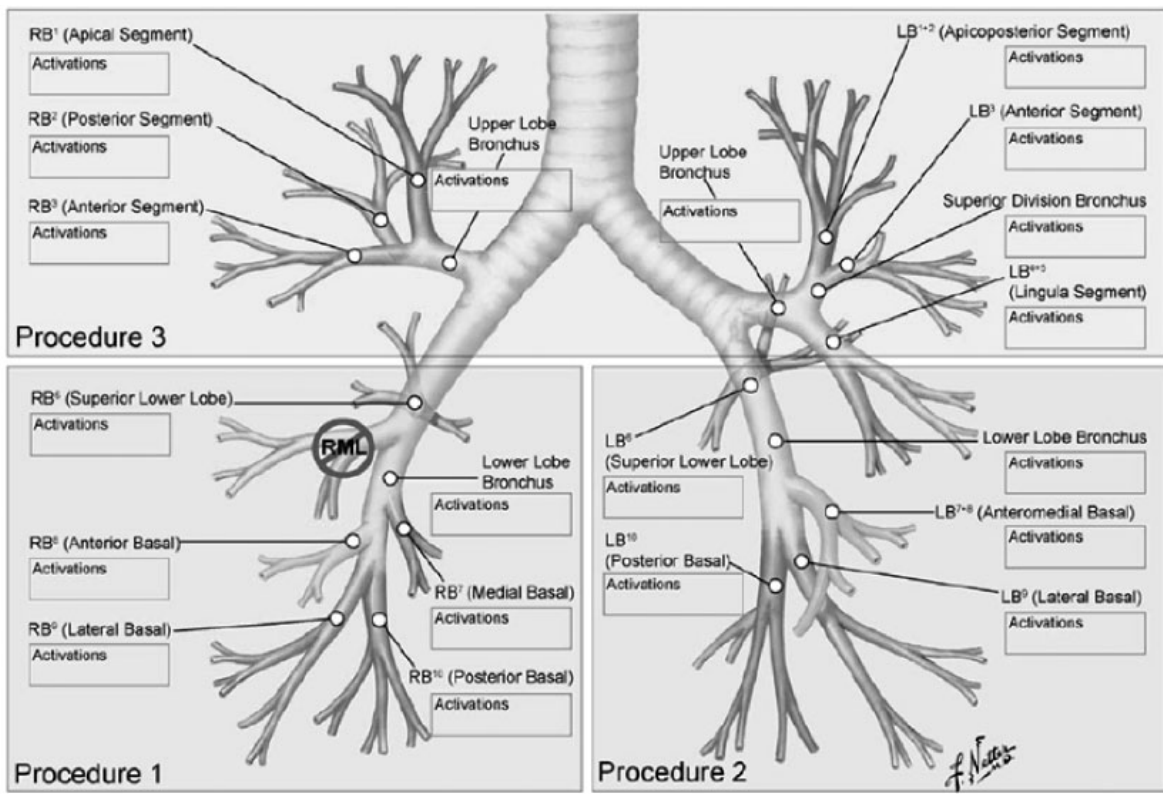
ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ bronchial thermoplasty ได้แก่ asthma รุนแรงดังกล่าวข้างต้น โดยมีข้อมูล

ว่าใช้ยาถูกต้อง ไม่สูบบุหรี่อย่างน้อย 1 ปี และต้องไม่มีประวัติสูบบุหรี่เกิน 10 pack-year ร่วมกับไม่มี structural airway damage เช่น bronchiectasis ผู้ป่วยต้องผ่านการทำ bronchoscopy เพื่อดูลักษณะ airway และก่อนเริ่มทำ bronchial thermoplasty ต้องไม่มีอาการกำเริบในช่วง 4 สัปดาห์ การทำ bronchial thermoplasty นั้น ต้องทำ 3 ครั้ง ครั้งแรกทำที่ right lower lobe ครั้งที่สองทำที่ left lower lobe และครั้งที่สามทำที่ upper lobe สองข้าง แต่ละครึ่งห่างกัน 3 สัปดาห์⁽⁸⁾ โดยจะไม่มีการทำ bronchial thermoplasty ที่ right middle lobe เนื่องจากมีความกังวลเรื่อง right middle lobe syndrome แม้ว่าจะยังไม่มีหลักฐานการศึกษาชัดเจน หัตถการควรทำโดยผู้ชำนาญ ร่วมกับวิสัญญีแพทย์ภายใต้ general anesthesia

การศึกษาในผู้ป่วย asthma มี randomized controlled trial ที่สำคัญ 3 การศึกษา ได้แก่ Asthma Intervention Research (AIR), Research in Severe Asthma (RISA) และ Asthma Intervention Research 2 (AIR2) ทั้ง 3 การศึกษา แม้จะมี selection criteria แตกต่างกัน แต่ทั้งหมดทำในผู้ป่วย severe asthma ที่มี exacerbations



รูปที่ 1. เครื่อง bronchial thermoplasty



รูปที่ 2. Worksheet ของ bronchial thermoplasty



รูปที่ 3. Bronchial thermoplasty ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นการทำครั้งแรกในประเทศไทย

บอย เช่น ไม่สามารถหยุด long-acting beta 2 agonist ได้ (AIR) หรือมีอาการมากกว่า 8 วันในสองสัปดาห์ (RISA) เป็นต้น ทุกการศึกษาพบว่าสามารถลด exacerbations ลดการใช้ short acting beta 2 agonist มีอาการดีขึ้นจากการวัด asthma quality of life questionnaire (AQLQ) และยังลดการใช้ oral prednisolone (RISA) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(8,9,10)

การศึกษาที่ใหญ่ที่สุด คือ AIR2 trial เป็น randomized, double blinded, sham controlled ในผู้ป่วย severe asthma 288 ราย ที่มี asthma quality of life questionnaire (AQLQ) น้อยกว่า 6.5 มีอาการกำเริบอย่างน้อย 2 วันใน 4 สัปดาห์ ทุกคนมี airway hyperresponsiveness จากการทำ methacholine โดยมี PC20 น้อยกว่า 8 มก./มล. มีการ randomize ผู้ป่วยให้ได้รับ bronchial thermoplasmy 190 ราย และได้รับหัตถการหลอก 98 ราย (2: 1 randomization) โดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการกำเริบลดลงจาก 0.7 เป็น 0.48 exacerbation/subject/year ลดอัตราการหยุดงานจาก exacerbations จาก 3.9 วัน เป็น 1.3 วัน และมีอัตราเพิ่มของ AQLQ มากขึ้นที่ 12 เดือน⁽⁸⁾ และเมื่อมีการติดตาม 5 ปีหลังการรักษา พบว่าผลการรักษายังคงมีประสิทธิภาพโดยยังมี exacerbations ลดลง ตลอดห้าปี⁽¹¹⁾

สำหรับความปลอดภัยของ bronchial thermoplasmy นั้น มีการติดตามผู้ป่วย AIR2 ไปเป็นเวลา 5 ปีพบว่าผู้ป่วยไม่มี structural lung damage, bronchiectasis และไม่มีการลดลงของ FEV1 ตลอด 5 ปี⁽¹¹⁾

สรุป bronchial thermoplasmy เป็นการรักษาทางเลือกที่มีประสิทธิภาพ สำหรับผู้ป่วย severe asthma โดยสามารถลดอาการกำเริบ และมีความ

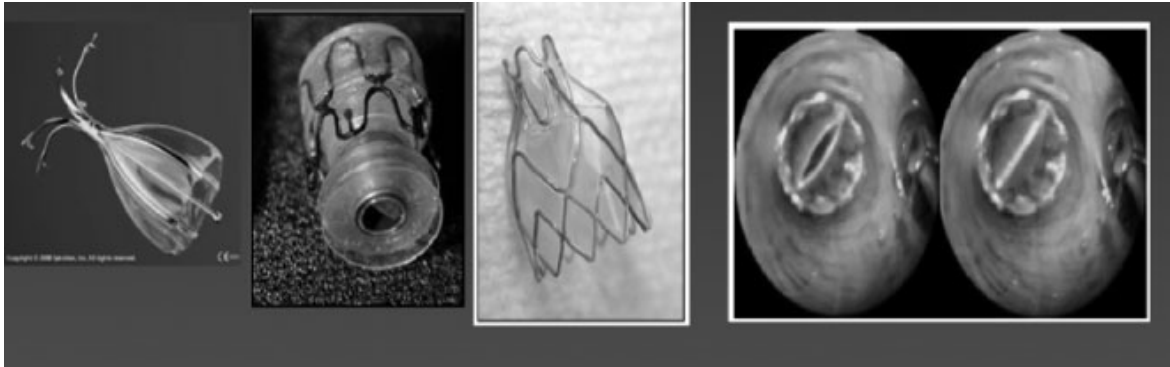
ปลอดภัยสูง

Endoscopic lung volume reduction for emphysema

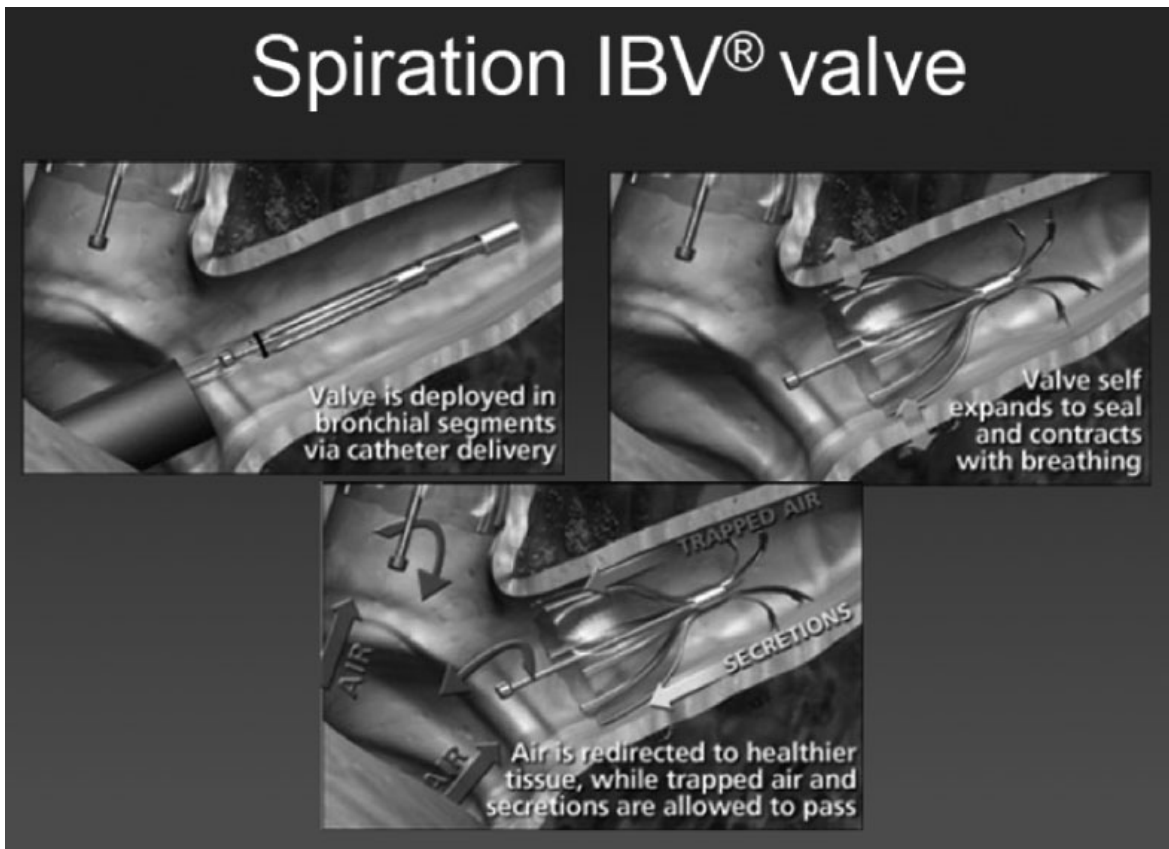
เป็นที่ทราบกันดีว่าในผู้ป่วยที่มี heterogeneous upper lobe emphysema การทำ lung volume reduction surgery ลด air trapping, correct elastic recoil จากการลด damage lung นอกจากนี้ยังทำให้มี restoration ของ respiratory muscle length ผลของ physiologic change นี้ ทำให้เพิ่ม exercise capacity, quality of life และ improve spirometry แต่การผ่าตัด lung volume reduction มีภาวะแทรกซ้อนได้สูง มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 5 reintubation ร้อยละ 21 โอกาสติดเชื้อร้อยละ 18 และร้อยละ 90 ของผู้ป่วยมี prolonged air leak 7 วันหลังผ่าตัด ดังนั้นจึงมีการศึกษาการทำ endoscopic lung volume reduction ซึ่งในปัจจุบัน ที่มีการศึกษามากที่สุด คือ endobronchial valve placement⁽¹²⁾

Endobronchial valve เป็น one-way valve โดยมีหลักการ block อากาศเข้าสู่ emphysematous lung และทำให้มีอากาศถ่ายเทออกจาก emphysematous lung สู่ main bronchus ผลของการใส่ valve คือ เกิด atelectasis ของปอดส่วนนั้น เพราะมีแต่ลมออกจาก alveoli แต่ไม่มีลมเข้า ทำให้เกิด volume reduction ของปอดส่วนนั้น เหมือนการทำ surgery ตัวอย่างของ endobronchial valve เช่น Zephyr และ Spiration (รูปที่ 4) โดยทั่วไปทำจาก nickel-titanium (nitinol) ที่มีลักษณะ self expandable และหุ้มด้วย silicone membrane ตัว valve จะอยู่ใน loader system และใส่ผ่าน flexible bronchoscopy โดยทั่วไปหัตถการใส่ endobronchial valve ต้องทำ

under general anesthesia และมักจะต้องใส่ 3-5 valves สำหรับ 1 lobe⁽¹²⁾



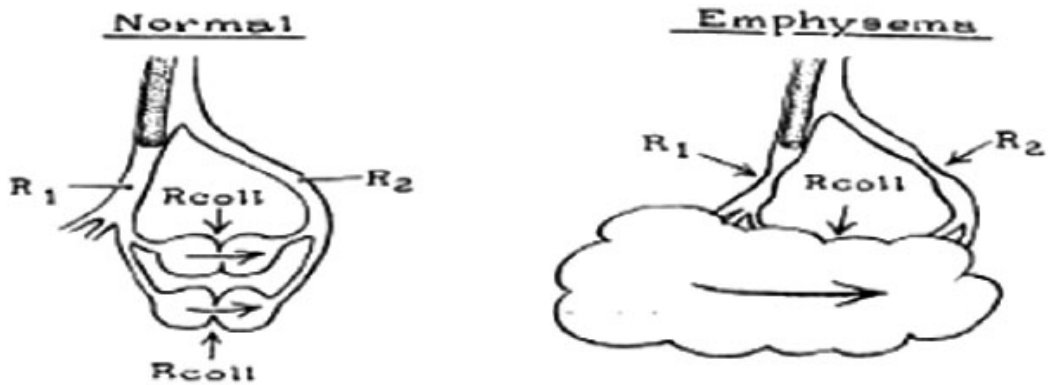
รูปที่ 4. Endobronchial valves แบบต่างๆ



รูปที่ 5. หลักการของ endobronchial valves

การใส่ valve แต่ละครั้ง จะต้องมีการตรวจดูก่อนว่า ผู้ป่วยมีลักษณะปอดที่เหมาะสมกับการใส่ valve หรือไม่ กล่าวคือ lobe ที่จะใส่ต้องไม่มี collateral ventilation มาจาก lobe อื่น ถ้าผู้ป่วยมี collateral ventilation การใส่ valve จะไม่สามารถทำให้เกิด atelectasis และ volume reduc-

tion ได้ เพราะจะมีลมจาก lobe อื่น ventilate ผ่าน collateral channel การตรวจ collateral ventilation สามารถทำได้จากการทำ thin cut computed tomogram (CT) และอ่านโดยผู้เชี่ยวชาญ หรือการวัด air flow ในระหว่างการทำ bronchoscopy¹²



รูปที่ 6. Collateral ventilation



รูปที่ 7. ภาพรังสีทรวงอกของผู้ป่วยหลังใส่ endobronchial valve พบว่ามี left upper lobe atelectasis (ซ้าย) ซึ่ง resolve ในภาพรังสีสองวันถัดมา

Spirometry		Ref	CI	Pre Meas	Pre % Ref	Post Meas	Post % Ref	Post % Chg
FVC	Liters	4.52	1.22	3.33	74	3.42	76	3
FEV1	Liters	3.33	0.90	0.85	26	0.85	25	-1
FEV1/FVC	%	73	13	26		25		
FEV3	Liters			1.58		1.58		0
FEF25-75%	L/sec	3.37	1.84	0.23	7	0.23	7	1
PEF	L/sec	8.42	3.87	2.44	29	2.16	26	-11
FET100%	Sec			19.50		20.06		3
MVV	L/min	144	48					
f	BPM							

รูปที่ 8. Spirometry ของผู้ป่วยก่อนใส่ endobronchial valve

Spirometry		Ref	CI	Pre Meas	Pre % Ref	Post Meas	Post % Ref
FVC	Liters	4.52	1.22			3.89	86
FEV1	Liters	3.33	0.90			1.10	33
FEV1/FVC	%	73	13			28	
FEF25-75%	L/sec	3.37	1.84			0.34	10
PEF	L/sec	8.42	3.87			2.48	29
FET100%	Sec					16.26	
MVV	L/min	144	48				
f	BPM						

รูปที่ 9. Spirometry ของผู้ป่วยหลังใส่ endobronchial valve พบว่า FEV1 เพิ่มขึ้น 250 มล.

การศึกษาสำคัญของ endobronchial valves ได้แก่ Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema เป็นการศึกษามีผู้ป่วย emphysema 221 ราย ที่มี FEV1 ร้อยละ 15-45 predicted TLC มากกว่า ร้อยละ 100 predicted RV มากกว่า ร้อยละ 150 predicted และมี heterogenous emphysema จาก CT scan โดยมีผู้ป่วยได้รับ endobronchial valves 220 ราย เทียบกับการรักษาปกติ 101 ราย วัตถุประสงค์ คือ วัดการเพิ่มของ FEV1 และ 6-minute walk dis-

tance ที่ 6 เดือน ผลการรักษาพบว่าที่ 6 เดือน กลุ่มที่ได้รับ endobronchial valves มีค่า FEV1 เพิ่มขึ้นร้อยละ 4.3 เทียบกับ ลดลงร้อยละ 2.5 ในกลุ่มการรักษาปกติ (P=0.005) ส่วน 6 minute walk distance นั้น เพิ่มขึ้น 9.3 เมตร ในกลุ่มที่ได้รับ endobronchial valves เมื่อเทียบกับลดลง 10.7 เมตร ในกลุ่มการรักษาปกติ (P=0.02) สำหรับ subgroup analysis พบว่ากลุ่มที่ได้ประโยชน์มากที่สุด คือ กลุ่มที่มี high heterogeneity ของ emphysema และมี complete fissure จาก CT ซึ่งแสดงว่า มี

collateral ventilation น้อยหรือไม่มีเลย⁽¹³⁾

จากการศึกษานี้ นำมาสู่อีกการศึกษาหนึ่ง คือ Endobronchial Valves for Emphysema without Collateral Ventilation การศึกษานี้ศึกษาผู้ป่วย severe emphysema 68 ราย โดย randomize ด้รับการใส่ endobronchial valves 34 ราย เทียบกับการรักษาปกติ 34 ราย โดยมีการวัดผลการเปลี่ยนแปลง FEV1, 6-minute walk distance ที่ 6 เดือน จากการศึกษานี้พบว่า มีค่า FEV1 ที่เพิ่มขึ้น 416 มล. (ร้อยละ 18) ในกลุ่มใส่ endobronchial valves เมื่อเทียบกับ 69 มล. (ร้อยละ 4) ในกลุ่มการรักษาปกติ (P <0.001) นอกจากนี้ ค่า 6 minute walk distance เพิ่มขึ้น 60 เมตร (ร้อยละ 19) ในกลุ่ม endobronchial valve เมื่อเทียบกับลดลง 14 เมตร (ร้อยละ 3.6) ในกลุ่มการรักษาปกติ (P <0.001) ผู้ป่วยกลุ่มที่ใส่ endobronchial valve ยังมีอาการดีขึ้นโดยมีค่า SGRQ ลดลง 14.7 เมื่อเทียบกับกลุ่มการรักษาปกติ (P <0.001)⁽¹⁴⁾

สำหรับผลข้างเคียงของการรักษาพบว่า ในกลุ่มใส่ endobronchial valve พบ pneumothorax

6 ราย (ร้อยละ 18 P=0.02) ซึ่งรักษาด้วยการใส่ intercostal drainage (ICD) มี 2 รายต้อง remove valve ชั่วคราว และ 1 รายต้อง remove valve ถาวร ส่วนอัตราการเสียชีวิตและ COPD exacerbation ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน⁽¹⁴⁾

แม้ว่าการใส่ endobronchial valve จะมีโอกาสเกิด pneumothorax ร้อยละ 18 แต่เมื่อเทียบกับการผ่าตัด lung volume reduction ซึ่งเป็น major surgery ที่มีอัตราเสียชีวิตร้อยละ 5 และมี pneumothorax ร้อยละ 100 นับว่า endobronchial valve มีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่ามาก นอกจากนี้ ในกลุ่มที่ใส่ endobronchial valve ยังมี FEV1 ที่สูงขึ้นมากถึงร้อยละ 18 ซึ่งเมื่อเทียบกับค่า FEV1 หลังการใช้ยาพ่นในผู้ป่วย COPD ในการศึกษาต่างๆ จะเห็นว่าการใส่ endobronchial valve มีประสิทธิภาพดีมาก^(15,16,17,18,19)

สรุป การใส่ endobronchial valve ในผู้ป่วย emphysema ที่ไม่มี collateral ventilation แม้จะมีความเสี่ยงของ pneumothorax บ้างแต่เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพดีมาก

เอกสารอ้างอิง

1. J.F. Beamis, H.D. Becker, S. Cavaliere, H. Colt, J.P. Diaz-Jimenez, J.F. Dumon, E. Edell, K.L. Kovitz, H.N. Macha, A.C. Mehta, M. Marel, M. Noppen, J. Strausz, T.G. Sutedja. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. Eur Respir J 2002;19:356-73.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma: full report at <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf> (2007).
3. Shore S PhD. Airway smooth muscle in asthma - not just more on the same. N Engl J Med 2004;351:531-2.
4. Cox PG, Miller J, Mitzner W, Leff AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. Eur Respir J 2004;24:659-63.
5. Danek C, Lombard C, Dungworth D, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. J Appl Physiol 2004;97:1946-53.

6. Cox G, Miller JD, McWilliams A, FitzGerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty? for a sthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:965-9.
7. US FDA http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080032a.pdf
8. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
9. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;176:1185-91.
10. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, AIR Trial Study Group, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: asthma intervention research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.
11. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G, AIR2 Trial Study Group. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107(1): 65-70.
12. A. Ernst and F.J.F. Herth (eds.), *Principles and Practice of Interventional Pulmonology*, 535 DOI 10.1007/978-1-4614-4292-9_52, " Springer Science+Business Media New York 2013.
13. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, VENT Study Research Group, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363(13):1233-44.
14. Klooster K, Hacken N, Hartman J, Kerstjens H, Rikxoort E, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without Interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015;373(24):2325-35.
15. Donald P. Tashkin, M.D., Bartolome Celli, M.D., Stephen Senn, Ph.D., Deborah Burkhart, B.S.N., Steven Kesten, M.D., Shailendra Menjoge, Ph.D., and Marc Decramer, M.D., Ph.D., for the UPLIFT Study Investigators* *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Updated February 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf Accessed March 18, 2013.
17. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:698-702. Abstract
18. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al; TORCH Investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89. Abstract
19. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2) agonists for COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006829.

เมื่อนิสิตแพทย์เรียนข้างนอก

ธีระ วรรณรัตน์

สำนักงานวิจัยและพัฒนาเพื่อการปรับปรุงวิद्यุภาพสู่การปฏิบัติ
ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานการณ์ปัจจุบัน

แพทย์เป็นวิชาชีพเฉพาะที่ได้รับความไว้วางใจจากประชาชนให้ดูแลชีวิตและจิตใจ ยามที่พวกเขาเจ็บป่วย หรือไม่สามารถดำรงชีพได้ตามปกติด้วย ทุกข์ที่เกิดขึ้นนั้นมีรากเหง้ามาจากปัญหาตามมิติสุขภาวะที่เราได้เคยรับรู้กัน สอดคล้องกับคำจำกัดความขององค์การอนามัยโลก ไม่ว่าจะเกิดจากด้านกาย (physical) ใจ (mental) สังคม (social) หรือจิตวิญญาณ/ปัญญา (spiritual/intellectual) ทั้งนี้หากพิจารณาให้ดีจะพบว่ายากยิ่งนักที่โรงเรียนแพทย์จะผลิตบัณฑิตแพทย์ให้มีทักษะครบถ้วนสมบูรณ์ในระยะเวลา 6 ปีของหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิต โดยใช้ทรัพยากรการเรียนรู้ที่อยู่ในคณะแพทยศาสตร์และ/หรือโรงพยาบาลแต่เพียงอย่างเดียว

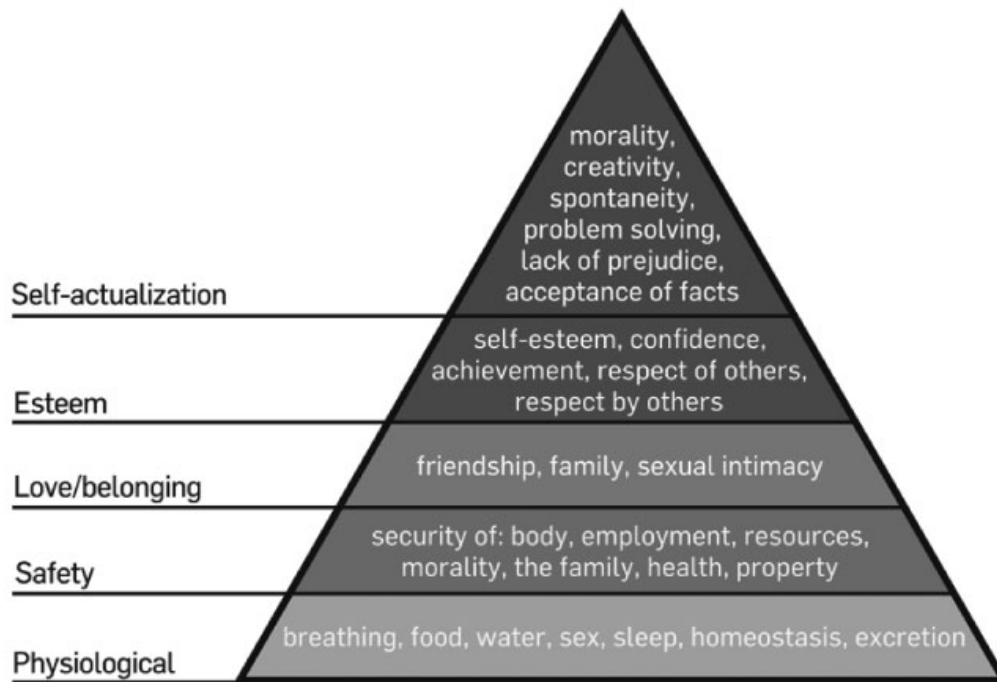
ศาสตร์และศิลป์ คือ องค์ประกอบสำคัญที่บัณฑิตแพทย์จำเป็นต้องมี เพื่อที่จะประสบความสำเร็จในการประกอบวิชาชีพ ผลการเรียนรู้ในระดับแพทยศาสตรบัณฑิตนั้นพอจะทำนายสมรรถนะการทำงานได้ แต่มีการพิสูจน์จากงานวิจัยชัดเจนแล้วว่า ความสามารถในการเข้าใจและจัดการปัญหาต่างๆ (coping skills) ที่เกิดขึ้นในชีวิตการทำงานนั้น คือ คุณสมบัติสำคัญที่เป็นตัวทำนายความสำเร็จในการดำรงชีวิตของแพทย์⁽¹⁾

ท่ามกลางกระแสการเปลี่ยนแปลงของโลกทั้งด้านการเมือง เศรษฐกิจ สังคม เทคโนโลยี สิ่งแวดล้อม และตัวบทกฎหมายต่างๆ วิชาชีพแพทย์ในประเทศไทยได้รับผลกระทบจากการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวดังจะเห็นได้จากการเปลี่ยนแปลงของค่านิยมในการเข้าเรียนมหาวิทยาลัย รวมถึงลักษณะเชิงประชากรของนักเรียนที่จบชั้นมัธยมปลาย ตลอดจนการวางแผนชีวิตการทำงาน และข่าวคราวเรื่องความขัดแย้งระหว่างแพทย์และประชาชนจนนำมาสู่การฟ้องร้องที่เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ทั้งในภาครัฐ และภาคเอกชน

ธีระ วรรณารัตน์ และภัทรวิทย์ วรรณารัตน์ ได้ทำการวิจัยในกลุ่มนักเรียนแพทย์ชั้นคลินิกปีที่ 5 ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551-2553 จำนวนรวมทั้งสิ้น 568 ราย โดยให้ทำการวิเคราะห์หัตถ์ตนเองด้วยเทคนิค SWOT/TOWS matrix เพื่อมุ่งที่จะสำรวจสถานการณ์และให้สังเคราะห์มาตรการในการพัฒนาตนเองให้เป็นแพทย์ที่ดีในอนาคต ทั้งนี้ผลการวิจัยที่น่าสนใจพบว่า นิสิตแพทย์ได้ทำการประเมินตนเองแล้วสามารถจำแนกปัญหาเป็น 4 เรื่องหลัก ได้แก่ 1) ไม่อยากเป็นแพทย์ 2) รู้สึกว่าตนเองมีทักษะและความรู้ไม่เพียงพอที่จะจบเป็นแพทย์ 3) ไม่ต้องการที่จะออกไปทำงานในชนบทหรือในชุมชน 4) วางแผนที่จะศึกษาต่อในสาขาที่ภาระงานน้อย รายได้ดี ความเสี่ยงที่จะถูกฟ้องร้องต่ำ โดยที่สถิติของลักษณะปัญหาที่พบนั้นมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ อย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะอย่างยิ่งอัตราการไม่อยากเป็นแพทย์เพิ่ม

ขึ้นจากร้อยละ 7 ในปี พ.ศ. 2551 เป็นร้อยละ 12.56 ในปี พ.ศ. 2553 ในขณะที่ความไม่ยากที่จะไปทำงานในชนบทหรือในชุมชนเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 25 ในปี พ.ศ. 2551 เป็นร้อยละ 29.65 สาเหตุสำคัญที่ได้รับการวิเคราะห์ที่โดยนักเรียนแพทย์ที่ระบุปัญหาต่างๆ ดังกล่าวนั้นมาจากทั้งปัจจัยเชิงบุคคล สภาพแวดล้อมทั้งที่บ้านและที่โรงเรียนแพทย์ รวมถึงบริบทในสังคม⁽²⁾ จึงทำให้ต้องวางแผนที่จะจัดการชีวิตในอนาคตโดยมุ่งหวังที่จะเติมเต็มความต้องการพื้นฐานของตนเอง อันสอดคล้องกับลำดับความต้องการจำเป็นในชีวิตของมนุษย์ที่นำเสนอโดย Maslow (รูปที่ 1) ทั้งนี้จากการพูดคุยเจาะลึกพบว่า เรื่องของการยอมรับนับถือ และการค้นพบตัวตนนั้นยังเป็นลำดับความสำคัญที่น้อยสำหรับนักเรียนแพทย์

ปัญหาดังกล่าวข้างต้นจึงเป็นเรื่องท้าทายสำหรับทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้องในระบบการผลิตแพทย์ของประเทศ



รูปที่ 1. Maslow's hierarchy of needs

เนื่องจากกระทบทั้งต่อเรื่องปริมาณความต้องการแพทย์ในระบบ รวมถึงเรื่องคุณภาพของแพทย์ในการประกอบวิชาชีพเพื่อดูแลประชาชน

ทักษะจำเป็นในการดำรงชีวิตและประกอบวิชาชีพในอนาคต

สมาคมโรงพยาบาลแห่งประเทศไทยได้ทำการวิจัยเชิงสำรวจ และเวทีระดมสมองร่วมกับหน่วยงานด้านการแพทย์ทุกภาคส่วนในประเทศสหรัฐอเมริกา และได้คาดการณ์ว่า หลังจากเข้าสู่ศตวรรษที่ 21 เป็นต้นไป แพทย์จะเผชิญความท้าทายในระบบสุขภาพอย่างมาก โดยมีอย่างน้อย 3 เรื่องที่จะต้องมีการวางแผนเพื่อพัฒนาบุคลากรทางการแพทย์ให้มีทักษะความสามารถในการตอบสนองความต้องการของสังคมโลก⁽³⁾ ประกอบด้วย

1. การพัฒนาสร้างสรรค์ประสบการณ์การดูแลรักษา (improving care experience)
2. การพัฒนาสุขภาพของประชากรให้ได้ผลลัพธ์ที่ดี (improving health of the population)
3. การลดค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพต่อหัวประชากร (reducing per capita costs of healthcare)

เมื่อถามต่อว่าทักษะอะไรที่จำเป็นต้องมีบ้างตัวแทนจากทุกภาคส่วนในระบบสุขภาพของสหรัฐฯ ได้ระบุว่า นอกเหนือไปจากความรู้และทักษะเฉพาะที่บรรจุอยู่ในหลักสูตรพื้นฐานของการเรียนวิชาชีพแพทย์แล้ว ควรมีทักษะต่อไปนี้

- ✓ ภาวะผู้นำที่เหมาะสมต่อสถานการณ์
- ✓ หลักการคิดวิเคราะห์อย่างเป็นระบบ
- ✓ ความรู้ข้าม/หลากหลาย และทักษะการทำงานเป็นทีม
- ✓ ความเข้าใจ และเคารพต่อวิชาชีพอื่น
- ✓ หลักการจัดการสุขภาพประชากร
- ✓ การดูแลแบบประคับประคอง/การจัดการ

วาระสุดท้ายของชีวิต

- ✓ การบริหารจัดการทรัพยากร และเศรษฐศาสตร์ทางการแพทย์
- ✓ การสร้างและดำเนินนโยบายสุขภาพ
- ✓ การรู้จักแสดงบทบาทที่เหมาะสมกับสถานการณ์ ทั้งเป็นผู้นำและผู้ตาม
- ✓ การแสดงความเห็นอกเห็นใจ และเอาใจใส่ผู้อื่น
- ✓ การบริหารจัดการเวลา
- ✓ การจัดการความขัดแย้ง
- ✓ ความสามารถในการให้คำแนะนำผู้อื่นเพื่อปรับปรุงตนเอง
- ✓ การเข้าใจความแตกต่างหลากหลายของวัฒนธรรม และปัจจัยแวดล้อมของผู้อื่น
- ✓ การมีวุฒิภาวะทางอารมณ์

คำถามที่มีต่อมา คือ จะทำอย่างไรที่จะฝึกฝนให้บัณฑิตแพทย์มีทักษะต่างๆ ดังกล่าวอย่างครบถ้วนในเวลาที่มียู่ในหลักสูตรการเรียนการสอน ในที่ประชุมเวลานั้นไม่สามารถให้สูตรสำเร็จในการดำเนินการได้ แต่ได้ตีแผ่แนวทางหลักไว้ว่า ควรเป็นบทบาทหน้าที่ของทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง ตั้งแต่โรงพยาบาลที่ฝึกงาน โรงเรียนแพทย์ที่ดูแลการเรียนการสอนในหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิต ระบบสุขภาพที่ตัวแพทย์จะออกไปทำงาน ต่อเนื่องตลอดไปถึงระบบการศึกษาหลังปริญญา และระบบการศึกษาต่อเนื่อง โดยจำเป็นต้องใช้เวลาที่ยาวนาน และเรียงลำดับความสำคัญก่อนหลังตามบริบทที่เหมาะสม

สำหรับโรงเรียนแพทย์ที่ทำหน้าที่ผลิตบัณฑิตแพทย์นั้น มีภารกิจที่ควรทำ ได้แก่ การปรับปรุงหลักสูตรให้เรียนในกรอบน้อยลง เรียนรู้ภายนอกมากขึ้น ควบคู่ไปกับการปรับเกณฑ์การคัดกรองผู้ที่เข้ามาเรียนแพทย์โดยครอบคลุมเกณฑ์ด้านทัศนคติและทักษะที่จำเป็นต้องมีเป็นพื้นฐาน และการพัฒนาสิ่ง

แวดล้อมในการเรียนรู้ทักษะความสามารถต่างๆ ข้างต้น โดยไม่จำเป็นต้องจำกัดกรอบว่าต้องเรียนในโรงเรียนแพทย์ หรือสถานพยาบาลเป็นหลัก แต่ให้เน้นการผสมผสานระหว่างหลักสูตรที่ครอบคลุม คนที่เหมาะสม โครงสร้างพื้นฐานทั้งในและนอกสถานที่ และกระบวนการเรียนรู้อย่างสมดุล

โมเดลการสอนแบบจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นักเรียนแพทย์ที่เข้ามาเรียนในมหาวิทยาลัย ถือเป็นวัตถุดิบอันล้ำค่า ที่ได้รับการเคี่ยวกรำมาจากระดับโรงเรียนโดยเน้นความรู้ความเข้าใจซึ่งส่วนใหญ่อิงตามตำราเรียน นอกจากนี้ยังผ่านด่านอรหันต์ที่มีไว้สำหรับคัดกรอง โดยเน้นการใช้ชุดข้อสอบเป็นเครื่องมือหลักในการประทับตราว่า “รู้” และ “เข้าใจ” เนื้อหาในตำราเรียนมากเพียงพอที่จะมาเรียนแพทย์ได้

อย่างไรก็ดี เป็นที่ประจักษ์ชัดว่า การเรียนเป็นแพทย์นั้นต้องประกอบวิชาชีพอย่างใกล้ชิดกับ “ชีวิต จิตใจ ความรู้สึกนึกคิด” ของมนุษย์ โดยอยู่ในโลกที่มีข้อมูลข่าวสาร และความรู้ที่เปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว ไหลบ่ามาหาอย่างท่วมท้น ท่ามกลางความคาดหวังของสังคมที่สูงลิ่ว ภายใต้อัจฉกรรมเรื่องภาวะการณ์เจ็บป่วยของมนุษย์เกิดขึ้นได้จากทั้งภายในตัวมนุษย์ (intrinsic factors) และจากปัจจัยแวดล้อมทางสังคมที่มีผลต่อสุขภาพ (social determinants of health)

สาระข้างต้นนี้เอง เป็นที่มาของการปฏิรูประบบการเรียนรู้สำหรับนักเรียนแพทย์ที่จุฬาฯ ภายใต้อาจารย์ที่ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคมได้มีส่วนร่วมรับผิดชอบ ดังนี้

ก. เรียนรู้ชีวิตคน (นักเรียนแพทย์ชั้นปีที่ 1)

หลักการพื้นฐานของการเรียนรู้ชีวิตคน

หนังสือหรือตำราวิเศษใดๆ ก็ไม่สามารถทำให้นักเรียนแพทย์เข้าใจชีวิตคนได้นอกจากการเข้าไปคลุกคลีกับคนในสังคม

วิถีชีวิตคนไม่ว่าจะเพศ วัย หรือเศรษฐกิจใด ล้วนมีลักษณะการดำเนินชีวิต 7 ด้านหลัก ได้แก่ การบริโภค การจับจ่ายใช้สอยสินค้า/บริการ/คมนาคม การพักผ่อน/อยู่อาศัย การนอนหลับ/พักผ่อนหย่อนใจ การสื่อสาร การทำงาน และการเรียนรู้⁽⁴⁻⁵⁾

แนวทางการเรียนรู้ชีวิตคน

การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับเรื่องของคน/กลุ่มคนที่ต้องการไปเรียนรู้

การสังเกตทั้งแบบมีส่วนร่วม และไม่มีส่วนร่วม

การซักถาม/พูดคุย/สัมภาษณ์

การบันทึกภาพ/ภาพเคลื่อนไหว

รูปแบบการเรียนรู้ชีวิตคน

แบ่งกลุ่มนักเรียนแพทย์ให้ไปเรียนรู้ชีวิตคนอาชีพต่างๆ ในสังคมนอกเวลาเรียน โดยกำหนดให้นำเสนอวิถีชีวิตของคนอาชีพต่างๆ พร้อมวิเคราะห์ปัจจัยต่างๆ ทั้งตัวบุคคลและปัจจัยแวดล้อมภายนอกที่มีผลต่อสถานะสุขภาพของคนอาชีพนั้นๆ ในรูปแบบของหนังสือสั้นความยาว 7-10 นาที (รูปที่ 2)

แนวทางการแลกเปลี่ยนเรียนรู้

ผ่านเพจเฟซบุ๊กหนังสือสั้นสุขภาพ และชั่วโมงแลกเปลี่ยนเรียนรู้พร้อมสรุปในห้องเรียนตอนท้าย



รูปที่ 2. หนังสือสั้นวิถีชีวิตชาวประมง

ของรายวิชา

ผลผลิตและผลลัพธ์

สื่อสาธารณะในรูปแบบของหนังสือเกี่ยวกับวิถีชีวิตของคนอาชีพต่างๆ กว่า 120 เรื่องตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 เป็นต้นมา (รูปที่ 2 และ 3)

ยอดการรับชมโดยนักเรียนแพทย์ และ สาธารณชนรวมกว่า 500,000 ครั้ง

ผลประเมินการเรียนรู้จากนักเรียนแพทย์ดีกว่าการบรรยายอย่างมีนัยสำคัญ

การใช้เป็นเครื่องมือประเมินศักยภาพ/ทักษะของนักเรียนแพทย์โดยตรงและโดยอ้อมจากผลผลิตที่เกิดขึ้น

คำขอบคุณและคำชมจากสาธารณะและนักวิชาการสาขาต่างๆ สำหรับผลผลิตที่เป็นประโยชน์ในการสร้างความรู้ความเข้าใจในชีวิตประชากรอาชีพต่างๆ

ผลงานวิชาการตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

ข. เข้าใจโลก...เข้าใจโรค (นักเรียนแพทย์ชั้นปีที่ 2)

หลักการพื้นฐานในการทำความเข้าใจโลก

ปัญหาทางสุขภาพของมนุษย์เกิดจากตัวบุคคลเพียงร้อยละ 20 ในขณะที่เกิดจากปัจจัยแวดล้อมทางสังคมที่มีผลต่อสุขภาพถึงร้อยละ 80

การหมั่นฝึกฝนการสังเกต ใส่ใจ บริบทแวดล้อมทางสังคมรอบตัวที่เกี่ยวข้องกับวิถีชีวิตคนทั้ง 7 ด้าน และวิเคราะห์หาความสัมพันธ์เชิงบวกและลบของปัจจัยเหล่านั้นต่อสุขภาพจะช่วยให้แพทย์ดูแลประชาชนได้ครบถ้วนสมบูรณ์ตั้งแต่การส่งเสริมสุขภาพ ควบคุมป้องกันโรค ดูแลรักษา และฟื้นฟูสุขภาพ รวมทั้งสามารถเอื้อให้เกิดคำแนะนำประชาชนในการดูแลตนเองที่เป็นไปได้และสอดคล้องกับวิถีชีวิต

แนวทางการเรียนรู้เพื่อเข้าใจโลก

สำรวจพื้นที่ใกล้ตัว/ที่คุ้นเคยในชีวิตประจำวัน



รูปที่ 3. หนังสือวิถีชีวิตนักบิน

วิเคราะห์ผลการสำรวจ และสังเคราะห์แนวทางในการใช้ประโยชน์ หรือลดทอนผลกระทบเชิงลบต่อสุขภาพจากปัจจัยแวดล้อมทางสังคมต่างๆ

รูปแบบการเรียนรู้

สอนความรู้พื้นฐานด้านเวชศาสตร์ป้องกัน นิเวศวิทยา ที่เชื่อมโยงกับปัญหาสุขภาพที่พบบ่อย

สอนความรู้พื้นฐานด้านระบาดวิทยา และชีวสถิติ เพื่อเป็นเครื่องมือในการวางแผน ออกแบบ เครื่องมือเก็บข้อมูล และช่วยในการวิเคราะห์

จัดเตรียมพื้นที่ใกล้ตัวและคุ้นเคยสำหรับนักเรียนแพทย์เพื่อเป็นแหล่งเรียนรู้

แบ่งกลุ่มนักเรียนแพทย์เพื่อลงพื้นที่สำรวจนอกเวลา หรือตามอัธยาศัย

จัดเตรียมช่องทางการสื่อสารระหว่างผู้สอนและผู้เรียน เพื่อปรึกษาปัญหา และติดตามความคืบหน้า

แนวทางการแลกเปลี่ยนเรียนรู้

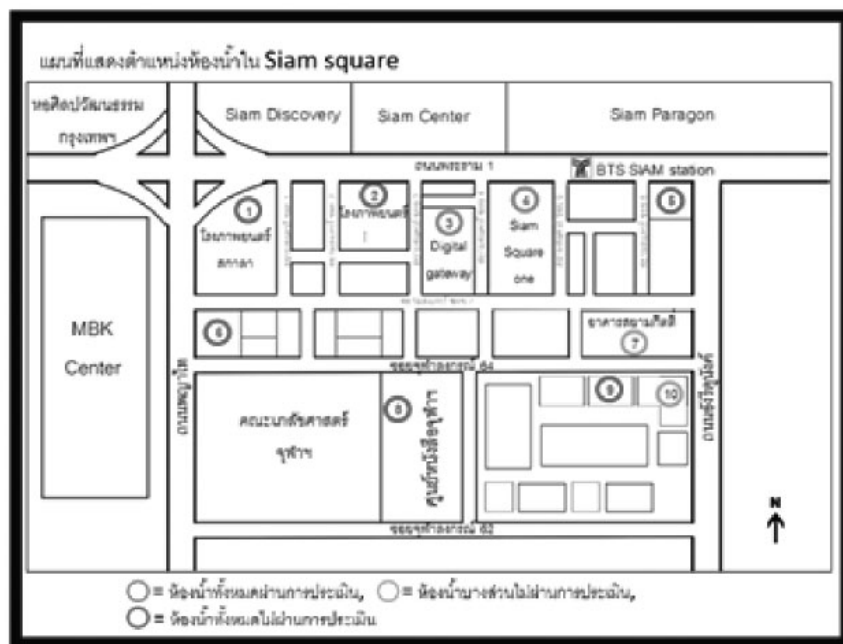
นำเสนอผลงานของแต่ละกลุ่มในห้องรวม และเชิญคณาจารย์ผู้เชี่ยวชาญมาให้คำแนะนำ และชี้ให้เห็นถึงการนำไปใช้ประโยชน์

นำส่งผลงานที่น่าสนใจและสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้ให้หน่วยงานในพื้นที่

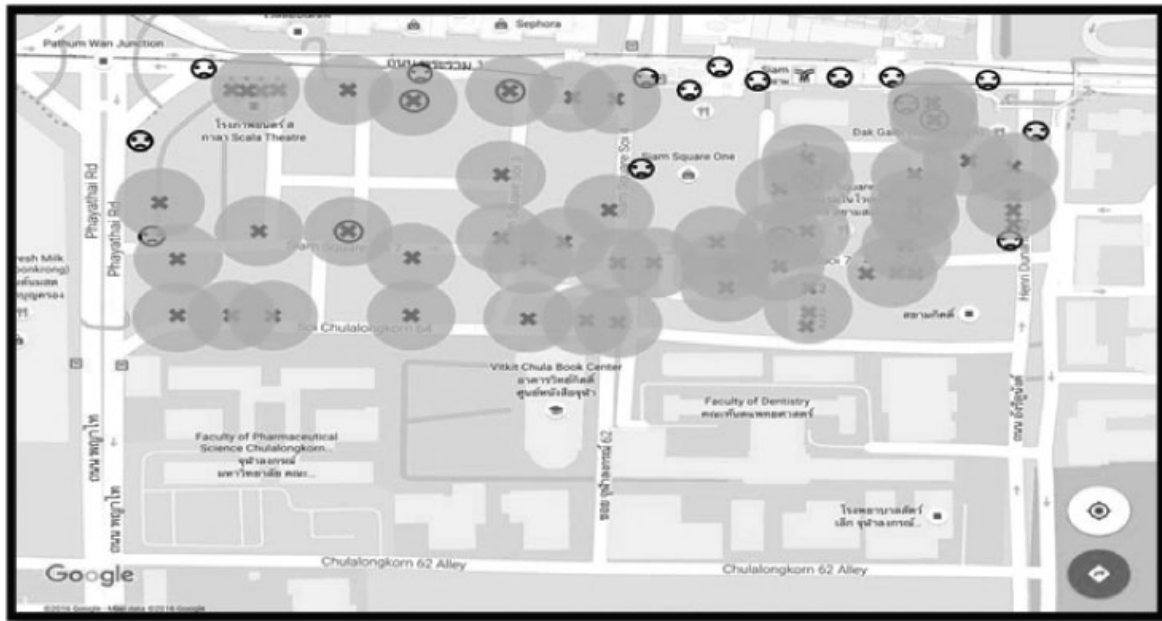
ผลผลิตและผลลัพธ์

ผลการสำรวจปัจจัยแวดล้อมทางสังคมที่มีผลต่อสุขภาพประชากรในพื้นที่สยามสแควร์ จำนวน 16 เรื่อง ซึ่งสามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้ (รูปที่ 4 และ 5)

ผลประเมินความพึงพอใจของนักเรียนแพทย์ในระดับดีมาก และความคิดเห็นของนักเรียนแพทย์ที่รับรู้ถึงประโยชน์จากการเรียนรู้ ความเชื่อมโยงระหว่างความรู้พื้นฐานด้านเวชศาสตร์ป้องกัน ระบาดวิทยาและชีวสถิติกับสุขภาพ ควบคู่กับความสนุกในการดำเนินการ



รูปที่ 4. แผนที่ห้องน้ำสาธารณะในสยามสแควร์



รูปที่ 5. พื้นที่ที่มีถึงระยะให้บริการในระยะห่างไม่เกิน 25 ม.

ค. ทุกซ์ สมุทัย นิโรธ มรรค (นักเรียนแพทย์ชั้นปีที่ 3)

หลักการพื้นฐาน

โรคภัยไข้เจ็บของมนุษย์ล้วนมาจากเหตุทั้งที่ควบคุมได้ และคุมไม่ได้ นอกจากนี้การเจ็บป่วยจากโรคต่างๆ ล้วนอยู่ในลักษณะที่รักษาให้หายขาดได้และไม่ได้เช่นกัน การเข้าใจถึงความทุกข์ของผู้ป่วย และสืบหารากเหง้าของความทุกข์นั้น จนนำไปสู่การคิด พัฒนา หรือหาหนทางดับทุกข์ และ/หรือบรรเทาทุกข์ตามสมควร จึงเป็นหลักการที่แพทย์พึงกระทำ

การดูแลผู้ป่วยด้วยความเข้าใจในชีวิต และประยุกต์ใช้ความรู้ที่มีอย่างเหมาะสม เพื่อดูแลเขาหรือเธอตั้งแต่ในโรงพยาบาลไปจนถึงที่บ้าน ครอบคลุมทั้งการส่งเสริมสุขภาพ ควบคุมป้องกัน รักษาพยาบาล และฟื้นฟูสภาพ ย่อมเป็นคุณสมบัติของแพทย์ที่พึงปรารถนาของสังคม

แนวทางการเรียนรู้ชีวิตผู้ป่วย

การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับเรื่องของคน/กลุ่มคนที่ต้องการไปเรียนรู้อ

การสังเกตทั้งแบบมีส่วนร่วม และไม่มีส่วนร่วม

การซักถาม/พูดคุย/สัมภาษณ์

การบันทึกภาพ/ภาพเคลื่อนไหว (หากได้รับอนุญาต)

รูปแบบการเรียนรู้

แบ่งกลุ่มนักเรียนแพทย์ให้ไปศึกษาวิถีชีวิตผู้ป่วยที่เป็นโรคต่างๆ ตามที่แต่ละกลุ่มสนใจ โดยครอบคลุมทั้งชีวิตในโรงพยาบาล ที่บ้าน หรือในสังคม

มอบหมายให้นำเสนอวิถีชีวิตของผู้ป่วยโรคนั้นๆ พร้อมแนวทางในการส่งเสริม ป้องกัน รักษา และฟื้นฟูสภาพ เพื่อให้เกิดคุณภาพชีวิตที่ดีตามสมควร ในรูปแบบสื่อสำหรับสาธารณะที่ถนัด อาทิเช่น การ์ตูนภาพเคลื่อนไหว หนังสั้น ฯลฯ ระยะเวลา

กลุ่มละไม่เกิน 10 นาที

จัดเตรียมสื่อการเรียนรู้ และชั่วโมงบรรยาย จากผู้เชี่ยวชาญในการพัฒนาสื่อสาธารณะ

แนวทางการแลกเปลี่ยนเรียนรู้

ผ่านเพจเฟซบุ๊กหนึ่งสันสุขภาพ และชั่วโมง นำเสนอผลงาน เพื่อแลกเปลี่ยนเรียนรู้พร้อมสรุปใน ห้องเรียนตอนท้ายของรายวิชาโดยคณาจารย์ และ ตัวแทนผู้ป่วยหรือภาคประชาสังคม

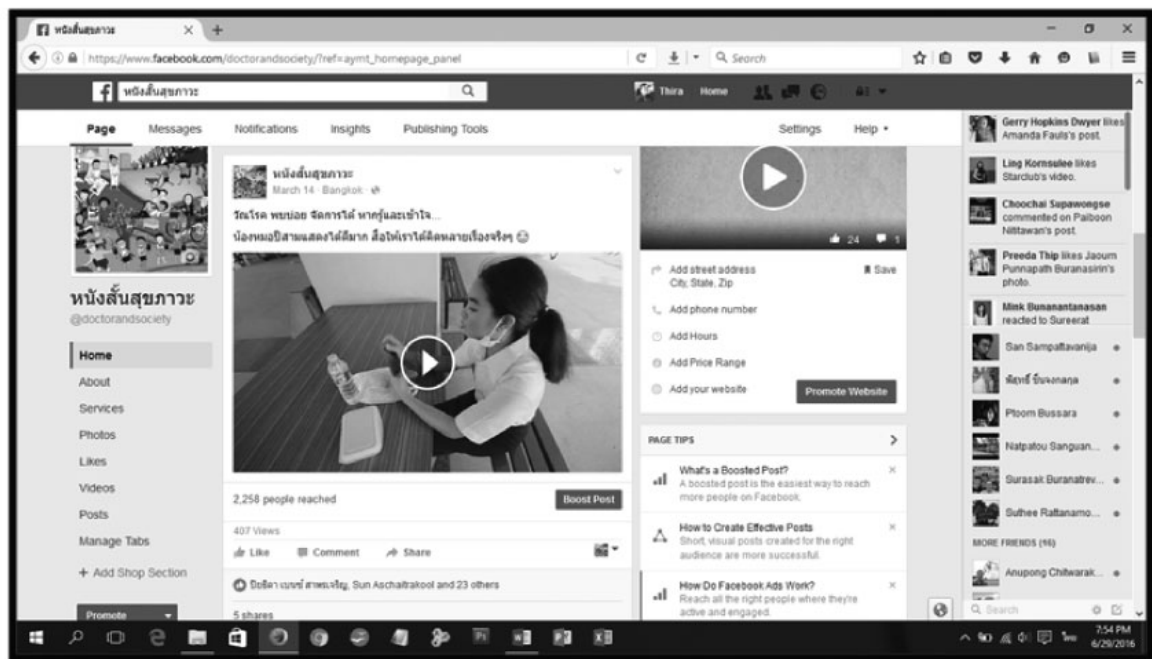
ผลผลิตและผลลัพธ์

สื่อสาธารณะจำนวนกว่า 60 เรื่องที่สามารถ นำไปเผยแพร่ให้ความรู้ความเข้าใจแก่สาธารณชน (รูปที่ 6 และ 7)

ผลประเมินความเข้าใจถึงประโยชน์ของ กิจกรรมที่เชื่อมโยงระหว่างชั้นปรีคลินิกและชั้นคลินิก และแนวทางการดูแลผู้ป่วยตั้งแต่การส่งเสริมสุขภาพ ควบคุมป้องกันโรค รักษา และฟื้นฟูสุขภาพ

สรุป

โมเดลการสอนนักเรียนแพทย์ของจุฬาฯ ทั้ง 3 รูปแบบนั้นถูกออกแบบให้เหมาะสมกับนักเรียน แพทย์แต่ละชั้นปี โดยเน้นการเรียนรู้แบบกิจกรรม กลุ่มนอกสถานที่ บูพื้นฐานให้รู้จักการทำงานเป็นทีม จัดการความขัดแย้งที่อาจเกิดขึ้นระหว่างดำเนินการ สร้างความท้าทายในลักษณะของผลผลิตที่ต้องอาศัย การเรียนรู้เพิ่มเติมจากแหล่งเรียนรู้และวิทยากร ทั้งที่จัดเตรียมไว้ให้ และที่สามารถหาได้เองตาม อีชยาศัย กำหนดกรอบเวลาและเงื่อนไขที่เป็นไปได้ ง่ายและไม่ยากจนเกินไป เน้นการเรียนรู้ชีวิตคน และสิ่งต่างๆ รอบตัวที่นักเรียนแพทย์มักไม่เคย สังเกตหรือไม่ได้สนใจรายละเอียดและความเชื่อมโยงต่อเรื่องสุขภาพมาก่อน รวมถึงพัฒนาบรรยากาศ การเรียนรู้ที่ประยุกต์ใช้หลักสมดุลระหว่างการสร้าง แรงบันดาลใจ การแข่งขันระหว่างกลุ่ม และรางวัล



รูปที่ 6. วิถีชีวิตผู้ป่วยวันโรค



รูปที่ 7. วิถีชีวิตผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว

ในรูปแบบต่างๆ เช่น คำชมเชย การชี้ให้เห็นถึงคุณค่าที่เกิดขึ้นจากผลงาน และการยอมรับของสาธารณะต่อผลงานของคนที่ได้เผยแพร่ผ่านทางเครือข่ายสังคม ฯลฯ เหนืออื่นใด การจัดการเรียนการสอนของโรงเรียนแพทย์ให้นักเรียนแพทย์ในสังคมยุคปัจจุบันและในอนาคตนั้น ควรได้รับการปฏิรูปให้เกิดคุณลักษณะอันพึงประสงค์ 3 ประการ

คือ 1) เป็นรูปแบบที่สามารถพัฒนาทักษะของผู้เรียนให้เป็นที่พึงประสงค์ของสังคม 2) เป็นรูปแบบที่เอื้อต่อการมีส่วนร่วมของทุกสาขาวิชาชีพ รวมถึงภาคประชาสังคม และ 3) เป็นรูปแบบการเรียนรู้ที่ก่อให้เกิดผลผลิตที่สามารถนำไปใช้ประโยชน์ต่อสังคมได้

เอกสารอ้างอิง

1. Tartas M et al. Psychological factors determining success in a medical career: a 10-year longitudinal study. *Med Teach* 2011;33(3):e163-72.
2. Woratanarat T and Woratanarat P. Assessment of prospective physician characteristics by SWOT analysis. *Malays J Med Sci* 2012;19(1):60-64.
3. Combes JR et al. Physician competencies for a 21st century health care system. *J Grad Med Educ* 2012;4(3): 401-5.
4. อีระ วรธนาร์ตัน, กัทรวินัย วรธนาร์ตัน และคณะ. คู่มือสร้างเสริมสุขภาพแนวใหม่ เล่ม 1 และเล่ม 2. กรุงเทพฯ: บริษัท จรัลสนิทวงศ์การพิมพ์ จำกัด, 2555.
5. กัทรวินัย วรธนาร์ตัน และ อีระ วรธนาร์ตัน. วิถีชีวิตกับโรค. ใน: กัทรวินัย วรธนาร์ตัน และคณะ. วิถีชีวิตกับโรคกระดูกและข้อ. กรุงเทพฯ: บริษัท จรัลสนิทวงศ์การพิมพ์ จำกัด, 2557: 1-7.

อาการตาแดง

ปรัชญา จันนิสุนทร์

พ่ายจักษุวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

อาการตาแดง คือ ลักษณะที่เกิดจากหลอดเลือดบริเวณเยื่อตามีการขยายตัว หรือมีเลือดออกใต้เยื่อตา ทำให้เห็นบริเวณตาขาวหรือเยื่อตาเป็นสีแดง อาการตาแดงเป็นอาการแสดง (sign) ที่พบได้บ่อยโดยในทางจักษุวิทยาเป็นอาการแสดงที่ไม่มีความจำเพาะ สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ อย่างเช่น ต้อลม เยื่อตาอักเสบจากตาแห้งที่ไม่อันตราย ไปจนถึงการอักเสบติดเชื้อในลูกตาที่รุนแรงจนทำให้สูญเสียการมองเห็นได้ ซึ่งไม่สามารถกล่าวถึงได้หมดในที่นี้ อย่างไรก็ตามสาเหตุที่พบได้บ่อยของตาแดงที่ควรทราบ แบ่งตามตำแหน่งของพยาธิสภาพ ได้แก่

ตาแดงที่เกิดจากเยื่อตา

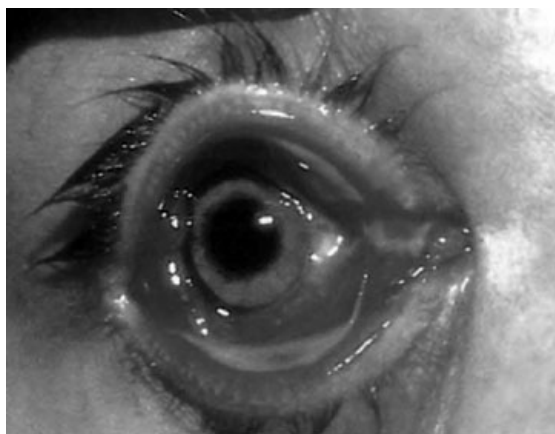
เยื่อตาอักเสบ (conjunctivitis) สามารถเกิดได้จากการติดเชื้อ ไรณภูมิแพ้ คอนแทคเลนส์ ต้อลมหรือการระคายเคืองจากมลภาวะแวดล้อม เช่น แสงยูวี ฝุ่นละออง หรือควัน เป็นต้น

1. เยื่อตาอักเสบจากไวรัส จะมีลักษณะตาแดงเฉียบพลัน มีขี้ตาขาวใสหรือเป็นน้ำ มีการระคายเคืองตา เจ็บตาเล็กน้อย การมองเห็นเป็นปกติ ในบางรายที่มีการอักเสบมากอาจพบมีเยื่อตาบวม เลือดออกใต้เยื่อตา ต่อม้ำเหลืองโต หรือมีเยื่อหนอง (membrane) มาเกาะที่เยื่อตาได้ ผู้ป่วยอาจมีอาการเจ็บป่วยจากไวรัสที่อื่นร่วมด้วย เช่น เป็นไข้ เจ็บคอ เป็นหวัด น้ำมูกไหล ในการติดเชื้อ Adenovirus อาการตาแดงมักเป็นอยู่ประมาณ 7-10 วัน ซึ่งเป็นช่วงที่มีการแพร่เชื้อและสามารถติดต่อสู่ผู้อื่นได้ โรคตาแดงที่เกิดจากเชื้อไวรัส

มักจะหายได้เอง การรักษาทำโดยประคบประครอง และรักษาตามอาการ เช่น ประคบเย็น หยอดน้ำตาเทียมเพื่อลดความระคายเคือง การลอกเยื่อหอง (membrane) ยาปฏิชีวนะควรพิจารณาให้เมื่อมีลักษณะของการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนเท่านั้น เช่น มีขี้ตาสีเหลืองเขียวเป็นปริมาณมาก

สำหรับการติดเชื้อ Adenovirus serotype 8, 18 หรือ 37 จะทำให้เกิดโรคตาแดงที่เรียกว่า epidemic keratoconjunctivitis (EKC) ซึ่งจะทำให้เกิดการอักเสบของกระจกตา (punctate superficial keratitis) ตามหลังจากที่มีเยื่อบุตาอักเสบแดง ผู้ป่วยจะมีอาการตามัวลง สู้แสงไม่ได้ ระคายเคืองตา ซึ่งหากการมองเห็นลดลงมากอาจจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยการหยอดยาสเตียรอยด์ (รูปที่ 1 และ 2)

2. เยื่อบุตาอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย จะมีลักษณะตาแดงฉียบพลันร่วมกับมีขี้ตาสีเหลืองหรือสีเขียวขุ่น ขี้ตาอาจมีได้ตั้งแต่ปริมาณน้อยไปจนถึงปริมาณมาก อย่างเช่น เยื่อบุตาอักเสบจากเชื้อหองใน ในรายที่เป็นไม่มาสามารถหายได้เอง อย่างไรก็ตามในรายที่อาการรุนแรง ควรได้ยาปฏิชีวนะแบบ



รูปที่ 1. Epidemic keratoconjunctivitis (EKC) ที่มีลักษณะตาแดงและมีเยื่อหอง (membrane)

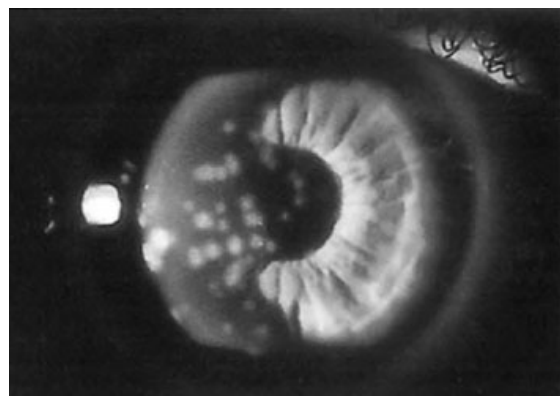
(เอกสารอ้างอิง: Basic and Clinical Science Course Section VIII, The American Academy of Ophthalmology 2014-2015)

หยอด หรือการรับประทานยาปฏิชีวนะเพื่อให้หายเร็วขึ้นและป้องกันภาวะแทรกซ้อน เช่น กระจกตาทะลุจากเชื้อหองใน ซึ่งเป็นเชื้อที่มีความรุนแรง

3. เยื่อบุตาอักเสบจากภูมิแพ้ จะมีลักษณะตาบวม ตาแดงไม่มาก เยื่อบุตาบวม (chemosis) มีขี้ตาที่มีลักษณะเป็นมูกใส ที่ยึดได้ และมีอาการคัน ซึ่งเป็นลักษณะที่สำคัญที่สุด ผู้ป่วยที่เป็นเยื่อบุตาอักเสบจากภูมิแพ้อาจมีอาการภูมิแพ้ที่จุมกร่วมด้วยการรักษาทำโดยการหลีกเลี่ยงสิ่งที่กระตุ้นให้เกิดอาการแพ้ หยอดยาแก้แพ้ แก้คันตามอาการ หากมีอาการแพ้รุนแรง จำเป็นต้องได้ยาหยอดกลุ่มสเตียรอยด์เป็นช่วงสั้นๆ ส่วนในผู้ป่วยที่มีอาการภูมิแพ้กำเริบบ่อยครั้ง ควรได้รับยาหยอดป้องกันในระยะยาว เช่น ยากลุ่ม mast cell stabilizers เป็นต้น (รูปที่ 3)

4. เยื่อบุตาอักเสบจากคอนแทคเลนส์ ทำให้เกิดตาแดงได้ทั้งแบบฉียบพลันและแบบเรื้อรัง

เยื่อบุตาอักเสบจากคอนแทคเลนส์แบบฉียบพลัน เกิดจากที่ใส่คอนแทคเลนส์เป็นระยะเวลาต่อวันทีนานเกินไป ลืมถอด ทำให้มีการสะสม



รูปที่ 2. Epidemic keratoconjunctivitis (EKC) ที่มีกระจกตาอักเสบ

(เอกสารอ้างอิง: Basic and Clinical Science Course Section VIII, The American Academy of Ophthalmology 2014-2015)

ของของเสีย bacterial toxin หรือสิ่งสกปรกอยู่ใต้คอนแทคเลนส์ กระจกตาขาดออกซิเจน ทำให้เกิดอาการระคายเคือง เกิดเป็นเยื่อบุตาอักเสบรวมถึงอาจมีกระจกตาอักเสบเล็กน้อยร่วมด้วยได้ การวินิจฉัยภาวะนี้จำเป็นต้องได้รับการตรวจตาโดยจักษุแพทย์ เพื่อให้มั่นใจว่าเป็นเพียงเยื่อบุตาอักเสบจากคอนแทคเลนส์เท่านั้น ไม่ใช่การติดเชื้อที่กระจกตา ซึ่งมีการดำเนินโรคที่รุนแรงจนทำให้กระจกตาทะลุได้และต้องได้รับการรักษาอย่างทันที

เยื่อบุตาอักเสบจากคอนแทคเลนส์แบบเรื้อรัง (giant papillary conjunctivitis, GPC) เกิดจากปฏิกิริยาของร่างกายต่อคราบโปรตีนที่เกาะอยู่บนตัวคอนแทคเลนส์ หรือตัวคอนแทคเลนส์เอง มักพบในผู้ที่ใส่คอนแทคเลนส์มาเป็นระยะเวลาเกิน 3-5 ปีขึ้นไป (ขึ้นกับการดูแลทำความสะอาดคอนแทคเลนส์ ในรายที่ไม่ดูแลทำความสะอาดเลนส์จะทำให้เกิดภาวะนี้เร็ว) โดยเฉพาะรายที่ใส่คอนแทคเลนส์ชนิดนิ่มรายเดือนหรือรายปี เนื่องจากจะมีสารต่างๆ หรือคราบโปรตีนสะสมเยอะในตัวเลนส์ กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ ผู้ป่วยจะมีอาการตาแดงเรื้อรัง



รูปที่ 3. เยื่อบุตาอักเสบจากภูมิแพ้ แสดงเยื่อบุตาบวมแดง (chemosis)

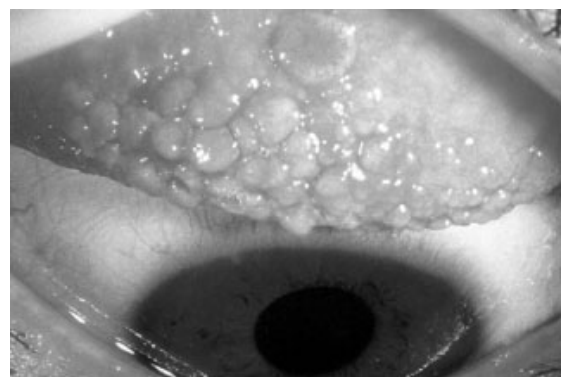
(เอกสารอ้างอิง: <http://bccarpenter.blogspot.com>)

รู้สึกฝืดเคืองในตา ระคายเคืองตาไม่สบายตาเวลาใส่คอนแทคเลนส์ มีความรู้สึกเหมือนคอนแทคเลนส์จะหลุด หรือคอนแทคเลนส์หลุดออกมาได้เอง ตรวจตาจะพบว่าเยื่อบุตาอักเสบแดงและมีลักษณะบวมขึ้นเป็นตุ่มๆ โดยเฉพาะบริเวณเปลือกตาบน การรักษาภาวะนี้ควรหยุดใส่คอนแทคเลนส์ หรือเปลี่ยนมาใช้เป็นคอนแทคเลนส์รายวัน ร่วมกับหยอดยาแก้แพ้เป็นระยะเวลาสั้นจนกว่าตุ่มจะยุบลง (รูปที่ 4)

ตาแดงที่เกิดจากกระจกตา

ตาแดงเนื่องจากพยาธิสภาพที่กระจกตาสามารถเกิดได้จากการติดเชื้อ หรือการอักเสบจากภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune or connective tissue disease)

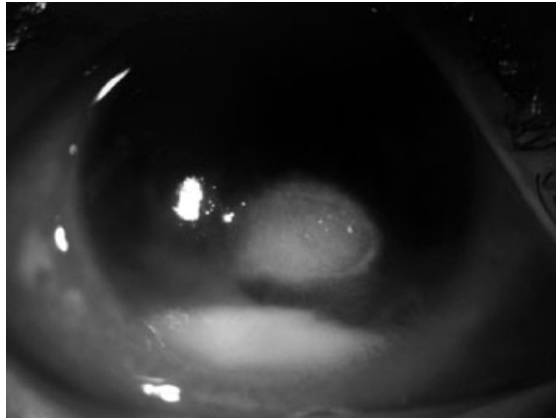
การติดเชื้อที่กระจกตา ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสแบคทีเรีย เชื้อรา และ *Acanthamoeba* มักพบในกลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยง เช่น ได้รับอุบัติเหตุบริเวณดวงตามีแผลที่กระจกตา เคยได้รับการผ่าตัดที่ตา ใส่คอนแทคเลนส์ หรือมีโรคของผิวหนังตาอยู่เดิมหรือภูมิคุ้มกัน



รูปที่ 4. เยื่อบุตาอักเสบจากคอนแทคเลนส์แบบเรื้อรัง ชนิด giant papillary conjunctivitis (GPC)

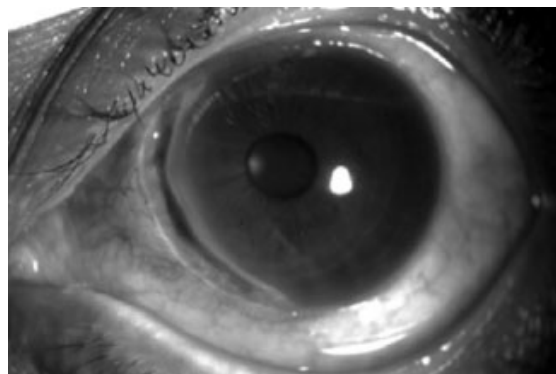
(เอกสารอ้างอิง: Basic and Clinical Science Course Section VIII, The American Academy of Ophthalmology 2006-2007)

บกพร่อง (เบาหวาน HIV) ผู้ป่วยโรคกระจกตาอักเสบ ติดเชื้อ จะมีอาการปวดตามาก ลูแสงไม่ได้ มีขี้ตา ตามัว อาจสังเกตเห็นฝ้าหรือจุดสีขาวบริเวณตาดำ (รูปที่ 5)



รูปที่ 5. แสดงกระจกตาติดเชื้อ มีลักษณะเป็นจุดสีขาวที่กระจกตา และมีหนองในช่องหน้าม่านตา

สำหรับกระจกตาอักเสบจากภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเองเป็นกลุ่มโรคที่มีหลายสาเหตุ โดยจะมีลักษณะของการอักเสบและ melting ของกระจกตาบริเวณ periphery (รูปที่ 6) ผู้ป่วยจะมีอาการตาแดง ตามัว ปวดตา ลูแสงไม่ได้ กระจกตาอักเสบในบางรายมี

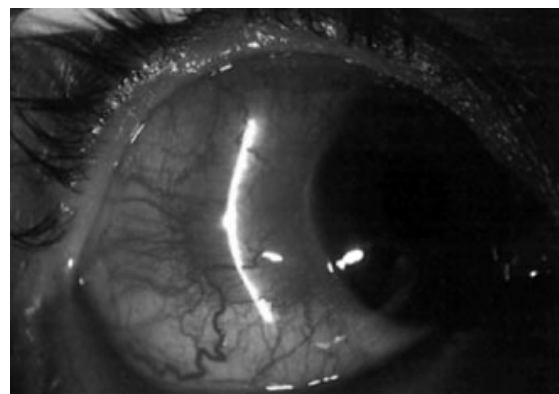


รูปที่ 6. กระจกตาอักเสบจากภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเองโดยจะมีลักษณะของการอักเสบและ melting ของกระจกตาบริเวณ periphery

การดำเนินโรคไม่รุนแรงแต่เรื้อรัง ผู้ป่วยอาจไม่มาพบแพทย์จนกระทั่งกระจกตาทะลุเห็นเป็นจุดสีน้ำตาลดำบริเวณกระจกตา ดังนั้นภาวะตาแดงที่เกิดจากกระจกตาอักเสบถือเป็นตาแดงที่อันตรายและทำให้สูญเสียการมองเห็นได้ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจด้วยจักษุแพทย์โดยเร็วที่สุด

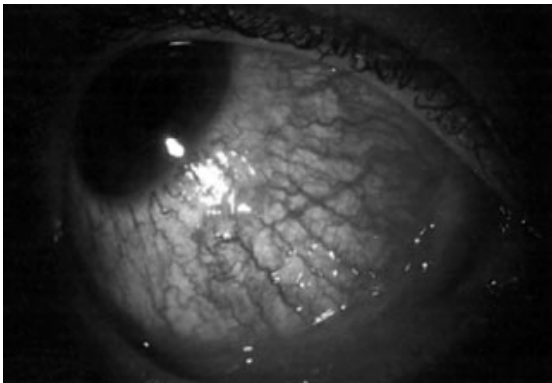
ตาแดงที่เกิดจากตาขาว (sclera)

ตาขาวอักเสบ (scleritis) เป็นการอักเสบของตาขาว (sclera) ซึ่งอยู่ใต้เยื่อบุตา ผู้ป่วยจะมีอาการปวดตา และตาขาววมแดงซึ่งอาจมีลักษณะบวมเฉพาะที่ เรียกว่า nodular scleritis (รูปที่ 7) ผู้ป่วยจะมีอาการตาแดง หรือบวมแดงทั่วๆ เรียกว่า diffuse scleritis (รูปที่ 8) ผู้ป่วยจะมีอาการตาแดง โดยส่วนใหญ่ตาขาวอักเสบ มักเกิดจากภูมิคุ้มกันต่อเนื้อเยื่อตนเอง (autoimmune or connective tissue disease) บางส่วนอาจเกิดจากการติดเชื้อโดยเฉพาะ ผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดที่ดวงตา เช่น การลอกต้อเนื้อร่วมกับการใช้ mitomicin C หรือ beta irradiation เป็นต้น



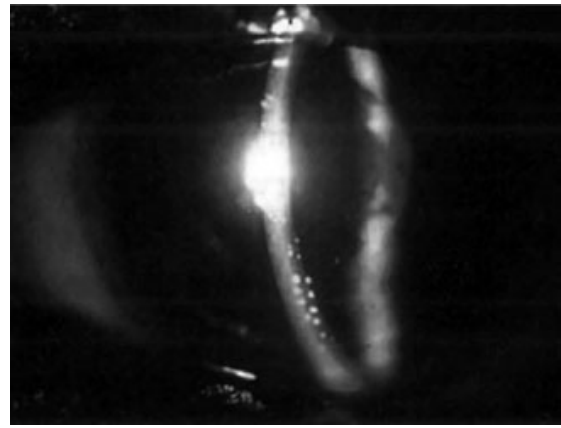
รูปที่ 7. Nodular scleritis

(เอกสารอ้างอิง: Basic and Clinical Science Course Section VIII, The American Academy of Ophthalmology 2014-2015)



รูปที่ 8. Diffuse scleritis

(เอกสารอ้างอิง: Basic and Clinical Science Course Section VIII, The American Academy of Ophthalmology 2014-2015)



รูปที่ 9. Keratic precipitates

(เอกสารอ้างอิง: Basic and Clinical Science Course Section IX, The American Academy of Ophthalmology 2014-2015)

ตาแดงที่เกิดจากเนื้อเยื่อชั้น uvea

เนื้อเยื่อชั้น uvea หรือที่เรียกว่า uveal tissue เป็นเนื้อเยื่อบนลูกตาที่มีหลอดเลือดเป็นปริมาณมาก ประกอบไปด้วยส่วนของม่านตา ciliary body และ choroid

การอักเสบในช่องหน้าม่านตา (anterior uveitis) เป็นการอักเสบของเนื้อเยื่อ uvea ส่วนที่เป็นม่านตา (iris) หรือ ciliary body ผู้ป่วยจะมีอาการตาแดง ปวดตา ลูแสงไม่ได้ แพ้แสง การมองเห็นอาจลดลงหรือเป็นปกติขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค การตรวจตาจะพบมีเซลล์ keratic precipitates (รูปที่ 9) หรืออาจมี fibrin exudate อยู่ในช่องหน้าม่านตา สาเหตุมีทั้งเกิดจากการติดเชื้อ เช่น Herpes family virus หรือการอักเสบ เช่น Behcet disease, HLA-B27 associated spondyloarthritis เป็นต้น หากโรคมีความรุนแรงหรือเป็นเรื้อรัง มักเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ต้อหิน ต้อกระจก และ จุดรับภาพบวม เป็นต้น

ส่วนผู้ป่วยที่เป็นการอักเสบในช่องลูกตาส่วนหลัง (posterior uveitis) ที่น้ำวุ้นตา จอประสาทตา

หรือ choroid เช่น โรค Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKHD), pars planitis หรือ ocular syphilis จะมีอาการตามัวคล้ายมีฝ้ามาบัง มีจุดดำลอยไปมา อาจมีอาการปวดตาหรือตาแดงได้ไม่มาก ยกเว้น ในน้ำวุ้นตาติดเชื้อ (endophthalmitis) จะมีอาการปวดตา ตามัว ตามวมแดง มีหนองในลูกตา ซึ่งถือเป็นภาวะที่มีความรุนแรงและสามารถทำให้สูญเสียการมองเห็นได้

ตาแดงที่เกิดจากหลอดเลือดที่เยื่อตา

เลือดออกใต้เยื่อตา (subconjunctival hemorrhage) เกิดจากหลอดเลือดฝอยบริเวณเยื่อตาแตก เป็นภาวะที่พบได้บ่อยมาก มักเกิดจากการ ไอ จาม เบ่ง หรือขยี้ตาแรงๆ ทำให้หลอดเลือดฝอยที่เปราะบางแตก ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง เป็น ต้อลม หรือมีเยื่อตาหย่อน (conjunctivochalasis) ก็อาจมีอาการเลือดออกใต้เยื่อตาเป็นๆหายๆ ได้เช่นกัน ผู้ป่วยจะมีอาการตาแดงมาก ตู๋นากลัว เห็นเป็นปื้นสีแดงขนาดใหญ่ และค่อยๆกลายเป็นสี เหลืองจนจางลงจนเป็นปกติใน 2 สัปดาห์

จะเห็นได้ว่าตาแดงนั้น เป็นเพียงอาการแสดง ที่มีสาเหตุได้มากมาย ตั้งแต่ไม่รุนแรงหายได้เองไปจนถึงโรคที่เป็นรุนแรงจนทำให้ตาบอดได้ ซึ่งในโรคกลุ่มนี้ ผู้ป่วยมักจะมีอาการเจ็บปวดตา ผู้แสงไม่ได้ มีการมองเห็นที่ลดลง เห็นจุดสีขาวเลยเห็น

หนองบริเวณลูกตา อาการเหล่านี้ถือเป็นอาการสำคัญ (red flag signs) ที่จะต้องพบจักษุแพทย์โดยเร็ว เพื่อให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องและให้การรักษาอย่างทันท่วงที

Approach to diplopia

วรวลัยษ์ หงส์เลิศนภากุล, สุภณัฐ อภิณณาวสีสุข

พ่ายจักษุวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ภาพซ้อน (diplopia) เป็นภาวะที่ผู้ป่วยมองเห็นภาพเดียวเป็นสองภาพ เช่น มองเห็นหน้าคนหนึ่งคนเป็นสองคน หรือในผู้ป่วยบางรายให้ประวัติว่ามองเห็นภาพไม่ชัด ซึ่งเป็นอาการนำที่พบได้บ่อยในคลินิกจักษุกรรมการสืบค้นหาสาเหตุของโรคมีความสำคัญ เนื่องจากภาวะนี้สามารถเป็นอาการนำของโรคที่เกิดได้จากหลายสาเหตุ ทั้งโรคที่ไม่ร้ายแรงและโรคที่มีความรุนแรงมาก เช่น เนื้องอกในสมอง ซึ่งต้องได้รับการรักษาอย่างทันที่

การซักประวัติเพื่อหาสาเหตุของภาพซ้อนมีคำถามสำคัญ 5 ข้อ ที่จำเป็นต้องหาคำตอบ⁽¹⁻³⁾ ได้แก่

1. ผู้ป่วยมีภาวะภาพซ้อนจริงหรือไม่

ในผู้ป่วยบางรายอาจมาพบแพทย์ด้วยอาการภาพซ้อน แต่จากการซักประวัติเพิ่มเติมพบว่าไม่ได้เห็นภาพเดียวเป็น 2 ภาพ แต่ภาพมีลักษณะเบลอและไม่ชัด อย่างหลังนี้ไม่ใช่ภาพซ้อนจริงซึ่งต้องได้รับการสืบค้นหาสาเหตุของอาการมองเห็นไม่ชัดต่อไป

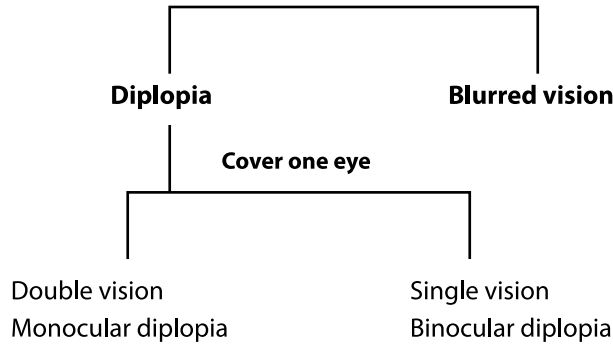
2. ภาพซ้อนที่เกิดขึ้นเป็นตอนใช้ตาทั้งสองข้างในการมองพร้อมกัน (binocular diplopia) หรือเกิดขึ้นในตาข้างเดียว (monocular diplopia)

การแยก 2 ภาวะนี้ทำได้โดย ให้ผู้ป่วยปิดตา 1 ข้าง ถ้าภาพซ้อนหายไป แสดงว่าเป็น binocular diplopia ถ้าภาพซ้อนยังคงอยู่ แสดงว่าเป็น monocular diplopia (รูปที่ 1)

3. ภาพซ้อนที่เห็นมีลักษณะและระยะห่างเท่าๆกันเมื่อมองไปในทิศทางต่างๆ (comitant) หรือเป็นมากขึ้นเมื่อมองไปในทิศใดทิศหนึ่ง (incomitant)

4. ภาพซ้อนเป็นแนวซ้ายขวา (horizontal) บนล่าง (vertical) หรือแนวเฉียง (oblique)

Double vision



รูปที่ 1. แสดงการแยกภาวะ monocular และ binocular diplopia

5. ภาพซ้อนเกิดขึ้นตลอดเวลา (constant) เป็นๆหายๆ (intermittent) หรือเป็นมาเล็กน้อยต่างกัน ในแต่ละช่วงเวลา (variable)

การซักประวัติที่สำคัญเหล่านี้ได้อย่างถูกต้อง จะสามารถนำไปสู่การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องได้

เช่น ภาวะพังพืดที่จูดรับภาพชัดของจอตา (epiretinal membrane)

Cerebral diplopia (polyopia) เป็นการมองเห็นภาพซ้อนที่เกิดจากสมองส่วนนอก ซึ่งพบน้อยมาก

ภาพซ้อนที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ตาข้างเดียวในการมอง (monocular diplopia)^(1,2)

ภาพซ้อนชนิดนี้เมื่อปิดตาข้างใดข้างหนึ่งแล้ว ภาพซ้อนยังคงอยู่ไม่หายไป บ่งบอกถึงรอยโรคที่อยู่ในตาข้างนั้น พบได้ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการภาพซ้อน⁽⁴⁾ สาเหตุที่พบบ่อยคือ refractive media ผิดปกติ ซึ่งได้แก่

ความผิดปกติของค่าสายตา (refractive error) เช่น ภาวะสายตาสั้น ยาว เอียงผิดปกติที่ไม่ได้รับการแก้ไข หรือใส่แว่นไม่ตรงกับค่าสายตาของผู้ป่วย

ความผิดปกติของกระจกตา เช่น ตาแห้ง ผิวงกระจกตาขรุขระ กระจกตาโป่งผิดปกติ (keratoconus)

ภาวะเลนส์แก้วตาขุ่น (cataract)

การอักเสบในลูกตา (uveitis)

ความผิดปกติของจอประสาทตา (retina)

ภาพซ้อนที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ตา 2 ข้างในการมอง (binocular diplopia)

ภาพซ้อนชนิดนี้ เมื่อปิดตา 1 ข้าง ภาพซ้อนจะหายไป พบได้ร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่มาด้วยภาพซ้อน⁽⁴⁾ สาเหตุเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีอาการตาเหล่หรือ ตาเข ทำให้แสงจากวัตถุอันเดียวกัน ไม่สามารถไปตกที่จูดรับภาพที่คู่กัน (normal retinal correspondance) ของตาทั้งสองข้างได้ ภาวะนี้ต้องเกิดขึ้นภายหลังจากระบบการมองภาพทั้ง 2 ตา (binocular vision) ได้พัฒนาสมบูรณ์แล้ว⁽⁵⁾ ในเด็กที่มีอาการตาเหล่จึงมักไม่พบว่ามีการภาพซ้อน สาเหตุพบได้ทั้งจากโรคทางกล้ามเนื้อตา และโรคทางระบบประสาท

โรคทางกล้ามเนื้อตาที่เป็นสาเหตุของ binocular diplopia⁽⁶⁻⁸⁾

ในบทนี้จะขอพูดถึงโรคทางกล้ามเนื้อตาที่พบได้

ตารางที่ 1. แสดงโรคต่างๆที่เป็นสาเหตุของอาการภาพซ้อน

ชนิดของตาเหล่	โรคทางกล้ามเนื้อตา	โรคทางจักษุประสาท
ตาเหล่เข้า	ก. Divergence insufficiency ข. Spasm of near synkinesis ค. Heavy eye syndrome ง. Accommodative esotropia จ. Cyclic esotropia	ก. Cranial nerve 6 palsy
ตาเหล่ออก	ก. Convergence insufficiency ข. Decompensated intermittent exotropia	ก. Cranial nerve 3 palsy ข. Internuclear ophthalmoplegia
ตาเหล่ขึ้นหรือลง	ก. Thyroid eye disease ข. Orbital fracture	ก. Cranial nerve 3, 4 palsy ข. Skew deviation
โรคที่มาด้วยตาเหล่ได้หลายแบบ	ก. Strabismus fixus ข. Thyroid eye disease ค. Orbital fracture	ก. Myasthenia gravis ข. Multiple cranial nerve palsy

บ่อยที่เป็นสาเหตุของอาการภาพซ้อน

1. โรคทางกล้ามเนื้อตาที่มาด้วยอาการตาเหล่เข้า divergence insufficiency

ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการภาพซ้อนเวลามองไกล เช่น ระหว่างขับรถหรือดูภาพยนตร์ โดยตรวจร่างกาย พบตาเหล่เข้าเวลามองไกล ตาตรงหรือตาเหล่เข้าเล็กน้อยเวลามองใกล้ แต่ภาพซ้อนเท่ากันเวลามองไปด้านข้างทั้ง 2 ด้าน ตรวจไม่พบความผิดปกติของการกลอกตา สาเหตุอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงตามอายุทำให้เนื้อเยื่อระหว่างกล้ามเนื้อตาต้านนอกหย่อน (lateral rectus-superior rectus band) แต่มีรายงานว่าสามารถพบเนื้องอกในสมองร่วมด้วยได้ การรักษาทำได้โดยให้ผู้ป่วยฝึกมองภาพที่ชัด ใส่แว่นปริซึม หรือผ่าตัดแก้ไขกล้ามเนื้อตา

Spasm of near reflex (accommodative spasm)

ในคนปกติเวลามองใกล้จะเกิดการตอบสนองอัตโนมัติ (near synkinesis reflex) 3 อย่าง ประกอบ

ด้วย 1) การเพ่ง (accommodation) 2) การเคลื่อนที่เข้าด้านในของตาทั้ง 2 ข้าง (convergence) และ 3) รูม่านตาหุบ (miosis) ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้มีการตอบสนองอัตโนมัติต่อการมองใกล้มากเกินไป ทำให้ผู้ป่วยมีตาเหล่เข้า และมีภาพซ้อนเกิดขึ้นทั้งเวลามองใกล้และไกล โดยภาพซ้อนจะเป็นเท่าๆกันเวลามองไปด้านข้างทั้ง 2 ด้าน (comitant) อาจเป็นๆหายๆ หรือเป็นตลอดเวลาได้ และมีภาวะสายตาสั้นเทียม (pseudomyopia) เกิดขึ้นเนื่องจากการเพ่ง สาเหตุของโรคส่วนใหญ่เกิดจากความกังวล หรือความเครียด มีรายงานว่าสามารถพบร่วมกับโรคเนื้องอกในสมองได้แต่น้อยมาก การรักษาทำได้โดยสังเกตอาการ ส่วนมากจะดีขึ้นเอง หรือให้ยาหยอดตาคลายการเพ่ง (cycloplegic agents) ร่วมกับการให้แว่นตามองใกล้

Heavy eye syndrome (esotropia-related with high myopia)

ภาวะนี้ผู้ป่วยจะมาด้วยภาพซ้อน และมีตาเหล่เข้า โดยพบในผู้ป่วยที่มีค่าสายตาสั้นมาก ซึ่งปกติคน

ที่มีสายตาสั้นจะมีขนาดของลูกตาวาวกว่าคนทั่วไป จึงทำให้ด้านหลังของลูกตาที่ยาวมากผิดปกตินี้ยื่นออกไปคั่นอยู่ระหว่างกล้ามเนื้อตาด้านบน (superior rectus) และด้านนอก (lateral rectus) กล้ามเนื้อตาด้านบนจึงถูกเบียดให้เคลื่อนมาอยู่ด้านในมากขึ้น จึงออกแรงดึงตาเข้าด้านในมากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีอาการตาเหล่เข้า นอกจากนี้กล้ามเนื้อตาด้านนอกก็โดนเบียดให้เคลื่อนลงด้านล่างมากขึ้น แรงในการดึงตาออกด้านนอกจึงน้อยลง และมีแรงให้การดึงตาลงมากขึ้น ซึ่งในผู้ป่วยบางรายนอกจากจะพบตาเหล่เข้าแล้วยังพบว่ามิตาเหล่ลงด้านล่างด้วย การตรวจร่างกายจะพบว่าผู้ป่วยไม่สามารถถลอกตาขึ้น (elevation) และถลอกตาออก (abduction) จนสุดได้ การรักษาทำได้โดยการผ่าตัดแก้ไขกล้ามเนื้อตา

Accommodative esotropia

โดยปกติ accommodative esotropia มักเกิดในเด็กอายุ 6 เดือน-7 ปี มีอาการตาเหล่เข้า ซึ่งปกติในเด็กจะไม่มีอาการภาพซ้อน เนื่องจากมีกระบวนการปรับตัวอย่างอื่นเพื่อกำจัดภาพซ้อนที่เกิดขึ้น แต่ในผู้ใหญ่จะเกิดภาพซ้อนได้ ลักษณะเฉพาะของโรค คือ ตรวจพบสายตาวาวมากกว่า 4 ไดออปเตอร์ขึ้นไป⁽⁶⁾ การที่ผู้ป่วยมีตาเหล่เข้า เนื่องจากผู้ป่วยมีสายตาวาวมาก เวลามองไกลและใกล้จะไม่ชัด ผู้ป่วยจึงต้องเพ่ง (accommodate) เพื่อให้ภาพชัด จึงเกิด convergence ตามมา (near synkinesis reflex) ทำให้ตาเหล่เข้า การรักษาทำได้โดยให้แว่นเลนส์นูนแก้ไขสายตาวาว เพื่อลดการเพ่ง ซึ่งจะให้อาการตาเหล่เข้า หรือภาพซ้อน ดีขึ้นได้

2. โรคทางกล้ามเนื้อตาที่มาจากอาการตาเหล่ ออก

Convergence insufficiency (convergence weakness exotropia)

โรคนี้อาจเกิดขึ้นในวัยรุ่น มาด้วยอาการปวดตา ตาเมว หรือมองเห็นภาพซ้อนเวลามองใกล้ เช่น อ่านหนังสือ ตรวจร่างกายพบตาเหล่ออก หรือตาตรงเวลามองใกล้ near point of convergence ใกล้ขึ้น และ near fusional convergence amplitude ลดลง การรักษาทำได้โดยฝึกกล้ามเนื้อตาในการมองใกล้ (convergence exercise) เช่น pencil push up หรือให้แว่นปริซึม

Decompensated intermittent exotropia

โดยปกติ intermittent exotropia มักเกิดในเด็ก จึงไม่มีอาการภาพซ้อน มีลักษณะตาเหล่ออกเป็นๆหายๆในช่วงแรก และส่วนใหญ่เมื่ออายุมากขึ้นอาการตาเหล่จะเป็นบ่อยขึ้น เนื่องจากความสามารถในการควบคุมดึงตาให้ตรงมีน้อยลง โรคนี้อาการตาเหล่เริ่มเป็นมากขึ้นตอนโตเป็นผู้ใหญ่แล้ว ผู้ป่วยอาจมีอาการภาพเบลอ หรือบางรายอาจมาด้วยอาการภาพซ้อนได้ การรักษาทำได้ทั้งการให้แว่นหรือแว่นปริซึม และการผ่าตัดแก้ไขกล้ามเนื้อตา

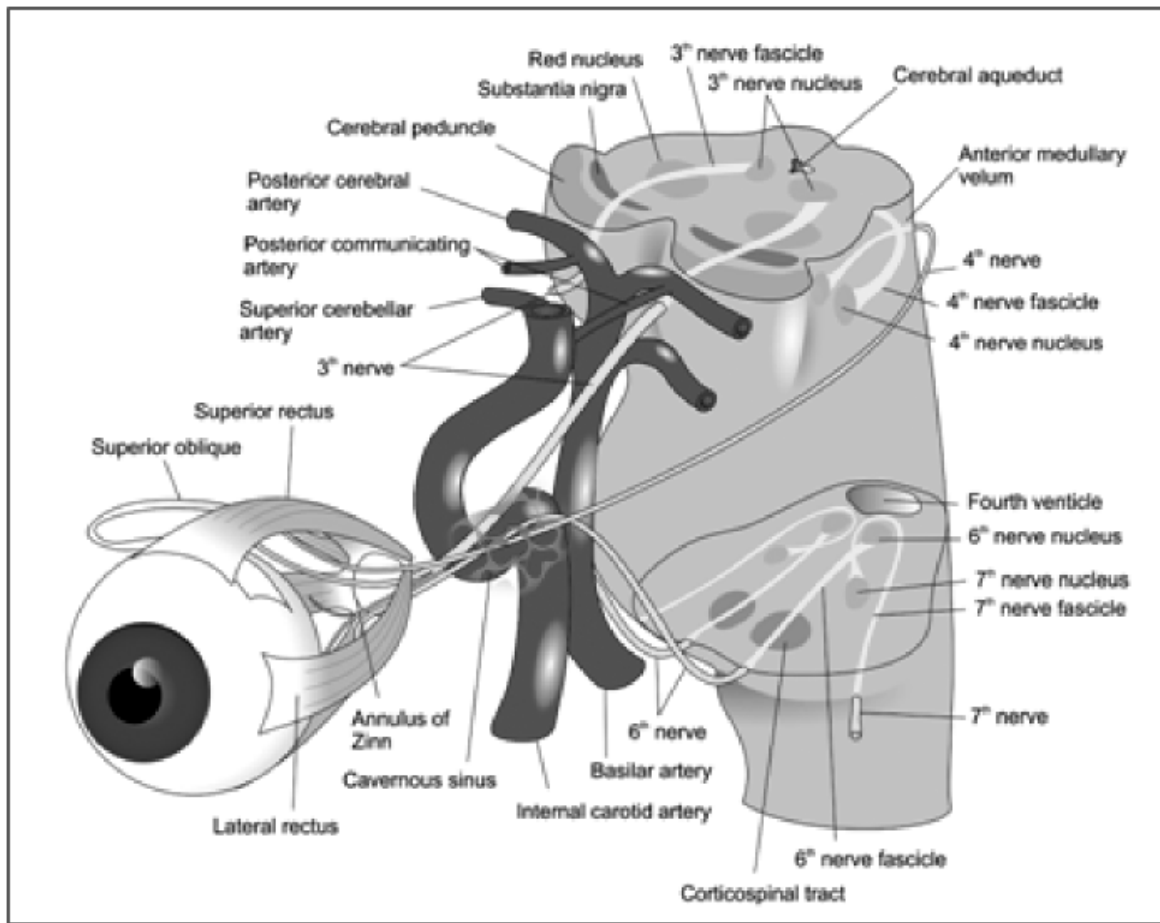
3. โรคทางกล้ามเนื้อตาที่มาจากอาการตาเหล่ขึ้นหรือลง

ที่พบบ่อย ได้แก่ thyroid eye disease ซึ่งจะมีกล่าวถึงในบทความเรื่องถัดไป

โรคทางระบบประสาทที่เป็นสาเหตุของ binocular diplopia

กล้ามเนื้อที่ใช้ในการถลอกตาถูกควบคุมโดยเส้นประสาทสมอง 3 คู่ ได้แก่ oculomotor nerve (third nerve), trochlear nerve (fourth nerve) และ abducens nerve (sixth nerve)

กายวิภาคศาสตร์ของเส้นประสาทสมองที่ใช้ควบคุมการถลอกตา (รูปที่ 2)



รูปที่ 2. แสดงกายวิภาคศาสตร์ของเส้นประสาทสมองที่ใช้ควบคุมการกลอกตา

Third nerve มี nucleus อยู่ที่ midbrain ระดับเดียวกับ superior colliculus และค่อนข้างไปทางด้านหลัง ติดกับ periaqueductal grey และ cerebral aqueduct ใน nucleus ประกอบด้วย subnuclei 5 คู่ ทำงานแยกกันควบคุมกล้ามเนื้อ medial rectus, inferior rectus, inferior oblique, pupillary sphincter ของตาข้างเดียวกัน และควบคุม superior rectus ของตาข้างตรงข้าม นอกจากนั้นยังมีอีกหนึ่ง subnucleus ซึ่งเป็น single nucleus ทำหน้าที่ควบคุมกล้ามเนื้อ levator palpebrae superioris ของตาทั้ง 2 ข้าง ดังนั้น

หากเกิดพยาธิสภาพที่ตำแหน่งนี้ ผู้ป่วยอาจมีอาการหนังตาตกทั้ง 2 ข้าง หรือกลอกตาข้างตรงข้ามขึ้นบนไม่ได้ (จากการสูญเสียการทำงานของ superior rectus ข้างตรงข้าม) subnuclei ทั้งหมดให้ axon รวมเป็นกลุ่ม fascicle (เรียกว่า fascicular part) เดินทางผ่านบริเวณต่างๆใน midbrain ได้แก่ red nucleus, substantia nigra และ corticospinal tract ในทิศทางจากด้านหลังไปด้านหน้า ทำให้เกิดความผิดปกติ เช่น อ่อนแรงครึ่งซีกหรือ tremor ร่วมด้วย third nerve ออกจาก mid-brain และเข้าสู่ subarachnoid space ในส่วน

interpeduncular fossa โดยลดระหว่าง posterior cerebral artery และ superior cerebellar artery ขนานกับ posterior communication artery (PComA) ซึ่งทอดตัวอยู่ด้าน dorsomedial ต่อเส้นประสาท ใกล้กับตำแหน่งของ pupillary fibers ใน third nerve หลอดเลือดโป่งพองของหลอดเลือดดังกล่าว (PComA aneurysm) อาจกดทับ pupillary fibers และทำให้รูม่านตาขยายจากการสูญเสียการทำงานของ pupillary sphincter ในทางกลับกันผู้ป่วยที่เส้นประสาทขาดเลือด กลุ่ม fibers ดังกล่าวมักไม่ได้รับผลกระทบจากการขาดเลือดและทำให้รูม่านตามีขนาดปกติ เมื่อผ่าน subarachnoid space เส้นประสาทจะเดินทางเข้าสู่ cavernous sinus และวางตัวอยู่ที่ผนัง ในส่วนนี้ third nerve แยกออกเป็น superior division (ควบคุม levator palpebrae superioris, superior rectus) และ inferior division (ควบคุม medial, inferior rectus, inferior oblique, pupillary sphincter) ที่บริเวณ cavernous sinus ส่วนหน้า division ทั้ง 2 เดินทางเข้าสู่ orbit โดยลดผ่านโพรงกระดูก superior orbital fissure และอยู่ภายใน annulus of Zinn ซึ่งเป็นวง tendon ที่เชื่อมระหว่าง rectus muscle ทั้ง 4

Fourth nerve ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อตาเพียงมัดเดียว คือ superior oblique มี nucleus อยู่ที่รอยต่อระหว่าง midbrain และ pons ระดับเดียวกับ inferior colliculus ค่อนไปทางด้านหลัง fourth nerve มีความแตกต่างจากเส้นประสาทสมองคู่อื่นๆ คือ มีส่วน fascicle ย้อนไปทางด้านหลังอ้อม cerebral aqueduct และข้ามไปยังด้านตรงข้ามที่บริเวณหลังต่อ aqueduct (หรือเรียกส่วนนี้ว่า anterior medullary velum) ก่อนที่จะออกจาก brain stem ทางด้านหลัง อ้อมมาทางด้าน

หน้า ลักษณะทางกายวิภาคนี้ ทำให้ fourth nerve บาดเจ็บจากการที่ศีรษะได้รับการกระทบกระเทือน ได้บ่อยกว่าเส้นประสาทสมองอื่นๆ fourth nerve เข้าสู่ cavernous sinus โดยเรียงตัวอยู่ที่ผนังของ cavernous sinus ใต้ต่อ third nerve ก่อนที่จะลดผ่าน superior orbital fissure เพื่อเข้าสู่ orbit ในตำแหน่งนี้ fourth nerve จะอยู่สูงกว่า third nerve และอยู่ด้านนอกของ annulus of Zinn

Sixth nerve มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อ lateral rectus มี nucleus อยู่ที่ brain stem ระดับ pons ทางด้านหลัง หน้าต่อ fourth ventricle กลุ่ม fascicle ของ sixth nerve เดินทางจากด้านหลังมาด้านหน้าโดยผ่าน corticospinal tract และเข้าสู่ subarachnoid space ทางด้านหน้า nucleus ของ sixth nerve มีลักษณะพิเศษคือ มีกลุ่ม axon ของ facial nerve (seventh nerve) ช้างเดียวกันโอบรอบ และอยู่ใกล้ชิดกับ medial longitudinal fasciculus (MLF) ซึ่งเป็นกลุ่ม axon ของ interneuron ที่เชื่อมระหว่าง abducens nucleus และ medial rectus subnucleus ของ oculomotor nucleus พยาธิสภาพของ sixth nerve ในบริเวณนี้จึงมักพบอาการไบน้าเป็นอัมพาตครึ่งซีก หรือมีอาการ gaze palsy จากพยาธิสภาพของ MLF ร่วมด้วย ในส่วน subarachnoid part เส้นประสาทที่ออกจาก brain stem จะทอดขึ้นไปตามสันกระดูก clivus และลดได้ petroclinoid ligament ก่อนที่จะเข้าสู่ cavernous sinus ผ่าน Dorello's canal ภายใน cavernous sinus เส้นประสาทส่วนนี้มีความแตกต่างจาก third และ fourth nerve คือ sixth nerve ไม่ได้วางตัวอยู่ติดผนัง หากแต่อยู่ภายใน cavernous sinus body ใกล้เคียงกับหลอดเลือดแดง internal carotid ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหลอดเลือด

เลือดแดง internal carotid ในบริเวณ cavernous sinus จะพบ sixth nerve palsy ได้มากกว่า third และ fourth nerve palsy หลังจากผ่าน cavernous sinus เส้นประสาทจะเดินทางเข้าสู่ orbit ผ่านทาง superior orbital fissure โดยวางตัวอยู่ภายใน annulus of Zinn เช่นเดียวกับ third nerve

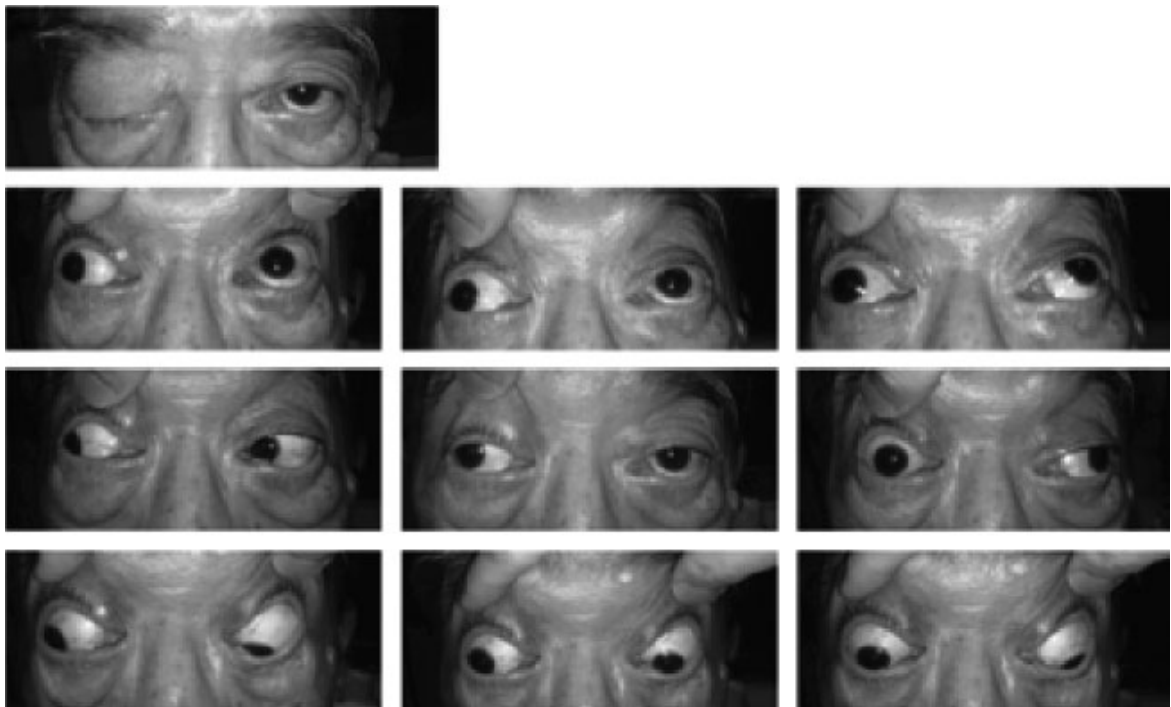
ลักษณะทางคลินิกและการดูแลผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเส้นประสาทที่ใช้ในการกลอกตา

Third nerve palsy

ผู้ป่วยที่มีรอยโรคของ third nerve จะมาพบแพทย์ด้วยอาการมองเห็นภาพซ้อนและ/หรือหนังตาดก ทั้งนี้ขึ้นกับตำแหน่งและชนิดของรอยโรค อาจแบ่งประเภทได้เป็นผู้ป่วยที่มีอัมพาตของเส้นประสาท

แบบสมบูรณ์ (complete third nerve palsy) และบางส่วน (partial third nerve palsy)

1. Complete third nerve palsy ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการแสดง คือ ไม่สามารถกลอกตาเข้าใน (adduction) ขึ้นบน (supraduction) ลงล่าง (infraduction) ทำให้เกิดภาวะตาเหล่อกนอกและลงล่าง (exotropia และ hypotropia) เนื่องจากกล้ามเนื้อ lateral rectus และ superior oblique ซึ่งมีหน้าที่กลอกตาออกนอกและลงล่าง ยังสามารถทำงานได้ตามปกติ ผู้ป่วยมักมีอาการหนังตาดก ร่วมกับ เนื่องจากการเสียการทำงานของ levator palpebrae superioris (รูปที่ 3) ผู้ป่วยที่มีหนังตาดกเล็กน้อยและหนังตาไม่ได้บดบังรูม่านตา จะมีอาการมองเห็นภาพซ้อน ในทางกลับกันผู้ป่วยที่มีหนังตาดกปิดสนิทจะไม่เห็นภาพซ้อน เพราะมองเห็น



รูปที่ 3. แสดงการกลอกตาที่ผิดปกติของผู้ป่วยภาวะ right complete third nerve palsy with pupillary involvement จะเห็นว่าผู้ป่วยมีหนังตาดก และตาขวาไม่สามารถกลอกตาทิศทางอื่นได้นอกจากกลอกตาออกนอก

ภาพจากตาเพียงข้างเดียว การ approach ผู้ป่วย complete third nerve palsy ให้เริ่มจากการพิจารณาว่า ผู้ป่วยมีรูม่านตาขยายผิดปกติ (mydriasis) และไม่ตอบสนองต่อแสงหรือไม่ ซึ่งอาการแสดงดังกล่าวเกิดจากการสูญเสียการทำงานของ pupillary sphincter ที่ควบคุมโดย third nerve หากผู้ป่วยมีรูม่านตาขยายผิดปกติร่วมด้วย (complete third nerve palsy with pupillary involvement) ให้ระลึกเสมอว่าผู้ป่วยอาจมี PComA aneurysm จนกว่าจะสามารถวินิจฉัยแยกโรคเป็นอย่างอื่นได้ เพราะภาวะนี้เป็นภาวะรีบด่วนที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาทันเวลา ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยการตรวจทางรังสีวิทยาของหลอดเลือดสมอง ได้แก่ computed tomogram angiogram (CTA) หรือ magnetic resonance angiogram (MRA) ในการตรวจหา PComA aneurysm นั้น CTA มีความไวสูงกว่า MRA แต่อย่างไรก็ตาม MRA ซึ่งทำร่วมกับการทำ MRI สามารถตรวจหารอยโรคอื่นๆของสมองได้ดีกว่า CT ในกรณีที่ไม่มีพบ aneurysm ใดๆก็ตาม หากผลการตรวจเป็นลบและลักษณะทางคลินิกเข้าได้กับ aneurysm แนะนำให้ทำ angiogram ซึ่งเป็น gold standard ของการวินิจฉัยภาวะดังกล่าว⁽⁹⁾ การเลือกใช้ CTA หรือ MRA ในกรณีที่รูม่านตาตอบสนองต่อแสงและมีขนาดปกติ (complete third nerve palsy with pupillary sparing) ให้ทำการตรวจหาโรคกลุ่ม microvasculopathy ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง ผู้ป่วยที่มีภาวะ complete third nerve palsy with pupillary sparing ส่วนมากมักมีสาเหตุจากโรคกลุ่มดังกล่าว และมักหายได้เองภายใน 3-6 เดือน อย่างไรก็ตามในกลุ่มผู้ป่วย complete third nerve palsy จาก PComA aneurysm

อาจตรวจไม่พบการขยายของรูม่านตาในช่วง 5-7 วันแรกได้⁽¹⁰⁾ ดังนั้นจึงควรติดตามผู้ป่วยที่ 1 สัปดาห์เพื่อเฝ้าระวังและตรวจหาความผิดปกติของรูม่านตาเสมอ

2. Partial/divisional third nerve palsy

ที่พบบ่อย ได้แก่ superior divisional palsy โดยผู้ป่วยจะมีหนังตาดกและกลอกตาขึ้นบนไม่ได้ และ inferior divisional palsy โดยผู้ป่วยจะกลอกตาเข้าใน ลงล่างไม่ได้ และมักพบมีรูม่านตาขยายร่วมด้วย ผู้ป่วยดังกล่าวมักมีรอยโรคอยู่บริเวณ anterior cavernous sinus จนถึงในเบ้าตา และอาจพบอาการแสดงที่เกิดจากความผิดปกติของเบ้าตาได้แก่ ตาโปน ปวดเบ้าตา หลอดเลือดบริเวณตาขาว หงิกงอและโป่งพอง (dilated, tortuous episcleral vessel) ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยการทำ MRI บริเวณ orbit และ cavernous sinus ใดๆก็ตามรอยโรคใน fascicular part ของ third nerve ก็สามารถแสดงอาการแบบ divisional หรือ partial third nerve palsy ได้เช่นกัน⁽¹¹⁻¹³⁾ จะเห็นว่าภาวะ partial third nerve palsy มักต้องการการวินิจฉัยด้วยการทำ MRI ต่างจากภาวะ complete third nerve palsy with pupillary sparing ทั้งนี้พึงระลึกว่าผู้ป่วย partial third nerve palsy มักมีความผิดปกติของกล้ามเนื้อตามากกว่า 1 มัด หากผู้ป่วยมีความผิดปกติของกล้ามเนื้อตาที่ควบคุมโดย third nerve เพียงมัดเดียว เช่น medial rectus ซึ่งทำให้ไม่สามารถกลอกตาเข้าในได้เพียงอย่างเดียว มักจะเกิดจากสาเหตุอื่น ได้แก่ โรค myasthenia gravis (MG) หรือ internuclear ophthalmoplegia (INO) เป็นต้น

Fourth nerve palsy

ผู้ป่วยที่มีภาวะ fourth nerve palsy มักมี

อาการเห็นภาพซ้อนในแนวนอนล่าง แนวเฉียง หรือ ภาพซ้อนแบบ torsion ร่วมกับการเอียงศีรษะ (head tilt) ไปทางด้านตรงข้ามกับข้างที่มีพยาธิสภาพ ซึ่ง มักยากต่อการวินิจฉัยแยกจากโรคอื่นๆ ที่ทำให้เกิด อาการแบบเดียวกัน ได้แก่ skew deviation, myasthenia gravis, thyroid associated ophthalmopathy ผู้ป่วย fourth nerve palsy มีอาการ แสดง คือ ตาเหล่ขึ้นบนในข้างที่ผิดปกติ อาจตรวจ พบ superior oblique underaction ได้ สามารถ ตรวจโดยให้ผู้ป่วยมองลงล่างเข้าไป และเปรียบเทียบ ระดับของ superior limbus ระหว่างตา 2 ข้าง ใน fourth nerve palsy limbus ของตาข้างที่มีพยาธิ สภาพจะอยู่สูงกว่าตาอีกข้างขณะที่ตานี้กลอกลง ล่างเข้าไป อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีอาการไม่มาก จะ ไม่ปรากฏอาการแสดงดังกล่าวให้เห็น การวินิจฉัย fourth nerve palsy ทำได้โดยการวัดมุมเขใน ทิศทางต่างๆ ได้แก่ ท่ามองซ้าย มองขวา ขึ้นบน ลง ล่าง เอียงศีรษะไปทางซ้ายและขวา ผู้ป่วย fourth nerve palsy จะมีมุมเขมากขึ้นในทิศทางที่มองไป ด้านตรงข้ามกับข้างที่มีพยาธิสภาพ มองลงล่าง และเอียงศีรษะไปด้านเดียวกับข้างที่มีพยาธิสภาพ ตัวอย่างเช่น หากผู้ป่วยมี right fourth nerve palsy ผู้ป่วยจะมี right hypertropia ซึ่งวัดมุมเขได้มาก ขึ้นเมื่อกลอกตาไปทางซ้าย เงยหน้า (คือการมองลง) และเอียงศีรษะไปทางขวา อย่างไรก็ตามการตรวจดัง กกล่าวอาจไม่สามารถแยกโรค skew deviation ได้ แต่สามารถใช้การตรวจ upright-supine test โดย วัดมุมเขเทียบกันระหว่างท่านั่งและท่านอน หากมุม เขที่วัดได้ในท่านอน น้อยกว่าท่านั่งตั้งแต่ร้อยละ 50 ขึ้นไป แปลว่า test ให้ผลบวก และผู้ป่วยน่าจะเป็น skew deviation โดยมีความไวและความจำเพาะ สูงถึงร้อยละ 80 และร้อยละ 100 ตามลำดับ⁽¹⁴⁾ จะ เห็นว่า fourth nerve palsy เป็นภาวะที่ค่อนข้าง

ยุ่งยากต่อการวินิจฉัย แต่มักไม่ได้เกิดจากภาวะที่ เป็นอันตรายถึงชีวิต สาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ congenital fourth nerve palsy, head trauma และ post-surgery ที่เกิดจาก intracranial tumor หรือ brain stem stroke พบได้ค่อนข้างน้อย และมัก ตรวจพบอาการแสดงทางระบบประสาทอื่นๆ ร่วม ด้วย⁽¹⁵⁾

Sixth nerve palsy

ผู้ป่วย isolated sixth nerve palsy จะมี อาการเห็นภาพซ้อนในแนวซ้ายขวาเท่านั้น ใน ผู้ป่วยที่มีอาการมาก จะตรวจพบว่าตาข้างที่เป็นไม่ สามารถกลอกออกนอกได้ (limitation of abduction) อย่างชัดเจน และตรวจพบตาเหล่เข้าไป ในท่ามองตรง สำหรับในผู้ป่วยที่อาการเป็นไม่มาก อาจตรวจไม่พบอาการแสดงดังกล่าว ให้ทำการวัด มุมเขในท่ามองซ้ายและมองขวาเทียบกับท่ามองตรง จะพบว่าผู้ที่มี sixth nerve palsy จะมีมุมเขเพิ่ม มากขึ้นในท่ามองไปด้านเดียวกับข้างที่มีพยาธิสภาพ และมุมเขลดลงหรือเป็นศูนย์ ในทิศทางที่มองไป ด้านตรงข้าม ในผู้ป่วย sixth nerve palsy ให้พึง ระลึกว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะความดันในโพรงศีรษะสูง (high intracranial pressure) ควรทำการซัก ประวัติเพิ่มเติม ได้แก่ อาการปวดศีรษะ การเห็น ภาพมืดเป็นบางเวลา คลื่นไส้ อาเจียน ได้ยินเสียง หึ่งๆ ผิดปกติ เป็นต้น ร่วมกับการตรวจหาการบวมของ ขั้วประสาทตา (papilledema) หากมีอาการและ อาการแสดงเหล่านี้ ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจหา สาเหตุของภาวะความดันในโพรงศีรษะสูง โดยการ ตรวจ MRI สมอง และทำการเจาะน้ำไขสันหลังเพื่อ วัดความดันและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ สาเหตุ อื่นๆ ของ sixth nerve palsy ได้แก่ microvasculopathy, intracranial tumor, demyelination

สาเหตุที่พบบ่อยในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 50 ปีขึ้นไปและมีปัจจัยเสี่ยงชัดเจน ได้แก่ microvasculopathy ซึ่งภาวะนี้สามารถหายได้เองภายในระยะเวลา 3-6 เดือน และไม่ต้องทำการตรวจ MRI หรือการรักษาใดๆ นอกจากการควบคุมโรคที่เป็นสาเหตุ ในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี สาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ intracranial tumor และ multiple sclerosis จึงแนะนำให้ส่งตรวจ MRI สมองในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁽¹⁶⁾

นอกจากพยาธิสภาพของเส้นประสาทสมองดังกล่าว โรคของ neuromuscular junction ยังทำให้เกิดอาการมองเห็นภาพซ้อนได้ โรคในกลุ่มนี้ที่พบบ่อย ได้แก่ myasthenia gravis (MG) ซึ่งเป็นโรคที่ผู้ป่วยมี antibody ต่อ acetylcholine receptor (AChR Ab) ที่บริเวณ post-synaptic striated muscle ผู้ป่วย MG มักมีอาการภาพซ้อนร่วมกับหนังตาดก ซึ่งอาการจะดีขึ้นในตอนเช้าหรือหลังการพักผ่อนและแย่ลงในเวลาบ่ายหรือเย็น หรือเวลาที่เหนื่อยล้า บางครั้งสามารถตรวจพบการเหนี่ยวนำของหนังตาได้ เมื่อให้ผู้ป่วยกลอกตาขึ้นบนค้างไว้ จะสามารถเห็นหนังตาค่อยๆ เคลื่อนปิดลง (fatigue

test) โรคนี้สามารถแสดงอาการคล้ายกับ cranial nerve palsy ได้ทุกรูปแบบ ยกเว้นความผิดปกติของ pupil การวินิจฉัย MG ทำได้โดยการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การส่งตรวจระดับ AChR Ab ในซีรัม การตรวจ single fiber electromyography หรือ repetitive nerve stimulation test การตรวจเหล่านี้มีความไวและความจำเพาะสูงในการวินิจฉัย generalized MG แต่มีความไวต่ำใน ocular MG⁽¹⁷⁾ ดังนั้นอาจมีความจำเป็นต้องพิจารณาจากผลการตรวจหลายๆอย่าง รวมถึงลักษณะทางคลินิกร่วมกับการรักษาโรค MG ประกอบด้วยการรักษาด้วย pyridostigmine ร่วมกับ systemic corticosteroid หรือ immunosuppressive agent อื่นๆ

อาการเห็นภาพซ้อนมีสาเหตุจากโรคทางตา โรคกล้ามเนื้อเนื้อตา และโรคทางระบบประสาท ซึ่งโรคเหล่านี้มีแนวทางการรักษาที่ต่างกัน การ approach ผู้ป่วยอย่างเป็นระบบ เพื่อวินิจฉัยแยกโรคที่เกี่ยวข้องจึงเป็นสิ่งสำคัญในการดูแลรักษาอาการภาพซ้อน และช่วยวินิจฉัยโรคที่เป็นอันตรายถึงชีวิต

เอกสารอ้างอิง

1. American Academy of Ophthalmology. Neuro-Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology; 2014.
2. Von Noorden GK, Helveston EM. Strabismus: A Decision Making Approach. St. Louis: Mosby; 1994.
3. Dinkin M. Diagnostic approach to diplopia. Continuum 2014;20:942-65.
4. Morris RJ. Double vision as a presenting symptom in an ophthalmic casualty department. Eye 1991;5: 124-9.
5. Duane TD, Tasman W, Jaeger EA. Duane's Clinical Ophthalmology. Rev. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995.
6. American Academy of Ophthalmology. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. American Academy of Ophthalmology; 2014.
7. Rosenbaum AL, Santiago AP. Clinical Strabismus Management: Principles and Surgical Techniques. Philadelphia: Saunders;1999.
8. Hoyt CS, Taylor D. Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 4th ed. London, New York: Elsevier Saunders; 2013.

9. Vaphiades MS, Cure J, Kline L. Management of intracranial aneurysm causing a third cranial nerve palsy: MRA, CTA or DSA? *Semin Ophthalmol* 2008;23(3):143-50.
10. Kissel JT, Burde RM, Klingele TG, Zeiger HE. Pupil-sparing oculomotor palsies with internal carotid-posterior communicating artery aneurysms. *Ann Neurol* 1983;13(2):149-54.
11. Miura K, Nagaoka T, Ikeda K, Hirayama T, Kawabe K, Iwasaki Y. A case of inferolateral oculomotor fascicular infarction: a review of the clinoradiological literature. *Intern Med* 2012;51(8):921-4.
12. Purvin V. Photo essay. Isolated fascicular third nerve palsy. *J Neuroophthalmol* 2010;30(3):263-5.
13. Saeki N, Murai H, Mine S, Yamaura A. Fascicular arrangement within the oculomotor nerve MRI analysis of a midbrain infarct. *J Clin Neurosci* 2000;7(3):268-70.
14. Wong AM, Colpa L, Chandrakumar M. Ability of an upright-supine test to differentiate skew deviation from other vertical strabismus causes. *Arch Ophthalmol* 2011;129(12):1570-5.
15. Keane JR. Fourth nerve palsy: historical review and study of 215 inpatients. *Neurology* 1993;43(12):2439-43.
16. Peters GB, 3rd, Bakri SJ, Krohel GB. Cause and prognosis of nontraumatic sixth nerve palsies in young adults. *Ophthalmology* 2002;109(10):1925-8.
17. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16(7):459-67.

อาการทางตาจากโรคไทรอยด์ (thyroid ophthalmopathy)

วรรณกรณ์ พุกษาร

พ่ายจักษุวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทนำ

อาการทางตาจากโรคไทรอยด์ มีชื่อเรียกในทางการแพทย์ที่หลากหลาย เช่น thyroid eye disease (TED), Graves ophthalmopathy (GO), thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) เป็นต้น ซึ่งโรคนี้เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย ในภาวะปกติระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายคนเราจะสามารถแยกแยะเนื้อเยื่อปกติและเนื้อเยื่อที่เริ่มมีความผิดปกติเกิดขึ้นได้ ทำให้มีการสร้างสิ่งที่เรียกว่า สารภูมิต้านทาน (antibody) ออกมานั้น อยู่ในปริมาณที่พอเหมาะ และไม่เข้าไปมีผลเสียต่อเนื้อเยื่อปกติ แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะอาการทางตาจากโรคไทรอยด์นี้ สารภูมิต้านทานจะเข้าไปกระตุ้นกล้ามเนื้อที่ใช้ในการกลอกตา ซึ่งเป็นเนื้อเยื่อที่ปกติให้มีการขยายขนาดขึ้น และยังกระตุ้นเนื้อเยื่อโดยรอบลูกตาเกิดการอักเสบขึ้น ทำให้เกิดอาการและอาการแสดงต่างๆขึ้น

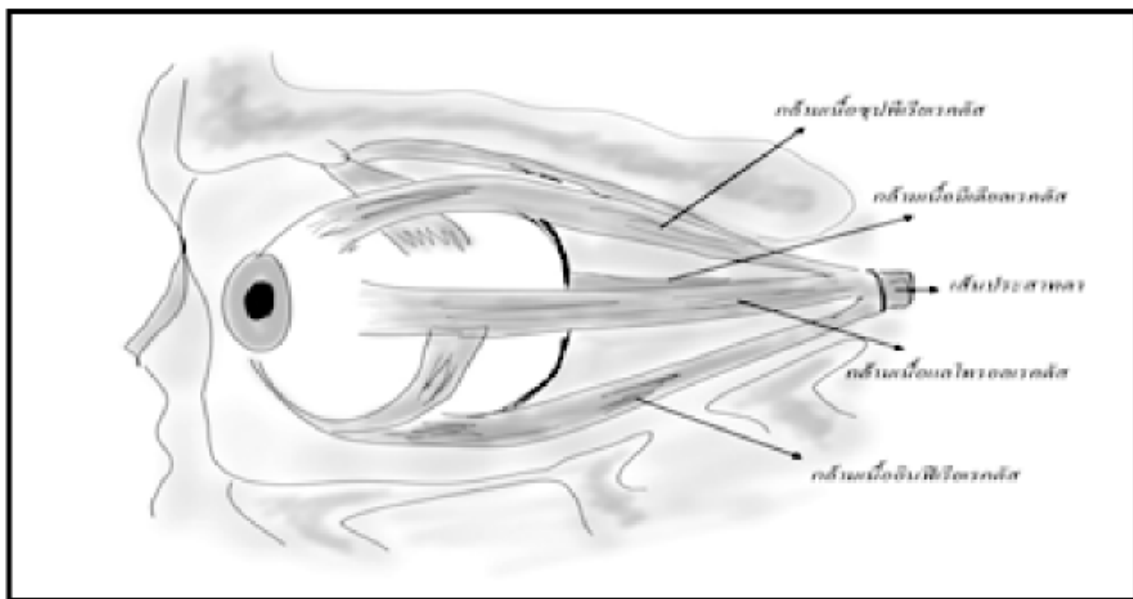
กายวิภาคและกลไกการเกิดโรค⁽¹⁾

ลูกตา (eyeball) ของคนเรานั้น วางตัวอยู่ในเบ้าตาซึ่งก็คือเบ้ากระดูก (orbital bone) นั้นเอง การที่คนเราจะกลอกตาได้นั้น ต้องอาศัยกล้ามเนื้อตา (extraocular muscles) ที่อยู่รอบลูกตา ซึ่งมีทั้งหมด 6 มัด แต่กล้ามเนื้อที่มักพบความผิดปกติจากโรคไทรอยด์ คือ กล้ามเนื้อกลุ่มเรกตัส (rectus muscles) ซึ่งมีทั้งหมด 4 มัด ได้แก่ อินฟีเรียเรกตัส (inferior rectus) ซุปรีเรียเรกตัส (superior rectus) มีเดียเรกตัส (medial

rectus) และโทรอลเรกตัส (lateral rectus) (รูปที่ 1) จากหลักฐานในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปสาเหตุที่ก่อให้เกิดโรคได้อย่างชัดเจน มีการศึกษาในห้องทดลองพบว่า ไฟโบรบลาสต์ที่อยู่ในเบ้าตา (orbital fibroblast) เป็นเป้าหมายที่สำคัญของกระบวนการอักเสบจากโรคไทรอยด์ทางตา เมื่อเกิดอาการทางตาจากโรคไทรอยด์ขึ้น สารภูมิคุ้มกันจะกระตุ้นไฟโบรบลาสต์บริเวณเบ้าตา ซึ่งมีอยู่ทั้งในกล้ามเนื้อตา และไขมันในเบ้าตา หากส่งผลที่กล้ามเนื้อตามาก กล้ามเนื้อเหล่านี้จะขยายใหญ่ขึ้น ในขณะที่กระดูกเบ้าตาไม่สามารถขยายตัวได้ จึงส่งผลให้ตาโปนออกมาด้านหน้าแทน หรือทำให้ลูกตามีการขยับไม่อยู่ในตำแหน่งปกติ หากกล้ามเนื้อตามีการขยายขนาดมาก อาจกดทับเส้นประสาทตา ทำให้การมองเห็นแยลงได้ แต่หากส่งผลต่อไขมันในเบ้าตามาก ไขมันในเบ้าตาจะมีการขยายตัวเช่นกัน นอกจากนี้สารภูมิคุ้มกันยังกระตุ้นให้เกิดการอักเสบของเยื่อตา (conjunctiva) ทำให้เกิดการบวม แดง และอักเสบขึ้น

ภาวะนี้สัมพันธ์กับโรคไทรอยด์ต่างๆอย่างไบบ้าง⁽¹⁾

หลายคนมีข้อสงสัยว่าต้องเป็นไทรอยด์เป็นพิษที่มีระดับไทรอยด์ฮอร์โมนที่สูงกว่าปกติเท่านั้นหรือไม่จึงจะทำให้เกิดภาวะนี้ จากการศึกษาพบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่มีอาการทางตาจากโรคไทรอยด์นั้นสัมพันธ์กับไทรอยด์เป็นพิษ (Graves hyperthyroidism) ร้อยละ 6 ของผู้ป่วยมีระดับไทรอยด์ฮอร์โมนปกติ ร้อยละ 3 ของผู้ป่วยมีภาวะไทรอยด์อักเสบชนิดฮาชิโมโต (Hashimoto thyroiditis) ร้อยละ 1 ของผู้ป่วยมีระดับไทรอยด์ต่ำชนิดปฐมภูมิ (primary hypothyroidism) จะเห็นได้ว่าเป็นไปได้มากที่ผู้ป่วยที่มีภาวะไทรอยด์เป็นพิษ แต่ก็สามารถพบในโรคไทรอยด์อื่นๆได้เช่นกัน นอกจากนี้ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยจะพบโรคไทรอยด์พร้อมไปกับอาการทางตา ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยโรคไทรอยด์ จะเกิดอาการทางตาได้ภายใน 1 ปีหลังจากเกิดโรคไทรอยด์ในมุขกลับกันถ้าผู้ป่วยมีอาการทางตาจากโรคไทรอยด์



รูปที่ 1. แสดงกล้ามเนื้อเลกตัสโดยรอบลูกตาและเส้นประสาทตา

แต่ตรวจระดับโทรอยด์ฮอร์โมนแล้วอยู่ในเกณฑ์ปกติ ใน 1 ปี พบว่ามีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 25 ที่เกิดโรคโทรอยด์ขึ้น และใน 5 ปีจะพบผู้ป่วยที่เกิดโรคโทรอยด์ได้ร้อยละ 50

อาการและอาการแสดงทางตาจากโรคไทรอยด์มีอะไรบ้าง ทำให้ตาบอดได้หรือไม่

อาการ

ผู้ป่วยอาจมาด้วยเรื่องเคืองตา ไม่สบายตา ตาแดง น้ำตาไหลมาก ลูแสงไม่ได้ ปวดตึงที่บริเวณเบ้าตา เนื่องจากสารภูมิคุ้มกันต้านทานได้มีการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ บวม แดงขึ้น ซึ่งจะแตกต่างจากภาวะเยื่อตาอักเสบจากการติดเชื้อตรงที่จะไม่มีขี้ตา เป็นลักษณะน้ำตาไหลที่เด่นชัด และมักมีอาการแสดงทางตาอื่นๆ ที่บ่งชี้ว่าเป็นอาการทางตาจากโรคไทรอยด์ร่วมด้วย เช่น เปลือกตาเล็กผิดปกติ ตาโปนมากขึ้น

ผู้ป่วยอาจมาเนื่องจากสังเกตเห็นว่าเปลือกตา 2 ข้างสูงต่ำไม่เท่ากันแตกต่างจากเดิม โดยมากแล้ว ผู้ป่วยโรคอาการทางตาจากโรคไทรอยด์ มักจะมีเปลือกตาเล็กผิดปกติ (eyelid retraction) ร่วมด้วย โดยมากแล้วมักเป็นที่เปลือกตาบน ซึ่งปกติเปลือกตาบนจะปิดขอบตาดำด้านบนไว้พอดี แต่เมื่อเกิดโรคนี้ขึ้น เปลือกตาบนจะเล็กขึ้น ทำให้มองเห็นตาขาวด้านบนมากขึ้น แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจเข้าใจว่าเกิดภาวะหนังตาตกของตาก็ข้าง ซึ่งเป็นข้างปกติได้ ดังนั้นหากพบผู้ป่วยแจ้งว่ามาด้านอาการหนังตาตกหนึ่งข้าง ให้คำนึงถึงภาวะนี้ไว้ด้วย

อาจมาด้วยเรื่องตาโปน จากกระบวนการที่กล่าวไว้ข้างต้น โดยอาจมีอาการตาโปนเพียงข้างเดียวหรือสองข้างก็ได้

มองเห็นภาพซ้อน เนื่องจากกล้ามเนื้อตาขยายขนาดใหญ่ขึ้น หากเป็นเพียงกล้ามเนื้อบางมัด

จะส่งผลให้กล้ามเนื้อมัดนั้น เสมือนออกแรงดึงมากกว่าปกติ ทำให้ลูกตาไม่อยู่บริเวณกึ่งกลาง หรือไม่สามารถขยับไปพร้อมๆกันทั้ง 2 ตาได้ ส่งผลให้เกิดภาพซ้อนขึ้น ซึ่งเป็นได้ทั้งในขณะมองตรง หรือเกิดภาพซ้อนเมื่อมีการกลอกตาไปทางใดทางหนึ่ง

อาจมาด้วยเรื่องการมองเห็นที่ลดลง เนื่องจากกล้ามเนื้อตาขยายใหญ่ขึ้น และไปกดทับเส้นประสาทตา ซึ่งหากมีภาวะนี้จำเป็นต้องได้รับการรักษาที่เร่งด่วน เนื่องจากหากปล่อยทิ้งไว้ อาจสูญเสียการมองเห็นได้

อาการแสดง⁽¹⁾

จากที่ได้กล่าวไปบ้างแล้วในส่วนของอาการ จะขอสรุปอาการแสดงซึ่งอาจพบได้ ดังต่อไปนี้

เปลือกตาเล็กผิดปกติ (eyelid retraction) เป็นอาการแสดงทางตาที่พบได้บ่อยที่สุดของโรคนี้ พบได้ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยโรคนี้ โดยอาจเป็นที่เปลือกตาบน หรือล่าง หรือทั้งบนและล่าง อาจเป็นเพียงข้างเดียวหรือสองข้าง โดยมากแล้วเป็นที่เปลือกตาบน มักเป็นการเล็กที่บริเวณใกล้ต่อหางตา (temporal flare)

ตาโปน พบได้ประมาณร้อยละ 60 โดยอาจโปนเพียงข้างเดียวหรือสองข้างก็ได้

การกลอกตาได้ไม่เต็มที่ เนื่องจากการดึงรั้ง อาจพบตาเขร่วมด้วย พบได้ประมาณร้อยละ 40

การมองเห็นลดลง จนอาจถึงสูญเสียการมองเห็น พบได้ไม่บ่อย เพียงร้อยละ 5 แต่เป็นภาวะร้ายแรงที่ต้องรีบรักษา

นอกจากนี้ยังพบอาการแสดงอื่นๆ ทั้งทางตาและทางร่างกายส่วนอื่นได้ เช่น

ตาแดง บวม ปวด เนื่องจากการอักเสบ

อาการผิดปกติทางร่างกายที่เกี่ยวข้องกับโรคไทรอยด์ เช่น ทิว่ง่าย ใจสั่น เหงื่อออกมาก รับประทานอาหารจุกนอนไม่หลับ

การวินิจฉัยภาวะอาการทางตาจากโรคไทรอยด์⁽¹⁾

อาศัยข้อบ่งชี้ 2 ใน 3 ข้อดังต่อไปนี้

1. มีโรคไทรอยด์อย่างน้อยหนึ่งโรคร่วมด้วย เช่น ไทรอยด์เป็นพิษ หรือไทรอยด์อักเสบชนิดฮาซิโมโต หรือตรวจพบแอนติบอดีต่อฮอร์โมนไทรอยด์ในกระแสเลือด

2. มีอาการแสดงทางตาอย่างน้อยหนึ่งอาการดังต่อไปนี้

2.1 เปลือกตาเล็กผิดปกติ ในตาข้างใดข้างหนึ่งหรือทั้ง 2 ข้าง

2.2 ตาโปนหนึ่งหรือ 2 ข้าง

2.3 ตาเขที่เกิดจากกล้ามเนื้อตาตึงรั้ง

2.4 มองไม่ชัด เนื่องจากเส้นประสาทตาถูกกล้ามเนื้อตากดทับ

2.5 มีเปลือกตาบวมแดงเป็นๆหายๆ

2.6 เยื่อตาและปมเนื้อบริเวณหัวตาบวมแดงเป็นๆหายๆ

3. ภาพถ่ายทางรังสีแสดงว่ามีกล้ามเนื้อตาใหญ่เป็นรูปกระสวย (fusiform enlargement) ของกล้ามเนื้อตาอย่างน้อย 1 มัดจากกล้ามเนื้อดังต่อไปนี้

3.1 อินฟีเรียเรกตัส (inferior rectus)

3.2 ซุปิเรียเรกตัส (superior rectus)

3.3 มีเดียลเรกตัส (medial rectus)

3.4 แลโทรอลเรกตัส (lateral rectus)

ถ้ามีเพียงอาการแสดงทางตาอย่างเดียว อาจต้องมองหาโรคอื่น หรือเฝ้าระวังการเกิดอาการทางตาจากโรคไทรอยด์ต่อมาในอนาคต

การดูแลรักษาและวิธีการป้องกัน

อาการทางตาจากโรคไทรอยด์ เป็นภาวะที่มีโอกาสหายเองได้ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วย โดย

ในกลุ่มคนไม่สูบบุหรี่ มีโอกาสหายเองในช่วงประมาณ 1 ปี ในกลุ่มที่สูบบุหรี่มีโอกาสหายเองใน 2-3 ปี

สิ่งสำคัญมากที่สุด ที่ผู้ป่วยภาวะอาการทางตาจากโรคไทรอยด์จะดูแลตัวเองได้ คือ การงดสูบบุหรี่ เนื่องจากพบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้อาการทางตาจากโรคไทรอยด์ไม่ดีขึ้น หรือมีโอกาสแย่ลง และมีรายงานพบว่า ผู้ป่วยโรคไทรอยด์ทางร่างกาย และมีอาการทางตาพร้อมด้วยนั้น มีผู้ที่สูบบุหรี่มากกว่าไม่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁾ จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยโรคไทรอยด์และอาการทางตาจากโรคไทรอยด์ทุกคนให้งดสูบบุหรี่ให้ได้

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้โรคแย่ลง ได้แก่ การสูบบุหรี่ อาการทางตาจากโรคไทรอยด์มีการดำเนินโรคที่แย่ลงอย่างรวดเร็ว และพบการบวมของใบหน้าและมือเท้า ที่เรียกว่า มิกซีเดมา (myxedema) ร่วมด้วย

เมื่อมีอาการทางตาจากโรคไทรอยด์เกิดขึ้นแล้ว การรักษาจะพิจารณาจากความรุนแรงของโรค ถ้ามีอาการรุนแรงมาก ได้แก่ มีการมองเห็นลดลง เนื่องจากเส้นประสาทตาถูกกดทับ หรือในผู้ป่วยที่ตาโปนมาก หลับตาไม่สนิท จนกระทั่งกระจกตาเกิดแผลติดเชื้อ เหล่านี้เป็นอาการที่รุนแรง จำเป็นต้องได้รับการรักษาที่เร่งด่วน โดยการรักษาจะเป็นการให้ยาสเตียรอยด์ ร่วมไปกับการรักษาตามอาการ เช่น การให้ยาหยอดตาลดการอักเสบติดเชื้อ การพยายามป้องกันไม่ให้กระจกตาแห้งเนื่องจากหลับตาไม่สนิท หากให้ยาสเตียรอยด์แล้วไม่ได้ผลอาจจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเพื่อลดการกดทับเส้นประสาทตา (orbital decompression) นอกจากนี้จำเป็นต้องพยายามควบคุมให้ระดับความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์ในร่างกายอยู่ในเกณฑ์ปกติด้วย

หากเป็นการอักเสบของตาเป็นหลักใหญ่ คือ มีการอักเสบ บวม แดง ปวด ของเปลือกตา เยื่อตา และปมเนื้อที่บริเวณหัวตามาก ก็จำเป็นต้องได้รับการรักษา โดยการให้ยาสเตียรอยด์ ควบคู่ไปกับการรักษาตามอาการ หากอาการทางตาจากโรคไทรอยด์เป็นเพียงเล็กน้อย การรักษาจะเป็นการรักษาตามอาการเป็นหลัก เช่น หากมีอาการตาแห้งมาก แนะนำให้สวมแว่นที่ปกคลุมตาได้ทั้งหมด ร่วมกับการหยอดน้ำตาเทียมคู่ไปด้วย หรือหากหลับตาไม่สนิท อาจแนะนำผู้ป่วยให้ใช้เทปปิดตา เวลานอน หากมีภาพซ้อนเล็กน้อย อาจแนะนำให้ผู้ป่วยใช้แว่นที่มีปริซึม (prism lenses) เพื่อปรับ

ภาพ ลดขนาดภาพซ้อนลงได้ ได้มีรายงานพบว่า ในผู้ป่วยอาการทางตาจากโรคไทรอยด์ที่เป็นเพียงเล็กน้อยนั้น การทานซีลีเนียม (selenium) 200 มก./วัน ร่วมด้วยอาจมีประโยชน์⁽³⁾

การแนะนำผู้ป่วยให้ปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตบางอย่าง ก็อาจมีส่วนช่วยได้ เช่น ลดการรับประทานอาหารเค็ม เพื่อลดการบวม การแนะนำให้ผู้ป่วยนอนศีรษะสูง เพื่อลดการคั่งน้ำที่บริเวณศีรษะ

อย่างไรก็ตาม อาการทางตาจากโรคไทรอยด์ ไม่ได้เป็นโรคติดต่อ ดังนั้นผู้ที่มมีอาการนี้สามารถที่จะใช้ชีวิตร่วมกับผู้อื่นได้ตามปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Basic and Clinical Science Course. Section 7: Orbit, eyelids, and lacrimal system. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2015-2016.
2. Khong JJ, Finch S, De Silva C, Rylander S, Craig JE, Selva D, et al. Risk factors for Graves' orbitopathy; the Australian thyroid-associated orbitopathy research (ATOR) study. J Clin Endocrinol Metab 2016;jc20154294.
3. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. N Engl J Med 2011;364(20):1920-31.

How to manage fifth vital sign: regional anesthesia and enhanced recovery after surgery

บรรจบพร ทรงธรรมวัฒน์

พ่ายวิสิษฐวิทย์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

Enhanced recovery after surgery (ERAS) คือ แนวความคิดในการดูแลผู้ป่วยที่มาเข้ารับการผ่าตัดแบบไม่ฉุกเฉิน เริ่มตั้งแต่ในช่วงก่อนการผ่าตัด ระหว่างการผ่าตัด และหลังการผ่าตัดเพื่อให้ผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดได้อย่างปลอดภัย ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนและสามารถฟื้นฟูลักษณะร่างกายให้กลับไปสู่ภาวะปกติโดยเร็ว ภายใต้การดูแลแบบ evidence-based care ของแพทย์และทีมสหสาขาวิชาชีพ⁽¹⁾ ซึ่งเดิมแนวคิดดังกล่าวเริ่มต้นจากการดูแลผู้ป่วยที่มาเข้ารับการผ่าตัดลำไส้ใหญ่และทวารหนัก และได้ขยายไปยังผู้ป่วยที่มาเข้ารับการผ่าตัดอื่นๆ เช่น การผ่าตัดระบบทางเดินปัสสาวะ นรีเวชและออโรบิติกส์

การระงับความปวดเฉียบพลันที่เกิดขึ้นหลังผ่าตัดอย่างมีประสิทธิภาพเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยฟื้นตัวได้เร็วหลังการผ่าตัด การระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน (regional anesthesia) ถูกใช้เป็นส่วนหนึ่งของการระงับปวดหลังผ่าตัดแบบ multimodal ซึ่งมีหลักฐานการวิจัยแสดงให้เห็นว่า การระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนสามารถลดขนาดการใช้ opioids จึงช่วยลดผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งจะแปรตามขนาดของ opioids (เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน การกดการหายใจ และการเกิด ileus) ผู้ป่วยสามารถฟื้นตัวได้เร็ว ระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลสั้นลง และเพิ่มความพึงพอใจของผู้ป่วยต่อการระงับปวด^(2,3)

การระงับความรู้สึกเฉพาะส่วนมีหลายวิธี ได้แก่

การระงับปวดทางระบบประสาทส่วนกลาง (neuraxial analgesia)

เทคนิคการระงับปวดเฉพาะส่วน (peripheral regional techniques)

มีหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงว่าการทำ thoracic epidural analgesia (TEA) เพื่อระงับปวดหลัง การผ่าตัดช่องท้องแบบเปิดเป็นไปตามแนวทางของ ERAS protocol⁽⁴⁾ และยังมีกรวิจัยแสดงว่าการทำ transversus abdominis plane (TAP) block และ paravertebral block (PVB) ช่วยให้ผู้ป่วยฟื้นตัวได้เร็ว⁽⁵⁾ นอกจากนี้การเลือกวิธีระงับความรู้สึกเฉพาะ ส่วนและวิธีบริหารยานั้นต้องพิจารณาให้เหมาะสมกับ สภาวะของผู้ป่วยและการผ่าตัดในแต่ละราย รวมถึง

ต้องทำด้วยความระมัดระวังเพื่อลดการเกิดผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นซึ่งเป็นเหตุให้ผู้ป่วยฟื้นตัวช้าได้

ประสิทธิผลในการระงับความปวดเฉียบพลัน หลังการผ่าตัดเป็นองค์ประกอบหนึ่งที่สำคัญของการฟื้นตัวได้เร็วของผู้ป่วย การระงับความรู้สึกเฉพาะส่วน ในเทคนิค multimodal analgesia มีส่วนช่วยให้การดูแลระงับปวดหลังการผ่าตัดเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox P, Hendry PO, Spies C, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: ERAS group recommendations. *Arch Surg* 2009;144(10):961-9.
2. McIsaac DI, Cole ET, McCartney C. Impact of including regional anaesthesia in enhanced recovery protocols: a scoping review. *BJA* 2015;115(S2): ii46-56.
3. Popping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 2014;259:1056-67.
4. Baldini G, Carli F. The current and future role of regional anesthesia in enhanced recovery after surgery: programs for abdominal surgery. *Adv Anesth* 2015;33:39-59.
5. Tan M, Law L, Gan TJ. Optimizing pain management to facilitate enhanced recovery after surgery pathways. *Can J Anesth* 2015;62:203-18.

Chronic post-surgical pain: how to prevent?

วิธีนา คำพิทักษ์

พ่ายวิสิณนวิวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ สภากาชาดไทย

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีการค้นพบการเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยที่มีอาการปวดเรื้อรังภายหลังการผ่าตัดมากขึ้น ภาวะ chronic post-surgical pain (CPSP)⁽¹⁾ เป็นปัญหาสำคัญที่มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยพบว่าประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยจะมีอาการปวดถาวรหรือปวดแบบไม่สม่ำเสมอเป็นเวลาถึงหนึ่งปีหลังจากการผ่าตัด ดังนั้นจึงเป็นเรื่องสำคัญในการเข้าใจถึงปัจจัยเสี่ยง กลไกพยาธิวิทยา และการป้องกันการเกิด CPSP

คำนิยาม ของ CPSP⁽²⁾ ได้แก่

- ความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัด
- ความปวดเป็นเวลานานอย่างน้อย 2 เดือน
- ไม่รวมสาเหตุอื่นๆ เช่น การติดเชื้อเรื้อรัง
- ไม่รวมอาการปวดที่อาจจะเกิดจากปัญหาหรือโรคที่มีอยู่ก่อน

ความชุก

จากการสำรวจผู้ป่วยนอกที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกความเจ็บปวดทั้งหมด 5,130 ราย พบว่าร้อยละ 22.5 ของผู้ป่วยอ้างว่าการผ่าตัดเป็นสาเหตุหลักของการปวดเรื้อรัง⁽³⁾ ซึ่งความเป็นจริงจำนวนผู้ป่วยอาจมี

แนวโน้มที่จะสูงขึ้นกว่านี้เนื่องจากไม่ใช่ผู้ป่วยทุกรายที่จะเข้ารับการรักษาที่คลินิกความเจ็บปวด การสำรวจล่าสุดของผู้ป่วย 12,982 รายที่ได้รับการผ่าตัดนานกว่าสามเดือนก่อนที่ถูกสำรวจจำนวน 2,043 ราย พบว่าร้อยละ 40.4 รายงานอาการปวดเรื้อรัง ร้อยละ 18.3 รายงานความปวดปานกลางถึงรุนแรงและพบภาวะระบบประสาทผิดปกติถึงร้อยละ 24.5⁽⁴⁾

การผ่าตัดที่เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย ได้แก่ inguinal hernia repair, breast, orthopedic and cardiothoracic surgery⁽¹⁾ โดยพบอุบัติการณ์ของอาการปวดเรื้อรังได้ถึงร้อยละ 12 สำหรับผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดซ่อมแซมไส้เลื่อน⁽⁵⁾ และปัจจุบันเป็นหนึ่งในปัญหาระยะยาวที่พบบ่อยที่สุดหลังการผ่าตัดดังกล่าว⁽⁶⁾ ยิ่งไปกว่านั้นพบว่าโอกาสการเกิด CPSP มีมากขึ้นหลังจากผ่าตัด mastectomy with reconstruction (ร้อยละ 49) เมื่อเทียบกับการผ่าตัดเต้านมเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 31)⁽⁷⁾

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยก่อนการผ่าตัด

1. ปัจจัยทางจิตวิทยา
2. อาการปวดที่มีอยู่ก่อน pre-existing pain syndromes เช่น fibromyalgia ปวดหัว ปวดหลัง โรคลำไส้แปรปรวน
3. ความเจ็บปวดก่อนการผ่าตัดในตำแหน่งที่ต้องทำการผ่าตัด
4. กลุ่มอายุน้อย
5. ปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม

ปัจจัยภายในผ่าตัด

1. การบาดเจ็บของเส้นประสาท
2. ประเภทของแผลผ่าตัด
3. ไม่ได้ใช้ nerve-sparing techniques
4. ชนิดของการผ่าตัด (location, use of mesh,

stapling, sternal wire)

ปัจจัยหลังการผ่าตัด

1. ภาวะความปวดเฉียบพลันหลังการผ่าตัด
2. การกำเริบซ้ำของโรคที่บริเวณแผลผ่าตัด
3. การใช้ยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา

การป้องกัน

ความสัมพันธ์ระหว่าง sensory abnormalities และ pain ที่เกิดขึ้น⁽⁷⁾ แสดงให้เห็นว่า neuropathic mechanisms น่าจะเป็นสาเหตุหลักของอาการปวด⁽¹⁾ เมื่อเส้นประสาทเกิดการบาดเจ็บ กลไกการอักเสบจะได้รับการกระตุ้นนำไปสู่การเกิดภาวะ peripheral and central sensitization โดยการหลั่งสาร neuro-transmitters

Pre-emptive epidural analgesia หรือการทำ regional analgesia ก่อนการผ่าตัดไม่มีประโยชน์ในการป้องกันการเกิด CPSP การศึกษา meta-analysis ระหว่างการทำ pre-emptive epidural analgesia เปรียบเทียบกับการทำ epidural analgesia ภายหลังการผ่าตัด thoracic surgery พบว่าไม่มีผลกระทบต่ออาการเกิด CPSP⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตามการทำ regional analgesia เพื่อป้องกันการเกิดความปวดหลังผ่าตัดก็ยังคงมีประโยชน์ โดยพบว่าการทำ epidural analgesia ก่อนการผ่าตัดและต่อเนื่องไปจนถึงหลังผ่าตัดสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด CPSP ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดทรวงอกและช่องท้อง เช่นเดียวกับการทำ paravertebral block ก่อนการผ่าตัดและให้ยาต่อเนื่องไปจนถึงหลังผ่าตัดสามารถลดอุบัติการณ์ในการเกิด CPSP ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดทรวงอกและเต้านม โดยเชื่อว่าเกิดจากการยับยั้งการเกิด central sensitization ตั้งแต่ก่อนเริ่มการผ่าตัด

เป็นที่แน่ชัดว่าความรุนแรงของความปวดเฉียบ

พลาซมาหลังผ่าตัดมีผลต่อการเกิดภาวะ CPSP⁽¹⁾ พบว่า การป้องกันการเกิด sensitization of the CNS ในการรักษาความปวดเฉียบพลันหลังผ่าตัดสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด CPSP ได้⁽¹⁾ งานวิจัย systematic review และ meta-analysis พบว่าประสิทธิภาพของ gabapentin and pregabalin สามารถป้องกันการเกิด CPSP ได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁹⁾ เพราะฉะนั้นการป้องกันการเกิด CPSP ที่ดีที่สุด คือ multimodal approach ได้แก่ การทำ regional analgesia, NSAIDs, drugs for neuropathic pain และยาอื่นๆที่รักษาอาการปวด เช่น opioids เป็นต้น ยิ่งไปกว่านั้นการผ่าตัดที่ไม่จำเป็น

หรือไม่เหมาะสมถึงแม้จะมีการศึกษาน้อยแต่ก็ควรหลีกเลี่ยง

สรุป

CPSP นั้นพบได้บ่อยและเป็นปัญหาที่สำคัญถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาน้อยและจำกัด แต่เทคนิคการดมยาสลบ (perioperative anaesthetic technique) ก็ยังเป็นส่วนสำคัญในการลดโอกาสในการเกิด CPSP ได้ และการใช้ multimodal analgesia ร่วมกับการคำนึงถึง psychosocial risk factors สามารถลดการเกิด CPSP ได้ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Kehlet H, Jensen TS, et al. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25.
2. Macrae WA, Davies HT. Chronic postsurgical pain. In Crombie IK, Croft PR, et al (editors). *Epidemiology of Pain*. Seattle: IASP Press, 1999.
3. Crombie IK, Davies HT, et al. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain* 1998;76:167-71.
4. Johansen A, Romundstad L, et al. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain* 2012;153:1390-6.
5. Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 2005;95:69-76.
6. Jenkins JT, ÓDwyer PJ. Inguinal hernias. *Br Med J* 2008;336:269-272.
7. Wallace MS, Wallace AM, et al. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996;66:195-205.
8. Bong CL, Samuel M, et al. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothor Vasc Anesth* 2005;19:786-93.
9. Clarke H, Bonin RP, et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;115:428-42.

การใช้คลื่นเสียงความถี่สูงอัลตราซาวนด์ในการประเมินสถานะการมีน้ำเกินหรือขาดน้ำในผู้ป่วยภาวะช็อกฉุกเฉิน (evaluation of volume responsive status by point of care ultrasound)

สุภาพร ลำเลิศกุล

ฝ่ายผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ความเชื่อในยุคก่อนที่งานบริการห้องฉุกเฉินจะมีการศึกษาเรื่อง hemodynamics อย่างละเอียด แพทย์ระวังการให้สารน้ำปริมาณมาก โดยไม่มีการประเมินอาการ อาการแสดงข้างเตียงที่ห้องฉุกเฉินได้อย่างทันต่วงที่ การใส่ central venous access เป็นวิธีหลักที่แพทย์ฉุกเฉินใช้ประเมินการขาดน้ำหรือน้ำเกิน (hypovolemia หรือ hypervolemia) ปัญหาของการประเมิน central venous pressure จาก central venous access คือไม่สามารถทำได้ทันต่วงที่เมื่อแรกรับที่ห้องฉุกเฉิน

การประเมินจำแนกประเภทของภาวะช็อกตามประเภทของ central venous pressure (CVP) สามารถแยกได้ดังนี้

1. High CVP shock (volume non-responsive shock)
 - 1.1 Tension pneumothorax
 - 1.2 Tamponade
 - 1.3 Right side heart failure
 - 1.4 Pulmonary embolism
 - 1.5 Right ventricular infarction

2. Low CVP shock (volume responsive shock)

2.1 Hypovolemia

2.2 Sepsis

2.3 Hemorrhage

Point of care ultrasound ของอวัยวะ 3 อย่างที่ใช้เพื่อประเมินภาวะขาดน้ำของผู้ป่วย^(1,2) ได้แก่

1) หลอดเลือดดำ inferior vena cava (IVC) 2) หัวใจ และ 3) ปอด

ตารางที่ 1.

Type of shock	Inferior vena cava	Cardiac ultrasound	Thoracic ultrasound
Hypovolemic	Collapse	Hyperdynamics	No B lines
Cardiogenic	Distension	Hypodynamics	B lines
Distributive	Collapse	Hyperdynamics	No B lines
Obstrcutive	Distension	Hyperdynamics	No B lines

วิธีการประเมินโดยการใช้ inferior vena cava เพื่อดูการขาดน้ำในร่างกาย

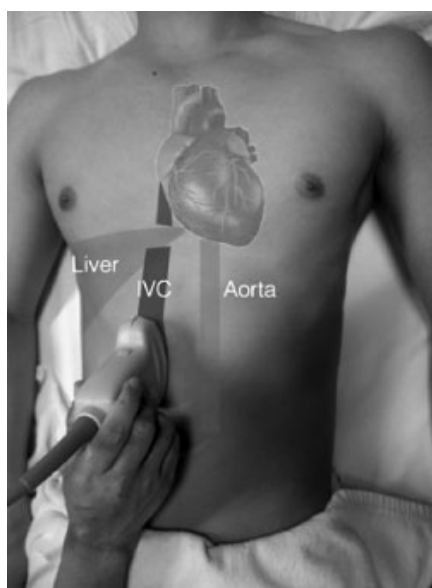
วิธีการทำอัลตราซาวนด์ IVC

วาง probe ที่บริเวณด้านขวาของ midline ตามรูปที่ 1 ทำให้เราสามารถใช้ตับเพื่อเป็น window หรือทำให้เห็น IVC ชัดขึ้นได้

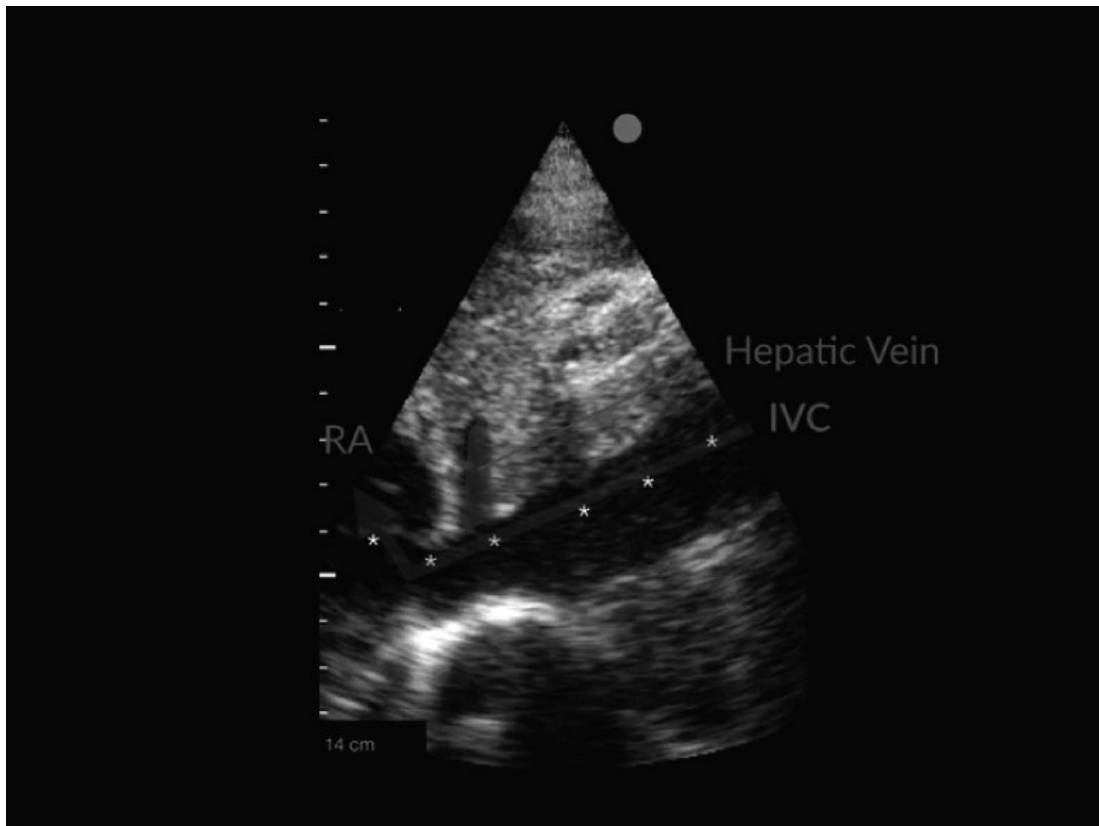
วิธีการแปลผล IVC โดยใช้ภาพสองมิติ (2D)

ภาพ IVC ที่ถูกต้องจะหักหัวขึ้น รูปร่างเหมือน check mark เข้าหาหัวใจห้อง right atrium (รูปที่ 2) สิ่งสำคัญ คือ ต้องสามารถเห็นข้อแตกต่างระหว่าง aorta กับ IVC (ตารางที่ 2)

การอัลตราซาวนด์ดู IVC มีเกณฑ์สำคัญ 2



รูปที่ 1. วิธีวาง probe ทำ inferior vena cava (IVC)



รูปที่ 2. Inferior vena cava (IVC) ที่ถูกต้อง
RA: right atrium

ตารางที่ 2. แสดงปัจจัยที่ต้องพิจารณาจากการทำอัลตราซาวนด์

Parameter	IVC	Abdominal aorta
Direction	Goes through liver	Goes through liver
Relationship with heart	Merges with right atrium	Continues down heart
Flow	Continuous, changes with respiration	Pulsatile
Walls	Not visible	Hyperechoic
Respiratory variations	Positive or negative	No
Collateral vessels	Sub-hepatic veins merge with IVC	Not visible from this approach

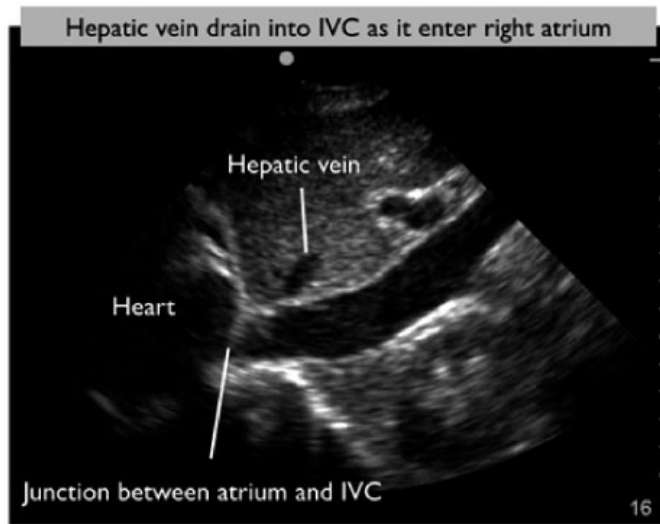
IVC: inferior vena cava

อย่าง คือ ขนาดและการเปลี่ยนแปลงของ IVC ระหว่างการหายใจเข้าและหายใจออก

1. ผู้ป่วยที่ไม่ใส่ท่อช่วยหายใจ (spontaneous breathing)

IVC ขนาดเล็กและแฟบมากกว่าร้อยละ 50 เวลาหายใจเข้า แปลผลว่า ผู้ป่วยขาดน้ำ

IVC ขนาดใหญ่และไม่แฟบ large collapse น้อยกว่าร้อยละ 50 แปลผลว่า ผู้ป่วยไม่ขาดน้ำหรือน้ำเกิน⁽³⁻⁵⁾



IVC (cm)	Respiratory collapse during inspiration	Central venous pressure (CVP) (mmHg)
<1.5 cm	>50%	0-5
1.5-2.5 cm	>50%	5-10
1.5-2.5 cm	<50%	10-15
>2.5 cm	Little inspiratory variation	15-20

Elevated CVP: tension pneumothorax, tamponade, right sided heart failure, pulmonary embolism, right ventricular infarction

Decreased CVP: hypovolemia, dehydration, hemorrhage, sepsis, anaphylaxis

รูปที่ 3. ภาพอัลตราซาวนด์ของ inferior vena cava (IVC)

หากผู้ป่วยมี intraabdominal pressure increase แล้วการดู IVC ไม่แม่นยำ สามารถย้ายไปดู collapsibility ของ subclavian แทน

2. ผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ (mechanical ventilation)

สูตรของการคำนวณจะไม่ได้เน้นการแฟบ แต่ดูการโป่งขึ้นของ IVC ในช่วงหายใจเข้าแทน โดยหากขนาดโป่งขึ้นตอนหายใจเข้ามากกว่าร้อยละ 18 จะแปลว่า volume responsive [ผู้ป่วยจะมี cardiac output เพิ่มขึ้นหากให้น้ำเพิ่ม (level C)]

On ventilator

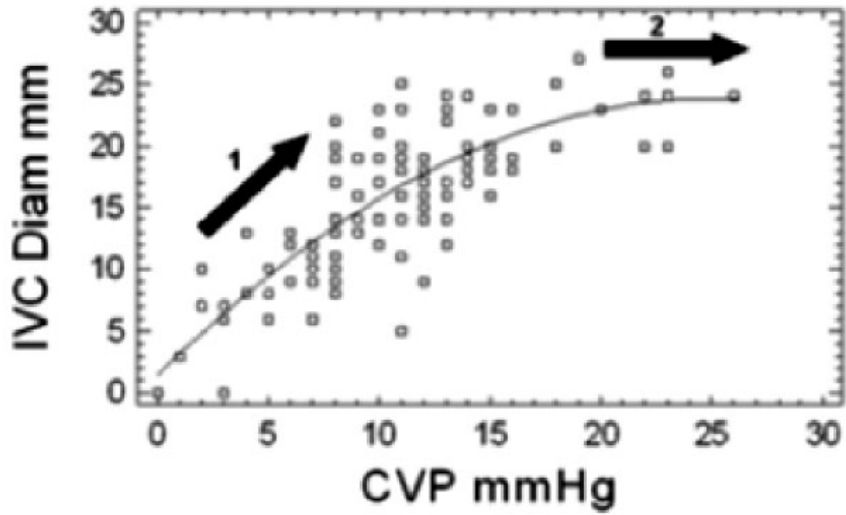
Distensibility index _____%

$$\left[\frac{(\text{Max} - \text{Min})}{\text{Min}} \times 100 \right] (>18\% \text{ volume responsive})$$

(PPV 93% NPV 92% Tidal volume >8 ml/kg, sinus rhythm PEEP >4 mmHg)

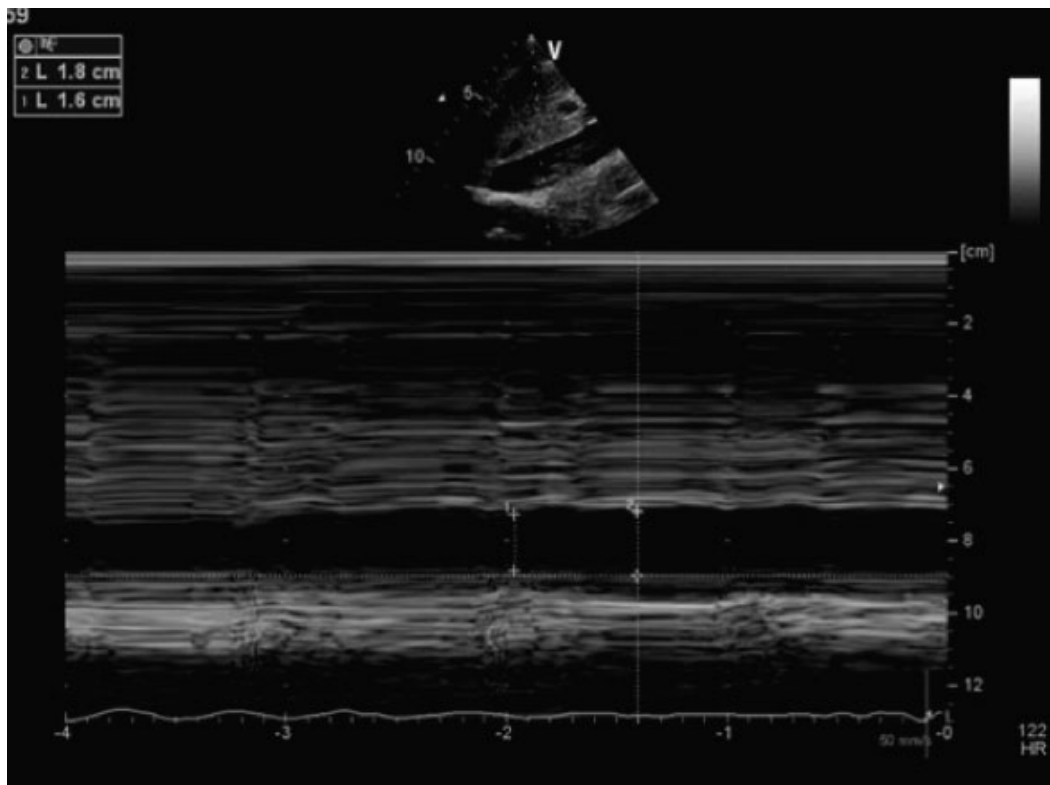
$$\left[\frac{(\text{Max} - \text{Min})}{\text{Mean}} \times 100 \right] (>12\% \text{ volume responsive})$$

กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง IVC diameter กับ CVP ในผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ^(6,7)



การตัด M mode เพื่อการ document ขนาดและการเปลี่ยนแปลงของ IVC

เพื่อการบันทึกผลการวัด IVC เพื่อส่งต่อให้แพทย์คนที่รักษาต่อไปก่อนการให้น้ำหรือ fluid เพื่อรักษาภาวะ
ช็อก



รูปที่ 4.

วิธีการประเมินโดยใช้ focused cardiac ultrasound เพื่อประเมินการให้น้ำในร่างกาย

Basic level

1. การประเมิน ejection fraction แบบ semiquantitative assessment

การประเมิน ejection fraction ด้วยตาเปล่า จะไม่สามารถบอกตัวเลขได้ดีเท่ากับการทำ Simpson method ของ formal echocardiogram แต่จากงานวิจัยพบว่า หากมีการฝึก 100 รายขึ้นไป แพทย์สามารถแยกแยะระหว่าง severe depressed left ventricular (LV) function หรือผู้ป่วยที่หัวใจบีบตัวแย่มากๆออกจากผู้ป่วยกลุ่มอื่นที่เป็น

1.1 Normal [ejection fraction (EF) >50%]

1.2 Moderately depression (EF 30-50%)

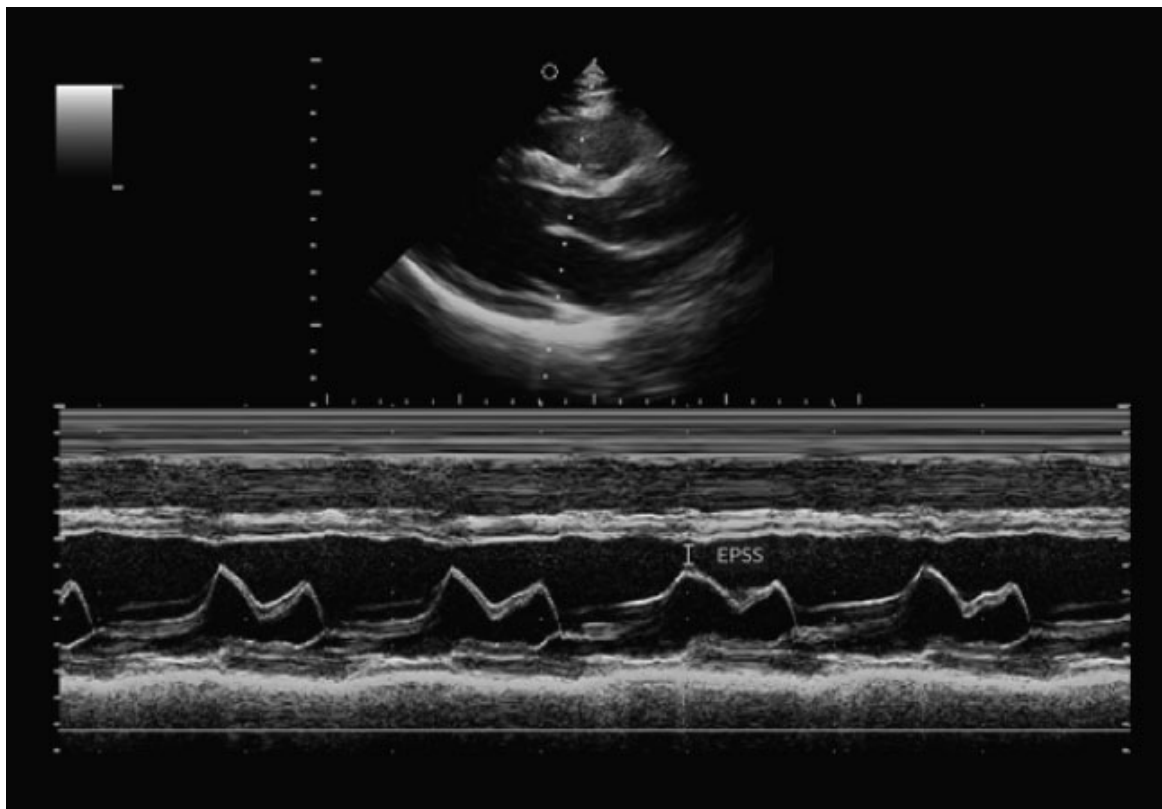
1.3 Severely depression (EF <30%)
เกณฑ์การประเมินว่าหัวใจบีบตัวแย่มากหรือไม่ ด้วยตาเปล่า (semiquantitative assessment)

1. Mitral valve สะบัดขึ้นไปแตะ septum หรือไม่เวลา diastolic (end point septal separation, EPSS)^(9,10) (รูปที่ 5)

หากระยะทางยิ่งห่าง >1 ซม. จะสัมพันธ์กับผู้ป่วย EF <30%

2. การหนาตัวของ myocardium ในช่วงระยะเวลาที่หัวใจบีบตัว (systolic thickening) ประมาณร้อยละ 50

3. การหุบตัวเองของผนังเข้าหาตรงจุดศูนย์กลางของ LV

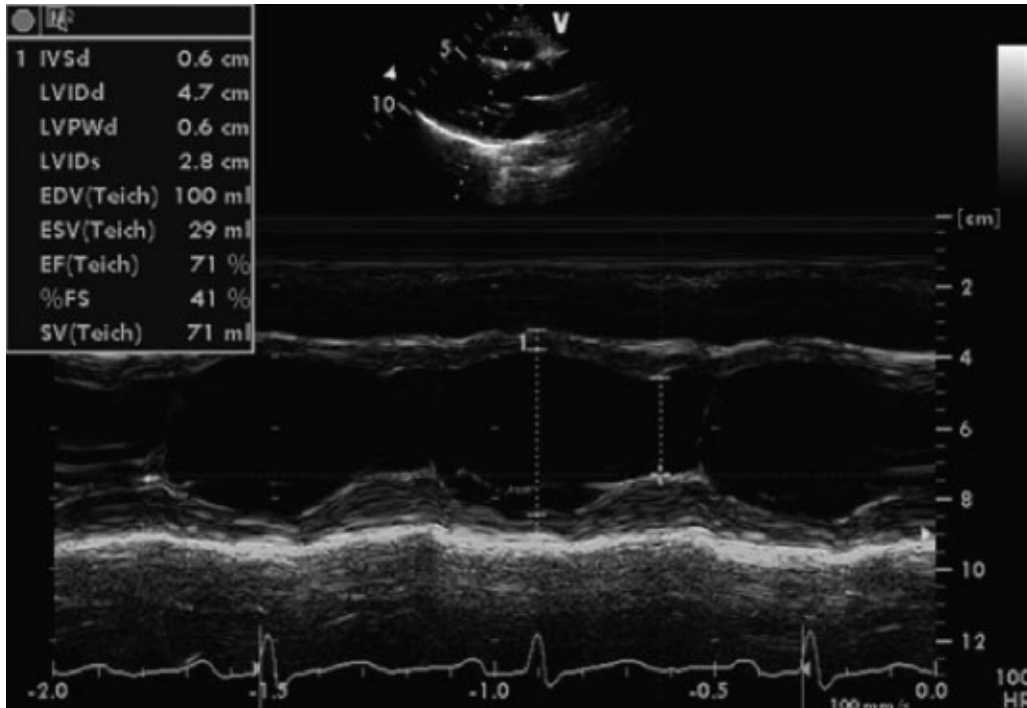


รูปที่ 5. แสดงการทำ end point septal separation (EPSS) ของ mitral valve

2. การประเมิน ejection fraction ด้วย fractional shortening

การประเมิน fractional shortening เป็นการตัดหัวใจในระนาบ 2 มิติ ส่วนมากทำใน para-

sternal long axis ใช้ M mode ตัดบริเวณกลาง left ventricle วัดระยะเส้นผ่านศูนย์กลาง ในเวลา diastolic และ systolic (รูปที่ 6)



รูปที่ 6. แสดงการประเมิน left ventricular ejection fraction (EF) โดยใช้อัลตราซาวด์แบบ M mode

และสามารถนำมาเข้าสู่สูตร

$$\%FS = \frac{\text{Diastolic diameter} - \text{Systolic diameter}}{\text{Diastolic diameter}} \times 100$$

การใช้ fractional shortening อาจไม่ได้ผล accurate abnormality หากผู้ป่วยมี septal akinesia หรือ dysynchrony (LBBB), regional wall motion abnormality

การวัด ejection fraction อย่างเหมาะสมสามารถทำได้โดย Simpson method ซึ่งอาจไม่เหมาะสมกับเวลาที่จำกัดในภาวะฉุกเฉิน

จุดประสงค์ของการประเมิน evaluate ejection fraction

การที่ผู้ป่วยเข้ามาที่ห้องฉุกเฉินด้วยภาวะช็อกแล้วมี non-depressed ejection fraction ทำให้สามารถตัดสินใจที่จะให้ fluid ได้เร็วขึ้น ในผู้ป่วยที่ขาดน้ำมากๆผู้ป่วยจะมี EF ค่อนข้าง hyperdynamic ด้วยซ้ำ

Advanced level

3. การประเมินการให้สารน้ำในร่างกายโดยการวัด velocity time integral (VTI) variability

การวัด cardiac output สามารถทำได้โดยการวัด apical five chamber และวาง pulsed wave (PW) doppler เหนือ LV outflow tract⁽¹¹⁻¹³⁾ โดยที่ VTI peak variability มากกว่าร้อยละ 12 แสดงถึงภาวะ fluid responsiveness (รูปที่ 7) (ภาพที่

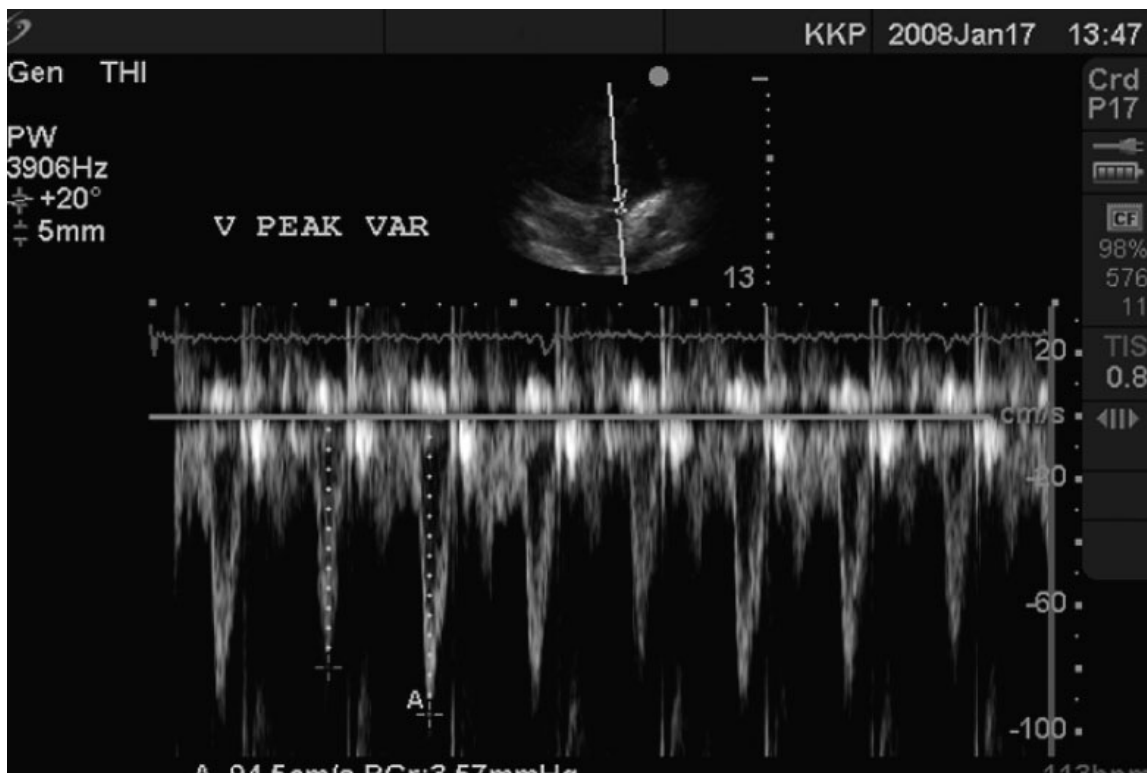
เหมาะสมต้องเห็นสามเหลี่ยมที่มีลักษณะขอบสีขาวและด้านในสีดำชัดเจน)

วิธีการประเมินโดยการใช้ focused lung ultrasound เพื่อประเมินการให้น้ำในร่างกาย

การอัลตราซาวนด์ปอดสามารถดูปริมาณน้ำเกินหรือ interstitial syndrome ได้ โดยเป็นการดู artifact ที่เกิดจากปริมาณสัดส่วนของน้ำที่มาแทนอากาศในปอด

Dry lung profile

ในผู้ป่วยที่มีสัดส่วนของอากาศมากกว่าน้ำในปอด เวลาอัลตราซาวนด์จะเห็นเงาของ pleural line ซ้อนกันหลายๆชั้น (A line) ซึ่งสามารถเห็นได้ในโรคฉุกเฉินดังต่อไปนี้

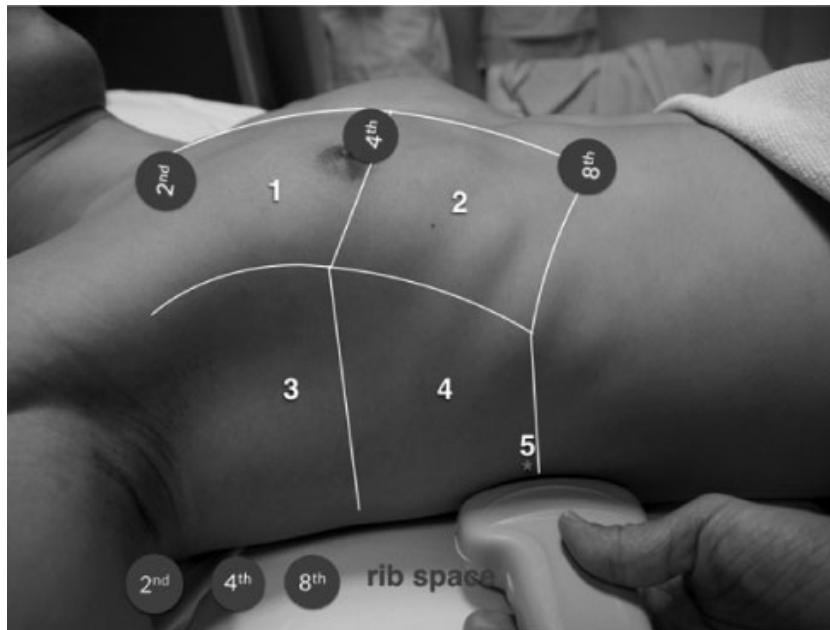


รูปที่ 7. แสดงการประเมิน velocity time integral (VTI) variability

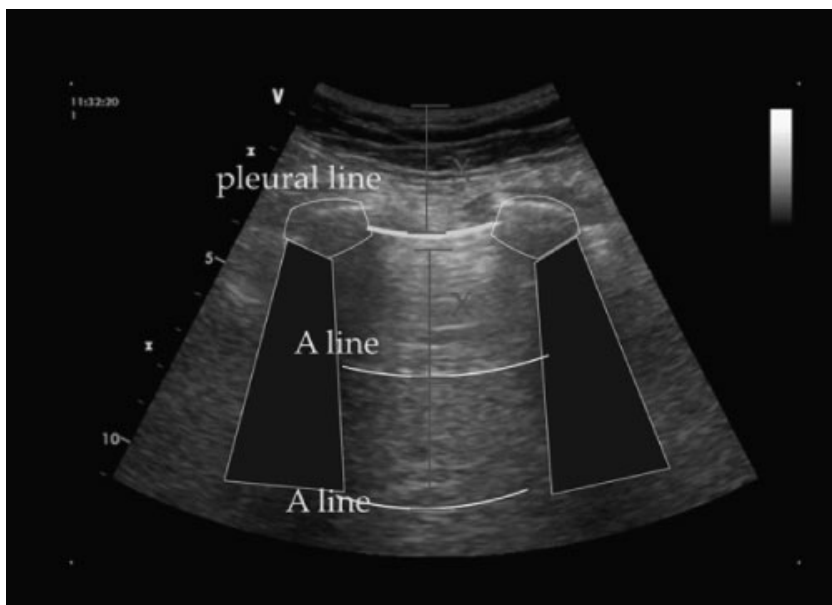
1. Normal lung
2. COPD/asthma
3. Pulmonary embolism

Wet lung profile (รูปที่ 9)

ในผู้ป่วยที่มีสัดส่วนของน้ำมากกว่าอากาศในปอด เวลาอัลตราซาวนด์จะไม่เห็นเงาของ pleural line แต่จะเห็นเส้นสีขาวยาวแนวตั้งลาก pleural



รูปที่ 8.



รูปที่ 9. แสดงการประเมิน wet lung profile

line จนถึงสุดหน้าจอ (B line)

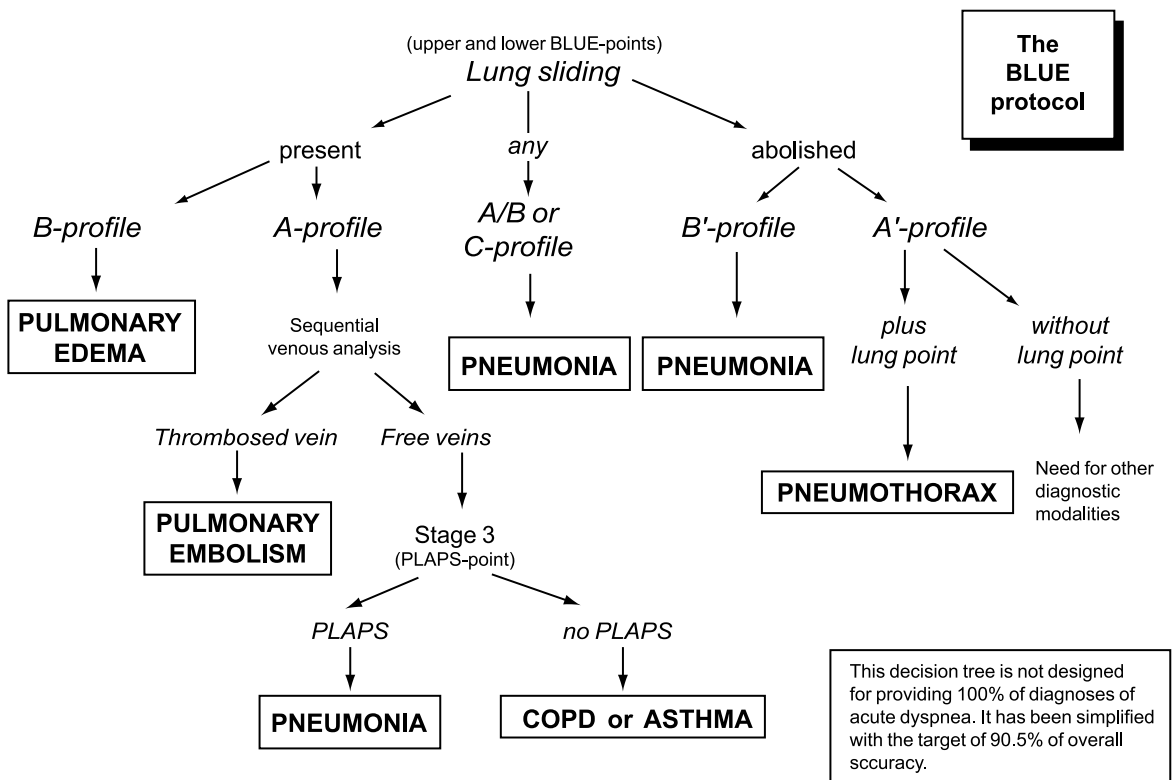
B line criteria

- ก. White vertical line
- ข. Rise from pleural line
- ค. Erase A line
- ง. Move with pleural line on breathing
- จ. Presents more than 3 line in one intercostal space

B profile สามารถเห็นได้ใน โรคฉุกละจิบ
ต่อไปนี้

1. Acute heart failure/ARDS
2. Pneumonia on affected lung
3. Chronic lung disease

ดังนั้นการใช้ lung ultrasound ประเมินว่าผู้ป่วยได้รับน้ำเกินหรือไม่ ได้แก่ การดูว่าผู้ป่วยมี B line เพิ่มขึ้นทั้งสองข้างของปอดหรือไม่ FALLS protocol โดย Lichtenstein และคณะได้แสดงถึงความสัมพันธ์ของ pulmonary artery occlusion pressure หากมากกว่า 18 มม.ปรอท B line จะเกิดขึ้นในปอดทั้งสองข้าง



รูปที่ 10. BLUE protocol⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ เป็น protocol แรกๆที่ได้รับการตีพิมพ์ ที่ใช้แยกโรคสาเหตุอาการเหนื่อยจากโรคปอดเป็นหลัก ไม่ได้ใช้ตรวจสอบภาวะน้ำเกินเหมือน FALLS protocol

เอกสารอ้างอิง

1. Jones AE, Tayal VS, Sullivan DM, Kline JA: Randomized, controlled trial of immediate versus delayed goal-directed ultrasound to identify the cause of nontraumatic hypotension in emergency department patients. *Crit Care Med* 32;1703,2004.
2. Rose JS, Bair AE, Mandavia D, Kinser DJ: The UHP ultrasound protocol: A novel ultrasound approach to the empiric evaluation of the undifferentiated hypotensive patient. *Am J Emerg Med* 19;299,2001.
3. Akilli B, Bayir A, Kara F, Ak A, Cander B: Inferior vena cava diameter as a marker of early hemorrhagic shock: A comparative study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 16;113,2010.
4. Chen L, Kim Y, Santucci KA: Use of ultrasound measurement of the inferior vena cava diameter as an objective tool in the assessment of children with clinical dehydration. *Acad Emerg Med* 14;841,2007.
5. Hirayama S, Ando Y, Sudo Y, Asano Y: Improvement of cardiac function by dry weight optimization based on interdialysis inferior vena caval diameter. *ASAIO J* 48;320,2002.
6. Does inferior vena cava size predict right atrial pressures in patients receiving mechanical ventilation? *J Am Soc Echocardiogr* 5:613,1992.
7. Does inferior vena cava size predict right atrial pressures in patients receiving mechanical ventilation? *J Am Soc Echocardiogr* 5:613,1992.
8. Does inferior vena cava size predict right atrial pressures in patients receiving mechanical ventilation? *J Am Soc Echocardiogr* 5:613,1992.
9. Ahmadpour H, et al.: Mitral E point septal separation: A reliable index of left ventricular performance in coronary artery disease. *Am Heart J* 106;21,1983.
10. Cheitlin MD, et al.: ACC/ AHA/ ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/ AHA/ ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 108;1146,2003.
11. Lang RM, et al.: Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18;1440,2005.
12. Reuter DA, et al.: Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med* 31;1399,2003.
13. Rex S, et al.: Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 93;782,2004.
14. Rex S, et al.: Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 93;782,2004.
15. Rex S, et al.: Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 93;782,2004.
16. Copetti R, Soldati G, Copetti P: Chest sonography: A useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound* 6;16,2008.
17. Copetti R, Soldati G, Copetti P: Chest sonography: A useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary edema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc Ultrasound* 6;16,2008.
18. Rempell JS, Noble VE: Using lung ultrasound to differentiate patients in acute dyspnea in the prehospital emergency setting. *Crit Care* 15(3);161,2011.

Herbs and acute kidney injury

สุชัย สุกพาร์ภัก

สาขาวิชาพิษวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) เป็นภาวะที่แพทย์พบได้บ่อย สาเหตุมีหลายประการ เช่น การได้รับบาดเจ็บ (trauma) ภาวะช็อค ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) ฯลฯ แต่สาเหตุประการหนึ่งที่แพทย์และ/หรือผู้ป่วยอาจมองข้ามไป คือ พืช ผัก ผลไม้ และสมุนไพร

ผู้ป่วยหลายคนมักเข้าใจว่าพืช ผัก ผลไม้ และสมุนไพร เป็นสิ่งที่มาจากธรรมชาติจึง “ปลอดภัย” ซึ่งเป็นความเข้าใจที่คลาดเคลื่อน เนื่องจากมีพืชและสมุนไพรหลายชนิดที่เป็นรู้กันดีว่า สามารถทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งความเป็นพิษของมันเกิดได้จาก

1. ตัวพืชและสมุนไพรเองทั้งในขนาดที่ได้เป็นปกติหรือในกรณีที่ได้รับสิ่งเหล่านี้เกินขนาด
2. สิ่งปนเปื้อนหรือปลอมปนมาในสมุนไพร

สาเหตุแรกน่าจะพบบ่อยที่สุด และปัจจัยเสริม คือ โรคประจำตัวผู้ป่วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคไตเรื้อรัง

กลไกการเกิดพิษ

กลไกการเกิดไตวายเฉียบพลันแตกต่างกันออกไปตามแต่ชนิดของพืชและสมุนไพร เช่น สารเคมีในพืชสมุนไพรออกฤทธิ์โดยตรงต่อไต ท่อไต หรือ หน่วย นอกจากนั้นยังมีกลไกที่พบได้ คือ ผลึกของสารเคมีในพืชไปตกตะกอนหรือไปอุดตันที่ท่อไต ทำให้เกิด acute tubular necrosis

ตัวอย่างพืชและสมุนไพร

พืชและสมุนไพรที่มีรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้แก่

ลูกเนียงที่มี djenkolic acid⁽¹⁾ ตกผลึกในท่อไต ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการปวดท้องน้อย ปัสสาวะแสบขัด ปัสสาวะเป็นเลือด และปัสสาวะออกน้อย

มะเฟืองที่มี oxalic acid เป็นปริมาณมากทำให้เกิด acute oxalate nephropathy⁽²⁾ ทำให้ผู้ป่วยมีปัสสาวะออกน้อย คลื่นไส้อาเจียน และบวม และเป็นที่น่าทึ่งว่า ผู้ป่วยที่เป็นไตวายเรื้อรังไม่ควร

กินมะเฟือง และยังสามารถทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทได้อีกด้วย

ตะลิงปลิงเป็นผลไม้ในวงศ์เดียวกับมะเฟืองที่มี oxalic acid เป็นปริมาณมาก จึงทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้เช่นกัน⁽³⁾

เห็ดพิษในสกุล *Amanita* มี amatoxin และ alpha-amanitin ซึ่งมีการเด่นเป็นดับวายเฉียบพลัน อย่างไรก็ตามเห็ดชนิดนี้ยังทำให้เกิด acute tubular necrosis ได้⁽⁴⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Bunawan N, Rastegar A, White KP, Wang NE. Djenkolism: case report and literature review, Int Med Case Rep J 2014;7:79-84.
2. Abeysekera RA, Wijetunge S, Nanayakkara N, Wazil AW, Ratnatunga NV, Jayalath T, Medagama A. Star fruit toxicity: a cause of both acute kidney injury and chronic kidney disease: a report of two cases. BMC Res Notes 2015;8:796.
3. Bakul G, Unni VN, Seethaleksmy NV, Mathew A, Rajesh R, Kurien G, Rajesh J, Jayaraj PM, Kishore DS, Jose PP. Acute oxalate nephropathy due to 'Averrhoa bilimbi' fruit juice ingestion. Indian J Nephrol 2013; 23(4):297-300.
4. Garrouste C, Hémerly M, Boudat AM, Kamar N. *Amanita phalloides* poisoning-induced end-stage renal failure. Clin Nephrol 2009;71(5):571-4.

ภาวะเสพติดการใช้อินเทอร์เน็ต (internet addiction: a new phenomenon)

ธีรยุทธ รุ่งนิรันดร์

ฝ่ายจิตเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทนำ

เครือข่ายคอมพิวเตอร์ที่เชื่อมกันโยงใยทั่วโลก หรือที่เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า อินเทอร์เน็ต (internet) ได้รับการพัฒนาขึ้นราวปี ค.ศ. 1960-1970 โดยมีจุดประสงค์เพื่อใช้ในการสื่อสารและส่งข้อมูลระหว่างบุคคลรวมถึงองค์กรให้มีประสิทธิภาพและประหยัดเวลามากขึ้น⁽¹⁾ ปี ค.ศ. 2010 ได้มีการประมาณการว่ามีผู้ใช้อินเทอร์เน็ตอยู่ประมาณหนึ่งพันล้านคนทั่วโลก⁽²⁾ โดยมีวัตถุประสงค์การใช้แตกต่างกัน อาทิ เช่น ใช้เพื่อการสื่อสาร เพื่อการทำงาน หรือเพื่อความบันเทิง โดยข้อดีของอินเทอร์เน็ต คือ เป็นระบบที่สามารถย่นระยะเวลาและระยะทางที่ใช้ในการติดต่อสื่อสารได้ มีความเสถียรและมีประสิทธิภาพในการส่งผ่านข้อมูลต่างๆ ประหยัดและใช้ได้ง่ายเมื่อเทียบกับการสื่อสารหรือส่งผ่านข้อมูลทางอื่น อย่างไรก็ตาม ตั้งแต่ทศวรรษที่ผ่านมาได้มีการหยิบยกปัญหาทางด้านสุขภาพที่อาจสัมพันธ์กับการใช้อินเทอร์เน็ตขึ้นมา โดยอ้างอิงจากเหตุการณ์ต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นกรณีการเสียชีวิตโดยเฉียบพลันของวัยรุ่นในขณะที่ใช้อินเทอร์เน็ตเป็นระยะเวลานานและต่อเนื่อง⁽³⁾ หรือภาวะซึมเศร้าที่เพิ่มขึ้นที่มีความสัมพันธ์กับการใช้อินเทอร์เน็ตในการค้นหาปัญหาทางสุขภาพ⁽⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีการพบกลุ่มอาการที่เรียกว่า ภาวะเสพติดการใช้อินเทอร์เน็ต (internet addiction disorder) หรือที่มีอีกชื่อเรียกว่า pathological, problematic internet use^(5,6)

นิยามของภาวะเสพติดการใช้อินเทอร์เน็ต

ในแวดวงวิชาการได้มีการนิยามภาวะเสพติดการใช้อินเทอร์เน็ตในคำจำกัดความที่หลากหลาย จากการ

พบทวนวรรณกรรมพบว่าลักษณะเด่นที่กลุ่มอาการนี้มี คือ การใช้เวลากับการเล่นอินเทอร์เน็ตมากเกินไป (excessive use) ไม่ว่าจะเป็นการใช้ด้วยจุดประสงค์ใด และไม่สามารถควบคุมพฤติกรรมการใช้ของตนเองได้อย่างที่ตั้งใจ (uncontrollable, compulsive use) จนมีผลกระทบทางลบต่อหน้าที่และการใช้ชีวิตประจำวัน (negative impacts on daily life function)⁽⁷⁻⁹⁾ ตัวอย่าง เช่น การใช้เวลากับการเล่นอินเทอร์เน็ตจนมีผลกระทบต่อหน้าที่การงาน อาจทำให้งานไม่เสร็จตามกำหนดอยู่บ่อยๆ หรือไม่สามารถไปทำงานตามเวลาได้ทัน ใช้อินเทอร์เน็ตจนกระทั่งส่งผลเสียต่อผลการเรียนอย่างมีนัยสำคัญ หรือใช้จนมีผลกระทบต่อสุขภาพดวงตาแต่ก็ไม่สามารถห้ามตนเองให้พักสายตาได้ และยังคงใช้ทั้งที่รู้ว่าเกิดผลกระทบต่อชีวิตแล้วก็ตาม ทั้งนี้ลักษณะการใช้ต้องมีความผิดปกติอย่างชัดเจนเมื่อนำไปเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรส่วนใหญ่ของสังคมนั้นๆ อาจกล่าวได้ว่า ภาวะเสพติดการใช้อินเทอร์เน็ตเป็นหนึ่งในกลุ่มภาวะเสพติดเชิงพฤติกรรม (behavioral addiction) เหมือนอย่างเช่น ภาวะเสพติดการพนัน (pathological gambling) และมีความใกล้เคียงกับภาวะติดสาร (drug addiction, substance dependence)

ระบาดวิทยา

ภาวะเสพติดอินเทอร์เน็ตมักจะทำการศึกษาในกลุ่มประชากรช่วงวัยรุ่นถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้นในแถบทวีปเอเชียตะวันออกและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ในหลายปีที่ผ่านมา ต่อมาจึงเริ่มมีการศึกษาในทวีปยุโรปเป็นบางประเทศ วิธีการศึกษามักใช้แบบประเมินภาวะการติดอินเทอร์เน็ตอย่างหลากหลาย โดยแบบประเมินที่นิยมใช้ ได้แก่ Internet addiction test (IAT), Internet addiction scale, Chen internet addiction scale (CIAS-R), Compulsive internet

use scale (CIUS) หรือ Young internet addiction test ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ความชุกของนักเรียนถึงวัยรุ่นที่เข้ากับเกณฑ์เสพติดอินเทอร์เน็ตมีค่าโดยเฉลี่ยอยู่ตั้งแต่ร้อยละ 2-10 โดยขึ้นอยู่กับแบบประเมินที่ใช้ วัดดังตารางที่ 1

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าเด็กวัยรุ่นที่อาศัยอยู่ในเขตเมือง (urban area) มีโอกาสพบภาวะติดอินเทอร์เน็ตมากกว่าเด็กที่อาศัยอยู่นอกเมือง (rural area) และเด็กวัยรุ่นกลุ่มที่เรียนอยู่ในสายวิชาการ (academic track) จะมีโอกาสที่พบภาวะติดอินเทอร์เน็ตมากกว่าเด็กที่เรียนอยู่ในสายวิชาชีพ (vocational track)⁽¹⁴⁾ ในส่วนของเพศนั้น พบว่าเพศชายมีแนวโน้มที่จะมีภาวะเสพติดอินเทอร์เน็ตมากกว่าเพศหญิง ถึงแม้ผลการศึกษาจะยังไม่ได้ข้อสรุปแน่ชัดโดยช่วงอายุที่มักพบมากที่สุด คือ ช่วงวัยรุ่นถึงวัยผู้ใหญ่ตอนต้น ทั้งนี้จากการศึกษาวิจัยในระยะ 5-10 ปีหลังมีการพบภาวะเสพติดอินเทอร์เน็ตทั้งในประเทศฝั่งซีกโลกตะวันออกและฝั่งซีกโลกตะวันตก⁽⁷⁾ จึงเป็นไปได้ว่ากลุ่มอาการนี้เป็นกลุ่มอาการที่มีอยู่จริงในมนุษย์โดยไม่ขึ้นอยู่กับสังคมและวัฒนธรรมนั้นๆ โดยในประเทศไทยยังไม่พบการศึกษาเชิงระบาดวิทยาของภาวะเสพติดอินเทอร์เน็ตโดยตรง แต่มีการศึกษาที่สำรวจปัญหาจากการใช้อินเทอร์เน็ตอยู่บ้าง

เหตุปัจจัย

Biological factors

สาเหตุการเกิดภาวะเสพติดอินเทอร์เน็ตยังไม่พบแน่ชัด แต่มีหลายการศึกษาที่บ่งชี้ได้ว่าการเปลี่ยนแปลงการทำงานของสมองในผู้ที่มีภาวะดังกล่าว เช่น มีการศึกษาพบการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ white matter จากการวัดโดยใช้ fractional anisotropy ในสมองหลายๆส่วน ได้แก่ orbito-frontal white matter, corpus callosum, cingulum,

ตารางที่ 1. ระบาดวิทยาของภาวะเสพติดอินเทอร์เน็ตจากการทบทวนวรรณกรรมต่างประเทศที่มีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา

งานวิจัย	จุดประสงค์การทำวิจัย	ขนาดตัวอย่าง	แบบประเมินที่ใช้วัด Internet addiction	ความชุก (ร้อยละ)
Mak et al. (2014) ⁽¹⁰⁾	To compare the prevalence of Internet behaviors and addiction in adolescents in six Asian countries.	5,366 students age 12-18 years including China, Hongkong, Japan, South Korea, Malaysia, and Philippines.	1. IAT 2. CIAS-R	The prevalences of internet addiction were 4.9% in Phillipines, 3.0% in Hongkong, 3.1% in Japan, 2.4% in Malaysia, 2.2% in China and 1.2% in South Korea. The prevalences were 21.1% in Philippines, 16.4% in Hongkong, 6.2% in Japan, 14.1% in Malaysia 9.6% in China and 9.7% in South Korea.
Rumpf et al. (2014) ⁽¹¹⁾	To estimate the prevalence of internet addiction by telephone survey.	15,023 participants age 14-64 in Germany.	CIUS	The prevalence was 1.0% in overall sample, 2.4% in the age group 14-24 and 4.0% in the age group 14-16 years old.
Jie et al. (2014) ⁽⁹⁾	To investigate the prevalence of internet addiction and its association with stressful life events and psychological symptoms.	755 school students age 10-19 years from Wuhan, China.	Young's Internet Addiction Test	The prevalence of internet addiction was 6.0% among adolescent internet users.
Kuss et al. (2013) ⁽¹²⁾	To investigate the prevalence of Internet addiction and the interactions between personality traits and the usage of Internet.	3,105 adolescents age 11-19 years from 13 schools in the Netherlands.	CIUS	The prevalence of probable internet addiction was 3.7%, and the risk factors were the use of online gaming and social applications.

ตารางที่ 1 (ต่อ) ระบาดวิทยาของภาวะเสพติดอินเทอร์เน็ตจากการทบทวนวรรณกรรมต่างประเทศที่มีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา

Study	Aim of the study	Sample	Internet addiction measures	Prevalence (%)
Yu et al. (2013) ⁽¹³⁾	To examine the prevalence and psychosocial factors of Internet addiction with 3-years longitudinal study.	4,106 students with mean age of 14.7 years compared to previous two consecutive years in Hongkong.	Young's 10-item Internet Addiction Test	The prevalence of Internet addiction was 22.5% which was lower than 26.4% and 26.7% in first and second years, respectively.

inferior fronto-occipital fasciculus, corona radiata, internal และ external capsules ในผู้ที่มีภาวะติดอินเทอร์เน็ตเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ปกติ⁽¹⁵⁾ และมีการทำการศึกษาด้าน functional brain connectivity โดยใช้ resting-state magnetic resonance imaging ในวัยรุ่นที่มีภาวะติดอินเทอร์เน็ต ผลการศึกษาพบว่าผู้ที่มีภาวะติดอินเทอร์เน็ตมีการทำงานของสมองลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยวงจรของสมองที่มีการทำงานบกพร่องมากที่สุด คือ cortico-subcortical circuits (ร้อยละ 24 บริเวณ prefrontal cortex และร้อยละ 27 ของ parietal cortex)⁽¹⁶⁾ และมีการศึกษาถึง inhibitory control โดยการใช้ psychological test ร่วมกับ functional magnetic resonance imaging ในกลุ่มผู้ที่มี internet addiction disorder (IAD) พบว่าในกลุ่มที่เป็น IAD มีสัญญาณ blood oxygen level dependence (BOLD) เพิ่มขึ้นในบริเวณ anterior และ posterior cingulate cortex ระหว่างการทำ stroop test เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาภาพถ่ายรังสีของสมองในวัยรุ่นชายที่มีภาวะติดอินเทอร์เน็ตพบ

ว่าจากภาพ magnetic resonance imaging ความหนาของ cortex (cortical thickness) ในบริเวณ lateral orbitofrontal cortex ฝั่งขวาจะมีน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁸⁾ ในส่วนระดับชีวโมเลกุล ได้มีการศึกษาระดับของ dopamine transporter ในบริเวณ striatum โดยใช้ single photon emission computed tomography (SPECT) พบว่า ในกลุ่มที่มี IAD มีการลดลงของระดับ striatal dopamine transporter อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ปกติ⁽¹⁹⁾ และการศึกษาในระดับพันธุกรรม ได้มีการพบบทบาทของ cc-genotype ที่ตำแหน่ง rs1044396 SNP บนยีน CHRNA4 ของกลุ่มประชากรที่มีปัญหาจากการใช้อินเทอร์เน็ตเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับกลุ่มปกติ ซึ่ง CHRNA4 นี้เป็นยีนที่มีบทบาทในภาวะเสพติดสารด้วยเช่นกัน⁽²⁰⁾

Psychosocial factors

ปัจจัยทางจิตสังคมที่สัมพันธ์กับภาวะติดอินเทอร์เน็ตนอกจากการที่สามารถเข้าถึงอินเทอร์เน็ตได้ง่ายมิได้หลากหลายตั้งแต่มีการพบการเพิ่มขึ้นของ

ลักษณะหุนหันพลันแล่น (impulsivity) อย่างมีนัยสำคัญในผู้ที่มีภาวะติดอินเทอร์เน็ตโดยไม่แตกต่างจากผู้ที่มีภาวะติดการพนันเมื่อนำไปเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมปกติ⁽²¹⁾ และยังมีการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะติดอินเทอร์เน็ตกับอาการของภาวะวิตกกังวลและการมีเหตุการณ์ตึงเครียดในชีวิตในช่วง 6 เดือนที่ผ่านมาโดยเฉพาะปัญหาความสัมพันธ์ระหว่างบุคคล (เช่น การถูกเข้าใจผิด การโดนทำให้ละอายต่อที่สาธารณะ หรือถูกกีดกันจากผู้อื่น) และปัญหาในโรงเรียน (เช่น สอบตก การรับรู้ว่ามี ภาระการเรียนมากเกินไป) โดยความถี่ของปัญหาที่เกิดขึ้นจะมีน้ำหนักต่อการเกิดภาวะติดอินเทอร์เน็ตมากกว่าความรุนแรงของตัวปัญหาเอง⁽⁹⁾ และยังมีการศึกษาพบว่าวัยรุ่นกลุ่มที่เสี่ยงต่อภาวะเสพติดการใช้อินเทอร์เน็ตในระดับสูงและปานกลางมีการใช้สารเสพติด มีการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ และมีการสูบบุหรี่มากกว่าผู้ใช้อินเทอร์เน็ตในระดับปกติอย่างมีนัยสำคัญ โดยหลังจากที่มีการควบคุมปัจจัยที่อาจเป็นตัวกวนแล้ว การสูบบุหรี่สามารถพยากรณ์การที่จะมีความเสี่ยงในระดับสูงต่อภาวะติดอินเทอร์เน็ตได้อย่างมีนัยสำคัญ [odds ratio (OR)=1.20, p=0.004]⁽²²⁾ และการใช้โปรแกรมทางสังคมต่างๆ (social applications) เช่น twitter หรือแหล่งชุมชนออนไลน์และการเล่นเกมออนไลน์ก็มีส่วนที่จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเสพติดอินเทอร์เน็ตเช่นกัน ในส่วนของลักษณะของบุคลิกภาพที่ได้จากการประเมินโดย Quick Big Five Scale พบว่าจะคะแนนที่สูงขึ้นของความเห็นพ้องต้องกัน (agreeableness) ความมั่นคงทางอารมณ์ (emotional stability) ความซื่อตรง (conscientiousness) และการชอบแสดงออก (extraversion) ในวัยรุ่นจะทำให้ความเสี่ยงต่อการมีภาวะติดอินเทอร์เน็ตต่ำลง ในขณะที่คะแนนที่สูงขึ้นของด้านความ

สามารถในการริเริ่มและแก้ปัญหา (resourcefulness) จะทำให้ความเสี่ยงต่อการมีภาวะติดอินเทอร์เน็ตเพิ่มมากขึ้น⁽¹²⁾

อาการทางคลินิก

กลุ่มอาการเสพติดเชิงพฤติกรรมมักจะมีลักษณะอาการหลัก ได้แก่ มีการหมกมุ่นกับการกระทำนั้นๆ (preoccupation) จนละเลยสิ่งอื่นในชีวิตประจำวัน ไม่สามารถควบคุมตนเองในการกระทำได้อย่างที่ตั้งใจ (loss of control) อาจต้องทำพฤติกรรมนั้นๆ ให้มากขึ้นเพื่อให้ได้ความสุขในระดับที่เท่าเดิม (tolerance) และอาจมีอาการไม่สบายทางกายหรือทางใจหากไม่ได้กระทำสิ่งนั้นในช่วงระยะเวลาหนึ่ง (withdrawal) และการหมกมุ่นกับพฤติกรรมนั้นจะต้องทำให้เกิดผลเสียต่อชีวิตไม่ทางใดก็ทางหนึ่งอย่างชัดเจน ในส่วนของภาวะเสพติดการใช้อินเทอร์เน็ตนั้น ได้มีผู้เชี่ยวชาญหลายท่านที่เสนอเกณฑ์การวินิจฉัย แต่ผลสรุปที่ได้ยังไม่แน่นอน โดย diagnostic and statistical manual of mental disorders version 5 (DSM-5) ซึ่งเป็นคู่มือมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคและความผิดปกติทางจิตของสหรัฐอเมริกา ได้มีการเสนอเกณฑ์การวินิจฉัยของ internet gaming disorder ซึ่งให้ความสนใจในลักษณะการติดเกมทางอินเทอร์เน็ตเท่านั้นโดยที่ไม่รวมกิจกรรมอย่างอื่น โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัย⁽²³⁾ ดังตารางที่ 2

อย่างไรก็ตาม เกณฑ์การวินิจฉัยนี้เป็นเพียงเกณฑ์ที่ถูกเสนอ (proposed criteria) ขึ้นมาเท่านั้น เนื่องจากกลุ่มอาการนี้เป็นกลุ่มอาการใหม่ที่ยังมีข้อมูลรับรองไม่มากและผลของข้อมูลในบางส่วนยังไม่สอดคล้องกัน จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยต่อไปก่อนจะได้เกณฑ์การวินิจฉัยที่แน่นอน

ตารางที่ 2. เกณฑ์ที่ถูกลงเสนอ (proposed criteria) เพื่อการวินิจฉัย internet gaming disorder โดย DSM-5

มีการใช้อินเทอร์เน็ตเพื่อเล่นเกมโดยมักจะเล่นกับผู้อื่นอย่างเป็นประจำซึ่งทำให้มีความบกพร่องอย่างชัดเจนในการใช้ชีวิตหรือก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานโดยมีอย่างน้อย 5 ข้อในรอบ 12 เดือนต่อไปนี้

1. หมกมุ่นกับการเล่นเกมผ่านอินเทอร์เน็ต (คิดถึงเกมที่เพิ่งเล่น ยังอยากเล่นเกมต่อไป การเล่นเกมผ่านอินเทอร์เน็ต กลายเป็นกิจกรรมที่สำคัญในชีวิตประจำวัน)
ข้อสังเกต ไม่นับการเล่นการพนันผ่านอินเทอร์เน็ตซึ่งจะถูกลงเป็นภาวะติดพนัน (gambling disorder)
2. มีอาการถอน (withdrawal) เมื่อไม่ได้เล่นเกม ซึ่งจะเป็นอาการทางอารมณ์ เช่น หงุดหงิด กังวล เบื่อ ท้อ แต่จะไม่มีอาการทางกายเหมือนในภาวะถอนสาร
3. มีการใช้เวลาเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ในการเล่นเกมผ่านอินเทอร์เน็ต (tolerance)
4. ล้มเหลวในการพยายามควบคุมตนเองในการเล่นเกมผ่านอินเทอร์เน็ต
5. หหมดความสนใจในกิจกรรมบันเทิงหรืองานอดิเรกอื่นๆที่เคยทำโดยเป็นผลมาจากการเล่นเกมผ่านอินเทอร์เน็ต
6. ยังคงเล่นเกมผ่านอินเทอร์เน็ตอย่างต่อเนื่องและเล่นอย่างหนักถึงแม้จะรู้ว่าก่อให้เกิดปัญหาทางจิตสังคม
7. โทกหงุดหงิดในครอบครัว ผู้รักษาหรือคนอื่นๆ เกี่ยวกับความถี่และระยะเวลาในการเล่นเกมผ่านอินเทอร์เน็ต
8. เล่นเกมผ่านอินเทอร์เน็ตเพื่อหนีหรือบรรเทาอารมณ์ทางลบ เช่น ความสิ้นหวัง ความรู้สึกผิด ความกังวล
9. การเล่นเกมผ่านอินเทอร์เน็ตก่อให้เกิดอันตรายหรือปัญหาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ การงาน หรือการเรียน
ข้อสังเกต เกณฑ์ที่ถูกลงเสนอนี้จะไม่รวมการใช้อินเทอร์เน็ตเพื่อวิชาชีพหรือหน้าที่การงาน เพื่อจุดประสงค์ทางสันตนาการ เพื่อจุดประสงค์ทางเพศ หรือเพื่อการเข้าสังคมแบบอื่นๆ

Psychiatric comorbidities

ถึงแม้ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะติดอินเทอร์เน็ตกับโรคทางจิตเวชจะยังไม่แน่นอน แต่ได้มีบางการศึกษาที่ตรวจพบว่าในกลุ่มวัยรุ่นที่มีภาวะติดอินเทอร์เน็ตมักจะมีโรคทางจิตเวชร่วมสูงกว่าเมื่อนำไปเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะติด โดยการใช้อินเทอร์เน็ตอย่างหนักอาจเป็นวิธีหนึ่งในการพยายามจัดการอาการทางจิตเวชด้วยตนเอง หรือในอีกมุมหนึ่ง โรคทางจิตเวชที่เป็นอยู่ก็อาจส่งผลให้บุคคลนั้นๆ มีพฤติกรรมการใช้อินเทอร์เน็ตอย่างผิดปกติได้เช่นเดียวกัน โดยโรคทางจิตเวชที่มักพบร่วมได้บ่อย ได้แก่

- 1) โรคสมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)
- 2) ความผิดปกติจากการใช้สารเสพติด (substance use disorder)
- 3) ภาวะซึมเศร้า (major depressive disorder) และ
- 4) ภาวะวิตกกังวลในการเข้าสังคม (social anxiety) ส่วนกลุ่มอาการหรือความผิดปกติอื่นที่มีรายงานว่าอาจ

พบร่วม ได้แก่ พฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง (hostility and aggressive behavior) โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) โรควิตกกังวล (general anxiety disorder) โรคย้ำคิดย้ำทำ (obsessive compulsive disorder) ส่วนลักษณะบุคลิกภาพและบุคลิกภาพผิดปกติที่มีรายงานว่าอาจพบร่วม ได้แก่ obsessive compulsive personality, borderline และ avoidant personality disorder.⁽⁷⁾

การรักษา

มีการศึกษาแบบ meta-analysis⁽²⁴⁾ ถึง effect size ของการรักษาภาวะเสพติดอินเทอร์เน็ต ทั้งการรักษาทางจิต (psychological intervention) และ การรักษาแบบยาบำบัด (pharmacological intervention) จาก 16 การศึกษา รวมกลุ่มตัวอย่างทั้งสิ้น 670 ราย โดยใช้ random effect model โดยรูปแบบการศึกษา เป็นแบบวัดผลก่อนและหลังการ

ให้การบำบัด (pre-post study) อาจมีหรือไม่มีช่วงติดตามผล โดยมีเพียง 6 การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมไว้เปรียบเทียบ ผลการศึกษาพบว่า ทั้งการรักษาทางจิตและการรักษาโดยใช้ยาโดยรวมมี effect size ที่ค่อนข้างสูงในแง่ของการบำบัดอาการของการติดอินเทอร์เน็ต สามารถลดระยะเวลาออนไลน์ บรรเทาภาวะซึมเศร้า และภาวะวิตกกังวลได้ ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่จะทำในประเทศจีน รองลงมา คือ ประเทศเกาหลีใต้และสหรัฐอเมริกา โดยการรักษาแบบจิตบำบัดที่นิยมนำไปใช้ในการศึกษา ได้แก่ การบำบัดเชิงความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy, CBT) การให้คำปรึกษาในหลายระดับ (multi-level counselling program, MLC) ทั้งตัวผู้ป่วย ผู้ปกครองและสมาชิกในครอบครัวรวมถึงครูที่โรงเรียน ทั้งนี้การให้การรักษาแบบรายบุคคลอาจจะให้ผลดีกว่าแบบเป็นกลุ่ม ในส่วนของยาที่เคยมีการศึกษาแล้วพบว่าอาจทำให้อาการต่างๆดีขึ้น

ได้แก่ escitalopram, methylphenidate และ bupropion sustained release^(24,25)

บทสรุป

ภาวะเสพติดการใช้อินเทอร์เน็ตเป็นปรากฏการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้นในทศวรรษที่ผ่านมาซึ่งสัมพันธ์กับการพัฒนาของเทคโนโลยีสารสนเทศและการที่สามารถเข้าถึงโลกออนไลน์ได้ง่ายขึ้น โดยลักษณะเด่นของผู้ที่มีภาวะนี้ คือ จะสูญเสียการควบคุมตนเองในการใช้อินเทอร์เน็ตจนทำให้เกิดผลกระทบทางลบต่อการดำเนินชีวิต โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะนี้ไม่ได้หลากหลายปัจจัย ทั้งทางด้านชีวภาพและจิตสังคมและยังสามารถพบโรคทางจิตเวชร่วมด้วยได้ ทั้งนี้ แนวทางการวินิจฉัยและการรักษาภาวะนี้ยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติมจากการศึกษาวิจัยในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Leiner BM, Cerf VG, Clark DD, Kahn RE, Kleinrock L, Lynch DC, et al. A brief history of the Internet. ACM SIGCOMM Computer Communicat Rev 2009;39(5):22-31.
2. Braun T. Geschichte und Entwicklung des Internets. Informatik-Spektrum 2010;33(2):201-7.
3. Wu C-S, Cheng F-F. Internet café addiction of Taiwanese adolescents. CyberPsychology & Behavior 2006; 10(2):220-5.
4. Bessière K, Pressman S, Kiesler S, Kraut R. Effects of internet use on health and depression: a longitudinal study. J Med Internet Res 2010;12(1):e6.
5. Young KS. Internet addiction: The emergence of a new clinical disorder. Cyber Psychol Behav 1998;1(3):237-44.
6. Shapira NA, Lessig MC, Goldsmith TD, Szabo ST, Lazoritz M, Gold MS, et al. Problematic internet use: proposed classification and diagnostic criteria. Depress Anxie 2003;17(4):207-16.
7. Ko C-H, Yen J-Y, Yen C-F, Chen C-S, Chen C-C. The association between Internet addiction and psychiatric disorder: a review of the literature. Europ Psychia 2012;27(1):1-8.
8. Starcevic V. Is Internet addiction a useful concept? Australian and New Zealand J Psychia 2013;47(1):16-9.
9. Tang J, Yu Y, Du Y, Ma Y, Zhang D, Wang J. Prevalence of internet addiction and its association with stressful life events and psychological symptoms among adolescent internet users. Addict Behav 2014;39(3):744-7.
10. Mak K-K, Lai C-M, Watanabe H, Kim D-I, Bahar N, Ramos M, et al. Epidemiology of Internet behaviors and

- addiction among adolescents in six Asian countries. *Cyberpsychol, Behav, Soc Network* 2014;17(11):720-8.
11. Rumpf H-J, Vermulst AA, Bischof A, Kastirke N, Guertler D, Bischof G, et al. Occurrence of internet addiction in a general population sample: a latent class analysis. *Europ Addict Res* 2014;20(4):159-66.
 12. Kuss DJ, Van Rooij AJ, Shorter GW, Griffiths MD, van de Mheen D. Internet addiction in adolescents: Prevalence and risk factors. *Comput Hum Behav* 2013;29(5):1987-96.
 13. Yu L, Shek DTL. Internet addiction in Hong Kong adolescents: a three-year longitudinal study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26(3):S10-S7.
 14. Stavropoulos V, Alexandraki K, Motti-Stefanidi F. Recognizing internet addiction: Prevalence and relationship to academic achievement in adolescents enrolled in urban and rural Greek high schools. *J Adolesc* 2013;36(3):565-76.
 15. Lin F, Zhou Y, Du Y, Qin L, Zhao Z, Xu J, et al. Abnormal white matter integrity in adolescents with internet addiction disorder: a tract-based spatial statistics study. *PLoS One* 2012;7(1):e30253.
 16. Hong S-B, Zalesky A, Cocchi L, Fornito A, Choi E-J, Kim H-H, et al. Decreased functional brain connectivity in adolescents with internet addiction. *PLoS One* 2013;8(2):e57831.
 17. Dong G, DeVito EE, Du X, Cui Z. Impaired inhibitory control in 'internet addiction disorder': a functional magnetic resonance imaging study. *Psychia Res Neuroimag* 2012;203(2):153-8.
 18. Hong S-B, Kim J-W, Choi E-J, Kim H-H, Suh J-E, Kim C-D, et al. Reduced orbitofrontal cortical thickness in male adolescents with internet addiction. *Behav Brain Funct* 2013;9(1):1.
 19. Hou H, Jia S, Hu S, Fan R, Sun W, Sun T, et al. Reduced striatal dopamine transporters in people with internet addiction disorder. *BioMed Res Internat* 2012;2012.
 20. Montag C, Kirsch P, Sauer C, Markett S, Reuter M. The role of the CHRNA4 gene in Internet addiction: a case-control study. *J Addict Med* 2012;6(3):191-5.
 21. Lee HW, Choi J-S, Shin Y-C, Lee J-Y, Jung HY, Kwon JS. Impulsivity in internet addiction: a comparison with pathological gambling. *Cyberpsychol Behav Soc Network* 2012;15(7):373-7.
 22. Lee YS, Han DH, Kim SM, Renshaw PF. Substance abuse precedes Internet addiction. *Addict Behav* 2013;38(4):2022-5.
 23. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5)*. 2013:795-6.
 24. Winkler A, Dörsing B, Rief W, Shen Y, Glombiewski JA. Treatment of internet addiction: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2013;33(2):317-29.
 25. Przepiorka AM, Blachnio A, Miziak B, Czuczwar SJ. Clinical approaches to treatment of Internet addiction. *Pharmacolog Rep* 2014;66(2):187-91.

Breathing of love enhances quality of life

ประกาศิ์ ชื่นประไพ

พัยการเวชบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ สภากาชาดไทย

ในปัจจุบัน ความก้าวหน้าทางวิทยาการในการดูแลผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาทางระบบหายใจแบบซับซ้อนมีมากขึ้นกว่าในอดีต ทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเหล่านี้สูงขึ้น อย่างไรก็ตามภายหลังจากให้การรักษาจนผู้ป่วยมีอาการคงที่ดีพอที่จะกลับบ้านได้แล้วผู้ป่วยส่วนหนึ่งยังมีความจำเป็นต้องได้รับการบริบาลทางระบบหายใจอย่างต่อเนื่องที่บ้าน (respiratory home care) เช่น การให้ออกซิเจน การดูดเสมหะ การทำกายภาพบำบัดทรวงอก ในรายที่มีปัญหาทางระบบหายใจแบบรุนแรงอาจจำเป็นต้องเจาะคอหรือใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน ร่วมกับการให้การดูแลด้านอื่นๆ เช่น การให้อาหารทางสายยางหน้าท้อง เป็นต้น การวางแผนการดูแลรักษา ร่วมกันระหว่างครอบครัวและทีมบุคลากรทางการแพทย์ที่เป็นสหสาขาวิชาชีพ ตลอดจนการฝึกทักษะผู้ปกครองในการให้การบริบาลทางระบบหายใจและระบบอื่นๆที่เกี่ยวข้องเมื่อผู้ป่วยกลับบ้านมีความสำคัญในการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน ลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ช่วยให้ผู้ป่วยและครอบครัวมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น สามารถพัฒนาตนเองทั้งด้านร่างกายและจิตใจได้อย่างเต็มที่ตามศักยภาพของตน

ในปัจจุบัน หน่วยโรคระบบหายใจและเวชบำบัดวิกฤต และหอผู้ป่วยเด็กทั้งอายุรกรรมและศัลยกรรมมีผู้ป่วยเด็กที่ต้องได้รับการบริบาลทางระบบหายใจที่บ้านและยังมาติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องประมาณ 50-60 ราย และยังมีผู้ป่วยใหม่ที่ต้องการการดูแลในเรื่องนี้เพิ่มขึ้นอย่างน้อยเดือนละ 1-3 ราย ผู้ป่วยเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการฝึกสอนทักษะในการดูแลอย่างเป็นองค์รวมจากฝ่ายต่างๆ ทั้งแพทย์ พยาบาล นักกายภาพบำบัด และฝ่ายสังคมสงเคราะห์ เพื่อเตรียมความรู้ฝึกทักษะในการดูแลต่อเนื่องที่บ้าน และต้องการงบประมาณ

ในการจัดหาอุปกรณ์เพื่อให้ผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาทาง
 เศรษฐฐานะและมีอาการติงที่แล้วสามารถกลับไปรับ
 การดูแลรักษาทางระบบหายใจที่บ้านอย่างต่อเนื่องได้

กลุ่มของผู้ป่วยที่มีปัญหาทางระบบหายใจที่มี
 ความจำเป็นที่จะต้องให้การดูแลระยะยาวต่อเนื่อง
 จนถึงกลับบ้าน และในบางรายอาจต้องทำ tracheo-
 stomy หรือใช้เครื่องช่วยหายใจร่วมด้วย สามารถ
 จำแนกความผิดปกติทางพยาธิสรีรวิทยาได้เป็น 3
 กลุ่ม⁽¹⁾ ได้แก่

1. Ventilatory muscle weakness and neuromuscular disease
2. Central hypoventilation syndromes
3. Chronic pulmonary disease

ในบทความนี้จะกล่าวถึงในกลุ่มผู้ป่วย spinal
 muscular atrophy (SMA) ซึ่งอยู่ในกลุ่มที่มีความ
 ผิดปกติทางพยาธิสรีรวิทยาอยู่ในกลุ่ม ventilatory
 muscle weakness and neuromuscular disease/
 โรค SMA⁽²⁾ เป็นโรคของกล้ามเนื้อเส้นประสาท ซึ่งมี
 การเสื่อมของ motor neuron อันเป็นผลให้กล้ามเนื้อ
 อ่อนแรง ผู้ป่วยโรคนี้มีตั้งแต่เป็นทารก จนถึงเป็นตอน
 ที่โตแล้ว และมีความระดับความรุนแรงแตกต่างกันไป
 โดยปกติผู้ป่วยจะต้องการการดูแลเป็นพิเศษในเรื่อง
 ของการดูแลกล้ามเนื้อปอด ระบบประสาท กระดูก
 ข้อต่อ และการทำกายภาพบำบัด หรือแม้กระทั่ง
 การผ่าตัดตามความจำเป็น รวมทั้งการดูแลในเรื่องของ
 โภชนาการที่ถูกต้อง ในครอบครัวที่มีผู้ป่วยโรคนี้ มี
 ความต้องการการดูแลจากทีมแพทย์ พยาบาล และ
 บุคลากรทางสุขภาพหลายฝ่ายวางแผนการทำงาน
 ร่วมกัน

อาการของโรค

โดยทั่วไปแล้ว อาการของโรคจะเป็นการอ่อน
 แรงของกล้ามเนื้อ และการเสื่อมของกล้ามเนื้อ ซึ่ง

เป็นผลมาจากการที่เส้นประสาทจากกระดูกสันหลัง
 ไม่สามารถส่งสัญญาณไปกล้ามเนื้อส่วนต่างๆได้ โดย
 เกิดปัญหาจากส่วนของแกนเซลล์ประสาท motor
 neuron อาการของโรค SMA มีความสัมพันธ์อย่าง
 ยิ่งกับความรุนแรง และอายุขณะที่โรคเริ่มต้น โรค
 SMA ที่เกิดจากการกลายพันธุ์กรรมของยีน SMA มี
 ช่วงอายุที่กว้าง โดยเป็นได้ตั้งแต่ในทารกจนถึงในวัย
 ผู้ใหญ่ บางรายอาจมีอาการเพียงเล็กน้อย แต่บาง
 รายก็เสียชีวิต ตามแต่ละรายต่างกันไปได้หลายๆ
 อาการของโรค SMA สัมพันธ์กับอาการอันต่อเนื่อง
 มาจากกล้ามเนื้อที่อ่อนแรง และจำเป็นจะต้องรักษา
 ไปตามอาการ เช่น กล้ามเนื้อส่วนต่างๆ อ่อนแรง
 กล้ามเนื้อในการเปล่งเสียงไม่มีแรง ร่างกายอ่อน
 ปวกเปียก การใช้ปากดูด หรือการกลืน เป็นไปได้ยาก
 มีเสมหะในปอดหรือลำคอ ลำตัวเป็นรูปประหลาดเนื่องจาก
 การใช้กล้ามเนื้อส่วนท้องในการหายใจ มือกำและมี
 เหนือที่มือ ลิ้นสั้น ศีรษะมักเอียงไปด้านหนึ่ง แม้ขณะ
 นอน ขามีลักษณะอ่อนแรงกว่าแขน ขามีลักษณะอ้า
 คล้ายขากร การบือนอาหารยาก ปอดติดเชื้อได้ง่าย
 การยกศีรษะ หรือการลุกขึ้นนั่งทำได้ยาก ไม่มีแรงไอ

การรักษา

ผู้ที่ป่วยโรค SMA สามารถมีชีวิตยาวขึ้น และ
 สบายขึ้นด้วยการใช้เทคโนโลยีเข้ามาช่วย เช่น การใช้
 เครื่องช่วยหายใจ การใช้รถเข็นไฟฟ้าบังคับได้ และ
 การใช้คอมพิวเตอร์ปรับให้การดำเนินชีวิตง่ายขึ้น ทั้งนี้
 ขึ้นกับแต่ละคนว่าจะต้องปรับหรือหาเครื่องช่วยเหลือ
 อย่างไรให้เหมาะสม รวมทั้งการให้โอกาสในการเข้า
 ร่วมกิจกรรมในสังคมเหมือนคนปกติเครื่องช่วยหายใจ
 เป็นสิ่งสำคัญ ในกรณีที่เริ่มเป็นโรคตั้งแต่เด็กๆ มัก
 จะมีปัญหาเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจด้วยเนื่องจาก
 กล้ามเนื้อที่จำเป็นต่อการหายใจอ่อนแอ เด็กที่มีอาการ
 ไม่มากนักมักจะสามารมีชีวิตได้ยาว แม้ว่าจะต้องใช้

เครื่องมือต่างๆ และการแพทย์ เพื่อช่วยเหลือเพิ่มเติม และสำหรับเด็กที่มีอาการรุนแรงกว่า ก็จะต้องมีการช่วยเหลือที่มากขึ้นเช่นกัน

กระบวนการดำเนินการและบริหารจัดการ

เมื่อทราบปัญหาของผู้ป่วยกลุ่มนี้ และมีแนวโน้มที่จะต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ และอุปกรณ์อื่นๆ ต่อเนื่องอีกเป็นระยะเวลาานาน ทีมบุคลากรทางสุขภาพจะมีการวางแผนร่วมกัน และนัดประชุมปรึกษากับผู้ปกครองเด็ก (family conference) เพื่อร่วมในการตัดสินใจ โดยจะมีการแจ้งข้อมูลของโรคแนวทางการรักษาจากแพทย์เฉพาะทางของระบบที่ผู้ป่วยมีปัญหาอยู่ และแพทย์ระบบหายใจแจ้งแนวทางการรักษา เกี่ยวกับการช่วยหายใจ มีด้วยกัน 3 วิธี ซึ่งพ่อแม่ผู้ปกครองจะต้องทำการตัดสินใจด้วยตนเอง โดยได้รับและขอคำปรึกษาจากแพทย์ระบบหายใจได้ตลอดเวลา แนวทางการรักษาทั้ง 3 วิธี⁽³⁾ ได้แก่

1. Non-invasive respiratory care
2. Invasive respiratory care
3. Palliative respiratory care

บิดา มารดาและครอบครัว จะรับทราบทุกอย่างจากแพทย์เฉพาะทางระบบหายใจเกี่ยวกับการรักษา ความเสี่ยง และภาวะในอนาคตที่จะเกิดขึ้น ซึ่งการตัดสินใจของครอบครัวมักเลือกแนวทางการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวที่สุด หรือบางครั้งครอบครัวก็เลือกแนวทางแบบประคับประคอง (palliative respiratory care) ซึ่งบางครั้งครอบครัวก็เลือกทั้ง 3 วิธีร่วมกัน แต่ถ้าผู้ปกครองเลือก invasive respiratory care มักได้รับความเห็นจากแพทย์ระบบหายใจให้ผู้ป่วยทำ tracheostomy เพื่อช่วยในเรื่องการระบายเสมหะ รวมทั้งการเตรียมความพร้อมในการฝึกทักษะสำหรับผู้ป่วย เพื่อกลับไปใช้เครื่องช่วยหายใจที่บ้าน และควรมีผู้ดูแลอย่าง

น้อย 2 คนรวมทั้งการจัดเตรียมอุปกรณ์ต่างๆที่จะนำไปใช้ที่บ้าน บิดา มารดา หรือผู้ดูแลจะต้องผ่านการฝึกฝนจนมั่นใจโดยทีมแพทย์ พยาบาล นักกายภาพบำบัด โภชนากร รวมทั้งบุคลากรสุขภาพอื่นๆ ที่จะช่วยกันฝึกผู้ปกครองตามมาตรฐาน เพื่อให้ผู้ปกครองสามารถกลับไปดูแลผู้ป่วยได้อย่างมั่นใจ และอุปกรณ์ต่างๆต้องผ่านการตรวจสอบสภาพพร้อมใช้จาก pulmonologists และ respiratory nurse ได้แก่ suction machine, O₂ concentrator, resuscitating bag, tank O₂, syringe pump humidifier ตาราง checklist (ตารางที่ 1)

การดูแลพื้นฐานและการดูแลที่ซับซ้อน การฝึกใช้อุปกรณ์ จะได้รับการฝึกจากห้องเรียนจำลอง โดย respiratory nurse และ coordinator nurse กับอุปกรณ์จำลองก่อนทุกขั้นตอน หลังจากนั้นผู้ดูแล จะได้รับการฝึกปฏิบัติจริงกับ nursing team ในเรื่องการดูแลพื้นฐาน ได้แก่ การทำแผลท่อหลอดคอ การทำแผลสายให้อาหาร การดูดเสมหะ การใช้ถุงบีบลมเพื่อช่วยหายใจ (ambu bag) (รูปที่ 1) และ



รูปที่ 1. แสดงการใช้ถุงบีบลมเพื่อช่วยหายใจ

ตารางที่ 1. Patient and parent home ventilator checklist⁽⁴⁾

Checklist	Date completed	Comment
Home inspection <input type="radio"/> Water/power/main telephone line <input type="radio"/> 1 st tracheostomy training Suction basic		
<input type="radio"/> 2 nd tracheostomy training Tracheostomy, CPR & emergencies		
<input type="radio"/> 3 rd tracheostomy training Tracheostomy change		
<input type="radio"/> 1 st ventilator class <input type="radio"/> 2 nd ventilator class <input type="radio"/> 3 rd ventilator class		
<input type="radio"/> Gastrostomy tube class		
<input type="radio"/> Primary successful tracheostomy change		
<input type="radio"/> Back-up successful tracheostomy change		
<input type="radio"/> Medication education and chart		
<input type="radio"/> 24 Hour primary care giver		
<input type="radio"/> 24 Hour back - up care giver		
<input type="radio"/> Car seat/wheelchair testing		
Out of room in wheelchair testing <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3		
<input type="radio"/> Home health nursing		
<input type="radio"/> Supplies delivered <input type="radio"/> Equipment functioning (pulse ox,suction machine, O ₂ tank)		
<input type="radio"/> Supplies delivered <input type="radio"/> Equipment functioning (pulse ox,suction machine, O ₂ tank)		
<input type="radio"/> Medications received from pharmacy		

การให้อาหารทางสายให้อาหาร จนผู้ดูแลมีความมั่นใจ มีความพร้อม และสามารถทำได้เองลำพังอย่างมั่นใจ การฝึกทักษะรวมไปถึงการแก้ไขเหตุการณ์เฉพาะหน้าได้อย่างทันท่วงที เช่น การช่วยกู้ชีพเบื้องต้น การเปลี่ยนท่อหลอดคอ โดยใช้ระยะเวลาในการฝึกประมาณ 4 สัปดาห์ขึ้นกับความสามารถของผู้ดูแล เมื่อผู้ดูแลมีความชำนาญมากขึ้นก็จะให้ผู้ดูแลมาเฝ้าและดูแลผู้ป่วยทั้งหมดตลอด 24 ชั่วโมงอย่างน้อย 2 วัน จึงจะพิจารณาให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ก่อนผู้ป่วยกลับบ้านที่มจะมีการประสานงานไปที่สถานสาธารณสุขในพื้นที่ใกล้บ้านเพื่อขอความร่วมมือลงเยี่ยมและร่วมกันดูแล รวมทั้งเขียนจดหมายบันทึกประวัติประจำตัวระบุรายละเอียดของโรคและการรักษา ในกรณีที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวฉุกเฉิน

สรุป

การดูแลผู้ป่วยเด็ก SMA ปัญหาทางระบบหายใจเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต เนื่องจากพยาธิสภาพของโรค ทำให้กล้ามเนื้อที่จำเป็นต่อการหายใจอ่อนแอ ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถหายใจได้อย่างมีประสิทธิภาพ การใช้เครื่องช่วยหายใจ และอุปกรณ์ช่วยหายใจ และอุปกรณ์ช่วยบำบัดทางเดินหายใจจึงมีความจำเป็น ร่วมกับความผิดปกติอื่นๆ ที่ซับซ้อนอื่นๆ การทำงานของทีมสหสาขา (multi-disciplinary team) จึงมีความสำคัญที่จะช่วยให้อบิดา มารดา และครอบครัวสามารถรับมือกับความซับซ้อนของโรคที่จะดำเนินต่อไป และการให้การช่วยเหลือในเรื่องการฝึกฝนทักษะ ส่งเสริมให้ผู้ป่วยเกิดความมั่นใจในการดูแลบุตร และสามารถกลับบ้าน มีความสุข ท่ามกลางครอบครัวที่อบอุ่น และมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด (รูปที่ 2)



รูปที่ 2. แสดงการดูแลผู้ป่วย spinal muscular atrophy ที่บ้านจนมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Keens TG, Kun Sheila S., Davidson Ward SL. Homecare for children with chronic respiratory failure. Semin Respir Med 1990;11:269-81.
2. <https://www.mda.org/disease/spinal-muscular-atrophy>
3. Families of SMA. A guide for parents and professional Breathing Basic respiratory care for children with Spinal Muscular Atrophy 2009;19-22.
4. Atkinson C, Ellashek J. Kun Shiela S. Tracheostomy Home Care for children. Children hospital of Los Angeles Copyright 1987 5th ed. 2008.

ผลของชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle”
ต่ออุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบจากการใช้
เครื่องช่วยหายใจนอกหน่วยวิกฤต
โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
(the effect of CHULA bundle on ventilator associated
pneumonia in non-intensive care unit)

สุคนี สุวรรณพสุ, สุพรรณนา อัมชศิริ, พรนิภา บุรณวนิช, ยุพิน กิตติเจริญรัตน์,
วิภารัตน์ กิตติสุภรณ์พันธ์, จิระพรรณ จิระจรัส, กอบพร รุตรักษ์

ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” ต่ออุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยกึ่งทดลอง (non-equivalent control groups post-test only design) โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในอดีต

วิธีการศึกษา

โดยรวบรวมข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ ช่วงระหว่างวันที่ 1 เมษายน

พ.ศ. 2558 ถึง 31 มิถุนายน พ.ศ. 2558 (3 เดือน) เปรียบเทียบกับช่วงระหว่าง 1 สิงหาคม จนถึงตุลาคม พ.ศ. 2558 ที่นำชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” มาใช้ในตึกอายุรกรรม จำนวน 8 หอผู้ป่วย โดยชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” ประกอบด้วย 1) clean equipment and environment (การดูแลความสะอาดของเครื่องมือและสิ่งแวดล้อม) 2) head of bed to 30-45 degrees and hand hygiene (การจัดท่านอน 30-45 องศา และทำความสะอาดมือ) 3) use 0.12% chlorhexidine as a part of oral care every 4 hours (การดูแลความสะอาดช่องปากและฟันด้วย 0.12% chlorhexidine gluconate ทุก 4 ชั่วโมง) 4) labor over weaning and extubation each day (ความพยายามหย่าเครื่องช่วยหายใจ) และ 5) aspiration precaution (การป้องกันการสำลัก)

ผลการศึกษา

พบว่าผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจได้รับชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก CHULA bundle จำนวน 148 ราย อายุเฉลี่ย 71.48±15.92 ปี และเพศชายร้อยละ 59.5 ก่อนการนำชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” มาใช้ อุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ คือ 12 ครั้งต่อ 1,000 วันนอน ภายหลังจากการนำชุดแนวปฏิบัติทางคลินิกมาใช้ไม่พบอุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ การเปรียบเทียบความสะอาดช่องปากก่อนและหลังการใช้ 0.12% chlorhexidine gluconate ในกลุ่มที่ได้รับการดูแลตามชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” พบว่าคะแนนการประเมินสภาพช่องปากดีขึ้นมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p < .05$ และพบว่าบุคลากรปฏิบัติตามแนวทางปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” ครบถ้วนทุกกิจกรรมได้ร้อยละ 60.14

คำสำคัญ

ผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจ CHULA bundle ปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia, VAP) เป็นการอักเสบของปอดในผู้ป่วยภายหลังใส่เครื่องช่วยหายใจนานกว่า 48 ชั่วโมงขึ้นไปหรือหลังจากถอดเครื่องช่วยหายใจภายใน 48 ชั่วโมง⁽¹⁾ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะปอดอักเสบอยู่แล้วและได้รับการรักษาจนอาการดีขึ้นแล้ว เช่น ใช้ ลดลงติดต่อกัน 24-48 ชั่วโมง เสมหะน้อยลง ผู้ป่วยหายใจดีขึ้น หากพบว่ามีอาการของปอดอักเสบเกิดขึ้นใหม่ซึ่งอาจมีสาเหตุจากเชื้อตัวเดิมหรือเชื้อตัวใหม่ให้ถือเป็นการเกิดปอดอักเสบครั้งใหม่ (superinfection)⁽²⁾ หน่วยงานป้องกันโรคติดต่อในสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control, CDC) รายงานอุบัติการณ์การเกิด VAP เท่ากับ 0.7-4.4 ครั้งต่อ 1,000 วันของการใช้เครื่องช่วยหายใจในหน่วยงานวิกฤติ และ 1.0-1.8 ครั้งต่อ 1,000 วันของการใช้เครื่องช่วยหายใจในหออภิบาลผู้ป่วยที่รับผู้ป่วย ICU ที่พ้นจากระยะวิกฤตแล้ว ในขณะที่นอกหน่วยวิกฤต อุบัติการณ์การเกิด VAP คือ 0.5-0.9 ครั้งต่อ 1,000 วันของการใช้เครื่องช่วยหายใจ⁽³⁾ สำหรับประเทศไทยได้มีการสำรวจการติดเชื้อในหออภิบาลอายุรศาสตร์โรงพยาบาลศิริราชพบอุบัติการณ์การเกิด VAP เท่ากับ 18.8 ครั้งต่อ 1,000 วันของการใช้เครื่องช่วยหายใจ⁽⁴⁾ จากปัญหาดังกล่าวก่อให้เกิดผลกระทบทั้งต่อตัวผู้ป่วยเอง คือ ระยะเวลานอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้นเฉลี่ย 4-9 วัน⁽⁵⁾ ทำให้ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นประมาณ 40,000 ดอลลาร์ต่อผู้ป่วย 1 ราย⁽⁶⁾ และมีอัตราตายที่สูงถึงร้อยละ 10 หรือ 36,000 รายต่อปี⁽⁷⁾ นอกจากนี้ยังส่งผลให้บุคลากรต้องมีการ

งานในการดูแลผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น และทำให้โรงพยาบาลและประเทศชาติต้องสิ้นเปลืองงบประมาณในการรักษาผู้ป่วยสูงขึ้น⁽⁸⁾

จากความสำคัญที่กล่าวข้างต้นมีความจำเป็นต้องมีการค้นหาและพัฒนาวิธีปฏิบัติทางคลินิกที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิด VAP จากผลการศึกษาวิจัยจำนวนมากที่ผ่านมาพบว่า การนำชุดแนวทางปฏิบัติทางคลินิกตามหลักฐานเชิงประจักษ์จำนวน 3-5 วิธีปฏิบัติทางคลินิกในการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิด VAP สามารถลดอุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจได้ถึงร้อยละ 45⁽⁶⁾ ซึ่งการนำแนวทางปฏิบัติทางคลินิกตามหลักฐานเชิงประจักษ์มารวบรวมเป็นชุดเดียวกันเพื่อพัฒนาการดูแลอย่างมีคุณภาพนี้ จำเป็นต้องคัดเลือกแนวทางปฏิบัติทางคลินิกตามหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สำคัญและเหมาะสมกับบริบทขององค์กร เพื่อส่งเสริมการนำแนวทางปฏิบัติทางคลินิกตามหลักฐานเชิงประจักษ์ไปใช้และเพิ่มผลลัพธ์ด้านคุณภาพการดูแล

วัตถุประสงค์ของการวิจัยเพื่อ

1. พัฒนาชุดของแนวปฏิบัติทางคลินิกเพื่อป้องกันการปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ
2. ศึกษาผลของแนวปฏิบัติทางคลินิกที่พัฒนาขึ้นต่ออุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแบบกึ่งทดลอง (non-equivalent control groups post-test only design) โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในอดีต (historical control) โดยเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิด VAP ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจที่พักรักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม 8 หอผู้ป่วย

ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2558 ถึง 31 มิถุนายน พ.ศ. 2558 (3 เดือน) และกลุ่มที่ได้รับชุดของแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม 8 หอผู้ป่วย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2558

ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา

ประชากรที่ใช้ในการศึกษาคั้งนี้เป็นผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปีใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาคั้งนี้เป็นผู้ป่วยอายุมากกว่า 15 ปีใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจในหอผู้ป่วยอายุรกรรมจำนวน 8 หอผู้ป่วย ในช่วงระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2558 ถึง 31 มิถุนายน พ.ศ. 2558 และช่วงระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2558 เกณฑ์คัดออก คือ ผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในหอผู้ป่วยน้อยกว่า 24 ชั่วโมง หรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น pulmonary embolism หรือ pulmonary metastasis

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. ชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle”

CHULA bundle พัฒนามาจากการดูแลผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจเพื่อป้องกันการเกิด VAP ของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคสหรัฐอเมริกา ซึ่งกำหนดไว้ 5 กิจกรรม ได้แก่ 1) การจัดท่านอนศีรษะสูง 30-45 องศา ในกรณีที่ไม่มีข้อจำกัด (keep the head of the patient's bed raised) 2) ตรวจสอบความสามารถในการหายใจด้วยตนเองทุกวันเพื่อหยาเครื่องช่วยหายใจ (check the patient's ability to breathe on his or her own) 3) การทำความสะอาดมือ (clean their hands) 4) การดูแลความสะอาดในช่องปากและฟัน (clean the inside of the patient's

mouth) และ 5) การดูแลความสะอาดและเปลี่ยนอุปกรณ์เครื่องช่วยหายใจ (clean or replace equipment)⁽⁹⁾ ร่วมกับผู้วิจัยและทีมพัฒนาประชุมระดมสมองดำเนินการพัฒนารูปแบบการดูแลผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยอภิปรายแสดงความคิดเห็น จัดกิจกรรมแลกเปลี่ยนเรียนรู้ แลกเปลี่ยนประสบการณ์แต่ละหน่วยงาน นำข้อค้นพบร่วมกับแนวทางของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคสหรัฐอเมริกา Institute for Healthcare Improvement [IHI] (2012)⁽⁶⁾ Evidence-based best practices for VAP prevention ของ Johns Hopkins medicine⁽¹⁰⁾ และหลักฐานประจักษ์ป้องกันการเกิด VAP ในโรงพยาบาลดูแลผู้ป่วยเฉียบพลัน⁽¹¹⁾ มาจัดทำชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” เพื่อป้องกันการเกิด VAP ซึ่งประกอบด้วย

C: Clean equipment and environment (การดูแลความสะอาดของเครื่องมือและสิ่งแวดล้อม) (Category II)

H: Head of Bed elevation [HOB] (Category III) and Hand hygiene (การจัดทำนอนศีรษะสูง 30-45 องศา และทำความสะอาดมือด้วยสบู่และน้ำหรือแอลกอฮอล์เจล) (Category II)

U: Use 0.12% Chlorhexidine Gluconate as part of daily oral care (การดูแลความสะอาดช่องปากและฟันด้วย 0.12% Chlorhexidine Gluconate วันละ 6 ครั้ง) (Category I)

L: Labor over weaning and extubation each day (ความพยายามหย่าเครื่องช่วยหายใจ โดยการประเมินความพร้อมหย่าเครื่องช่วยหายใจทุกวัน) (Category II)

A: Aspiration precaution (การป้องกันการสำลัก) (Category II) ได้แก่ ดูระดับของ cuff pressure ให้ค่าอยู่ระหว่าง 25-30 cmH₂O ให้

อาหารทางสายยางเป็นครั้งคราวโดยหยดผ่านทางชุดให้อาหารทางสายยาง และการดูดเสมหะด้วยระบบปิด (closed suction catheter system)

2. เครื่องมืออุปกรณ์ที่ใช้ในชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle”

2.1 ม่านแก้ว (CHULA transparent curtain) โครงท่อน PVC ขนาด 177X125 ซม. 4 แผ่นยึดติดด้วยบานพับ ซึ่งด้วยพลาสติกใสทั้ง 4 ด้าน

2.2 อุปกรณ์วัดองศาเตียง (CHULA head of bed measure) ประกอบด้วย เครื่องมือวัดมุมแบบครึ่งวงกลม กระดาษสีตัดรูปสามเหลี่ยมมุม 30 และ 45 องศา ลูกดิ่งและเชือก

2.3 แปรงฟองน้ำทำความสะอาดช่องปากและฟัน (CHULA oral care sponge) ประกอบด้วย ฟองน้ำความหนาแน่นขนาด 8-10 กก./ลบ.ม. เจาะรูด้านล่างชุบน้ำยา 0.12% chlorhexidine gluconate (CHG) และท่อพลาสติกกลวงสำหรับดูดน้ำลายและน้ำยา 0.12% CHG ส่วนเกิน

เครื่องมือเก็บรวบรวมข้อมูล

1. แบบสังเกตการปฏิบัติตามชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” ทั้งหมด 9 ข้อ

2. เกณฑ์การวินิจฉัยปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (Clinical pulmonary infection score, CPIS) ทั้งหมด 5 ข้อ

3. แบบประเมินสภาพช่องปาก (oral assessment guide, OAG) ทั้งหมด 5 ข้อ

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. การปฏิบัติตามชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” โดยการแจกแจงความถี่ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2. เปรียบเทียบคะแนนประเมินสภาพช่องปากใช้สถิติวิเคราะห์โดย paired t-test

3. ความเชื่อถือได้ของชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก

“CHULA bundle” (CHULA bundle compliance) คำนวณจาก

$$\text{ความเชื่อถือได้ของการปฏิบัติตาม CHULA bundle} = \frac{\text{จำนวนของผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจได้รับ CHULA bundle ครบถ้วน}}{\text{จำนวนของผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจ}}$$

4. ข้อมูลจากการเฝ้าระวังปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ

คำนวณอุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจต่อจำนวนวันผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ 1,000 วัน โดยใช้สูตรดังนี้

$$\text{อุบัติการณ์ปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ} = \frac{\text{จำนวนครั้งของการปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ}}{\text{จำนวนวันผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ} \times 1,000}$$

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจจำนวน 160 รายในหน่วยงานอายุรกรรม 8 หอผู้ป่วย โดยเป็นผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจจำนวน 148 ราย และท่อหลอดลมจำนวน 12 ราย กลุ่มผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจใช้เครื่องช่วยหายใจเป็นเพศชาย 88 ราย (ร้อยละ 59.5) อายุเฉลี่ย 71.5 (±15.9) ปี สาเหตุต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ คือ ระบบทางเดินหายใจ 40 ราย (ร้อยละ 27) รองลงมาคือการติดเชื้อในกระแสโลหิต 19 ราย (ร้อยละ 12.8) และอันดับ 3 คือ ระบบโลหิตวิทยา 17 ราย (ร้อยละ 11.5) สามารถถอดท่อช่วยหายใจ และหย่าเครื่องช่วยหายใจ 68 ราย (ร้อยละ 45.9) หย่าเครื่องช่วยหายใจได้ 7 ราย (ร้อยละ 4.7) เสียชีวิต 17 ราย (ร้อยละ 11.5) และผู้ป่วย 36 ราย (ร้อยละ 45.9) คงใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ (ดังแสดงในตารางที่ 1)

กลุ่มที่ได้รับการดูแลตามปกติพบอุบัติการณ์การเกิดการปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ 12 ครั้งต่อ 1,000 วันใช้เครื่องช่วยหายใจระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2558 ถึง 31 มิถุนายน พ.ศ.

2558 (3 เดือน) และกลุ่มที่ได้รับชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” ระหว่าง 1 สิงหาคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2558 ไม่พบอุบัติการณ์การเกิด VAP โดยพบว่ามีระยะเวลาเฉลี่ยการใช้เครื่องช่วยหายใจในหอผู้ป่วยอายุรกรรม ภายหลังจากการนำชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” มาใช้ คือ 12.0 (±13.9) วัน

ช่องปากของกลุ่มที่ได้รับชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” สะอาดขึ้น จากการศึกษพบว่าคะแนนการประเมินสภาพช่องปากกลุ่มที่ได้รับชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” เปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้ 0.12% CHG ทำความสะอาดช่องปากและฟันวันละ 6 ครั้ง พบค่าเฉลี่ยคะแนนการประเมินสภาพช่องปากหลังการใช้ 0.12% CHG ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean 5.72±1.35 และ 5.23±0.88, p ≤0.001) (ดังแสดงในตารางที่ 2)

บุคลากรปฏิบัติตามชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” ทุกกิจกรรมครบถ้วนร้อยละ 60.1 โดยอัตราการปฏิบัติในแต่ละแนวปฏิบัติทางคลินิกพบว่า การดูแลความสะอาดของเครื่องมือ และสิ่งแวดล้อมปฏิบัติสมบูรณ์ร้อยละ 89.9 การจัดทำอน

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไป

	ตัวแปร	จำนวน	ร้อยละ	
อายุ	15-30	4	2.7	
	31-45	6	4.1	
	46-60	23	15.5	
	>60 ปี	115	77.7	
เพศ (ชาย) การเจ็บป่วย	Respiratory diseases	40	27	
	Sepsis	19	12.8	
	Hematologic diseases	17	11.5	
	Cardiovascular diseases	10	6.8	
	Kidney diseases	8	5.4	
	Ca lung	7	4.7	
	Fracture	4	2.7	
	Gastrointestinal diseases	2	1.4	
	Shock	2	1.4	
	Ca nasopharynx	1	7	
	Endocrine system diseases	1	7	
	ผลลัพธ์การดูแล	Off endotracheal tube และ ventilator	68	45.9
		Off ventilator	7	4.7
		Continuous endotracheal tube และ ventilator	36	45.9
Refer		20	13.5	
Unexpected death		9	6.1	
Death		8	5.4	

ตารางที่ 2. เปรียบเทียบระดับคะแนนการประเมินสภาพช่องปากก่อนและหลังการใช้ 0.12% chlorhexidine gluconate

ตัวแปร	ก่อนการปรับรูปแบบ		หลังการปรับรูปแบบ		t	p
	Mean	SD	Mean	SD		
คะแนนการประเมินสภาพช่องปาก	5.72	1.35	5.23	0.88	5.49	.000

*p <.05

ศีรษะสูง 30-45 องศาปฏิบัติสมบรูณ์ร้อยละ 89.2 ทำความสะอาดมือด้วยสบู่และน้ำหรือแอลกอฮอล์เจล ปฏิบัติสมบรูณ์ร้อยละ 89.9 การดูแลความสะอาดช่องปากและฟันด้วย 0.12% chlorhexidine gluconate วันละ 6 ครั้งปฏิบัติสมบรูณ์ร้อยละ 89.2 ความพยายามหย่าเครื่องช่วยหายใจปฏิบัติสมบรูณ์

ร้อยละ 64.2 ดูแลระดับของ cuff pressure ให้ค่าอยู่ระหว่าง 25-30 ซม.น้ำ ปฏิบัติสมบรูณ์ร้อยละ 86.5 ให้อาหารทางสายยางเป็นครั้งคราวโดยหยดผ่านทางชุดให้อาหารทางสายยางปฏิบัติสมบรูณ์ร้อยละ 91.9 และการดูแลเสมหะด้วยระบบปิด ปฏิบัติสมบรูณ์ร้อยละ 91.9 (ดังแสดงในตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. ร้อยละของผู้ป่วยได้รับการดูแลตามแนวปฏิบัติทางคลินิกเพื่อป้องกัน ventilator-associated pneumonia (N = 148)

รายการ	จำนวน	ร้อยละ
CHULA bundle	89	60.1
Clean equipment and environment	133	89.9
Head of bed elevation (HOB)	132	89.2
Hand hygiene	133	89.9
Use 0.12% chlorhexidine gluconate as part of daily oral care	132	89.2
Labor over weaning and extubation each day	95	64.2
ดูแลระดับของ cuff pressure ให้ค่าอยู่ระหว่าง 25-30 ซม.น้ำ	128	86.5
ให้อาหารทางสายยางเป็นครั้งคราวโดยหยดผ่านทางชุดให้อาหารทางสายยาง	136	91.9
การดูดเสมหะด้วยระบบปิด (closed suction catheter system)	136	91.9

วิจารณ์

จากการศึกษาอุบัติการณ์การเกิด VAP ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม 8 หอผู้ป่วย ก่อนนำชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” มาใช้เพื่อป้องกันการเกิด VAP จากสถิติพบว่าอัตราการเกิด VAP คือ 12: 1,000 วันใช้เครื่องช่วยหายใจ ภายหลังการนำชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” มาใช้ในระยะเวลา 3 เดือน ไม่พบการเกิด VAP สาเหตุมาจากเนื่องจากทีมวิจัยพัฒนาชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” มาจากแนวทางปฏิบัติทางคลินิกที่สำคัญและมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ามีประสิทธิภาพในการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิด VAP โดยเน้นความสำคัญของส่งเสริมพัฒนาบุคลากรในด้านความรู้และความเข้าใจชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” ร่วมกับการใช้โปรแกรมสนับสนุนการเรียนรู้ได้แก่ คู่มือและสื่อมัลติมีเดีย (adobe captivate) สร้างความตระหนักให้แก่ทุกหน่วยงาน โดยใช้โปสเตอร์รณรงค์การป้องกัน VAP ร่วมกับการสร้างความมุ่งมั่นในการนำชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” มาใช้ (รับปากแล้วต้องทำ) การคิดค้นนวัตกรรมด้านอุปกรณ์เครื่องใช้เพื่อ

เพิ่มประสิทธิภาพการปฏิบัติตามชุดแนวปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” ได้แก่ แปรงฟองน้ำทำความสะอาดช่องปากและฟัน อุปกรณ์วัดองศาเตียง และม่านแก้ว และปรับระบบติดตามการปฏิบัติส่งผลให้ไม่พบการเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจในช่วงระยะเวลา 3 เดือน ระหว่าง 1 สิงหาคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2558 ซึ่งสอดคล้องกับ Institute for Healthcare Improvement (IHI) พบว่าการส่งเสริมบุคลากรในการปฏิบัติตามชุดแนวปฏิบัติทางคลินิกจากหลักฐานเชิงประจักษ์ทำให้อุบัติการณ์การเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจลดลง⁽⁶⁾ ที่สำคัญ คือ ในแนวปฏิบัติทางคลินิกในชุด “CHULA bundle” เน้นให้เปลี่ยนอุปกรณ์เครื่องช่วยหายใจขณะที่ใช้กับผู้ป่วย (circuit care) ไม่บ่อยกว่าทุก 7 วันยกเว้นถ้าสกปรก หรือชำรุด หลีกเลี่ยงการ disconnect circuit โดยเลือกใช้ยาพ่นละอองฝอยชนิดที่ใช้ครั้งเดียวและดูดเสมหะด้วยระบบปิดช่วยลดความเสี่ยงการเกิด VAP^(12,13) ร่วมกับเพิ่มอัตราการทำความสะอาดมือโดยให้เน้นความสำคัญของ 5 moment⁽¹⁴⁾ จัดให้ผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจนอนศีรษะสูง 30-45

องศา^(15,16) และดูระดับของ cuff pressure ให้ค่าอยู่ระหว่าง 25-30 cm H₂O⁽¹⁷⁾ ช่วยป้องกันการสำลักและส่งผลให้เกิด VAP ตามมา และเกิดจากการเจริญเติบโตของแบคทีเรียในช่องปากลดลง ทำให้สุขภาพช่องปากดีขึ้นจากการดูแลช่องปากและฟันโดยใช้ 0.12% CHG ทุก 4 ชั่วโมง^(18,19) สอดคล้องกับผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบว่าการใช้ CHG ทำความสะอาดช่องปากและฟัน มีประสิทธิภาพในการลดการเกิด VAP ร้อยละ 40^(20,21) และสามารถลดการเกิดปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ อีกส่วนหนึ่งเกิดจากกลุ่มตัวอย่างได้รับการประเมินการหย่าเครื่องช่วยหายใจทุกวันทำให้สามารถยุติการใช้เครื่องช่วยหายใจได้เร็วขึ้นลดความเสี่ยงการเกิด VAP

สรุป

การใช้ชุดแนวทางปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” จากหลักฐานเชิงประจักษ์ใน 8 กิจกรรมหลักตามตัวอักษรย่อ CHULA bundle สามารถป้องกันการเกิด VAP ได้ สาเหตุจากแนวทางปฏิบัติทางคลินิกเหล่านี้มีผลกระทบโดยตรงต่อปัจจัยสาเหตุที่สำคัญของการเกิด VAP บุคลากรปฏิบัติการที่ถูกต้องหลักเกณฑ์มากขึ้นอย่างต่อเนื่องจากการพัฒนาอุปกรณ์เครื่องใช้ที่ส่งเสริมและสนับสนุนให้สะดวกและรวดเร็วในการปฏิบัติทางคลินิกตาม “CHULA bundle” และบุคลากรได้รับโอกาสเข้าถึงความรู้อย่างต่อเนื่องจากการพัฒนาสื่อการสอน ทั้งหมดที่กล่าวมานี้ส่งผลให้อัตราการติดเชื้อ VAP ลดลง ลดการสูญเสียทางเศรษฐกิจจากการใช้ยาปฏิชีวนะ

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่าการประเมินความพร้อมการหย่าเครื่องช่วยหายใจปฏิบัติเพียงร้อยละ 65 ซึ่งหากว่ามีการพัฒนากระบวนการที่ทำให้ผู้ป่วยได้ประเมินความพร้อมการหย่าเครื่องช่วยหายใจครบถ้วนตามแนวทางปฏิบัติทางคลินิก เพื่อให้มีการพิจารณาการหย่าเครื่องช่วยหายใจของผู้ป่วยให้เร็วที่สุด ช่วยให้ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจลดลง

ข้อเสนอแนะ

ผู้บริหารมีส่วนสำคัญในการป้องกันและลดการเกิดปอดอักเสบจากใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยกำหนดเป็นนโยบายนำแนวทางปฏิบัติทางคลินิก “CHULA bundle” มาใช้ส่งเสริมและพัฒนาบุคลากรในด้านความรู้และฝึกทักษะการปฏิบัติตามแนวทางปฏิบัติทางคลินิกจากหลักฐานเชิงประจักษ์เป็นระยะๆ เพื่อให้เกิดความชำนาญและความมั่นใจ อีกส่วนหนึ่งที่สำคัญ คือ ด้านอุปกรณ์และเครื่องใช้โดยเฉพาะอุปกรณ์ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อให้มีจำนวนมากเพียงพอ และขยายผลสู่หน่วยงานอื่นเพื่อการพัฒนารูปแบบการดูแล “CHULA bundle” อย่างต่อเนื่อง

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ. เลลानी ไพฑูรย์พงษ์ สาขาโรคติดเชื้อ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้คำปรึกษา และขอขอบคุณ PCT อายุรกรรม และฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในการสนับสนุนทุนและบุคลากรให้ทำงานนี้สำเร็จไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Feb 15;171(4):388-416.
2. Eagye KJ, Nicolau DP, Kuti JL. Impact of superinfection on hospital length of stay and costs in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2009 Feb;30(1):116-23.
3. Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, Muscedere J, Foster D, Mehta N, Hall R, Brun-Buisson C. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med* 2004;141(4):305-13.
4. เทพนมิตร จูแดง. ปอดอักเสบในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช. *จุลสารชมรมควบคุมโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลแห่งประเทศไทย* 2545;12(1):2-13.
5. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(7):867-903.
6. Institute for Healthcare Improvement. How-to Guide: Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2012 [cited 2015 02/05]; Available from: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Tools/HowtoGuidePreventVAP.aspx>.
7. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr., Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, Cardo DM. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007;122(2):160-6.
8. สมหวัง ด้านชัยจิตร และ คณะ. โรคติดเชื้อในโรงพยาบาล. กรุงเทพฯ: คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล; 2539.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Ventilator-associated Pneumonia (VAP). Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2012 [cited 2015 05/06]; Available from: <https://www.cdc.gov/HAI/vap/vap.html>.
10. Johns Hopkins Medicine. Evidence-based Best Practices for VAP prevention. Baltimore, MD: Johns Hopkins Medicine; 2012 [cited 2015 05/05]; Available from: http://www.hopkinsmedicine.org/heic/infection__surveillance/vap.html.
11. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, Magill SS, Maragakis LL, Priebe GP, Speck K, Yokoe DS, Berenholtz SM. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2014;35(8):915-36.
12. Hess DR, Kallstrom TJ, Mottram CD, Myers TR, Sorenson HM, Vines DL. Care of the ventilator circuit and its relation to ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2003;48(9):869-79.
13. Han J, Liu Y. Effect of ventilator circuit changes on ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2010;55(4):467-74.
14. Ma S, Liu S, Huang L, Xu C, Liu W, Huang Y. [A meta analysis of the effect of enhanced hand hygiene on the morbidity of ventilator-associated pneumonia]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2014;26(5):304-8.
15. Metheny NA, Frantz RA. Head-of-bed elevation in critically ill patients: a review. *Crit Care Nurse* 2013;33(3): 53-66; quiz 7.
16. Niël-Weise BS, Gastmeier P, Kola A, Vonberg RP, Wille JC, van den Broek PJ. An evidence-based recommendation on bed head elevation for mechanically ventilated patients. *Critical Care* 2011;15(2):R111-R.
17. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, Lorenzo L, Roca I, Cabrera J, Llanos C, Mora ML. Continuous endotracheal tube cuff pressure control system protects against ventilator-associated pneumonia. *Critical Care* 2014; 18(2):R77-R.
18. Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG, Ramsay G, Dormans TP, Aarts LP, de

- Bel EE, Hustinx WN, van der Tweel I, Hoepelman AM, Bonten MJ. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(12):1348-55.
19. Munro CL, Grap MJ, Jones DJ, McClish DK, Sessler CN. Chlorhexidine, toothbrushing, and preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill adults. *Am J Crit Care* 2009;18(5):428-37; quiz 38.
20. Shi Z, Xie H, Wang P, Zhang Q, Wu Y, Chen E, Ng L, Worthington HV, Needleman I, Furness S. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(8):CD008367.
21. Li J, Xie D, Li A, Yue J. Oral topical decontamination for preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2013;84(4):283-93.

กฎหมายสากลควบคุมกำกับเซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อ (international laws and regulation of cell therapy-cell/tissue products)

ณอม อรรถประเสริฐ

ภาควิชาสัตวศาสตร์ คอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
อนุกรรมการยกร่าง (ร่าง) พระราชบัญญัติเซลล์บำบัด แพทยสภา

บทนำ

การใช้เซลล์เป็นยาชีววัตถุหรือเครื่องมือแพทย์ในการรักษาโรค เริ่มเข้ามามีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคทางการแพทย์ที่ไม่ใช่โรคเลือดอย่างชัดเจนแล้วในปัจจุบัน ดังจะเห็นได้จากการออกกฎหมายควบคุมกำกับ การเข้าสู่ตลาดต่างๆ ที่เกี่ยวกับเซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อในประเทศพัฒนาแล้วทุกประเทศ การออกกฎหมายควบคุมผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อและการใช้เซลล์บำบัดขององค์การอาหารและยา (อ.ย.) สากลต่างๆ ได้มีการพัฒนาระบบควบคุมกำกับแบบใหม่ที่ไม่เคยมีมาก่อน เพื่อประเมินคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพต่อประชาชนเริ่มครั้งแรกของโลกเมื่อปี ค.ศ. 1997 โดย อ.ย.สหรัฐอเมริกา เป็นระยะเวลา ยาวนานจนถึงปัจจุบันเกือบ 20 ปีแล้ว มีการโต้แย้งระบบควบคุมกำกับแบบใหม่นี้ จนกระทั่งยุติข้อพิพาทลง โดยสมบรูณ์ด้วยคำพิพากษาของศาลรัฐบาลกลางสหรัฐอเมริกา เมื่อปี ค.ศ. 2014 ซึ่งพิพากษาให้ อ.ย.สหรัฐอเมริกา ชนะคดี สามารถควบคุมให้การเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวนเซลล์มนุษย์เป็นการควบคุมแบบ more than minimal manipulations⁽¹⁾ ทำให้กฎหมายควบคุมกำกับเซลล์บำบัดทั่วโลกดำเนินการไปในทิศทางเดียวกับ ประเทศสหรัฐอเมริกาทั่วโลก

เช่นเดียวกับในประเทศไทยที่มีการใช้เซลล์บำบัดระยะหนึ่ง เนื่องจากยังไม่มีระบบกฎหมายควบคุม เซลล์บำบัดและไม่มีแผนผังการควบคุมตามแบบสากล และนิยามกฎหมายบางอย่างแตกต่างจากสากล จึงทำให้เกิดความสับสนขึ้นโดยทั่วไป

ตัวอย่าง เช่น การให้นิยามกฎหมายของการใช้เซลล์ในการบำบัดรักษาโรคแบบสั่งทำเฉพาะรายนั้น (made by order หรือ customized cell therapy products) ในภาษาไทยน่าจะเรียกว่า เซลล์บำบัด หรือการใช้เซลล์บำบัด ในต่างประเทศถือว่าการใช้เซลล์บำบัด เป็นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชนิดหนึ่งในการควบคุมกำกับของ อ.ย. แต่ในประเทศไทยถือว่า การใช้เซลล์บำบัดเป็นการผลิตยาเฉพาะรายภายใต้การรับผิดชอบของผู้ประกอบวิชาชีพ ได้รับการยกเว้นการควบคุมจากราชบัญญัติยา ให้อยู่ในการควบคุมเสมือนเวชปฏิบัติทางการแพทย์ในการควบคุมกำกับของแพทยสภา การให้นิยามกฎหมายที่แตกต่างกันนี้มีผลต่อการควบคุมกำกับอย่างมาก เพราะหน่วยงานควบคุมกำกับไม่มีอำนาจหน้าที่รับผิดชอบและไม่มีบทลงโทษตามกฎหมายชัดเจน ทำให้เกิดช่องโหว่ของระบบควบคุมกำกับสุขภาพ ไม่สามารถควบคุมกำกับการใช้เซลล์บำบัดในประเทศไทยได้อย่างมีประสิทธิภาพ ประกอบกับกฎหมายควบคุมกำกับสุขภาพในศตวรรษที่ 21 ได้พัฒนาเปลี่ยนแปลงไปอย่างรวดเร็ว เกิดกฎหมายทางเทคนิคเชิงลึกใหม่ๆ ตลอดเวลา ซึ่งจำเป็นต้องใช้ฐานองค์ความรู้วิชาการและวิทยาศาสตร์ผสมผสานอย่างไม่เคยมีมาก่อน การบัญญัติกฎหมายใหม่ที่ต้องใช้องค์ความรู้เฉพาะทางจึงมีความจำเป็น

กฎหมายควบคุมกำกับเซลล์บำบัดเพื่อการใช้งานในตลาดสุขภาพ ไม่ใช่กฎหมายส่งเสริมการวิจัยเรื่องสเต็มเซลล์ เพราะผู้ปฏิบัติหน้าที่ของกฎหมายทั้ง 2 ชนิดเป็นคนละหน่วยงานกัน บทความนี้ได้ทบทวนเฉพาะกฎหมายควบคุมกำกับการใช้เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อของประเทศที่สำคัญทั่วโลก เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนากฎหมายควบคุมกำกับเซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อของประเทศไทย ตามลำดับดังนี้

1. ประเภทของกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับเซลล์

กฎหมายสากลที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ มี 2 ประเภท ดังนี้

1) กฎหมายเชิงนโยบาย (policy laws)⁽²⁾ ออกกฎหมายโดยรัฐบาลหรือหน่วยงานวิจัยระดับชาตินิยมเรียกกฎหมายชุดนี้ว่า stem cell laws ซึ่งไม่ได้เป็นกฎหมายควบคุมการใช้งานแต่เป็นกฎหมายเชิงนโยบายที่ประกาศใช้เพื่อควบคุมทิศทางการพัฒนาประเทศด้านการศึกษาและการวิจัยแห่งชาติ กฎหมายชุดนี้มีนโยบายแบ่งเป็น 3 ประเภท คือ

ห้ามไม่ให้ทำ (bans) เช่น

กฎหมายห้ามทำทั้ง reproductive และ therapeutic clonings แต่ในบางประเทศ เช่น อินเดีย ห้ามทำ reproductive cloning แต่อนุญาต therapeutic cloning

สหภาพยุโรป มีคำพิพากษาศาลสูง ห้ามแสวงหาประโยชน์เชิงพาณิชย์กับตัวอ่อนมนุษย์

ประเทศแคนาดาออกกฎหมาย the Assisted Human Reproduction Act (AHRA) ห้ามไม่ให้สร้างตัวอ่อนมนุษย์ขึ้นใหม่เพื่อการวิจัย

จำกัดการทำ (restriction) เช่น

กฎหมายอนุญาตจำกัดการใช้ตัวอ่อนมนุษย์เพื่อการศึกษาวิจัยโดยมีระบบควบคุมที่เข้มงวด

The Omnibus Appropriations Act of 2009 ห้ามให้ทุนสนับสนุนการทำลายตัวอ่อนมนุษย์

เพื่อสร้างเสริมเซลล์สายพันธุ์ใหม่ เป็นต้น

ส่งเสริมการทำงาน (facilitation) เช่น

The Omnibus Appropriations Act of 2009 เป็นกฎหมายงบประมาณให้ทุนส่งเสริม เน้นการวิจัยเสริมเซลล์ตัวอ่อนมนุษย์ของสหรัฐฯ (ให้ใช้เสริมเซลล์ตัวอ่อนมนุษย์จากสายพันธุ์เดิมที่มีใช้อยู่แล้วในสหรัฐอเมริกา)

2) กฎหมายเชิงควบคุมกำกับ ออกโดย อ.ย. ในฐานะหน่วยงานชั้นนำระบบควบคุมสุขภาพสากล (primary regulatory body) ในต่างประเทศ เป็นกฎหมายเกี่ยวกับการใช้เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อ มีวัตถุประสงค์สำคัญ คือ ควบคุมคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยต่อสุขภาพประชาชนทั่วไปของการใช้เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อในการรักษาโรค

กฎหมายกลุ่มนี้มีหลายชื่อ เช่น regulation of cell-based therapy/stem-cell-based therapy/cell-tissue products/cell-gene products-cell-tissue engineering products

Stem-cell-based products ถูกควบคุมอยู่ในหมวดควบคุมผลิตภัณฑ์เกือบทุกหมวด ตามลักษณะการออกแบบของผลิตภัณฑ์สำเร็จที่จำหน่ายในตลาด เช่น หมวดควบคุมชีววัตถุ (biologic products) ยา (drugs) เครื่องมือแพทย์ (devices) ผลิตภัณฑ์จากสัตว์ (xenotransplantation products) และผลิตภัณฑ์จากเซลล์และเนื้อเยื่อมนุษย์ [human cells and tissues and cellular and tissue-based products (HTC/PS)]⁽³⁾

หน่วยงานหลักของต่างประเทศ (primary role of regulation) ที่ทำหน้าที่ออกกฎหมายนี้ คือ องค์การอาหารและยาของประเทศต่างๆ ซึ่งมีชื่อเรียกแตกต่างกัน เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา เรียกว่า Food and Drug Administration (FDA) สหภาพยุโรปเรียกว่า European Medicine Agency (EMA) ประเทศญี่ปุ่นเรียกว่า Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) เป็นต้น

เนื่องจาก อ.ย.ของประเทศไทยไม่มีระบบตรวจประเมินผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เหมือน อ.ย.ต่างประเทศ จึงมีขอบเขตการทำงานเพียงครั้งเดียวของ อ.ย.สากล และไม่มีอำนาจชี้แนะแบบต่างประเทศ (primary role of regulation) ทำให้ไม่สามารถชี้แนะพัฒนาการควบคุมการรักษาใหม่ทางการแพทย์ที่มีลักษณะก้ำกึ่งระหว่างผลิตภัณฑ์เฉพาะรายเชิงพาณิชย์กับเวชปฏิบัติทางการแพทย์ ทำให้เกิดสุญญากาศของระบบควบคุมกำกับในเวลาที่จะระบบควบคุมกำกับสุขภาพเผชิญกับอุปสรรคปัญหาใหม่ๆ

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าประเทศไทยยังไม่มีกฎหมายเกี่ยวกับเซลล์ทั้ง 2 ประเภท แต่รัฐบาลเล็งเห็นความสำคัญของการออกกฎหมายควบคุมกำกับเซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อตามแนวทางสากล บทความนี้จึงมุ่งเน้นการทบทวนความรู้ความเข้าใจกฎหมายควบคุมกำกับเซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อสากล เพื่อเป็นพื้นฐานในการบัญญัติร่างกฎหมายเซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อของประเทศไทย

2. อ.ย.สากลและบทบาทหน้าที่ (international FDA and roles)

อ.ย.สากลมีชื่อเรียกแตกต่างกันมากในแต่ละประเทศ อ.ย.สากลมีระบบครบสมบูรณ์ ทั้งระบบขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์นำเข้าจากต่างประเทศ และระบบตรวจประเมินผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ (premarket review/FDA pathway) ที่ทรงประสิทธิภาพ สามารถส่งเสริมการพัฒนาผลิตภัณฑ์การแพทย์ใหม่ๆให้

เข้าสู่ตลาดได้อย่างรวดเร็วโดยมีระบบมาตรฐานด้านคุณภาพ ความปลอดภัย และประสิทธิภาพที่เพียงพอ (protecting and promoting your health)

หากไม่สามารถพัฒนากฎหมายใหม่ๆ ให้ทันกับเทคโนโลยีของประเทศที่เกิดขึ้นใหม่แล้ว อ.ย.จะกลายเป็นอุปสรรคคอขวดของการพัฒนาประเทศที่สำคัญที่สุดไปโดยไม่อาจหลีกเลี่ยง รัฐบาลของประเทศพัฒนาแล้วเห็นความสำคัญจึงสนับสนุนการทำงานของ อ.ย. เต็มที่ เนื่องจาก อ.ย. เป็นผู้ควบคุมประตูเข้าสู่ตลาดเพียงหนึ่งเดียว (the only one - gate keeper) ตัวอย่างชื่อเรียก อ.ย. ของประเทศสากล เช่น

ประเทศสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration, US FDA)

สหภาพยุโรป (European Medicines Agency, EMA)

ประเทศอังกฤษ (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)

ประเทศญี่ปุ่น (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)

เครือรัฐออสเตรเลีย (Therapeutic Goods Administration, TGA)

สาธารณสุขรัฐสิงคโปร์ (Health Sciences Authority, HSA)

3. International FDA pathway^(3,4,5,6)

กลไกเส้นทางการควบคุมผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ของ อ.ย.ประเทศสากลมี 2 เส้นทาง ดังนี้

ก. เส้นทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นภายในประเทศ เรียกว่า FDA pathway (drug pathway หรือ pre market review)

อ.ย.สากล นิยมเรียกเส้นทางนี้ว่า pre market review หรือระบบตรวจประเมินผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ เป็นระบบที่สำคัญที่สุดของ อ.ย.สากล เพื่อตรวจประเมินคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ทุกชนิดที่เข้าสู่ตลาด รวมทั้งผลิตภัณฑ์แบบสั่งทำเฉพาะราย (customized medical products) ทำให้การวิจัยค้นคว้าผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ใหม่ที่เกิดขึ้นภายในประเทศ สามารถเข้าสู่ตลาดอย่างมีมาตรฐานและถูกต้องตามกฎหมาย เป็นระบบที่มีความเข้มงวดและซับซ้อนสูงสุดของระบบควบคุมกำกับสุขภาพของโลก เนื่องจากประเทศในอดีตยังไม่มี การวิจัยค้นคว้าผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ใหม่เองจากภายในประเทศ อ.ย.ไทย จึงยังไม่มีระบบนี้

ระบบตรวจประเมินผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ หรือ pre market review มี 2 ขั้นตอนสำคัญ คือ

1. Pre submission program

คือ ระบบการประสานงานของ อ.ย.สากล ก่อนการยื่นขออนุญาตรับการตรวจประเมินผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เพื่อเตรียมความพร้อมของเจ้าของผลิตภัณฑ์ให้ทราบว่าผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ของตนเองถูกจัดกลุ่มอย่างไร มีความเสี่ยงระดับใด และสิ่งสำคัญ คือ ทราบว่า การทดสอบ pre-clinical study ที่จำเป็นต้องทดสอบมีขอบเขตอย่างไร ต้องทดสอบกี่ประเภท โดยใช้มาตรฐานอ้างอิงของสถาบันใด ทำให้เจ้าของผลิตภัณฑ์สามารถว่าจ้าง third party ทดสอบ pre-clinical study ชนิดต่างๆ ตรงตามความต้องการของ อ.ย.สากล และนำมายื่นขออนุญาตทดสอบในมนุษย์ในการควบคุมกำกับของ อ.ย.สากล ได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งจะเป็นประโยชน์

ต่อเจ้าของผลิตภัณฑ์ที่ต้องการยื่นขออนุญาตอย่างมาก เมื่อ อ.ย. สากลรับรองให้เข้าสู่ระบบตรวจประเมินภายในของ อ.ย. จะเรียกว่า enter gateway ระบบตรวจประเมินของ อ.ย. เรียกว่า premarket review โดยผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ดังกล่าวจะถูกรับรองแบบชั่วคราวเพื่อให้ใช้ทดสอบในมนุษย์ ชนิดของการรับรองที่รู้จักกันทั่วไป คือ investigational new drug (IND) และ investigational device exemption (IDE) มีชื่อเรียกเฉพาะว่า commercial IND หมายความว่า ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเมื่อผ่านการตรวจประเมินของ อ.ย. โดยสมบูรณ์แล้วสามารถจำหน่ายในตลาดเชิงพาณิชย์ได้ถูกต้องตามกฎหมาย

เป็นที่น่าสังเกตว่าระบบ premarket review ที่ อ.ย. กำกับโดยตรงนั้นมีเฉพาะเรื่องการทดลองในมนุษย์ เพราะเป็นหน้าที่โดยตรงของ อ.ย. ที่จะคุ้มครองสุขภาพของประชาชนทุกคน รวมทั้งประชาชนที่เป็นอาสาสมัครวิจัย กฎหมาย อ.ย. จึงมีอำนาจสูงสุดในเรื่องนี้ ส่วนการทดสอบระดับ pre-clinical study นั้นไม่มีการทดสอบในมนุษย์ จึงไม่มีความเสี่ยงต่อประชาชน อ.ย. จึงใช้วิธีควบคุมกำกับทางอ้อมแทน คือ ควบคุมกำกับบริษัทหรือหน่วยงานหรือองค์กรที่รับจ้างทดสอบ (third party) ให้มีมาตรฐานสากล เชื้อถือผลการทดสอบได้อย่างถูกต้อง

2. Pre market review (FDA pathway of drug pathway) (ระบบนี้ยังไม่มีในประเทศไทย)

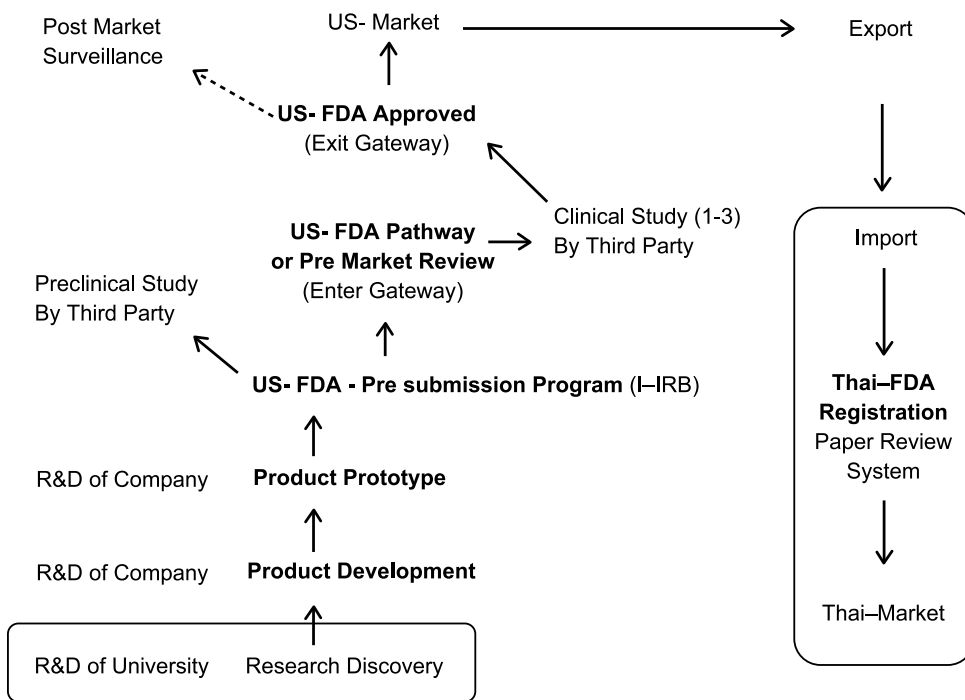
คือ ระบบการทดลองผลิตภัณฑ์ในมนุษย์ภายใต้การควบคุมกำกับของกฎหมาย อ.ย. เรียกว่า clinical trial มี 2 ประเภท ดังนี้

2.1 clinical observation study ใช้สำหรับทดสอบผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่มีความเสี่ยงกลางค่อนข้างสูง หรือระดับ 3 หรือผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงสูงเลียนแบบผลิตภัณฑ์ที่เคยได้รับอนุญาตไปแล้ว ใช้เวลาตรวจประเมินไม่กี่ปี

2.2 Full clinical trials (clinical trial phases 1-3) ใช้สำหรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่มีความเสี่ยงสูง และเป็นผลิตภัณฑ์ชนิดใหม่ที่ไม่เคยมีมาก่อนในโลก ใช้เวลาตรวจประเมินราว 10-15 ปี

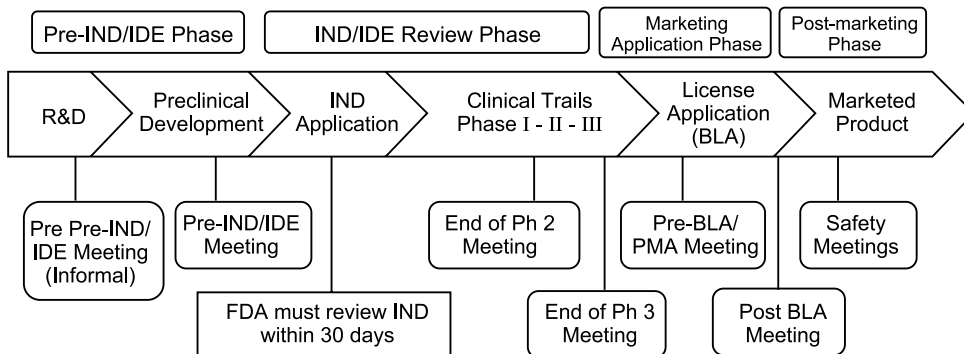
การทดลองในมนุษย์ clinical trial นี้อยู่ภายใต้อำนาจกฎหมาย อ.ย. และผลการทดลองถูกปกปิดเป็นความลับ เพราะเกี่ยวข้องกับผลประโยชน์ของบริษัท มาตรฐานอ้างอิงที่ใช้ทดสอบมีความเคร่งครัดสูงสุด และต้องใช้จ่ายเงินจำนวนมาก เพราะเจ้าของผลิตภัณฑ์เรียกว่าสปอนเซอร์ คือ ผู้จ่ายเงิน ไม่สามารถทำการทดสอบเองได้เลย ต้องว่าจ้างให้ผู้รับจ้างทดสอบที่ได้รับอนุญาตจาก อ.ย. ทดสอบเท่านั้น ดังนั้นระบบนี้จึงไม่ใช่ระบบวิจัยทางคลินิกทั่วไปที่มีในโรงเรียนแพทย์หรือโรงพยาบาลต่างๆ และการตัดแบ่งระยะเป็น clinical trial phase 1-3 ก็จำเป็นต้องใช้อำนาจกฎหมาย อ.ย. เข้ามารับรอง เพื่อตัดแบ่งระยะ การรับรองแต่ละระยะของ อ.ย. ทำให้มูลค่าผลิตภัณฑ์เพิ่มขึ้น 10 เท่า หากผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ผ่านการทดสอบตั้งแต่ pre submission program และ clinical trial phase 1-3 จะทำให้มูลค่าเพิ่มถึง 10,000 เท่า เนื่องจากระบบ pre market review ไม่เคยมีมาก่อนในประเทศไทย จึงทำให้เกิดความเข้าใจผิดกันระหว่าง educational-clinical research และ FDA conducted-clinical trials ทำให้การพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ของไทยเข้าสู่ตลาดมีความสับสน มีการนำเอากระบวนการทดลองในมนุษย์ทั้งสองชนิดมาปะปนกัน เพื่อผลักดันให้ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เข้าสู่ตลาดได้ อย่างไรก็ตามหากไม่ดำเนินการตามแนวทางสากลก็จะไม่สามารถจำหน่ายในตลาดต่างประเทศได้ เพราะข้อมูลการทดสอบไม่ถูกต้องตามมาตรฐานสากล

เนื่องจากผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ขออนุญาตตรวจประเมินนี้ไม่เคยถูกรับรองให้ใช้ในมนุษย์มาก่อน หลังจากผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ขออนุญาตตรวจประเมินผ่านขั้นตอน pre submission program สามารถรวบรวมผลการทดสอบ pre-clinical study พิสูจน์ความปลอดภัยและประสิทธิภาพเพียงพอ สามารถเข้าสู่ gateway แล้ว อ.ย.จะออกใบอนุญาตรับรองชั่วคราวให้ใช้ในมนุษย์อาสาสมัครเพื่อการตรวจประเมินผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ (IND/IDE/HDE) ทางคลินิกที่เรียกว่า clinical trial ระยะ 1-3 หรืออาจทำการทดลองในมนุษย์กลุ่มเล็กๆที่เรียกว่า clinical observation study



แผนผังเส้นทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ ในกำกับของ อ.ย.สากล

Interactions with FDA throughout product development



Adapted from <http://www.fda.gov/Cder/genomics/pharmacoconcept.pdf>

แผนผังเส้นทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ความเสี่ยงสูง⁽⁶⁾

ตารางแสดงขั้นตอนการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ทั้งหมด⁽⁵⁾
 (ผลิตภัณฑ์ความเสี่ยงสูงที่ไม่เคยมีมาก่อนในโลกนี้ ต้องพัฒนาตามขั้นตอนทั้งหมด ยกเว้นผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ ความเสี่ยงกลาง และความเสี่ยงต่ำพัฒนาตามขั้นตอนบางส่วน)

Stages	Process of drug development	Production Scale		
Basic Research	Disease pathophysiology	Research-scale	Process optimization	
	Idea generation			
	Literature Search			
	Concept Generation			
Discovery	Research process	Lab-scale		
	Strategically thought			
	Out of box thinking and execution			
	Screening/feasibility analysis			
	Lead candidates (one or two types)			
	In-vitro concept demonstration			
	In-vitro concept demonstration			
Non-Clinical studies	Stage-1 General - <i>In-vivo</i> safety studies	Pilot-scale		
	Stage-2 Tumorigenicity studies			
	Stage-3 Genotoxicity studies			
	Stage-4 Multi-route administration studies			
	Stage-5 Safety of 10X of therapeutic dose			
	Stage-6 Non-clinical POC (1 species)			
	Stage-7 <i>In-vivo</i> models			
	Stage-8 Non-clinical POC (more than 2 species)			
Clinical Trials	Phase-I	<i>In-vitro</i> -safety studies	Product Characterization, Testing and Release	
		<i>In-vitro</i> model		
		<i>In-vivo</i> potency assay		
	Phase-II	Bio-distribution studies		Process Development - feasibility analysis and selection from various options for large scale batches/Cinical Scale
		Pharmacokinetic		
		Pharmacodynamics		
		Human - Dose finding studies		
	Phase-III	Human - Efficacy Studies (small scale)		
		Clinical proof (Randomized double blinded studies)		Commercial Scale - Scale-up/Scale out
		<i>In-vivo</i> model		
		<i>In-vivo</i> potency/efficacy assay		
		Human-Dose finding studies		
	Human-Efficacy Studies			
Authorization	Long term efficacy and follow up			
Post-Launch	Phase-IV			

ข. เส้นทางการนำเข้าผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากต่างประเทศ (imported medical products) (ระบบนี้มีในประเทศไทย)

การนำเข้าผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากต่างประเทศ มีระบบแตกต่างจากระบบ pre market review อย่างมาก เพราะการนำเข้าผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากต่างประเทศ ใช้การตรวจสอบเอกสารที่การรับรองต่างๆ จาก อ.ย. ต่างประเทศเป็นหลัก โดยจะยึดหลักว่า ประเทศใดที่ อ.ย. มีมาตรฐานที่ประเทศตนเองสามารถยอมรับได้ เช่น อ.ย.สหรัฐอเมริกา จะยอมรับมาตรฐานของ อ.ย. สหภาพยุโรป ทำให้การรับรองสามารถใช้ข้ามกันไปมาได้ แต่หากได้รับการรับรองจาก อ.ย.ประเทศด้อยพัฒนา ผลิตภัณฑ์จะไม่สามารถนำเข้าได้ ต้องไปผ่านระบบตรวจ

ประเมิน pre market review ทั้งระบบ

การนำเข้าผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์จากต่างประเทศที่ได้รับการรับรองจาก อ.ย.สากลแล้ว อาจถูกทดสอบในมนุษย์ซ้ำได้ เพราะต้องการประเมินความปลอดภัยต่อมนุษย์ที่มีเชื้อชาติแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคของโลกเป็นหลัก โดยทำการตรวจประเมินแค่ระดับ clinical observation study ไม่มีการประสิทธิภาพทั้งระบบซ้ำอีก การทดสอบซ้ำผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์นำเข้าจากต่างประเทศชนิดนี้ จะได้รับการรับรองชั่วคราว เรียกว่า therapeutic IND ซึ่งไม่ใช่ commercial IND ที่ทดสอบในระบบ pre market review เต็มรูปแบบ ความเข้มงวดของการตรวจประเมินของ therapeutic IND จึงต่ำกว่า commercial IND มาก

4. การควบคุมกำกับตามระดับความเสี่ยง^(6,7,8,9)

หลักสากลของการควบคุมกำกับการใช้เซลล์บำบัด (customized cell therapy) คือ ระดับความเข้มงวดของการควบคุมปรับเปลี่ยนตามระดับความเสี่ยงอันตรายต่อสุขภาพของมนุษย์ โดยทั่วไปความเสี่ยงตามมาตรฐานเดิมถูกแบ่งเป็น 4 ระดับ ดังนี้

Low risk

Low-moderate risk

High-moderate risk

High risk

ความเสี่ยงของการควบคุมการใช้เซลล์บำบัด มีความซับซ้อนกว่า จึงถูกจัดกลุ่มใหม่ เพื่อการกำหนดระดับการควบคุมให้ชัดเจนขึ้น แบ่งเป็น 3 ระดับ ดังนี้

1. No (or natural) risk เป็นการใช้เซลล์บำบัดแบบเวชปฏิบัติทางการแพทย์ ที่เรียกว่า not drug ได้รับการยกเว้นการควบคุมกำกับจาก อ.ย. หรือ exempt FDA regulation หรือ no licensed

2. Minimal (or lower) risk เทียบกับหมวดความเสี่ยงแบบเดิม คือ low risk เป็นหมวดใหม่ที่เพิ่งเกิดขึ้นในโลกครั้งแรกโดย US FDA ในปี ค.ศ. 1997 เป็นการใช้เซลล์บำบัดแบบเวชปฏิบัติทางการแพทย์ผสมกับกระบวนการผลิตแบบยาที่เรียกว่า half drug ซึ่งถูกควบคุมจาก US FDA เพียงครั้งเดียว คือ กระบวนการผลิตแบบยา อีกครั้งหนึ่งถือเป็นเวชปฏิบัติทางการแพทย์เรียกว่า เวชปฏิบัติกึ่งยา

13. More than minimal (or higher) risk เทียบกับหมวดความเสี่ยงแบบเดิม คือ low-moderate risk, high-moderate risk และ high risk เป็นการใช้เซลล์บำบัดเลียนแบบยาที่เรียกว่า as drug การควบคุมกำกับจะใช้ระบบตรวจประเมินผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ pre market review จึงมีความเข้มงวดระดับเดียวกับการพัฒนายาใหม่เข้าสู่ตลาดการแพทย์

ตำแหน่งของการประเมินระดับความเสี่ยงของ minimal (lower) risk มีขั้นตอนเดียว คือ อยู่ที่การควบคุมคุณภาพการผลิตเซลล์บำบัด และตำแหน่งของการประเมินระดับความเสี่ยงของ more than minimal risk (higher) risk มี 2 ขั้นตอนใหญ่ คือ 1) อยู่ที่ pre submission program และ 2) อยู่ที่ pre market review pathway

ส่วนการควบคุมเวชปฏิบัติทางการแพทย์ของแต่ละประเทศไม่เหมือนกัน ของประเทศไทยเป็นหน้าที่

ของแพทยสภา ในประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นหน้าที่ของหน่วยงานควบคุมแพทย์ของรัฐแต่ละรัฐ (the medical board)

5. กฎหมายเซลล์บำบัดของประเทศสหรัฐอเมริกา^(3,4,6,10,11,12,14)

ประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นประเทศแรกที่พัฒนาระบบควบคุมกำกับการใช้เซลล์บำบัดตั้งแต่เริ่มจนระบบสมบูรณ์และมีการพัฒนาระบบต่อเนื่องตลอดเวลา จึงเป็นประเทศต้นแบบเพียงประเทศเดียวทำให้ประเทศอื่นๆ ยึดหลักการตามแนวทางเดียวกัน โดยสหภาพยุโรปเป็นกลุ่มประเทศที่สองที่พัฒนาระบบตามหลังได้สำเร็จอีกราว 10 ปีต่อมา โดยดัดแปลงลดขนาดระบบของสหรัฐอเมริกา ให้เล็กลงเพื่อเหมาะกับประเทศที่มีขนาดเล็กกว่า และมีการเปลี่ยนแปลงนิยามกฎหมายใหม่ตามความเหมาะสม แต่ยังคงใช้หลักการสำคัญที่สหรัฐอเมริกาคิดค้นขึ้น คือ degree of manipulation (cell/tissue) ทำให้เกิดความเสี่งต่างๆขึ้น ต้องตรวจประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพแบบเดียวกันยาใหม่

ทั้งนี้กฎหมายใหม่ต่างๆที่เกิดขึ้นใหม่ในประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศอื่นๆล้วนเป็นกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับเซลล์มนุษย์เท่านั้น ไม่รวมถึงการใช้เซลล์หรือเนื้อเยื่อจากสัตว์เพราะมีกฎหมายเดิมควบคุมกำกับอยู่แล้วเรียกว่า xenotransplantation ที่มีระดับการควบคุมที่เข้มงวดสูงเทียบเท่ายาใหม่

เนื่องจากระบบของประเทศสหรัฐอเมริกา มีขนาดใหญ่และมีความซับซ้อนที่สุดในโลก ประเทศอื่นไม่สามารถพัฒนาตามแบบอย่างได้ทั้งหมด จึงมีการดัดแปลงระบบกฎหมายเซลล์บำบัดของประเทศสหรัฐอเมริกา ให้มีขนาดเล็กลง และเลือกมาใช้เป็นบางส่วน ทำให้เสมือนว่ามีหลายระบบทั่วโลก แต่ในข้อเท็จจริงแล้วล้วนเป็นระบบที่มีพื้นฐานปรัชญาเดียวกับประเทศสหรัฐอเมริกา

กฎหมายของประเทศที่ใช้ควบคุมกำกับสุขภาพมี 3 ระดับ คือ

1. กฎหมาย เทียบเท่า พระราชบัญญัติของแต่ละประเทศ เรียกว่า acts
 2. กฎหมาย เทียบเท่า ประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรียกว่า code of federal regulation
 3. กฎหมาย เทียบเท่า ประกาศกรมหรือประกาศ อ.ย. เรียกว่า guidance for industry
- การควบคุมกำกับเซลล์บำบัด ใช้กฎหมายที่มีลำดับความสำคัญของจากมากไปน้อย ดังนี้

ระดับ 1 คือ act เทียบเท่าพระราชบัญญัติที่เกี่ยวข้อง มี 3 ฉบับ คือ

1. Federal register act หมายถึง กฎหมายควบคุมกำกับของรัฐบาลกลางสหรัฐอเมริกา มีอำนาจบังคับทุกรัฐ บัญญัติครั้งแรกเมื่อ ค.ศ. 1937 ปัจจุบันมี 50 หมวด (titles) มีการแก้ไขกฎหมายทุกๆ 5 ปี

2. Federal food, drug, and cosmetic act (FDCA) หมายถึง กฎหมายจัดตั้งองค์กรของ อ.ย.สหรัฐอเมริกา ประกาศใช้เมื่อ ค.ศ. 1938 มีการกำหนดนิยามต่างๆที่อยู่ในอำนาจของ US FDA

3. Public health service act หมายถึง พระราชบัญญัติบริการสุขภาพ เป็นพระราชบัญญัติที่ตราขึ้นภายใต้หมวด 42 ของรัฐธรรมนูญแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา [title 42 of the United States code (the public health and welfare)] ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1944 มีการแก้ไขให้ทันสมัยอีกหลายครั้ง โดยกระทรวงสาธารณสุข และ อ.ย.สหรัฐอเมริกาเป็นผู้ใช้อำนาจนี้ กฎหมาย PHS มาตรา 361 ควบคุมความปลอดภัยการติดเชื้อจากเหตุการณ์ต่างๆ รวมถึงเวชปฏิบัติทางการแพทย์ที่ใช้เป็นสาธารณะในตลาดสุขภาพ และกฎหมาย PHS มาตรา

351 คือ กฎหมายตรวจประเมินคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพผลิตภัณฑ์ชีววัตถุ ที่รู้จักกันทั่วโลกว่า biologics pathway ส่วนกฎหมายตรวจประเมินคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพเครื่องมือแพทย์ชนิดใหม่ อยู่ที่ 21 CFR 814 และกฎหมายตรวจประเมินคุณภาพ ความปลอดภัยและประสิทธิภาพยาใหม่อยู่ที่ 21 CFR 314

ในประเทศไทยยังไม่มีกฎหมายตรวจประเมินผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชนิดใหม่ ทำให้เป็นอุปสรรคสำคัญต่อการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ใช้เทคโนโลยีขั้นสูง ไม่สามารถเข้าสู่ตลาดในประเทศไทย อ.ย.ไทยไม่มีทั้งอำนาจกฎหมายและระบบตรวจประเมินผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์รองรับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่พัฒนาขึ้นในประเทศๆ จึงไม่สามารถขึ้นทะเบียนอนุญาตได้ ทำให้ปลายทางที่มุ่งบววิจัยพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ของไทยกลายเป็นปลายปิด ไม่สามารถผ่านประตูควบคุมเพื่อเข้าสู่ตลาดได้ ซึ่งทำให้กลายเป็นการทุ่มเทงบประมาณที่เกือบสูญเปล่า

ระดับที่ 2 คือ code of federal regulation เทียบเท่ากฎหรือประกาศของกระทรวงสาธารณสุข เป็นกฎหมายลูกภายใต้กฎหมายพระราชบัญญัติที่ชื่อว่า federal register act โดยที่หมวดที่ 21 คือ อาหารและยา (title 21: food and drugs) กฎหมายหมวด 21 code of federal regulation มี 3 ภาค ดังนี้

Chapter I: food and drug administration

Chapter II: drug enforcement administration

Chapter III: office of national drug control policy

ในภาค 1 (chapter I: food and drug administration) มีการบัญญัติกฎหมายลูกสำหรับการควบคุมกำกับจำนวนมากถึง 1,299 ฉบับ กฎหมายลูกต่างๆร้อยเรียงเป็นระบบควบคุมกำกับของ อ.ย.สหรัฐอเมริกาที่สมบูรณ์แบบที่สุดในโลก อีกทั้งยังมีการบัญญัติกฎหมายลูกฉบับใหม่ตลอดเวลาเพื่อแก้ไขปัญหาใหม่

ในภาค 1 มีกฎหมายลูก 2 ฉบับสำคัญที่เกี่ยวข้องกับ cell/tissue คือ 21 CFR 1270 เกี่ยวกับการควบคุมอวัยวะบริจาคเพื่อการปลูกถ่ายอวัยวะ และ 21 CFR 1271 ประกาศใช้ครั้งแรกเมื่อ ค.ศ. 1997 เป็นกฎหมายที่สำคัญมากในการควบคุมการใช้เซลล์บำบัด ถือเป็นกฎปฏิบัติหลักการควบคุมกำกับชีววัตถุแบบใหม่ของโลกเป็นครั้งแรก เพราะเป็นกฎหมายฉบับนี้ ตัดแบ่งการควบคุมการใช้เซลล์บำบัดออกเป็น 3 ส่วน คือ 1. medical practice only 2. minimal manipulation และ 3. more than minimal manipulation โดยบังคับให้ medical practice only ให้พ้นออกไปจากการควบคุมกำกับของ อ.ย.สหรัฐอเมริกา และบังคับให้ more than minimal manipulation อยู่ภายใต้กฎหมาย PHS มาตรา 351 (drug pathway) และให้เหลือไว้เฉพาะส่วนตรงกลาง คือ minimal manipulation ที่มีลักษณะกึ่งเวชปฏิบัติ กึ่งยา ที่เป็นช่องโหว่ของกฎหมายทุกฉบับ จึงบัญญัติวิธีการควบคุมไว้ใน 21 CFR 1271 ทำให้อุดช่องโหว่ของระบบกฎหมายสหรัฐอเมริกาได้โดยสมบูรณ์

จึงกล่าวได้ว่า กฎหมาย 21 CFR 1271 เป็นก้าวสำคัญที่ปฏิวัติระบบควบคุมกำกับสุขภาพ และใช้หลักในการบังคับควบคุมเซลล์บำบัดที่มีลักษณะผสมผสานระหว่างเวชปฏิบัติทางการแพทย์และกระบวนการผลิตยาเป็นกฎหมายที่สำคัญที่สุด

ระดับที่ 3 คือ guidance for industry เทียบเท่าประกาศของหน่วยงานระดับกรม หรือ อ.ย.

guidance for industry เป็นกฎหมายลูกที่ อ.ย.สหรัฐอเมริกา ใช้อำนาจของกฎหมาย 21 CFR 10.115 ประกาศบังคับจึงไม่ใช่คู่มือแนะนำตามคำแปล ถือเป็นกฎหมายลูกที่มีขนาดเล็กที่สุด เมื่อ อ.ย.สหรัฐอเมริกาได้กำหนดกรอบควบคุมโดยใช้กฎหมายที่ใหญ่กว่าได้เสร็จแล้ว ก็ได้ประกาศกฎหมายลูกประเภทนี้จำนวนมาก และเกิดขึ้นใหม่ตลอดเวลา เพราะเทคโนโลยีได้วิวัฒนาการไปอย่างรวดเร็ว ตัวอย่างเช่น

- ก. Guidance for industry: minimally manipulated, unrelated allogeneic placental/umbilical cord blood intended for hematopoietic reconstitution for specified indications (PDF-250KB)
10/2009
- ข. Guidance for industry: considerations for allogeneic pancreatic islet cell products
9/2009
- ค. Guidance for FDA reviewers and sponsors: content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human gene therapy investigational new drug applications (INDs)
4/2008
- ง. Guidance for FDA reviewers and sponsors: content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs)
4/2008
- จ. Eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products; guidance for industry (PDF-502KB)
8/2007
- ฉ. Guidance for industry: gene therapy clinical trials - observing subjects for delayed adverse events
11/2006
- ช. Guidance for industry: supplemental guidance on testing for replication competent retrovirus in retroviral vector-based gene therapy products and during follow-up of patients in clinical trials using retroviral vectors
11/2006
- ซ. Guidance for industry: guidance for human somatic cell therapy and gene therapy
3/1998

พระราชบัญญัติบริการสุขภาพของ อ.ย.สหรัฐอเมริกา (PHS 361/PHS 351)⁽³⁾

สำหรับการควบคุมกำกับระบบตรวจประเมินผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์

ตารางที่ 1. Highlights of regulations applicable to stem-cell-based products

Human cells, tissue, and cellular and tissue-based products

The governing statute is public health safety act, section 361.

The major objectives of this statute are to prevent the use of contaminated tissue, limit the improper handling of tissues, and ensure the clinical safety and efficacy of cells or tissues that “are highly processed, are used for other than their normal function, are combined with non-tissue components, or are used for metabolic purposes.”^{11,12}

Different standards apply, depending on the seriousness of a disease and an assessment of the potential risks and benefits of the treatment.¹³ These standards are consistent with the regulations governing accelerated approval of therapies for serious or life-threatening illnesses.¹⁴

This status is supplemented by FDA guidance documents, which will need to be expanded or revised to address specific issues regarding stem-cell-based therapies and to clarify the definitions of “highly processed” and “used for other than their normal function.”^{11,15-18}

Biologic products

The governing statute is public health safety act, section 351.

Any stem-cell-based product that includes cells or tissues that “are highly processed, used for other than their normal function, are combined with nontissue components, or are used for metabolic purposes”^{11,12} will be regulated as a biologic product.

As currently envisioned, most, if not all, stem-cell-based therapies will be considered to be biologic products.

The manufacturer of a biologic product must demonstrate that it is “safe, pure, and potent.”¹⁹

To investigate the use of a stem-cell-based product that is a biologic product in humans, an investigational new drug application that reports data from preclinical studies on the likely safety and efficacy of the investigational product must be filed with the FDA.

To license a biologic product, an application for a biologic license must be approved by the FDA. Such approval requires sufficient data demonstrating that the investigational product is safe and effective in humans.

Evolution of US FDA regulations for cell therapies

Three sets of applicable US regulations

1. 21 CFR 600/601 – biologic products and licensing
2. 21 CFR 1270/1271– human cells and tissues
3. 21 CFR 800 – medical devices (applicable for combination products)

Evolution of HCT/P regulations

1. 1996 - manipulated autologous structural (MAS) cell guidelines
2. 1997 - human cell, tissue and cellular-based products (HCT/P) draft regulations
3. 2004 - HCT/P regulations published

Cell therapy product regulation

1. Regulated by the office of cell therapy and gene therapy
2. Guidance used extensively to support enhance regulatory framework
3. Product specific guidances issued for new categories of cell therapies and new issues
 - 3.1 2007 for cartilage repair products
 - 3.2 2010 for cardiac cell therapy products
 - 3.3 2011 for development of potency assays

Application of FDA regulatory requirements⁽⁶⁾

	361 HCT/P	351 HCT/P	
	Tissue	Biologic therapeutics	Device
Applicable laws	361 PHS act	361 PHS act, 351 PHS act, FD and C act	FD and C act
Applicable regulations	21 CFR 1271	21 CFR 1271, 21 CFR 600's, 21 CFR 200's 21 CFR 300's	21 CFR 800's
Marketing pathway	Premarket review not required	BLA	PMA, 510 (k), HDE

ตารางที่ 2. CFR-code of federal regulatins title 21⁽¹⁷⁾

TITLE 21-FOOD AND DRUGS
CHAPTER I-FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
SUBCHAPTER L-REGULATIONS UNDER CERTAIN OTHER ACTS ADMINISTERED BY THE
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
PART 1271HUMAN CELLS, TISSUES, AND CELLULAR AND
TISSUE-BASED PRODUCTS⁹

Subpart A-General Provisions

- § 1271.1 - What are the purpose and scope of this part?
- § 1271.3 - How does FDA define important terms in this part?
- § 1271.10 - Are my HCT/P's regulated solely under section 361 of the PHS Act and the regulations in this part, and if so what must I do?
- § 1271.15 - Are there any exceptions from the requirements of this part?
- § 1271.20 - If my HCT/P's do not meet the criteria in 1271.10, and I do not qualify for any of the exceptions in 1271.15, what regulations apply?

Subpart B-Procedures for Registration and Listing

- § 1271.21 - When do I register, submit an HCT/P list, and submit updates?
- § 1271.22 - How and where do I register and submit an HCT/P list?
- § 1271.25 - What information is required for establishment registration and HCT/P listing?
- § 1271.26 - When must I amend my establishment registration?
- § 1271.27 - Will FDA assign me a registration number?
- § 1271.37 - Will establishment registrations and HCT/P listings be available for inspection, and how do I request information on registrations and listings?

Subpart C-Donor Eligibility

- § 1271.45 - What requirements does this subpart contain?
- § 1271.47 - What procedures must I establish and maintain?
- § 1271.50 - How do I determine whether a donor is eligible?
- § 1271.55 - What records must accompany an HCT/P after the donor-eligibility determination is complete; and what records must I retain?
- § 1271.60 - What quarantine and other requirements apply before the donor-eligibility determination is complete?
- § 1271.65 - How do I store an HCT/P from a donor determined to be ineligible, and what uses of the HCT/P are not prohibited?
- § 1271.75 - How do I screen a donor?
- § 1271.80 - What are the general requirements for donor testing?
- § 1271.85 - What donor testing is required for different types of cells and tissues?
- § 1271.90 - Are there exceptions from the requirement of determining donor eligibility, and what labeling requirements apply?

Subpart D-Current Good Tissue Practice

- § 1271.145 - Prevention of the introduction, transmission, or spread of communicable diseases.
- § 1271.150 - Current good tissue practice requirements.
- § 1271.155 - Exemptions and alternatives.
- § 1271.160 - Establishment and maintenance of a qualify program.
- § 1271.170 - Personnel.
- § 1271.180 - Procedures.
- § 1271.190 - Facilities.
- § 1271.200 - Equipments.
- § 1271.210 - Supplies and reagents.
- § 1271.215 - Recovery.
- § 1271.220 - Processing and process controls.
- § 1271.225 - Process changes.
- § 1271.230 - Process validation.
- § 1271.250 - Labeling controls.
- § 1271.260 - Storage.
- § 1271.265 - Receipt, predistribution shipment, and distribution of an HCT/P.
- § 1271.270 - Records.
- § 1271.290 - Tracking.
- § 1271.320 - Complaint file.

Subpart E-Additional Requirements for Establishments Described in 1271.10

- § 1271.330 - Applicability.
- § 1271.350 - Reporting.
- § 1271.370 - Labeling.

Subpart F-Inspection and Enforcement of Establishments Described in 1271.10

- § 1271.390 - Applicability.
- § 1271.400 - Inspections.
- § 1271.420 - HCT/Ps offered for import.
- § 1271.440 - Orders of retention, recall, destruction, and cessation of manufacturing.

Authority: 42 U.S.C. 216, 243, 263a, 264, 271.

Source: 66 FR 5466, Jan. 19. 2001. unless otherwise noted.

วิธีการทำงานการใชกฎหมายควบคุมเซลล์บำบัดสหรัฐอเมริกา คือ

1. ใช้กฎหมาย **21 CFR 1271** กำหนดว่า เป็น เซลล์บำบัดแบบความเสี่ยงระดับใด คือ

1.1 ใช้ 21 CFR 1271.15 กำหนดความเสี่ยงแบบ no (or natural) risk เพื่อ ยกเว้นการควบคุม จาก อ.ย.

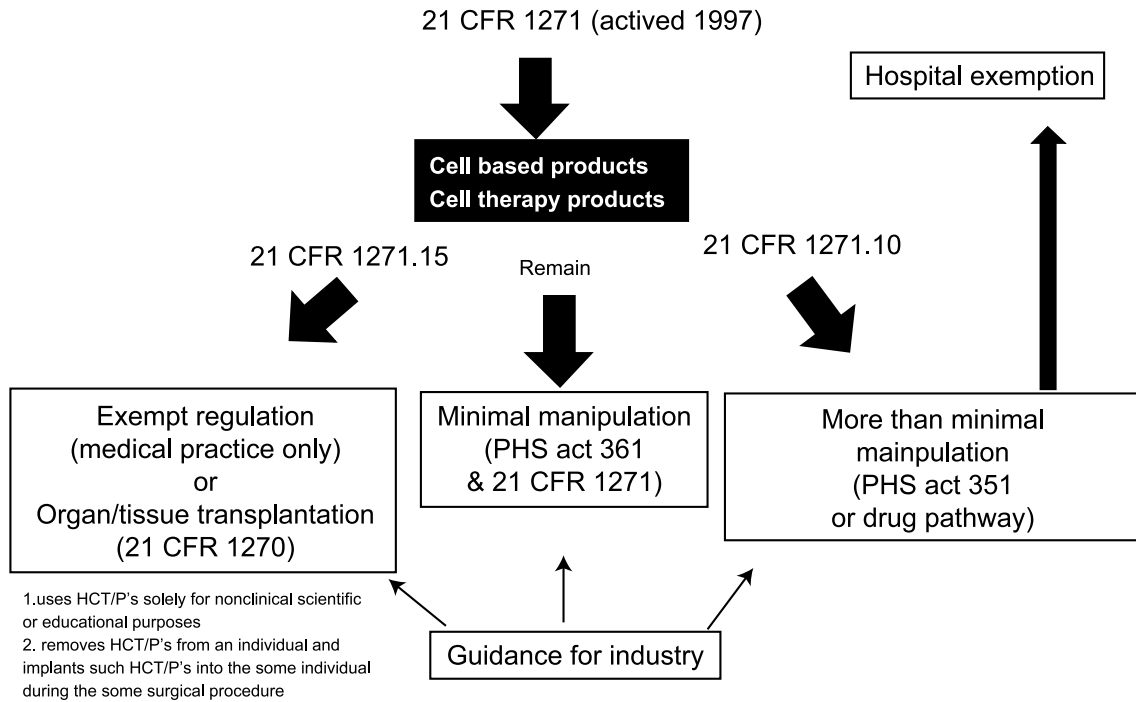
1.2 ใช้ 21 CFR 1271.10 กำหนดขอบเขตของ minimal (lower) risk เรียกว่า minimal manipulation เพื่อใช้ข้อกฎหมายใน subpart ที่เหลือควบคุม

- ใช้ 21 CFR 1271.10 และ 21 CFR 1271.15 กำหนดขอบเขตของ minimal (lower) risk และ no (or natural) risk เสร็จแล้ว การใช้เซลล์บำบัดแบบที่นอกเหนือจากนี้จะถือว่าเป็น more than minimal risk (higher) risk หรือ more than minimal manipulation

2. ใช้กฎหมาย public health service act (PHS 361/351) ควบคุมกำกับ ความปลอดภัยและ ประสิทธิภาพดังนี้

2.1 Minimal (lower) risk เรียกว่า minimal manipulation ใช้ PHS มาตรา 361 ควบคุมความปลอดภัยเพียงอย่างเดียว อ.ย.จะไม่คำนึงถึงประสิทธิภาพ เพราะประสิทธิภาพเป็นเวชปฏิบัติทางการแพทย์ใน ควบคุมกำกับของแพทยสภา

2.2 More than minimal risk (higher) risk หรือ more than minimal manipulation ใช้ กฎหมาย PHS มาตรา 351 ควบคุมกำกับ การตรวจประเมิน คุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย หรือ pre market review ตามแบบยา drug pathway



แผนผังการใชกฎหมายควบคุมเซลล์บำบัดขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา

นอกจากนี้ การใช้เซลล์บำบัดที่มีความซับซ้อนสูงกว่าทั่วไป คือ การนำเซลล์ไปผสมกับตัวยาอื่นๆ หรือ เครื่องมือแพทย์อื่นๆเพื่อนำไปใช้ในการรักษาบำบัดโรค ได้รับการจัดตั้งหมวดใหม่ที่เรียกว่า combination products (หมวดเดิม คือ drug/device/biologics) การควบคุม combination products มีความซับซ้อนกว่าปกติ เพราะเจ้าของผลิตภัณฑ์ต้องส่ง RFD (request of designation) เพื่อระบุว่าองค์ประกอบแต่ละส่วนที่ผสมไว้ ออกฤทธิ์อย่างไร การตรวจประเมินต้องใช้ผลิตภัณฑ์ที่ผสมแล้วทั้งชิ้น แต่นำไปทดสอบตามคุณสมบัติของแต่ละองค์ประกอบทีละตัว ว่าหลังจากผสมกันแล้วยังคงออกฤทธิ์ถูกต้องตามที่ออกแบบไว้จริงหรือไม่ และปลอดภัยหรือไม่

6. กฎหมายเซลล์บำบัดของสหภาพยุโรป^(5,7,8,9,13,15,16,17)

สหภาพยุโรป เรียกว่า european union ประกอบด้วย ประเทศในทวีปยุโรป 25 ประเทศ (ออสเตรีย เบลเยียม เดนมาร์ก ฟินแลนด์ ฝรั่งเศส เยอรมนี กรีซ ไอร์แลนด์ อิตาลี ลักเซมเบิร์ก เนเธอร์แลนด์ โปรตุเกส สเปน สวีเดน สหราชอาณาจักร ไชปรัส เช็ก เอลโดเนีย ฮังการี ลัตเวีย ลิทัวเนีย มอลตา โปแลนด์ โปแลนด์ โลวีเนีย และ สโลวาเกีย)

สหภาพยุโรป มี 3 สถาบันหลักเป็นกลไกสำคัญ ดังนี้

1. คณะมนตรีแห่งสหภาพยุโรป (the council of the european union)
2. คณะกรรมาธิการยุโรป (european commission)
3. สภายุโรป (european parliament)

The European Medicines Agency (EMA) เป็นองค์กรหนึ่งของสหภาพยุโรป ตั้งอยู่ที่กรุงลอนดอน เริ่มดำเนินการครั้งแรกในปี ค.ศ. 1995 มีหน้าที่รับผิดชอบการตรวจประเมินทางวิทยาศาสตร์ การกำกับควบคุมดูแลความปลอดภัยทางการแพทย์และผลิตภัณฑ์สุขภาพ (EMA) ทุกชนิด ภายในสหภาพยุโรปให้มีมาตรฐานเดียวกัน

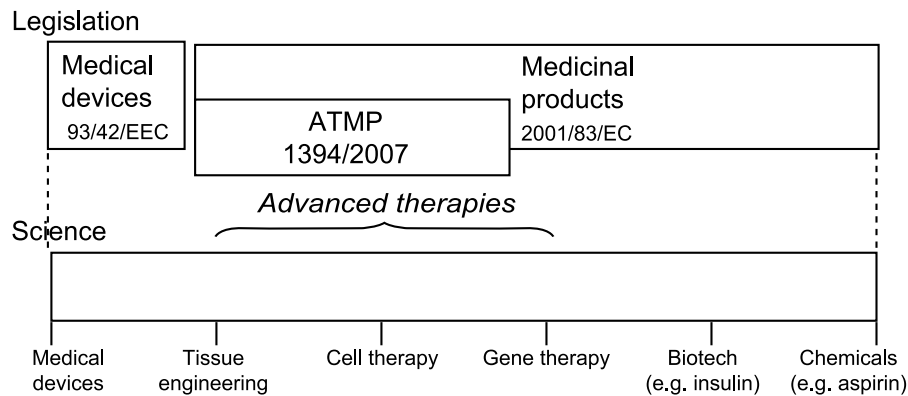
EMA มีหน้าที่คุ้มครองสุขภาพของมนุษย์และสัตว์ใน 28 ประเทศสมาชิก และประเทศอื่นๆที่เป็นเขตเศรษฐกิจร่วม เพื่อให้การใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพของทั้งคนและสัตว์ มีความปลอดภัยและประสิทธิภาพและมีมาตรฐานสูง จึงเป็นหน่วยงานเทียบเท่า US FDA แต่มีขอบเขตอำนาจกว้างกว่า

ในปี ค.ศ. 2007 EMA ได้ประกาศใช้กฎหมายเฉพาะเรื่องเซลล์บำบัด คือ พระราชบัญญัติระหว่างประเทศชื่อว่า EU directive 1394/2007 โดยกำหนดให้เซลล์บำบัดเป็นส่วนย่อยของหมวดผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ขั้นสูงที่เรียกว่า advanced therapy medicinal products (ATMPs) ซึ่งเป็นการบัญญัตินิยามกฎหมายสากลขึ้นใหม่ครั้งแรกของโลก โดย ATMPs ถูกจัดว่าเป็นหมวดควบคุมผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ชนิดใหม่ที่เกิดขึ้นภายในหมวดยาที่มีอยู่แต่เดิม

ลำดับชั้นของกฎหมายควบคุมเซลล์บำบัด

กฎหมายของยุโรปมี 2 ชั้น คือ

1. กฎหมายระหว่างประเทศ มี 2 ประเภท ดังนี้



Advanced therapy medicinal products⁽⁹⁾

1.1 EU-directive หรือ พระราชบัญญัติระหว่างประเทศ ออกกฎหมายโดยสภายุโรป (european parliament) มีผลบังคับทุกประเทศสมาชิก

1.2 EMA-guidelines หรือประกาศของ อ.ย.ยุโรป ออกกฎหมายโดย EMA มีผลบังคับทุกประเทศสมาชิก

2. กฎหมายภายในประเทศ มี 2 ประเภท ดังนี้

2.1 Acts หรือ พระราชบัญญัติในประเทศ ออกโดยรัฐสภาของแต่ละประเทศ ให้สอดคล้องกับพระราชบัญญัติระหว่างประเทศ ออกกฎหมายโดยสภายุโรป

2.2 Each country-guidelines คือ ประกาศของ อ.ย. แต่ละประเทศสมาชิก เพื่อประสานงานกับกฎหมายกลางยุโรปที่ออกโดย EMA เนื่องจาก อ.ย.ของแต่ละประเทศมีชื่อเรียกแตกต่างกัน จึงควรตรวจสอบว่าในประเทศนั้น อ.ย. มีชื่อเรียกว่าอะไร จึงสามารถตรวจสอบกฎหมายได้ถูกต้อง เช่น อ.ย. ประเทศไอร์แลนด์ เรียกว่า the health products regulatory authority (HPRA) เป็นต้น โดยแต่ละประเทศต้องออกกฎหมายภายในประเทศตามกฎหมายระหว่างประเทศที่ประกาศใช้โดย EU/EMA

Applicable regulatory framework for cell based (medical) products for human use.

Product and intended use	Donation	Procurement	Testing	Processing	Preservation	Storage	Distribution
	HUMAN tissues and cells intended for human use	2004/23/EC					
Medicinal products manufactured from HUMAN tissues and cells intended for human use	2004/23/EC		1394/2007				
Medicinal products manufactured from ANIMAL tissues and cells intended for human use	1394/2007						

Applicable regulatory framework of cell-based (medicinal) products for human use⁽⁹⁾

วิธีการทำงานกฎหมายควบคุมเซลล์บำบัดของสหภาพยุโรป

1. ใช้กฎหมาย EU directive 1394/2007 จัดแบ่งประเภทผลิตภัณฑ์ว่าเป็นกลุ่มใด คือ tissue engineered products (+ stem cells) หรือ somatic cell therapy หรือ gene therapy
2. ใช้กฎหมาย EU directive 2004/23/EC ตรวจประเมินทางวิทยาศาสตร์ด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และคุณภาพ ทั้งระบบ ได้แก่ standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells

เส้นทางควบคุมการพัฒนาผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เข้าสู่ตลาดของ EMA (steps involved in obtaining an EU marketing authorization)^(19,20)

เส้นทางพัฒนาการพัฒนาผลิตภัณฑ์เข้าสู่ตลาดยุโรปของ อ.ย.ยุโรป มีการจัดแบ่งขั้นตอน ดังนี้

1. Submission of eligibility request. (at the earliest 18 months and at the latest 7 months in advance of submission)
2. Notification of intention to submit an application
(approximately 7 months in advance of submission)
3. Appointment of rapporteurs.
(approximately 7 months in advance of submission)
4. Pre-submission meeting.
(approximately 7 months in advance of submission)
5. Submission of the application
6. Scientific evaluation
(210 days of assessment)
7. CHMP scientific opinion
8. European commission decision on the marketing authorization

ขั้นตอนของยุโรปดังกล่าว แท้จริงแล้ว คือ เส้นทางพัฒนาเดียวกับ อ.ย.สหรัฐอเมริกา กล่าวคือ ขั้นตอน 1- 4 ตั้งแต่ 1) submission of eligibility request 2) notification of intention to submit an application 3) appointment of rapporteurs และ 4) pre-submission meeting รวมทั้ง คือ US Pre submission program และขั้นตอนที่ 5-8 5) submission of the application 6) scientific evaluation 7) CHMP scientific opinion 8) european commission decision on the marketing authorization รวมแล้ว คือ ระบบ pre market review ของ อ.ย.สหรัฐอเมริกา (US FDA pathway)

Cell/tissue manipulation cause risk to health

อ.ย.สหภาพยุโรปใช้หลักการเดียวกับประเทศสหรัฐอเมริกาที่เป็นประเทศแรกของโลกที่นำมาใช้ในการประเมินความเสี่ยงจากการใช้เซลล์บำบัดในปี ค.ศ. 1997 แต่สหภาพยุโรปเรียกผลิตภัณฑ์เซลล์ หรือการใช้

เซลล์บำบัดว่า advanced therapy medicinal products (ATMPs) ระดับความเสี่ยงเพิ่มตามระดับของ manipulation (processing) ตามตาราง

ตารางที่ 3. Classification of ATMPs base on “degree of manipulations”⁽⁵⁾

Category	Requirements	Example
Level -1	Hospital Exemptious with high assurances on safety and compliances. Lowest possible risk, low levels of oversight. Treatments methodologies and product manufactured by a medical practitioner for use on individual patients. Statement of compliance by practitioner required. No product dossier.	(platelet therapy. PRP etc)
Level -2	Acellular Scaffolds a) Synthetic with one proteins/Growth factor. b) Synthetic with multiple proteins/Growth factors c) Nature Scaffolds - Well characterized natural or synthetic scaffolds. Information on safety, quality, and efficacy must be presented in dossier.	Biosynthetic scaffolds/human amnion based scaffolds etc
Level -3	Products manufactured with minimal manipulation intended for homologous use (homologous use means use in the tissue of origin to carry out the same biological function of the cell or tissue that is harvested). Require entry into India FDA and meeting good nmanufacturing practice standards.	Mononuclear cells/non-cultured cells/autologous cells on collagen matric at the site of injury
Level -4	Autologous cultured cells for 3 to 4 passages, characterized (more than minimal manipulated, safety, quality and efficacy must be presented in dossier.	Autologous therapy (MSCs)
Level -5	Non-Autologous cultured cells for 4 to 5 passages, characterized, (more than minimal manipulated, and safety, quality, efficacy must be presented in dossier).	Allogeneic cell therapy - stem cells cultured for P4 or P5
Level -6	Animal derived materials – bovine collagen.	Atlas wound matrix (KGN dressing), porcine collagen
Level -7	Combination of cells and biomaterials. Information on safety, quality, and efficacy must be presented in dossier.	Scaffolds and cell based products.
Level -8	Genetically modified products, Product requires the highest level of assessment.	Glybera® (alipogene tiparvovec), StrataGraft

Special regulation for unlicensed ATMPs (or unlicensed cell therapy or unlicensed medicine)

ระบบกฎหมายกลางยุโรปได้บัญญัติการควบคุมกำกับพิเศษสำหรับผลิตภัณฑ์สุขภาพบางประเภทที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนตามกฎหมาย ให้สามารถใช้งานได้ภายใต้เงื่อนไขที่ EMA กำหนดขึ้น ตามวัตถุประสงค์และความจำเป็นที่พบในสหภาพยุโรป ในประเทศสหรัฐอเมริกา การยกเว้นจะบัญญัติไว้ในกฎหมายลูกแต่ละฉบับมีเงื่อนไขรายละเอียดการยกเว้นกฎหมายที่ครบถ้วนชัดเจน ระบบของยุโรปนี้แบ่งเป็น 2 tracks ดังนี้

Unlicensed medicine tracks 1: specials regulation under directive 2001/83/EC–article 5 (1)^(21,22,23,24)

พระราชบัญญัติระหว่างประเทศของสหภาพยุโรป directive 2001/83/EC มาตรา 5 (1) บัญญัติว่า

“A member state may, in accordance with legislation in force and to fulfil special needs, exclude from the provisions of this directive medicinal products supplied in response to a bona fide unsolicited order, formulated in accordance with the specifications of an authorized health-care professional and for use by an individual patient under his direct personal responsibility.”

มีความหมายว่า “ประเทศสมาชิก อาจใช้อำนาจตามพระราชบัญญัติฉบับนี้หากมีความจำเป็นพิเศษในการควบคุมผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนตามพระราชบัญญัติฉบับนี้ แต่มีการใช้ตลาด ภายใต้ความรับผิดชอบพิเศษของแพทย์ (bona fide unsolicited order) มีหน่วยงานที่อำนาจตามกฎหมายควบคุมการปรุงยาเฉพาะราย การใช้ในผู้ป่วยแต่ละรายภายใต้ความรับผิดชอบของแพทย์แต่ละคน”

มีเงื่อนไขสำคัญ 2 ประการ ดังนี้

1. ห้ามโฆษณาหรือทำการตลาดประชาสัมพันธ์ทุกประเภท (medicines supply may not have been the objects of any form of advertising or market activity)
2. ใช้ตามใบสั่งแพทย์สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย ไม่มีการวางจำหน่ายบนตลาด (they may only be supplied in accordance with a prescription by an authorized health care professional for particular patients)

ผู้เขียนเข้าใจว่าเป็นกฎหมายพิเศษที่ใช้ควบคุมการใช้เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่อยู่ภายใต้เงื่อนไขเฉพาะที่กำหนดในกฎหมายลูก โดยไม่ต้องขึ้นทะเบียนอนุญาตจาก อ.ย. แต่ควบคุมโดยใช้ช่องทางพิเศษ มีมาตรฐานกำกับขั้นต่ำ ไม่ได้ปล่อยให้ใช้โดยอิสระ และให้แพทย์รับผิดชอบตัวเอง โดยมีการบันทึกข้อมูลในระบบรัฐทุกครั้งที่ทำกรรักษา มีการขึ้นทะเบียนแพทย์เฉพาะกลุ่มนี้เพื่อขอเข้าสู่กระบวนการควบคุมพิเศษ ทั้งนี้มีการใช้มาตรฐานของ the european pharmacopoeia มาช่วยในการกำกับมาตรฐานการปรุงยาเฉพาะรายด้วย แต่ไม่ใช่มาตรฐานการตรวจประเมินผลิตภัณฑ์แบบระบบ pre market review สิ่งที่สำคัญ คือ กฎหมายบัญญัติให้มีหน่วยของรัฐหน่วยงานหนึ่งมีอำนาจและรับผิดชอบ ในการควบคุมกำกับแบบพิเศษชนิดนี้ เพื่อคุ้มครองประชาชน ตัวอย่าง การใช้ช่องทางควบคุมพิเศษชนิดนี้ คือ การใช้สเต็มเซลล์กระจกตากระจกตาที่มีใช้มานานหลายสิบปี และเป็นยอมรับ แม้จะมีการเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวนสเต็มเซลล์ที่ถือว่าเป็น more than minimal manipulation ก็ตาม สามารถใช้ได้ช่องทางควบคุมพิเศษนี้ โดยไม่ต้องขึ้นทะเบียนอนุญาตจาก อ.ย. เป็นต้น

ความจำเป็นนี้ในการกำหนดให้มีช่องทางควบคุมพิเศษนี้มีเฉพาะยุโรป เพราะยุโรปมีประวัติศาสตร์ของแต่ละประเทศมายาวนานหลายพันปี และเป็นทั้งกำเนิดของวิชาแพทย์สมัยใหม่ ในขณะที่เดียวกันวิชาแพทย์สมัยเก่าของยุโรปที่เกิดมานานหลายร้อยปี ยังมีใช้อยู่มาต่อเนื่องตลอด ก่อนการเกิดขึ้นของกฎหมายสุขภาพฉบับใด ทำให้เป็นวิชาแพทย์ยุโรปโบราณที่ผนึกกับวัฒนธรรมและวิถีชีวิตของแต่ละประเทศ พระราชบัญญัติระหว่างประเทศของสหภาพยุโรป directive 2001/83/EC มาตรา 5 (1) จึงบัญญัติแบบกว้างๆให้แต่ละประเทศไปจัดตั้งระบบกันเอง แต่ต้องจัดให้มีหน่วยงานใดหน่วยงานหนึ่งมีอำนาจควบคุมกำกับดูแล โดยคงมีมาตรฐานขั้นต่ำแบบเดียวกัน

Bona fide unsolicited order เป็นระบบการควบคุมสุขภาพแบบพิเศษของสหภาพยุโรป ที่ใช้กันทั่ว

สหภาพยุโรปแต่ไม่มีในประเทศแถบเอเชีย ผู้เขียนสันนิษฐานว่าผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อหลายชนิดที่เป็นปัญหาของประเทศไทยที่นำเข้าจากยุโรป บางส่วนอาจจะเป็นผลิตภัณฑ์ในกลุ่มนี้ เนื่องจากระบบนี้ไม่มีในประเทศไทย จึงทำให้เป็นปัญหาเมื่อมีการนำมาใช้ในประเทศไทย การศึกษาระบบควบคุมสุขภาพพิเศษที่เรียกว่า unlicensed medicine จะช่วยให้เข้าใจว่า สหภาพยุโรปควบคุม unlicensed cell therapy อย่างไร จึงไม่มีผลกระทบต่อสุขภาพของประชาชนและเป็นยอมรับระดับสากล

Unlicensed medicine tracks 2: hospital exemption^(25,26,27,28)

ระบบการยกเว้นการควบคุมบางส่วนให้กับโรงพยาบาลของรัฐเพื่อส่งเสริมการพัฒนายุทธศาสตร์ระดับ translational research และทำให้เกิดความคล่องตัว ความปลอดภัย และ อ.ย.สามารถติดตามได้ เป็นกลไกสำคัญที่เพิ่มขีดความสามารถในการแข่งขันทางเศรษฐกิจของสหภาพยุโรป ด้วยการวิจัยและพัฒนาเทคโนโลยีทางการแพทย์ขั้นสูงภายในกลุ่มประเทศภาคี อาจกล่าวได้ว่า ให้สถานพยาบาลของรัฐจัดตั้งระบบ research investigational new drug (IND) ขึ้นโดยใช้อำนาจกฎหมายจัดตั้งสถาบันควบคุมกำกับในการจัดตั้งระบบ research IND ให้ อ.ย. เป็นที่ปรึกษาจัดตั้งระบบเลียนแบบ อ.ย. ที่ประเทศญี่ปุ่นเรียกว่า pharmaceutical affairs consultation on R&D strategy

ระบบ hospital exemption ได้ถูกบัญญัติไว้ในพระราชบัญญัติระหว่างประเทศฉบับสำคัญของสหภาพยุโรป คือ REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 มาตรา 28 (1) ความว่า

“Any advanced therapy medicinal product, as defined in regulation (EC) No 1394/2007, which is prepared on a non-routine basis according to specific quality standards, and used within the same member state in a hospital under the exclusive professional responsibility of a medical practitioner, in order to comply with an individual medical prescription for a custom-made product for an individual patient. Manufacturing of these products shall be authorised by the competent authority of the Member State. Member States shall ensure that national traceability and pharmacovigilance requirements as well as the specific quality standards referred to in this paragraph are equivalent to those provided for at community level in respect of advanced therapy medicinal products for which authorisation is required pursuant to regulation (EC) No 726/2004 of the european parliament and of the council of 31 March 2004 laying down community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a european medicines agency (*)”

เงื่อนไขของการยกเว้นที่สำคัญบางส่วน ดังนี้

1. ไม่ใช่การผลิต cell therapy product เป็นประจำ
2. ใช้เฉพาะภายในประเทศตนเอง

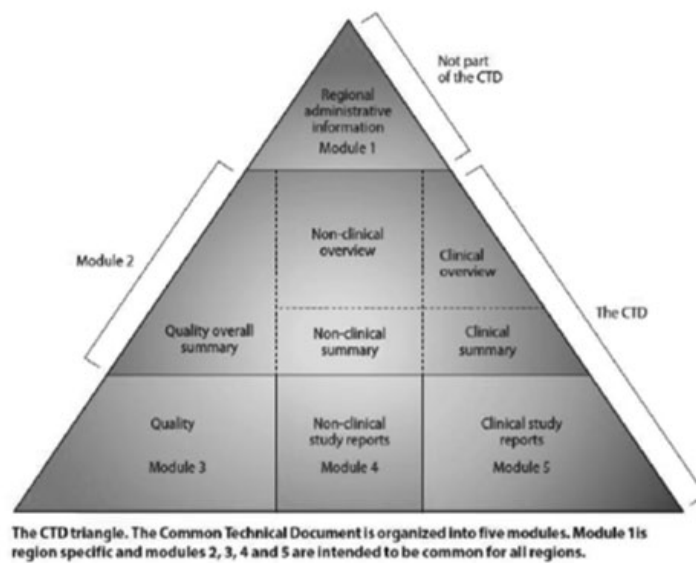
3. ใช้โรงพยาบาลที่สามารถทำให้แพทย์ต้องมีความรับผิดชอบเพิ่มขึ้นเป็นกรณีพิเศษ
4. มีมาตรฐานคุณภาพ
5. เป็นผลิตภัณฑ์แบบสั่งทำสำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย

Hospital exemption (article 28)

1. ATMPs exempted from the centralized marketing authorization procedure
2. Hospital exemption requirements:
 - 2.1 Non-routine basis
 - 2.2 Manufactured and used in same member state
 - 2.3 Used in a hospital under exclusive professional responsibility of a medical practitioner
 - 2.4 Specific quality standards
 - 2.5 Individual medical prescription
 - 2.6 Custom-made product for an individual patient
3. Same requirements apply as for ATMPs for which a centralized procedure is mandatory (GMP, QP release, pharmacovigilance)
4. Not intended for clinical trials but rather case studies

The common technical document-5 modules

คือ ระบบประเมินความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อ และการใช้เซลล์บำบัดของ อ.ย.ยุโรป มี 5 โมดูล (ตามแผนภาพ) ประเทศสิงคโปร์ได้นำระบบ 5 โมดูลมาใช้งาน



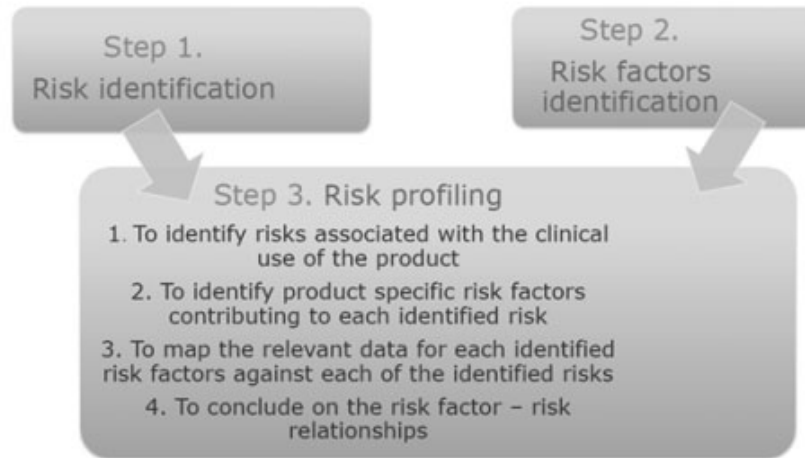
Common technical document-5 modules⁽¹⁵⁾

การประเมินความเสี่ยงของ อ.ย.ยุโรป

มีวิธีประเมินความเสี่ยง 3 ขั้นตอน ดังนี้

1. ระบุความเสี่ยง (risk identification) (quality/safety/efficacy)
2. ระบุปัจจัยที่ทำให้เกิดความเสี่ยง (risk factors identification) (cell starting material/cell population/heterogeneity/microbiological purity/proof of concept/safety)
3. ระบุรายละเอียดและลักษณะของความเสี่ยงในมนุษย์ (risk profiling)(clinical use of product risks)

How to identify various risks associated with the clinical use of the product and risk factors inherent to the product with respect to quality, safety and efficacy ?



Risk-based approach⁽¹⁵⁾

7. กฎหมายเซลล์บำบัดของประเทศญี่ปุ่น^(29,30,31)

อ.ย.ประเทศญี่ปุ่น มีชื่อย่อว่า pharmaceuticals and medical devices agency (PMDA) อ.ย. ประเทศญี่ปุ่น ออกกฎหมายเองส่วนหนึ่ง และอีกส่วนหนึ่งกระทรวงสาธารณสุขญี่ปุ่น (ministry of health labor and welfare, MHLW) ออกกฎหมายให้ มีกฎหมายจัดตั้งองค์กร คือ pharmaceutical affairs law (PAL) เทียบเท่ากฎหมาย food drug cosmetics act (FDCA) ของประเทศสหรัฐอเมริกา

ก่อนหน้าปี ค.ศ. 2012 อ.ย.ประเทศญี่ปุ่นควบคุมเซลล์บำบัดตามแนวทางเดียวกับประเทศสหรัฐอเมริกา โดยตัดย่อยระบบมาบางส่วน และเรียกผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้ว่า cell tissue products (CTP) (อ.ย.สหรัฐอเมริกา เรียกว่า human cell tissue products มีแนวทางการควบคุมตามแผนผังด้านล่าง



แผนผังแสดง guidelines for CTPs Japan⁽³²⁾

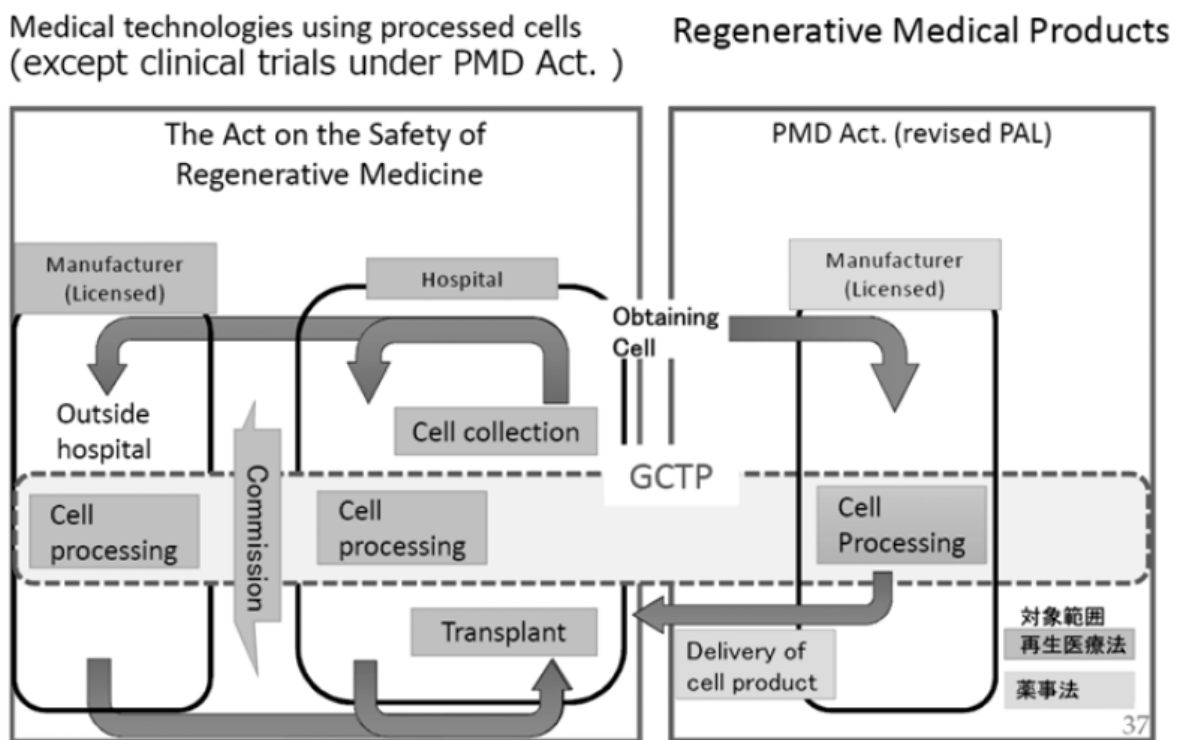
ต่อมาในปี ค.ศ. 2012 ศาสตราจารย์นายแพทย์ชินยะ ยามานากะ (Shinya Yamanaka) จากมหาวิทยาลัยเกียวโต ประเทศญี่ปุ่น ได้รับรางวัลโนเบลสาขาสรีรศาสตร์หรือการแพทย์ประจำปี ค.ศ. 2012 เมื่อวันที่ 8 ตุลาคม พ.ศ. 2555 ส่งผลให้รัฐบาลญี่ปุ่นหันมาสนับสนุน regenerative medicine เต็มรูปแบบ ทั้งการส่งเสริมการวิจัย และแก้ไขกฎหมายเพื่ออำนวยความสะดวกให้การใช้เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อสามารถเข้าสู่ตลาดได้รวดเร็วขึ้นโดยยังคงมีความปลอดภัย ประสิทธิภาพและคุณภาพระดับสากล

ในปี ค.ศ. 2013 รัฐสภาญี่ปุ่น Japanese diet (parliament) ได้ออกกฎหมายชื่อ regenerative medicine promotion act เพื่อส่งเสริมด้วยมาตรการต่างๆ ให้งานวิจัยไปสู่การใช้งานจริง (to promote comprehensive measures from research and development to practical use of regenerative medicines)

ในปีต่อมารัฐบาลได้ผลักดันให้มีการแก้ไขกฎหมายของ อ.ย.ญี่ปุ่น เดิม คือ pharmaceutical affairs law (PAL) กลายเป็นกฎหมายใหม่ชื่อ “the pharmaceuticals, medical devices, and other therapeutic products act (PMD. act)” เพื่อแยกหมวดควบคุมและให้นิยามของ “regenerative medical products” ออกมาเป็นการเฉพาะ และออกกฎหมายใหม่ คือ the act on the safety of regenerative medicine ซึ่งกฎหมายนี้เหมือนกับกฎหมายควบคุมชีววัตถุของสหรัฐอเมริกา ที่ชื่อว่า public health service act มาตรา 351/

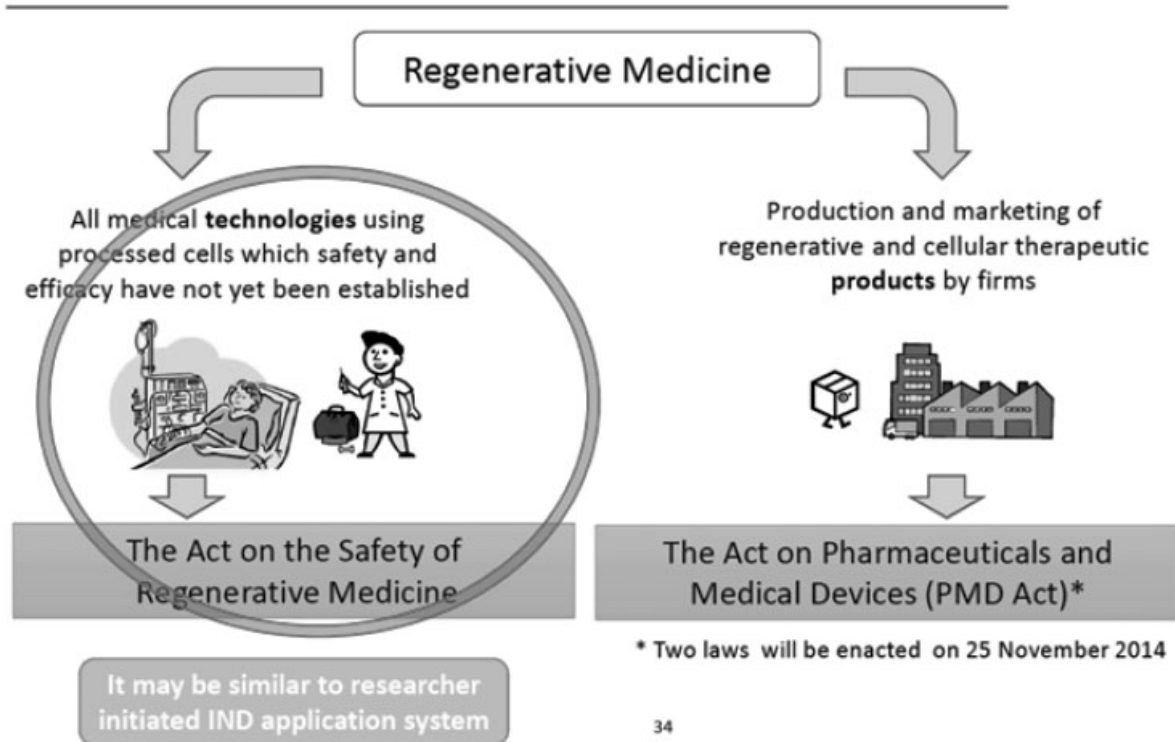
361 และออกกฎหมายสนับสนุนเพิ่มอีก 2 ฉบับ คือ healthcare and medical strategy promotion act (2014.5) และ Japan medical research development institution act (2014.5) เมื่อวันที่ 25 พฤศจิกายน พ.ศ. 2557

การออกกฎหมายจำนวนมากของประเทศญี่ปุ่นเพื่อส่งเสริมผลักดันในการใช้เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อไปสู่การใช้ได้จริงโดยยังมาตรฐานสากลนั้น เป็นที่สนใจของทั่วโลก สิ่งที่น่าสนใจคือ แผนผังการทำงานที่ค่อนข้างซับซ้อนและเป็นระเบียบระหว่างกฎหมายฉบับต่างๆ แสดงให้เห็นถึงความสามารถทางวิชาการเชิงลึกของประเทศญี่ปุ่น ดังจะเห็นได้จากแผนผังด้านล่างดังนี้



แผนผังแสดง common parts of the two acts⁽³⁴⁾

อย่างไรก็ตาม ตามความเห็นผู้เขียนวิเคราะห์ว่า ระบบกฎหมายของประเทศญี่ปุ่นที่ the act on the safety of regenerative medicine ที่จริงแล้ว คือ ระบบควบคุมพิเศษของสหภาพยุโรปที่เรียกว่า EU-unlicensed medicine ที่มี 2 tracks คือ track 1 เรียกว่า specials regulation ใช้อำนาจพระราชบัญญัติ directive 2001/83/EC article 5 (1) track 2 เรียกว่า hospital exemption ใช้อำนาจพระราชบัญญัติ directive 1394/2007 article 5 28 (1) แต่ประเทศญี่ปุ่นสามารถคิดระบบที่มีลักษณะคล้ายกันขึ้นมาได้เองต่างหาก อย่างไรก็ตามผู้เขียนเห็นกฎหมายใหม่นี้ไม่สมบูรณ์เท่ากฎหมาย 21 CFR ของสหรัฐอเมริกา



แผนผังแสดง two acts regulating regenerative medicine and cell therapy⁽³⁴⁾

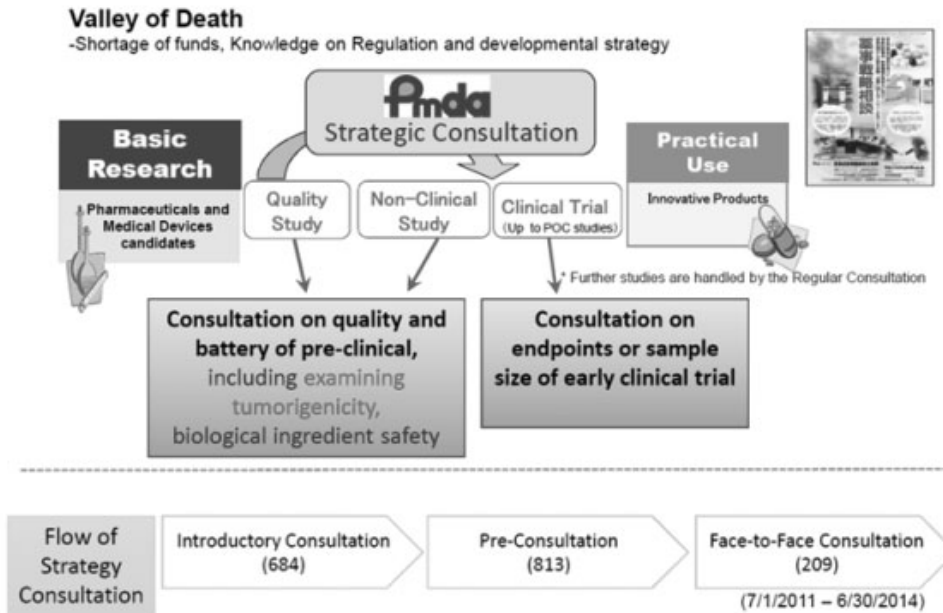
พระราชบัญญัติความปลอดภัยทางสุขภาพของการแพทย์ รีเจนเนอเรทีฟของประเทศญี่ปุ่น (the act on the safety of regenerative medicine) คือ เลียนแบบระบบตรวจประเมินความปลอดภัยของ อ.ย.สหรัฐอเมริกา (premarket review) แต่ประเทศญี่ปุ่นนำมาจัดตั้งล้อเลียนขึ้นในระบบ hospital exemption โดยสถาบันวิจัยหรือโรงพยาบาลที่ทำการวิจัย จะต้องจัดตั้ง research investigational new drug (IND) ขึ้นเองโดยใช้อำนาจกฎหมายประจำสถาบัน ภายใต้แนวทางเดียวกับ อ.ย. ซึ่งสถาบันวิจัยหรือโรงพยาบาลที่ทำการวิจัย จะต้องทำออกใบอนุญาตชั่วคราวให้กับผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่จะทดสอบในมนุษย์เลียนแบบ อ.ย. เรียกว่า research IND ด้วยตนเอง แต่หากประสบผลสำเร็จก็ยังไม่สามารถจำหน่ายในตลาดได้ถูกต้องตามกฎหมาย จะต้องนำผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เข้าสู่ระบบ premarket review ของ อ.ย. ที่ถูกต้อง เพื่ออนุญาตแบบ commercial IND แล้วทดสอบทางคลินิกซ้ำ โดยงานวิจัยที่ผ่านระบบ research IND จะสามารถผ่านการตรวจประเมิน commercial IND ตามระบบ premarket review ของ อ.ย. ได้อย่างรวดเร็ว เนื่องจากใช้มาตรฐานอ้างอิงและวิธีการทดสอบที่เลียนแบบกัน

แยกการวิจัยทางคลินิกออกเป็น 2 ช่องทาง ดังนี้

1. Clinical trial ใช้สำหรับ commercial IND ที่ขออนุญาตตรวจประเมินผลิตภัณฑ์ในการควบคุม กำกับของ อ.ย.ญี่ปุ่น ระบบนี้ตรงกับระบบ pre market review (FDA pathway) ของประเทศสหรัฐอเมริกา

และสภาพยุโรป

2. Clinical research ใช้สำหรับ research IND ที่ขออนุญาตทำการศึกษาวิจัยทางคลินิกในสถานบันการศึกษา หรือโรงพยาบาลต่างๆ เพื่อการศึกษา ระบบสากลที่เรียกว่า educational clinical research ไม่มีการแบ่งเป็นระยะ 1-3 เพราะไม่มีอำนาจกฎหมายตัดแบ่งการทดลองในมนุษย์ออกเป็นระยะต่างๆ



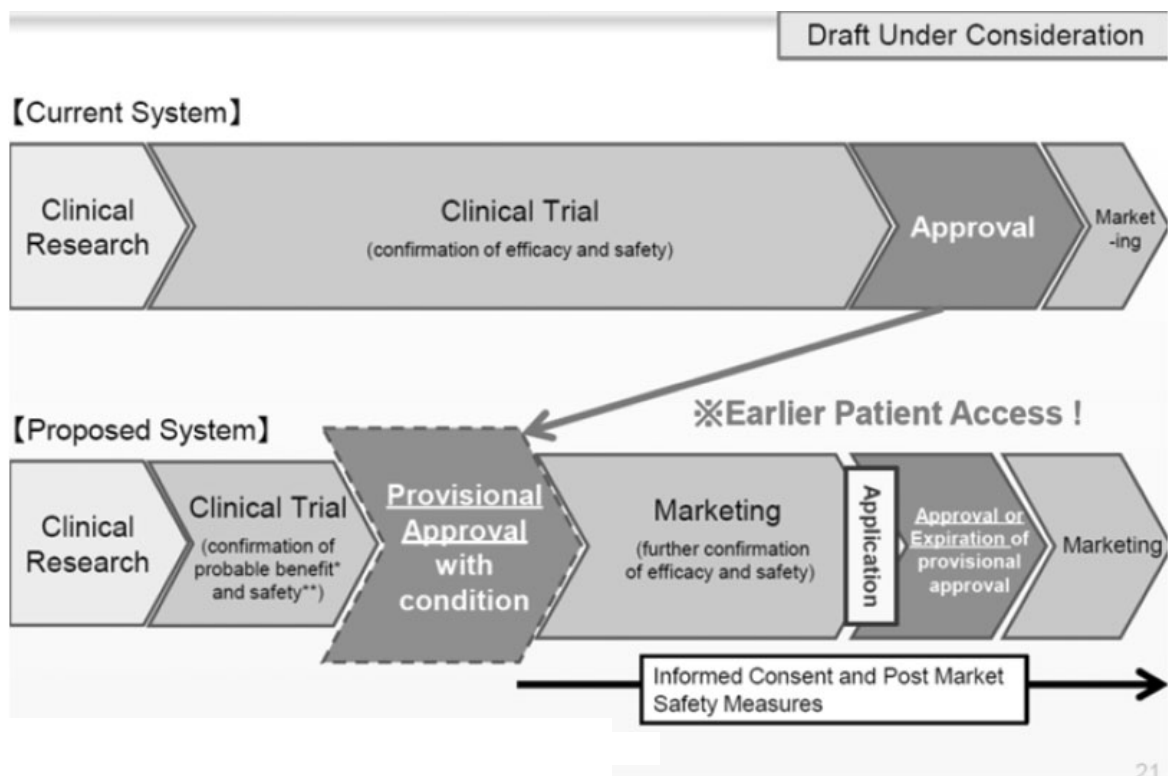
แผนผังแสดง pharmaceutical affairs consultation on R&D strategy⁽³⁴⁾

	Clinical Trial	Clinical Research
Purpose	Application for Marketing Authorization	Not for Marketing Authorization (advancing medical science and technology)
Regulatory Framework	Pharmaceutical Affairs Law (PAL)	<ul style="list-style-type: none"> Medical Practitioners' Act Ethical GLs for Clinical Research (Ministerial Notification of MHLW No.415, 2008) GLs for Clinical Research using Human Stem Cells (Ministerial Notification of MHLW No. 425, 2006; Rev., No.380, 2010)
GCP compliance	Mandatory	Not Required
IND-Review	<ul style="list-style-type: none"> IRB PMDA/MHLW 	<ul style="list-style-type: none"> IRB MHLW (for researches of stem cell and gene therapy)

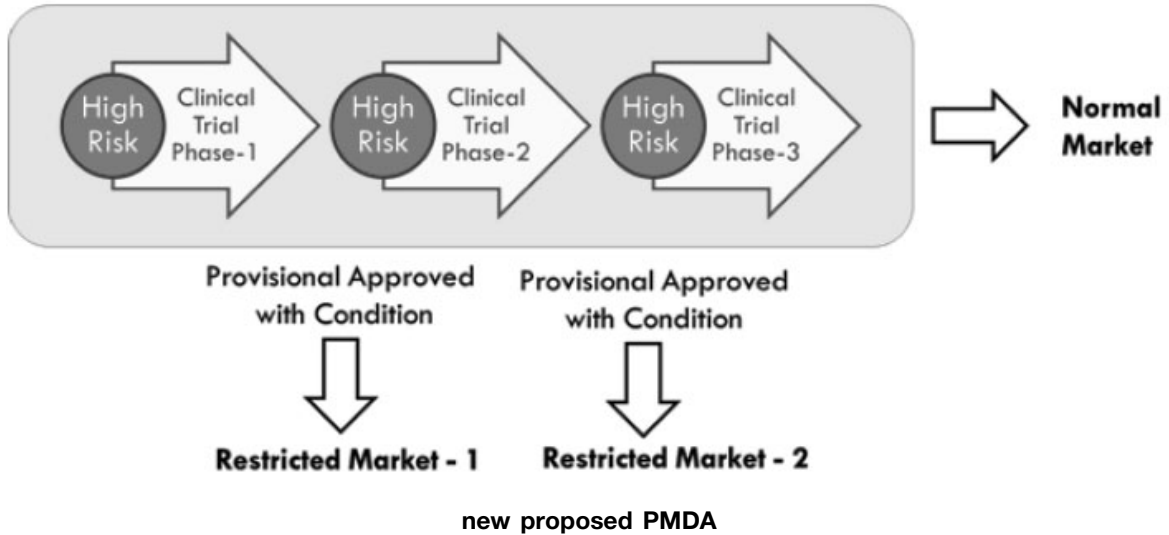
Two tracks for clinical study in Japan⁽³²⁾

การปฏิวัติระบบควบคุมกำกับของ อ.ย.สากล ครั้งแรกของโลกของประเทศญี่ปุ่น

ในการปฏิรูปกฎหมายควบคุมสุขภาพของประเทศญี่ปุ่น ได้ปฏิวัติระบบควบคุมของ อ.ย.สากลเป็นครั้งแรกของโลก คือ เส้นทางการพัฒนาผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อและการใช้เซลล์บำบัดที่มีความเสี่ยงระดับสูงต้องผ่านการตรวจประเมิน commercial IND ตามระบบ premarket review เต็มทั้งระบบ ตั้งแต่ clinical trial phase 1-3 ใช้เวลาตรวจประเมินนาน 10-15 ปี ประเทศญี่ปุ่นเห็นว่านานเกินไปในการการเข้าสู่ตลาด จึงแก้ไขให้รับรองการเข้าสู่ตลาดแบบคร่าวๆ เพื่อให้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเข้าสู่ตลาดได้รวดเร็วขึ้น เมื่อผ่านการทดสอบทางคลินิกในตั้งแต่ระยะที่ 1 และ 2 ภายใต้เงื่อนไขที่ อ.ย.กำหนดขึ้นตามเหมาะสมและขนาดตลาดที่ถูกจำกัดตามเหตุผลที่สมควร เรียกว่า provisional approval with condition



แผนผังแสดง new approval system for commercialization of cell therapy products⁽³²⁾



8. กฎหมายเซลล์บำบัดของประเทศสิงคโปร์^(31,32,33,34)

อ.ย.ของสาธารณรัฐสิงคโปร์เรียกว่า the health sciences authority (HSA) มีโครงสร้างการทำงานคล้ายกับ อ.ย.ไทยมาก อ.ย.สิงคโปร์เรียกว่าผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อและการใช้เซลล์บำบัดว่า human cell and tissue-based therapeutic (CTT) products นิยมเรียกชื่อว่า CTT ถือเป็นยาชีววัตถุประเภทหนึ่ง (biologics medicinal products) และจัดตั้งหน่วยงานย่อยขึ้นมาดูแลรับผิดชอบเป็นการเฉพาะเรียกว่าหน่วยงาน advanced therapeutic products ในกลุ่มงานยาก่อนออกสู่ตลาด (pre-marketing) โดยอาศัยอำนาจของพระราชบัญญัติยา (the medicines act)

ส่วนการควบคุมการใช้ผลิตภัณฑ์ที่ทำจากเซลล์หรือเนื้อเยื่อของสัตว์ถูกการควบคุมแยกออกไปต่างหากแบบเดียวกับประเทศสหรัฐอเมริกาและสหภาพยุโรป โดยให้นิยามว่า “xenogeneic” is a reference to an article that contains or consists of a live cell, tissue, organ or their derivative from a non-human animal source that is intended to be used as an active ingredient intended to be used for or administered to humans

วิธีการควบคุม CTT เป็นไปตามแนวทางเดียวกับ อ.ย.สหรัฐอเมริกา คือ ระดับความเข้มงวดจะปรับเปลี่ยนไปตามระดับเสี่ยงและวัตถุประสงค์การใช้งาน (risks vary to degree of manipulation and intended use, whether homologous or non-homologous) โดยแบ่งการควบคุมออกเป็น 4 กลุ่ม ดังนี้

Category 1 เซลล์บำบัดแบบความเสี่ยงสูง คือ ออกฤทธิ์ต่อระบบร่างกายทางด้าน physiological,

pharmacological, immunological, or metabolic มีการดัดแปลงคุณสมบัติตามธรรมชาติ (substantial manipulation) ไม่ได้ใช้สำหรับตนเอง

Category 2 เซลล์บำบัดแบบความเสี่ยงกลาง คือ ไม่มีการออกฤทธิ์โดยตรงต่อระบบร่างกายทางด้าน physiological, pharmacological, immunological, or metabolic แต่อาจมีผลทางอ้อม มีการดัดแปลงคุณสมบัติตามธรรมชาติ (substantial manipulation) ไม่ได้ใช้สำหรับตนเอง

Category 3 เซลล์บำบัดแบบความเสี่ยงต่ำ คือ ไม่มีการดัดแปลงคุณสมบัติตามธรรมชาติ (substantial manipulation) และใช้สำหรับตนเองเท่านั้น

Category 4 เซลล์บำบัดแบบความเสี่ยงธรรมชาติ คือ การใช้เซลล์บำบัดและผลิตภัณฑ์เซลล์ที่ไม่ใช่ category 1, category 2, หรือ category 3 cell-and tissue-based therapeutic product

นอกจากนี้ยังมีการควบคุมแพทย์ ควบคุมผู้ผลิต (regulations on manufacture) โดยการขึ้นทะเบียน manufacturer's licensed (ML) ใช้มาตรฐานการผลิตแบบ PIC/S GMP standards/GTP/ISO 13485/GDP และการบันทึกหลักฐาน (records to be maintained indefinitely) ผลิตภัณฑ์ CTT จะต้องขึ้นทะเบียนกับ HSA ให้ถูกต้องตามกฎหมาย

Regulation exemption การยกเว้นกระบวนการควบคุมกำกับของประเทศสิงคโปร์

อ.ย.สิงคโปร์มีระบบยกเว้นการขึ้นทะเบียนควบคุมกำกับการใช้เซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อ เช่นเดียวกัน แต่การยกเว้นของประเทศสิงคโปร์ไม่สมบูรณ์เท่าสหภาพยุโรป เพราะไม่ใช่จัดตั้งเป็นระบบ hospital exemption แต่เป็นเพียงเงื่อนไขเฉพาะกิจที่ยกเว้นตามสัญญาที่จัดทำขึ้นเฉพาะรายเท่านั้น ประสิทธิภาพในการส่งเสริมการพัฒนาประเทศจึงด้อยกว่าระบบ hospital exemption ของสหภาพยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศญี่ปุ่น

ระบบยกเว้นการขึ้นทะเบียนของประเทศสิงคโปร์ มีเงื่อนไขดังนี้

1. มีการเซ็นสัญญายกเว้นการขึ้นทะเบียนเซลล์บำบัด ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อเป็นการเฉพาะกับสถาบันสุขภาพใดๆที่ได้รับอนุญาตยกเว้นตามสัญญา (unregistered CTTs manufactured under contractual agreement with healthcare institutions)
2. การใช้เซลล์บำบัดในผู้ป่วยเฉพาะรายได้รับอนุญาตยกเว้นจาก HSA (named-patient use subject to approval by the authority)
3. ผลิตภัณฑ์เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนมีไว้สำหรับการส่งออกไปต่างประเทศเท่านั้น โดยการรับรองของ HSA (export of unregistered CTTs subject to approval by the authority)
4. การใช้เซลล์บำบัดที่มีความเสี่ยงตามธรรมชาติ (category 4 CTT product)

9. unสรุป

ประเทศไทยจำเป็นต้องออกกฎหมายเทคนิคที่ใช้ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ที่ทันสมัยในการควบคุมกำกับ การใช้เซลล์บำบัด จึงจำเป็นต้องอ้างอิงหลักการสากล เพราะระบบสากลได้พัฒนาจนสามารถสรุปวิธีการ

ควบคุมกำกับจนสอดคล้องกันไปทั่วโลก กฎหมายการควบคุมกำกับการใช้เซลล์บำบัดถือเป็นกฎหมายที่ปฏิบัติกฎหมายควบคุมสุขภาพพระดับโลกในรอบศตวรรษ เพราะเวชปฏิบัติทางการแพทย์ที่ก้าวหน้าขึ้นอย่างรวดเร็วได้นำเอาการใช้ห้องปฏิบัติการวิจัยหรือผลิตขั้นสูงผนวกเข้าเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการบำบัดรักษา ทำให้เกิดความเล็งอันตรายต่อสุขภาพของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างนัยสำคัญ อ.ย.สากลซึ่งเป็นหน่วยงานชั้นนำระบบสุขภาพจึงได้พิจารณาเห็นความจำเป็นในการควบคุมกำกับการขยายตัวของเวชปฏิบัติทางการแพทย์ที่ผสมกับห้องปฏิบัติการหรือผลิตขั้นสูง ที่เรียกว่า cell manipulation หรือ cell processing หรือ cell manufacturing ซึ่งต้องใช้เวลาพัฒนานานเกือบ 20 ปี จนมีข้อยุติที่ทำให้ อ.ย.สหรัฐอเมริกาสามารถควบคุมแบบใหม่ได้โดยสมบูรณ์ จากคำพิพากษาของศาลสูงสหรัฐอเมริกา

หลังจากปี ค.ศ. 2014 เป็นต้นไป ทุกประเทศทั่วโลกจึงดำเนินการออกกฎหมายใหม่อย่างรวดเร็วตามแนวทางของประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศไทยก็จำเป็นต้องดำเนินการในทิศทางเดียวกัน เพราะการใช้เซลล์บำบัดไม่ใช่สิ่งที่เกิดขึ้นเพียงแต่ในประเทศไทย หากแต่เป็นเทคโนโลยีระดับโลกที่ส่งผลไปอย่างกว้างขวาง โดยที่ประเทศไทยเป็นเพียงเลี้ยวหนึ่งกระแสโลกาภิวัตน์จากเซลล์บำบัด กลไกการควบคุมเซลล์บำบัดสากลใช้ระดับความเสี่ยงควบคุมระดับความเข้มงวดของการควบคุมกำกับอย่างเป็นทางการตามหลักการทางวิทยาศาสตร์สุขภาพที่ทันสมัย ทำให้เกิดความปลอดภัยต่อประชาชนและส่งเสริมการพัฒนาประเทศและสังคมโลกได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. สืบค้นจาก <https://www.gpo.gov/fdsys/granule/USCOURTS-caDC-12-05254/USCOURTS-caDC-12-05254-0/content-detail.html>
2. สืบค้นจาก https://en.wikipedia.org/wiki/Stem_cell_laws
3. Halme DG, Kessler DA. FDA Regulation of Stem-Cell-Based Therapies. *N Engl J Med* 2006;355:1730-5.DOI: 10.1056/NEJMhpr063086
4. Michael Halpin. Vice President, Regulatory Affairs. Genzyme, A Sanofi Company. US Regulatory Environment for Cell Therapy Products: Industry Case Studies. (Power Point Slides)
5. Sridhar KN, et al. Clinical Translation of Tissue Engineered Medicinal Products. *J Stem Cell Regen Bio* 2016; 2(1):1-14
6. Scott R. Burger, MD. U.S. Regulation of Cell and Gene Therapy Products. (Power Point Slides) Advanced Cell & Therapy.
7. Metoda Lipnik-Stangelj. CAT considerations for minimally manipulated ATMPs and the use of RBA for such products. (Power Point Slides)
8. Scott R. Burger, MD., Christopher Bravery, PhD. Regulatory Guidances, Trends and Data Quality. (Power Point Slides)
9. Advanced Therapy Medicinal Products. (Power Point Slides)
10. JH Trouvin. Translating academic research into commercial products-regulatory considerations: Cell-based Therapy ATMPs. (Power Point Slides)

11. Kimberly Benton, Ph.D. US FDA Regulatory Framework for Cellular Therapy Products [Global Regulatory Perspectives Workshop, 22 April 2013 (Power Point Slides)]
12. Albert Einstein College of Medicine. Investigational Drug, Biologic and Devised Policy.
13. Steven S Oh, Ph.D. Cell-Based Medicinal Products for Global Market: FDA Perspectives [CAT-ESGCT Workshop ESGCT Annual Meeting, Brighton, UK, October 27, 2011 (Power Point Slides)]
14. Kurt Gunter, MD. US Regulations for Import and Export of Cell Therapy Products. [International Society for Cellular Therapy: 2007 Annual Meeting (Power Point Slides)]
15. Metoda Lipnik-Stangelj. CAT considerations for minimally manipulated ATMPs and the use of RBA for such products (Power Point Slides)
16. Committee for Medicinal Product for Human Use. London, 21 May 2008. Doc. Ref. EMEA/CHMP/410869/206
17. CFR-Code of Federal Regulations Title 21. สืบค้นจาก <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=1271&showFR=1>
18. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. สืบค้นจาก http://www.wipo.int/wipolex/en/text.jsp?file_id=291864
19. Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council. สืบค้นจาก <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32004L0023>
20. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007. Official Journal of the European Union L324/121. P 121-137
21. Medicines can be authorized throughout the EU by means of a single application procedure. Applying for EU marketing authorisation
22. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail__000023.jsp&mid=WC0b01ac0580022714
23. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content__000197.jsp&mid=WC0b01ac058002251c
24. Dipti Amin. Use of unlicensed medicines in the UK.
25. Area Drug and Therapeutics Committee. (NHS Lothian) Policy and procedures for the use of unlicensed medicines.
26. Medicines Management Committee. The Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust Version No. 21 (July 17, 2012-July 17, 2014)
27. The supply of unlicensed medicinal products (specials). MHRA Guidance Note14
28. Hospital exemption for ATMPs (implementation of Art 28(2) of Regulation 1394/2007) Pharmaceutical Committee, 22 October 2012.
29. Dr. Anna Schnitger aus Berlin. Master of Drug Regulatory Affairs.
30. Wilder PV. Advanced therapy medicinal products and exemptions to the Regulation 1394/2007: how confident can we be? An exploratory analysis. Frontiers Pharmacology: Pharmaceutical and Medicine and Outcomes Research 2012 Feb; Article 12
31. Regulation 1394/2007 on Advanced therapy medicinal products (“The ATMP regulation”) Guidance on the UK’S Arrangements under the Hospital exemption Scheme.
32. Tetsuya Kusakabe, Ph.D., M.P.H. Regulatory Updates on Cellular Therapy Products in Japan. (Power Point Slides: April 25, 2013) International Society for Cellular Therapy (ISCT), Auckland, New Zealand.
33. Dr.Taisuke Hojo. New Regulation in Japan and Future Direction of PMDA. (Power Point Slides)

34. Akihiro Shimosaka, Ph.D. Regulations related to cellular therapy in Asia. ISCT GRP, Las Vegas, May 27, 2015 (Power Point Slides)
35. Kellathur SN. Regulation of Cell- and Tissue-Based Therapeutic Products in Singapore. Tissue Engineering: Part A 2015. Vol. 21 No. 23and 24: 2802-5. Doi: 10.1089/ten.tea.2014.0712
36. Srinivasan N Kellathur, Ph.D. Regulation of Cell- and Tissue-based Therapeutic Products. PDA-IMB-ESOF 2012 Satellite Conference "Making Gene and Cell Therapy Medicines A reality". Dublin, Ireland, July 10-11, 2012.
37. Goh CW, Kellathur SN. Ong LL, Wu X. Regulatory Oversight of Cell- and Tissue-Based Therapeutic Products and Gene Therapy Products in Singapore. Adv Exp Med Biol 2015;871:195-212.

Regulation of cell therapy: international standard system for cell therapy manufacturing

สิริกานกร แสงกิจพร, สมชาย แสงกิจพร

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

บทนำ

Cell therapy เป็นการรักษาแนวใหม่โดยใช้เซลล์ ซึ่งเซลล์นั้นอาจเป็นเซลล์ต้นกำเนิด หรือเซลล์ที่เป็นส่วนประกอบของเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆที่สามารถนำมาเตรียม เพิ่มจำนวน คัดเลือก หรือผ่านกรรมวิธีอื่นใดเพื่อให้ได้เซลล์ที่มีคุณภาพและปลอดภัยสามารถนำไปใช้ในการป้องกัน บรรเทา หรือรักษาโรค หรืออาการบาดเจ็บที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย⁽¹⁾ เช่น การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเพื่อรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมีย การปลูกถ่ายเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocyte) เพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บของกระดูกอ่อน และการรักษาโรคมะเร็งด้วยเซลล์ภูมิคุ้มกัน ได้แก่ เซลล์เดนไดรติก (dendritic cell) และที-เซลล์ที่นำมากระตุ้นและเพิ่มจำนวน (adoptive T-cell) สำหรับในประเทศไทยการรักษาผู้ป่วยโดยใช้เซลล์ต้นกำเนิดที่ถือเป็นการรักษามาตรฐานทางการแพทย์ในปัจจุบันมีเพียงลักษณะเดียว คือ การปลูกถ่ายไขกระดูก หรือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเพื่อใช้ในการรักษาโรคที่มีสาเหตุจากการสร้างเม็ดเลือดที่ไขกระดูกลดลงหรือผิดปกติเท่านั้น ส่วนการรักษาอื่นไม่ถือเป็นการรักษามาตรฐาน⁽²⁾

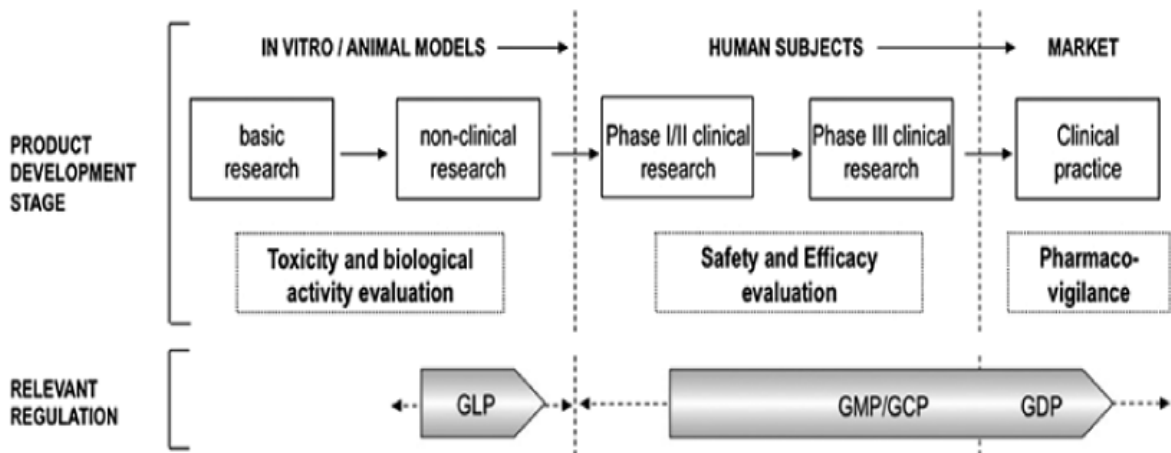
แนวทางการวิจัยและพัฒนาวิธีการรักษาแนวใหม่โดยใช้เซลล์ (cell therapy)

กระบวนการวิจัยและพัฒนาวิธีการรักษาแนวใหม่โดยใช้เซลล์ เป็นกระบวนการที่ซับซ้อนและใช้ระยะเวลายาวนานเช่นเดียวกับกระบวนการวิจัยยาใหม่ เริ่มตั้งแต่การวิจัยพื้นฐานในระดับห้องทดลอง เพื่อศึกษาความ

เป็นไปได้ในการนำเซลล์หรือเซลล์ต้นกำเนิดที่สนใจไปใช้ประโยชน์ จากนั้นจึงเข้าสู่การศึกษาความปลอดภัยในระดับห้องทดลองและในสัตว์ทดลอง (non-clinical research) ตามข้อกำหนดสากล good laboratory practices (GLP) หากผลการศึกษาในห้องทดลองและในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นความเป็นไปได้และมีความปลอดภัย จึงสามารถเข้าสู่การศึกษาวิจัยทางคลินิก (clinical trials) โดยจะต้องผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน และจะต้องดำเนินการตามข้อกำหนดสากล good clinical practices (GCP) โดยเน้นหลักความปลอดภัยและการเคารพศักดิ์ศรีของมนุษย์อย่างเคร่งครัด กระบวนการเตรียมเซลล์สำหรับใช้ในผู้ป่วยจะต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตหรือ good manufacturing practice (GMP) หากผลการศึกษาวิจัยทางคลินิก พบว่าได้ผลดีทั้งในเชิงประสิทธิผลของการรักษาและความปลอดภัยของผู้ป่วย จึงจะสามารถบูรณาการสู่การรักษามาตรฐานสำหรับให้บริการรักษาพยาบาลในระบบสาธารณสุขต่อไป (รูปที่ 1)

แนวทางการวิจัยและพัฒนากระบวนการเตรียมเซลล์สำหรับผู้ป่วยตามมาตรฐานสากล

โดยทั่วไป กระบวนการเตรียมเซลล์เพื่อนำไปใช้สำหรับผู้ป่วยทั้งเพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกและเพื่อการรักษามาตรฐานมีรายละเอียดและมีข้อควรระวังหลายประการ นับตั้งแต่การพิจารณาแหล่งของเซลล์ ซึ่งอาจเป็นเซลล์ของผู้ป่วยเอง (autologous) หรือเซลล์จากผู้อื่น (allogeneic) โอกาสการปนเปื้อนจุลินทรีย์ในระหว่างการเตรียมเซลล์ เนื่องจากเซลล์มีชีวิตและไม่สามารถนิ่งฆ่าเชื้อก่อนนำไปใช้กับผู้ป่วยได้ กระบวนการเตรียมเซลล์จึงต้องเป็นกระบวนการปลอดเชื้อ (aseptic processing) และดำเนินการในห้องสะอาด (clean room) เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการปนเปื้อนจุลินทรีย์อนุภาค และไฟโรเจนในกระบวนการผลิต นอกจากนี้ การที่เซลล์มีชีวิตและมีอายุสั้น กระบวนการขนส่งจึงต้องควบคุมสภาวะให้เหมาะสมและดำเนินการอย่างรวดเร็วก่อนที่เซลล์จะเสียสภาพไป ดังนั้น กระบวนการผลิตเซลล์จึงต้องมีการตรวจสอบคุณภาพควบคู่กันไปด้วยอย่างต่อเนื่อง ห้องปฏิบัติการควรจัดให้มี



รูปที่ 1. แนวทางการวิจัยและพัฒนาวิธีการรักษาแนวใหม่โดยใช้เซลล์ (cell therapy)⁽³⁾

บุคลากรสองฝ่าย คือ ฝ่ายผลิต มีหน้าที่เตรียมและ/หรือเพาะเลี้ยงเซลล์ และฝ่ายควบคุมคุณภาพ มีหน้าที่ตรวจสอบคุณภาพเซลล์ เนื้อเยื่อ และวัตถุดิบ (initial control) ผลิตภัณฑ์ในระหว่างกระบวนการผลิต (in-process control) และผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ผลิตได้ (final product control) ทั้งนี้บุคลากรหลักซึ่งประกอบด้วยหัวหน้าฝ่ายผลิตและหัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพ ต้องเป็นอิสระไม่ขึ้นต่อกัน หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพควรมีหน้าที่ปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์หากองค์กรใดที่หัวหน้าฝ่ายควบคุมคุณภาพไม่ได้รับผิดชอบปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ องค์กรต้องแต่งตั้งผู้มีหน้าที่ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ให้ชัดเจน⁽⁴⁾

ถึงแม้ว่าประเทศไทยยังไม่มีมาตรฐาน หลักเกณฑ์ และวิธีการ ที่ใช้เป็นแนวทางในการเตรียมเซลล์สำหรับผู้ป่วยโดยตรง แต่นักวิจัยก็สามารถประยุกต์ใช้หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันหรือ good manufacturing practices (GMP) ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา⁽⁴⁾ ประกอบในการทำงานร่วมกับมาตรฐาน หลักเกณฑ์ และวิธีการในระดับสากล ดังนี้

Guidance for industry current good tissue practice (CGTP) and additional requirements for manufacturers of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/Ps).⁽⁵⁾

Guidance for FDA reviewers and sponsors: content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs)⁽⁶⁾

Guidelines for the clinical translation of stem cells.⁽⁷⁾

ISO 15189 medical laboratories: re-

quirements for quality and competence⁽⁸⁾

ISO 15190 medical laboratories: requirements for safety⁽⁹⁾

ดังนั้น ในทางปฏิบัตินักวิจัยสามารถจัดทำแนวทางในการเตรียมเซลล์สำหรับผู้ป่วยให้สอดคล้องตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่องการกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554⁽⁴⁾ โดยมีข้อควรระวังในการดำเนินงานด้านเซลล์เพิ่มเติมจากมาตรฐานและแนวทางในระดับสากล⁽⁵⁻⁹⁾ อาทิ

1. การพิจารณาแหล่งของเซลล์ วัตถุดิบ น้ำยา และวัสดุการบรรจุที่ใช้ในกระบวนการผลิต

1.1 แหล่งของเซลล์ที่ใช้ในการผลิต หากเป็นเซลล์ของผู้อื่นจะต้องตรวจสอบการติดเชื้อ HIV-1, HIV-2, Hepatitis B virus (HBV surface and core antigens), Hepatitis C virus (HCV), *Treponema pallidum* (syphilis) หากเป็นเซลล์ชนิด leucocyte-rich cells หรือเนื้อเยื่อ ควรตรวจ Human T lymphotropic virus (HTLV)-1, HTLV-2, และ Cytomegalovirus (CMV) ด้วย ทั้งนี้ น้ำยาสำหรับตรวจวินิจฉัยจะต้องมีคุณภาพ และได้รับการรับรองตามมาตรฐานสากล

1.2 วัตถุดิบ น้ำยา และวัสดุการบรรจุที่ใช้ในกระบวนการผลิต ควรเลือกใช้วัตถุดิบและน้ำยาที่ผ่านการรับรองจาก FDA หรือเป็นชนิด clinical grade หากไม่สามารถหาได้จะต้องตรวจสอบคุณภาพและความปลอดภัยก่อนนำมาใช้

2. กระบวนการผลิต ควรพิจารณาและจัดทำมาตรฐานการปฏิบัติงาน [standard operating procedure (SOP) หรือ quality procedure (QP)] ให้ครอบคลุมกระบวนการทั้งหมด นับตั้งแต่การเก็บตัวอย่างเซลล์หรือเนื้อเยื่อ การคัดเลือกน้ำยาและสารเคมี การดูแลบำรุงรักษาครุภัณฑ์และสถานที่

ขั้นตอนการผลิต การป้องกันการปนเปื้อนจุลชีพ การป้องกันการปนเปื้อนข้ามในระหว่างการผลิต สูตร การเตรียมผลิตภัณฑ์สุดท้าย การบรรจุหีบห่อ และการขนส่ง

3. สถานที่ผลิต การผลิตเซลล์ให้ดำเนินการตามรายละเอียดเช่นเดียวกับการผลิตยาปราศจากเชื้อตามหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน (GMP) เพื่อให้มีความเสี่ยงน้อยที่สุดจากการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ อนุภาค และไพโรเจน (pyrogen) โดยเน้นทักษะ การฝึกอบรม และทัศนคติที่ถูกต้องของบุคลากรที่เกี่ยวข้อง โดยบริเวณผลิตยาปราศจากเชื้อ แบ่งเป็น 4 ระดับ ดังนี้

ระดับ A เป็นบริเวณเฉพาะสำหรับการปฏิบัติงานที่มีความเสี่ยงสูง ตัวอย่างเช่น บริเวณเตรียมอาหารเลี้ยงเซลล์ เปลี่ยนอาหารเลี้ยงเซลล์บรรจุ และประกอบอุปกรณ์ปราศจากเชื้อ ตามปกติสถานะเช่นนี้ต้องทำภายใต้ laminar air flow ที่มีความเร็วลมสม่ำเสมอในช่วงที่กำหนด มีการรักษาสภาพการไหลของอากาศเป็นแนวขนาน และมีการตรวจสอบความถูกต้อง

ระดับ B เป็นบริเวณสถานะแวดล้อมสำหรับบริเวณระดับ A

ระดับ C และ D เป็นบริเวณสะอาดสำหรับการผลิตยาปราศจากเชื้อในขั้นตอนที่มีความวิกฤตน้อยกว่า

ทั้งนี้ ต้องมีการตรวจติดตามห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาดเป็นประจำในขณะกำลังปฏิบัติงาน ตำแหน่งของการตรวจติดตามขึ้นกับการศึกษาวิเคราะห์ความเสี่ยง ผลที่ได้ระหว่างการแบ่งประเภทของห้องสะอาด ข้อมูลจากการตรวจติดตาม และการกำหนดตำแหน่งวิกฤต

4. การควบคุมคุณภาพ เป็นการทดสอบอย่างต่อเนื่องตลอดกระบวนการผลิต เพื่อให้มั่นใจในคุณภาพ ความปลอดภัย และคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์เซลล์ที่มีความสม่ำเสมอเทียบเท่ากันตลอดระยะเวลาในการวิจัยทางคลินิก การควบคุมคุณภาพอย่างน้อยต้องประกอบด้วย การทดสอบการปนเปื้อนจุลชีพ (sterility และ mycoplasma) การทดสอบที่บ่งบอกถึงคุณลักษณะของเซลล์ที่ต้องการ (identity) ความบริสุทธิ์ (รวมถึง endotoxin) อัตราการมีชีวิตของเซลล์ (viability) และความแรง (potency)

5. การปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ ห้องปฏิบัติการต้องกำหนดเกณฑ์ในการปล่อยผ่านผลิตภัณฑ์ (re-

ตารางที่ 1. แสดงการแบ่งประเภทของห้องสะอาดและอุปกรณ์อากาศสะอาดจำแนกตามมาตรฐาน EN/ISO 14644-1⁽⁴⁾

	จำนวนอนุภาคสูงสุดที่ยอมให้มีได้ในปริมาตรอากาศ 1 ลูกบาศก์เมตร ที่มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่าที่ระบุ			
	ไม่มีการปฏิบัติงาน (at rest)		กำลังปฏิบัติงาน (in operation)	
	0.5 ไมโครเมตร	5.0 ไมโครเมตร	0.5 ไมโครเมตร	5.0 ไมโครเมตร
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	ไม่ระบุ	ไม่ระบุ

lease criteria) ซึ่งอาจเป็นเกณฑ์ตามข้อกำหนดสากล (ถ้ามี) เพื่อประโยชน์ในการเปรียบเทียบผล การศึกษากับการศึกษาอื่นทั้งในระดับชาติและระดับ สากล

กอดบกรเรียนการเตรียมเซลล์ต้นกำเนิด ตามมาตรฐานสากลของกรมวิทยาศาสตร์ การแพทย์

DMSc Stem Pro: mesenchymal stem cells (MSC) สำหรับการศึกษาวิจัยทางคลินิก

DMSc Stem Pro เป็น MSC จากไขกระดูก ที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ได้พัฒนากระบวนการ เพาะเลี้ยงและตรวจสอบคุณภาพตามมาตรฐาน สากล สำหรับใช้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก นับ เป็น translational research ที่นำไปสู่การ บูรณาการองค์ความรู้จากการวิจัยสู่การใช้ประโยชน์ ในการรักษามาตรฐาน กระบวนการ translational research เริ่มตั้งแต่การพัฒนากระบวนการทาง ห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง (laboratory optimization) ทั้งด้านการผลิตและการควบคุมคุณภาพ การตรวจสอบ ความถูกต้องของกระบวนการผลิต (process validation) เพื่อให้มั่นใจว่ากระบวนการผลิตเป็น ไปอย่างถูกต้อง เหมาะสม สามารถผลิตเซลล์ต้น กำเนิดชนิด DMSc Stem Pro ได้ตรงตามคุณ- ลักษณะที่แพทย์ต้องการก่อนเข้าสู่กระบวนการผลิต ในลักษณะ clinical scale production ซึ่งกรม วิทยาศาสตร์การแพทย์รับหน้าที่ในการเตรียมและ เพาะเลี้ยงเซลล์ ณ อาคารปฏิบัติการเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งได้รับการออกแบบให้สอดคล้องตามมาตรฐาน สากล ISO 14644 และ GMP มีการดูแลรักษา ทำความสะอาด และตรวจสอบความถูกต้อง (clean- room validation) เป็นประจำสม่ำเสมอ ทุกครั้ง ที่มีการปฏิบัติงานภายใน clean-room จะต้องติด

ตามสภาวะแวดล้อม ทั้งทางด้านกายภาพและชีวภาพ ได้แก่ การวัดปริมาณฝุ่น ความดัน อุณหภูมิ และ ความชื้นภายในห้อง รวมถึงการติดตามการปนเปื้อน จุลชีพ โดยการเก็บตัวอย่างอากาศ และการทำ settle plate ไปเพาะเชื้อในห้องทดลอง

การตรวจสอบคุณภาพของเซลล์ต้นกำเนิด ดำเนินครบตามข้อกำหนดสากล ISCT⁽¹⁰⁾ ได้แก่

การตรวจสอบการปนเปื้อนจุลชีพ

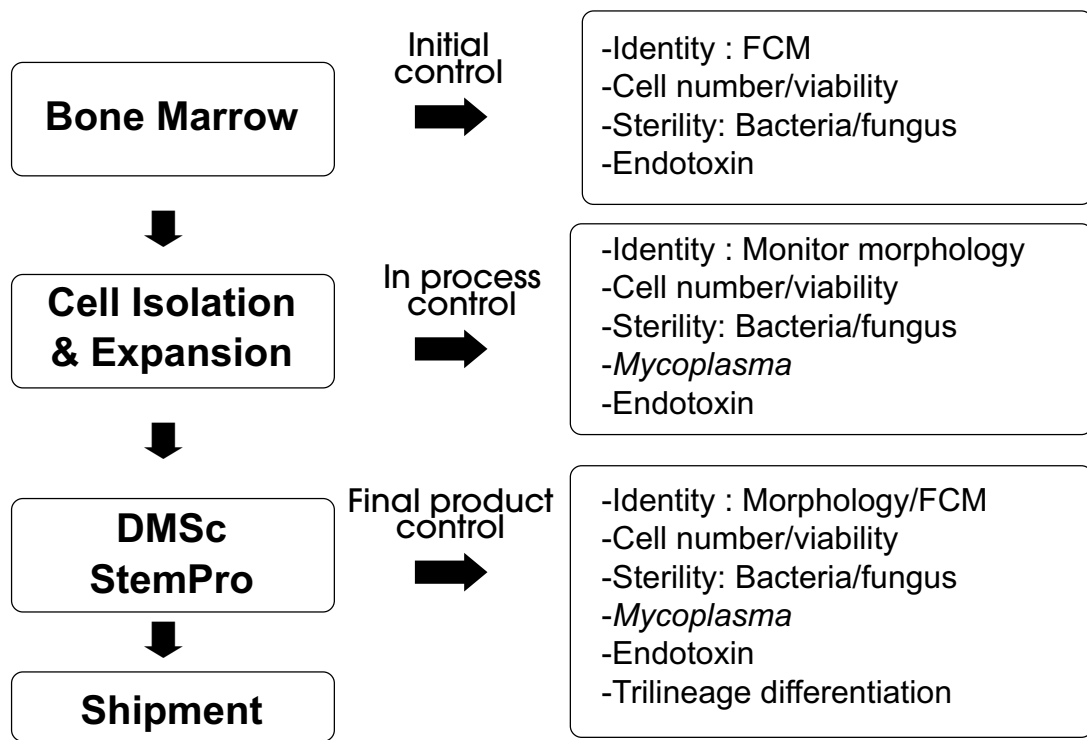
การตรวจสอบความบริสุทธิ์ปราศจากการ ปนเปื้อน endotoxin

การทดสอบคุณสมบัติเฉพาะของเซลล์ต้น กำเนิด โดยการทดสอบ CD marker บนผิวเซลล์ ซึ่ง MSC จะต้องมีคุณสมบัติดังนี้ CD34-/ CD45-/ HLA DR-/ CD73+/ CD90+/ CD105+

การทดสอบ potency โดยวิธี colony forming unit และการทดสอบความสามารถของเซลล์ MSC ในการเจริญไปเป็นเซลล์ไขมัน เซลล์กระดูก และเซลล์กระดูกอ่อน (trilineage differentia- tion)

การทดสอบ viability และการนับจำนวน เซลล์

โดยทั่วไปการเพาะเลี้ยงเซลล์ใช้เวลาประมาณ 1 เดือน ในระหว่างการเพาะเลี้ยงเซลล์มีการดูแล บังคับที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ น้ำยา อุปกรณ์ กระบวนการ บุคลากร และสถานที่ อย่างเคร่งครัดตามข้อกำหนด สากลในการเตรียมเซลล์สำหรับใช้ในผู้ป่วย ใน ระหว่างกระบวนการผลิตมีการติดตามควบคุม คุณภาพทุกขั้นตอน จนกระทั่งได้ผลิตภัณฑ์เซลล์ต้น กำเนิดที่ผ่านการตรวจสอบคุณภาพจนมั่นใจจึงจะ เข้าสู่กระบวนการขนส่ง โดยใช้ตู้เย็นเคลื่อนที่ที่ สามารถเขย่าเซลล์ได้ตลอดการเดินทางจนถึง มือแพทย์เพื่อนำไปใช้ในการพัฒนาวิธีการรักษาผู้ป่วย ต่อไป



รูปที่ 2. ขั้นตอนการเตรียมและตรวจสอบคุณภาพ DMSc Stem Pro ตั้งแต่การรับตัวอย่างไขกระดูก (initial control) ในระหว่างกระบวนการผลิต (in process control) และในผลิตภัณฑ์เซลล์ต้นกำเนิด (final product control)

FCM: flow cytometry

โครงการวิจัยนี้เป็นการพัฒนาศักยภาพการวิจัยของหน่วยงานในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข เพื่อรองรับงานวิจัยด้านเซลล์ต้นกำเนิดอย่างครบวงจร ตั้งแต่การจัดเตรียมเซลล์ต้นกำเนิดทางห้องปฏิบัติการตามมาตรฐานสากล การตรวจสอบคุณภาพของเซลล์ต้นกำเนิด และการนำเซลล์ต้นกำเนิดไปใช้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิก นับเป็นการเตรียมความพร้อมของหน่วยงานภาครัฐ ทั้งทางด้านบุคลากรทางห้องปฏิบัติการ ครุภัณฑ์ สถานที่ และการพัฒนากระบวนการเตรียมเซลล์ต้นกำเนิด เพื่อพัฒนาสู่วิธีรักษาแนวใหม่สำหรับประชากรไทยในอนาคต หากขาดการเตรียมการที่ดี ผู้ป่วยต้องพึ่งพาภาคเอกชนหรืออาศัยการนำเข้าจากต่างประเทศ

ซึ่งมีราคาแพง นอกจากนั้น ยังเป็นการพัฒนาศักยภาพนักวิจัยรุ่นใหม่ให้สามารถทำงานวิจัยเชิงพัฒนาทดลอง และการวิจัยประยุกต์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ สามารถขยายการดำเนินงานวิจัยไปสู่การเพาะเลี้ยงเซลล์ชนิดอื่น ที่มีประโยชน์ในการรักษาโรคที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข และสนับสนุนการเพิ่มศักยภาพในการแข่งขันของประเทศไทยไปสู่การเป็นผู้นำ Medical Hub ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ในอนาคต

อนาคต

กระบวนการวิจัยและพัฒนาวิธีรักษาแนวใหม่โดยใช้เซลล์หรือ cell therapy เป็นกระบวนการที่

ซับซ้อนและใช้ระยะเวลายาวนาน เริ่มตั้งแต่การวิจัยพื้นฐานในระดับห้องทดลอง ก่อนเข้าสู่การศึกษาความปลอดภัยในระดับห้องทดลองและในสัตว์ทดลอง (non-clinical research) ตามข้อกำหนดสากล good laboratory practices (GLP) จากนั้นจึงเข้าสู่การศึกษาวิจัยทางคลินิก (clinical trials) โดยจะต้องผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน และจะต้องดำเนินการตามข้อกำหนดสากล good clinical practices (GCP) อย่างเคร่งครัด กระบวนการเตรียมเซลล์สำหรับใช้ในผู้ป่วยจะต้องดำเนินการตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตหรือ good manufacturing practice (GMP) หากผลการศึกษาวิจัยทางคลินิก พบว่าได้ผลดีทั้งในเชิงประสิทธิผลของการรักษาและความปลอดภัยของผู้ป่วย จึงจะสามารถบูรณาการสู่การรักษามาตรฐานสำหรับให้บริการรักษาพยาบาลในระบบสาธารณสุขต่อไป

ในประเทศไทยถึงแม้ยังไม่มีมาตรฐาน หลักเกณฑ์ และวิธีการ ที่ใช้เป็นแนวทางในการเตรียม

เซลล์สำหรับผู้ป่วยโดยตรง แต่นักวิจัยก็สามารถประยุกต์ใช้หลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันหรือ good manufacturing practices (GMP) ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประกอบในการทำงานร่วมกับมาตรฐาน หลักเกณฑ์ และวิธีการในระดับสากล ได้แก่ good tissue practice (GTP), guidance for FDA reviewers and sponsors: content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs), guidelines for the clinical translation of stem cells, ISO 15189 medical laboratories: requirements for quality and competence และ ISO 15190 medical laboratories: requirements for safety เพื่อให้มั่นใจว่าเซลล์ที่ได้มีคุณภาพตรงตามที่แพทย์ต้องการปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย และมีมาตรฐานเดียวกันกับการเตรียมเซลล์ชนิดนั้นในหน่วยงานอื่น ทั้งในระดับชาติและระดับสากล

เอกสารอ้างอิง

1. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy. 1998.
2. ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม เรื่องการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อการรักษา พ.ศ. 2552 ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 127 ตอนพิเศษ 3 ง 11 มกราคม 2553.
3. Cuende N, Izeta A. Clinical translation of stem cell therapies: a bridgeable gap. Cell Stem Cell 2010;6:508-12.
4. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. คู่มือการตรวจประเมินสถานที่ผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข เรื่อง การกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบัน ตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554
5. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/PS). 2011.

6. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for FDA Reviewers and Sponsors Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs). 2008.
7. International Society for Stem Cell Research (ISSCR). Guidelines for stem cell research and clinical translation. 2016.
8. ISO (the International Organization for Standardization). ISO 15189 Medical laboratories : Requirements for quality and competence. 3rd ed. 2012.
9. ISO (the International Organization for Standardization). ISO 15190 Medical laboratories : Requirements for safety. 1st ed. 2003.
10. See comment in Pub Med Commons below Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8:315-7.

การประมาณระยะเวลาการตายในศพโครงกระดูก (postmortem interval estimation in skeletal remains)

ปองพล ไตรสินพนะภักย์

ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

ประโยชน์ของการประมาณระยะเวลาการตายของศพจากโครงกระดูกนั้นมีประโยชน์อย่างมากในการประเมินเบื้องต้นถึงความสำคัญทางนิติเวช โดยตรวจสอบจากสภาพความสดใหม่ของกระดูก ประกอบกับบริบทในสถานที่เกิดเหตุ^(1,2) โดยแพทย์นิติเวชหรือนักนิติมานุษยวิทยาในกรณีที่ศพโครงกระดูกนั้นเสียชีวิตมานาน ในขณะที่โครงกระดูกของผู้เสียชีวิตมานานกว่า 70 ปีจะถูกศึกษาและตรวจสอบโดยนักโบราณคดี⁽³⁾

การประมาณระยะเวลาการตายมีบทบาทในการช่วยพนักงานสอบสวนให้จำกัดวงผู้สูญหายได้ครบลง และช่วยให้มีโอกาสระบุบุคคลทางนิติเวชได้แม่นยำมากขึ้น⁽¹⁾

ผู้ตรวจชันสูตรศพโครงกระดูกควรมีความรู้ความเข้าใจในปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเสื่อมสลายของร่างกายสิ่งมีชีวิต (forensic taphonomy) ซึ่งจะช่วยให้ผู้ตรวจชันสูตรเข้าใจถึงกลไกการเกิดลักษณะสิ่งตรวจพบต่างๆบนโครงกระดูกและสามารถแปลผลสิ่งตรวจพบดังกล่าวได้อย่างถูกต้องว่าเกิดจากปัจจัยใด ขอบเขตหัวข้อเบื้องต้นที่น่าสนใจของ forensic taphonomy มีดังต่อไปนี้^(4,5,6)

1. นิเวศวิทยาของการเน่าและจุลชีววิทยาหลังการตาย (human decomposition ecology and post-mortem microbiology)
2. ปัจจัยสิ่งแวดล้อมในดินที่ส่งผลต่อสภาพโครงกระดูกที่ถูกฝัง (effects of burial environment on osseous remains)

3. ปัจจัยสิ่งแวดล้อมในแม่น้ำ หรือน้ำทะเลที่ส่งผลต่อสภาพโครงกระดูก (fluvial and marine environmental alterations of bone)

4. ปัจจัยของประเพณีวัฒนธรรม การทำพิธีศพที่ส่งผลต่อสภาพโครงกระดูก (contemporary cultural alterations to bone)

5. ลักษณะสิ่งตรวจพบและการกระจายของศพโครงกระดูกที่ถูกสัตว์ประจำถิ่นกัดแทะ (faunal dispersal, reconstruction, and gnawing damage to bone in terrestrial environments)

6. การเปลี่ยนแปลงสภาพของโครงกระดูกซึ่งเกิดขึ้นจากการกระทำผิดทางอาญาของมนุษย์ (deposition and dispersal of human remains as a result of criminal acts)

7. ปัจจัยที่ส่งผลให้กระดูกเปลี่ยนสีหลังตายในประเด็นทางนิติเวช (taphonomic bone staining and color changes in forensic contexts)

8. การวิเคราะห์การบาดเจ็บของโครงกระดูก (taphonomy and the timing of bone fractures in trauma analysis)

จะเห็นได้ว่าขอบเขตความรู้ดังกล่าวสามารถช่วยตอบปัญหาทางนิติมานุษยวิทยาได้หลายประการ เช่น ใช้จำลองเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นกับโครงกระดูกหลังตาย (reconstruction of postmortem events) แยกการบาดเจ็บของโครงกระดูกซึ่งเกิดขึ้นก่อนตายออกจาก การฟุกร่อนหรือถูกสัตว์กัดแทะของกระดูก และใช้ประมาณระยะเวลาการเสียชีวิตของศพ เป็นต้น⁽⁷⁾

ผู้อ่านท่านใดที่สนใจในรายละเอียดประโยชน์ของ forensic taphonomy ในการตอบปัญหาการชันสูตรศพโครงกระดูกสามารถศึกษาเพิ่มได้จากตำรา forensic taphonomy: the postmortem fate of human remains⁽⁴⁾, advances in forensic taphonomy: method, theory, and archaeological perspec-

tives⁽⁵⁾, manual of forensic taphonomy⁽⁶⁾

ในบทความนี้จะกล่าวถึงการประยุกต์ใช้ความรู้ forensic taphonomy เพื่อช่วยในการประมาณระยะเวลาการเสียชีวิตของศพโครงกระดูกโดยใช้แนวทางดังต่อไปนี้

1. ลักษณะกระดูกที่ยังมีความสด (characteristics of fresh bone)
2. ลักษณะกระดูกที่ถูกสัตว์กัดแทะ (animal scavenging)
3. ลักษณะกระดูกที่มีการฟุกร่อน (bone weathering)
4. การใช้เทคนิคอื่นๆ และแนวโน้มงานวิจัยที่น่าสนใจในอนาคต

1. ลักษณะกระดูกที่ยังมีความสด (characteristics of fresh bone)

Schultz⁽²⁾ ได้แนะนำลักษณะสำคัญของโครงกระดูกที่ยังมีความสด สามารถใช้แยกโครงกระดูกโบราณคดีออกจากโครงกระดูกที่ตายมาไม่นานได้โดยการดูด้วยตาเปล่า เนื่องจากกระดูกที่ยังสดอยู่จะมีไขมันของเหลว และคอลลาเจนค้างอยู่ ส่งผลให้กระดูกมีสีเหลือง (รูปที่ 1) และผู้ตรวจยังคงสามารถเห็นและสัมผัสได้ถึงความเงาของผิวกระดูก (greasy surface texture)

ลักษณะอื่นที่ช่วยการวินิจฉัยว่าศพรายนี้เป็นโครงกระดูกที่ตายมาไม่นานและมีความสำคัญทางนิติเวช การพบเนื้อเยื่อหรือเส้นเอ็นติดอยู่บนผิวกระดูก (รูปที่ 1)

การพบกระดูกอ่อนร่วมด้วย เช่น บริเวณ costal cartilage, hyaline cartilage เป็นต้น

ได้กลิ่นของการเน่า (decomposition) ร่วมด้วย

มีน้ำหนักมากกว่าโครงกระดูกที่แห้งแล้ว



รูปที่ 1. แสดงให้เห็นถึงลักษณะของเนื้อเยื่อที่ยังหลงเหลืออยู่บนกระดูก และสีของกระดูกสตัยยังเห็นเป็นสีเหลือง (ภาควิชานิติเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)

โดยทั่วไปโครงกระดูกที่ยังมีความสดอยู่มากจะตายมาไม่นานเกิน 1 ปี^(๖)

2. ลักษณะกระดูกที่ถูกสัตว์กัดแทะ (animal scavenging)

สัตว์มีเขี้ยวกินเนื้อสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหลังตายบนโครงกระดูก และอาจทำให้แพทย์ผู้ชันสูตรเกิดความสับสนได้ว่าลักษณะที่เห็นนั้นเป็นลักษณะที่เกิดจากสาเหตุใด และอาจส่งผลถึงการลงสาเหตุการตายที่ถูกต้องได้ อย่างไรก็ตามลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นโดยสัตว์นั้นมีลำดับแบบแผน

ที่สามารถทำนายได้ และสามารถนำมาช่วยประมาณระยะเวลาการตายได้ โดย Haglund⁽⁴⁾ ได้รวบรวมข้อมูลจากศพจำนวน 37 รายในเขตพื้นที่ Pacific Northwest ซึ่งถูกสุนัข (canids) กัดแทะ และทราบระยะเวลาการตายที่แน่นอน ได้ผลสรุปตามตารางที่ 1

สามารถลำดับพฤติกรรมการกินศพของสุนัข (canids) ได้ดังต่อไปนี้

Stage 0: ผิวหนัง กล้ามเนื้อบริเวณใบหน้า และคอจะถูกกัดแทะเป็นลำดับแรก รวมถึงอวัยวะในลำคอ อาจพบความเสียหายบริเวณเขี้ยวหรือ

ฒรารงที่ 1. การเปล่ฒนแปลงในระยะต้งๆของคอรกกระดูกซ่งถูกสุ่นซ้กตฒะ และช่วงระยะเวลฒการตฒยในตฒละระยะ⁽⁴⁾

Stage	Condition of remains	Ranger of observed postmortem interval
0	Early scavenging of soft tissue with no body unit removal	4 hours to 14 days
1	Destruction of the ventral thorax accompanied by evisceration and removal of one or both upper extremities including scapulae and partial or complete clavicles	22 days to 2.5 months
2	Lower extremities fully or partially removed	2 to 4.5 months
3	All skeletal elements disarticulated except for segments of the vertebral column	2 to 11 months
4	Total disarticulation with only cranium and other assorted skeletal elements or fragments recovered	5 to 52 months

กระดูกจุมูกได้ ลัคษณะคิ้วหน่งซ่งถูกสุ่นซ้กตฒะจะปรากฎลัคษณะเป็น V-shaped punctures (รูปที่ 2)

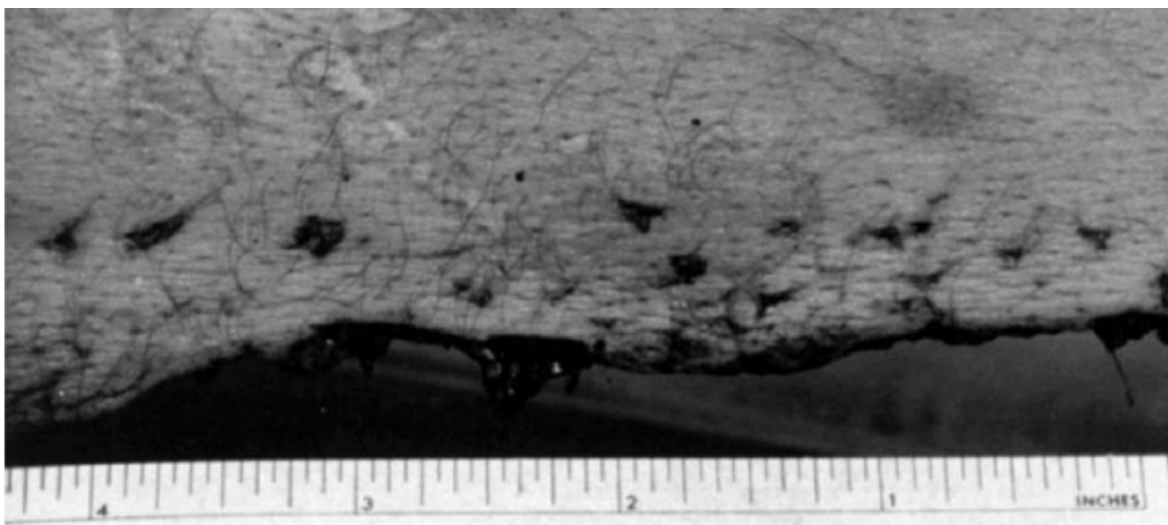
Stage 1: การกินศพของสุ่นซ้กจะเกดต้อเน่องไปที่หน้าอก ฒีการกัตกินอวัยวะภายใน (evisceration) และคอรกสร้งกระดูกของหน้าอก (sternum, proximal clavicles, sternal ends of the ribs) แชนและสะบ้กอาจถูกกัตฒะจนหลุดซ้กได้

ซ้กหน่ง หรือต้งสองซ้ก ในช่วงท้ยของระยะนี้ จะพบว่กล้ฒเนื้อบรเวณช่อก อู้งเชงกรานและต้นซก จะถูกกัตฒะไปจนเกอบหมด

Stage 2: ซกต้งสองซ้กจะถูกกัตฒะจนหลุดออกจากร้งกายบงส่ว หรือต้งหมด

Stage 3: พบว่กระดูกต้งหมดจะถูกกัตฒะจนหลุดออกจกกันเกอบหมด ยกเว้นบรเวณกระดูกสันหลังที่ซ่งเชื่อมตดกันอยู่บงส่ว

Stage 4: พบว่กระดูกต้งหมดจะจ้ดกระจาย



รูปที่ 2. แสดงลัคษณะของ V-shaped tooth punctures บนคิ้วหน่งซ่งเกดจกสุ่นซ้กตฒะ⁽⁴⁾

อาจพบเศษกระดูก (fragments) ค่อนข้างมาก และอาจเก็บกู้โครงกระดูกจากสถานที่เกิดเหตุได้ไม่มาก

อย่างไรก็ตามมีปัจจัยบางประการสามารถรบกวนหรือขัดขวางลำดับพฤติกรรมการกัดแทะศพของสุนัข⁽⁴⁾ ตัวอย่างเช่น ศพใส่เสื้อผ้าหนาๆ ถูกฝังดิน จมอยู่ในน้ำ หรือถูกห่อด้วยพลาสติก เป็นต้น

หรือบริเวณใดของศพที่มีบาดแผลเลือดออกบนเบื่อนปัสสาวะ อูจจาระสามารถดึงดูดสุนัขให้มากัดแทะบริเวณดังกล่าวก่อนร่างกายส่วนอื่นได้เช่นกัน

ผู้ตรวจชันสูตรควรตระหนักไว้เสมอว่าตัวเลขระยะเวลาการตายในแต่ละระยะของ Haglund⁽⁴⁾ นั้นไม่สามารถนำมาใช้ในประเทศไทยได้โดยตรงเนื่องจากสภาพแวดล้อมและสัตว์ประจำถิ่นอาจมีพฤติกรรมแตกต่างกัน อาจทำให้การประมาณระยะเวลาการตายมีความคลาดเคลื่อนได้มาก แต่อย่างน้อยการแบ่งระยะดังกล่าวยังมีประโยชน์ในการปฏิบัติงานในสถานที่เกิดเหตุเบื้องต้นโดยใช้พิจารณาประกอบกับบริบทอื่นในสถานที่เกิดเหตุ (crime scene context)

3. ลักษณะกระดูกที่มีการฟุกร้อน (bone

weathering)

Behrensmeyer⁽⁸⁾ ได้ศึกษาการฟุกร้อนของกระดูกสัตว์บนพื้นดินและได้จำแนกการฟุกร้อนดังกล่าวออกเป็น 6 ระยะ ปรากฏดังตารางที่ 2

สามารถลำดับการฟุกร้อนของกระดูกได้ดังนี้ (รูปที่ 3)

Stage 0: ยังไม่พบรอยแตก (cracking) บนผิวกระดูก สามารถเห็นลักษณะผิวมันเงา (greasy) หรือพบเนื้อเยื่อ เส้นเอ็นติดอยู่บนกระดูก

Stage 1: เริ่มพบรอยแตก (cracking) บนผิวกระดูกขนานกับแนวโครงสร้าง (longitudinal in long bone)

Stage 2: พบรอยแตกเพิ่มขนาดมากขึ้น (flaking) บนผิวกระดูก

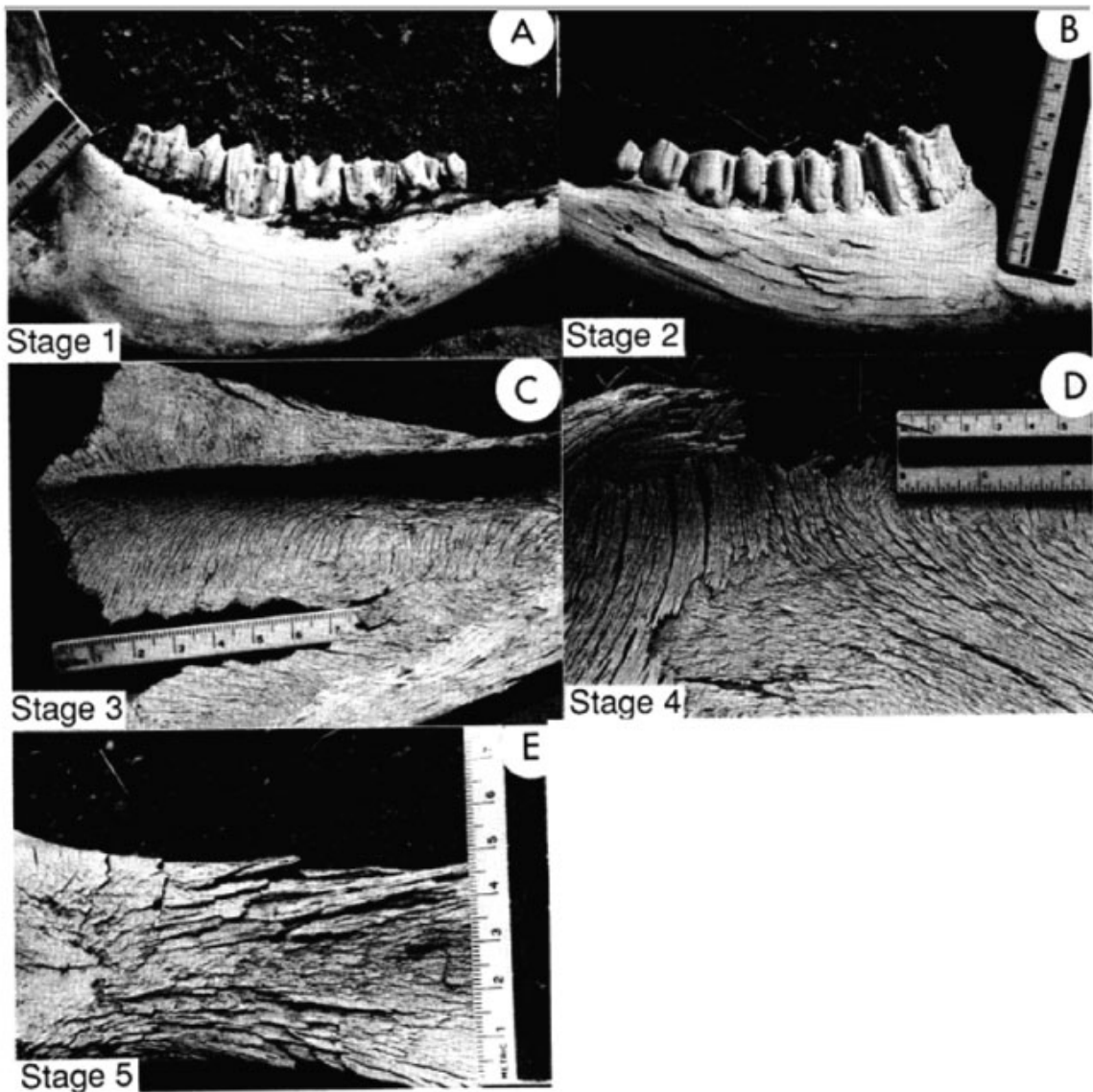
Stage 3: พบลักษณะผิวกระดูกเริ่มหยาบขึ้น และเริ่มแตกออกเป็นแผ่นๆ (patches of rough, weathered bone) รอยแตกดังกล่าวมักจะไม่มีลึกเกินกว่า 1.5 มม. จากผิวกระดูก

Stage 4: รอยแตกดังกล่าวจะลงลึกไปถึงชั้นในของกระดูก

Stage 5: กระดูกจะมีความกร่อนอย่างมาก และหักได้ง่าย

ตารางที่ 2. ลักษณะการฟุกร้อนของกระดูกในแต่ละระยะ และระยะเวลาการตาย⁽⁸⁾

Stage	Range in years since death	Definition of weathering stage
0	0-1	No cracking or flaking; greasy; soft tissue present
1	0-3 or 4	Cracking parallel to fiber structure (longitudinal) in long bones
2	2-6 or 7	Flaking of outer surface, usually associated with cracks; flakes are long and thin with one edge attached to bone; crack edge angular; exfoliation started
3	4-15+	Bone surface rough, fibrous texture; crack edge angular; exfoliation started crack edges rounded
4	6-15+	Bone surface coarse, rough, and fibrous; large and small splinters loosely attached; weathering penetrates to inner cavities; cracks open
5	6-15+	Bone mechanically falling apart into pieces, very fragile



รูปที่ 3. แสดงลักษณะการผุกร่อนในแต่ละระยะของกระดูก⁽⁸⁾

4. การใช้เทคนิคอื่นๆ และแนวโน้มงานวิจัยที่น่าสนใจในอนาคต

นอกจากการดูลักษณะของกระดูก (morphology) ด้วยตาเปล่าเพื่อประมาณระยะเวลาการตายแล้วนั้น นักนิติมานุษยวิทยายังได้พยายามคิดค้นเทคนิคอื่นที่มีความเป็น objective มากขึ้นมาช่วย

ข้อจำกัดของความเป็นไปได้ในการนำไปใช้งานจริงคือ กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยนั้นมีน้อยมากจนส่งผลให้ผลลัพธ์ทางสถิติมีความน่าเชื่อถือได้น้อย ในหัวข้อนี้จะยกตัวอย่างงานวิจัยที่น่าสนใจและมีศักยภาพในการพัฒนาต่อไปในอนาคต

4.1 การศึกษาโดยใช้สารลูมินอล

Introna และคณะ⁽⁹⁾ นำกระดูกต้นขาจากศพที่ทราบระยะเวลาการเสียชีวิตที่แน่นอนจำนวน 80 ชิ้นมาปนจนเหลือ 30 มก. และหยดด้วยสารลูมิโนล 0.1 มล. เพื่อให้ไปทำปฏิกิริยากับฮีโมโกลบินที่ยังตกค้างอยู่ในกระดูก พบว่าปฏิกิริยาลูมิโนลเรืองแสงอย่างชัดเจนหลังจากหยดไปเพียงไม่กี่วินาทีในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 20 รายที่มีระยะเวลาการตายตั้งแต่ 1 เดือน-3 ปี ในขณะที่กลุ่มตัวอย่าง 10 รายซึ่งมีระยะเวลาการตายตั้งแต่ 50-60 ปีนั้น ให้ผลการทดลองเป็นบวกเพียงแค่ตัวอย่างเดียวเท่านั้น

4.2 การศึกษาโดยใช้ไอโซโทป

Howard และคณะ⁽¹⁰⁾ ได้ศึกษาประโยชน์ของการใช้อัตราการสลายตัวของพอโลเนียม ยูเรเนียม และเรเดียมมาช่วยประมาณระยะเวลาการตาย และสามารถแยกระยะเวลาการตายของโครงกระดูกได้เป็น 3 ระยะ ได้แก่

4.2.1 ยุคโบราณ (archaeological period)-ตายมานานเกินกว่า 150 ปี

4.2.2 ยุคประวัติศาสตร์ (historic period)-ตายระหว่าง 75-149 ปี

4.2.3 การตายเกิดขึ้นไม่นาน (recent period)-ตายมานานน้อยกว่า 75 ปี

งานวิจัยในด้านการประมาณระยะเวลาการตายที่

ศึกษาจากประเทศไทยนั้นมีน้อยมากเนื่องจากข้อจำกัดหลายประการ อาทิเช่น ความขาดแคลนกลุ่มตัวอย่างที่จะนำมาศึกษา ข้อจำกัดด้านจริยธรรมวิจัย อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวอาจทำเก็บข้อมูลย้อนหลังได้จากตัวอย่างรายที่รู้ระยะเวลาการตายที่แน่นอน อย่างเช่นการศึกษาของ Haglund⁽⁴⁾ เป็นต้น

สรุป

การประมาณระยะเวลาการตายในศพโครงกระดูกเป็นเรื่องที่ท้าทายความสามารถของแพทย์นิติเวชและนักนิติมานุษยวิทยา เนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่างมารบกวนความถูกต้องแม่นยำของการประเมิน ความรู้ในปัจจุบันนี้สามารถใช้การดูลักษณะรูปร่างหลายประการที่ปรากฏของกระดูกมาช่วยในการประมาณระยะเวลาการตายได้ เช่น ลักษณะของกระดูกที่ยังมีความสด ลักษณะของกระดูกที่ถูกสัตว์กัดแทะ หรือลักษณะการฟุกร่อนของกระดูก อย่างไรก็ตามผู้ชันสูตรควรตระหนักว่าความรู้เหล่านี้ถูกสร้างขึ้นในบริบทสภาพแวดล้อมและสภาพอากาศต่างกับประเทศไทย หากนำตัวเลขดังกล่าวไปใช้โดยตรงอาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการประมาณระยะเวลาการตายได้มาก

เอกสารอ้างอิง

1. Forbes S, Nugent K. Dating of anthropological skeletal remains of forensic interest. In: Blau S, Ubelaker DH, editors. Handbook of Forensic Anthropology and Archaeology. 1st ed. Walnut Creek: Left Coast Press, 2009:164-73.
2. Schultz J. Determining the forensic significance of skeletal remains. In: Dirkmaat D, editor. A Companion to Forensic Anthropology. 1st ed. West Sussex: Blackwell, 2012:66-84.
3. Saukko P, Knight B. Forensic Pathology. 4th ed. Florida: CRC Press, 2015.
4. Haglund WD, Sorg M. Forensic Taphonomy: The Postmortem Fate of Human Remains. 1st ed. Florida: CRC

- Press, 1996.
5. Haglund WD, Sorg M. *Advances in Forensic Taphonomy: Method, Theory, and Archeological Perspective*. 1st ed. Florida: CRC Press, 2001.
 6. Pokines J, and Symes SA. *Manual of Forensic Taphonomy*. 1st ed. Florida: CRC Press, 2014.
 7. Ubelaker DH. Taphonomic applications in forensic anthropology. In: Haglund WD, Sorg MH, editors. *Forensic Taphonomy: The Postmortem Fate of Human Remains*. Florida: CRC Press, 1996:77-92.
 8. Behrensmeyer AK. 1978. Taphonomic and ecologic information from bone weathering. *Paleobiology* 1978;4:150-62.
 9. Introna F, Divella G, Campobasso CP. Determination of postmortem interval from old skeletal remains by image analysis of luminol test result. *J Forensic Sci* 1999;44:535-8.
 10. Howard SJ, Meyer J, Forbes SL. Estimating time since death from human skeletal remains by radioisotope and trace element analysis. *Proceedings of the 18th International Symposium on the Forensic Sciences, Perth, Australia 2006*.

Massive blood transfusion

พรรณทิ วัฒนบุญยงเจริญ

ภาควิชาเวชศาสตร์รับผู้บาดเจ็บ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Massive bleeding หรือภาวะเสียเลือดปริมาณมากเป็นภาวะฉุกเฉินที่ต้องได้รับวินิจฉัยและรักษาอย่างเร่งด่วนทั้งในแง่การรักษาทางศัลยกรรมและการให้เลือด มิฉะนั้นอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ สาเหตุสำคัญของ massive bleeding คือ อุบัติเหตุชนิดรุนแรง

จุดประสงค์ในการรักษาผู้ป่วยที่มี massive bleeding⁽¹⁾

1. เพื่อให้มีเลือดและออกซิเจนไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่างๆได้อย่างเพียงพอ
2. หยุดภาวะเลือดออก
3. การให้ส่วนประกอบของเลือดเพื่อแก้ไขภาวะ coagulopathy

ในบทความนี้จะพูดถึงการให้ส่วนประกอบของเลือดในผู้ป่วยที่มี massive bleeding และผลข้างเคียงจากการเกิด massive bleeding เป็นหลัก massive blood transfusion มีนิยามที่ใช้บ่อยดังนี้⁽¹⁾

1. การเสียเลือดในปริมาณมากกว่า 1 total blood volume หรือ ต้องได้รับเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 10 unit ภายในเวลา 24 ชั่วโมง โดย blood volume ของผู้ใหญ่เท่ากับร้อยละ 7 ของ ideal body weight และเด็กเท่ากับร้อยละ 8-9 ของ ideal body weight
2. การเสียเลือดในปริมาณมากกว่าร้อยละ 50 ของ blood volume ภายในเวลา 3 ชั่วโมง
3. การเสียเลือดในอัตราเร็วมากกว่า 150 มล./นาที

การใช้นิยาม massive blood transfusion ใดนั้นขึ้นอยู่กับสถานการณ์ของผู้ป่วยในขณะนั้นๆ จุด

ประสงค์หลัก คือ เพื่อให้สามารถวินิจฉัยและให้การ
รักษาผู้ป่วยได้ในเวลาอันรวดเร็ว

ภาวะแทรกซ้อนของ massive blood transfusion

Lethal triad (the vicious cycle)

ในภาวะที่ผู้ป่วยมีเลือดออกมาก ไม่สามารถ
หยุดภาวะเลือดออกนั้นได้และได้รับสารน้ำหรือส่วน
ประกอบของเลือดในปริมาณมากอาจจะทำให้เกิด
ความผิดปกติในร่างกายซึ่งเรียกว่า lethal triad
ประกอบด้วยภาวะ coagulopathy, hypothermia
และ acidosis เมื่อเกิดภาวะนี้ขึ้นจะส่งผลให้การ
ควบคุมภาวะเลือดออกของผู้ป่วยยากขึ้น และเพิ่ม
อัตราการตายของผู้ป่วย

ความผิดปกติทาง coagulation⁽²⁾

เมื่อมีความเสียหายเกิดกับเนื้อเยื่อในร่างกาย
จากอุบัติเหตุหรือการผ่าตัด เนื้อเยื่อนั้นๆจะหลั่งสาร
tissue factor ซึ่งสามารถกระตุ้นการทำงานของ
กระบวนการ coagulation ได้ ส่งผลให้เกิดภาวะ
consumptive coagulopathy และ disseminated
intravascular coagulation (DIC) ได้ พบว่า 1 ใน
4 ของผู้ป่วยที่ประสบอุบัติเหตุชนิดรุนแรงจะมี
ความผิดปกติทาง coagulation ได้ตั้งแต่มาถึง
โรงพยาบาล⁽³⁾ เนื่องจากการที่เนื้อเยื่อของผู้ป่วยได้
รับการกระทบกระเทือนอย่างรุนแรง มีการไหลเวียน
ของเลือดมาที่เนื้อเยื่อส่วนนั้นลดลงร่วมกับการเกิด
ภาวะ inflammation ทำให้มีการเกิดภาวะ hyper-
fibrinolysis ร่วมกับการกระตุ้นการทำงานของ
endothelial และผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทาง coagu-
lation หลังประสบอุบัติเหตุอย่างรวดเร็วนั้นจะมี
อัตราการตายสูงขึ้น นอกจากนี้ยังมีกลไกที่เกิด
จากการเจือจาง coagulation factor ในเลือด (he-

modilution) จากสารน้ำที่ผู้ป่วยได้รับและภาวะ
โลหิตจางทำให้เกิดเลือดทำงานได้ลดลงโดยจะลด
การเกิด platelet adhesion และ aggregation
ส่วนภาวะ hyperfibrinolysis นั้นก็จะพบได้ใน
ผู้ป่วยที่ shock ร่วมกับมี hypoperfusion และ hy-
poxia ซึ่งถือเป็นกลไกสำคัญอันหนึ่งของการเกิด
ความผิดปกติทาง coagulation⁽⁴⁾

ภาวะ hypothermia

เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้ massive
blood transfusion ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิด hypother-
mia ได้แก่ การให้สารน้ำหรือส่วนประกอบของ
เลือดที่อุณหภูมิต่ำ อุณหภูมิภายในห้องที่ผู้ป่วยอยู่ต่ำ
การเปิดแผลผ่าตัดใหญ่ซึ่งทำให้มีการเสียความร้อน
ออกจากร่างกาย เป็นต้น

อุณหภูมิของร่างกายที่ลดลงทำให้หลอดเลือด
หดตัว (peripheral vasoconstriction) ลด citrate
metabolism ลด hepatic metabolism ลดการขับ
ออกของยา ลดการสร้าง acute phase protein เกิด
ภาวะ metabolic acidosis และการทำงานของ
coagulation factor ลดลง โดยพบว่าเมื่ออุณหภูมิ
ร่างกายลดลง 1°C coagulation factor จะทำงาน
ลดลงประมาณร้อยละ 5⁽³⁾ และลดการเกิด throm-
bin generation และลดการสร้าง fibrinogen⁽⁵⁾
นอกจากนั้นยังทำให้การเกาะตัวของเกล็ดเลือดลดลง
(platelet adhesion และ aggregation)⁽⁶⁾ ภาวะ
hypothermia มีผลต่อการทำงานของ coagulation
factor ในร่างกายของผู้ป่วย ซึ่งบางครั้งอาจจะ
ตรวจไม่พบด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้ง pro-
thrombin time (PT) และ activated partial
thromboplastin time (APTT) เนื่องจากการตรวจ
ทางห้องปฏิบัติการทั้ง 2 ชนิดจะทำการตรวจที่อุณหภูมิ
37°C.

การหลีกเลี่ยงภาวะ hypothermia ในผู้ป่วยที่ได้รับ massive blood transfusion จึงเป็นสิ่งที่สำคัญมาก สามารถทำได้โดยการเพิ่มอุณหภูมิห้องที่ผู้ป่วยอยู่ การใช้ heating blankets และการใช้ blood warmer ร่วมกับให้สารน้ำที่อุณหภูมิเท่ากับอุณหภูมิร่างกาย

ภาวะ acidosis⁽²⁾

ภาวะ acidosis ในผู้ป่วย massive blood transfusion เกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ ภาวะที่มีเลือดไหลเวียนไปเลี้ยงเนื้อเยื่อในร่างกายลดลง (tissue hypoperfusion) ทำให้เกิดภาวะ lactic acidosis หรือเกิดจากส่วนประกอบของเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ ในถุงเลือดมีสารกันเลือดแข็งที่มีส่วนประกอบของ citrate ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นกรด ส่วนประกอบของเลือดชนิดเม็ดเลือดแดงจะมีการหลั่งสาร lactate ออกมาในถุงเลือดในระหว่างเก็บรักษาซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะ acidosis โดยเฉพาะถุงเลือดที่เก็บไว้นานค่า pH จะต่ำลง ภาวะ acidosis จะรบกวนการทำงานของ coagulation factor โดยจะรบกวนการเกิด thrombin generation และลดการสร้าง fibrinogen⁽⁵⁾ นอกจากนั้นยังเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดภาวะ coagulopathy ได้

ภาวะ hypocalcemia

เป็นภาวะที่เกิดขึ้นบ่อยใน massive blood transfusion⁽⁷⁾ แคลเซียมเป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการแข็งตัวของเลือด ในถุงเลือดมีสาร anticoagulant ซึ่งมีส่วนประกอบของ citrate ที่ทำหน้าที่ในการจับกับแคลเซียม เพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดที่อยู่ในถุงเลือด ซึ่งในถุงเลือดแต่ละถุงจะมี citrate อยู่ประมาณ 3 ก. ในผู้ป่วยปกติที่ได้รับเลือดในปริมาณไม่มากจะไม่เกิดปัญหา hypocalce-

mia เนื่องจาก citrate จะถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านตับได้ในเวลาอันรวดเร็ว โดยประมาณ citrate 3 ก. จะถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยตับได้ภายในเวลา 5 นาที แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hemorrhagic shock ร่วมกับมีภาวะ hypothermia อัตราการไหลเวียนของเลือดผ่านตับก็จะลดลง ทำให้อัตราการขับออกของ citrate จากร่างกายช้าลง และหากผู้ป่วยได้รับเลือดในปริมาณมากก็อาจก่อให้เกิดภาวะ hypocalcemia ได้ เนื่องจาก citrate ไปจับแคลเซียมในร่างกาย ในผู้ป่วยที่ได้รับ massive blood transfusion ควรตรวจติดตามดูระดับ arterial blood ionized calcium เป็นระยะ การตรวจ total serum calcium concentrations ไม่มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับ massive blood transfusion เนื่องจากเกิด hemodilution ในระหว่างให้สารน้ำและให้ส่วนประกอบของเลือด

อาการของผู้ป่วย hypocalcemia ได้แก่ tetany, prolonged QT interval, cardiac arrhythmia, ความดันโลหิตต่ำลง pulse pressure แคบลงและ muscle tremors เป็นต้น หากผู้ป่วยมีอาการดังกล่าวหรือมีระดับ ionized hypocalcemia (<1.12 มิลลิโมล/ล.) ควรให้แคลเซียมทดแทนทางกระแสเลือด ซึ่งสามารถให้ได้ทั้งในรูปแบบ 10% calcium chloride และ 10% calcium gluconate⁽⁸⁾

ภาวะ hypomagnesemia⁽⁹⁾

สามารถพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ massive blood transfusion เนื่องจากแมกนีเซียมสามารถถูกจับโดย citrate ซึ่งเป็นสาร anticoagulant ในถุงเลือด และสารน้ำที่ผู้ป่วยได้รับมักไม่มีแมกนีเซียมเป็นส่วนประกอบ อาการที่พบบนนั้นคล้ายกับผู้ป่วยที่มีภาวะ hypocalcemia ได้แก่ skeletal muscle spasm, cardiac arrhythmia และ pro-

longed QT interval เป็นต้น ทำให้อาการดังกล่าว แยกได้ยากจาก hypocalcemia ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการดังกล่าวและไม่ดีขึ้นเมื่อได้รับแคลเซียม ควรพิจารณาตรวจดูระดับ ionized magnesium และให้ magnesium 60 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ

ภาวะ hypokalemia และ hyperkalemia^(8,10)

ความผิดปกติของโปแตสเซียมสามารถเกิดได้ทั้งแบบ hypokalemia และ hyperkalemia ไม่สามารถคาดเดาได้ว่าผู้ป่วยจะเกิดภาวะใดจึงควรตรวจติดตามผลโปแตสเซียมในผู้ป่วยที่ได้รับ massive blood transfusion ภาวะ hyperkalemia เป็นสิ่งที่แพทย์มักจะคำนึงถึง กลไก hyperkalemia เกิดขึ้นเนื่องจากมีการหลั่งโปแตสเซียมออกมาจากเม็ดเลือดแดงในระหว่างที่เม็ดเลือดแดงอยู่ในถุงเลือด โดยพบว่าถุงเลือดที่เก็บไว้นานก็จะมีปริมาณของโปแตสเซียมเพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าถุงเลือดที่ผ่านการฉายแสงเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ปริมาณโปแตสเซียมเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ป่วยที่อาจทำให้เกิดภาวะ hyperkalemia ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี renal insufficiency หรือมีภาวะ severe tissue injury (rhabdomyolysis หรือ myonecrosis) เป็นต้น

กลไกของ hypokalemia เกิดจากการที่ ATPase pump ของเม็ดเลือดแดงที่อยู่ในถุงเลือดกลับมาทำงานใหม่อีกครั้งซึ่งจะทำให้โปแตสเซียมกลับเข้าไปอยู่ในเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น หลังจากที่มีเม็ดเลือดแดงหลังโปแตสเซียมออกไปในพลาสมาในถุงเลือด นอกจากนั้นสารน้ำต่างๆ ที่ให้ผู้ป่วยส่วนมากจะเป็นสารน้ำซึ่งไม่มีโปแตสเซียมเป็นส่วนประกอบ

Massive transfusion protocol

การให้ส่วนประกอบของเลือดเพื่อลดผลข้าง

เคียงดังที่กล่าวมาข้างต้นนั้นสามารถทำได้ 2 แบบ ดังนี้

1. Laboratory-driven (pull) massive transfusion protocol เป็นวิธีที่ใช้มานาน ทำโดยใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นแนวทางในการให้ส่วนประกอบของเลือด ซึ่งข้อดีของวิธีนี้ คือ เป็นวิธีที่โรงพยาบาลต่างๆคุ้นเคย และผู้ป่วยได้ส่วนประกอบของเลือดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แต่ข้อเสีย คือ เสียเวลาในการรอผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและเสียเวลาในการรอเพื่อให้ธนาคารเลือดเตรียมส่วนประกอบของเลือดซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่รวดเร็ว

2. Formula-driven (push) massive transfusion protocol เป็นการให้ส่วนประกอบของเลือดโดยให้ผู้ป่วยทุกคนที่ต้องได้รับ massive blood transfusion ในปริมาณและอัตราส่วนที่เหมือนกัน โดยแต่ละโรงพยาบาลได้กำหนดทั้งปริมาณและอัตราส่วนของส่วนประกอบของเลือดในการให้ผู้ป่วยในโรงพยาบาลของตนเอง เช่น อัตราส่วนเม็ดเลือดแดงต่อพลาสมาต่อเกล็ดเลือด เท่ากับ 1: 1: 1 และหากมีการเริ่มใช้ massive transfusion protocol ธนาคารเลือดจะจ่ายส่วนประกอบของเลือดชนิดเม็ดเลือดแดงและพลาสมาอย่างละ 6 ยูนิต พร้อมทั้งเกล็ดเลือดชนิด leukocyte-poor pooled platelet 1 ยูนิต เป็นต้น ข้อดีของ formula-driven massive transfusion protocol คือ ผู้ป่วยได้ส่วนประกอบของเลือดที่มีองค์ประกอบของทั้งเม็ดเลือดแดง เกล็ดเลือด และพลาสมาครบ ซึ่งสามารถช่วยลดการเกิด coagulopathy ได้ และแพทย์ผู้รักษาไม่ต้องเสียเวลากับการสั่งเตรียมส่วนประกอบของเลือด แต่ข้อเสีย คือ การใช้ formula-driven massive transfusion protocol นั้นยังไม่มี randomized control trial ที่จะยืนยันประโยชน์

ที่ได้รับ นอกจากนี้ยังสิ้นเปลืองส่วนประกอบของเลือดในปริมาณมาก อาจทำให้โรงพยาบาลที่มีธนาคารเลือดขนาดเล็กไม่สามารถทำได้

ในปัจจุบันโรงพยาบาลส่วนมากจะใช้ทั้ง laboratory-driven massive transfusion protocol และ formula-driven massive transfusion protocol ร่วมกัน

ในผู้ป่วยที่ได้รับ massive blood transfusion ควรได้รับการตรวจติดตามดังนี้

1. อุณหภูมิร่างกาย
2. การตรวจ acid-base status
3. การตรวจ ionized calcium
4. การตรวจ CBC เพื่อดูระดับของ hemoglobin (Hb) และเกล็ดเลือด
5. การตรวจ coagulogram ได้แก่ PT/INR, APTT และ fibrinogen level

การตรวจ clot viscoelasticity (thromboelastography และ rotational thromboelastometry) เป็นการตรวจซึ่งสามารถดูการทำงานของเกล็ดเลือด ความแข็งแรงของ clot และดูการเกิด clot lysis ซึ่งไม่สามารถดูได้ในการตรวจ coagulogram เบื้องต้นได้ ในผู้ป่วยอุบัติเหตุการตรวจนี้สามารถใช้เป็นแนวทางในการให้ส่วนประกอบของเลือดได้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าการตรวจโดย clot viscoelasticity หรือการตรวจ coagulogram เบื้องต้น (PT/INR, APTT และ fibrinogen level) การตรวจใดที่สามารถใช้เป็นแนวทางในการให้ส่วนประกอบของเลือดได้ดีกว่าและทำให้ clinical out-

come ของผู้ป่วยดีขึ้น⁽¹¹⁾

ในผู้ป่วย massive blood transfusion ที่ได้รับ warfarin เป็นประจำควรพิจารณาให้ vitamin K หรือพลาสมาในปริมาณมากขึ้น ส่วนผู้ป่วยสูติกรรมมักจะมี early disseminated intravascular coagulopathy จึงอาจจะต้องพิจารณาให้ cryoprecipitate ด้วย

การให้ยาในผู้ป่วย massive blood transfusion

Tranexamic acid^(4,12)

Tranexamic acid เป็น antifibrinolysis จากการศึกษาของ the clinical randomization of antifibrinolytic in significant haemorrhage (CRASH-2) trial แนะนำให้ tranexamic acid 1,000 มก. ทางหลอดเลือดดำในเวลา 10 นาที ภายใน 3 ชั่วโมงหลังประสบอุบัติเหตุสามารถช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วย massive hemorrhage ได้ และให้อีกครั้งในปริมาณเท่าเดิมในอีก 8 ชั่วโมงต่อไป

Recombinant factor VIIa (rFVIIa)⁽¹³⁾

การให้ rFVIIa ในผู้ป่วยอุบัติเหตุรุนแรงไม่ทำให้ลดอัตราการตาย มีการศึกษาพบว่าการใช้ rFVIIa สามารถลดการให้เลือดในผู้ป่วยที่เป็น blunt trauma ได้ เพราะฉะนั้นจึงไม่ได้แนะนำให้ rFVIIa ในผู้ป่วยอุบัติเหตุรุนแรงทุกราย แต่ละโรงพยาบาลสามารถสร้างข้อบ่งชี้ในการใช้ rFVIIa ไว้เป็นนโยบายของแต่ละโรงพยาบาลเอง

ເອກສາຣ່າງອັງ

1. Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J, Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. *British journal of haematology* 2006;135(5):634-41. Epub 2006/11/17.
2. Guerado E, Medina A, Mata MI, Galvan JM, Bertrand ML. Protocols for massive blood transfusion: when and why, and potential complications. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society* 2016;42(3):283-95. Epub 2015/12/10.
3. Maegele M, Schochl H, Cohen MJ. An update on the coagulopathy of trauma. *Shock* 2014;41 Suppl 1:21-5. Epub 2013/11/07.
4. McDaniel LM, Etchill EW, Raval JS, Neal MD. State of the art: massive transfusion. *Transfus Med* 2014;24(3):138-44. Epub 2014/06/04.
5. Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *The Journal of trauma* 2009;67(1):202-8; discussion 8-9. Epub 2009/07/11.
6. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, 3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *The Journal of trauma* 2004;56(6):1221-8. Epub 2004/06/24.
7. Giancarelli A, Birrer KL, Alban RF, Hobbs BP, Liu-DeRyke X. Hypocalcemia in trauma patients receiving massive transfusion. *The Journal of surgical research* 2016;202(1):182-7. Epub 2016/04/17.
8. Sihler KC, Napolitano LM. Complications of massive transfusion. *Chest* 2010;137(1):209-20. Epub 2010/01/07.
9. Meikle A, Milne B. Management of prolonged QT interval during a massive transfusion: calcium, magnesium or both? *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2000;47(8):792-5. Epub 2000/08/25.
10. Aboudara MC, Hurst FP, Abbott KC, Perkins RM. Hyperkalemia after packed red blood cell transfusion in trauma patients. *The Journal of trauma*. 2008;64(2 Suppl):S86-91; discussion S. Epub 2008/04/11.
11. Dzik WH, Blajchman MA, Fergusson D, Hameed M, Henry B, Kirkpatrick AW, et al. Clinical review: Canadian National Advisory Committee on Blood and Blood Products—Massive transfusion consensus conference 2011: report of the panel. *Crit Care*. 2011;15(6):242. Epub 2011/12/23.
12. Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9771):1096-101, 101 e1-2. Epub 2011/03/29.
13. Stephens CT, Gumbert S, Holcomb JB. Trauma-associated bleeding: management of massive transfusion. *Current opinion in anaesthesiology* 2016;29(2):250-5. Epub 2016/02/03.

นวัตกรรมของช็อกเวฟในการรักษาภาวะปวด (novel of extracorporeal shockwave therapy for pain)

อารีรัตน์ สุพุทธิธาดา

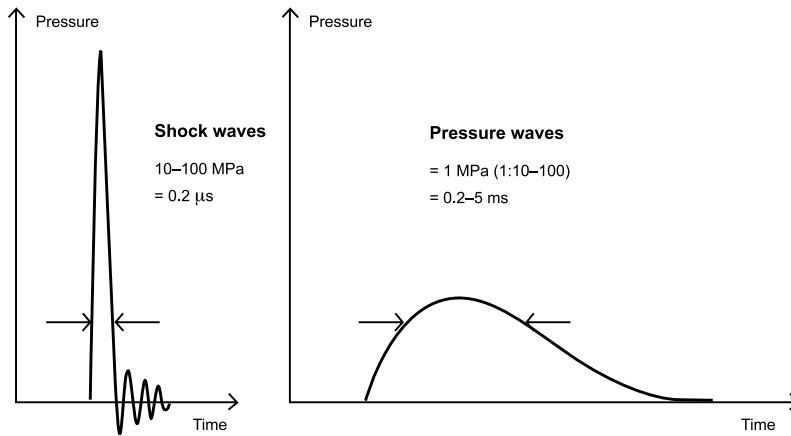
ภาควิชาเวชศาสตร์ฟื้นฟู คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) หรือช็อกเวฟ บางครั้งเรียกคลื่นกระแทก ในบทความนี้จะขอใช้คำเรียกภาษาไทยว่าช็อกเวฟ ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่ามีประสิทธิภาพสูง ปลอดภัย และใช้รักษาซ้ำได้จนกว่าอาการปวดจะบรรเทาลง และยังมีประสิทธิภาพที่ช่วยซ่อมแซมเนื้อเยื่อ ได้แก่ ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวและมีความยืดหยุ่นหดตัวได้ดีขึ้น ลดการเกาะของหินปูนบนเส้นเอ็นช่วยให้เส้นเอ็นมีความยืดหยุ่นดีขึ้น ช่วยสร้างกระดูกอ่อนในภาวะข้อเสื่อม เร่งการติดของกระดูกในภาวะ nonunion เร่งการหายของแผลกดทับ หรือลดภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งได้ และยังมีงานวิจัยในภาวะอื่นๆอีก^(1,2) ปัจจุบันจึงจัดว่า ช็อกเวฟเป็นการรักษาแบบ regenerative medicine^(1,2,3)

ช็อกเวฟคืออะไร

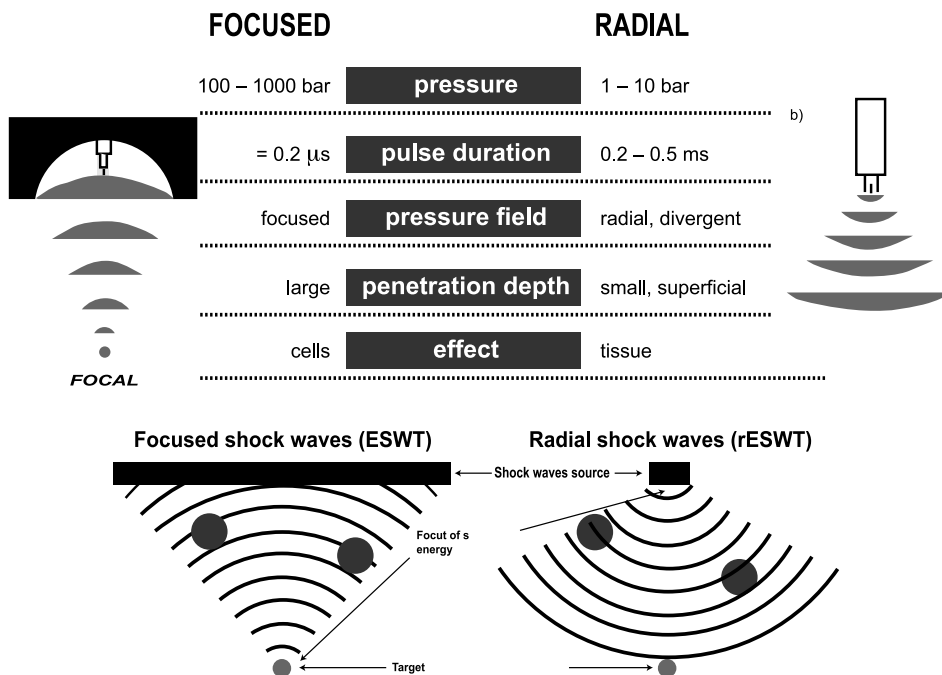
ช็อกเวฟมีลักษณะเป็นพลังงานแบบ biphasic acoustic energy ซึ่งมีเฟสบวกที่มีแรงดันสูงมาก ขนาด 10-100 เมกกะปาสคาล สำหรับชนิด focused ที่เรียกว่า F-ESWT ขนาด 0.1-1 เมกกะปาสคาล สำหรับชนิด radial ที่เรียกว่า R-ESWT และเฟสลบขนาด 10 เมกกะปาสคาล การเพิ่มขึ้นของคลื่นเร็วมาก ภายในเวลา 10-100 นาโนวินาที สำหรับชนิด F-ESWT และ 0.5-1 มิลลิวินาทีสำหรับชนิด R-ESWT ความยาวคลื่นสั้นเพียง 0.2-0.5 มิลลิวินาที สำหรับ F-ESWT และ 0.2-0.51 มิลลิวินาที สำหรับ R-ESWT⁽¹⁻⁶⁾ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1. แสดงการรักษาด้วยช็อกเวฟ (extracorporeal shockwave therapy, ESWT) ชนิด focused (F-ESWT) และ radial (R-ESWT)

ช็อกเวฟชนิด focused และ radial ถูกสร้างขึ้นต่างกัน ชนิด focused สร้างขึ้นด้วยกระแสไฟฟ้า อาจจะภายใน applicator เรียก electrohydraulic หรือภายนอกตรง focal zone เรียก electromagnetic หรือ piezoelectric จากนั้นจะส่งพลังงานไปยังจุดที่ต้องการรักษาหรือ focal point ส่วนช็อก

เวฟชนิด radial จะเป็นแบบ ballistic pressure ที่มีแรงดันต่ำ และส่งพลังงานไปรอบๆเนื้อเยื่อ บริเวณที่รักษา และความยาวคลื่นยาวกว่า ทั้ง 2 ชนิดจะเข้าไปในเนื้อเยื่อจึงจะปลดปล่อยพลังงาน ความแตกต่างของช็อกเวฟทั้งสองชนิด⁽¹⁻⁶⁾ ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2. แสดงความแตกต่างของช็อกเวฟชนิด focused และ radial

หน่วยพลังงานของช็อกเวฟ

ใช้การวัดพลังงานเป็น energy flux density ซึ่งคือจำนวนหรือความเข้มข้นของพลังงานในบริเวณที่รักษา หน่วยเป็นมิลลิจูล/ตารางมิลลิเมตร ซึ่งจะเป็นการคำนวณของเครื่องแต่ละเครื่อง (มีหลายบริษัทที่ผลิตเครื่อง) โดยคำนวณจากแรงดันอากาศและความถี่ของช็อกเวฟ

ส่วนใหญ่ที่ระดับพลังงานต่ำและปานกลาง nitric oxide (NO) จะหลั่งออกมาช่วยลดปวด ลดการอักเสบ และเพิ่มการไหลเวียนเลือด ส่วนที่ระดับพลังงานสูงจะมีการแตกตัวของแคลเซียมที่เกาะที่เนื้อเยื่อได้

การทำงานของช็อกเวฟ

ผลของช็อกเวฟต่อกระดูก ข้อ และกล้ามเนื้อ ได้แก่ 1) ผลโดยตรงของแรงดันอากาศและความยืดหยุ่นของแรงดันอากาศต่อเนื้อเยื่อทำให้มีการเพิ่มการไหลเวียนของเลือด ความสามารถในการรับอาหารและออกซิเจนของเนื้อเยื่อ และเพิ่มเมตาบอลิซึมของเนื้อเยื่อ ทำให้มีการซ่อมแซมเนื้อเยื่อและสลายหินปูนหรือแคลเซียมที่เกาะที่เส้นเอ็นได้ 2) ฟองอากาศหลังจากปล่อยพลังงาน ที่เรียกว่า “cavitation bubbles” จะขยายใหญ่ขึ้นจนโตเต็มที่แล้วแตกออกกลายเป็นฟองอากาศเล็กๆ ทำให้เกิดแรงดันสูงมาก สามารถจะสลายแคลเซียมที่เกาะที่เส้นเอ็นได้ 3) เมื่อฟองอากาศแตกออกและแฟบลง จะเกิดพลังงานเป็นคลื่นเรียกว่า “micro jets” ซึ่งสร้างพลังงานออกมาจำนวนมากและทำให้แคลเซียมหรือหินปูนที่เกาะที่เส้นเอ็นหรือเนื้อเยื่อสลายออก 4) เกิด cavitation bubble จำนวนมากกว่าร้อยจากการยิงช็อกเวฟเพียงครั้งเดียว ดังนั้นในการรักษาแต่ละครั้งจะมีการเกิด cavitation bubble เป็นพันๆ หรือหมื่นๆ ฟองอากาศ ซึ่งมี

พลังงานมหาศาลในการออกฤทธิ์ต่อเนื้อเยื่อ เช่น สลายแคลเซียมที่เกาะอยู่ 5) มีการกระตุ้นการทำงานของกระดูก สร้างเนื้อกระดูก ซ่อมแซมเนื้อกระดูก และ 6) มีการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน หรือ fibroblasts ซึ่งเกี่ยวข้องกับ การซ่อมแซมของเส้นเอ็น (tendon) ligaments และ fascia⁽¹⁻⁷⁾

ความแตกต่างของช็อกเวฟและอัลตราซาวนด์

อัลตราซาวนด์เป็นคลื่นเนื้อเสียงที่ให้พลังงานความร้อน และเป็นคลื่นต่อเนื่องแบบ oscillations แรงดันคลื่นสูงแค่ 0.5 bars มีความยาวคลื่นสั้นมาก และมีความถี่สูงมาก ทำให้เกิดความร้อนต่อเนื้อเยื่อที่คลื่นผ่านเข้าไป ทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อและเกิดโพรงอากาศได้

ส่วนช็อกเวฟเป็นคลื่นที่มีแรงดันสูงมากถึง 100 เมกกะปาสคาล และเป็นคลื่นเดียวที่มีเฟสบวกและลบ จะปล่อยพลังงานส่งออกไปตรงจุดที่ทำการรักษา โดยไม่มีความร้อนเกิดขึ้น จึงไม่มีการทำลายเนื้อเยื่อตลอดทางที่พลังงานผ่านเข้าไป^(5,10-12)

การออกฤทธิ์ลดปวดของช็อกเวฟ

มีรายงานการวิจัยถึงการลดปวดโดยกลไกหลายอย่าง ได้แก่⁽¹⁰⁻¹⁵⁾ 1) การหลั่ง substance P และ calcitonin gene-related peptide (CGRP) ที่ dorsal root ganglion และที่ neurovascular sprouting 2) มีการหลั่งของ nitric oxide ซึ่งมีผลลดการอักเสบ ลดปวด และทำให้เลือดไหลเวียนดี 3) มีการทำลายที่ C fibres ซึ่งนำความรู้สึกปวด 4) gate control theory โดยยับยั้งการส่งผ่านการนำความรู้สึกปวดจากกล้ามเนื้อของ C-fiber afferents และ fast mechanoreceptive afferents

จาก cutaneous A-delta fibres 5) biological mechanotransduction และ 6) muscle oscillation

การออกฤทธิ์ของช็อกเวฟนอกจากการลดปวด

มีรายงานการวิจัยถึงกลไกหลายอย่างของช็อกเวฟ ทำให้จัดเป็น regenerative medicine ได้แก่⁽¹⁻¹⁵⁾ 1) การนำเอาเซลล์ของการอักเสบออกไปจากบริเวณที่มีการอักเสบ 2) การหลั่งสารที่ช่วยเร่งการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อ 3) การเปลี่ยนแปลงระดับยีน 4) การสร้างกระดูกขึ้นมาใหม่ และ 5) การกระตุ้น mesenchymal stem cells

มีการศึกษาในผู้ป่วยภาวะข้อเสื่อม พบว่าสามารถเพิ่มการทำงานของระบบประสาทสั่งการและชะลอการเสื่อมของข้อ^(10-12,14) โดยการสร้าง nitric oxide และลด chondrocyte apoptosis มีรายงานการลดลงของ cartilage degradation biomarkers ได้แก่ Mankin score, safranin O stain, MMP-13, collagen II, nitric oxide, DKK-1 มีการเพิ่มขึ้นของ subchondral bone remodeling biomarkers ได้แก่ VEGF, vWF, BMP-2, osteocalcin, PCNA

ภาวะที่มีการใช้ช็อกเวฟในการรักษา⁽¹⁻¹⁵⁾

ภาวะที่เป็นที่ยอมรับในการใช้ และมีการวิจัยแบบ randomized double blinded control ได้แก่ myofascial pain/trigger points, tendinopathies, calcifying tendonitis of the shoulder, subacromial pain syndrome, primary long bicipital tenosynovitis, tennis elbow (epicondylitis humeri radialis), Golfer's elbow, Greater trochanteric pain syndrome, patellar tendinopathy, achilles tendinopathy, plantar fasciopathy,

idiopathic low back pain/pseudoradicular syndrome, idiopathic cervical pain, Osgood-Schlatter disease, Pseudoarthrosis/nonunions.

ภาวะที่มีการใช้ยังไม่แพร่หลายนัก มีงานวิจัยรองรับถึงประสิทธิผล ได้แก่ persisting pain after partial or total joint replacement, primary osteoarthritis, painful neuropathy, secondary lymphedema, spasticity, acute and chronic soft tissue wounds

ข้อดีของช็อกเวฟ⁽¹⁰⁻¹²⁾

การใช้ช็อกเวฟในการลดปวดมีข้อดีหลายอย่าง ได้แก่ 1) ประสิทธิภาพลดปวดได้มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยหลังจากรักษา 3 ครั้ง 2) สามารถทดแทนการผ่าตัดได้ในหลายราย มีรายงานพบว่าระหว่างรอผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าในรายที่ข้อไม่ผิดรูปมาก หรือผ่าตัดกระดูกสันหลังตีบแคบ เมื่อใช้ช็อกเวฟสามารถลดปวดได้จนผู้ป่วยไม่ยอมผ่าตัด 3) ผู้ป่วยยินดีรับการรักษาเนื่องจากรักษาเพียง 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ และมักใช้การรักษาเพียง 3-6 ครั้ง ครั้งละ 5-10 นาที 4) รักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ 5) สามารถใช้ร่วมกับการรักษาแบบอื่นได้ 6) ไม่มีการใช้ยาใดๆ และ 7) เป็นการรักษาที่นุ่มนวลหากทำโดยแพทย์ผู้ชำนาญ จะไม่มีการช้ำหรือบาดเจ็บของกล้ามเนื้อ

ข้อห้ามในการใช้ช็อกเวฟ⁽¹⁰⁻¹²⁾

การใช้ช็อกเวฟมีข้อห้ามในผู้ป่วยดังต่อไปนี้ 1) รักษาที่บริเวณที่มีโพรงอากาศ ได้แก่ ปอด ลำไส้ 2) เนื้อเยื่อที่มีก้อนเนื้อออก มีการอักเสบติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส 3) บริเวณเส้นเอ็นที่มีแนวโน้มจะขาด 4) หญิงตั้งครรภ์ 5) เด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี ยกเว้นการรักษา Osgood-Schlatter

(6) มีโรคเลือดไหลไม่หยุดหรือรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด

โดยสรุป ช็อกเวฟจัดเป็นนวัตกรรมที่ใช้ลดอาการปวดได้ด้วยกลไกหลายอย่าง มีประสิทธิภาพสูง

ภายในระยะเวลาไม่นาน และยังมีฤทธิ์ช่วยซ่อมแซมเนื้อเยื่อ ทั้งกระดูกอ่อน กระดูก กล้ามเนื้อ และเส้นเอ็น และยังสามารถสลายแคลเซียมที่เกาะที่เส้นเอ็นได้ด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Speed C. A systematic review of shockwave therapies in soft tissue conditions: focusing on the evidence. *Br J Sports Med* 2014;48(21):1538-42.
2. Wang CJ. Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders. *J Orthop Surg Res.* 2012;7:11 online.
3. Gleitz M. Shock wave therapy in practice. In: *Myofascial syndromes and trigger points.* Heilbronn, Germany: Level-books, 2011:65-8.
4. Schmitz C, DePace R. Pain relief by extracorporeal shockwave therapy: an update on the current understanding. *Urol Res* 2009;37:231-4.
5. Cleveland RO, Chitnis PV, McClure SR. Acoustic field of a ballistic shock wave therapy device. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:1327-35.
6. Van der Worp H, Zwerver J, Van den Akker-Scheek I, et al. The TOPSHOCK study: effectiveness of radial shockwave therapy compared to focused shockwave therapy for treating patellar tendinopathy—design of a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:229.
7. Ogden JA, Töth-Kischkat A, Schultheiss R. Principles of shock wave therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2001; (387):8-17
8. Saggini R, Stefano D, Saggini A, Bellomo RG. Clinical application of shock wave therapy in musculoskeletal disorders: Part I. *Biol Regul Homeost Agents* 2015;29(3):533-45.
9. Saggini R, Stefano D, Saggini A, Bellomo RG. application of shock wave therapy in musculoskeletal disorders: part II related to myofascial and nerve apparatus. *Biol Regul Homeost Agents* 2015;29(4):771-85.
10. Suputtitada A, Schmitz C. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in musculoskeletal disorders. *ISPRM2016.*
11. Schmitz C, Nikolaus BM, Stefan M, Matthias S, Nicola M, Jan-Dirk R, John PF. Efficacy and safety of extracorporeal shock wave therapy for orthopedic conditions: a systematic review on studies listed in the PEDro database. *Br Med Bull* 2015:1-24.
12. Suputtitada A. Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) in Physical Medicine and Rehabilitation conditions. *ISPRM2016.*
13. Ramon S, Gleitz M, Hernandez L, Romero LD Update on the efficacy of extracorporeal shockwave treatment for myofascial pain syndrome and fibromyalgia. *Int J Surg* 2015;24(Pt B):201-6.
14. Zhao Z, Jing R, Shi Z, Zhao B, Ai Q, Xing G. Efficacy of extracorporeal shockwave therapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Surg Res* 2013;185(2):661-6.
15. Notarnicola A, Moretti B. The biological effects of extracorporeal shock wave therapy (eswt) on tendon tissue. *Muscles Ligaments Tendons J* 2012;2(1):33-7.

มะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อยาต้านฮอโมน และการรักษาด้วยยาในปัจจุบันและอนาคต

วรรณรศมี เกตุชาติ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดเป็นอันดับหนึ่ง และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตเป็นอันดับที่สองในเพศหญิง แม้ในปัจจุบันการรักษามะเร็งเต้านมจะมีประสิทธิภาพมากขึ้น แต่ยังมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากการดื้อยาและการลุกลามของมะเร็งไปยังอวัยวะต่างๆเป็นจำนวนเพิ่มขึ้น การรักษาด้วยยาต้านฮอโมนเป็นการรักษาที่สำคัญหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมด โดยการใช้ยาในกลุ่ม selective estrogen receptor modulators (SERMs) ได้แก่ tamoxifen และยาในกลุ่มยับยั้งการสร้างเอนไซม์ aromatase (aromatase inhibitors) ซึ่งเมื่อผู้ป่วยใช้ยาสองกลุ่มนี้ อาจเกิดการดื้อยาได้โดยเฉพาะผู้ป่วยในระยะลุกลาม (advanced stage) ที่พบปัญหาการดื้อยาได้ถึงร้อยละ 50 จากผู้ป่วยทั้งหมดสำหรับ tamoxifen และประมาณร้อยละ 20 ของยาในกลุ่มยับยั้งเอนไซม์ aromatase โดยกลไกการดื้อยาที่สำคัญ คือ การเปลี่ยนแปลงยีนของตัวรับเอสโตรเจน การกระตุ้น growth factor signaling pathway ทำให้เซลล์มะเร็งเกิดการเจริญเติบโตโดยไม่ต้องอาศัยเอสโตรเจน และการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของ estrogen receptor coregulatory protein โดยยาที่เป็นทางเลือกในการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการดื้อยาต้านฮอโมนยังมีไม่มากนัก ในปัจจุบันมีการนำยาต้านฮอโมนมาให้ร่วมกับยาในกลุ่ม mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดมีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนในระยะลุกลาม สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมทั้งหมดประจำเดือน รวมถึงยา

ในกลุ่มอื่น ๆ ที่มุ่งเป้าไปยังกลไกการติดต่อยาต้านฮอร์โมน เช่น CDK4-CDK6 inhibitors, proteasome inhibitor และ histone deacetylase (HDAC) inhibitors ซึ่งยังอยู่ในระหว่างการศึกษาด้านคลินิก นอกจากนี้ยาที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งได้หลายกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมก็อาจจะนำมาใช้แก้ปัญหาคือการติดต่อยาต้านฮอร์โมนหรือใช้มะเร็งในระยะลุกลามได้ในอนาคต

บทนำ

มะเร็งเต้านมเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในปัจจุบันทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นทุกปี และยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตมากเป็นลำดับสองรองจากมะเร็งปอด โดยมีอัตราการเสียชีวิตของผู้หญิงทั่วโลกอยู่ที่ร้อยละ 14⁽¹⁾ สำหรับในประเทศไทยจากสถิติของสำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์ ในปี พ.ศ. 2554 พบว่าหญิงไทยป่วยเป็นโรคมะเร็งเต้านมรายใหม่ 34,539 ราย เสียชีวิต 2,724 ราย ถือเป็นสาเหตุการป่วยและเสียชีวิตของผู้หญิงไทยมากเป็นอันดับ 1 มะเร็งเต้านมมีสาเหตุสำคัญจากการได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจนในตลอดช่วงชีวิต (lifetime exposure to estrogen) ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญในการกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง⁽²⁾ โดยพบว่า ประมาณร้อยละ 70 ของก้อนมะเร็งเต้านมทั้งหมดมีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor, ER)⁽³⁾ จึงเป็นมะเร็งเต้านมชนิดที่พบมากที่สุด เนื่องจากฮอร์โมนเป็นตัวกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ การให้ยาต้านเอสโตรเจนจึงเป็นการรักษาพื้นฐานสำหรับผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน หลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแล้ว

กลุ่มยาที่ให้ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการ

แสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนกลุ่มแรก คือ SERMs โดยการให้ tamoxifen แบบ adjuvant therapy หลังการผ่าตัดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตและการกลับเป็นซ้ำได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกช่วงอายุของผู้ป่วย⁽⁴⁾ จากผลการศึกษาทางคลินิกซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจำนวน 37,000 ราย พบว่า tamoxifen สามารถลดอัตราการกลับเป็นซ้ำได้ ร้อยละ 47 ในเวลา 5 ปีหลังการรักษา และลดอัตราการเสียชีวิตได้ร้อยละ 26 ในเวลา 10 ปีหลังการรักษา^(5,6) แต่การศึกษาภายหลังพบว่า tamoxifen มีประสิทธิภาพดีมากในช่วงแรกของการรักษา หลังจากนั้นประสิทธิภาพจะลดลง และมีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น^(5,6) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะลุกลามมีการติดต่อตามอกซิเฟน ถึงประมาณร้อยละ 40 เป็นผลเกิดการลุกลามไปยังอวัยวะสำคัญอื่น เช่น กระดูก ปอด ตับ และสมอง ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม⁽⁷⁾

ปัญหาการติดต่อตามอกซิเฟน จึงเป็นอุปสรรคที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน ยาที่ใช้ทดแทนในกรณีที่ผู้ป่วยติดต่อตามอกซิเฟน คือ ยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aromatase (aromatase inhibitor) ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเอสโตรเจน แต่อย่างไรก็ดียานี้อาจทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุนและมีอาการของการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนได้ รวมทั้งผลการตอบสนองต่อยาค่อนข้างกว้างระหว่างร้อยละ 35-70 และยังมีโอกาสเกิดการติดต่อยาได้ เช่นเดียวกันโดยเฉพาะเมื่อเป็นระยะลุกลามแล้ว⁽⁷⁾ ดังนั้นการพัฒนา ยาใหม่ที่จะเข้ามารักษาหรือป้องกันภาวะนี้จึงมีความจำเป็นเพื่อนำมาใช้กับผู้ป่วยที่ไม่มีทางเลือกในการรักษา หรือยาใหม่สามารถเสริมประสิทธิภาพของ tamoxifen ทำให้การใช้ร่วมกันมีการเสริมฤทธิ์กัน

จึงทำให้การรักษามีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้น

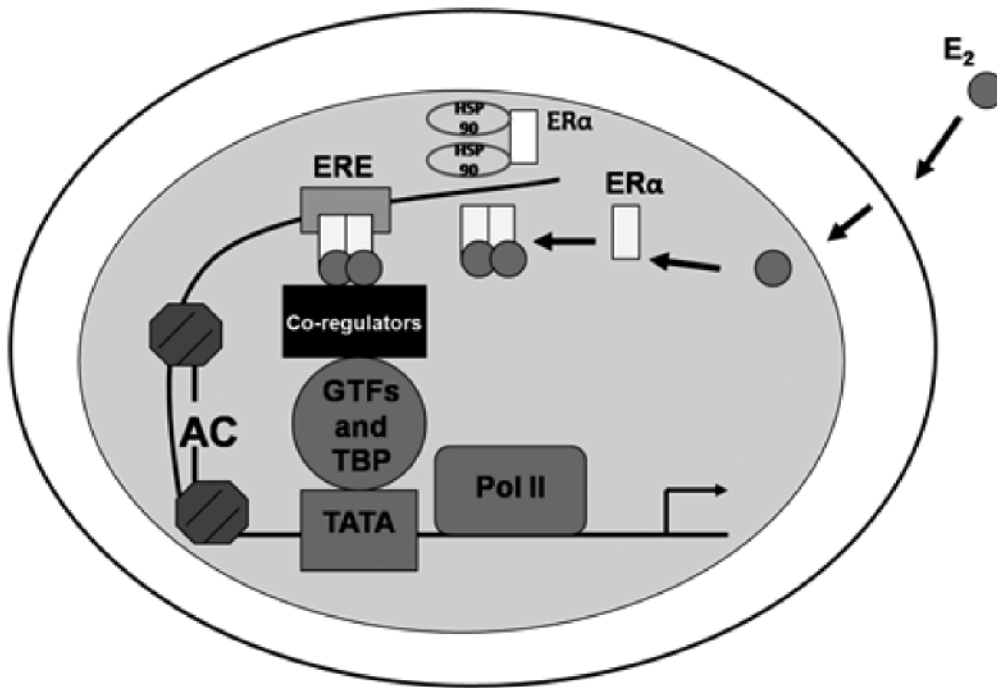
มะเร็งเต้านม

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในเพศหญิงและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตเป็นลำดับที่ 2 รองจากมะเร็งปอด^(8,9) เซลล์มะเร็งเต้านมส่วนใหญ่มีการเจริญเติบโตและแบ่งตัวอย่างรวดเร็วจากบริเวณท่อน้ำนม หรือ lobule โดยจะเรียกว่าเป็น ductal carcinoma หรือ lobular carcinoma ตามลำดับ^(10,11) โดยมีปัจจัยบางอย่างที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม เช่น อายุ ประวัติครอบครัว เชื้อชาติ ประวัติการได้รับเอสโตรเจน และการ mutation ของยีน *brca1* and *brca2*⁽¹²⁾ มะเร็งเต้านมสามารถแบ่งเป็นประเภทในระดับโมเลกุลได้โดยการตรวจการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน (ER) ตัวรับโปรเจสโตโรน (PR) และ human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) ทำให้แบ่งประเภทได้เป็นกลุ่มใหญ่ 3 กลุ่ม คือ ชนิดที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน (ER positive) ชนิดที่มีการแสดงออกของตัวรับ HER2 (HER2 positive) และชนิดที่ไม่มีการแสดงออกของตัวรับทั้ง 3 ชนิด (triple negative subtypes)⁽¹³⁾ การแบ่งกลุ่มนี้เป็นประโยชน์ในการเลือก adjuvant therapy หลังการผ่าตัด บทความนี้จะกล่าวถึงมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน ซึ่งเป็นชนิดที่พบบ่อยที่สุดถึงร้อยละ 70⁽¹⁴⁾ โดยแบ่งกลุ่มย่อยได้อีก 2 ชนิด คือ luminal A ซึ่งมีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนสูง มีอัตราการเจริญเติบโตไม่สูงมาก (Ki67 ต่ำ) ไม่ค่อยมีการลุกลามและตอบสนองยาต้านฮอร์โมนได้ดี ชนิดที่สองคือ luminal B มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนต่ำกว่าและอาจมีการแสดงออกของตัวรับ HER2 มีอัตราการเจริญเติบโตสูง (Ki67 สูง) มีการลุกลามและตอบสนองยาต้านฮอร์โมน

ไม่ดี⁽¹⁵⁾

ฮอร์โมนเอสโตรเจนและมะเร็งเต้านม

เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนเพศที่สร้างได้จากรังไข่ในช่วงที่สตรียังมีประจำเดือน ในช่วงหลังหมดประจำเดือนยังสร้างได้จากเนื้อเยื่อไขมันโดยอาศัยเอนไซม์ aromatase นอกจากหน้าที่ในระบบสืบพันธุ์แล้วยังพบว่าเอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดมะเร็งเต้านม⁽¹⁶⁾ โดยเอสโตรเจนทำให้เซลล์มะเร็งมีการแบ่งตัวโดยผ่านทาง genomic signaling pathways และ non-genomic signaling pathways ซึ่งมีบทบาทที่สำคัญทั้งในการควบคุมการ differentiation การเจริญเติบโต การลุกลาม และการสร้างหลอดเลือดของเซลล์มะเร็งเต้านม⁽¹⁷⁾ genomic signaling pathway เกิดจากการจับกันของฮอร์โมนเอสโตรเจน (E_2) และตัวรับเอสโตรเจน (ER) ใน cytoplasm ของเซลล์มะเร็งเต้านม การจับกันนี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตัวรับเอสโตรเจนเกิดการ phosphorylation และหลุดออกจาก heat shock protein 90 (Hsp90)⁽¹⁸⁾ การจับของ E_2 และ ER จะรวมตัวกันเป็น complex และไปเข้าคู่กับ complex อีกตัว (dimerization) แล้วเข้าสู่นิวเคลียส ภายในนิวเคลียส E_2 -ER complex จะเข้าจับกับบริเวณ estrogen response elements (EREs) ในบริเวณ promoter ของ ER-target gene⁽¹⁶⁾ (รูปที่ 1) การจับของ complex บนยีนจะทำให้ ER-co-regulatory protein ต่างๆ เช่น co-activator หรือ co-repressor⁽¹⁶⁾ เข้ามาจับกับตัวรับเอสโตรเจน นอกจากนี้ตัวรับเอสโตรเจนยังสามารถจับกับ DNA sequence ในบริเวณ promoter region ของ ER-target genes โดยการจับกับโปรตีนอื่นหรือ transcription factor เช่น specificity protein-1 (SP-1) และ activator protein-1 (AP-1) โดยขึ้นกับชนิดของ ER-target



รูปที่ 1. การทำงานของเอสโตรเจน (E_2) โดยการจับกับตัวรับ (estrogen receptor α , ER α) และ ER coregulator ภายในเซลล์⁽¹⁶⁾

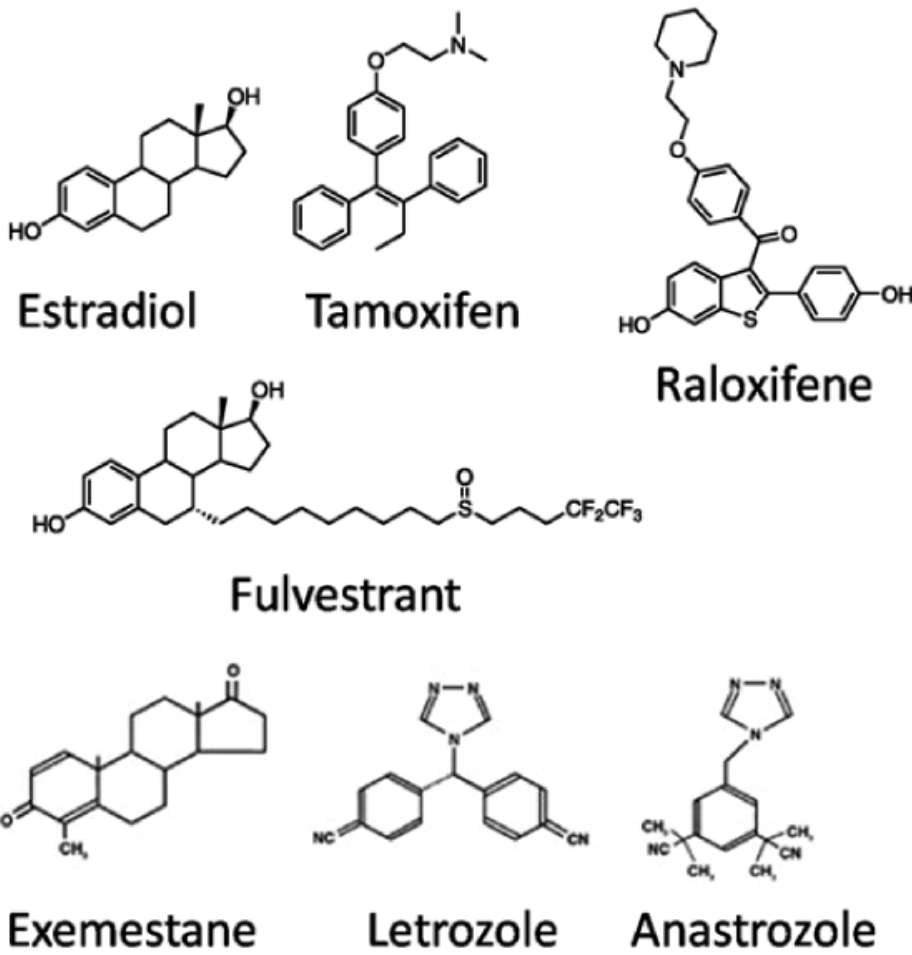
gene หลังจากการเข้าจับกันของ E_2 -ER complex กับสาย DNA แล้วถ้ามีการจับของ co-activator ซึ่ง co-activator complex (COA) นี้จะมีการเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการ transcription ของยีนที่เกี่ยวกับการเจริญเติบโตของเซลล์เช่น *cyclin d1*, *c-myc* หรือยีนที่ควบคุม growth factor (GFs) และ receptor tyrosine kinases (RTKs)⁽²⁾ นอกจากนี้การกระตุ้นผ่านทาง non-genomic pathway จาก ER ที่อยู่ภายนอกนิวเคลียสหรือบนผิวเซลล์รวมทั้งการกระตุ้น growth factor receptor signaling ได้แก่ Src, PI3K/AKT, Ras และ MAPK pathways สามารถทำให้เกิด phosphorylation ของ ER และทำให้เกิดกระบวนการ transcription ได้โดยไม่ต้องอาศัย estrogen⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้การส่งสัญญาณจาก microenvironment ของก้อนมะเร็ง

ได้แก่ fibroblasts, endothelial cells เซลล์ของระบบภูมิคุ้มกัน extracellular matrix (ECM) ภาวะขาดออกซิเจน ภาวะที่เป็นกรด และปัจจัยอื่นๆ เช่น growth factors และ cytokines ที่กระตุ้น stress-related pathways ได้แก่ the p38 และ c-Jun N-terminal kinase (JNK) ก็สามารถกระตุ้นการ transcription ของ ER-target gene ได้เช่นกัน รวมไปถึง integrin ก็สามารถไปกระตุ้นให้เกิดการ phosphorylation ของ ER และ co-regulators ทำให้มีการ transcription ได้เช่นกัน ดังนั้นการทำงานของเอสโตรเจนทั้ง genomic และ non-genomic pathways สามารถเพิ่มการแสดงออกของ ER target genes ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการแบ่งตัว การอยู่รอดของเซลล์ และเกี่ยวข้องกับการดื้อยาต้านฮอร์โมนในเซลล์มะเร็ง^(16,17)

การรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมนในผู้ป่วยที่มี การแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน

การรักษา มะเร็งเต้านมในปัจจุบันประกอบด้วย การผ่าตัด รังสีรักษา เคมีบำบัด การให้ยาต้าน ฮอร์โมนและการให้ target therapy การผ่าตัดถือเป็น การรักษาหลัก โดยหลังจากการผ่าตัด จะมีการ วิเคราะห์ผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจาก clinical stage อายุ ผลการตรวจชิ้นเนื้อ เพื่อพิจารณาการ ให้การรักษาหลังการผ่าตัด (adjuvant treatment)^(13,19) การตรวจพบตัวรับเอสโตรเจนและโปรเจสโตโรน

เป็นปัจจัยที่สำคัญในการให้ยาต้านฮอร์โมน⁽²⁰⁾ การ ให้ยาต้านฮอร์โมนก่อนการผ่าตัดช่วยลดขนาดของ ก้อนได้ในกรณีที่ก้อนมีขนาดใหญ่มากหรือการให้ หลังการผ่าตัดอาจช่วยในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ เป้าหมายของการให้ยาต้านฮอร์โมนคือเพื่อลดการ สร้างหรือยับยั้งการทำงานของเอสโตรเจน โดยใช้ยา ในกลุ่ม selective estrogen receptor modulators (SERMs), selective estrogen receptor down-regulators (SERDs) หรือ aromatase inhibitors (AIs)^(21,22) (รูปที่ 2)



รูปที่ 2. สูตรโครงสร้างของยาต้านฮอร์โมนที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน

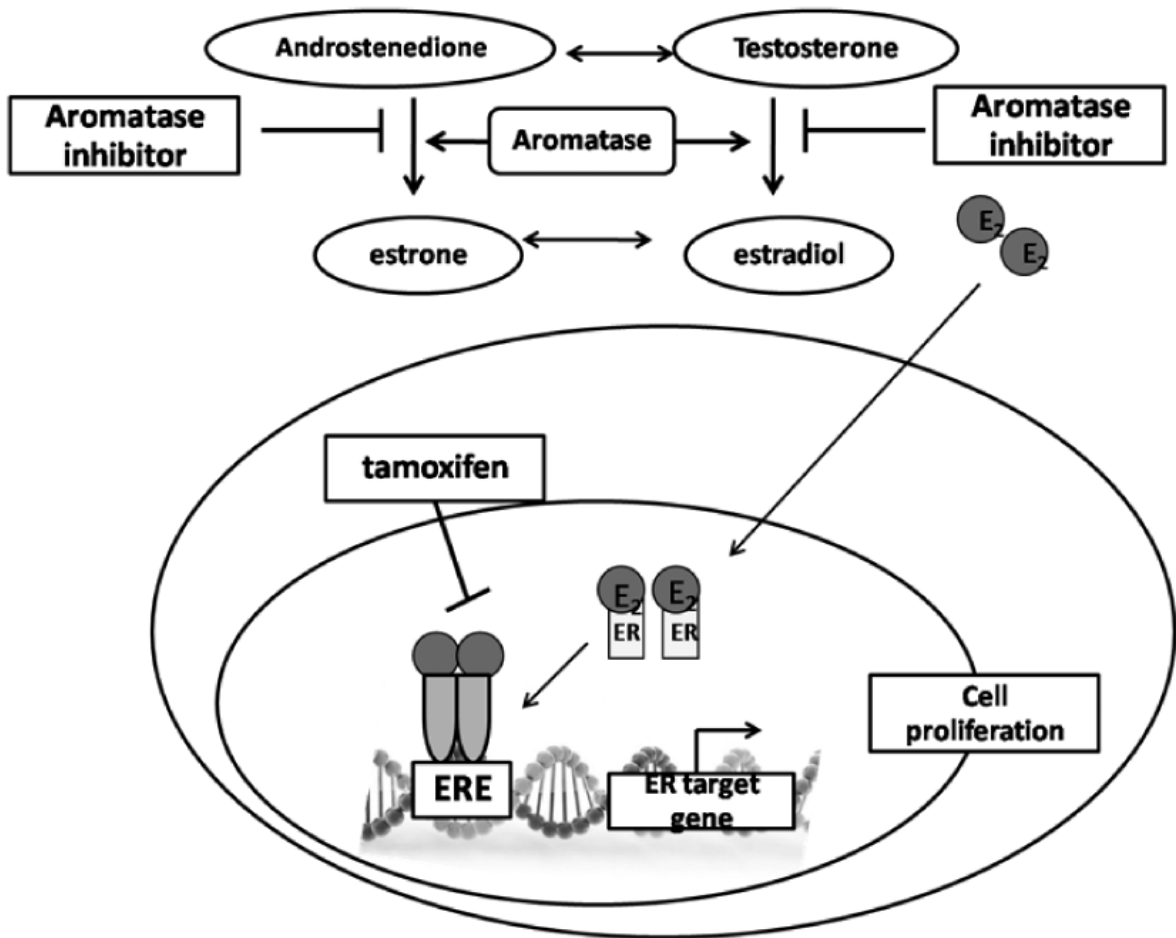
1. Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

ยากลุ่ม SERMs เป็นยากลุ่มที่ช่วยในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน ยากลุ่มนี้ในรุ่นแรกประกอบด้วย tamoxifen, raloxifene และ toremifene ซึ่งเป็นสารเคมีสังเคราะห์ที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายเอสโตรเจนและสามารถจับกับตัวรับเอสโตรเจนและส่งผลต่อ ER signaling (รูปที่ 2 และ 3) กลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลของยากลุ่มนี้คือไปจับกับบริเวณ ligand binding domain (AF-2) ของตัวรับเอสโตรเจน ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของตัวรับเอสโตรเจนบริเวณ AF-2 domain ซึ่งป้องกันไม่ให้ co-activator เข้ามาจับจึงไม่เกิดกระบวนการ transcription ของ ER-target gene^(21,23) tamoxifen เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม selective estrogen receptor modulators (SERMs) ซึ่งเป็นสารในกลุ่มอนุพันธ์ของ nonsteroidal triphenylethylene ออกฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน (antagonist) ใน breast tissue และออกฤทธิ์เป็น partial agonist ในเยื่อบุโพรงมดลูก ระบบหัวใจและหลอดเลือด และกระดูก^(21,24) ใช้ได้ทั้งผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนในวัยก่อนและหลังหมดประจำเดือนทั้งก่อนหรือหลังการผ่าตัดเพื่อลดอุบัติการณ์การกลับเป็นซ้ำหลังการผ่าตัด^(3,21,25-27) ผลข้างเคียงของ tamoxifen ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ (hot flashes) เลือดแข็งตัวผิดปกติ และเยื่อบุโพรงมดลูกแบ่งตัวผิดปกติ⁽²⁸⁾ โดย tamoxifen เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกเนื่องจาก tamoxifen ออกฤทธิ์แบบ agonist ในเยื่อบุโพรงมดลูก โดยพบว่าอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นประมาณร้อยละ 0.5 ในผู้ป่วยที่ได้รับ tamoxifen^(29,30)

Tamoxifen ถูกเปลี่ยนจาก prodrug เป็น

active metabolite โดยกระบวนการ biotransformation phase I และ II ซึ่งดับเป็นอวัยวะหลักของการเมแทบอลิซึมยาโดยเอนไซม์ cytochrome-P450 ได้ metabolite ที่สำคัญ คือ 4-hydroxytamoxifen และ N-desmethyltamoxifen จากเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4/5 ตามลำดับ หลังจากนั้นเมตาบอลิท์กลุ่มแรกจะเปลี่ยนเป็นตัวที่มีความแรงเพิ่มขึ้น คือ endoxifen โดยอาศัยเอนไซม์ CYP3A4/5 และ CYP2D6 ซึ่ง Endoxifen จัดเป็น metabolite ชนิด phenolic compound ซึ่งมีฤทธิ์ต้านมะเร็งและมีประสิทธิภาพในการต้านฤทธิ์เอสโตรเจนมากกว่า tamoxifen⁽³¹⁾

กลไกการออกฤทธิ์ของ tamoxifen จะออกฤทธิ์เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม SERM โดยยับยั้งกระบวนการทำงานของตัวรับเอสโตรเจน โดยจับกับตัวรับแทนที่เอสโตรเจน จะเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ tamoxifen-ER complex และมีการเข้ามาจับของ co-repressor ทำให้ไปยับยั้งกระบวนการ transcription ของ ER-target gene เป็นผลให้เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนได้ (รูปที่ 3)⁽³²⁾ การใช้ tamoxifen เป็น adjuvant therapy ภายหลังจากผ่าตัดเต้านม สามารถลดความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำและลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุ จากข้อมูลของการศึกษาทางคลินิก 55 การศึกษาจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 37,000 ราย พบว่าการรักษาด้วย tamoxifen สามารถลดการเกิดก้อนซ้ำในผู้ป่วยได้ถึงร้อยละ 47 หลังจากได้รับการรักษา 5 ปี และลดอัตราการเสียชีวิตได้ร้อยละ 26 หลังการรักษา 10 ปี การรักษาด้วย tamoxifen มีประสิทธิภาพสูงสุดในช่วง 5 ปีแรกของการรักษา หลังจากนั้นประสิทธิภาพของยาจะลดลงและมีผลข้างเคียงเพิ่ม



รูปที่ 3. กลไกการออกฤทธิ์ของ aromatase inhibitors และ tamoxifen⁽³²⁾

ขึ้น^(5,6,33,4) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งเต้านมในระยะ advanced stage และผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งลุกลามไปอวัยวะอื่นมีการดื้อต่อ tamoxifen ถึงประมาณร้อยละ 40 ทำให้เกิดการลุกลามของมะเร็งและนำไปสู่การเสียชีวิต^(3,5,24)

2. Selective estrogen receptor modulators (SERDs)

Fulvestrant เป็นยาต้นแบบของยากลุ่ม SERDs โดย fulvestrant ถือเป็นทางเลือกในการรักษา

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมหลังวัยหมดประจำเดือนที่ดื้อต่อ tamoxifen และผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลาม ยาชนิดนี้ออกฤทธิ์ต้านฤทธิ์ของเอสโตรเจนและไม่มีฤทธิ์แบบเอสโตรเจนในทุกอวัยวะ⁽³⁴⁾ fulvestrant จึงมีผลในการยับยั้งการจับของเอสโตรเจนกับตัวรับได้อย่างสมบูรณ์รวมทั้งยับยั้งการเข้าจับกันของตัวรับด้วย (ER dimerization) และยังสามารถทำลายตัวรับเอสโตรเจนได้อีกด้วย ซึ่งต่างจากยาในกลุ่ม SERMs ที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ทำลายตัวรับเอสโตรเจน⁽³⁴⁾ fulvestrant จึงสามารถยับยั้งกระบวนการ

transcription ของยีนเป้าหมายของตัวรับเอสโตรเจน (ER target gene) ที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต การลุกลาม และการสร้างหลอดเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็งเต้านมได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นจึงใช้เป็นยาสำหรับผู้ป่วยที่ดื้อต่อ tamoxifen แต่ผู้ป่วยอาจมีอาการข้างเคียงจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจนได้^(35,36) แต่อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของยาลดลงได้จากการเกิดการดื้อยาและนำไปสู่การลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่นได้ในที่สุด^(37,38)

3. Aromatase inhibitors (AIs)

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aromatase ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกลุ่ม cytochrome P450 หรือเรียกว่า estrogen synthetase เอนไซม์นี้มีความสำคัญในขั้นตอนสุดท้ายของการผลิตเอสโตรเจนในการเปลี่ยนแอนโดรเจนเป็นเอสโตรเจน โดยยานี้จะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามสูตรโครงสร้าง โดยกลุ่มที่ 1 เป็น steroidal inhibitors เช่น exemestane และกลุ่มที่ 2 non-steroidal inhibitors เช่น anastrozole และ letrozole (รูปที่ 2) การศึกษาทางคลินิกพบว่ายาในกลุ่ม AIs มีประสิทธิภาพดีกว่า tamoxifen ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดที่มีตัวรับเอสโตรเจนทั้งในผู้ป่วยระยะแรกและระยะลุกลามในกลุ่มวัยหมดประจำเดือน^(12,39,40) แต่ยาในกลุ่มนี้ไม่สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยวัยก่อนหมดประจำเดือนเนื่องจากผลข้างเคียงจากการยับยั้งการสร้างเอสโตรเจน^(32,39) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาจะมีอาการของการขาดเอสโตรเจน ได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ กระดูกบางลง หรืออาจพัฒนาเป็นโรคกระดูกพรุน จึงเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักมากกว่า tamoxifen^(12,20,26,39-41) ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่มนี้ก็สามารถเกิดการดื้อยาได้เช่นกัน และนำไปสู่การเกิดก้อนมะเร็งซ้ำและการลุกลามไป

อวัยวะอื่น⁽⁴²⁾

กลไกการดื้อยาต้านฮอร์โมน

กลไกการดื้อ tamoxifen

การดื้อยา tamoxifen เป็นปัญหาที่สำคัญในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน⁽⁴³⁾ การดื้อต่อ tamoxifen สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ การดื้อยาตั้งแต่เริ่มได้รับยา (*de novo* หรือ *intrinsic resistance*) และการดื้อยาที่เกิดขึ้นภายหลังจากที่รับยาไประยะหนึ่ง (*acquired resistance*) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนในระยะลุกลาม^(25,44) โดยกลไกการดื้อ tamoxifen ที่สำคัญ ได้แก่

1. การเกิด mutation ของตัวรับเอสโตรเจนชนิดแอลฟา (mutation of ER-alpha)

ตัวรับเอสโตรเจนชนิดแอลฟา (ER α) เป็นตัวชี้วัดที่สำคัญในการทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน ดังนั้นการเกิด mutation ของ ER α จึงเป็นกลไกหนึ่งที่สำคัญในการดื้อ tamoxifen การเกิด mutation มักพบในบริเวณ ligand-binding domain ของตัวรับเอสโตรเจน เช่น A1587G ซึ่งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนเป็น Tyr537Ser บนตัวรับเอสโตรเจน การเปลี่ยนแปลงนี้ทำให้เกิดการกระตุ้นตัวรับเอสโตรเจนได้ตลอดเวลาโดยไม่ต้องอาศัยฮอร์โมนเอสโตรเจนมาจับ (รูปที่ 3)^(45,46) กลไกนี้พบได้ประมาณร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามที่ดื้อต่อยาต้านฮอร์โมน⁽⁴⁷⁾

นอกจากนี้อาจพบการสูญเสียการแสดงออกหรือการทำงานของตัวรับเอสโตรเจน (loss of ER expression/function) ซึ่งเป็นสาเหตุการดื้อยาที่สำคัญของผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ tamoxifen มาก่อน

(de novo resistance) เนื่องจาก tamoxifen มีกลไกการออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับเอสโตรเจนสำหรับผู้ป่วยที่เคยตอบสนองต่อยาแล้วมาดื้อต่อยาภายหลัง (acquired resistance) พบว่ายังมีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนถึงร้อยละ 70⁽²³⁾ ดังนั้นกลไกการดื้อ tamoxifen ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความซับซ้อนและอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุโดยมีความเกี่ยวข้องกับการทำงานของยีนหลายชนิด⁽⁴⁸⁾

2. การเปลี่ยนแปลงของ coregulatory proteins (alterations in coregulatory proteins)

Coactivator และ corepressor protein มีความสำคัญต่อการเกิดกระบวนการ transcription ของ ER-target gene ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญในการเติบโตของเซลล์มะเร็ง^(23,49) จากการศึกษาพบว่าในมะเร็งที่ดื้อ tamoxifen มีการเปลี่ยนแปลงระดับของ coactivator หรือ corepressor⁽²³⁾ coactivator ที่สำคัญของตัวรับเอสโตรเจน ได้แก่ amplified in breast cancer 1 (AIB1) หรือ nuclear coactivator-3 (NCoA3) ซึ่งทำหน้าที่ช่วยในกระบวนการ transcription ของยีนที่เกี่ยวข้องกับตัวรับเอสโตรเจน AIB1 มีการแสดงออกเพิ่มมากขึ้นถึงร้อยละ 50 ในก้อนมะเร็ง⁽⁵⁰⁾ ยังมีการศึกษารายงานว่านอกจากการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของ AIB1 ในก้อนมะเร็ง ยังพบว่า AIB1 ช่วยเพิ่มการออกฤทธิ์แบบเอสโตรเจนของ tamoxifen อีกด้วย ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการดื้อ tamoxifen นอกจากนี้มีการศึกษาทางคลินิกรายงานถึงความสัมพันธ์ของการแสดงออกของ AIB1 ที่เพิ่มขึ้นกับพยากรณ์โรคที่แย่งของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม^(23,35,51) นอกจากนี้ยังมี co-repressor ของตัวรับเอสโตรเจนที่สำคัญ คือ nuclear receptor co-repressor (NcoR) ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งกระบวนการ transcription ของยีนเป้าหมายของ

ตัวรับเอสโตรเจน NcoR จึงถูกพิจารณาให้เป็นปัจจัยที่ใช้ทำนายผลการรักษาของ tamoxifen ได้จากการศึกษาทางคลินิกพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการแสดงออกที่ลดลงของ NcoR กับช่วงเวลากลับเป็นซ้ำของโรคที่สั้นลงในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนชนิดลูกกลมในวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับเอสโตรเจนหลังการผ่าตัดเต้านมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁵²⁾

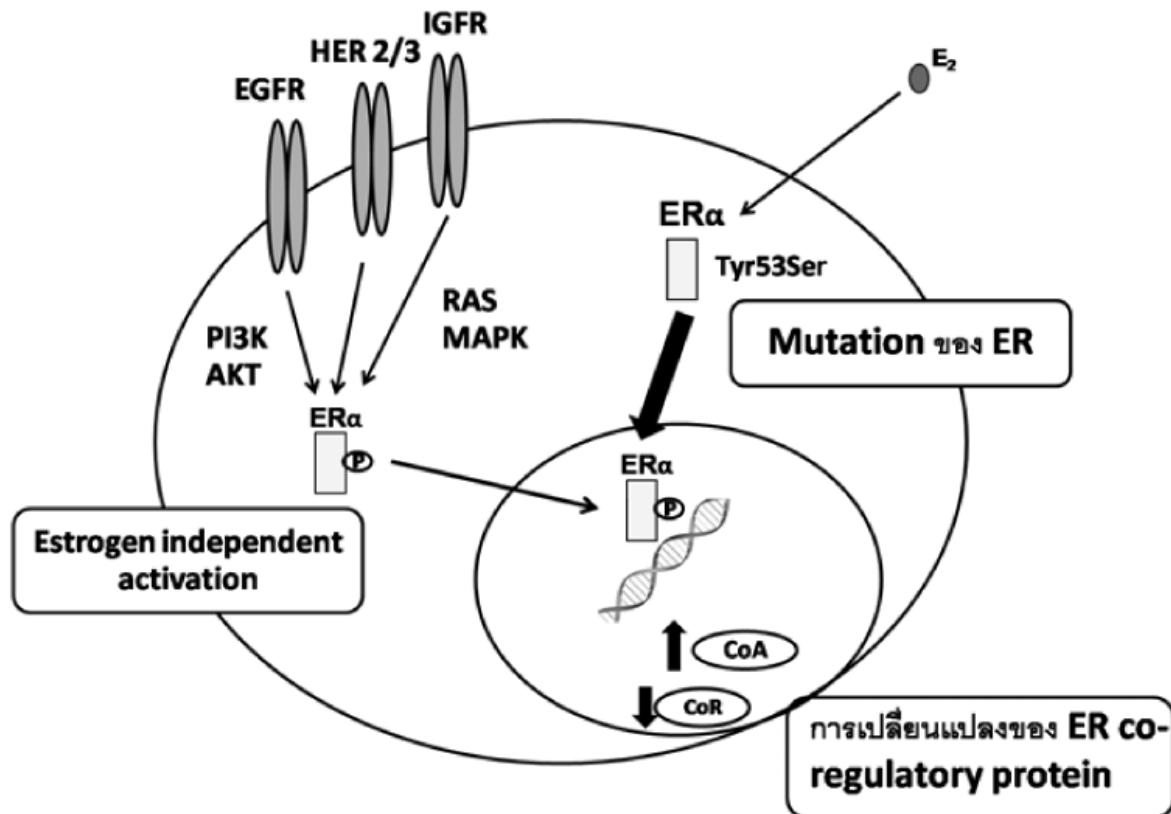
นอกจากนี้ยังมีการค้นพบยีนชนิดใหม่ คือ *macroD2* ซึ่งมีหน้าที่เป็น ER coactivator ในเซลล์มะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน (MCF-7 breast cancer cell line) จากการศึกษาพบว่า *macroD2* มีหน้าที่ควบคุมกระบวนการ transcription ของยีนที่เป็นเป้าหมายของตัวรับเอสโตรเจนทำให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโตและอาจเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมโดยไม่อาศัยเอสโตรเจนอีกด้วย⁽⁵³⁾ จากการศึกษาล่าสุดพบว่ามีการแสดงออกของยีน *macroD2* ในก้อนมะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อ tamoxifen จากผู้ป่วยและมีความเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและอัตราการรอดชีวิตที่ลดลง นอกจากนี้พบว่าการลดการแสดงออกของ *macroD2* ในเซลล์มะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อ tamoxifen สามารถแก้ไขการดื้อยาได้⁽⁵⁴⁾ ยีนนี้จึงเป็นยีนที่น่าจะมีบทบาทที่สำคัญในกลไกการดื้อ tamoxifen และเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการพัฒนายาสำหรับการรักษาผู้ป่วยที่ดื้อ tamoxifen ได้ต่อไปในอนาคต

3. Growth factor signaling กระตุ้น ER α signaling โดยไม่อาศัยเอสโตรเจน

การเปลี่ยนแปลงของ growth factor signaling สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งเจริญเติบโตได้ทั้งทาง genomic signaling หรือ non-genomic signaling และนำไปสู่การดื้อต่อ tamoxifen

ได้โดยการกระตุ้นหรือการแสดงออกที่มากขึ้นของ tyrosine kinase receptor เช่น epidermal growth factor receptor (EGFR), mitogen-activated protein kinase (MAPK), PI3K/AKT signaling pathway, stress signaling pathway และ insulin-like growth factor (IGFR)⁽⁵⁵⁾ (รูปที่ 3) การกระตุ้น pathway เหล่านี้สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการทำงานของตัวรับเอสโตรเจน เพิ่มระดับของ ER coactivator ซึ่งมีหน้าที่ช่วยในกระบวนการ transcription รวมไปถึงกระตุ้น downstream signaling molecule เช่น cyclins, cyclin-dependent kinases และ cyclin-dependent kinase

inhibitors ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมวัฏจักรของเซลล์ ช่วยเพิ่มการรอดชีวิตและการเจริญเติบโตแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งเต้านม นอกจากนี้จากการศึกษาทางคลินิกยังพบว่ามีความเกี่ยวข้องของ ER, HER-2, p38 และ ERK (extracellular signaling regulated kinases) ในก้อนมะเร็งเต้านมที่ดื้อ tamoxifen จากผู้ป่วย จากผลการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่ามีการ crosstalk ระหว่าง ER และ growth factor signaling อื่นๆซึ่งทำหน้าที่เป็นกลไกของเซลล์ในการปรับตัวเมื่อได้รับ tamoxifen ซึ่งมีผลยับยั้ง ER activity⁽⁵⁶⁾



รูปที่ 4. กลไกการดื้อ tamoxifen ที่สำคัญ⁽⁵⁷⁾

4. เซลล์มะเร็งต้นกำเนิด (cancer stem like cells)

การอธิบายถึงสาเหตุของการที่มะเร็งมีการตอบสนองต่อยาในช่วงแรกของการรักษาแล้วเกิดการดื้อยาภายหลังสามารถอธิบายได้จากเซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (cancer stem cell) ซึ่งมีคุณสมบัติในการเป็น self-renewal และยังเกี่ยวข้องกับกระบวนการดื้อยาของเซลล์มะเร็งเนื่องจากยาไม่สามารถกำจัดเซลล์ชนิดนี้ได้^(58,59) มีทฤษฎีที่สนับสนุนเพิ่มเติมซึ่งการตรวจพบ tumor-initiating cells ทั้งในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวและมะเร็งที่มีลักษณะเป็นก้อนชนิดอื่นๆ นอกจากนี้ใน cancer cell line ที่ใช้ในการศึกษา in vitro ก็สามารถตรวจพบ progenitor stem cell จึงนำ cancer cell line บางชนิดมาเป็น model ในการศึกษาเรื่องการดื้อยาของเซลล์มะเร็งได้^(60,61)

เซลล์มะเร็งต้นกำเนิดเป็นเซลล์ที่พบเป็นส่วนน้อยเมื่อเทียบกับเซลล์ชนิดอื่นๆใน tumor micro-environment ซึ่งมีคุณสมบัติในการแบ่งตัวและยังคงมีคุณสมบัติเดิมคือยังเป็นเซลล์มะเร็งต้นกำเนิดและสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็งได้ด้วย ซึ่งเซลล์มะเร็งต้นกำเนิดของมะเร็งเต้านมสามารถดื้อต่อการให้ยาต้านฮอร์โมนและทำให้เกิดเป็นมะเร็งซ้ำและอาจเกิดการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น เซลล์มะเร็งต้นกำเนิดมีการแสดงออกของ ATP-binding cassette (ABC) drug pump เช่น p-glycoprotein/MDR1 ซึ่งสามารถขับยาที่ใช้รักษาออก ทำให้ยาไม่สามารถฆ่าเซลล์มะเร็งต้นกำเนิดได้ นอกจากนี้เซลล์มะเร็งต้นกำเนิดยังมีการเพิ่มการทำงานของ aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) ซึ่งทำหน้าที่ในช่วยในการแบ่งตัวและช่วยปกป้องเซลล์มะเร็งต้นกำเนิดจากยา เซลล์มะเร็งต้นกำเนิดจะกระตุ้นการทำงานของ Wnt- β catenin signaling, Hedgehog

และ notch signaling pathways ซึ่งทำให้เซลล์มะเร็งมีการเจริญเติบโตและมีความสามารถในการลุกลามไปยังอวัยวะอื่น ๆ รวมถึงความสามารถในการต้านฤทธิ์ของยา⁽⁶²⁾ มีการศึกษารายงานถึงเซลล์มะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อ tamoxifen มีคุณสมบัติเหมือนเซลล์มะเร็งต้นกำเนิด โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของ stem cell marker ในระดับ mRNA ได้แก่ SOX-2, Oct-4, และ CD133 เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์มะเร็งเต้านมที่ไม่ดื้อยา ดังนั้นกลไกการดื้อยานี้จึงเป็นกลไกที่สำคัญที่ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งและความล้มเหลวในการรักษาด้วยยาต้านฮอร์โมน⁽⁶³⁾

5. การเปลี่ยนแปลงของตัวควบคุมในวัฏจักรเซลล์ (alteration of cell cycle signaling molecule)

ตัวกระตุ้น (positive regulator) และตัวควบคุม (negative regulator) มีบทบาทที่สำคัญต่อการแบ่งตัวของเซลล์ในวัฏจักรเซลล์ ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของ positive regulator และการลดลงของ negative regulator ก็มีความเกี่ยวข้องต่อการเกิดการดื้อต่อ tamoxifen โปรตีน cyclin D1 เป็นโปรตีนที่สำคัญในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงระหว่าง G₁-S phase ของวัฏจักรเซลล์ ซึ่งพบว่า cyclin D1 มีการเพิ่มขึ้นทั้งในระดับ mRNA และ โปรตีนในก้อนมะเร็งเต้านมถึงร้อยละ 50⁽⁶⁴⁾ จากการศึกษาล่าสุดพบว่า cyclin D1 มีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการ tumorigenesis เนื่องจาก cyclin D1 ทำให้เกิดมะเร็งผ่านการเพิ่มกระบวนการ transcription โดยกลไกที่ไม่ต้องอาศัย cyclin dependent kinase⁽⁶⁵⁾ cyclin D1 ยังเป็นสมาชิกที่สำคัญของยีนที่เป็นเป้าหมายของตัวรับเอสโตรเจนด้วย ดังนั้นการแสดงออกของ cyclin D1 ที่เพิ่มขึ้นจึงมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วย tamoxifen นอกจากนี้ยังพบว่าการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของ

c-myc ซึ่งเป็น transcription factor ที่มีหน้าที่ในการควบคุม p21 ซึ่งมีบทบาทเป็นตัวควบคุมในวัฏจักรเซลล์ในเซลล์มะเร็งเต้านมที่ดื้อยา และยังพบว่าการลดลงของการแสดงออกของ p21 ในเซลล์มะเร็งเต้านมจะมีผลทำให้มีการแบ่งตัวอย่างไม่สามารถควบคุมได้⁽⁶⁶⁾

กลไกการดื้อต่อยาที่ยับยั้งเอนไซม์ aromatase

แม้ว่าการใช้ยาในกลุ่มนี้จะมีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งเต้านมชนิดที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน แต่ก็พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งในระยะแรกประมาณร้อยละ 20 มีการกลับเป็นมะเร็งซ้ำ ซึ่งสามารถเกิดได้หลังการวินิจฉัยโรคเพียง 2-3 ปีแรกหรือมากกว่า 10 ปีก็ได้⁽⁶⁸⁾ การดื้อยาที่ยับยั้งเอนไซม์ aromatase สามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่มเช่นกัน คือ intrinsic resistance คือ การไม่ตอบสนองต่อยาตั้ง

แต่แรกรักษา และ acquired resistance คือ การดื้อยาหลังจากที่ได้รับการรักษาไปแล้วระยะหนึ่ง^(69,70) กลไกการดื้อยาที่สำคัญบางกลไกก็คล้ายคลึงกับกลไกการดื้อยาของ tamoxifen เนื่องจากออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการลดการทำงานของเอสโตรเจนเช่นเดียวกัน กลไกการดื้อยายับยั้งเอนไซม์ aromatase⁽⁷⁰⁾ ได้แก่

1. การเกิด mutation ในยีนที่สำคัญส่งผลต่อการดื้อยา (mutation of critical genes)

มีการศึกษา mutation pattern ของยีนกับการตอบสนองของการรักษาด้วยยายับยั้งเอนไซม์ aromatase จากก่อนมะเร็งที่ได้มาจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนและได้รับยาก่อนการผ่าตัด พบว่ามีการ mutation ของยีน 18 ชนิด⁽⁷¹⁾ เมื่อนำมาทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยผลวิจัยเบื้องต้นพบว่ามียีน 3 ชนิดที่มีความสำคัญทางคลินิก คือ *tp53*, *map3ki* และ *gata3* โดย

ตารางที่ 1. การเปลี่ยนแปลงของยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อ tamoxifen^(3,25,27,48,51,54,56,63,67)

ยีนที่เกี่ยวข้องกับการดื้อ tamoxifen	ระดับการแสดงออกของยีนในมะเร็งที่ดื้อยา	กลไกการดื้อยา
<i>NCoA1</i> <i>NCoA3</i>	↑	การเพิ่มขึ้นของ coactivator ในกระบวนการ ER transcription
<i>NCoR1</i> <i>NCoR2</i>	↓	การลดลงของ corepressor ในกระบวนการ ER transcription
<i>MACROD2</i>	↑	การกระตุ้น ERα signaling โดยไม่อาศัยเอสโตรเจน
<i>EGFR2 (HER2)</i>	↑	การกระตุ้น ERα signaling โดยไม่อาศัยเอสโตรเจน
<i>SOX-2</i>	↑	Cancer stem cell marker
<i>Oct-4</i>	↑	Cancer stem cell marker

↑ : เพิ่มขึ้น ↓ : ลดลง

พบว่า *tp53* mutation เกี่ยวข้องกับ luminal B และ Ki67 (proliferation marker) ที่แสดงออกสูง ทั้งก่อนและหลังการรักษา *map3k1* mutation เกี่ยวข้องกับ luminal A และ Ki67 ที่แสดงออกน้อย ตลอดการรักษา และ *gata3* mutation มีความเกี่ยวข้องกับการกดการแสดงออกของ Ki67 ที่เพิ่มขึ้น ดังนั้น *gata3* mutation จึงอาจใช้เป็นตัวพยากรณ์การตอบสนองต่อยากุ่มนี้ได้⁽⁷¹⁾ แต่อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาเก็บข้อมูลเพิ่มเติมในจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้นต่อไปเพื่อสรุปว่า *map3k1* และ *gata3* mutation เป็นตัวพยากรณ์การตอบสนองต่อยาที่ดีและ *tp53* mutation เป็นตัวพยากรณ์การตอบสนองต่อยาที่ไม่ดีต่อไปในอนาคต

นอกจากนี้การทำ PathScan analysis ยังพบการ mutation ในยีนที่เกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์ (apoptosis) เช่น AKT-PI3K-mTOR, MAPK-JUN หรือ JNK pathway เป็นต้นในเซลล์ที่ดื้อยาด้วย⁽⁷¹⁾

มีการเปลี่ยนแปลงของ *esr1* ซึ่งเป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับการ encode ตัวรับเอสโตรเจนชนิด α เมื่อมีการเปลี่ยนแปลง เช่น เกิด point mutation, translocation, amplification ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 20⁽⁷²⁻⁷⁴⁾ ของผู้ป่วยจะนำไปสู่การดื้อยาแบบ acquired resistance ได้ นอกจากนี้ยังพบการเปลี่ยนแปลงในระดับ epigenetic ของ *esr1* คือ เกิด DNA methylation ที่บริเวณ CpG island ในบริเวณ promoter ของยีน โดยเอนไซม์ histone deacetylase (HDAC) ทำให้เกิดการสูญเสียการแสดงออกของ *esr1* gene ไปพบได้ประมาณร้อยละ 7⁽⁷⁵⁾

2. การทำงานของ growth signaling pathway ไปกระตุ้นตัวรับเอสโตรเจน (other growth signaling pathways crosstalk with

ER)

ใน acquired resistance พบการกระตุ้น growth signaling pathway ได้แก่ ERB receptor, fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) และ insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) และ down-stream signaling ต่างๆ เช่น MAPK และ PI3K-AKT⁽⁷⁰⁾ โดยมีการศึกษาพบว่าการแสดงออกของ ERB 2 หรือ HER2 จะไปกระตุ้น MAPK ในผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนแล้วทำให้เกิดการสูญเสียการแสดงออก^(76,77) แต่เมื่อยับยั้งการทำงานของ MAPK ก้อนมะเร็งก็กลับมาตอบสนองต่อยาต้านฮอร์โมน⁽⁷⁸⁾ นอกจากนี้การกระตุ้นของ growth signaling pathway ยังทำให้เกิดการ phosphorylation ของตัวรับเอสโตรเจน ทำให้มีการ recruitment ของ ER-coactivator ต่างๆ เช่น NCoA3 หรือ CREB-binding protein ทำให้เกิดกระบวนการ transcription ของยีน⁽⁷⁹⁾ นอกจากนี้ยังสามารถไปกระตุ้น activation function 1 (AF-1) transactivation domain บนตัวรับเอสโตรเจน เกิดการ transcription ได้โดยไม่ต้องอาศัย ligand หรือเอสโตรเจนมากระตุ้นที่ AF-2 domain⁽⁷⁰⁾

3. การเปลี่ยนแปลงของตัวควบคุมในวัฏจักรเซลล์ (alteration in cell cycle regulation)

จากการศึกษาโดย the Cancer Genome Atlas Network พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างการควบคุมที่ผิดปกติไปของ cyclin D หรือ CDK6-RB กับมะเร็งเต้านมชนิด luminal B อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁸⁰⁾ นอกจากนี้ยังพบว่ามะเร็งเต้านมกลุ่มนี้ยังมีการ amplification ของยีน *cyclin d1* และ *cdk4* ทำให้มีการแสดงออกมากขึ้นด้วย⁽⁸⁰⁾ ความผิดปกติดังกล่าวนี้อาจกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมได้โดยไม่ต้องอาศัยเอสโตรเจนส่งผล

ทำให้เกิดการดีอียา นอกจากนี้การกระตุ้น CDK4 หรือ CDK6 จะสามารถทำให้เกิดการ phosphorylation ของ RB ทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวในวัฏจักรเซลล์ได้อย่างไม่มีการควบคุม ซึ่งทำให้เกิดการดีอียาต้านฮอร์โมนได้⁸¹ จึงมีผู้วิจัยนำ CDK4-CDK6 inhibitor มาใช้ในมะเร็งที่ดีอียาต้านฮอร์โมนได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁽⁸²⁾ *tp53* ก็เป็นยีนหนึ่งที่มีความสำคัญในวัฏจักรเซลล์และสามารถพบ mutation ได้ในมะเร็งเต้านมแม้ว่าในมะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับเอสโตรเจนจะพบได้น้อยกว่าชนิดที่ไม่มีตัวรับ⁽⁸⁰⁾ และยังพบ gene copy ที่เพิ่มขึ้นของ MDM2 ในมะเร็งเต้านมชนิด luminal B ประมาณร้อยละ 30 และ luminal A ร้อยละ 14⁽⁸⁰⁾ การใช้ inhibitor ยับยั้ง MDM2 จะช่วยเพิ่ม negative regulator ของวัฏจักรเซลล์ คือ p21 ซึ่งทำให้เกิดการหยุดแบ่งตัวของเซลล์ได้ ขณะนี้มีการเริ่มทดลองใช้ MDM 2 inhibitor ในการทดลองทางคลินิกในระยะแรกแล้ว⁽⁸³⁾

4. การดีอียาต่อกระบวนการตายของเซลล์ (resistance to cell death)

จากการศึกษาพบว่ามะเร็งที่ดีอียาที่ ยับยั้งเอนไซม์ aromatase มีการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของยีนที่มีหน้าที่ anti-apoptotic activity คือ *bcl2* จึงมีการศึกษาในเซลล์และสัตว์ทดลองเพื่อดูฤทธิ์ในการยับยั้ง *bcl2* พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งทั้งการเกิด apoptosis และ autophagy ในเซลล์มะเร็งที่ดีอียาต้านฮอร์โมน⁽⁸⁴⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการยับยั้ง nuclear factor- κ B (NF- κ B) ซึ่งจะช่วยให้เซลล์เกิด apoptosis โดยมีการพัฒนา inhibitor ของ proteasome ที่จะยับยั้งการทำงานของ NF- κ B ซึ่งอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่ ดีอียา^(70,85)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึง inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) ซึ่งเป็น negative

regulator ของ caspase 3 และ 7 ซึ่งมีความสำคัญในกระบวนการสุดท้ายของ apoptosis^(86,87) พบว่า IAP1 สามารถนำมาใช้ในการทำลายตัวรับเอสโตรเจนได้⁽⁸⁸⁾ นอกจากนี้การกระตุ้น IAP2 โดยเซลล์ภูมิคุ้มกันใน stroma รอบก้อนมะเร็งมีผลทำให้เกิดการดีอียายับยั้งเอนไซม์ aromatase จึงอาจพัฒนา IAP inhibitors เพื่อการรักษา มะเร็งที่ดีอียาต่อไปในอนาคต⁽⁸⁹⁾

5. ปฏิสัมพันธ์ของเซลล์ใน tumor microenvironment (the interaction of cells in tumor microenvironment)

Cancer-associated fibroblast ซึ่งเป็นเซลล์ที่พบใน tumor microenvironment ซึ่งจะผลิตสารต่างๆซึ่งช่วยในการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและการสร้างหลอดเลือดใหม่ สารที่เซลล์นี้สร้างแล้วมีผลต่อการดีอียาต้านฮอร์โมน เช่น hepatocyte growth factor (HGF) ซึ่งมีผลต่อการดีอียา fulvestrant⁽⁹⁰⁾ และยังสร้าง TGF- β ซึ่งกระตุ้นให้เซลล์เกิดกระบวนการ epithelial-mesenchymal transition (EMT) ซึ่งจะกล่าวถึงในหัวข้อถัดไป โดยกระบวนการนี้ทำให้เกิดการดีอียา tamoxifen และทำให้เกิดการลุกลามของเซลล์มะเร็ง⁽⁹¹⁾

ใน tumor microenvironment ยังประกอบไปด้วย mesenchymal stem cell ซึ่งมีการศึกษาพบว่าสามารถเพิ่มการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนโดยไม่อาศัยเอสโตรเจนได้ในหนูทดลอง⁽⁹²⁾

เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันก็สามารถพบใน tumor microenvironment เนื่องจากพบว่าในมะเร็งเต้านมก็มีภาวะการอักเสบเรื้อรัง การศึกษาในทางคลินิกพบว่ามีการมี tumor-infiltrating T lymphocytes (TILs) และ mature dendritic cells มีความสัมพันธ์กับ tumor grade และการมี plas-

macytoid dendritic cells ในก้อนมะเร็งเต้านม ยังมีผลต่อพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและอาจเกี่ยวข้องกับ การดื้อยาต้านฮอร์โมนด้วย⁽⁹³⁾

เมื่อมีการดื้อยาที่ใช้รักษาก็จะทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำและการลุกลามของมะเร็ง ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญในการเสียชีวิตของมะเร็งเต้านม การรักษาโรคมะเร็งในระยะที่เกิดการลุกลามจึงยังทำได้ยากในปัจจุบัน การเข้าใจกลไกและปัจจัยที่สำคัญในกระบวนการลุกลามของมะเร็งจึงเป็นความรู้ที่สำคัญในการพัฒนาการรักษามะเร็งในปัจจุบัน

กลไกการลุกลามของมะเร็งเต้านมและเป้าหมายในระดับโมเลกุลที่สำคัญในมะเร็งที่ดื้อยา

การดื้อยาต้านฮอร์โมนสามารถนำไปสู่การลุกลามของมะเร็งเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ซึ่งขั้นตอนของการลุกลามของมะเร็งเริ่มจากการที่เซลล์มะเร็งหลุดจาก basement membrane ของก้อนมะเร็ง แล้วไปกระตุ้น signaling pathways ที่เกี่ยวข้องกับการควบคุม cytoskeleton ทำให้เซลล์เกิดการเคลื่อนที่และลุกลามไปยังเนื้อเยื่อโดยรอบโดยการทำลาย extracellular matrix (ECM), basement membrane, cell-cell junction และ cell-matrix junction แล้วจึงเคลื่อนที่เข้าสู่หลอดเลือดหรือหลอดเลือด เมื่อเซลล์มะเร็งเคลื่อนที่ไปยังอวัยวะอื่นที่เป็นเป้าหมายของการลุกลามและแทรกตัวออกมาจากหลอดเลือดหรือหลอดเลือด หลังจากนั้นเซลล์มะเร็งก็จะเริ่มเจริญเติบโตแบ่งเซลล์และสร้างหลอดเลือดใหม่ต่อไป⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾

กระบวนการเปลี่ยนแปลงจาก epithelial cell ไปเป็น mesenchymal cell (epithelial-mesenchymal transition, EMT)

ในระหว่างการลุกลามของเซลล์มะเร็ง เซลล์ชนิด epithelial cell บางส่วนจะสูญเสีย basal cell polarity แล้วหลุดออกจากเซลล์ข้างเคียง มีความสามารถในการเคลื่อนที่เพิ่มขึ้นและสามารถลุกลาม extracellular matrix ได้ เซลล์เหล่านี้มีลักษณะเปลี่ยนแปลงไปซึ่งทำให้เกิดการลุกลามได้ง่ายขึ้นโดยเกิดจากกระบวนการที่เรียกว่า epithelial-mesenchymal transition (EMT) กระบวนการนี้ทำให้เซลล์มะเร็งมีลักษณะที่เปลี่ยนแปลงจนมีลักษณะคล้ายเซลล์ fibroblast รวมถึงการสูญเสีย cell-cell adhesive molecule ทำให้เกิดการลดลงของ E-cadherin (*CDH-1*), adherens junctions, occludins และ claudins และการลดลงของ epithelial cytokeratins ได้แก่ CK8, CK18, และ CK19 รวมถึงการเพิ่มขึ้นของ mesenchymal proteins ได้แก่ vimentin (VIM), fibronectin และ alpha smooth muscle actin (α -SMA)⁽⁹⁷⁾

การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ epithelial cells ไปเป็นลักษณะแบบ mesenchymal-like phenotype ซึ่งต้องการการทำงานของสัญญาณจากทั้งในเซลล์และนอกเซลล์ โดยอาศัย mediator ต่างๆ ดังนี้ TGF- α , HGF, FGF, EGFR family members, IGF1 and 2, and PDGF⁽⁹⁸⁾ รวมถึง embryonic transcription factor ต่างๆ เช่น homeobox protein gooseoid (GSC), TCF3, โปรตีน zinc-finger protein เช่น SNAIL และ SLUG (หรือที่เรียกอีกอย่างหนึ่งว่า SNAIL2) และ basic helix-loop-helix protein TWIST1 สามารถกระตุ้นให้เกิดกระบวนการ EMT⁽⁹⁹⁾

การลุกลามของเซลล์มะเร็ง

Matrix metalloproteinase (MMP) เป็นเอนไซม์ในกลุ่ม zinc-dependent endopeptidase

โดย MMP ถูกหลั่งมาจาก proinflammatory cells และ connective tissue บริเวณรอบก้อนมะเร็ง MMP จะทำงานได้ต้องอาศัย proteolytic enzyme ได้แก่ serine proteases, furin และ plasmin เพื่อให้เป็น active form ในภาวะปกติ proteolytic activity ของ MMP ถูกควบคุมโดย tissue inhibitors ของ MMP (TIMPs) เมื่อเกิดมะเร็งจะเกิดการสูญเสียความสมดุลระหว่าง MMP และ TIMP โดยมีการเพิ่มขึ้นของการทำงานของ MMP ซึ่งทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อ ในมะเร็งหลายชนิดมีการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของ MMP เช่น มะเร็งปอดและมะเร็งเต้านม^(100,101) MMP จึงมีบทบาทที่สำคัญช่วยทำให้เกิดการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่น โดยการทำลายเนื้อเยื่อโดยรอบและหลั่ง growth factor และ cytokine ภายใน extracellular matrix (ECM) ส่วนประกอบอื่นๆ ได้แก่ collagen, elastin, proteoglycan, vitronectin, laminin และ fibronectin การทำลายเนื้อเยื่อนี้ช่วยทำให้เซลล์มะเร็งเคลื่อนที่และแพร่กระจายเข้าสู่หลอดเลือดและหลอดน้ำเหลือง⁽¹⁰²⁾ นอกจากนี้ MMP ยังเกี่ยวกับกระบวนการการเจริญเติบโต การแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง การหลั่ง growth factor และกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่⁽¹⁰³⁾ Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) เป็น type-IV collagenase หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า 92-kDa gelatinase B ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญใน basement membrane MMP-9 เกี่ยวข้องในกระบวนการลุกลามของเซลล์มะเร็งโดยการทำลาย collagen type IV และ gelatin ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ ECM นอกจากนี้ MMP-9 ยังเป็น cancer marker และมีความเกี่ยวข้องกับความรุนแรงของมะเร็งด้วย⁽¹⁰⁴⁾ พบว่ามีการแสดงออกของ MMP-9 ที่มากขึ้นในมะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งรังไข่ มะเร็ง

ตับอ่อน มะเร็งลำไส้ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ มะเร็งสมอง มะเร็งปอด และมะเร็งผิวหนัง⁽¹⁰⁵⁾ มีการศึกษาพบว่า การเพิ่มขึ้นของ mmp-9 ใน serum และเนื้อเยื่อของมะเร็งเต้านมสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่แย่ง การศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่า ยีน *mmp-9* มีความสัมพันธ์กับการลุกลามของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง^(106,107) ส่วนโปรตีน MMP ชนิดอื่น เช่น MMP-2 ก็มีปริมาณเพิ่มขึ้นในก้อนมะเร็งที่มีการลุกลาม^(102,105)

หลังจาก basement membrane ถูกย่อยโดย MMPs เซลล์มะเร็งก็จะสามารถเคลื่อนที่ลุกลามและแทรกตัวเข้าไปในหลอดเลือดและหลอดน้ำเหลืองแล้วแทรกตัวออกมาเมื่อถึงอวัยวะเป้าหมายโดยที่เซลล์มะเร็งที่มี C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) บนผิวเซลล์ไปจับกับ ligand ของตัวรับนี้คือ CXCL12 ซึ่งหลั่งมาจากอวัยวะที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไป⁽⁹⁶⁾ โดยพบว่าในเซลล์มะเร็งที่มักมีการลุกลามบางชนิดเช่นเซลล์มะเร็งเต้านมจะมีการแสดงออกของ CXCR4 สูงขึ้น⁽⁹⁶⁾ การจับกันของ CXCR4 และ CXCL12 จะไปกระตุ้น downstream signaling pathway เช่น PI3K, MEK1/2 และการกระตุ้นของ NF-κB เป็นผลให้เกิดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งในอวัยวะใหม่ต่อไป⁽¹⁰⁸⁾

การรักษาใหม่ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อยาต้านฮอโมน

เนื่องจากการรักษาด้วยยาต้านฮอโมนในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนอาจนำไปสู่การดื้อยาและการกลับเป็นซ้ำได้ในผู้ป่วยบางรายดังที่ได้กล่าวไปแล้ว ซึ่งมีการศึกษาพบว่า การดื้อยาเป็นการดื้อยาตามชนิดยา ไม่ได้เป็นการดื้อยาทั้งกลุ่ม (agent selective) เช่น ถ้าดื้อยาในกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ aromatase

ตารางที่ 2. การเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการลุกลามของเซลล์มะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อยาต้านฮอร์โมน^(98,99,109)

กระบวนการลุกลามของมะเร็ง	ยีนสำคัญ	การแสดงออกในมะเร็งที่ดื้อยา
การลุกลามของเซลล์	<i>MMP-2</i>	↑
การลุกลามของเซลล์	<i>MMP-9</i>	↑
การลุกลามของเซลล์	<i>CXCR4</i>	↑
EMT: epithelial marker	<i>E-cadherin</i>	↓
EMT: mesenchymal marker	<i>Vimentin</i>	↑
EMT: mesenchymal marker	<i>Snail</i>	↑

↑ : เพิ่ม ↓ : ลด

EMT: epithelial mesenchymal transition

กลุ่ม steroid inhibitor อาจเปลี่ยนไปใช้ กลุ่ม non-steroid หรือไปใช้ยาในกลุ่ม SERM เช่น tamoxifen หรือ SERD เช่น fulvestrant ก็ได้^(70,110)

มีการศึกษาการให้ยาต้านฮอร์โมน 2 กลุ่มในผู้ป่วย คือ ยากลุ่มยับยั้ง aromatase ได้แก่ anastrozole และ fulvestrant พบว่ามีผลดีกว่าการให้ anastrozole เพียงชนิดเดียวแต่การศึกษานี้ทำในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านฮอร์โมนมาก่อน⁽¹¹¹⁾ และมีผลที่แตกต่างจากอีกการศึกษาหนึ่ง คือ FACT (fulvestrant and anastrozole in combination trial) ซึ่งพบว่าการให้ anastrozole และ fulvestrant ร่วมกันไม่มีความแตกต่างจากการให้ anastrozole เพียงชนิดเดียว⁽¹¹²⁾ ดังนั้นการให้ยาต้านฮอร์โมน 2 กลุ่มในผู้ป่วยที่ดื้อยาอาจไม่ช่วยในการรักษามากนัก และอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการจากการขาดเอสโตรเจนมากขึ้น รวมทั้งยาในกลุ่มต้านฮอร์โมนสำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดมีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนมีค่อนข้างจำกัดเพียงแค่ 3 กลุ่มและมียาเพียงไม่กี่ชนิด ดังนั้นเมื่อเกิดการดื้อยาต้านฮอร์โมนเหล่านี้จึงต้องอาจใช้ยาตัวใหม่มารักษาเพื่อป้องกันไม่ให้

เกิดการกลับเป็นซ้ำและการลุกลามของมะเร็งซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ในที่สุด

mTOR เป็น downstream signaling molecule ของ PI3K/AKT ซึ่งเกี่ยวข้องกับการดื้อยาต้านฮอร์โมน everolimus มีฤทธิ์เป็น mTOR inhibitor ได้นำมาศึกษาทางคลินิก phase 3 (breast cancer trials of oral everolimus) โดย Baselga และคณะ ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามวัยหลังหมดประจำเดือนที่มีมะเร็งกลับเป็นซ้ำขณะกำลังรักษาด้วย nonsteroidal aromatase inhibitor จำนวน 724 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ everolimus และ exemastane กับกลุ่มที่ได้ exemastane อย่างเดียว พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา 2 ตัว มี progression-free survival ที่ดีกว่าการได้ยาตัวเดียว⁽¹¹³⁾ (ตารางที่ 3) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางคลินิก phase 2 (TAMRAD: tamoxifen and RAD001) โดย Bachelot และคณะ ในผู้ป่วยจำนวน 111 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ everolimus และ tamoxifen กับกลุ่มที่ได้ tamoxifen อย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่ได้ everolimus ด้วยมีการ

ดำเนินโรคที่ดีขึ้น (ตารางที่ 3) และจากการศึกษาเบื้องต้นอัตราการเสียชีวิตลดลงร้อยละ 55 ในกลุ่มที่ได้รับ everolimus กลุ่มที่ได้ประโยชน์มากที่สุดเป็นกลุ่มที่ดื้อต่อยาภายหลัง (acquired resistance) มากกว่ากลุ่มที่ดื้อยาตั้งแต่เริ่มรักษา⁽¹¹⁴⁾ แต่อย่างไรก็ดีปัญหาการดื้อต่อ mTOR inhibitor ก็เกิดขึ้นได้จากการเกิด feedback activation ของ PI3K/Akt โดย S6K และการ activation ของ ERK, PIM และ PDK1 รวมถึงการเพิ่มขึ้นของ anti-apoptotic protein เช่น bcl-2^(115,116) ซึ่งอาจจะใช้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม PI3K/Akt, EGFR หรือ mTORC2 inhibitor ร่วมไปด้วย ซึ่งขณะนี้กำลังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิก⁽¹¹⁷⁾

เนื่องจากสาเหตุหนึ่งของการดื้อยา คือ การสูญเสียการแสดงออกของยีน *ESR1* โดยกระบวนการ DNA methylation บริเวณ promoter ด้วยเอนไซม์ HDAC จึงมีการศึกษาที่ใช้ HDAC inhibitor มาทำการทดลองทางคลินิก clinical trial phase II ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมชนิดที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนในระยะที่มีการลุกลามและเคยได้รับยาด้านฮอร์โมน พบว่าให้ผลการรักษาที่ดี สามารถช่วย

ทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาด้านฮอร์โมนได้ดีขึ้น (ตารางที่ 3) แต่ยังคงต้องรอผลสรุปจากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น ซึ่ง HDAC มีกลไกการออกฤทธิ์ที่ค่อนข้างซับซ้อน โดยพบว่าสามารถลดการแสดงออกของ EGFR ยับยั้ง CDK และทำให้เกิดการแสดงออกของ p21 ซึ่งเป็น negative regulator ในวัฏจักรเซลล์ได้อีกด้วย^(118,119)

ในวัฏจักรเซลล์การกระตุ้น CDK4 และ 6 จะทำให้เกิดการ phosphorylation ของ Rb ซึ่งจะทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวอย่างไม่สิ้นสุด จึงได้มีการศึกษาทางคลินิกใช้ palbociclib ซึ่งเป็น inhibitor ที่มีความจำเพาะต่อ CDK4-CDK6 kinase โดยให้ร่วมกับยาในกลุ่มยับยั้งเอนไซม์ aromatase คือ letrozole สามารถช่วยเพิ่มระยะเวลาปลอดโรคในผู้ป่วยได้ แต่อย่างไรก็ดีการศึกษาที่มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งยังไม่ดื้อต่อยาด้านฮอร์โมนดังนั้นผลของยาอาจเป็นการทำให้เกิดการดื้อยาซ้ำลงมากกว่าการช่วยแก้ไขการดื้อยา^(120,121) โดยการใช้ยาร่วมกัน คือ palbociclib และ letrozole ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในประเทศสหรัฐอเมริกาแล้ว⁽⁷⁰⁾

เซลล์มะเร็งที่ดื้อยาจะสามารถต่อต้านการเกิด

ตารางที่ 3. การศึกษาทางคลินิกของยาที่ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อยาด้านฮอร์โมน^(9,70,85,113,114,118,120)

กลไกการดื้อยา	การศึกษาทางคลินิก (Phase)	ยา	ยาด้านฮอร์โมน	ผลการศึกษา progression free survival (เดือน) การใช้ยาร่วมและยาด้านฮอร์โมนอย่างเดียว
mTOR	III	Everolimus	Exemestane	10.6 และ 4.1
mTOR	II	Everolimus	Tamoxifen	8.6 และ 4.5
HDAC	II	Entinostat	Exemestane	4.3 และ 2.3
CDK4,CDK6	II	Palbociclib	Letrozole	20.2 และ 10.2
Proteasome	II	Bortezomib	Fulvestrant	ในระยะเวลา 12 เดือน ยังไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

apoptosis ได้ โดยถ้าสามารถยับยั้ง NF-κB จะช่วยให้เซลล์มะเร็งเกิด apoptosis inhibitor ของ proteasome สามารถยับยั้งการทำงานของ NF-κB จึงได้มีการพัฒนา bortezomib มาใช้ร่วมกับ fulvestrant ในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยากุ่มยับยั้งเอนไซม์ aromatase ซึ่งอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิก phase 2^(70,85)

การรักษา มะเร็งเต้านมที่ดื้อยาฮอร์โมนเริ่มพัฒนาในด้าน immunotherapy มากขึ้น เนื่องจากพบว่า มีรายงานการพบ dendritic cell ในก้อนมะเร็งซึ่งสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่แย่งในผู้ป่วยที่ได้รับยายับยั้ง aromatase⁽⁹³⁾ ดังนั้นจึงมีการพัฒนาวัคซีนที่มีเป้าหมายต่อ carbohydrate antigen, immune check point modulator เช่น antagonizing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) และ programmed cell death protein 1 (PD1)⁽¹²²⁾

จากการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งมีการนำเอา hexamethylene bisacetamide (HMBA) ซึ่งอยู่ใน clinical trial phase 1 และ 2 ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรค acute myeloid leukemia และ myelodysplastic syndrome แต่เนื่องจากขนาดยาที่ใช้ในการรักษาทำให้เกิดผลข้างเคียง คือ เกร็ดเลือดขาวต่ำ จึงได้มีความพยายามนำเอายามาพัฒนาต่อเนื่อง โดยพบว่า HMBA สามารถเพิ่ม hexamethylene bisacetamide-inducible protein 1 (HEXIM1) ได้ในเซลล์มะเร็งเต้านมซึ่งพบว่า HEXIM1 ทำหน้าที่เป็น ER corepressor สามารถยับยั้งกระบวนการ transcription ของยีนที่เป็นเป้าหมายของตัวรับเอสโตรเจนและสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมได้⁽¹²³⁾ การศึกษาต่อมาของ Ketchart และคณะ ได้รายงานเพิ่มเติมว่า การรักษาด้วย tamoxifen ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของการ

recruitment ของ HEXIM1 ไปยังบริเวณ promoter ของยีนที่เกี่ยวข้องกับตัวรับเอสโตรเจน และฤทธิ์ของ tamoxifen จะลดลงเมื่อมีการแสดงออกของ HEXIM1 ลดลงในเซลล์มะเร็งเต้านม นอกจากนี้ยังพบความเกี่ยวข้องกันของระดับการแสดงออกของ HEXIM1 ที่ลดลงกับการเพิ่มขึ้นของการกลับเป็นมะเร็งซ้ำในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tamoxifen จากการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงบทบาทที่สำคัญของ HEXIM1 ต่อการตอบสนองการรักษาด้วย tamoxifen⁽¹²⁴⁾

การศึกษาเพิ่มเติมต่อมาของ Ketchart และคณะ พบว่ามีการแสดงออกของโปรตีน HEXIM1 ในต่อมน้ำเหลืองน้อยกว่าในก้อนมะเร็งเต้านมของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามและเมื่อเพิ่มการแสดงออกของ HEXIM1 ในก้อนมะเร็งสามารถลดขนาดของก้อนมะเร็งเต้านม การสร้างหลอดเลือดใหม่และการลุกลามของมะเร็งไปยังปอดในหนูทดลองสายพันธุ์ PyMT ซึ่งเป็น transgenic mouse model ที่ใช้ในการศึกษามะเร็งเต้านมที่เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป โดยใช้ hexamethylene bisacetamide (HMBA) ในการเพิ่ม HEXIM1 แต่เนื่องจากผลข้างเคียงทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำดังที่ได้กล่าวไป คณะผู้วิจัยจึงได้ทดลองใช้ biodegradable polymer ในการนำส่งยา โดยเมื่อฉีดยาเข้าไปที่ก้อนมะเร็งเต้านมของหนู HMBA จะถูกห่อหุ้มด้วย polymer ซึ่งจะค่อยๆสลายไปทำให้ HMBA ถูกปล่อยออกมาในบริเวณก้อนมะเร็งเท่านั้น เพื่อช่วยลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากการให้ HMBA ทางหลอดเลือด เมื่อทำการตรวจระดับเกร็ดเลือดก็พบว่าหนูที่ให้ HMBA ที่ใช้ polymer เป็นตัวควบคุมการปล่อยยามีระดับเกร็ดเลือดปกติ ผลการยับยั้งการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังปอดในหนูโดยการเพิ่ม HEXIM1 ในก้อนมะเร็งให้ผลดีเป็น

อย่างมาก จึงได้มีการศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ HEXIM1 เพิ่มเติม พบว่าจากการคัดกรองโปรตีนที่มี interaction โดยวิธี yeast-two-hybridization พบว่า HEXIM1 มีการ interact กับ 67 kDa laminin receptor (67 LR) ซึ่งมีบทบาทในการเคลื่อนที่และลูกกลมของเซลล์มะเร็ง จากการทำให้เกิดการสลายของ extracellular matrix หลังจากการจับกับ laminin โดย HEXIM1 มีผลยับยั้ง membrane localization ของ 67LR ซึ่งส่งผลให้เกิดการยับยั้งการลูกกลมของเซลล์มะเร็งเต้านมได้⁽¹²⁵⁾ จากการศึกษาพบว่า HEXIM1 สามารถยับยั้งมะเร็งเต้านมได้ในหลายกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาของมะเร็งทั้งการเจริญเติบโต การสร้างหลอดเลือดใหม่ รวมทั้งช่วยลดการลูกกลมได้อย่างชัดเจนซึ่งน่าจะมีประสิทธิภาพในการรักษามะเร็งเต้านมที่ดื้อยาและอยู่ในระยะลูกกลมได้

เพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการพยายามนำเอายา HMBA เพื่อมาใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมอย่างปลอดภัย จากการศึกษาต่อมาของ Ketchart และคณะ ได้ปรับเปลี่ยนโครงสร้างของ HMBA จนได้อนุพันธ์ของ HMBA ชนิด 4a1 (unsymmetrical HMBA derivative) ซึ่งพบว่ามีฤทธิ์ในการเพิ่มการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนและชนิดที่ไม่มีได้ในระดับไมโครโมลาร์ซึ่งน้อยลงจากความเข้มข้นของ HMBA ที่ต้องใช้ในระดับมิลลิโมลาร์ แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของอนุพันธ์นี้ในการนำมาใช้กับมะเร็งเต้านมได้หลายชนิดและใช้ในขนาดต่ำกว่า HMBA นอกจากนี้ยังพบว่าผลของอนุพันธ์ทำให้เกิด cell differentiation คือ มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็งต้นกำเนิดไปเป็นเซลล์เต้านม โดยวิเคราะห์จาก lipid droplet ที่เกิดเพิ่มมากขึ้นหลังการให้ยา นอกจากนี้ยังพบว่า HMBA ชนิด 4a1 ยังมีผลต่อการ

แสดงออกของ p21, p27 และ p53 ซึ่งเป็น mediator ที่ช่วยในกระบวนการ differentiation และลดการแสดงออกของ Nanog ซึ่งเป็น pluripotency gene ใน stem cell ได้อีกด้วย ซึ่งฤทธิ์ที่ทำให้เกิด cell differentiation นี้จะทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่ากลุ่มยาที่ออกฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic agent) และเนื่องจากมีผลต่อเซลล์มะเร็งต้นกำเนิด ซึ่งเป็นกลไกหนึ่งของการดื้อยา สารอนุพันธ์ชนิดนี้จึงเป็นสารที่น่าสนใจในการนำมาพัฒนาต่อไป⁽¹²⁶⁾

การศึกษาสารสกัดจากพืชในการรักษามะเร็งที่ดื้อต่อยาต้านฮอร์โมน

การศึกษาเพื่อพัฒนาหรือสารสำคัญจากพืชเพื่อมาใช้รักษาเซลล์มะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อ tamoxifen หรือยาด้านฮอร์โมนยังมีไม่มากนัก มีรายงานการใช้ curcumin ในการกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งชนิดนี้ได้สำเร็จในเซลล์⁽¹²⁷⁾ จากการศึกษาพบว่าการกระตุ้น CXCR4 ยังเป็น pathway ที่สำคัญในการรักษาจำนวนประชากรของ breast cancer stem cells ในเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อ tamoxifen (TAMR cells) โดยผ่านทาง AhR signaling ซึ่ง breast cancer stem cell เป็นปัจจัยหนึ่งซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการดื้อยาของเซลล์มะเร็งเนื่องจาก tamoxifen ไม่สามารถทำลายเซลล์นี้ได้⁽¹²⁸⁾ CXCR4 pathway เป็นกระบวนการที่สำคัญต่อการทำให้เซลล์มะเร็งมีคุณสมบัติในการลูกกลมและแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้เซลล์มะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจนยังสามารถผลิต CXCL12 ซึ่งเป็น ligand ของ CXCR4 เมื่อเกิดการจับกันระหว่าง CXCL12 และ CXCR4 เป็นแบบ estrogen dependent manner ทำให้มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังบริเวณอื่น⁽¹²⁸⁻¹³⁰⁾ ดังนั้น CXCR4 จึงอาจเป็นเป้าหมาย

ใหม่ที่สำคัญในการนำมาพัฒนาสำหรับใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ดื้อยาหรือมีการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่น

Plumbagin จัดเป็นสารในกลุ่ม naphthoquinones เป็นสารสำคัญจากพืช *Plumbagin indica* หรือเจตมูลเพลิง ซึ่งเป็นพืชในกลุ่ม Plumbaginaceae มีฤทธิ์ในการลดการแสดงออกของ chemokine receptor CXCR4 ซึ่งเป็นหนึ่งใน factor ที่สำคัญในการลุกลามของเซลล์มะเร็ง ในเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร (AGS cell line) มะเร็งเต้านมชนิดที่ไม่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน (MDA-MB-231 cell line) ทำให้ลดการกระจายตัวของมะเร็งลงได้ โดย plumbagin ไปลดกระบวนการสร้าง CXCR4 ในระดับ mRNA โดยไปยับยั้งการจับของ NF- κ B ซึ่งเป็น transcription factor ที่สำคัญในการสร้าง CXCR4 ไม่ให้สามารถไปจับกับ promoter region ของยีน *cxc4* ได้ จึงไปลดการลุกลามของเซลล์มะเร็งทั้งสองชนิดได้⁽¹³⁰⁾ นอกจากนี้ plumbagin มีฤทธิ์ในการกระตุ้นให้เกิด apoptosis ในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก (PC-3, LNCaP, C4-2 cell lines) เซลล์มะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของ HER-2 (SKBR3, BT474 cell lines) และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (HT-29 cell line)⁽¹³¹⁻¹³³⁾ มีการศึกษาเพิ่มเติมในฤทธิ์ด้านความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเต้านมที่มีการแสดงออกของตัวรับเอสโตรเจน (MCF-7 cell line) โดยการยับยั้ง PI-5 kinase ที่มีผลต่อการสร้าง reactive oxygen species⁽¹³⁴⁾ และ plumbagin ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งตับอ่อนทั้งในการศึกษาระดับเซลล์และสัตว์ทดลอง โดยการยับยั้ง EGFR, STAT 3 และ NF- κ B signaling pathway และยังมีการศึกษาถึงฤทธิ์ของ plumbagin ในการยับยั้งการเจริญเติบโตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของมะเร็งลำไส้ใหญ่และต่อม

ลูกหมากใน xenograft mouse model รวมถึงฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดของ tumor โดยยับยั้งกระบวนการ migration และ tube formation ของ human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) โดยยับยั้ง Ras signaling pathway ที่เกิดจากการกระตุ้น Vascular endothelial growth receptor (VEGFR-2)⁽¹³⁵⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานฤทธิ์ของ plumbagin ในการยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเซลล์มะเร็งจาก epithelial cell เป็น mesenchymal cell หรือที่เรียกว่ากระบวนการ epithelial-mesenchymal transition (EMT) ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญที่ทำให้เกิดการลุกลามของเซลล์มะเร็งชนิด squamous cell carcinoma โดยการยับยั้ง erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) ซึ่งมีผลต่อการตอบสนองต่อภาวะ oxidative stress และสามารถยับยั้งลักษณะของเซลล์ต้นกำเนิดในมะเร็งชนิดนี้ได้⁽¹³⁶⁾ ในแง่ของความปลอดภัย plumbagin ไม่มี cytotoxicity ในเซลล์ MCF-10A ซึ่งเป็น cell-line ที่เป็นตัวแทนของ normal breast epithelial cell⁽¹³⁷⁾ และมีการทดสอบฤทธิ์ในหนูพบว่าเมื่อให้ plumbagin ที่ dose 25 มก./กก. เป็นเวลา 4 วันก็ยังไม่พบผลข้างเคียง⁽¹³⁸⁾ ดังนั้น plumbagin จึงเป็นสารที่มีความปลอดภัยและน่าจะมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง รวมทั้งยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งกระบวนการ invasion และ angiogenesis ซึ่งเป็นกระบวนการที่สำคัญของการลุกลามของมะเร็ง จึงน่าจะสามารถนำมาพัฒนาเป็นยาในการรักษา มะเร็งที่มีความรุนแรง เช่น มะเร็งที่ดื้อยาได้

การศึกษาที่ผ่านมายังไม่มีรายงานผลของ plumbagin ในเซลล์มะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อ tamoxifen คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการทดสอบฤทธิ์ของ plumbagin ในเซลล์มะเร็งเต้านมชนิดมีตัวรับเอสโตรเจนและ

เซลล์มะเร็งเต้านมที่ดื้อต่อ tamoxifen ตามผลการทดลองเบื้องต้น โดยคณะผู้วิจัยพบว่า plumbagin มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งเต้านมที่ใช้ศึกษาในระดับไมโครโมลาร์ซึ่งเป็นระดับที่สามารถนำไปพัฒนาเป็นยาต่อได้ นอกจากนี้ยังพบว่า plumbagin สามารถลดระดับ NCOA3 ซึ่งเป็น ER coactivator ที่สำคัญที่มีการแสดงออกเพิ่มมากขึ้นเมื่อมีการดื้อยา และยังพบว่า plumbagin สามารถลดการลุกลามของเซลล์มะเร็งที่ดื้อยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยผ่านทางกรยับยั้ง Snail1 ซึ่ง

เป็น transcription factor ที่สำคัญในกระบวนการ EMT และเป็นตัวการแสดงออกของ E-cadherin ซึ่งเป็น epithelial marker ที่สำคัญ⁽¹³⁹⁾ การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่พบว่า plumbagin สามารถยับยั้ง EMT ในมะเร็งเต้านมได้ และสอดคล้องกับการศึกษาของ Wang และคณะ ที่พบว่ายีน *ncoa3* ควบคุมการแสดงออกของ Snail1⁽¹⁴⁰⁾ คณะผู้วิจัยจึงจะศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์เพิ่มเติมเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษา plumbagin ในสัตว์ทดลองเพื่อพัฒนาเป็นยาต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.
2. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:270-82.
3. Cleator SJ, Ahamed E, Coombes RC, Palmieri C. A 2009 update on the treatment of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009;9 Suppl 1:S6-S17.
4. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451-67.
5. Abrams JS. Tamoxifen: five versus ten years--is the end in sight? *J Natl Cancer Inst* 2001;93:662-4.
6. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-90.
7. Miller WR, Larionov AA. Understanding the mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Breast Cancer Res* 2012;14:201.
8. Lymperatou D, Giannopoulou E, Koutras AK, Kalofonos HP. The exposure of breast cancer cells to fulvestrant and tamoxifen modulates cell migration differently. *BioMed research international* 2013;2013:147514.
9. Paplomata E, O'Regan R. New and emerging treatments for estrogen receptor-positive breast cancer: focus on everolimus. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:27-36.
10. Dickson C, Creer A, Fantl V. Mammary gland oncogenes as indicators of pathways important in mammary gland development. *Oncogene* 2000;19:1097-101.
11. Wiseman BS, Werb Z. Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science* 2002;296:1046-9.
12. Cazzaniga M, Bonanni B. Breast cancer chemoprevention: old and new approaches. *J Biomed Biotechnol*

- 2012;2012:985620.
13. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application? *J Clin Oncol* 2005;23:7350-60.
 14. Sioshansi S, Huber KE, Wazer DE. The implications of breast cancer molecular phenotype for radiation oncology. *Frontiers in oncology* 2011;1:12.
 15. Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2003;9:1980-9.
 16. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346:340-52.
 17. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annual review of medicine* 2011;62:233-47.
 18. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006;116:561-70.
 19. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006;295:2492-502.
 20. Rugo HS. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2008;19:16-27.
 21. Lewis JS, Jordan VC. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): mechanisms of anticarcinogenesis and drug resistance. *Mutat Res* 2005;591:247-63.
 22. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2431-42.
 23. Ring A, Dowsett M. Mechanisms of tamoxifen resistance. *Endocr Relat Cancer* 2004;11:643-58.
 24. Adamo V, Iorfida M, Montalto E, et al. Overview and new strategies in metastatic breast cancer (MBC) for treatment of tamoxifen-resistant patients. *Ann Oncol* 2007;18 Suppl 6:vi53-7.
 25. Droog M, Beelen K, Linn S, Zwart W. Tamoxifen resistance: from bench to bedside. *Eur J Pharmacol* 2013;717:47-57.
 26. Harper-Wynne CL, Sacks NP, Shenton K, et al. Comparison of the systemic and intratumoral effects of tamoxifen and the aromatase inhibitor vorozole in postmenopausal patients with primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1026-35.
 27. Higgins MJ, Stearns V. Understanding resistance to tamoxifen in hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Chem* 2009;55:1453-5.
 28. Shanle EK, Xu W. Selectively targeting estrogen receptors for cancer treatment. *Advanced drug delivery reviews* 2010;62:1265-76.
 29. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-10.
 30. Swerdlow AJ, Jones ME, British Tamoxifen Second Cancer Study G. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97:375-84.
 31. Jordan VC. New insights into the metabolism of tamoxifen and its role in the treatment and prevention of breast cancer. *Steroids* 2007;72:829-42.
 32. Johnston SR, Dowsett M. Aromatase inhibitors for breast cancer: lessons from the laboratory. *Nature reviews Cancer* 2003;3:821-31.

33. Normanno N, Di Maio M, De Maio E, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:721-47.
34. Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer* 2004;90 Suppl 1:S2-6.
35. Abdulkareem IH, Zurmi IB. Review of hormonal treatment of breast cancer. *Nigerian journal of clinical practice* 2012;15:9-14.
36. Zhang X, Diaz MR, Yee D. Fulvestrant regulates epidermal growth factor (EGF) family ligands to activate EGF receptor (EGFR) signaling in breast cancer cells. *Breast cancer research and treatment* 2013;139:351-60.
37. Cook KL, Shajahan AN, Clarke R. Autophagy and endocrine resistance in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:1283-94.
38. Zhao H, Lo YH, Yu L, Wang SC. Overcoming resistance to fulvestrant (ICI182,780) by downregulating the c-ABL proto-oncogene in breast cancer. *Mol Carcinog* 2011;50:383-9.
39. Campos SM. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. *Oncologist* 2004;9:126-36.
40. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol* 2002;20:3317-27.
41. Jang S, Chae YK, Haddad T, Majhail NS. Conflict of interest in economic analyses of aromatase inhibitors in breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*;121:273-9.
42. Brodie A, Sabnis G. Adaptive changes result in activation of alternate signaling pathways and acquisition of resistance to aromatase inhibitors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2011;17:4208-13.
43. Shi XP, Miao S, Wu Y, et al. Resveratrol sensitizes tamoxifen in antiestrogen-resistant breast cancer cells with epithelial-mesenchymal transition features. *International journal of molecular sciences* 2013;14:15655-68.
44. van Agthoven T, Sieuwerts AM, Meijer-van Gelder ME, et al. Relevance of breast cancer antiestrogen resistance genes in human breast cancer progression and tamoxifen resistance. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:542-9.
45. Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor-alpha mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:1757-67.
46. Toy W, Shen Y, Won H, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet* 2013;45:1439-45.
47. Segal CV, Dowsett M. Estrogen receptor mutations in breast cancer--new focus on an old target. *Clin Cancer Res* 2014;20:1724-6.
48. Hurvitz SA, Pietras RJ. Rational management of endocrine resistance in breast cancer: a comprehensive review of estrogen receptor biology, treatment options, and future directions. *Cancer* 2008;113:2385-97.
49. Scott DJ, Parkes AT, Ponchel F, Cummings M, Poola I, Speirs V. Changes in expression of steroid receptors, their downstream target genes and their associated co-regulators during the sequential acquisition of tamoxifen resistance in vitro. *Int J Oncol* 2007;31:557-65.
50. Anzick SL, Kononen J, Walker RL, et al. AIB1, a steroid receptor coactivator amplified in breast and ovarian cancer. *Science* 1997;277:965-8.
51. Lahusen T, Henke RT, Kagan BL, Wellstein A, Riegel AT. The role and regulation of the nuclear receptor

- co-activator AIB1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:225-37.
52. Girault I, Lerebours F, Amarir S, et al. Expression analysis of estrogen receptor alpha coregulators in breast carcinoma: evidence that NCOR1 expression is predictive of the response to tamoxifen. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2003;9:1259-66.
 53. Han WD, Zhao YL, Meng YG, et al. Estrogenically regulated LRP16 interacts with estrogen receptor alpha and enhances the receptor's transcriptional activity. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:741-53.
 54. Mohseni M, Cidado J, Croessmann S, et al. MACROD2 overexpression mediates estrogen independent growth and tamoxifen resistance in breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*;111:17606-11.
 55. Garcia-Becerra R, Santos N, Diaz L, Camacho J. Mechanisms of Resistance to Endocrine Therapy in Breast Cancer: Focus on Signaling Pathways, miRNAs and Genetically Based Resistance. *International journal of molecular sciences* 2012;14:108-45.
 56. Gutierrez MC, Detre S, Johnston S, et al. Molecular changes in tamoxifen-resistant breast cancer: relationship between estrogen receptor, HER-2, and p38 mitogen-activated protein kinase. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:2469-76.
 57. De Marchi T, Foekens JA, Umar A, Martens JW. Endocrine therapy resistance in estrogen receptor (ER)-positive breast cancer. *Drug Discov Today* 2016;21:1181-8.
 58. Rosen JM, Jordan CT. The increasing complexity of the cancer stem cell paradigm. *Science* 2009;324:1670-3.
 59. O'Brien CS, Howell SJ, Farnie G, Clarke RB. Resistance to endocrine therapy: are breast cancer stem cells the culprits? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2009;14:45-54.
 60. Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Iovino F, et al. Breast cancer cell lines contain functional cancer stem cells with metastatic capacity and a distinct molecular signature. *Cancer Res* 2009;69:1302-13.
 61. Hwang-Verslues WW, Kuo WH, Chang PH, et al. Multiple lineages of human breast cancer stem/progenitor cells identified by profiling with stem cell markers. *PLoS One* 2009;4:e8377.
 62. Naujokat C, Steinhart R. Salinomycin as a drug for targeting human cancer stem cells. *Journal of biomedicine & biotechnology* 2012;2012:950658.
 63. Liu H, Zhang HW, Sun XF, et al. Tamoxifen-resistant breast cancer cells possess cancer stem-like cell properties. *Chin Med J (Engl)* 2013;126:3030-4.
 64. Gillett C, Fantl V, Smith R, et al. Amplification and overexpression of cyclin D1 in breast cancer detected by immunohistochemical staining. *Cancer research* 1994;54:1812-7.
 65. Zwijnen RM, Wientjens E, Klompaker R, van der Sman J, Bernards R, Michalides RJ. CDK-independent activation of estrogen receptor by cyclin D1. *Cell* 1997;88:405-15.
 66. Mukherjee S, Conrad SE. c-Myc suppresses p21WAF1/CIP1 expression during estrogen signaling and antiestrogen resistance in human breast cancer cells. *The Journal of biological chemistry* 2005;280:17617-25.
 67. Piva M, Domenici G, Iriondo O, et al. Sox2 promotes tamoxifen resistance in breast cancer cells. *EMBO Mol Med* 2014;6:66-79.
 68. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-84.
 69. Ellis M. Overcoming endocrine therapy resistance by signal transduction inhibition. *Oncologist* 2004;9 Suppl 3:20-6.
 70. Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer* 2015;15:261-75.

71. Ellis MJ, Ding L, Shen D, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature* 2012;486:353-60.
72. Albertson DG. ESR1 amplification in breast cancer: controversy resolved? *J Pathol* 2012;227:1-3.
73. Tomita S, Zhang Z, Nakano M, et al. Estrogen receptor alpha gene ESR1 amplification may predict endocrine therapy responsiveness in breast cancer patients. *Cancer Sci* 2009;100:1012-7.
74. Vincent-Salomon A, Raynal V, Lucchesi C, Gruel N, Delattre O. ESR1 gene amplification in breast cancer: a common phenomenon? *Nat Genet* 2008;40:809; author reply 10-2.
75. Yan L, Yang X, Davidson NE. Role of DNA methylation and histone acetylation in steroid receptor expression in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001;6:183-92.
76. Creighton CJ, Hilger AM, Murthy S, Rae JM, Chinnaiyan AM, El-Ashry D. Activation of mitogen-activated protein kinase in estrogen receptor alpha-positive breast cancer cells in vitro induces an in vivo molecular phenotype of estrogen receptor alpha-negative human breast tumors. *Cancer Res* 2006;66:3903-11.
77. Lopez-Tarruella S, Schiff R. The dynamics of estrogen receptor status in breast cancer: re-shaping the paradigm. *Clin Cancer Res* 2007;13:6921-5.
78. Bayliss J, Hilger A, Vishnu P, Diehl K, El-Ashry D. Reversal of the estrogen receptor negative phenotype in breast cancer and restoration of antiestrogen response. *Clin Cancer Res* 2007;13:7029-36.
79. Osborne CK, Bardou V, Hopp TA, et al. Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:353-61.
80. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61-70.
81. Thangavel C, Dean JL, Ertel A, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:333-45.
82. Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2009;18:17.
83. Shangary S, Wang S. Targeting the MDM2-p53 interaction for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:5318-24.
84. Crawford AC, Riggins RB, Shajahan AN, Zwart A, Clarke R. Co-inhibition of BCL-W and BCL2 restores anti-estrogen sensitivity through BECN1 and promotes an autophagy-associated necrosis. *PLoS One* 2010;5:e8604.
85. Wan X, Harkavy B, Shen N, Grohar P, Helman LJ. Rapamycin induces feedback activation of Akt signaling through an IGF-1R-dependent mechanism. *Oncogene* 2007;26:1932-40.
86. Signore M, Ricci-Vitiani L, De Maria R. Targeting apoptosis pathways in cancer stem cells. *Cancer Lett* 2013;332:374-82.
87. Wiezorek J, Holland P, Graves J. Death receptor agonists as a targeted therapy for cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:1701-8.
88. Okuhira K, Demizu Y, Hattori T, et al. Development of hybrid small molecules that induce degradation of estrogen receptor-alpha and necrotic cell death in breast cancer cells. *Cancer Sci* 2013;104:1492-8.
89. Stanculescu A, Bembinster LA, Borgen K, Bergamaschi A, Wiley E, Frasor J. Estrogen promotes breast cancer cell survival in an inhibitor of apoptosis (IAP)-dependent manner. *Horm Cancer* 2010;1:127-35.
90. Hiscox S, Jordan NJ, Jiang W, et al. Chronic exposure to fulvestrant promotes overexpression of the c-Met receptor in breast cancer cells: implications for tumour-stroma interactions. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:1085-99.
91. Dittmer J, Leyh B. The impact of tumor stroma on drug response in breast cancer. *Semin Cancer Biol* 2014;

- 31:3-15.
92. Rhodes LV, Antoon JW, Muir SE, Elliott S, Beckman BS, Burow ME. Effects of human mesenchymal stem cells on ER-positive human breast carcinoma cells mediated through ER-SDF-1/CXCR4 crosstalk. *Mol Cancer* 2010;9:295.
 93. Treilleux I, Blay JY, Bendriss-Vermare N, et al. Dendritic cell infiltration and prognosis of early stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:7466-74.
 94. Bacac M, Stamenkovic I. Metastatic cancer cell. *Annu Rev Pathol* 2008;3:221-47.
 95. Friedl P, Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell* 2011;147:992-1009.
 96. Mukherjee D, Zhao J. The Role of chemokine receptor CXCR4 in breast cancer metastasis. *Am J Cancer Res* 2013;3:46-57.
 97. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:131-42.
 98. Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci Signal*;7:re8.
 99. Acloque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest* 2009;119:1438-49.
 100. Choi JY, Jang YS, Min SY, Song JY. Overexpression of MMP-9 and HIF-1alpha in Breast Cancer Cells under Hypoxic Conditions. *Journal of breast cancer* 2011;14:88-95.
 101. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q) SARs. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2007;15:2223-68.
 102. Roomi MW, Monterrey JC, Kalinovsky T, Rath M, Niedzwiecki A. Patterns of MMP-2 and MMP-9 expression in human cancer cell lines. *Oncology reports* 2009;21:1323-33.
 103. Farina AR, Mackay AR. Gelatinase B/MMP-9 in Tumour Pathogenesis and Progression. *Cancers* 2014;6:240-96.
 104. Wu QW, Yang QM, Huang YF, et al. Expression and clinical significance of matrix metalloproteinase-9 in lymphatic invasiveness and metastasis of breast cancer. *PloS one* 2014;9:e97804.
 105. Bauvois B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: outside-in signaling and relationship to tumor progression. *Biochimica et biophysica acta* 2012;1825:29-36.
 106. Rybakowski JK. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9)-A Mediating Enzyme in Cardiovascular Disease, Cancer, and Neuropsychiatric Disorders. *Cardiovascular psychiatry and neurology* 2009;2009:904836.
 107. Wu ZS, Wu Q, Yang JH, et al. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2008;122:2050-6.
 108. Busillo JM, Benovic JL. Regulation of CXCR4 signaling. *Biochim Biophys Acta* 2007;1768:952-63.
 109. Mao J, Fan S, Ma W, et al. Roles of Wnt/beta-catenin signaling in the gastric cancer stem cells proliferation and salinomycin treatment. *Cell Death Dis* 2014;5:e1039.
 110. Ellis MJ, Gao F, Dehdashti F, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA* 2009;302:774-80.
 111. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:435-44.
 112. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, et al. FACT: an open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1919-25.
 113. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced

- breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
114. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol* 2012;30:2718-24.
115. Carew JS, Kelly KR, Nawrocki ST. Mechanisms of mTOR inhibitor resistance in cancer therapy. *Target Oncol* 2011;6:17-27.
116. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res* 2006;66:1500-8.
117. Margariti N, Fox SB, Bottini A, Generali D. "Overcoming breast cancer drug resistance with mTOR inhibitors". Could it be a myth or a real possibility in the short-term future? *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:599-606.
118. Munster PN, Thurn KT, Thomas S, et al. A phase II study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat combined with tamoxifen for the treatment of patients with hormone therapy-resistant breast cancer. *Br J Cancer* 2011;104:1828-35.
119. Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Clin Oncol* 2013;31:2128-35.
120. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;16:25-35.
121. Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 2009;11:R77.
122. Emens LA. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:1597-611.
123. Wittmann BM, Wang N, Montano MM. Identification of a novel inhibitor of breast cell growth that is down-regulated by estrogens and decreased in breast tumors. *Cancer Res* 2003;63:5151-8.
124. Ketchart W, Ogba N, Kresak A, Albert JM, Pink JJ, Montano MM. HEXIM1 is a critical determinant of the response to tamoxifen. *Oncogene* 2011;30:3563-9.
125. Ketchart W, Smith KM, Krupka T, et al. Inhibition of metastasis by HEXIM1 through effects on cell invasion and angiogenesis. *Oncogene* 2013;32:3829-39.
126. Ketchart W, Yeh IJ, Zhou H, et al. Induction of HEXIM1 activities by HMBA derivative 4a1: Functional consequences and mechanism. *Cancer Lett* 2016;379:60-9.
127. Jiang M, Huang O, Zhang X, et al. Curcumin induces cell death and restores tamoxifen sensitivity in the antiestrogen-resistant breast cancer cell lines MCF-7/LCC2 and MCF-7/LCC9. *Molecules* 2013;18:701-20.
128. Dubrovskaya A, Hartung A, Bouchez LC, et al. CXCR4 activation maintains a stem cell population in tamoxifen-resistant breast cancer cells through AhR signalling. *Br J Cancer* 2012;107:43-52.
129. Epstein RJ. The CXCL12-CXCR4 chemotactic pathway as a target of adjuvant breast cancer therapies. *Nat Rev Cancer* 2004;4:901-9.
130. Manu KA, Shanmugam MK, Rajendran P, et al. Plumbagin inhibits invasion and migration of breast and gastric cancer cells by downregulating the expression of chemokine receptor CXCR4. *Mol Cancer* 2011;10:107.

131. Powolny AA, Singh SV. Plumbagin-induced apoptosis in human prostate cancer cells is associated with modulation of cellular redox status and generation of reactive oxygen species. *Pharm Res* 2008;25:2171-80.
132. Chen MB, Zhang Y, Wei MX, et al. Activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) mediates plumbagin-induced apoptosis and growth inhibition in cultured human colon cancer cells. *Cell Signal* 2013;25:1993-2002.
133. Kawiak A, Zawacka-Pankau J, Lojkowska E. Plumbagin induces apoptosis in Her2-overexpressing breast cancer cells through the mitochondrial-mediated pathway. *J Nat Prod* 2012;75:747-51.
134. Lee JH, Yeon JH, Kim H, et al. The natural anticancer agent plumbagin induces potent cytotoxicity in MCF-7 human breast cancer cells by inhibiting a PI-5 kinase for ROS generation. *PLoS One* 2012;7:e45023.
135. Lai L, Liu J, Zhai D, et al. Plumbagin inhibits tumour angiogenesis and tumour growth through the Ras signalling pathway following activation of the VEGF receptor-2. *Br J Pharmacol* 2012;165:1084-96.
136. Pan ST, Qin Y, Zhou ZW, et al. Plumbagin suppresses epithelial to mesenchymal transition and stemness via inhibiting Nrf2-mediated signaling pathway in human tongue squamous cell carcinoma cells. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5511-51.
137. Ahmad A, Banerjee S, Wang Z, Kong D, Sarkar FH. Plumbagin-induced apoptosis of human breast cancer cells is mediated by inactivation of NF-kappaB and Bcl-2. *J Cell Biochem* 2008;105:1461-71.
138. Sumsakul W, Plengsuriyakarn T, Chaijaroenkul W, Viyanant V, Karbwang J, Na-Bangchang K. Antimalarial activity of plumbagin in vitro and in animal models. *BMC Complement Altern Med* 2014;14:15.
139. Sakunrangsit N, Kalpongkul N, Pisitkul T, Ketchart W. Plumbagin enhances tamoxifen sensitivity and inhibits tumor invasion in endocrine resistant breast cancer through EMT regulation. Manuscript submitted for publication 2016.
140. Wang M, Zhao F, Li S, et al. AIB1 cooperates with ERalpha to promote epithelial mesenchymal transition in breast cancer through SNAI1 activation. *PLoS One* 2013;8:e65556.

การรักษาโรคมะเร็งด้วยเซลล์ (immune cell therapy for malignancies)

ปกรณ์ หังสสุต

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

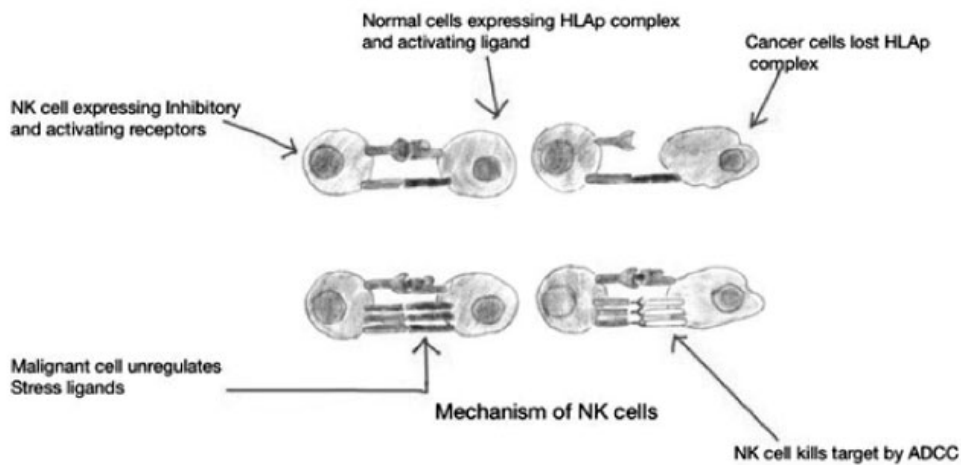
โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของประเทศ การรักษาโรคมะเร็งมีได้หลายวิธีขึ้นอยู่กับชนิดของโรค ระยะของโรค และภาวะร่างกายของผู้ป่วย โดยทั่วไปเป็นการผ่าตัด เคมีบำบัด และการรักษาทางรังสีวิทยา ปัจจุบันมีการรักษาชนิดใหม่ที่สามารถเสริมการรักษาแบบดั้งเดิมได้หลายชนิด อาทิ gene therapy และ cellular therapy ซึ่งทั้งสองวิธีได้รับความสนใจอย่างกว้างขวาง และประสบความสำเร็จจนถึง clinical trials แล้วหลายโครงการด้วยกัน ในบทความนี้จะได้อภิปรายการรักษาโรคมะเร็งด้วยเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันเป็นหลัก เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันหลายชนิดที่สามารถกำจัดเซลล์มะเร็ง เช่น tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), natural killer (NK) cells, cytokine-induced killer (CIK) cells และ T lymphocytes (T cells) เป็นต้น ในบทความนี้จะได้อภิปรายเกี่ยวกับการทดลองรักษาโรคมะเร็งด้วยเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การรักษาโรคมะเร็งที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอปส์ไตน์บาร์ (Epstein-Barr virus, EBV)

NK cell-mediated immunity against tumors

ภูมิคุ้มกันทั้งภูมิคุ้มกันตั้งแต่กำเนิด (innate immunity) และภูมิคุ้มกันที่ได้มาภายหลัง (acquired immunity) มีความสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็ง ตัวอย่างของเซลล์ของ innate immunity ได้แก่ natural killer (NK) cells เป็นต้น เซลล์ชนิดนี้เป็นสมาชิกของกลุ่ม innate lymphoid cells (ILC) ซึ่งเป็นกลุ่มเซลล์ภูมิคุ้มกันตั้งแต่กำเนิดที่เพิ่งถูกค้นพบ^(1,2) NK cells รับรู้ว่าเซลล์มีความเปลี่ยนแปลงไปจากปกติโดยผ่านกลไกได้หลาย

ประการ โดยทั่วไปผ่านสัญญาณจาก killer immunoglobulin-like receptor (KIR) และ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) KIR แบ่งตามหน้าที่การทำงานมี 2 ชนิด ได้แก่ inhibitory KIR (KIRi) และ activating KIR (KIRa) ทั้ง KIRi และ KIRa จะอาศัยการจับกับโมเลกุลบางชนิดบนผิวเซลล์ที่เป็นหมายแล้วทำให้ NK cell ดังกล่าวทำงาน (activating) หรือไม่ทำงาน (Inhibitory) เช่น เมื่อ KIRi ของ NK cells จับกับ human leukocyte antigen class I-peptide complex (HLA-p)⁽³⁾ การทำงานของ NK cells จะถูกยับยั้ง ทำให้เซลล์ปกติไม่ถูกฆ่า เมื่อใดก็ตามที่เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงไป เช่น มีการติดเชื้อไวรัส หรือมีการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งทำให้เกิดการลดลงหรือหายไปของ HLA-p ทำให้ไม่มี inhibitory signal ที่ได้จากการจับ KIRi กับ HLA-p จึงเกิดการกระตุ้นกระบวนการทำลายเซลล์ที่ผิดปกตินั้น (missing-self hypothesis)⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตามในบางกรณีแม้จะมีการจับกันของ HLA-p และ KIRi แต่ก็ยังเกิดการทำลายเซลล์ได้ เนื่องจากเซลล์ที่ผิดปกติมีโมเลกุลบางชนิดบนผิวเซลล์มากกว่าปกติแล้วไปกระตุ้น

activating receptor ของ NK cells ทำให้สัญญาณกระตุ้นเอาชนะสัญญาณยับยั้งได้⁽⁵⁾ ด้วยเหตุผลดังที่กล่าวข้างต้น ประกอบกับหลักฐานที่พบว่าผู้ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมซึ่งทำให้ NK cells มีความผิดปกติไป มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งเพิ่มขึ้น ย้ำความสำคัญว่า NK cells มีความสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง หลักฐานแรกๆที่พบว่า NK cells อาจมีบทบาทในการรักษาโรคมะเร็งได้มาจากการศึกษาโดย Ruggeri และคณะ⁽⁶⁾ ซึ่งพบว่า การปลูกถ่ายไขกระดูกเพื่อรักษาโรค acute myeloid leukemia (AML) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับไขกระดูกจากผู้บริจาคที่มี HLA-C ไม่ตรงกัน (HLA-C mismatch) มีอัตราการกลับเป็นโรครื้อ (relapse) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับไขกระดูกจากผู้บริจาคที่มี HLA-C ตรงกัน คำอธิบายของปรากฏการณ์นี้ได้แก่ NK cell ที่พัฒนาขึ้นมาจากไขกระดูกที่ได้รับการบริจาค (allogeneic NK cells) ไม่ได้รับสัญญาณยับยั้ง (inhibitory signal) จากการจับกันของ KIRi (ของ NK cell) และ HLA-C บน leukemic cells จึงทำให้ NK cells สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ (graft-versus-leukemia) (รูปที่ 1)



รูปที่ 1. รูปแสดงกลไกการทำ cancer cells โดย natural killer cells

ความเข้าใจในชีวิตวิทยาของ NK cells นำไปสู่ความสนใจในการใช้เซลล์ชนิดนี้ในการรักษาผู้ป่วย ทั้งเซลล์ที่เป็น autologous NK cell และ allogeneic NK cells แต่การใช้ allogeneic cells ได้รับความนิยมนกว่า เนื่องจากไม่ต้องติดขัดปัญหาในเรื่อง inhibitory signal จาก autologous tumor cells โดยมีแหล่งที่มาของ NK cell ได้หลายแหล่ง เช่น CD34+ cells จาก cord blood, stem cell หรือ induced pluripotent stem cell (iPSC), NK cell lines และ peripheral blood mononuclear cells (PBMC) เป็นต้น เมื่อได้เซลล์ตั้งต้นมาแล้ว ต้องทำการเลี้ยงเพิ่มจำนวนโดยใช้ cytokines หลายชนิด และส่วนใหญ่แล้วมี feeder cells ร่วมด้วย ใช้เวลาตั้งแต่ 7 วันจนถึง 6 สัปดาห์เพื่อให้ได้เซลล์มีจำนวนตามต้องการโดยขึ้นกับเทคนิคการเลี้ยง NK cells ความบริสุทธิ์ (purity) ของเซลล์ และความสามารถของ NK cells ในการฆ่าเซลล์เป้าหมายก็แตกต่างกันไปในแต่ละกรณีเช่นกัน⁽⁷⁾ ปัจจุบันมี NK cell therapy อยู่ในทดสอบทางคลินิกอยู่หลายการศึกษาทั้งที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือด และมะเร็งที่เป็น solid tumour (ตารางที่ 1)

Tumor-infiltrating lymphocytes (TIL)

TIL เป็นเซลล์ลิมโฟไซต์ที่ได้มาจากเนื้อมะเร็งของผู้ป่วย แล้วผ่านเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์ที่มีปริมาณ interleukin-2 (IL-2) ในปริมาณสูง โดยเบื้องต้นมีสมมติฐานว่าเซลล์เหล่านี้มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งจึงมาแทรกอยู่ในเนื้อมะเร็งเหล่านี้ เมื่อแยกเซลล์เหล่านี้จากหนุ่ทดลองในห้องปฏิบัติการ จึงพบว่า TIL มีฤทธิ์ในการต่อต้านเซลล์มะเร็ง⁽⁸⁾ ส่วนหลักฐานในมนุษย์พบว่า จำนวน TIL ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม⁽⁹⁻¹³⁾ มะเร็งลำไส้ใหญ่^(14,15) มะเร็งปอด⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ และมะเร็งรังไข่⁽²⁰⁾ มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดี ดังนั้นจึงมีผู้สนใจนำ TIL มาเป็น biomarker ของโรคมะเร็ง อาทิเช่น ใช้ในการพยากรณ์โรคมะเร็งเต้านม ปริมาณของ TIL มีความสัมพันธ์กับ recurrence-free survival (RFS) ของโรคมะเร็งเป็นลักษณะเส้นตรงและมีนัยสำคัญทางสถิติโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น triple negative breast cancer (TNBC) ปริมาณ TIL ยังสามารถใช้คาดการณ์ผลการรักษาด้วย cytotoxic chemotherapy และในการประเมิน residual disease อีกด้วย

ตารางที่ 1. ตัวอย่างการทดสอบการรักษาโรคมะเร็งด้วย natural killer (NK) cells ในมนุษย์

Tumour	Interventions	Phase	Date started	Date completed
Hepatocellular Carcinoma	NK cells	1	October 2014	June 2018
Relapsed/Refractory paediatric T cell lymphoblastic leukaemia/lymphoma	Haploidentical NK cells	1/2	July 2013	March 2017
Non-small cell lung cancer	Autologous NK cells	2	March 2016	March 2019
Asymptomatic multiple myeloma	Autologous NK cells	2	April 2013	October 2016
Diffuse large B cell lymphoma	Biocell NK mixture	3	September 2007	September 2014

TIL สามารถถูกแยกจากเนื้อมะเร็งของผู้ป่วย โดยใช้หั่นเป็นชิ้นเล็กๆ ย่อย แล้วเลี้ยงใน tissue culture plate โดยให้ IL-2 1,000-6,000 IU/มล. และขยายเพิ่มจำนวนเซลล์โดยใช้ OKT3 จนได้เซลล์จำนวนมากพอแล้วจึงนำไปให้ผู้ป่วย ก่อนให้เซลล์ผู้ป่วยอาจได้รับยาเคมีบำบัด (preconditioning chemotherapy) ก่อนการให้ TIL เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาด้วยเซลล์ เนื่องจากการให้ IL-2 ปริมาณสูงอาจทำให้เซลล์ที่เพาะเลี้ยงมีการเจริญเป็นเซลล์ระยะสุดท้าย (terminally differentiated cells) ทำให้เกิด activation-induced cell death ได้อย่างรวดเร็ว นักวิทยาศาสตร์บางคนจึงพยายามลดปริมาณ IL-2 ที่ใช้เลี้ยงลงและเพิ่ม cytokine ชนิดอื่นเข้าไปเสริม เช่น IL-15 และ IL-21 เป็นต้น ในขณะนี้ มี TILs ที่อยู่ในการทดสอบทางคลินิกหลายการศึกษาด้วยกัน ตัวอย่างของการทดสอบดังแสดงในตารางที่ 2

การรักษาโรคมะเร็งด้วยเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันที่ได้มาจากภายหลัง

การรักษาโรคมะเร็งโดยอาศัยการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ได้มาจากภายหลัง (acquired immunity) ต่อโรคมะเร็ง สามารถทำได้โดยใช้แอนติบอดีที่จำเพาะต่อแอนติเจน โดยอาจใช้แอนติบอดีดังกล่าวจับกับ tumour antigen บนผิวเซลล์ แล้วมี effector cells อื่นเช่น NK cells มาจับทำให้เกิดการทำลายเซลล์มะเร็ง (ADCC) เป็นต้น ตัวอย่างของแอนติบอดีชนิดนี้ ได้แก่ alemtuzumab ที่ใช้รักษา chronic lymphocytic leukemia (CLL)⁽²¹⁾ alemtuzumab จับกับ CD52 ที่อยู่บน leukemic cells (และ lymphocyte ปกติ) ทำให้เกิดการทำลาย leukemic cells ดังกล่าวโดยอาศัยกระบวนการ ADCC ตามปกติ นอกจากใช้กระบวนการของภูมิคุ้มกันปกติของร่างกายแล้ว แอนติบอดีที่ใช้รักษาโรคมะเร็งยังสามารถติดแอนติบอดี ฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี และ

ตารางที่ 2. ตัวอย่างการทดสอบทางคลินิกในการใช้ tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) รักษาโรคมะเร็ง

Tumour	Interventions	Phase	Date started	Date completed
Nasopharyngeal Ca	TIL + IL-2	1	September 2011	September 2014
Melanoma (stage III/IV)	TIL + low dosage IL-2	2	June 2013	December 2023
Pleural mesothelioma	TIL + IL-2	1/2	June 2015	November 2025
Metastatic melanoma	TIL + IL-2 + pembrolizumab	2	November 2015	September 2021
Renal cell ca, melanoma, hepatocellular Carcinoma	TIL + dendritic cell	2		
NSCLC	Circulating T cells. TIL	2	March 2013	November 2020
Melanoma	TIL + IL-2	3	May 2005	December 2012
Metastatic melanoma	TIL compared to ipilimumab	3	September 2014	September 2020

ยาเพื่อทำลายเซลล์มะเร็งโดยไม่จำเป็นต้องพึ่งการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแต่เพียงอย่างเดียวอีกด้วย เช่น ibrutinib, pembrolizumab, nivolumab ที่ เป็นแอนติบอดีซึ่งสามารถจับกับ CD20 ที่อยู่บนผิว B lymphocyte แอนติบอดีชนิดนี้เมื่อติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี (Yttrium-90) สามารถนำไปรักษาโรค non-hodgkin lymphoma ได้⁽²²⁾ แอนติบอดีที่ใช้ในการรักษาหลายชนิดออกฤทธิ์โดยไม่ได้ชักนำให้การการทำลายเซลล์มะเร็งโดยตรงด้วยตัวของมันเอง แต่ทำให้เกิดการเปิดสวิทช์ของภูมิคุ้มกันที่เคยถูกกดจากกลไกของเซลล์มะเร็งให้กลับมาทำงานได้ตามปกติ (check-point inhibitors) ตัวอย่างของแอนติบอดีชนิดนี้ได้แก่ pembrolizumab ซึ่งจะไปจับกับ receptor ชื่อ PD-1 ที่อยู่บน T lymphocytes ทำให้โมเลกุล PD-L1 บนผิวเซลล์มะเร็งไม่สามารถยับยั้งการทำลายของ T cells ได้ หรือแอนติบอดีบางชนิด นักวิทยาศาสตร์สร้างให้มันมีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง และ T cells (bispecific antibody) แอนติบอดีชนิดนี้จะดึง T cells และเซลล์มะเร็งมาอยู่ใกล้กัน แล้วเกิดกลไกทำลายเซลล์มะเร็งดังกล่าว ตัวอย่างของแอนติบอดีดังกล่าว ได้แก่ blinatumomab ซึ่งมีความจำเพาะต่อ CD19 บน leukemic/lymphoma cells และต่อ CD3 ซึ่งเป็นโมเลกุลบน T lymphocyte เป็นต้น เรื่องของการรักษาโรคมะเร็งด้วยแอนติบอดี ผู้สนใจสามารถหาอ่านจากวารสารการแพทย์ชั้นนำทั่วไป⁽²³⁻²⁹⁾ ในบทความนี้ได้มุ่งเน้นการอภิปรายในเรื่องการใช้เซลล์ในการรักษาโรคมะเร็ง

T lymphocytes (T cells) เป็นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันที่ได้มาภายหลังซึ่งมีความสำคัญทั้งในโรคติดเชื้อ โรคมะเร็ง และโรคภูมิคุ้มกันตนเอง โดย T cells รับรู้แอนติเจนที่เป็นเปปไทด์ซึ่งจับกับ HLA (human leukocyte antigen) บนผิวเซลล์ที่เป้าหมายของ T cells เช่น เซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส และ

เซลล์มะเร็งที่นำเสนอแอนติเจนของมะเร็ง เป็นต้น การกระตุ้นการตอบสนองของ T cells เริ่มต้นจากมีเยื่อสลายโปรตีนที่อาจเป็นของเชื้อโรค หรือของเนื้องอกภายในเซลล์ที่ทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจน (antigen-presenting cell, APC) และนำเสนอแอนติเจนดังกล่าว (peptide epitope) ให้กับ T cell ที่มีตัวรับจำเพาะ (T cell receptor, TCR) และเกิดการเพิ่มจำนวน T cells ที่มี TCR ดังกล่าว แล้วนำไปสู่การตอบสนอง และการทำลายเซลล์ที่มีการนำเสนอแอนติเจนนั้นต่อไป

แอนติเจนของเนื้องอก (tumor antigen)

Tumor antigen สามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ tumor-specific antigen (TSA), tumor associated antigen (TAA) และ cancer-germline/cancer testis antigens (CTAs) TSA ได้แก่ แอนติเจนที่ไม่พบในคนปกติที่ไม่เป็นมะเร็ง ได้แก่ โปรตีนที่มีการกลายพันธุ์ไป (neoantigen) และ โปรตีนของไวรัสที่เป็นสาเหตุหรือมีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง neoantigen อาจเกิดขึ้นจากความไม่เสถียรของ genome หรืออาจเป็นโปรตีนที่มีการกลายพันธุ์ทำให้เกิดเซลล์มะเร็งก็ได้ ทั้ง neoantigen และแอนติเจนของไวรัสมีความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีเนื่องจากแอนติเจนดังกล่าวมีลักษณะแปลกปลอมเมื่อเปรียบเทียบกับโปรตีนของตนเอง ในทางกลับกัน TAA เป็นโปรตีนที่ได้จากยีนปกติแต่อาจมีปริมาณมากกว่าปกติ หรือมีการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนหลังจาก translation แล้ว (posttranslational modification) ตัวอย่างของ posttranslational modification ได้แก่ การเกิด phosphorylation และ/หรือ glycosylation เป็นต้น เนื่องจาก TAA มีลักษณะที่ใกล้เคียงกับโปรตีนปกติ ดังนั้นการกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยใช้ TAA หรือการใช้ TAA

เป็นเป้าหมายสำหรับการรักษาอาจมีประสิทธิภาพไม่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับ TSA สำหรับ CTAs ได้แก่ แอนติเจนที่พบในเนื้อเยื่ออัณฑะ (testis) เนื้อเยื่อส่วนรังไข่ตอนเป็นตัวอ่อน และ trophoblast เป็นต้น CTAs เหล่านี้มีการกระจายตัวอยู่ในอวัยวะที่จำกัด แต่สามารถพบได้ในเซลล์มะเร็ง จึงมีความน่าสนใจที่จะนำมาเป็นเป้าหมายของการรักษาด้วยวิธีภูมิคุ้มกันบำบัด ตัวอย่างของ tumor antigens แสดงในตารางที่ 3

การรักษาโรคด้วยทีเซลล์ชนิดที่มีความจำเพาะต่อแอนติเจน (antigen-specific T cell therapy)

การป้องกันและรักษาโรคด้วย passive immunisation โดยใช้ hyperimmune sera และ

แอนติบอดีเป็นที่รู้จักกันมานาน ในขณะที่การใช้ antigen-specific T cells ในการป้องกัน และรักษาโรคเมื่อเปรียบกันยังอยู่ระยะเริ่มต้นเท่านั้น นักวิทยาศาสตร์ได้ทดสอบการใช้ T cells ดังกล่าวในโรคติดเชื้อ และโรคมะเร็ง โดยมีการพิสูจน์ว่ามีความปลอดภัยทั้งที่ใช้เซลล์ของผู้ป่วยเอง เซลล์ของผู้บริจาค และเซลล์ของผู้อื่นที่มี HLA ที่เข้ากันได้อย่างน้อย 1 allele และในบางกรณีมีผลลัพธ์ทางคลินิกที่น่าพึงพอใจจนสามารถถึงการทดสอบระยะ 3 (phase 3) แล้ว ในหัวข้อนี้จะได้อภิปรายถึงหลักการ วิธีการ ผลการทดสอบในคนที่ศูนย์การศึกษาอื่น และที่คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยกลุ่มวิจัยได้ให้ความสนใจโรคมะเร็งที่มีความสัมพันธ์กับ Epstein-Barr virus (EBV) เช่น EBV-associated lymphoma และ nasopharyn-

ตารางที่ 3. ตัวอย่างของ tumor antigens

			Clinical trials
CTAs	MAGE	Multiple cancers including melanoma and multiple myeloma	Yes
	NY-ESO-1	Multiple cancers including melanoma	Yes
TAA	MUC-1	Breast, ovarian and prostate cancers	Yes
	CEA	GI and particularly colorectal cancer, breast cancer	Yes
	HER2/neu	Breast cancer	Yes
	WT1	Hematologic malignancies, breast cancer	Yes
TSA	Mutated CD8 T cell epitope in CSNK1A1 ⁽³⁰⁾	Melanoma	No
	Mutated CD8 T cell epitope in GAS7 ⁽³⁰⁾	Melanoma	No
	EBV antigens	EBV-associated malignancies	Yes

CEA: carcinoembryonic antigen, CSNK1A1: casein kinase 1, α 1 protein, CTAs: cancer germline/cancer testis antigens, GAS7: growth arrest specific 7, MAGE: melanoma-associated antigen, TAA: tumor-associated antigen, TSA: tumor-specific antigen

geal carcinoma เป็นหลัก

หลักการของการเพาะเลี้ยง antigen-specific T cell ได้แก่ การกระตุ้น memory T cells ของผู้ป่วยด้วยแอนติเจนที่จำเพาะ แล้วเลี้ยง T cells ดังกล่าวในน้ำยาเลี้ยงเซลล์ที่มี cytokines ที่จำเป็นต่อการเจริญของ T cells แอนติเจนที่ใช้กระตุ้นอาจเป็นเปปไทด์ที่วิเคราะห์จนรู้ว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองหรือด้วยแอนติเจนที่มีการนำเสนอด้วย antigen-presenting cells ของผู้ป่วยเอง จนกระทั่งเกิดการเพิ่มจำนวนได้เซลล์ที่มากพอสำหรับ T cell therapy ในกรณีของ EBV-associated malignancies จะใช้เปปไทด์ที่ได้มาจากโปรตีนของ EBV หรืออาจใช้ บีเซลล์ที่เรียกว่า B-LCL (B lymphoblastoid cell line) ในการกระตุ้นก็ได้ ในกรณีที่ใช้เปปไทด์เป็นตัวกระตุ้น เราต้องวิเคราะห์ก่อนว่าเปปไทด์เส้นใดของโปรตีนไหนซึ่งผู้ป่วยมี memory หรือ effector-memory T cells อยู่ การวิเคราะห์เปปไทด์นี้ทำได้หลายวิธี แต่วิธีที่มีความไว และทำได้ง่ายที่สุด ได้แก่ ELISpot assay (enzyme-linked immunospot assay) ส่วนการเพาะเลี้ยง B-LCL ทำได้โดยการนำเม็ดเลือดขาว lymphocyte ของผู้ป่วยมาทำให้ติดเชื้อด้วย EBV ในสภาวะที่เหมาะสม หลังจากนั้น B cells ของผู้ป่วยจะติดเชื้อ EBV และเปลี่ยนไปเซลล์มะเร็งที่นำเสนอแอนติเจนของ EBV⁽³¹⁾ T cells ที่ได้จากการเพาะเลี้ยงจะถูกวิเคราะห์ลักษณะของเซลล์โดยใช้วิธี flow cytometry และทดสอบความจำเพาะต่อแอนติเจนด้วยทดสอบการสร้าง หรือหลัง cytokines และ/หรือ ความสามารถในการทำลายเซลล์ที่นำเสนอแอนติเจน ก่อนนำไปให้ผู้ป่วย เซลล์จะต้องถูกทดสอบว่ามีความปลอดภัยไม่มีเชื้อโรคอื่นใดเจือปน

การทดสอบการใช้ที่เซลล์เพื่อการป้องกันและรักษา lymphoma ที่เกิดขึ้นตามหลังการผ่าตัดปลูก

ถ่ายไขกระดูก หรืออวัยวะ (posttransplant lymphoproliferative disease, PTLT) ในการศึกษาเพื่อป้องกันที่ใหญ่ที่สุดโดยทำในผู้ป่วย 101 ราย พบว่าการให้ EBV-specific T cells สามารถป้องกันการเกิด PTLT ได้ร้อยละ 100 และในผู้ป่วยที่เป็น PTLT แล้ว 13 ราย⁽³²⁻³⁵⁾ การให้ที่เซลล์ดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยมี complete remission ถึงมากกว่าร้อยละ 70 (11 ใน 13 ราย) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 4 ในขณะที่การให้ T cells ผู้ที่เลี้ยงมาจากเซลล์ของผู้บริจาคไขกระดูกมีประสิทธิภาพดีทั้งในการป้องกันและรักษา การให้ T cells เพื่อป้องกัน หรือรักษา PTLT ค่อนข้างยากกว่าในกรณีของการปลูกถ่ายอวัยวะที่ไม่ใช่ไขกระดูก (solid organ transplant) เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้ยากดภูมิคุ้มกันตลอดชีวิตทำให้เพาะเลี้ยง T cells ค่อนข้างยาก และถ้าจะเพาะเลี้ยง T cells จากผู้บริจาค การปลูกถ่ายอวัยวะส่วนใหญ่ผู้บริจาคเป็น cadaveric donors ซึ่งไม่สามารถเก็บเลือดมาเพาะเลี้ยง T cells ได้ และในกรณีที่ เป็น living donors ผู้บริจาคคนดังกล่าวจำเป็นต้องมี HLA ที่นำเสนอ EBV เหมือนกับผู้ป่วยจึงมีความยากลำบากมากกว่าการปลูกไขกระดูกที่เลือดของผู้ป่วยเป็นของผู้บริจาคทั้งหมด และที่สำคัญ PTLT เป็นโรคที่ malignant cells เข้าถึงได้ง่ายโดย T cells ในขณะที่ lymphoma ใน solid organ เข้าถึงได้ยากกว่า ทางออกสำหรับกรณีนี้ ได้แก่ การเพาะเลี้ยง T cells ของผู้ป่วยเอาไว้ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ หรือหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ (แต่ผลการเพาะเลี้ยงไม่ติดดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น)หรือการใช้ T cells จากผู้อื่นที่ไม่ใช่ผู้บริจาค (third-party T cells) การทดสอบการใช้ T cells ในการป้องกันและรักษา PTLT แสดงในตารางที่ 5

การรักษา PTLT ด้วย EBV-specific T-cell

ตารางที่ 4. การทดสอบการใช้ EBV-specific T cells ในการป้องกันและรักษา posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) ในผู้ป่วยรับการปลูกถ่ายไขกระดูก

กลุ่มที่ทำการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย	ประเภทการปลูกถ่ายไขกระดูก	ผลข้างเคียงที่รุนแรง	ผลลัพธ์
Rooney & Heslop ⁽³²⁻³⁵⁾	101 (ป้องกัน) 13 (รักษา)	T-cell depleted HSCT T-cell depleted HSCT	No GvHD มีการบวมเฉพาะที่ อวัยวะที่เป็นโรค	ไม่เกิด PTLD 11/13 มี CR
Memorial Sloan-Kettering ^(36,37)	14	HSCT	No GvHD	10/14 มี CR
Gustafsson et al. ⁽³⁸⁾	6	T-cell depleted HSCT หรือ ATG/OKT3 conditioning	No GvHD ไม่มีผลข้างเคียง	5/6 มี EBV ลดลง และ 1/6 เสียชีวิตจาก PTLD
Moosmann et al. ⁽³⁹⁾	6	HSCT with haploidentical in 5 patients	No GvHD ไม่มีผลข้างเคียง	3/6 มี CR
Comoli et al. ⁽⁴⁰⁾	4	Haploidentical	No GvHD ไม่มีผลข้างเคียง	3/4 มี CR

ATG: antithymocyte globulin, CR: complete remission, GvHD: graft-versus-host disease, HSCT: hematopoietic stem-cell transplantation

ตารางที่ 5. การทดสอบการใช้ EBV-specific T cells ในการป้องกันและรักษา posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD) ในผู้ป่วยรับการปลูกถ่ายอวัยวะ (solid organ)

กลุ่มที่ทำการศึกษา	จำนวนผู้ป่วย	ประเภทของ EBV-specific T cells	ผลข้างเคียงที่รุนแรง	ผลลัพธ์
Savoldo et al.	12 (ป้องกันและรักษา)	Autologous	ไม่มี	ไม่มี PTLD ในกลุ่มป้องกัน; 1/2 CR และ 1/2 PR ในกลุ่มรักษา
Comoli et al. ⁽⁴¹⁾	7 (ป้องกัน)	Autologous	ไม่มี	ไม่มี PTLD
Comoli et al. ⁽⁴²⁾	5 (รักษา)	Autologous	ไม่มี	5/5 มี CR
Hague et al. ⁽⁴³⁾	33 (รักษา)	Closely HLA-matched third party	ไม่มี	14/33 มี CR; 3/33 มี PR และ 16/33 ไม่มีการตอบสนอง
Hague et al. ⁽⁴⁴⁾	8	Closely HLA-matched third party	ไม่มี	3/8 มี CR; 2/8 ไม่ตอบสนอง และ 3/12 ไม่รักษาจนสิ้นสุด
Gandhi et al. ⁽⁴⁵⁾	3	Closely HLA-matched third party	ไม่มี	2/3 มี CR

CR: complete remission, EBV: Epstein-Barr virus, HLA: human leukocyte antigen, PR: partial response

therapy อาจง่ายเมื่อเปรียบเทียบกับ EBV-associated malignancies อื่นๆ เช่น nasopharyngeal carcinoma (NPC) และ Burkitt's lymphoma เนื่องจากแอนติเจนที่เป็นเป้าหมายของ EBV ที่แสดงออกใน PTLD มีจำนวนมากกว่า NPC และ Burkitt's lymphoma ทำให้ PTLD ถูกทำลายโดย T cells ได้ง่ายกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งอีก 2 ชนิด และนอกจากนี้ PTLD จะเข้าถึงโดย T cell ได้ง่ายกว่าอีกด้วย คุณสมบัติที่มีการแสดงออกของโปรตีนของ EBV มะเร็งไม่เท่ากันทำให้นักวิทยาศาสตร์สามารถแบ่งประเภทตามการแสดงออกดังกล่าวได้ 4 แบบ (latency program) โดย PTLD มีการแสดงออกของ latent protein มากที่สุด 9 ชนิด ได้แก่ Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA)-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA3C, EBNA-LP, latent membrane protein (LMP-1), LMP-2A และ LMP-2B (latency 3) สำหรับ NPC มีการแสดงออก 4 ชนิด ได้แก่ EBNA-1, LMP-11, LMP-2A และ LMP-2B (latency programme 2) สำหรับ Burkitt's lymphoma มีการแสดงออกของโปรตีน EBV เพียงชนิดเดียว ได้แก่ EBNA-1 (latency 1) ส่วน latency 0 ซึ่งไม่มีการแสดงออกของโปรตีนอะไรเลย พบใน resting B cells ที่มีการติดเชื้อ EBV ความยากของการรักษาด้วย immunotherapy สำหรับ EBV-associated cancers ในกลุ่ม latency 2 และ 3 นอกจากจะเป็นประเด็นปัญหาในเรื่องปริมาณของแอนติเจนดังที่ได้กล่าวข้างต้นแล้ว ยังพบว่าความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunodominance) ของ LMP-1, LMP-2A และ LMP-2B ยังไม่ดีอีกด้วยเมื่อเปรียบเทียบกับ EBNA-3 proteins ที่พบใน latency 3 ซึ่งอาจนับได้ว่าเป็นโปรตีนที่มีความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเด่นที่สุด อย่างไรก็ตาม

ก็ตามในการศึกษาที่คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยพบว่า การให้ T cell ในผู้ป่วย 2 รายที่เป็น NPC มี distant metastasis แล้ว และได้รับการรักษาด้วยวิธีการมาตรฐานจนสุดทางแล้ว โดยรายแรกเป็นผู้ป่วยอายุ 31 ปี ไม่สามารถเพาะเลี้ยง B-LCL ได้เนื่องจากเซลล์ผู้ป่วยมีจำนวนน้อยและไม่แข็งแรง จึงได้ใช้เซลล์ของน้องชาย (third-party T cells) ที่มี HLA ที่ matched กับเพียง allele เดียว (HLA-A*11:01) ซึ่งทั้งผู้ป่วยและน้องชายมี response ต่อ epitope (SSCSCPLSKI) ที่นำเสนอโดย HLA-A11*11:01 จึงได้ทำการเพาะเลี้ยงที่เซลล์ของน้องชายผู้ป่วยดังกล่าวโดยใช้ peptide ที่มีลำดับกรดอะมิโนเป็น SSCSCP KLSKI จนได้ปริมาณที่มากพอแล้วนำไปให้ผู้ป่วย EBV plasma load (EBV VL) ที่ใช้เป็น NPC monitoring test มีค่าก่อนให้เซลล์ 1.7×10^6 ก๊อปปี้/มล. และลดลงมาเหลือเพียง 7,000 ก๊อปปี้/มล. ภายในเวลา 1 สัปดาห์ โดยไม่มีผลข้างเคียงหลังให้เซลล์ ผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งที่กระจายไปประมาณ 5 สัปดาห์หลังให้ T cells ผู้ป่วยรายที่ 2 เป็น NPC ที่มี distant metastasis เช่นกัน แต่เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้สามารถเพาะเลี้ยง B-LCL ได้ เราจึงใช้ B-LCL ที่นำเสนอ EBV antigens ในการเพาะเลี้ยง autologous T cells ของผู้ป่วย และนำไปให้ผู้ป่วย 1 ครั้งพบว่า EBV VL ลดลงอย่างมากจากเดิมมีปริมาณไวรัส EBV 1.6×10^6 copies/มล. มาเป็นปริมาณในระดับหลัก 1,000 copies/มล. เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายแรก โดยไม่มีผลข้างเคียงแต่อย่างใด อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยมีโรคที่ aggressive และ progress เร็ว ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการดำเนินของโรค NPC ประมาณ 1 เดือนหลังจากให้ T-cells

Chimeric antigen receptor (CAR)-T cells

แม้ว่าการให้ antigen-specific T cells โดยวิธีการที่ใช้ในปัจจุบันจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งบางชนิด แต่ยังคงมีปัญหาสำคัญว่า T cells จะนำมาให้ผู้ป่วยต้องต้องเป็น autologous, bone marrow/organ donors หรือ third-party donors ที่มี HLA กันได้เท่านั้น ทำให้เกิดความยุ่งยากในการนำเซลล์มาให้ผู้ป่วย นักวิทยาศาสตร์จึงคิดค้น receptor (ตัวรับ) มาแทน T-cell receptor (TCR) เดิมโดยมีหลักการว่า receptor ดังกล่าวต้องสามารถจับกับแอนติเจนบน tumour cells ได้โดยไม่ต้องอาศัย HLA restriction ตัวรับดังกล่าวได้แก่แอนติบอดีที่มี signalling pathway เหมือนกับ T cells ทำให้เมื่อที่เซลล์ที่มีตัวรับลูกผสมนี้ (chimeric antigen receptor-T cell, CAR-T cell) จับกับแอนติเจนที่จำเพาะแล้วเกิดการทำลายเซลล์เป้าหมาย ที่เซลล์ชนิดนี้เข้าสู่การทดสอบในมนุษย์แล้ว และประสบความสำเร็จอย่างมากในการรักษา relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL)⁽⁴⁶⁾ โดยมีผู้ป่วยเข้าสู่ remission ถึงร้อยละ 90 ในปัจจุบันมี CAR-T cell เพื่อรักษาโรคมะเร็งอยู่ใน clinical trials อยู่หลายการศึกษา ทั้ง hematologic malignancies และ solid tumors กลุ่มวิจัยของผมได้ทำการทดสอบระบบการสร้าง CAR-T cells โดยใช้ CD19 CAR-T cells และประสบความสำเร็จในหลอดทดลองค่อนข้างดี ขณะนี้กำลังสร้าง CAR construct อื่นต่อไป โดยมีเป้าหมายแรกว่าจะสร้าง CAR-T cells ที่สามารถ

รับรู้ EBV antigens ได้เพื่อนำไปใช้ผู้ป่วยที่เป็น EBV-associated malignancies และพยายามตัดต่อยีนบางชนิดออกไปเพื่อลด immune escape ของเซลล์มะเร็งโดยใช้ crisper-cas9 technology

บทสรุป

Immunotherapy ที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งนับว่าเป็นช่องทางใหม่ในการรักษาผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นการเสริมการรักษามาตรฐานที่มีอยู่แล้ว หรือการเป็น first-line regimen ปัญหาสำคัญยังคงมีอยู่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาแอนติเจนที่เหมาะสมที่ทำให้การตอบสนองต่อเซลล์มะเร็งไม่ไปรบกวนเซลล์ปกติโดยเฉพาะโรคมะเร็งที่ไม่ได้เกิดจากเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรีย เช่น การรักษา ALL ด้วย anti-CD19 CAR-T cell แล้วทำให้เกิด B cell aplasia เป็นต้น นอกจากนี้ cytokine release syndrome ที่เกิดขึ้นประมาณเกือบ 1 ใน 3 ของการใช้ CAR-T cell ในผู้ป่วยบางรายอาจทำให้มีอาการหนักถึงต้องเข้าหอผู้ป่วยหนัก แต่อย่างไรก็ตามสามารถรักษาได้โดย tocilizumab (anti-IL-6 monoclonal antibody) การใช้ T cell เพื่อการรักษาเมื่อออกมาเป็นเชิงพาณิชย์แล้วน่าจะมีราคาแพงมาก สมควรที่รัฐบาลไทยและรัฐบาลในประเทศกำลังพัฒนาควรให้ความสนใจ และผลิตรักษาแบบภูมิคุ้มกันบำบัดมาใช้เอง ตัวอย่างเห็นได้จากยารักษาโรคตับอักเสบซี ที่มีค่าการรักษา 6 ล้านบาทถึง 39,000 ปอนด์เป็นอย่างน้อยในประเทศอังกฤษ หรือประมาณ 2 ล้านบาทในประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Constantinides MG, McDonald BD, Verhoef PA, Bendelac A. A committed precursor to innate lymphoid cells. *Nature* 2014;508(7496):397-401.
2. Spits H, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, et al. Innate lymphoid cells -- a proposal for uniform nomenclature. *Nature reviews Immunology* 2013;13(2):145-9.
3. Hansasuta P, Dong T, Thananchai H, Weekes M, Willberg C, Aldemir H, et al. Recognition of HLA-A3 and HLA-A11 by KIR3DL2 is peptide-specific. *European journal of immunology* 2004;34(6):1673-9.
4. Ljunggren HG, Karre K. In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunology today* 1990;11(7):237-44.
5. Moretta A, Bottino C, Vitale M, Pende D, Cantoni C, Mingari MC, et al. Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Annual review of immunology* 2001;19:197-223.
6. Ruggeri L, Capanni M, Casucci M, Volpi I, Tosti A, Perruccio K, et al. Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1999;94(1):333-9.
7. van Ostaijen-ten Dam MM, Prins HJ, Boerman GH, Vervat C, Pende D, Putter H, et al. Preparation of Cytokine-activated NK Cells for Use in Adoptive Cell Therapy in Cancer Patients: Protocol Optimization and Therapeutic Potential. *Journal of immunotherapy* 2016;39(2):90-100.
8. Spiess PJ, Yang JC, Rosenberg SA. In vivo antitumor activity of tumor-infiltrating lymphocytes expanded in recombinant interleukin-2. *Journal of the National Cancer Institute* 1987;79(5):1067-75.
9. Adams S, Goldstein LJ, Sparano JA, Demaria S, Badve SS. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) improve prognosis in patients with triple negative breast cancer (TNBC). *Oncoimmunology* 2015;4(9):e985930.
10. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Kurata K, Noda S, Takashima T, et al. Tumour-infiltrating CD8 to FOXP3 lymphocyte ratio in predicting treatment responses to neoadjuvant chemotherapy of aggressive breast cancer. *The British journal of surgery* 2016;103(7):845-54.
11. Burugu S, Asleh-Aburaya K, Nielsen TO. Immune infiltrates in the breast cancer microenvironment: detection, characterization and clinical implication. *Breast cancer* 2016.
12. Carbognin L, Pilotto S, Nortilli R, Brunelli M, Nottegar A, Sperduti I, et al. Predictive and Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Early Breast Cancer According to Disease Subtypes: Sensitivity Analysis of Randomized Trials in Adjuvant and Neoadjuvant Setting. *The oncologist* 2016;21(3):283-91.
13. Garcia-Tejido P, Cabal ML, Fernandez IP, Perez YF. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting. *Clinical Medicine Insights Oncology* 2016;10(Suppl 1):31-9.
14. Lee WS, Kang M, Baek JH, Lee JI, Ha SY. Clinical impact of tumor-infiltrating lymphocytes for survival in curatively resected stage IV colon cancer with isolated liver or lung metastasis. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(2):697-702.
15. Lee WS, Park S, Lee WY, Yun SH, Chun HK. Clinical impact of tumor-infiltrating lymphocytes for survival in stage II colon cancer. *Cancer* 2010;116(22):5188-99.
16. Berghoff AS, Ricken G, Wilhelm D, Rajky O, Widhalm G, Dieckmann K, et al. Tumor infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in brain metastases of small cell lung cancer (SCLC). *Journal of neuro-oncology* 2016.
17. Zeng DQ, Yu YF, Ou QY, Li XY, Zhong RZ, Xie CM, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes for clinical therapeutic research in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2016;7(12):13765-81.
18. Feng W, Li Y, Shen L, Cai XW, Zhu ZF, Chang JH, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes

- for patients with completely resected stage IIIA(N2) non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2016;7(6):7227-40.
19. Geng Y, Shao Y, He W, Hu W, Xu Y, Chen J, et al. Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Lung Cancer: a Meta-Analysis. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* 2015;37(4):1560-71.
 20. Webb JR, Milne K, Watson P, Deleeuw RJ, Nelson BH. Tumor-infiltrating lymphocytes expressing the tissue resident memory marker CD103 are associated with increased survival in high-grade serous ovarian cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2014;20(2):434-44.
 21. Alinari L, Lapalombella R, Andritsos L, Baiocchi RA, Lin TS, Byrd JC. Alemtuzumab (Campath-1H) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Oncogene* 2007;26(25):3644-53.
 22. Illidge TM, McKenzie HS, Mayes S, Bates A, Davies AJ, Pettengell R, et al. Short duration immunochemotherapy followed by radioimmunotherapy consolidation is effective and well tolerated in relapsed follicular lymphoma: 5-year results from a UK National Cancer Research Institute Lymphoma Group study. *British journal of haematology* 2016;173(2):274-82.
 23. Xia B, Herbst RS. Immune checkpoint therapy for non-small-cell lung cancer: an update. *Immunotherapy* 2016;8(3):279-98.
 24. Villasboas JC, Ansell SM, Witzig TE. Targeting the PD-1 pathway in patients with relapsed classic Hodgkin lymphoma following allogeneic stem cell transplant is safe and effective. *Oncotarget* 2016;7(11):13260-4.
 25. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *The Lancet Oncology* 2016;17(7):956-65.
 26. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *Jama* 2016;315(15):1600-9.
 27. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Kudchadkar RR, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine* 2016;374(26):2542-52.
 28. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *The Lancet Oncology* 2016;17(6):717-26.
 29. Maly J, Alinari L. Pembrolizumab in Classical Hodgkin's Lymphoma. *European journal of haematology* 2016.
 30. Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, Li YF, Gross C, Gartner J, et al. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nature medicine* 2013;19(6):747-52.
 31. Hansasuta P, Incomserb P, Buranapraditkun S, Bhattarakosol P. Establishment of cytotoxic T lymphocytes specific for autologous Epstein-Barr virus in HIV-infected patients: the feasibility study of EBV-specific immunotherapy for patients with EBV-associated lymphoma. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangkaet* 2004;87:S146-51.
 32. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, Hale GA, Rousseau A, Smith CA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood* 2010;115(5):925-35.
 33. Heslop HE, Ng CY, Li C, Smith CA, Loftin SK, Krance RA, et al. Long-term restoration of immunity against Epstein-Barr virus infection by adoptive transfer of gene-modified virus-specific T lymphocytes. *Nature*

- medicine 1996;2(5):551-5.
34. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, Loftin SK, Sixbey JW, Gan Y, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood* 1998;92(5):1549-55.
 35. Rooney CM, Smith CA, Ng CY, Loftin S, Li C, Krance RA, et al. Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr-virus-related lymphoproliferation. *Lancet* 1995;345(8941):9-13.
 36. Doubrovina E, Oflaz-Sozmen B, Prockop SE, Kernan NA, Abramson S, Teruya-Feldstein J, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119(11):2644-56.
 37. Barker JN, Doubrovina E, Sauter C, Jaroscak JJ, Perales MA, Doubrovin M, et al. Successful treatment of EBV-associated posttransplantation lymphoma after cord blood transplantation using third-party EBV-specific cytotoxic T lymphocytes. *Blood* 2010;116(23):5045-9.
 38. Gustafsson A, Levitsky V, Zou JZ, Frisan T, Dalianis T, Ljungman P, et al. Epstein-Barr virus (EBV) load in bone marrow transplant recipients at risk to develop posttransplant lymphoproliferative disease: prophylactic infusion of EBV-specific cytotoxic T cells. *Blood* 2000;95(3):807-14.
 39. Moosmann A, Bigalke I, Tischer J, Schirrmann L, Kasten J, Tippmer S, et al. Effective and long-term control of EBV PTLN after transfer of peptide-selected T cells. *Blood* 2010;115(14):2960-70.
 40. Comoli P, Basso S, Zecca M, Pagliara D, Baldanti F, Bernardo ME, et al. Preemptive therapy of EBV-related lymphoproliferative disease after pediatric haploidentical stem cell transplantation. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007;7(6):1648-55.
 41. Comoli P, Labirio M, Basso S, Baldanti F, Grossi P, Furione M, et al. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *Blood* 2002;99(7):2592-8.
 42. Comoli P, Maccario R, Locatelli F, Valente U, Basso S, Garaventa A, et al. Treatment of EBV-related post-renal transplant lymphoproliferative disease with a tailored regimen including EBV-specific T cells. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005;5(6):1415-22.
 43. Haque T, Wilkie GM, Jones MM, Higgins CD, Urquhart G, Wingate P, et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood* 2007;110(4):1123-31.
 44. Haque T, Wilkie GM, Taylor C, Amlot PL, Murad P, Iley A, et al. Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells. *Lancet* 2002;360(9331):436-42.
 45. Gandhi MK, Wilkie GM, Dua U, Mollee PN, Grimmett K, Williams T, et al. Immunity, homing and efficacy of allogeneic adoptive immunotherapy for posttransplant lymphoproliferative disorders. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2007;7(5):1293-9.
 46. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(16):1507-17.



ความก้าวหน้าทางเทคนิคชีวโมเลกุล ในการวินิจฉัยโรคติดเชื้อแบคทีเรีย

กนิษฐา ภัทรกุล

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีดั้งเดิมทางจุลชีววิทยาในการตรวจหาชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคจากตัวอย่างทางคลินิกประกอบด้วยขั้นตอนในการเพาะแยกเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อจนกว่าจะได้เชื้อบริสุทธิ์ แล้วนำเชื้อที่แยกได้มาทำการตรวจหารูปแบบปรากฏ (phenotype) และตรวจทางชีวเคมี (biochemical test) เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไประบุชนิดของเชื้อและตรวจหาความไวรับต่อยาต้านจุลชีพ แต่วิธีดั้งเดิมนี้อาจจำกัดเนื่องจากต้องใช้ระยะเวลาอันยาวนานโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่เป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดที่ไม่เจริญหรือเจริญได้ยากบนอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ปกติซึ่งจำเป็นต้องเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเชื้อพิเศษหรือใช้วิธีที่ยุ่งยาก หรือกรณีเชื้อเจริญช้าหลายสัปดาห์หรือเป็นเดือน มีผลให้การวินิจฉัยล่าช้าไม่ทันต่อการรักษา ดังนั้นจึงมีการพัฒนาเทคนิคที่ทันสมัยในการตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย เพื่อให้การวินิจฉัยทำได้อย่างรวดเร็วและแม่นยำยิ่งขึ้น ผู้ป่วยได้รับการรักษาถูกต้องได้อย่างทันท่วงที หลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างไม่เหมาะสม ลดภาวะแทรกซ้อนที่จะตามมา ลดการนอนโรงพยาบาล และสูญเสียค่าใช้จ่ายโดยไม่จำเป็น

วิธีการตรวจทางชีวโมเลกุลเป็นการตรวจหาโมเลกุลที่เป็นส่วนประกอบของเชื้อแบคทีเรีย เช่น สารพันธุกรรมหรือกรดนิวคลีอิกและโปรตีน เพื่อนำมาใช้วิเคราะห์หาชนิดของเชื้อหรือคุณสมบัติอื่นๆ เช่น ยีนดื้อยา ยีนสร้างสารพิษ (toxin gene) การนำวิธีทางชีวโมเลกุลมาตรวจหาเชื้อแบคทีเรียจะทำให้เวลาครบวงงาน (turnaround time) ซึ่งเป็นระยะเวลาตั้งแต่ส่งตัวอย่างจนถึงการรายงานผลลดลง และการตรวจหาเชื้อมีความไวและความแม่นยำสูงขึ้น ในอดีตการตรวจทางชีวโมเลกุลอาจจำกัดอยู่เฉพาะในห้องปฏิบัติการที่มี

เครื่องมือที่ซับซ้อนและราคาแพง ต้องอาศัยบุคลากรที่มีความรู้และประสบการณ์เฉพาะด้าน แต่ในปัจจุบันมีการพัฒนาวิธีการตรวจให้ง่ายและรวดเร็ว ดังนั้นการตรวจทางชีวโมเลกุลจึงมีแนวโน้มจะนำมาใช้มากขึ้นในอนาคต^(1,2)

การส่งตรวจทางชีวโมเลกุลเพื่อตรวจหาเชื้อแบคทีเรียก่อโรค ควรมีความรู้ ความเข้าใจ ตั้งแต่ขั้นตอนการเก็บและส่งตัวอย่าง หลักการและวิธีการทดสอบ ข้อดีและข้อจำกัดของแต่ละวิธี เพื่อให้เลือกใช้วิธีการทดสอบและแปลผลการทดสอบได้อย่างเหมาะสม รวมทั้งนำผลการทดสอบมาใช้ในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง

การเก็บตัวอย่างทางคลินิก

ขั้นตอนตั้งแต่การเก็บตัวอย่างทางคลินิกจากผู้ป่วย การขนส่งตัวอย่าง สภาพการเก็บตัวอย่าง ก่อนทำการทดสอบ และการเตรียมตัวอย่าง มีความสำคัญมากต่อคุณภาพของตัวอย่างซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญต่อความสำเร็จของการทดสอบและความน่าเชื่อถือของผลการทดสอบ ดังนั้นทุกขั้นตอนของขบวนการส่งตัวอย่างควรเป็นไปอย่างถูกต้องและเหมาะสม และป้องกันการเสื่อมสภาพของตัวอย่าง เพื่อให้ได้ตัวอย่างที่มีคุณภาพดี ไม่มีการปนเปื้อน ซึ่งมีผลต่อความไวและความแม่นยำของการทดสอบ

โดยทั่วไป มีหลักการเก็บตัวอย่างเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ⁽³⁾ ดังนี้

1. ใช้เทคนิคปลอดเชื้อ (aseptic technique) เพื่อป้องกันการปนเปื้อนเชื้อชนิดอื่นที่มาจากสิ่งแวดล้อม เก็บตัวอย่างในภาชนะปลอดเชื้อและมีฝาปิด
2. ปฏิบัติตามหลักการควบคุมการแพร่กระจายเชื้อตามหลักสากล (universal precautions) เพื่อป้องกันการติดเชื้อในกรณีเป็นตัวอย่างเลือดหรือ

สารคัดหลั่งซึ่งอาจมีเชื้อก่อโรคอื่นร่วมด้วย เช่น เชื้อ HIV, HBV, HCV และปฏิบัติตามระดับความปลอดภัยทางชีวภาพ (biosafety) ของเชื้อก่อโรคที่อาจอยู่ในตัวอย่าง ผู้ที่สัมผัสตัวอย่างต้องใช้อุปกรณ์ป้องกันตัว (personal protective equipment, PPE) เช่น เสื้อกาวน์ ถุงมือ หน้ากากอนามัย แว่นตา และปฏิบัติงานในสภาพแวดล้อมที่เหมาะสม เช่น ทำงานโดยใช้ตู้ชีวนิรภัย (biosafety cabinet) เพื่อป้องกันผู้ปฏิบัติงานให้ปลอดภัยจากการติดเชื้อ และป้องกันการแพร่กระจายเชื้อไปยังผู้อื่นและสิ่งแวดล้อม ในกรณีที่ไม่ทราบว่ามีเชื้อชนิดใดอยู่ในตัวอย่าง ผู้ปฏิบัติงานที่มีโอกาสสัมผัสเชื้อ จำเป็นต้องป้องกันตนเองไว้ก่อนจนกว่าจะทราบชนิดของเชื้อ เมื่อนำตัวอย่างมาสกัด DNA หรือโปรตีนโดยไม่เหลือเชื้อที่ยังมีชีวิตในตัวอย่างแล้วจึงปฏิบัติตามหลักการทั่วไปทางอณูชีวโมเลกุลในขั้นตอนต่อไป

3. ตัวอย่างทางคลินิกแต่ละชนิดมีความเสถียร (stability) แตกต่างกัน ชนิดของตัวอย่างเหมาะสมและในปริมาณเพียงพอสำหรับแต่ละวิธีทดสอบ และเก็บรักษาในสภาวะที่เหมาะสม ดังนี้

3.1 เลือด (whole blood) หรือไขกระดูก (bone marrow) ชนิดของสารกันเลือดแข็งที่สามารถใช้ได้ ได้แก่ EDTA, citrate และ oxalate แต่ห้ามใช้ heparin เนื่องจากมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA polymerase และ reverse transcriptase

3.2 Buffy coat เป็นส่วนชั้นสีขาวระหว่างรอยต่อของเม็ดเลือดแดงและซีรัมภายหลังการปั่นแยกชั้นตัวอย่างเลือด มีส่วนประกอบของเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด อาจเพิ่มโอกาสพบเชื้อมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้เลือดทั้งหมด โดยเฉพาะในกรณีสงสัยว่าเชื้อแบคทีเรียก่อโรคเป็นชนิดที่เจริญภายในเซลล์ (intracellular pathogen) เช่น

Salmonella, Mycobacterium อย่างไรก็ตาม วิธีการเก็บตัวอย่างยุ่งยากและมีปริมาณน้อย จึงมักไม่นิยมใช้ในทางปฏิบัติ

3.3 พลาสมา (plasma) และซีรัม (serum) ได้จากการปั่นแยกตัวอย่างเลือดที่มีและไม่มีสารกันเลือดแข็งตามลำดับ เช่นเดียวกับเลือด ไม่ควรใช้ heparin เป็นสารกันเลือดแข็ง

3.4 สิ่งส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง ตัวอย่างที่ใช้มากที่สุด คือ เสมหะ ควรเป็นเสมหะที่มีคุณภาพ (adequate sputum) เนื่องจากมีโอกาสตรวจพบเชื้อมากขึ้น ตัวอย่างอื่นๆ เช่น bronchoalveolar lavage (BAL)/washing/brushing, endotracheal suction/secretion อาจมี polysaccharides เป็นตัวยับยั้งปฏิกิริยา PCR ได้

3.5 ปัสสาวะ หากเป็นได้ควรเป็นปัสสาวะแรกในตอนเช้าจะเหมาะสมที่สุด

3.6 ของเหลวจากร่างกาย (body fluid) เช่น น้ำไขสันหลัง น้ำจากข้อ น้ำในช่องท้อง น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด ควรเก็บให้ปริมาณเพียงพออย่างน้อย 1 มล. เพื่อเพิ่มโอกาสพบเชื้อ

3.7 ชิ้นเนื้อหรือเยื่อเยื่อ (tissue) ควรเป็นตัวอย่างสดหรือแช่แข็ง (fresh หรือ frozen biopsy) มีคุณภาพดีกว่าเนื้อเยื่อที่เป็น formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) ซึ่งได้จากการส่งตรวจทางพยาธิวิทยาเนื่องจาก DNA ของเชื้อในเนื้อเยื่อ FFPE อาจเสื่อมสภาพและมีตัวยับยั้งการเพิ่มจำนวน DNA ควรใช้ชิ้นเนื้อประมาณ 25 มก. เนื้อเยื่อ FFPE ใช้ตัวอย่างหนา 20 ไมครอน จำนวน 2-3 ชิ้น

3.8 อุจจาระ ควรใช้ประมาณ 1 ก.

การเก็บรักษาตัวอย่าง (sample storage)

ควรส่งตัวอย่างมายังห้องปฏิบัติการให้เร็วที่สุด

ภายใน 2 ชั่วโมง ระหว่างการนำส่งควรเก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิห้องหรือโดยเฉพาะกรณีต้องการสกัด RNA ควรเก็บที่อุณหภูมิ 4°C เพื่อลดโอกาสเสื่อมสภาพ และรีบนำตัวอย่างไปสกัดสารพันธุกรรมทันทีเมื่อตัวอย่างมาถึง แต่ถ้าหากไม่สามารถนำตัวอย่างมาสกัดสารพันธุกรรมได้ทันที สภาวะเหมาะสมที่สุดในการเก็บตัวอย่าง คือ เก็บตัวอย่างที่อุณหภูมิ -20°C หรือ -80°C จนกว่าจะใช้ ควรหลีกเลี่ยงการนำตัวอย่างไปแช่แข็งและทำให้ละลาย (freeze-thaw) หลายๆ ครั้งเพราะจะทำให้ DNA หรือ RNA เสื่อมสภาพได้

ในเนื้อหาต่อไปจะกล่าวถึงหลักการของวิธีตรวจหาเชื้อแบคทีเรียโดยเทคนิคทางชีวโมเลกุล และการนำไปใช้ ดังนี้

หลักการของเทคนิคทางชีวโมเลกุลที่นำมาใช้ตรวจหาเชื้อแบคทีเรียก่อโรค

วิธีการตรวจทางชีวโมเลกุลแบ่งตามส่วนประกอบของเชื้อที่ตรวจหาและหลักการตรวจ ดังนี้

1. การตรวจหาสารพันธุกรรมหรือกรดนิวคลีอิก (nucleic acid based method) เพื่อระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรีย

ก่อนการตรวจหาสารพันธุกรรมจากตัวอย่างทางคลินิกต้องมีการเตรียมตัวอย่างและอาจต้องสกัดสารพันธุกรรมเพื่อนำไปใช้ในการทดสอบ ดังนี้

การเตรียมตัวอย่างก่อนนำไปสกัดสารพันธุกรรม

หากเป็นตัวอย่างที่เป็นเลือด พลาสมา หรือซีรัมอาจนำไปสกัดสารพันธุกรรมโดยตรง แต่ตัวอย่างบางชนิดจำเป็นต้องเตรียมตัวอย่างก่อนการสกัดสารพันธุกรรมเพื่อเพิ่มความบริสุทธิ์ ลดตัวยับยั้ง และ

เพื่อให้สามารถสกัดได้ปริมาณสารพันธุกรรมมากที่สุดจากตัวอย่างที่มีอยู่ปริมาณจำกัด ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีตัวอย่างเป็น body fluid ซึ่งมีตะกอนขนาดใหญ่เห็นด้วยตาเปล่า เช่น สาร amorphous ในปัสสาวะ ควรปั่นตกตะกอน (centrifugation) ด้วยความเร็วต่ำก่อนเพื่อแยกตะกอน (pellet) ออกไปแล้วจึงนำส่วนน้ำใส (supernatant) ที่เหลือด้านบนมาปั่นตกตะกอนอีกครั้งด้วยความเร็วสูงขึ้นเพื่อนำส่วนที่ตกตะกอน (pellet) ซึ่งมีเชื้อแบคทีเรียอยู่ด้วยไปใช้สกัดสารพันธุกรรม สำหรับตัวอย่างที่มีเซลล์ เช่น น้ำไขสันหลัง หรือ body fluid อื่นๆ โดยเฉพาะกรณีตัวอย่างมีปริมาณน้อยควรปั่นตกตะกอนด้วยความเร็วสูงแล้วนำส่วนตะกอนซึ่งมีทั้งเซลล์ของผู้ป่วยและเชื้อแบคทีเรียไปใช้สกัดสารพันธุกรรม นอกจากนี้ ควรล้างตะกอนด้วยน้ำหรือ buffer เช่น phosphate buffered saline (PBS) เพื่อล้างและเจือจางอาหารเลี้ยงเชื้อหรือตัวยับยั้งที่ปนอยู่ในตัวอย่างกรณีตัวอย่างมีความหนืด เช่น เสมหะให้ใส่ N-acetyl cysteine-NaOH ก่อนการปั่นตกตะกอน ในกรณีตัวอย่างที่เป็นชิ้นเนื้อหรือเยื่อเยื่อ (tissue) ที่เป็นตัวอย่างสด (fresh sample) ต้องนำมาบดให้ละเอียดและใส่ lysis buffer แล้วปั่นแยกนำส่วนน้ำใสไปสกัดสารพันธุกรรม ตัวอย่างชิ้นเนื้อที่เป็น FFPE ต้องนำไปผ่านขั้นตอนนำ paraffin ออกและตามด้วยการย่อยด้วย lysis buffer ก่อนการสกัดสารพันธุกรรมซึ่งแม้จะได้ปริมาณน้อยกว่าเนื้อเยื่อสดแต่อาจเพียงพอในการนำไปใช้ทดสอบ ตัวอย่างอุจจาระนำไปใส่ lysis buffer แล้วปั่นแยกเอาส่วนน้ำใสไปใช้⁽⁴⁾

การสกัดสารพันธุกรรมเพื่อนำไปใช้ตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย

ควรเลือกวิธีการที่เหมาะสมกับตัวอย่าง ชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่ต้องการตรวจหา วิธีการทดสอบ

ที่จะนำ DNA ที่สกัดได้ไปใช้ ยกตัวอย่างเช่น การตรวจเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่น *E. coli* อาจนำโคลนนี้ของเชื้อไปใช้ในปฏิกิริยา PCR โดยตรง (colony PCR) เนื่องจากอุณหภูมิสูงที่ 94°C ในขั้นตอน denaturation จะเพียงพอทำให้เซลล์แตกและปล่อย DNA ออกมาใช้เป็น DNA ต้นแบบซึ่งทำให้รวดเร็วขึ้นเนื่องจากข้ามขั้นตอนการสกัด DNA ไป แต่ตัวอย่างส่วนใหญ่โดยเฉพาะที่มีเซลล์ของผู้ป่วยอยู่ด้วย เช่น body fluid เนื้อเยื่อ FFPE ควรผ่านขั้นตอนการสกัด DNA หรือ RNA ให้บริสุทธิ์ก่อนนำมาใช้เพื่อให้ได้สารพันธุกรรมที่มีคุณภาพดี ปริมาณเพียงพอ และเป็นกรดตัวยับยั้งที่ปนเปื้อนมาในตัวอย่างด้วย วิธีดั้งเดิมที่ใช้ในการสกัด DNA ได้แก่ วิธีสกัดด้วยสาร phenol/chloroform และวิธีสกัด RNA โดยใช้สาร trizol แล้วตามด้วย ethanol precipitation ปัจจุบันมีชุดสกัด DNA สำหรับสกัด genomic DNA หรือชุดสกัด total RNA ซึ่งใช้ column ที่มี silica gel หรือ resin จับกับ DNA หรือ RNA ตามด้วยการล้างและชะด้วยสารละลายให้ออกมาจาก column ซึ่งทำได้ง่ายและรวดเร็ว จึงเป็นที่นิยมใช้กว่าวิธีการดั้งเดิม ควรพึงระวังว่าในการเลือกชุดสกัด RNA ของเชื้อแบคทีเรีย ไม่สามารถใช้ชุดสกัด mRNA สำหรับเซลล์ eukaryote ซึ่งเป็น poly T column ได้ เนื่องจาก mRNA ของเชื้อแบคทีเรียไม่มี poly A tail จึงไม่สามารถจับกับ column ชนิดนี้ได้ นอกจากนี้ หากมีตัวอย่างเป็นจำนวนมากอาจใช้เครื่องสกัด DNA และ RNA อัตโนมัติ (automated DNA/RNA extraction) ซึ่งสามารถสกัดได้หลายตัวอย่างพร้อมๆกันจึงช่วยประหยัดเวลาและแรงงาน ในขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างได้ ในกรณีของ RNA เนื่องจากไม่เสถียร ทุกขั้นตอนของการสกัด RNA จึงต้องทำด้วยความระมัดระวังและต้องใส่สารยับยั้ง

RNase (RNase inhibitor) เพื่อรักษาคุณภาพของ RNA ไม่ให้เสื่อมสภาพ การเตรียมตัวอย่าง RNA มีความยุ่งยากมากกว่า DNA โดยทั่วไปวิธีการตรวจหาเชื้อแบคทีเรียจึงมักนิยมใช้ DNA มากกว่า แต่วิธีทดสอบบางชนิดอาศัย RNA เนื่องจากมีข้อดีในการใช้บ่งชี้ภาวะ active infection และการแสดงออกของยีนที่ใช้ขณะเกิดการติดเชื้อได้ดีกว่า DNA⁽⁵⁾

เมื่อสกัดสารพันธุกรรมได้แล้ว ควรวัดปริมาณและตรวจสอบความบริสุทธิ์ของสารพันธุกรรมที่สกัดได้เพื่อนำไปคำนวณหาปริมาณเหมาะสมที่จะใช้ในการทดสอบและประเมินสารพันธุกรรมที่สกัดได้ว่ามีคุณภาพเพียงพอสำหรับการทดสอบที่จะนำไปใช้ โดยทั่วไปอาศัยเครื่องวัดการดูดกลืนแสงอุลตราไวโอเล็ต (UV-visible spectrophotometer) ในการวัดค่า absorbance ที่ความยาวคลื่น 260 นาโนม. เพื่อนำค่า optical density (OD260) มาใช้คำนวณหาปริมาณความเข้มข้นของ DNA หรือ RNA และวัดสัดส่วนของค่า OD ที่ความยาวคลื่น 260 นาโนม. และ 280 นาโนม. (OD260/OD280) ซึ่งหากมีค่าประมาณ 1.8 และ 2.0 เป็นที่ยอมรับว่า DNA และ RNA มีความบริสุทธิ์ที่แสดงว่ามีคุณภาพดี ตามลำดับและเหมาะสมในการนำไปใช้ในการทดสอบต่อไป หากไม่บริสุทธิ์ เช่น มีการปนเปื้อนด้วยโปรตีน หรือสารที่ใช้ในการเตรียม จะทำให้ค่าสัดส่วนดังกล่าวต่ำลงซึ่งมีผลต่อความไวและประสิทธิภาพของการทดสอบในขั้นตอนถัดไป อาจจำเป็นต้องนำไปสกัดซ้ำอีกครั้ง

เมื่อได้เตรียมตัวอย่างแล้วนำไปตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อแบคทีเรียด้วยวิธีการตรวจ ดังนี้

1.1 การตรวจโดยเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรม (nucleic acid amplification methods)

เนื่องจากการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรม จึงมีข้อได้เปรียบ คือ มีความไวที่เพิ่มขึ้นในการตรวจหา

เป้าหมายที่มีปริมาณน้อยในตัวอย่าง ภายหลังจากการเพิ่มจำนวนแล้วสามารถนำผลผลิตที่ได้ไปวิเคราะห์เพิ่มเติมได้ เช่น การหาลำดับเบสของยีนเป้าหมาย (DNA sequencing) เป็นการยืนยันชนิดแบคทีเรียได้⁽⁶⁾

1.1.1 การเพิ่มจำนวนโดยอาศัยปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส (polymerase chain reaction, PCR)

เป็นการเพิ่มจำนวน DNA เปลี่ยนแบบการถ่ายแบบ DNA (DNA replication) ในหลอดทดลอง โดยอาศัยไพรเมอร์ (primer) เป็นตัวกำหนดตำแหน่งของยีนเป้าหมายที่ต้องการเพิ่มจำนวนจาก DNA ต้นแบบด้วยเอนไซม์ DNA polymerase ส่วนประกอบของ PCR พื้นฐาน⁽⁷⁾ (รูปที่ 1) ได้แก่

1. DNA ต้นแบบ (DNA template) เป็น DNA ต้นแบบของเชื้อแบคทีเรียที่ต้องการตรวจหา โดยทั่วไปหมายถึง genome ของเชื้อซึ่งได้จากการสกัด DNA ให้บริสุทธิ์จากตัวอย่างผู้ป่วยโดยตรงหรือจากเชื้อที่ได้รับการเพาะแยกเชื้อให้เป็นเชื้อเดี่ยว (pure culture) แล้ว แต่หาก DNA เป้าหมายอยู่ในส่วนที่เป็นพลาสมิด เช่น ยีนดื้อยาหรือยีนสร้างสารพิษบางชนิด จำเป็นต้องใช้วิธีสกัดพลาสมิดซึ่งแตกต่างจากวิธีการสกัดจีโนม อย่างไรก็ตาม มีการนำตัวอย่างผู้ป่วยหรือโคลนนิ่งของเชื้อแบคทีเรียมาใช้ในปฏิกิริยาโดยตรง โดยไม่ผ่านการสกัด DNA ให้บริสุทธิ์ก่อนเพื่อช่วยย่นระยะเวลาการทดสอบ แต่มักทำให้ความไวของการทดสอบลดลงเนื่องจากอาจมีตัวยับยั้ง (inhibitor) ของปฏิกิริยาปนเปื้อนได้สูง

2. ไพรเมอร์ (primer) เป็น DNA สายเดี่ยวสั้นสั้นๆ ยาวประมาณ 20-25 เบส ใช้ 1 คู่ต่อ 1 ตำแหน่งเป้าหมาย โดยถูกออกแบบให้มีความจำเพาะเป็นคู่สม (complementary) กับด้าน 5' (forward

primer, primer F) และด้าน 3' (reverse primer, primer R) ของตำแหน่งเป้าหมาย เพื่อให้เพิ่มจำนวนผลผลิต (amplicon) ที่ต้องการ คือ สาย DNA ที่อยู่ระหว่างไพรเมอร์ทั้งสอง ไพรเมอร์สำหรับตรวจหาเชื้อแบคทีเรียถูกออกแบบให้จำเพาะต่อตำแหน่งที่มีความอนุรักษ์ในระดับ genus หรือ species จะทำให้จำแนกชนิดของเชื้อแบคทีเรียในระดับดังกล่าวได้ตามลำดับ ไพรเมอร์จึงเป็นตัวกำหนดความจำเพาะของการทดสอบ นอกจากนี้ ความยาวและลำดับเบสของไพรเมอร์มีผลต่อค่า T_m (melting temperature) และอุณหภูมิที่เหมาะสมในขั้นตอน annealing ของปฏิกิริยา การตรวจหาเชื้อแบคทีเรียนิยมออกแบบไพรเมอร์ให้จับกับตำแหน่งหรือยีนเป้าหมาย เช่น ยีน 16s rDNA ยีน 23s rDNA 16s-23s rDNA intergenic spacer region (ISR) ยีน *rpoB* ปฏิกิริยาอาจใช้ primer คู่เดียว (singleplex PCR) หรือมากกว่า 1 คู่ (multiplex PCR) ขึ้นกับวัตถุประสงค์ของการทดสอบ

3. Deoxynucleotides (dNTPs) ให้พลังงานและเป็นแหล่งของ nucleoside ในการสร้างสาย DNA ประกอบด้วยส่วนผสมของ 4 เบสซึ่งเป็นส่วนประกอบของสาย DNA ได้แก่ dATP, dCTP, dGTP, dTTP หากใช้เอนไซม์ uracil N-glycosylase (UNG) เพื่อป้องกันการปนเปื้อน จะใช้ dUTP แทน dTTP โดย UNG จะไม่มีผลต่อ DNA ต้นแบบจากเชื้อแบคทีเรียในตัวอย่าง ซึ่งมี dTTP แต่จะย่อยทำลายผลผลิต (amplicon) ซึ่งมี dUTP เป็นส่วนประกอบที่ได้จากการทดสอบครั้งก่อนๆ ที่ปนเปื้อนการทดสอบครั้งนี้

4. เอนไซม์ DNA polymerase ทำหน้าที่สร้าง DNA สายใหม่โดยใช้ DNA เป็นต้นแบบโดยเติม dNTPs ได้ผลผลิตเป็น DNA สายคู่ วิธี PCR ดังเดิมใช้ DNA polymerase ที่ทนความร้อนได้ มาจาก

เชื้อ *Thermus aquaticus* จึงมีชื่อเรียกว่า Taq DNA polymerase เอนไซม์ยังทำงานได้แม้อุณหภูมิของแต่ละรอบของปฏิกิริยาจะสูง

5. Buffer ต้องมีการปรับให้สภาวะ เช่น pH ให้เหมาะสมต่อการทำงานของเอนไซม์และมี Mg^{2+} เป็น cofactor ของ Taq polymerase เพื่อให้ปฏิกิริยามีความจำเพาะ

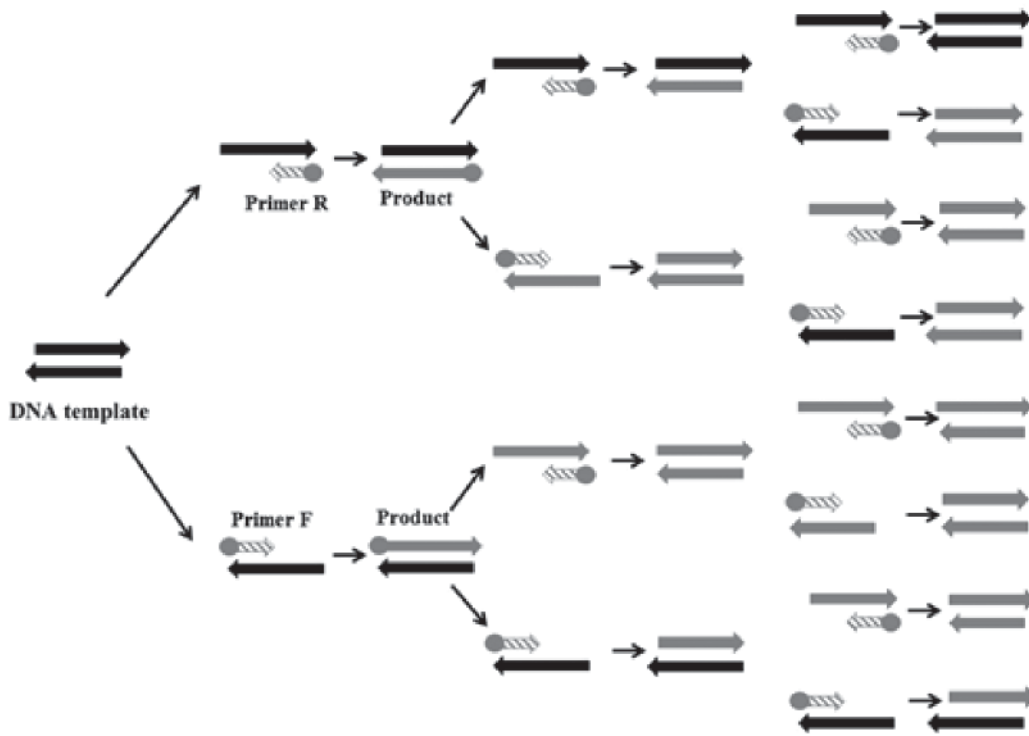
วิธีการดั้งเดิม ใน 1 รอบประกอบด้วย 3 ขั้นตอน (three-step PCR) โดยอาศัยเครื่องมือ thermocycler เพื่อปรับอุณหภูมิที่แตกต่างกันในแต่ละขั้นตอน (รูปที่ 1) ดังนี้

1. Denaturation เป็นขั้นตอนแยกสาย DNA ต้นแบบที่เป็นสายคู่ให้กลายเป็นสายเดี่ยว โดยใช้ อุณหภูมิ 90-95°C ซึ่งเอนไซม์ DNA polymerase ไม่ทำงาน

2. Annealing เป็นขั้นตอนที่ไพรเมอร์จับกับ DNA เป้าหมายที่มีลำดับเบสคู่สมที่ตำแหน่งด้าน 5' และด้าน 3' เมื่อปรับอุณหภูมิลดลงจะทำให้การจับกันมีความเสถียรพอที่เอนไซม์ DNA polymerase จะเริ่มทำงานที่ตำแหน่งปลาย 3' ของแต่ละไพรเมอร์ อุณหภูมิที่เหมาะสมขึ้นกับ T_m ระหว่างไพรเมอร์และ DNA เป้าหมาย ส่วนใหญ่ประมาณ 50-60°C อุณหภูมิยิ่งสูงจะยิ่งเพิ่มความจำเพาะ

3. Extension เป็นขั้นตอนที่เอนไซม์ DNA polymerase ทำงานสร้าง DNA สายใหม่จากตำแหน่งปลาย 3' ของไพรเมอร์แต่ละด้านจนเกิดผลผลิตเป็น DNA สายคู่ โดยใช้อุณหภูมิ 65-75°C ซึ่งเอนไซม์ทำงานได้ดีที่สุด โดยนิยมตั้งที่อุณหภูมิ 72°C

อย่างไรก็ตาม อาจมีการดัดแปรให้เหลือ 2 ขั้นตอน (two-step PCR) โดยใช้รวมขั้นตอน annealing และ extension เข้าด้วยกันโดยใช้



รูปที่ 1. ปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส (polymerase chain reaction, PCR)

อุณหภูมิเดียวกัน

จำนวนผลผลิต (product หรือ amplicon) ที่ถูกสร้างในแต่ละรอบจะเพิ่มขึ้นเป็นแบบ exponential โดยจำนวนผลผลิตที่ได้คิดเป็น 2^n ต่อ 1 copy ของ DNA ต้นแบบ โดย n คือจำนวนรอบที่ใช้เพิ่มจำนวน ส่วนใหญ่จะทำปฏิกิริยาประมาณ 30-40 รอบ เพื่อให้ผลผลิตมีปริมาณเพียงพอที่จะตรวจพบได้ อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของปฏิกิริยามักไม่เกิดขึ้นร้อยละ 100 เนื่องจากมักมีตัวยับยั้งปนเปื้อนอยู่ในปฏิกิริยา

การตรวจหาผลผลิต (amplicon หรือ PCR product) ผลผลิตของ PCR คือ DNA สายคู่ซึ่งมีขนาดทำนายได้โดยนับตั้งแต่เบสตัวแรกของไพรเมอร์ที่จับตำแหน่งด้าน 5' และเบสตัวสุดท้ายของไพรเมอร์ที่จับตำแหน่งด้าน 3' ของ DNA ต้นแบบ การตรวจ

หาผลผลิตทำเมื่อปฏิกิริยาเสร็จสิ้นหลังจากการเพิ่มจำนวนรอบสุดท้าย โดยใช้ agarose gel electrophoresis แยกด้วยกระแสไฟฟ้า แล้วตรวจหาแถบของผลผลิตด้วยการย้อมสีที่จับกับ DNA เช่น ethidium bromide รายงานผลบวกหากพบแถบของผลผลิตที่มีขนาดถูกต้องตามที่ทำนายไว้ โดยทราบขนาดจากการเทียบกับ molecular weight marker หรือตรวจโดยใช้ probe ซึ่งมีลำดับเบสจำเพาะกับผลผลิตที่ได้ รายงานผลลบหากไม่พบแถบของผลผลิต

โดยทั่วไปการแปลผลเป็นเชิงคุณภาพว่าเป็นบวกหรือลบ ส่วนการแปลผลในเชิงปริมาณเป็นเพียงกึ่งปริมาณและเชิงเปรียบเทียบเท่านั้น โดยทั่วไปไม่สามารถบอกเชิงปริมาณที่แน่นอนได้ เนื่องจากการตรวจหาผลผลิตการเพิ่มจำนวนของ DNA ต้นแบบเป็นการตรวจภายหลังปฏิกิริยาลิ้นสุดแล้ว ความเข้ม

ของแถบผลผลิตและความเข้มข้นของผลผลิต PCR จริงจึงไม่ได้เป็นความสัมพันธ์แบบเส้นตรง การเปรียบเทียบปริมาณของผลผลิต PCR ระหว่างตัวอย่างจึงเพียงบอกได้คร่าวๆเท่านั้น การหาปริมาณที่แน่นอนจำเป็นต้องใช้วิธีอื่น เช่น real-time PCR

วิธีการลดการปนเปื้อน หากเป็นไปได้ควรจัดห้องปฏิบัติการที่สามารถแบ่งสัดส่วนแยกจากกันโดยชัดเจนเพื่อทำให้ปฏิบัติงานไปในแต่ละขั้นตอนไปในทิศทางเดียว ไม่มีการย้อนกลับ (unidirectional path) โดยแบ่งส่วนดังนี้ ส่วนที่เตรียมตัวอย่างหรือส่วนที่สกัด DNA ต้นแบบของเชื้อแบคทีเรีย ส่วนที่เตรียม master mix ส่วนที่เติม DNA ต้นแบบ และส่วนสำหรับ DNA gel electrophoresis เพื่อตรวจสอบผลที่ได้ นอกจากนี้ อุปกรณ์ เครื่องมือ เช่น pipette เครื่องปั่น ถังมือ เสื้อกาวน์ สำหรับแต่ละขั้นตอนโดยเฉพาะขั้นตอนที่สัมผัสกับผลผลิต PCR แล้ว ควรแยกออกจากขั้นตอนที่ยังไม่มีการปนเปื้อน การลดผลผลิต PCR ที่ปนเปื้อน เช่น เปิดแสง UV ในห้องหรือบริเวณที่มีโอกาสปนเปื้อน การลด carry-over contamination โดยใส่เอนไซม์ uracil N-glycosylase (UNG) ในปฏิกิริยาด้วย และใช้ dUTP แทน dTTP ดังนั้นเอนไซม์จะย่อยทำลายเฉพาะผลผลิต PCR ที่ปนเปื้อนได้ซึ่งมี dUTP เป็นองค์ประกอบต่างจาก DNA ต้นแบบ

ปัจจุบันหลักการของวิธี PCR ได้รับการดัดแปร (modification of PCR) ให้มีความหลากหลายเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและการนำไปใช้ประโยชน์ของทดสอบให้มากยิ่งขึ้น^(6,8) ดังนี้

Hot-start PCR

การจับของ primer กับ DNA ต้นแบบอย่างไม่จำเพาะตั้งแต่ขณะเตรียมปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง ทำให้ได้ผลผลิตที่ไม่จำเพาะซึ่งทำให้การแปลผล

ผิดพลาดได้ มักเกิดในกรณี DNA ต้นแบบของเชื้อที่ตรวจหามีส่วนประกอบของเบส G และ C ในสัดส่วนที่สูง การทำ hot-start PCR เป็นการเพิ่มความจำเพาะของการทดสอบให้มากขึ้น โดยพัฒนาให้การสร้างผลผลิตเป็นสาย DNA ใหม่เกิดขึ้นเมื่อ DNA ต้นแบบแยกเป็นสายเดี่ยวได้อย่างสมบูรณ์และไพรเมอร์จับอย่างจำเพาะแล้ว ซึ่งทำได้หลายวิธี เช่น การใช้แอนติบอดีที่จำเพาะต่อเอนไซม์ DNA polymerase หรือดัดแปรเอนไซม์ให้เป็น hot-start DNA polymerase ซึ่งไม่ทำงานที่อุณหภูมิต่ำ จนกว่าได้รับความร้อนจากขั้นตอน denaturation การทำ hot-start PCR อาจใช้ในกรณีตรวจตัวอย่างจำนวนมากพร้อมกัน (high-throughput) เพื่อให้ประสิทธิภาพใกล้เคียงกันในทุกตัวอย่างที่ทดสอบ หรือเมื่อการทดสอบต้องการความจำเพาะสูง

Touchdown PCR

เป็นการเพิ่มความจำเพาะของ PCR โดยการตั้งโปรแกรมให้ช่วงแรกของปฏิกิริยาในขั้นตอน annealing ใช้อุณหภูมิสูงกว่า T_m ของ primer เพื่อให้ primer ที่จับกับ DNA ต้นแบบอย่างจำเพาะเท่านั้นจึงจะเกิดผลผลิต แล้วจึงค่อยๆลดอุณหภูมิของขั้นตอน annealing ลงจนถึงอุณหภูมิที่ควรจะเป็นแล้วทำต่อจนครบจำนวนรอบปฏิกิริยา ทำให้การทดสอบมีความจำเพาะมากขึ้น

Multiplex PCR

เป็นการทำ PCR โดยใช้ primer ตั้งแต่ 2 คู่ขึ้นไปในตัวอย่างเดียวกัน เพื่อใช้ตรวจหา มากกว่า 1 เป้าหมาย ซึ่งอาจเป็นตรวจหาเชื้อมากกว่า 1 ชนิดหรือยีนมากกว่า 1 ตำแหน่งพร้อมกัน ทำให้เกิดความสะดวกในการตรวจโดยเฉพาะกรณีมีตัวอย่างอยู่จำกัด การออกแบบ primer ทุกคู่ที่นำมาใช้ต้องระมัดระวังให้สามารถใช้อุณหภูมิเดียวกันในขั้นตอน annealing ได้ และไม่เกิดการจับกันเอง (dimeriza-

tion) หรือแย่งกันจับกับ DNA ต้นแบบ ตัวอย่างของการใช้ multiplex PCR เช่น การตรวจหาเชื้อพร้อมกับตัวควบคุมภายใน (internal control) การตรวจหาเชื้อมากกว่า 1 ชนิดในตัวอย่างเดียวกัน การตรวจหาเชื้อพร้อมกับการหาชนิดที่จำเพาะ เช่น ร่วมกับยีนดื้อยา การตรวจหาผลผลิตเพื่อให้สามารถอ่านผลของตัวอย่างเดียวกันได้ โดยออกแบบให้ primer แต่ละคู่ให้ผลผลิตที่มีขนาดต่างกันเพื่อตรวจได้บนเจลหรือมีลำดับเบสที่สามารถจับกับ probe ที่แตกต่างกันหรืออาจดัดแปรเป็น real-time PCR โดยใช้ probe ที่แตกต่างกันหรือมี T_m ต่างกันเพื่อตรวจหาผลผลิตที่ต่างกัน อย่างไรก็ตาม multiplex PCR อาจมีความไวต่ำกว่า singleplex PCR ซึ่งใช้ primer แต่ละคู่แยกทดสอบต่างหลอดกัน

Nested PCR

เป็นการเพิ่มความไวและความจำเพาะของ PCR โดยการใช้ primer 2 คู่ ได้แก่ คู่แรกซึ่งจับกับ DNA ตำแหน่งเป้าหมายครอบคลุมส่วนที่ต้องการทั้งหมดแล้วนำผลผลิตที่ได้มาเพิ่มจำนวนด้วย primer คู่ใน ซึ่งจับกับตำแหน่งที่อยู่ด้านในของ primer คู่แรก หากหนึ่งใน primer คู่ในเป็น primer เดียวกับ primer คู่แรก เรียกว่า hemi-nested PCR เนื่องจากลำดับเบสของ primer ถึง 2 คู่หรือ 4 เส้นต้องเหมือนกับ DNA ต้นแบบจึงจะได้ผลผลิตจึงเพิ่มความจำเพาะของการทดสอบ และการทำ nested PCR เป็นการเพิ่มจำนวน 2 ครั้งจึงเป็นการเพิ่มความไวของการทดสอบ ทำให้มีโอกาสตรวจพบผลผลิตได้แม้จะมี DNA ต้นแบบจำนวนน้อย แต่มีข้อเสีย คือ มีความเสี่ยงของการปนเปื้อนสูง (carry-over contamination) ซึ่งทำให้ได้ผลบวกปลอม โดยเฉพาะในระหว่างการนำผลผลิตจากการเพิ่มจำนวนครั้งแรกมาใช้ การปนเปื้อนแม้เพียงเล็กน้อยก็ทำให้เกิดผลการทดสอบที่ผิดพลาดได้ ซึ่งมีวิธี

ป้องกันโดยอาจทำปฏิกิริยาในหลอดเดียวกัน (closed-tube system) ซึ่งแยกเป็น 2 ชั้นด้วยขี้ผึ้งหรือน้ำมันแต่ละชั้นบรรจุน้ำยา สำหรับปฏิกิริยาของ primer แต่ละคู่ หรือออกแบบให้ primer คู่ในใช้อุณหภูมิในขั้น annealing สูงกว่าของ primer คู่นอกมากๆ

Broad-range PCR

เป็นวิธีที่ใช้ primer ที่เป็น universal primer ซึ่งออกแบบให้สามารถจับกับตำแหน่งที่อนุรักษ์ของเชื้อแบคทีเรียได้เกือบทุกชนิด เช่น ส่วนของยีน 16S rDNA วิธีนี้มีประโยชน์ในการใช้ตรวจหาเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ทราบชนิดมาก่อนหรือเชื้อที่ไม่เจริญหรือเจริญช้าในอาหารเลี้ยงเชื้อ ผลบวกที่ได้แสดงถึงตรวจพบเชื้อแบคทีเรียในตัวอย่างที่ทดสอบ ซึ่งการระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียอาจทำโดยนำผลผลิตที่ได้ไปตรวจหาลำดับเบสหรือจับด้วย probe ที่จำเพาะต่อไป

Arbitrarily-primed PCR (AP-PCR)

เป็นวิธีที่ใช้ primer สายสั้นประมาณ 10-15 เบสเพียงเส้นเดียวโดยออกแบบลำดับเบสอย่างไม่จำเพาะ และทำปฏิกิริยาเพิ่มจำนวนที่สภาวะจำเพาะต่ำ (low stringency) ทำให้ได้ผลผลิตที่หลากหลายจากการเพิ่มจำนวนของส่วนที่อยู่ใกล้ตำแหน่งที่ primer ไปจับ จะพบได้ผลผลิตซึ่งแตกต่างกันไปสำหรับเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิด (polymorphism) ในทางระบาดวิทยานำมาใช้บอกความสัมพันธ์ของเชื้อแบคทีเรีย species เดียวกันที่เพาะแยกได้คนละครั้ง วิธีนี้มีข้อจำกัด คือ ผลการทดสอบที่อาจแตกต่างกันไปเมื่อทำซ้ำด้วยตัวอย่างเดียวกัน หรือให้ผลแตกต่างระหว่างห้องปฏิบัติการ

Reverse transcriptase PCR (RT-PCR)

ใช้เมื่อสารพันธุกรรมต้นแบบเป็น RNA เพื่อตรวจหาและเพิ่มจำนวน RNA ต้นแบบ โดย RNA

จะถูกเปลี่ยนด้วยเอนไซม์ reverse transcriptase (หรือ RNA-dependent DNA polymerase) ให้เป็น cDNA (complementary DNA) ก่อนนำมาใช้เป็นต้นแบบในรอบแรกของปฏิกิริยา PCR ปกติต่อไป สมัยก่อนขั้นตอน reverse transcription และ PCR ต้องทำแยกกัน (two-step RT-PCR) โดยใช้เอนไซม์และสภาวะที่แตกต่างกัน แต่มีข้อจำกัดคือไม่สะดวกและเพิ่มโอกาสปนเปื้อน ปัจจุบันมีการพัฒนาให้สามารถทำทั้งสองขั้นตอนได้ในหลอดเดียวกัน (one-step RT-PCR) โดยใช้เอนไซม์ DNA polymerase ที่ทนความร้อนและมีคุณสมบัติเป็น reverse transcriptase ด้วย

Real-time PCR (quantitative real-time PCR, qPCR)

เป็นการดัดแปรจาก PCR ให้มีขั้นตอนการเพิ่มจำนวนและการตรวจหาผลผลิตไปพร้อมๆกันทำให้ทราบว่ามีกรสร้างผลผลิตตามเวลาจริง (real-time) โดยอาศัยเครื่องมือที่เป็นทั้ง thermocycler เพื่อเพิ่มจำนวนผลผลิตและ fluorimeter เพื่อตรวจวัดปริมาณผลผลิตที่กำลังสร้างขึ้น ณ เวลาจริง ข้อดีของวิธีนี้คือ ทราบผลการทดสอบรวดเร็วทันทีขณะปฏิกิริยากำลังดำเนินไป จึงต่างจาก PCR แบบดั้งเดิมเนื่องจากไม่ต้องรอให้ปฏิกิริยาเสร็จสิ้นแล้วตรวจหาผลผลิตในภายหลัง ไม่ต้องนำผลผลิตออกมาจากหลอดเพื่อตรวจหาจึงลดโอกาสปนเปื้อน นอกจากนี้ยังสามารถนำมาใช้เพื่อตรวจวัดปริมาณ DNA ต้นแบบหรือจำนวนแบคทีเรียในตัวอย่างจึงเรียกว่า quantitative real-time PCR (qPCR)⁽⁹⁾

การตรวจหาปริมาณผลผลิตที่สร้างขึ้นแบ่งเป็น 2 วิธีการใหญ่ๆ คือ

1. การใช้ fluorescent dye ซึ่งเมื่อจับกับ DNA สายคู่ที่เป็นผลผลิตที่สร้างขึ้นกลายเป็น DNA-dye complex แสงสัญญาณจาก fluorescent dye

จะเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนตามปริมาณผลผลิตที่สร้างขึ้น dye ที่นิยมใช้ เช่น SYBR® Green เมื่อจับแบบไม่จำเพาะกับผลผลิต จะดูดกลืน (absorption) แสงสีฟ้า (light blue, $\lambda_{max}=497$ นาโนม.) แล้วปล่อย (emission) แสงสีเขียว (green light, $\lambda_{max}=520$ นาโนม.) ซึ่งตรวจจับได้ด้วยเครื่องมือ qPCR เวลาหรือจำนวนรอบที่เริ่มตรวจพบผลผลิตขึ้นกับปริมาณ DNA ตั้งต้น ขณะอุณหภูมิเปลี่ยนระหว่างการสร้างผลผลิต สัญญาณแสง fluorescent จะถูกตรวจจับแล้วนำมาสร้าง melting curve ของผลผลิตที่ได้ เมื่อนำมาวิเคราะห์หาอุณหภูมิ T_m ของผลผลิตจะช่วยบอกความเหมือนและความแตกต่างของผลผลิตได้ ทำให้อาจระบุการเปลี่ยนแปลงลำดับเบสได้ถึงระดับ 1 ตำแหน่ง การใช้ fluorescent dye มีข้อดีคือ ราคาถูกและสะดวก แต่มีข้อจำกัดคือ อาจให้ผลบวกหลงหากได้ผลผลิตเป็น DNA สายคู่ที่ไม่จำเพาะ เช่น primer dimer หรือ primer จับแบบไม่จำเพาะ จึงควรแปลผลโดยวิเคราะห์ดูค่า T_m ของผลผลิตที่ได้ร่วมด้วย ค่า T_m ที่ต่างกันทำให้สามารถแยกผลผลิตจำเพาะที่ต้องการตรวจหาออกจากผลผลิตที่ไม่จำเพาะได้

2. การใช้ fluorescence resonance energy transfer (FRET) probe ซึ่งมีความจำเพาะกับผลผลิตที่สร้างขึ้นทำให้เพิ่มความจำเพาะของการทดสอบให้มากยิ่งขึ้น การปล่อย (emission) และการลดลง (quenching) ของแสง fluorescent ขึ้นกับปฏิกิริยาระหว่าง electron excitation state ของโมเลกุล fluorescent dye บน FRET probe ซึ่งมีหลายชนิด (รูปที่ 2) เช่น

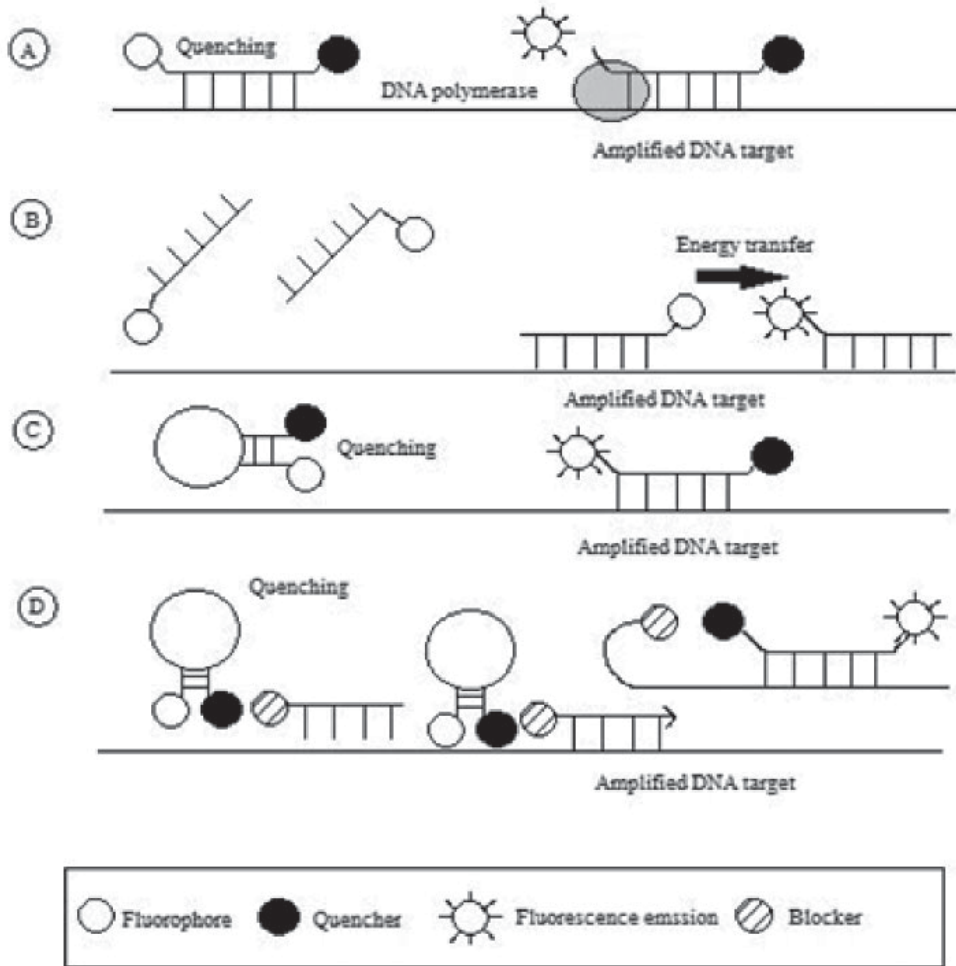
Hydrolysis probe (5'-nuclease หรือ TaqMan® probe) มี fluorophore และ quencher ที่ปลายแต่ละข้าง โดย quencher ที่ปลายข้างหนึ่งจะจับแสง fluorescent ที่ปล่อยมาจากปลายอีกข้าง

หนึ่ง ขณะเกิดการสร้างผลผลิต DNA polymerase ซึ่งมีฤทธิ์ exonuclease ด้วยจะย่อย probe ที่จับบนผลผลิตที่ได้ ทำให้แสง fluorescent ไม่ถูก quench อีกต่อไป ทำให้ตรวจพบสัญญาณแสงที่ปล่อยออกมามากขึ้นเรื่อยๆ (รูปที่ 2A)

Dual hybridization probe (Light Cycler® probe) ประกอบด้วย DNA probe 2 เส้น ซึ่งมี fluorophore อยู่ที่ปลาย 3' (upstream probe) และที่ปลาย 5' (downstream probe) โดย probe ทั้งสองจะจับกับผลผลิตถูกสร้างขึ้น ทำให้

probe ทั้ง 2 เส้นมาอยู่ใกล้กัน แสง fluorescent จะถูกปล่อยจาก upstream probe และถูกดูดกลืนแสงด้วย downstream probe ซึ่งปล่อยสัญญาณแสง fluorescent ที่มีความยาวคลื่นที่ตรวจพบด้วยเครื่อง qPCR เมื่อผลผลิตถูกสร้างขึ้นจะทำให้สัญญาณแสงปล่อยออกมาเพิ่มขึ้น (รูปที่ 2B)

Molecular beacon (hairpin probe) เป็น DNA สายเดี่ยว โมเลกุลมีลักษณะเป็น hair-pin loop ทำให้ โมเลกุลของ fluorophore และ quencher ที่อยู่ปลาย probe แต่ละข้างมาอยู่ใกล้กัน โดย



รูปที่ 2. Real-time PCR อาศัย probe แบบต่างๆ ได้แก่ hydrolysis probe (A), dual hybridization probe (B), molecular beacon (C) และ scorpion probe (D)

quencher คอยดูดจับแสงไว้ แต่เมื่อ probe จับกับผลผลิตที่สร้างขึ้น ทำให้ quencher แยกห่างออกมา ทำให้แสง fluorescent ถูกปล่อยออกมาได้และตรวจพบมากขึ้นเมื่อมีการสร้างผลผลิตมากขึ้น (รูปที่ 2C)

Scorpion probe มีโมเลกุลคล้ายกับ molecular beacon แต่ต่ออยู่กับ blocker ซึ่งจับกับปลาย 5' ของ primer ทำหน้าที่ป้องกันการสร้างผลผลิตจากส่วนของ hairpin ในระหว่าง PCR ส่วนของ hairpin loop ของ probe ถูกออกแบบให้เป็นคู่สมกับส่วนผลผลิตที่อยู่ต่อจากตำแหน่งของ primer เมื่อสาย DNA ผลผลิตแยกออกจากสาย DNA ต้นแบบที่อุณหภูมิสูงแล้ว probe จึงมาจับกับผลผลิตที่สร้างขึ้นใหม่ ทำให้เกิดระยะห่างระหว่างโมเลกุล fluorophore และ quencher แสง fluorescent จึงถูกปล่อยออกมามากขึ้นขณะมีการสร้างผลผลิต ซึ่งตรวจพบได้ด้วยเครื่อง qPCR (รูปที่ 2D)

Digital PCR (dPCR)

เป็นการดัดแปรปฏิกิริยา PCR ให้ถูกแบ่งออกเป็นปฏิกิริยาย่อยๆที่เรียกว่า partition จำนวนมากเพื่อให้แต่ละ partition มี DNA ต้นแบบเหลืออยู่ไม่เกิน 1 copy โดยอาศัยความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีด้าน microfluidic engineering และ emulsion chemistry ทำให้สามารถสร้าง partition ในรูปของ chip หรือ water-in-oil emulsion จำนวนหลายพันหรือเป็นล้าน partition ต่อ 1 reaction ซึ่งแต่ละ partition มีปริมาณน้อยจนถึงระดับนาโนลิตรหรือต่ำกว่า หลังจากขั้นตอนการสร้าง partition แล้วนำไปเพิ่มจำนวนต่อด้วยวิธี PCR หรือ real-time PCR เพื่อตรวจหาผลผลิตในแต่ละ partition และนับจำนวน partition ที่ให้ผลผลิต ในกรณีที่ใช้ dPCR วัดปริมาณ DNA ต้นแบบให้แม่นยำควรมีค่าเฉลี่ยจำนวน copy ของ DNA ต้นแบบต่อ 1

partition (เรียกว่าค่า lambda, λ) ต่ำกว่า 0.1 ซึ่งแสดงว่าแต่ละ partition ที่ให้ผลผลิตมี DNA ต้นแบบเพียง 1 copy เป็นส่วนใหญ่ จำนวน partition ที่ให้ผลผลิตจึงมีค่าประมาณเท่ากับจำนวน copy ของ DNA ต้นแบบ หากพบว่าค่า λ สูง จะทำให้การวัดปริมาณมีความแม่นยำลดลง จำเป็นต้องทำให้ตัวอย่างเจือจางก่อนทำ ดังนั้น dPCR จึงเป็นวิธีที่มีความไวสูง สามารถนำมาใช้วัดปริมาณ DNA ต้นแบบ (absolute quantification) โดยไม่จำเป็นต้องอาศัย calibration หรือ standard curve และพบว่ามีความแม่นยำและ reproducibility สูงกว่า qPCR นอกจากนี้อาจตรวจหามากกว่า 1 ยีนเป้าหมายโดยใช้ probe ที่ต่างกัน (multiplex) การนำ dPCR มาใช้ประโยชน์ที่สำคัญ คือ การตรวจหาเชื้อที่มีปริมาณน้อยในตัวอย่าง และตรวจหาเชื้อที่ยีนดื้อยาอุบัติใหม่ (emergence of drug-resistant variant) หรือเชื้อที่มีประชากรผสมทั้งดื้อยาและไม่ดื้อยา (heteroresistance) ซึ่งตรวจพบได้ยากด้วยวิธีดั้งเดิม และการใช้วัดปริมาณเชื้ออ้างอิง (reference material)

1.1.2 การเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมด้วยวิธีอื่นที่ไม่อาศัยปฏิกิริยา PCR (non-PCR based nucleic acid amplification)

การเพิ่มจำนวน DNA หรือ RNA ที่ไม่อาศัยวิธี PCR มีหลายวิธี⁽¹⁰⁾ ดังนี้

Ligase chain reaction (LCR) หรือ ligase amplification reaction

ใช้ oligonucleotide probe จำนวน 2 คู่ (รวม 4 เส้น ความยาวเส้นละประมาณ 18-30 เบส) คู่แรกออกแบบให้จับกับ DNA ต้นแบบโดยมีตำแหน่งที่จับหัวท้ายอยู่ใกล้กัน (head-to-tail) กล่าวคือ ปลาย 3' ของ probe แรก อยู่ถัดจากปลาย 5' ของ probe

ที่สอง ส่วน probe คู่ที่สองเป็นคู่สม (complementary) กับคู่แรก และจับ DNA ต้นแบบอีกสายหนึ่ง ซึ่งเป็นคู่สมกับ DNA ต้นแบบที่ probe คู่แรกจับ ในระหว่างปฏิกิริยาเพิ่มจำนวนหลังจากเพิ่มอุณหภูมิเพื่อแยกสาย DNA ต้นแบบแล้วใช้เอนไซม์ DNA ligase ซึ่งทนความร้อน (thermostable ligase) เพื่อเชื่อมต่อ probe แต่ละคู่ โดยปลาย 5' ของ probe ด้านที่ใกล้รอยต่อ ต้องมีหมู่ฟอสเฟตเพื่อให้เอนไซม์ ligase ทำงานได้ เมื่อ probe แต่ละคู่เชื่อมเป็นเส้นเดียวกันแล้วจะกลายเป็นต้นแบบให้กับการเพิ่มจำนวนในรอบถัดไป (รูปที่ 3)

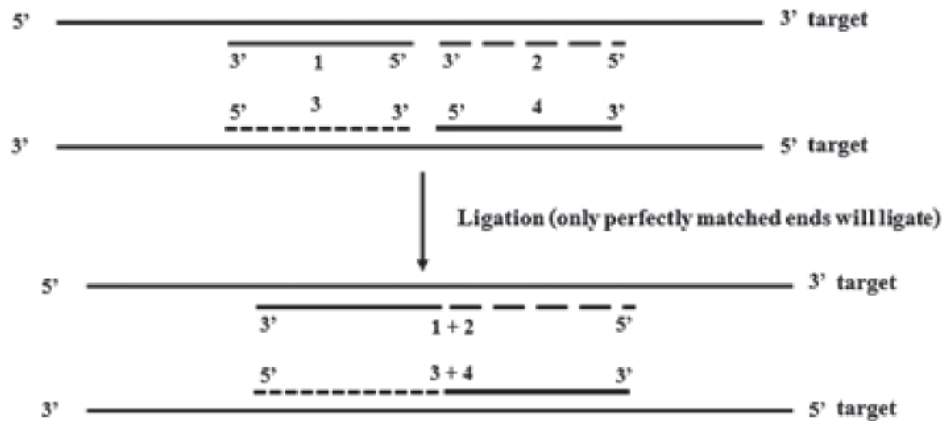
ข้อดีของวิธีนี้เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี PCR ดั้งเดิม คือ ไม่มีการสร้างสาย DNA ขึ้นใหม่ จึงไม่เกิดความผิดพลาดของลำดับเบสในผลผลิตที่สร้างขึ้น

และมีความจำเพาะสูงที่ตำแหน่ง 3' ทำให้นิยมนำมาใช้บอก mismatch ได้ถึงระดับ 1 ตำแหน่งที่สนใจ เช่น การกลายพันธุ์ single-nucleotide polymorphism (SNP)

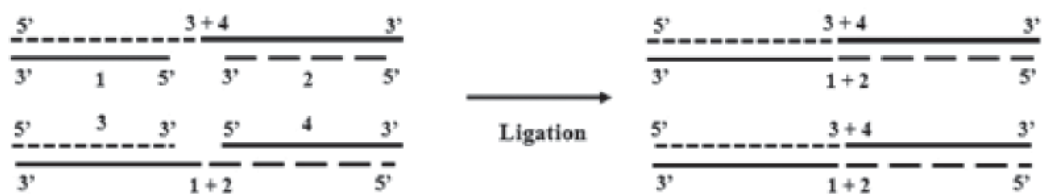
Transcription-based amplification

ได้แก่ nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) และ transcription-mediated amplification (TMA) เป็นการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมโดยมี RNA ของเชื้อเป็นต้นแบบ ณ อุณหภูมิคงที่ (isothermal RNA amplification) โดย NASBA และ TMA ใช้เอนไซม์ในปฏิกิริยา (ตารางที่ 1) ดังนี้
 ขั้นตอนแรก RNA จะถูกแปลงเป็น cDNA ก่อนด้วยเอนไซม์ RT ซึ่ง primer ที่ใช้มีส่วนของ T7 RNA polymerase promotor อยู่ที่ส่วนปลาย 5' ด้วย

รูปที่ 1



รูปที่ 2



รูปที่ 3. Ligase chain reaction (LCR)

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบเอนไซม์ที่ใช้ใน nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) และ transcription-mediated amplification (TMA)

เอนไซม์	NASBA	TMA
Reverse transcriptase (RT)	Avian myeloblastosis virus RT	RT ที่มี endogenous RNase H activity
RNase	RNase H	
RNA polymerase	T7 bacteriophage RNA polymerase	T7 bacteriophage RNA polymerase

แล้ว RNase H จะทำลาย RNA ต้นแบบ ขั้นถัดไป primer ที่สองซึ่งมี T7 RNA polymerase promoter ที่ส่วนปลาย 5' จะจับกับ cDNA แล้วเอนไซม์ RT ซึ่งมีคุณสมบัติ DNA polymerase ร่วมด้วย จะสร้างสาย DNA ให้กลายเป็น cDNA สายคู่ ต่อมา RNA polymerase จะเพิ่มจำนวน RNA แล้ว antisense RNA ที่ได้จะเข้าสู่รอบใหม่เป็นต้นแบบให้สร้าง cDNA ซึ่งเป็นต้นแบบของการสร้าง RNA ในรอบต่อไป ปฏิกริยาทั้งหมดนี้ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวน RNA เป็น 10^9 เท่าภายในเวลาน้อยกว่า 2 ชั่วโมง โดยสามารถตรวจหาผลผลิตที่ได้ด้วย probe เช่น probe ที่ติดฉลากเรืองแสง (chemiluminescence) หรือ molecular beacons ของ qPCR

ข้อดีของวิธีนี้ คือ ปฏิกริยาเกิดอย่างรวดเร็ว การเพิ่มจำนวนเกิดที่อุณหภูมิคงที่จึงไม่จำเป็นต้องอาศัยเครื่องมือราคาแพง เช่น thermocycler ผลผลิตเป็น RNA สายเดี่ยวจึงไม่ต้องมีขั้นตอน denaturation ก่อนการตรวจหาด้วย probe และมีโอกาสปนเปื้อนต่ำเนื่องจากทำปฏิกริยาในหลอดเดียวและผลผลิตเป็น RNA ซึ่งไม่เสถียร

มีการนำวิธีนี้ไปใช้ตรวจหาเชื้อ เช่น *M. tuberculosis*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, MRSA⁽¹⁾

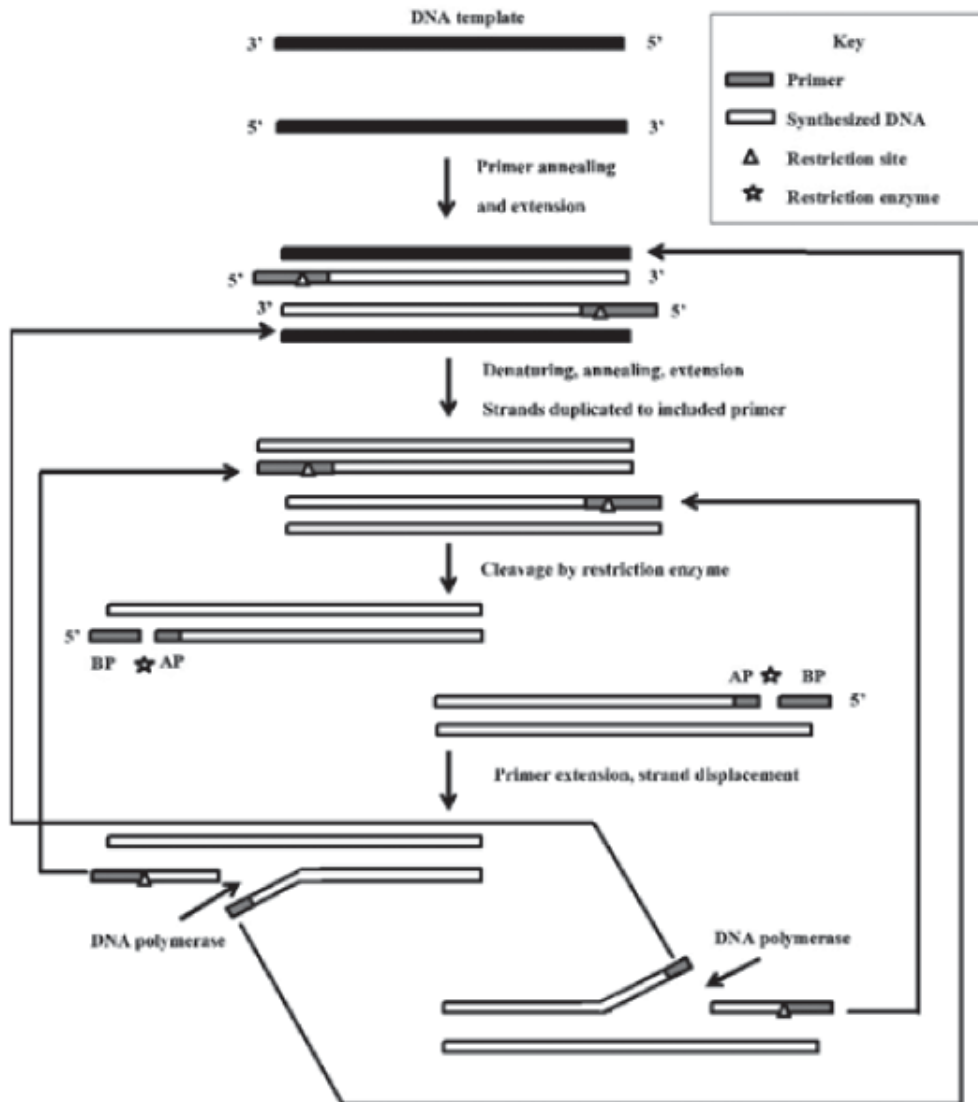
Strand displacement amplification (SDA)

ปัจจุบันมีการพัฒนาเทคนิคนี้ให้มี 2 ขั้นตอน ได้แก่ การสร้างเป้าหมาย (target generation) และ

การเพิ่มจำนวนเป้าหมาย (target amplification) ในขั้นตอนการสร้างเป้าหมายจะเริ่มต้นด้วย denaturation ของ DNA ต้นแบบสายคู่แยกออกเป็นสายเดี่ยวแล้วแต่ละสายจะจับกับชุด primer ซึ่งประกอบด้วย 2 primers ได้แก่ bumper primer (BP) และ amplification primer (AP) โดย amplification primer มีตำแหน่งที่ถูกตัดได้ด้วยเอนไซม์ restriction endonuclease เช่น *BsoBI* (C^VYCGRG) ที่ปลาย 5' ส่วน bumper primer จะสั้นกว่าและจับที่ตำแหน่ง upstream ต่อตำแหน่งที่จับของ amplification primer ในขั้นตอนนี้ DNA polymerase ซึ่งไม่มีฤทธิ์ exonuclease แต่มีคุณสมบัติทำให้เกิดการแทนที่สาย DNA (strand displacement) ได้ จะสร้างสาย DNA จากทั้งสอง primer ไปพร้อมๆ กัน โดยใช้ dNTPs ซึ่งประกอบด้วย dUTP, dATP, dGTP และ thiolated dCTP (Cs) ขณะสร้างผลผลิตจาก bumper primer จะทำให้เกิด displacement ของผลผลิตที่ได้จาก amplification primer ผลผลิตที่ได้สามารถจับกับ primer อีกชุดที่เป็น opposite-strand bumper และ amplification primer ทำให้เกิดการสร้างผลผลิตที่เป็นคู่สมกับผลผลิตที่ได้จาก primer ชุดแรกแต่บริเวณ cleavage site ของเอนไซม์ *BsoBI* ที่เป็น C จะกลายเป็น Cs ผลผลิตที่ได้จะเข้าสู่ขั้นตอนการเพิ่มจำนวนเป้าหมายโดยเอนไซม์ *BsoBI* จะตัด DNA ได้สายเดี่ยว (nick) เนื่องจากตำแหน่งที่เอนไซม์ตัดสาย

หนึ่งเป็น C อีกสายหนึ่งเป็น Cs (เรียกว่า hemi-modified restriction endonuclease sequence) ซึ่งตำแหน่ง nicked นี้เป็นตำแหน่งที่ DNA polymerase จะมาจับแล้วเริ่มสร้างผลผลิตสายใหม่แทนที่ DNA สายเดิม (strand displacement) มีการเพิ่มจำนวนของผลผลิตที่มี hemimodified restriction site แล้วเกิดขั้นตอน nick และ displacement ซ้ำหลายรอบจนมีการเพิ่มจำนวนเป้าหมายแบบ expo-

nential ผลผลิตที่ได้จะตรวจหาด้วย probe ที่ติดฉลากสี fluorescent ในรูปแบบเดียวกับใน real-time PCR นอกจากนี้ SDA สามารถนำมาใช้ตรวจหา RNA โดยเพิ่มขั้นตอน reverse transcription (RT-SDA) แล้วใช้ cDNA เป็นต้นแบบเพื่อเพิ่มจำนวนผลผลิตต่อไป วิธีนี้มีความไวเพียงพอในการตรวจหาได้ถึง 10-50 copy ของเป้าหมาย โดยใช้เวลาประมาณ 30 นาทีถึง 2 ชั่วโมง⁽¹²⁾ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4. Strand displacement amplification (SDA)

BP: bumper primer; AP: amplification primer

ข้อดีของวิธีนี้ คือ หลังจาก denaturation ในขั้นตอนเริ่มต้นแล้วขั้นตอนเพิ่มจำนวนทำที่อุณหภูมิคงที่ (isothermal amplification) จึงไม่ต้องอาศัย thermocycler ที่มีราคาแพง ข้อจำกัดของวิธีนี้ คือ การเพิ่มจำนวนที่อุณหภูมิ 52.5°C ซึ่งไม่สูงมากนัก อาจทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนแบบไม่จำเพาะโดยเฉพาะ ในกรณีที่มีปริมาณ DNA ในตัวอย่างมีน้อย ซึ่งมีผลให้ความไวของวิธีนี้ลดลง อาจแก้ปัญหาด้วยการเพิ่ม stringency โดยการใส่ organic solvent หรือเปลี่ยนไปใช้ DNA polymerase ชนิดที่ทนความร้อนเพื่อให้มีความจำเพาะมากขึ้น⁽¹³⁾

มีการนำวิธีนี้ไปใช้ในการตรวจหาเชื้อ เช่น *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*

Loop-mediated amplification (LAMP)

เป็นการเพิ่มจำนวน DNA ที่อุณหภูมิคงที่ (isothermal amplification) โดยอาศัยเอนไซม์ *Bst* DNA polymerase ซึ่งมีคุณสมบัติ strand displacement และทำงานที่อุณหภูมิ 60-65°C และชุดของ primer จำนวนถึง 4-6 primer ประกอบด้วย inner และ outer primer อย่างละคู่ และ loop primer อีก 1 คู่ เพื่อเพิ่มความไวของปฏิกิริยา เริ่มต้นปฏิกิริยาสร้างสาย DNA ที่ตำแหน่งของ inner primer ซึ่งจับที่ปลายทั้ง 2 ด้าน ตามด้วยการเพิ่มผลผลิตที่ตำแหน่งของ outer primer ทั้งปลาย 2 ด้าน เกิด strand displacement ของผลผลิตจาก inner primer หลุดออกมาเป็น DNA สายเดี่ยวซึ่งการออกแบบ primer ทำให้เกิดการจับเป็น loop ทั้ง 2 ปลาย เมื่อเข้าสู่ขั้นตอน cycling amplification จะทำให้เกิดการเพิ่มผลผลิตโดยใช้ self-structure เป็นต้นแบบและสร้างสายด้วย self-primed และ inner primer ที่จับบริเวณ loop เกิดการเพิ่มจำนวนในรอบถัดไปอย่างต่อเนื่องจนเกิดผลผลิตสุดท้ายที่ประกอบด้วยหลายๆ loop ของ target sequence

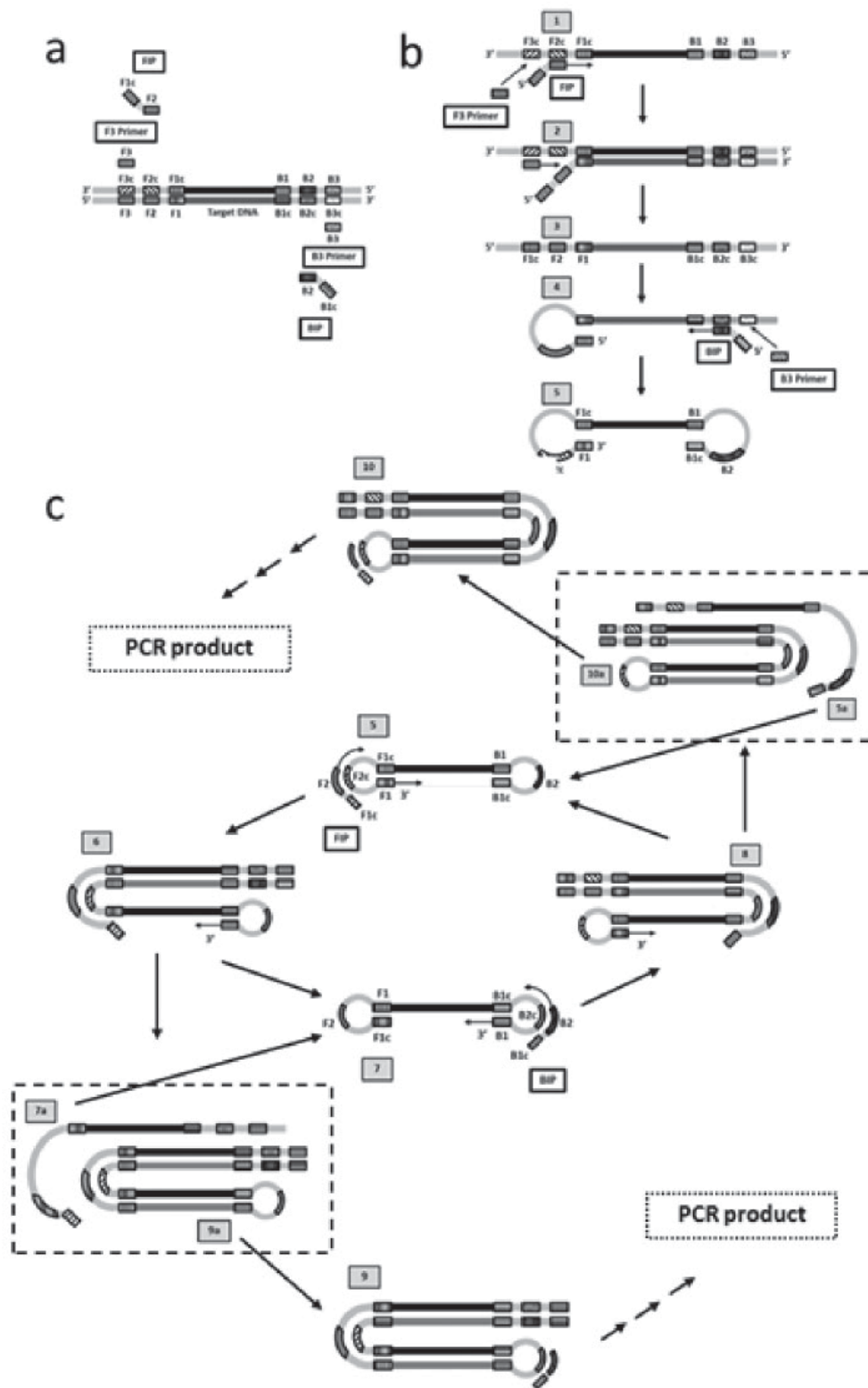
ที่ซ้ำๆกัน มีรูปร่างคล้ายดอกกะหล่ำ (cauliflower-like structure)⁽¹⁴⁾ (รูปที่ 5)

ข้อดีของวิธีนี้ คือ มีความไวสูงพบว่ามีความไวกว่าวิธี PCR ดั้งเดิมประมาณ 10-100 เท่าและความจำเพาะสูงมากเนื่องจากใช้ primer หลายคู่ ไม่ต้องใช้ thermocycler ที่มีราคาแพง ได้ผลผลิตปริมาณมากในเวลาอันรวดเร็วภายในเวลาประมาณ 1 ชั่วโมง ตรวจหาผลผลิตได้ง่าย อาจเห็นผลผลิตได้จากการดูความขุ่นด้วยตาเปล่าซึ่งเกิดจากการตกตะกอนของ magnesium pyrophosphate จึงอาจนำไปพัฒนาเป็น point-of-care testing (POCT) ได้ หรืออาจตรวจหาผลผลิตโดยใช้ agarose gel electrophoresis เห็นเป็น multiple bands หลายๆ ขนาด หรือวัดปริมาณผลผลิตด้วยเครื่อง spectrophotometry ข้อจำกัดของวิธีนี้ คือ การออกแบบ primer ทำได้ยาก ต้องอาศัยผู้มีความชำนาญและประสบการณ์สูง และอาจต้องใช้ software ที่จำเพาะในการออกแบบ หลังจากนั้นต้องทำการทดสอบจนกว่าจะได้ชุด primer ที่เหมาะสม มีความไวและความจำเพาะสูง ซึ่งอาจใช้ระยะเวลาาน ราคาอาจแพงเนื่องจากจำนวนและปริมาณ primer และ เอนไซม์ที่ใช้

มีการนำวิธีนี้ไปใช้ในการตรวจหาเชื้อ เช่น *Mycobacterium*, *Clostridium difficile*, *Mycoplasma pneumoniae*, group A และ B streptococci, *Bordetella pertussis*

Helicase-dependent amplification (HDA)

ขั้นตอนแรกใช้เอนไซม์ helicase เพื่อคลายเกลียวสาย DNA ต้นแบบและให้คงเป็นสายเดี่ยวด้วย ssDNA-binding protein ทำให้ primer มาจับตำแหน่งเป้าหมายได้ ขั้นตอนต่อไปใช้ DNA polymerase ที่มีคุณสมบัติ strand displacement สร้างดีเอ็นเอสายใหม่จากปลาย 3' ของแต่ละ primer



รูปที่ 5. Loop-mediated amplification (LAMP)

เกิดเป็นผลผลิตสายคู่ ซึ่งจะกลายเป็นต้นแบบและเข้าสู่ขั้นตอนการเพิ่มจำนวนผลผลิตในรอบต่อไปแบบ exponential ทุกขั้นตอนใช้อุณหภูมิเดี่ยวกว (isothermal amplification) ไม่จำเป็นต้องใช้ thermocycler ตรวจสอบผลผลิตได้หลายวิธีเช่นเดียวกับวิธีที่ใช้สำหรับวิธี PCR และ real-time PCR และอาจนำไปพัฒนาเป็น POCT ได้

มีการนำวิธีนี้ไปใช้ในการตรวจหาเชื้อ เช่น *C. difficile*, group A และ B *Streptococcus*⁽¹⁵⁾

ตัวควบคุม (control) สำหรับวิธีการตรวจโดยเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรม (nucleic acid amplification methods)

เพื่อให้สามารถแปลผลการทดสอบได้อย่างถูกต้องและน่าเชื่อถือ วิธีการตรวจหาเชื้อแบคทีเรียก่อโรคในตัวอย่างทางคลินิกต้องทำการทดสอบโดยมีตัวควบคุมควบคู่ไปด้วยเสมอ^(16,17) ซึ่งแบ่งเป็น

1. ตัวควบคุมปฏิกิริยาการเพิ่มจำนวน (amplification control) ได้แก่

1.1 ตัวควบคุมบวก (positive control) ใช้ DNA ที่สกัดได้จาก genome (genomic DNA) ของเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์มาตรฐานหรือจากที่เพาะแยกได้จากตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้รับการระบุด้วยวิธีมาตรฐานเพื่อยืนยันว่าเป็นชนิดของเชื้อที่ต้องการตรวจหาหรือใช้พลาสมิดที่มียีนเป้าหมายซึ่งมีตำแหน่งที่จับกับ primer ซึ่งโดยทั่วไปพลาสมิดจะมีความเสถียรมากกว่า genomic DNA ควรให้ผลการทดสอบเป็นบวกเพื่อแสดงว่าส่วนประกอบของปฏิกิริยาครบถ้วนและใช้งานได้ รวมทั้งปฏิกิริยามีกระบวนการเพิ่มจำนวนอย่างถูกต้องที่สภาวะเหมาะสม

ในกรณีที่เป็นการศึกษาเชิงคุณภาพให้ผลเป็นบวกหรือลบ เช่น วิธี PCR ดั้งเดิม ใช้ตัวควบคุมบวก 1 หลอด โดยใช้ปริมาณที่มากกว่า limit

of detection (LoD) และเคยทดสอบแล้วว่าให้ผลบวก แต่ในกรณีที่เป็นการศึกษาเชิงปริมาณ เช่น วิธี real-time PCR ควรเป็นตัวควบคุมบวกอย่างน้อย 2 หลอดโดยใช้ปริมาณต่างกันและอยู่ในขอบเขตปริมาณเชื้อที่ตรวจหา ซึ่งอาจเป็นส่วนหนึ่งของ standard curve

1.2 ตัวควบคุมลบ (negative control) เป็นตัวควบคุมที่ไม่มีสารพันธุกรรมที่ตรวจหา โดยทั่วไปใช้ส่วนประกอบของปฏิกิริยาเหมือนกับตัวอย่าง และตัวควบคุมบวกยกเว้นใช้น้ำหรือ buffer ที่นำมาใช้เตรียมปฏิกิริยาแทนการเติมสารพันธุกรรมต้นแบบ ควรให้ผลการทดสอบเป็นลบเพื่อแสดงว่าไม่มีการปนเปื้อน (contamination) สารพันธุกรรมหรือผลผลิตของการเพิ่มจำนวนในส่วนประกอบของปฏิกิริยา

2. ตัวควบคุมภายใน (internal control, IC) โดยออกแบบ primer อีก 1 คู่ สำหรับตรวจหาตัวควบคุมภายในซึ่งมักเป็นยีนที่จะตรวจพบในตัวอย่างเสมอ ได้แก่ house-keeping gene ของเชื้อแบคทีเรีย เช่น ยีน GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) หรือในกรณีตัวอย่างเป็นชนิดที่มีเซลล์ของโฮสต์ (เช่น ปัสสาวะ เสมหะ) อาจใช้ยีนของเซลล์ eukaryote เช่น ยีน beta-actin ตัวควบคุมภายในให้ผลบวกแสดงว่าสภาวะที่ใช้ในการทำปฏิกิริยาเหมาะสม สารพันธุกรรมในตัวอย่างอยู่ในสภาพที่ดีไม่เสื่อมสภาพ และไม่มีตัวยับยั้งในปฏิกิริยา

3. ตัวควบคุมการสกัดสารพันธุกรรม (extraction control) โดยการเติม (spike) ตัวควบคุมบวกลงในตัวอย่างของผู้ป่วยและสกัดสารพันธุกรรมไปพร้อมกับตัวอย่าง เป็นตัวควบคุมคุณภาพของขั้นตอนการสกัดสารพันธุกรรม หากให้ผลบวกแสดงว่าขั้นตอนการสกัดสารพันธุกรรมสามารถกำจัดตัว

ยับยั้งที่อาจอยู่ในตัวอย่างได้ และสารพันธุกรรมในตัวอย่างอยู่ในสภาพที่ดี

หากผลของตัวควบคุมไม่เป็นไปตามที่คาดไว้ กล่าวคือ กรณีตัวควบคุมบวกกลับให้ผลลบอาจเกิดจากส่วนประกอบในปฏิกิริยาที่ใช้ไม่ครบหรือไม่ได้คุณภาพหรือขั้นตอนการเพิ่มจำนวนยังไม่สมบูรณ์ หาก extraction และ internal control ให้ผลลบ โดยที่ positive (amplification) control ยังให้ผลบวกแสดงว่าหากผลของการทดสอบตัวอย่างที่ได้เป็นผลลบอาจเป็นผลลบลงซึ่งอาจเกิดจากตัวยับยั้งที่ปนมากับสารพันธุกรรมที่เตรียมจากตัวอย่าง ส่วนกรณีตัวควบคุมลบกลับให้ผลบวกแสดงว่าผลบวกที่ได้ของตัวอย่างที่ทดสอบอาจเป็นผลบวกลงซึ่งอาจเกิดจากปฏิกิริยามีการปนเปื้อนตัวอย่างอื่น (carry-over contamination) หรือผลผลิตของ PCR จากปฏิกิริยาก่อนหน้านี้ที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมของห้องปฏิบัติการที่แนวทางการปฏิบัติยังไม่ดีพอ ส่วนกรณีขนาดของผลผลิต PCR ที่ได้ไม่เป็นไปตามที่คาดไว้ อาจเกิดจากสารพันธุกรรมต้นแบบในปฏิกิริยาแตกต่างไปจากที่นำมาใช้ออกแบบ primer หรือสภาวะที่ใช้ เช่น ในกรณีปฏิกิริยา PCR มีความเข้มข้นของ $MgCl_2$ หรืออุณหภูมิในขั้นตอน annealing ยังไม่เหมาะสม ทำให้ primer จับกับ DNA ต้นแบบอย่างไม่จำเพาะ นอกจากนี้ ผลการทดสอบเป็นลบยังอาจเกิดจากปัญหาของวิธีการตรวจหา เช่น การย้อมดูแถบสีหรือ probe โดยสรุป หากตัวควบคุมให้ผลการทดสอบที่ผิดไปจากที่ควรจะเป็น ถือว่าไม่สามารถแปลผลของตัวอย่างที่ทดสอบได้ ต้องทำการทดสอบซ้ำ

1.2 การตรวจโดยไม่เพิ่มจำนวนกรดนิวคลีอิก (non-amplified nucleic acid probe testing หรือ probe-based identification)

เป็นการตรวจโดยอาศัย probe ซึ่งได้รับการ

ออกแบบให้ลำดับเบสมีความจำเพาะเพื่อระบุชนิดของเชื้อในตัวอย่างได้ ตัวอย่างเช่น hybridization และ DNA microarray อาจนำไปใช้ตรวจหาเชื้อในตัวอย่าง เช่น ตัวอย่างที่เป็นของเหลว เนื้อเยื่อ (in situ hybridization) หรือตัวอย่างที่ป้ายบนสไลด์ หรืออาจเป็น DNA หรือ RNA ที่สกัดได้จากเชื้อที่เพาะได้จากตัวอย่าง เป็นวิธีที่เสี่ยงต่อการปนเปื้อนต่ำกว่าวิธีตรวจด้วยการเพิ่มจำนวนกรดนิวคลีอิก นอกจากนี้การใช้ probe ที่จำเพาะเพื่อระบุชนิดของเชื้ออาจนำไปใช้ตรวจหาผลผลิตที่ได้จากการเพิ่มจำนวน (amplified products) มาก่อนแล้วก็ได้ เช่น ใน real-time PCR

Hybridization

เป็นวิธีที่ใช้ probe ที่ออกแบบให้มีความจำเพาะต่อเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่ต้องการตรวจหา เพื่อให้ probe สามารถจับ (hybridize) และระบุชนิดของเชื้อได้ ซึ่ง probe อาจเป็น DNA สายเดี่ยว (DNA probe) หรือ RNA (RNA probe) ที่เป็น oligonucleotide สายสั้นๆ ขนาดประมาณ 18-30 เบส ซึ่งมีลำดับเบสเป็นคู่สม (complementary) กับตำแหน่งเป้าหมาย ที่นิยม คือ บริเวณจำเพาะระดับ species (species-specific region) ของยีน 16S rDNA ปัจจุบันมีการพัฒนาใช้ peptide nucleic acid (PNA) probe⁽¹⁸⁾ ซึ่งได้จากการสังเคราะห์โดยมี nucleobase เหมือนใน DNA แต่มี peptide เป็น backbone แทนที่ phosphate sugar พบว่า PNA probe สามารถจับกับ DNA หรือ RNA เป้าหมายได้แน่นขึ้น ทนต่อเอนไซม์ DNase หรือ proteinase ที่อาจอยู่ในตัวอย่างได้ นอกจากนี้การไม่มีประจุทำให้มีคุณสมบัติ hydrophobic จึงผ่านเข้าไปในเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียได้ดีขึ้น จึงอาจนำมาใช้ตรวจหาเชื้อในสเมียร์ตัวอย่างได้

การใช้ probe hybridization ตรวจสอบ DNA หรือ RNA เป้าหมายของเชื้อส่วนใหญ่อยู่บนแผ่นกรองหรือแผ่นค้ำจุน เช่น nitrocellulose หรือ nylon membrane (solid-phase hybridization) หรืออยู่ในเนื้อเยื่อ (*in situ* hybridization) นอกจากนี้ วิธีการทดสอบอาจมีชื่อเรียกที่แสดงถึงลักษณะเฉพาะของวิธีการตรวจ ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีที่น่า DNA ของเชื้อไปจุด (dot) หรือหยอดในช่อง (slot) ให้ตรึงอยู่บนแผ่นกรอง เรียกว่า dot หรือ slot blot hybridization ตามลำดับ หากทำการสกัด DNA หรือ RNA จากเชื้อแบคทีเรียแล้วนำไปแยกตามขนาดด้วยกระแสไฟฟ้า (gel electrophoresis) ก่อนย้ายลงบนแผ่นกรอง เรียกว่า Southern และ Northern blot hybridization ตามลำดับ ในกรณีที่เป็นการศึกษาเชื้อในเนื้อเยื่อโดยใช้ probe ที่ติดฉลากสี fluorescent เรียกว่า fluorescent *in situ* hybridization (FISH) โดยมีตัวควบคุมบวกเป็น genomic DNA ของเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์มาตรฐานที่ต้องการตรวจหา หรืออาจใช้พลาสมิดหรือผลิตภัณฑ์ PCR ที่มียีนเป้าหมายทั้งยีนหรือ oligonucleotide สังเคราะห์เฉพาะส่วนที่ probe จับได้ ตัวควบคุมลบเป็นส่วนของยีนที่ไม่เกี่ยวข้องและมีลำดับเบสที่ไม่สามารถจับกับ probe ผลของตัวควบคุมลบใช้เป็นสัญญาณระดับ background

สารพันธุกรรมของเชื้อที่อยู่ในตัวอย่างหรือที่สกัดออกมาแล้วต้องเป็นสายเดี่ยวเพื่อให้สามารถ hybridize กับ probe ได้ ในกรณีตรวจหา RNA ของเชื้อซึ่งเป็นสายเดี่ยวอยู่แล้วสามารถจับกับ probe ได้เลย แต่กรณีเป้าหมายเป็น DNA สายคู่ต้องมีการเตรียมตัวอย่างเพื่อแยก DNA ให้เป็นสายเดี่ยวก่อน เช่น การใช้สารละลายต่าง หลังจากนั้น นำ probe มาเข้ากระบวนการปฏิกิริยา hybridization โดยบ่ม probe กับตัวอย่างที่เตรียมไว้แล้ว คุณสมบัติ

ของ probe (เช่น ชนิด DNA/RNA/PNA ความยาว ลำดับเบสหรือ %G+C) และสภาวะที่ใช้ในการบ่ม และล้าง (เช่น อุณหภูมิ ระยะเวลาในการบ่ม ความเข้มข้นของเกลือใน hybridization และ wash buffer) มีผลต่อความจำเพาะและความแน่นอน (stringency) ของการจับกันแบบคู่สมเกิดเป็น hybrid ระหว่าง probe และกรดนิวคลีอิกของเชื้อ วิธีที่ใช้ตรวจว่ามีการจับกันของ probe และกรดนิวคลีอิกของเชื้อทำได้โดยใช้ probe ที่ติดฉลากด้วยสารต่างๆ ได้แก่ สารกัมมันตรังสี หรือสารปลดปล่อยกัมมันตรังสี เช่น เอนไซม์ peroxidase หรือ alkaline phosphatase สารเคมีเรืองแสง (chemiluminescence) หรือสี fluorescent แล้วตรวจหาสัญญาณซึ่งแสดงว่าเกิด hybridization ระหว่าง probe และเป้าหมายโดยใช้ substrate ของเอนไซม์และ/หรือใช้เครื่องมือตามความเหมาะสมของระบบที่เลือกใช้ หากตรวจพบสัญญาณที่สูงกว่า background ของตัวควบคุมลบ ให้แปลผลว่าเป็นบวก แสดงถึงการมีเชื้อแบคทีเรียที่สงสัยในตัวอย่าง ทำให้สามารถระบุชนิดของเชื้อตามความจำเพาะของ probe ที่นำมาใช้ นอกจากนี้อาจนำ DNA หรือ RNA ของเชื้อในตัวอย่างไปผ่านการเพิ่มจำนวนบริเวณที่มีการจับของ probe ด้วยวิธี PCR เพื่อให้มีปริมาณของกรดนิวคลีอิกเป้าหมายเพิ่มมากขึ้น ก่อนการทำ hybridization เป็นการเพิ่มความไวและความจำเพาะของวิธีทดสอบ⁽¹⁹⁾

วิธี reverse hybridization เป็นการดัดแปรวิธี hybridization ดั้งเดิมโดยสลับให้ probe หลายชนิดที่มีความจำเพาะต่อเชื้อต่างชนิดกันหรือจำเพาะต่อยีนอื่น ๆ ที่ต้องการทราบ เช่น ยีนดื้อยา เป็นส่วนที่ถูกตรึงอยู่บนกระดาษแผ่นกรองเดียวกัน และสารพันธุกรรมของเชื้อที่สกัดได้จากตัวอย่างซึ่งอาจนำไปผ่านการเพิ่มจำนวนด้วยวิธี PCR ก่อนเป็น

ส่วนที่ถูกติดฉลาก หลังจากนั้นนำไปบ่มร่วมกันแล้ว ตรวจสอบสัญญาณการเกิด hybridization เพื่อให้สามารถระบุชนิดของเชื้อหรือการมียีนดื้อยาได้ วิธีนี้มีข้อดี คือ สามารถระบุชนิดของเชื้อหรือคุณสมบัติอื่นที่ตรวจหาโดยทำปฏิกิริยาครั้งเดียว จึงสะดวก รวดเร็วและใช้ปริมาณตัวอย่างน้อยกว่าวิธี hybridization ดั้งเดิมที่ทำแยกกันโดยใช้แต่ละ probe

ตัวอย่างการนำวิธีนี้ไปใช้ตรวจหาเชื้อ ได้แก่ line probe assay (LiPA) เช่น ชุดตรวจ INNO-LiPA Rif.TB^(20,21) เป็นแบบ strip ที่มี probe หลายชนิดเป็นแถบอยู่ที่ตำแหน่งต่างกันบนแผ่นกรอง ซึ่งประกอบด้วย probe มีความจำเพาะเพื่อใช้ระบุเชื้อ *M. tuberculosis* complex พร้อมกับ probe ซึ่งเป็นส่วนของยีน *rpoB* ที่เป็น wild type (wild-type probe) และที่มีมีการกลายพันธุ์ตำแหน่งต่างๆ (mutation probe) ซึ่งเกี่ยวกับการดื้อ rifampicin ใช้ตรวจ *Mycobacterium* ซึ่งเจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อหรือตัวอย่างเสมหะผู้ป่วยที่ให้ผลยับยั้ง AFB เป็นบวก เมื่อนำ DNA ที่สกัดจากตัวอย่างมาเพิ่มจำนวนบริเวณที่จำเพาะของ เชื้อ *M. tuberculosis* complex และส่วนของยีน *rpoB* ด้วยวิธี PCR พร้อมทั้งติดฉลากผลผลิตด้วย biotin แล้วนำมาบ่มกับ strip ทำให้สามารถยืนยันว่าเป็นเชื้อ *M. tuberculosis* complex และมียีนดื้อ rifampicin หรือไม่ ชุดตรวจ INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2⁽²²⁾ หลักการและวิธีคล้ายกับ INNO-LiPA Rif.TB แต่ต่างกันที่ probe บนแผ่นกรอง เป็นส่วนของ 16s-23s rDNA spacer ที่แตกต่างกันทำให้สามารถใช้ระบุ *Mycobacterium* ได้ถึง 16 species

Microarray

เป็นการดัดแปรวิธี Southern blot hybridization ที่คล้ายกับ reverse hybridization แต่เป็น

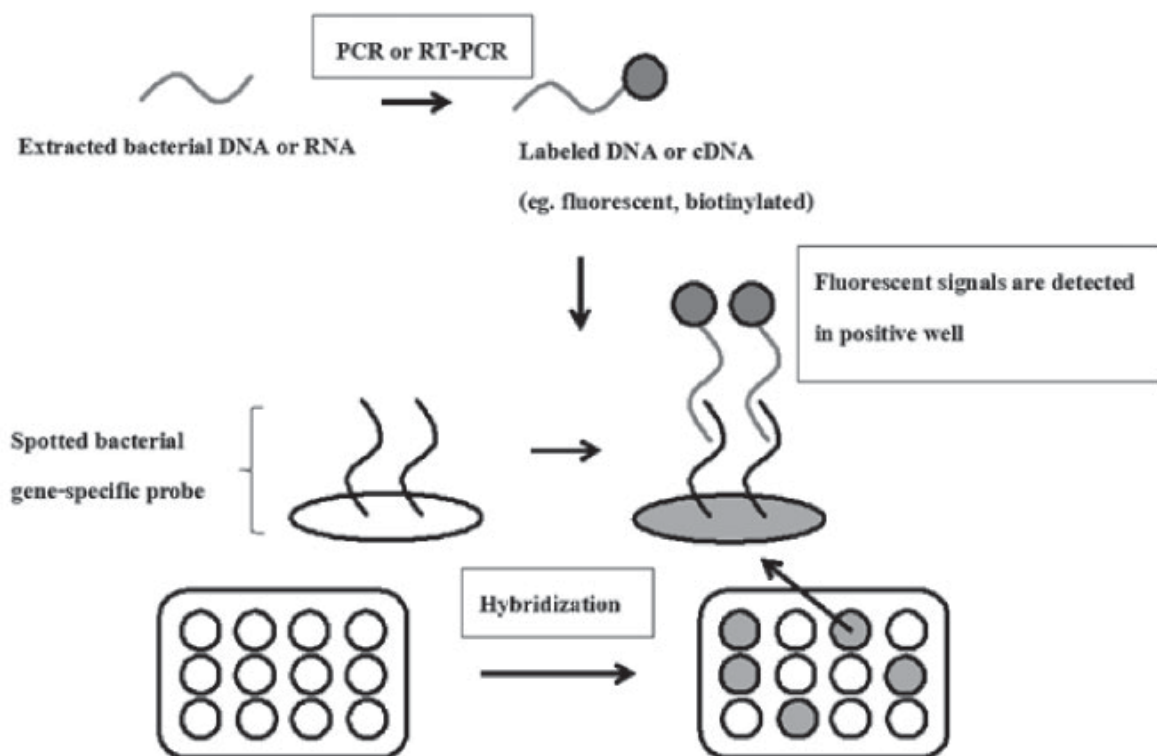
แบบ high-throughput ซึ่งใช้เทคโนโลยีที่สามารถตรึง probe จำนวนมากอยู่บนพื้นที่จำกัดเพื่อให้ตรวจหาเป้าหมายได้พร้อมกันในครั้งเดียว จึงทำให้การทดสอบรวดเร็วขึ้น การประยุกต์ใช้ในการตรวจหาเชื้อแบคทีเรียอาศัย probe ที่สามารถใช้จำแนกชนิดของเชื้อแบคทีเรีย เช่น probe ที่มีส่วนของยีน 16s rDNA หรือส่วนของยีนที่จำเพาะต่อ genus, species หรือ strain หรือ probe ที่จำเพาะต่อยีนที่สนใจอื่นๆ เช่น ยีนดื้อยา ยีนกลายพันธุ์ ยีนสร้างสารพิษ ยีนที่บ่งชี้ว่าเป็นสายพันธุ์ก่อโรค⁽²³⁾

อาจแบ่ง DNA microarray เป็น 2 รูปแบบใหญ่ๆ คือ รูปแบบที่ probe ตรึงอยู่บนแผ่นค้ำจุน (อาจเรียกว่า gene chip) เช่น สไลด์กระจก หรือ silica wafer (solid surface array) และรูปแบบที่ probe ตรึงอยู่กับ microsphere หรือ bead ที่อยู่ในสารละลาย (liquid หรือ suspension array) อาจแบ่ง microarray ตามจำนวนชนิดของ probe ที่ใช้ออกเป็น แบบ low-density array มี probe ที่แตกต่างกันจำนวนไม่มากถึงเป็นร้อยชนิด อาจใช้ probe ที่ได้จากการสังเคราะห์เป็น oligonucleotide สายเดี่ยวหรือเป็น PCR amplicon หรือ cDNA พิมพ์หรือตรึงลงบน solid phase โดยทั่วไป probe อาจยาวประมาณ 50-800 เบส ซึ่ง probe ที่ค่อนข้างยาวทำให้เพิ่มความไวในการตรวจจับเป้าหมาย แต่เป็นการลดความจำเพาะด้วย แต่ละ probe จึงมีซ้ำ (replicate) เพื่อเพิ่มความจำเพาะ ส่วนแบบ high-density array อาจมีจำนวน probe ได้เป็นหมื่นถึงเป็นล้านชนิดขึ้นกับวัตถุประสงค์การใช้งาน ซึ่งต้องอาศัยเทคโนโลยีในการสังเคราะห์ probe แบบ in situ synthesis หรือใช้วิธี random bead array ทำให้มี probe ที่แตกต่างกันเป็นจำนวนมาก บน chip หรือ bead โดย probe มักมีขนาดสั้นๆ ประมาณ 20-25 เบสแต่จะมีหลายซ้ำเพื่อเพิ่มความ

จำเพาะในการตรวจจับ สำหรับขั้นตอนการตรวจทำได้โดยนำ DNA ของเชื้อที่สกัดได้หรือส่วนใหญ่ จะทำการเพิ่มจำนวนบริเวณเป้าหมายก่อนด้วยวิธี PCR พร้อมติดฉลาก เช่น สี fluorescent แล้วนำมาแยกให้เป็นสายเดี่ยวก่อนนำมาบ่มกับ probe array แล้วตรวจหาการจับกับ probe ที่เป็นคู่สม โดยอาศัยเครื่องมือตรวจสัญญาณ ในรูปแบบ chip ซึ่งตรึง probe ในตำแหน่งที่ระบุแน่นอน หรือในกรณีของ bead จัดให้ probe แต่ละชนิดใช้ bead ที่มีความต่างกัน หรือใช้ probe แต่ละชนิดติดฉลาก (tag) หรือมีส่วนของ DNA barcode ที่แตกต่างกัน ซึ่งมีข้อมูลบันทึกไว้ ทำให้สามารถอ่านผลได้อย่างรวดเร็วและแม่นยำว่าตัวอย่างที่ทดสอบจับกับ probe

ชนิดใดบ้าง และแปลผลตามตำแหน่งบน chip หรือชนิดของ bead ที่ทราบอยู่ก่อนแล้วว่ามี probe ซึ่งจำเพาะต่อการระบุชนิดของเชื้อหรือยีนที่สนใจ เช่น ยีนดื้อยา ยีนสร้างสารพิษ หรือการกลายพันธุ์ โดยบางตำแหน่งบน chip มี DNA ของผลผลิต PCR หรือ oligonucleotide สายเดี่ยวสังเคราะห์ที่สามารถจับกับตัวอย่างได้และที่มีลำดับเบสแตกต่างกันไม่สามารถจับกับตัวอย่างได้เป็นตัวควบคุมบวกและตัวควบคุมลบตามลำดับ เพื่อแสดงว่าขั้นตอนการทดสอบถูกต้องและสภาวะที่ใช้เหมาะสม และตัวควบคุมลบทำให้ทราบสัญญาณในระดับ background⁽²⁴⁾ (รูปที่ 6)

นอกจากนี้ วิธี microarray ยังถูกนำมาใช้



รูปที่ 6. Microarray

ตรวจหาการแสดงออกของยีนโดยนำ RNA ที่สกัดจากเชื้อแล้วแปลงเป็น cDNA พร้อมติดฉลากก่อนนำมาบ่มกับ probe array ปัจจุบันวิธี microarray ไม่ได้ถูกจำกัดให้ probe ต้องอยู่ในรูป DNA เท่านั้น ยกตัวอย่างเช่น มีการประยุกต์ใช้ peptide หรือ protein microarray เพื่อตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อในซีรัมผู้ป่วย การใช้ antibody microarray ใช้ตรวจหาแอนติเจนหรือ biomarker ในตัวอย่างผู้ป่วย⁽²⁵⁾

ข้อดีของวิธี microarray^(26,27) คือ สามารถทราบผลได้ในเวลาอันรวดเร็ว สามารถให้ข้อมูลปริมาณมาก โดยใช้เพียงตัวอย่างเดียวซึ่งขึ้นกับจำนวนชนิดของ probe ที่ใช้ แต่มีข้อจำกัด คือ การทดสอบยังมีราคาแพง อาจยังไม่มีการจัดทำ probe array สำหรับเชื้อที่ต้องการตรวจหา การทดสอบที่มีจำหน่ายมีความแตกต่างกัน มีความไวและความจำเพาะขึ้นกับ probe ที่ออกแบบจึงต้องทำการประเมินก่อนเลือกมาใช้ บางการทดสอบทำได้เพียงครั้งละ 1 ตัวอย่างทำให้ไม่เหมาะกับการนำมาใช้ในกรณีที่มีตัวอย่างครั้งละหลายๆ เช่น กรณีที่มีการระบาดแต่อาจเหมาะสมกว่าในการนำมาใช้ในกรณีผู้ป่วยวิกฤตที่อาการไม่จำเพาะและต้องการทราบเชื้อก่อโรคเพื่อให้ได้รับการรักษาที่ถูกต้องเหมาะสมภายในเวลาอันรวดเร็ว

DNA sequencing

ปัจจุบันการบอกความใกล้ชิดทางสายวิวัฒนาการ (phylogeny) อาศัยการเปรียบเทียบความเหมือนและความต่างในลำดับเบส DNA ของ genome ในการจัดทำอนุกรมวิธาน (molecular taxonomy) เพื่อจำแนกชนิดของเชื้อแบคทีเรีย อาจใช้เทคนิคและยีนเป้าหมายที่แตกต่างกันเป็นตัวกำหนดการจำแนกเชื้อในระดับ genus, species และ

strain วิธีที่ถือเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการใช้แยก species คือ วิธี DNA-DNA hybridization โดยการศึกษา DNA-DNA reassociation kinetics ระหว่าง genome ของเชื้อแบคทีเรีย 2 ชนิดเพื่อใช้ตรวจหา DNA homology โดยมีหลักเกณฑ์ว่าหากจะจัดเชื้อทั้งสองชนิดให้อยู่ใน species เดียวกันได้ก็ต่อเมื่อ genome ของทั้งสองจับกัน (hybridize) ได้เกินกว่าร้อยละ 70 (\geq ร้อยละ 70 DNA-DNA relatedness) และความแตกต่างของ T_m (ΔT_m) ซึ่งแสดงถึงความมั่นคงในการจับกันของ heteroduplex ระหว่าง DNA ของเชื้อทั้งสองน้อยกว่าร้อยละ 5 แต่วิธีดังกล่าวนี้ไม่สามารถแยกความแตกต่างในระดับต่ำกว่า species (intraspecies) ได้ และเป็นวิธีที่ยุ่งยากใช้เวลานาน ต้องอาศัยผู้มีความชำนาญ ใช้ DNA ปริมาณมาก ค่าใช้จ่ายสูง ดังนั้นในปัจจุบันวิธีที่ได้รับการยอมรับโดยทั่วไปให้ใช้จำแนกและระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรีย คือ การหาลำดับเบสของยีน 16s rDNA เนื่องจากยีนนี้เป็น house keeping gene ที่พบในเชื้อแบคทีเรียเกือบทุกชนิด มีความอนุรักษ์ระหว่างเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ใน phylogeny ใกล้เคียงกันและมักไม่แตกต่างกันระหว่าง strain การเปลี่ยนแปลงลำดับเบสจึงมีความสัมพันธ์กับสายวิวัฒนาการ ยีน 16s rDNA มีขนาดประมาณ 1,500 คู่เบส โดยปกติลำดับเบสบริเวณปลาย 5' และ 3' จะเหมือนกันในเชื้อแบคทีเรียเกือบทุกชนิดจึงเหมาะนำมาใช้ในการออกแบบ universal primer ซึ่งสามารถใช้ได้กับเชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่แม้ว่าจะไม่ทราบชนิดมาก่อน ขนาดของยีน 16s rDNA มีความเหมาะสมสำหรับการเพิ่มจำนวนด้วยวิธี PCR และมีข้อมูลเพียงพอในการนำลำดับเบสที่ได้มาใช้ประมวลผลทางสารสนเทศ (informatics) ต่อไป^(28,29)

ขั้นตอนการหาลำดับเบสเริ่มจากการสกัด

DNA ของเชื้อแบคทีเรียที่ได้จากการเพาะแยกเชื้อหรือจากตัวอย่างทางคลินิกโดยตรงแล้วนำมาเพิ่มจำนวนบริเวณที่ต้องการหาลำดับเบสด้วยวิธี PCR ที่นิยมใช้มากที่สุด คือ บริเวณ 500 เบสแรกจากปลาย 5' ของยีน 16s rDNA ในขั้นตอนนี้อาจใช้ dUTP แทน dTTP และเอนไซม์ uracil N-glycosylase เพื่อลดการปนเปื้อน แล้วจึงนำชิ้นส่วนที่ได้ไปหาลำดับเบส วิธีดั้งเดิมในการหาลำดับเบส DNA ได้แก่ วิธีทางเคมี (chemical method หรือ Maxam and Gilbert method) เป็นวิธีที่ยุ่งยากและต้องใช้สารกัมมันตรังสี จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ ปัจจุบันวิธีที่นิยมใช้หาลำดับเบสอาศัยหลักการของวิธีทางเอนไซม์ (enzymatic method หรือ dideoxy termination method หรือ Sanger method) ซึ่งอาศัยปฏิกิริยาที่เป็นการเลียนแบบการสร้าง DNA สายใหม่ด้วยเอนไซม์ DNA polymerase ซึ่งมักใช้ชนิดที่มีคุณสมบัติ proofreading เพื่อลดความผิดพลาดของการอ่านลำดับเบส โดยมี DNA ของตัวอย่างทดสอบเป็นต้นแบบ ใช้ oligonucleotide primer เดี่ยวขนาด 20-25 เบสซึ่งจับที่ปลายของชิ้นส่วนที่ต้องการหาลำดับเบส นอกจากการใช้ dNTPs ปกติเป็นส่วนประกอบแล้ว ส่วนประกอบที่สำคัญของหลักการนี้ คือ dideoxynucleotide (ddNTPs ได้แก่ ddATP, ddCTP, ddGTP, ddTTP) ที่มีโครงสร้างเหมือน dNTPs ทั้งสี่ชนิด ยกเว้นขาดหมู่ -OH ที่ตำแหน่งคาร์บอนตัวที่ 3 ซึ่งจำเป็นต่อการสร้างพันธะ phosphodiester กับ nucleotide ตัวถัดไป ดังนั้นหากมีการเติม ddNTPs ตัวใดตัวหนึ่งจะทำให้การสังเคราะห์สาย DNA หยุดลงซึ่งเป็นการหยุดแบบสุ่ม ในที่สุดจะได้ผลผลิตจำนวนมากที่มีขนาดต่างกันเพียงหนึ่ง nucleotide โดยตัวสุดท้ายเป็นหนึ่งใน ddNTPs ตามลำดับเบสของ DNA ต้นแบบ วิธีดั้งเดิมทำการติดฉลาก DNA

สายใหม่ด้วยสารกัมมันตรังสีและนำมาแยกด้วยกระแสไฟฟ้าแล้วนำมาเรียงเพื่อหาลำดับเบส แต่ในปัจจุบันใช้สารปลอดกัมมันตรังสีโดยติดฉลาก ddNTPs แต่ละชนิดด้วยสี fluorescent ต่างสีกันแล้วนำผลผลิตที่ได้มาเข้าเครื่องอัตโนมัติ (automated DNA sequencer) ซึ่งมีส่วนประกอบของ capillary electrophoresis ใช้ในการแยกสาย DNA ผลผลิตที่มีขนาดต่างกันและมีจุดตรวจจับสัญญาณ fluorescent ต่างสีกันที่มาจาก ddNTP ตัวสุดท้ายของแต่ละสายแล้วนำข้อมูลที่ได้มาประมวลวิเคราะห์ได้ผลเป็นลำดับเบสของ DNA ต้นแบบทั้งสายได้ โดยทั่วไปจะทำการหาลำดับเบสของชิ้นส่วนที่ต้องการทั้งสองสายที่เป็นคู่สม คือ สาย sense และ antisense โดยทำปฏิกิริยาแยกกันและใช้ primer ซึ่งจับที่ปลายคนละข้าง แล้วนำข้อมูลที่ได้จากทั้งสองสายมาประมวลผลร่วมกันเพื่อยืนยันความถูกต้องของลำดับเบสจะทำให้ผลที่ได้แม่นยำขึ้น ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อคุณภาพของลำดับเบสที่ได้ ได้แก่ คุณภาพหรือความบริสุทธิ์ของ DNA ต้นแบบและวิธีการสกัด DNA หากได้ผลลำดับเบสที่มีคุณภาพไม่ดี เช่น ลำดับเบสไม่สมบูรณ์ มีช่องว่าง (sequence gap) ลำดับเบสที่อ่านได้ไม่แน่นอน (ambiguity) โดยเฉพาะบริเวณปลายทั้งสองข้างใกล้กับ primer มักไม่สามารถอ่านลำดับเบสได้ชัดเจน ถ้ามีจำนวนมากและความยาวมากพออาจมีผลต่อการระบุชนิดของเชื้อและลดความแม่นยำของวิธีนี้ลง หากมีเครื่องมือ automated DNA sequencer ในห้องปฏิบัติการ ระยะเวลาที่ใช้ในการหาลำดับเบสและสามารถออกผล (turnaround time) ได้อาจใช้เวลาไม่เกิน 24 ชั่วโมง วิธีนี้ทำให้ในปัจจุบันการตรวจหาลำดับเบสทำได้ง่าย สะดวก รวดเร็วขึ้น ราคาถูกลง จึงมีโอกาสนำมาใช้ในทางคลินิกได้มากขึ้น

โดยทั่วไปการตรวจหาลำดับเบสจะนำมาใช้ใน

กรณีพิเศษแยกเชื้อซึ่งคาดว่าเป็นเชื้อแบคทีเรียก่อโรคจากตัวอย่างได้แล้ว แต่ใช้วิธีดั้งเดิมซึ่งส่วนใหญ่เป็นการตรวจ phenotype ของเชื้อ เช่น วิธีตรวจทางชีวเคมี หรือใช้วิธี matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF) ซึ่งรวดเร็วและราคาถูกกว่า (ในกรณีที่มีเครื่องมือ) แล้วแต่ยังไม่สามารถใช้จำแนกและระบุชนิดของเชื้อได้เนื่องจากให้ผลทดสอบกำกวมไม่น่าเชื่อถือหรืออาจต้องใช้วิธีตรวจทางชีวเคมีที่ยุ่งยากซับซ้อนเพิ่มเติมหรือใช้ในกรณีเชื้อแบคทีเรียก่อโรคเจริญช้าหรือไม่เจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้เป็นปกติหรือกรณีได้รับยาด้านจุลชีพมาก่อนหรือใช้กับตัวอย่างที่มีเชื้อตาย เช่น ชิ้นเนื้อที่เป็น FFPE หรือใช้ในกรณีการเพาะเชื้อไม่พบเชื้อเจริญจากตัวอย่างจากผู้ป่วยแต่ตรวจด้วยวิธี PCR โดยใช้ universal primer ต่อยีน 16s rDNA แล้วให้ผลบวกกล่าว คือ ได้ผลผลิตจากการเพิ่มจำนวนทำให้คาดว่าเชื้อแบคทีเรียก่อโรคในตัวอย่างจึงต้องการระบุชนิดของเชื้อด้วยการหาลำดับเบสของชิ้นส่วนดังกล่าว โดยทั่วไปถือว่าลำดับเบสอย่างน้อย 500 เบสจากปลาย 5' ของยีน 16s rDNA เพียงพอในการจำแนกชนิดของเชื้ออย่างน้อยถึงระดับ genus และสำหรับเชื้อบางชนิดอาจระบุได้ถึงระดับ species การนำลำดับเบสที่ได้มาวิเคราะห์และระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียควรมีลำดับเบสที่นำเชื่อถือน้อย 300 เบสขึ้นไปที่สามารถเทียบเคียง (align) กับลำดับเบสอ้างอิงเพื่อให้ครอบคลุมบริเวณที่มีการแปรผัน (variable) เพียงพอต่อการจำแนกและระบุชนิดของเชื้อได้ การเปรียบเทียบลำดับเบสทำได้โดยนำผลลำดับเบสไปสืบค้นและเปรียบเทียบกับข้อมูลในฐานข้อมูลซึ่งปัจจุบันมีข้อมูลลำดับเบสของยีน 16s rDNA ของเชื้อแบคทีเรียมากเพียงพอที่จะนำมาใช้เปรียบเทียบเพื่อจำแนกและระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่ และยังมีข้อมูลที่ทันสมัยเพิ่ม

ขึ้นอย่างต่อเนื่อง^(28,30) จำนวนและคุณภาพของข้อมูลในฐานข้อมูลที่เลือกมาใช้อ้างอิงมีความสำคัญต่อการระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ ฐานข้อมูลมีทั้งที่เป็นแบบสาธารณะ เช่น GenBank, European molecular biology laboratory (EMBL), nucleotide sequence database, DNA data bank of Japan (DDBJ), ribosomal database project (RDP), Greengenes, Silva และฐานข้อมูลที่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพื่อให้เข้าถึงข้อมูลได้ เช่น SmartGene, Isentio, MicroSeq โดยฐานข้อมูลสาธารณะมีจำนวนข้อมูลมากกว่าแต่มีความน่าเชื่อถือต่ำกว่าฐานข้อมูลที่มีกรรมสิทธิ์เนื่องจากฐานข้อมูลสาธารณะเปิดให้บันทึกข้อมูลได้อย่างอิสระโดยไม่มีการกักกันกรองหรือตรวจสอบจึงมีโอกาสที่ข้อมูลจะผิดพลาด ไม่สมบูรณ์ และไม่ทันสมัยมากกว่า ดังนั้นควรพิจารณาเลือกใช้ข้อมูลที่มีคุณภาพดีจากฐานข้อมูลที่น่าเชื่อถือและตรวจสอบแหล่งที่มาด้วยความระมัดระวัง

ตามเกณฑ์ของ the clinical and laboratory standards institute (CLSI) นำค่าร้อยละที่เหมือนกัน (percent identity) มาใช้เป็นเกณฑ์ในการระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่ยกเว้น aerobic actinomycetes และ mycobacteria ซึ่งค่าร้อยละที่เหมือนกันหมายถึงร้อยละของจำนวนเบสที่เหมือนกันระหว่างลำดับเบสของยีน 16s rDNA ที่ได้และลำดับเบสอ้างอิงในบริเวณที่นำมาเทียบเคียงกัน โดยถือว่าหากลำดับเบสของยีน 16s rDNA ที่ได้เหมือนกับลำดับเบสอ้างอิงที่นำเชื่อถือน้อยร้อยละ 99 (>ร้อยละ 99.0 identity) สามารถรายงานระบุชนิดของเชื้อได้ถึงระดับ species หากเหมือนกันอย่างน้อยร้อยละ 97 (>ร้อยละ 97.0 identity) ระบุชนิดได้ถึงระดับ genus หากเหมือนกันน้อยกว่าร้อยละ 97 แต่อย่างน้อยร้อยละ 95 (<ร้อยละ 97.0 แต่ >ร้อยละ

ละ 95.0 identity) สามารถรายงานในระดับ genus ที่ใกล้เคียงที่สุด แต่หากความเหมือนกันต่ำกว่าร้อยละ 95 (<ร้อยละ 95.0 identity) อาจเกิดจากข้อมูลในฐานข้อมูลไม่เพียงพอหรืออาจจัดเป็น species ใหม่ที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อน เกณฑ์ดังกล่าวนี้ใช้เป็นแนวทางปฏิบัติทั่วไปเพื่อให้เป็นมาตรฐานเดียวกันของห้องปฏิบัติการสำหรับรายงานผลการระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียโดยอาศัยลำดับเบสของยีน 16s rDNA แต่อาจไม่เหมือนอย่างสมบูรณ์กับเกณฑ์ที่ใช้สำหรับจำแนกชนิดของเชื้อตามอนุกรมวิธาน (taxonomical classification) ซึ่งยังมีการปรับปรุงอยู่เป็นระยะ นอกจากนี้ ยังไม่มีเกณฑ์ที่แน่นอนสำหรับลำดับเบสของยีนอื่นๆ

ข้อดีของวิธีหาลำดับเบส คือ สามารถใช้ตรวจสอบระบุชนิดของเชื้อก่อโรคได้โดยไม่จำเป็นต้องเพาะเชื้อขึ้นจากตัวอย่าง ให้ผลการทดสอบที่แน่นอนโดยมีความผันแปรระหว่างตัวอย่างหรือห้องปฏิบัติการ (sample-to-sample และ lab-to-lab variability) น้อยกว่าวิธีทางชีวเคมีและวิธี MALDI-TOF เป็นวิธีที่มีความแม่นยำสูงโดยบอกการเปลี่ยนแปลงได้แม้เพียง 1 ตำแหน่งจึงเป็นวิธีมาตรฐานในการบอกการกลายพันธุ์ เช่น ยีนดื้อยา หรือ polymorphism ซึ่งแม่นยำกว่าการตรวจด้วยวิธี PCR หรือการใช้ probe ใน hybridization หรือ microarray ในกรณีที่แม้ข้อมูลลำดับเบสยังไม่สามารถระบุชนิดของเชื้อได้แน่นอนแต่อย่างน้อยระบุได้ว่าใกล้เคียงกับเชื้อแบคทีเรียชนิดใดมากที่สุดก็ถือว่าเป็นประโยชน์ในการนำไปใช้วินิจฉัยหรือรักษาเบื้องต้นและนำไประบุชนิดของเชื้อที่แน่นอนด้วยวิธีอื่นเพิ่มเติมต่อไป

วิธีตรวจหาลำดับเบสของยีน 16s rDNA มีข้อจำกัดในการนำไปใช้⁽²⁹⁾ ได้แก่ ต้องอาศัยผู้มีความชำนาญทางเทคนิคด้านชีวโมเลกุล ปัจจุบันยังมีราคาแพงเมื่อเทียบกับวิธีทางชีวเคมีพื้นฐานและวิธี

MALDI-TOF (หากมีเครื่องมือ) จึงควรใช้ในกรณีที่วิธีเหล่านั้นไม่สามารถระบุชนิดของเชื้อได้แล้ว ในกรณีใช้การเพิ่มจำนวนยีน 16s rDNA โดยตรงจากตัวอย่างทางคลินิกหากมีเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดปนเปื้อนจะได้ผลผลิตที่เป็นส่วนผสมของเชื้อหลายชนิดทำให้ยากต่อการตรวจหาและอ่านผลลำดับเบส ยังไม่มีเกณฑ์ในการระบุชนิดของเชื้อที่อยู่ในแต่ละ species (intraspecies) ในกรณีที่ เป็น species ใหม่ซึ่งยังมีข้อมูลในฐานข้อมูลน้อยหรือยังไม่สมบูรณ์ทำให้การจำแนกเป็น species นั้นๆยังไม่แม่นยำหรือไม่น่าเชื่อถือ ข้อมูลที่อยู่ในฐานข้อมูลซึ่งนำมาใช้เปรียบเทียบแยก species หากได้มาจากเชื้อ strain ต้นแบบ (type strain) เพียงบางชนิดอาจไม่ใช่ตัวแทนที่ดีหากมีความแตกต่างจากสมาชิกส่วนใหญ่ใน species นั้น ในเชื้อแบคทีเรียบางชนิด พบว่าวิธีนี้ไม่สอดคล้องกับวิธีการตรวจหา DNA homology ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานดั้งเดิมที่เป็น gold standard (ตารางที่ 2) กล่าวคือแม้ว่าลำดับเบสของยีน 16s rDNA ของเชื้อที่เป็นตัวแทนของแต่ละ species จะมีค่า percent identity เกินกว่าร้อยละ 99 แต่พบว่าค่า DNA homology ต่ำกว่าร้อยละ 70 รวมทั้งอาจมีความแตกต่างทางชีวเคมีอย่างชัดเจน

นอกจากนี้ การระบุชนิดของเชื้ออาจไม่สามารถตัดสินให้แน่นอนได้หากพบว่าลำดับเบสของยีน 16s rDNA ของเชื้อที่ต้องการจำแนกชนิดมีความแตกต่างจาก species ที่ใกล้เคียงมากที่สุด และใกล้เคียงลำดับถัดไป ต่ำกว่าร้อยละ 0.5 (หรือมี percent identity กับทั้ง 2 species มากกว่าร้อยละ 99.5) และในเชื้อบางชนิดที่มียีน 16s rDNA หลาย copies ใน genome เช่น *Aeromonas veronii* มีมากถึง 6 copies และมีความแตกต่างระหว่าง copy เกินกว่าร้อยละ 1.5 (intragenomic heterogeneity) ดังนั้นหากไม่สามารถใช้เพียงลำดับเบสของยีน 16s

ตารางที่ 2. ตัวอย่างเชื้อแบคทีเรียที่มีปัญหาในการใช้ลำดับเบสของยีน 16s rDNA จำแนกชนิด

Genus	Species
<i>Aeromonas</i>	<i>A. veronii</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. anthracis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. globisporus</i> , <i>B. psychrophilus</i>
<i>Bordetella</i>	<i>B. bronchiseptica</i> , <i>B. parapertussis</i> , <i>B. pertussis</i>
<i>Burkholderia</i>	<i>B. cocovenenans</i> , <i>B. gladioli</i> , <i>B. pseudomallei</i> , <i>B. thailandensis</i>
<i>Campylobacter</i>	Non-jejuni-coli group
<i>Clostridium</i>	<i>C. botulinum</i> , <i>C. sporogenes</i>
<i>Edwardsiella</i>	<i>E. tarda</i> , <i>E. hoshinae</i> , <i>E. ictaluri</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> spp.
<i>Enterobacter</i>	<i>E. cloacae</i>
<i>Neisseria</i>	<i>N. cinerea</i> , <i>N. meningitidis</i>
<i>Pseudomonas</i>	<i>P. fluorescens</i> , <i>P. jessenii</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
<i>Yersinia</i>	<i>Y. pestis</i> , <i>Y. pseudotuberculosis</i>

rDNA เท่านั้นในการจำแนกชนิดของเชื้อแบคทีเรียเหล่านี้ถึงระดับ species จึงจำเป็นต้องอาศัยวิธีดั้งเดิม เช่น วิธีทางชีวเคมี หรือใช้ลำดับเบสที่แตกต่างของยีน house keeping อื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ยีน *rpoB* (beta subunit ของ RNA polymerase), *sodA* (manganese-dependent superoxide dismutase), *gyrA* หรือ *gyr B* (gyrase A หรือ B), *tuf* (elongation factor Tu), *recA*, *secA*, *hsp65* (heat shock protein 65) เป็นต้น⁽³¹⁾ อย่างไรก็ตามยังไม่มีเกณฑ์มาตรฐานในการนำลำดับเบสของยีนเหล่านี้ไปใช้จำแนกชนิดของเชื้อ และบางยีนยังมีข้อมูลลำดับเบสในฐานข้อมูลอยู่อย่างจำกัด

Next-generation sequencing (NGS) หรือ deep หรือ high-density หรือ massively parallel sequencing

วิธีการตรวจสอบสารพันธุกรรม เช่น วิธี PCR

วิธี microarray และการหาลำดับเบส สามารถใช้ตรวจหาเชื้อได้อย่างมีความไวและความจำเพาะสูง แต่วิธีเหล่านี้จำเป็นต้องเลือกยีนเป้าหมายหรือต้องทราบลำดับเบสก่อนเพื่อนำมาออกแบบ primer หรือ probe ที่จำเพาะ แต่ในปัจจุบันวิธีทันสมัยที่อาศัยเทคโนโลยีซึ่งพัฒนาขึ้นมาใหม่ ได้แก่ (next-generation sequencing, NGS) ไม่จำเป็นต้องทราบลำดับเบสหรือเลือกยีนเป้าหมายในการตรวจหา จึงเป็นการลดข้อจำกัดนี้

หลักการโดยทั่วไปของวิธี NGS อาศัยการสร้าง library ของท่อน DNA (DNA fragment) จำนวนมากซึ่งอาจครอบคลุมทั้ง genome ของเชื้อ โดยมักได้มาจากเพิ่มจำนวน DNA ต้นแบบในครั้งเดียวแล้วตรวจหาลำดับเบสของ DNA แต่ละท่อนไปพร้อมๆกันแล้วนำลำดับเบสที่ได้ทั้งหมดมาประมวลวิเคราะห์ที่ได้เป็นลำดับเบสทั้งหมดของชิ้นส่วน DNA ที่สนใจหรืออาจทั้ง genome ของเชื้อภายใน

เวลาอันรวดเร็ว อย่างไรก็ตามการพัฒนาวิธี NGS ในแต่ละรุ่นและวิธีที่แต่ละบริษัทผู้ผลิตคิดค้นขึ้น มีความแตกต่างของวิธีการในรายละเอียด⁽³²⁾ ดังนี้

Roche 454 pyrosequencing เมื่อสกัดได้ DNA ต้นแบบแล้วตัดเป็นท่อนสั้นๆ นำมาสร้าง library โดยการเพิ่มจำนวนด้วยวิธี bead-based emulsion PCR ซึ่งเกิดจากนำแต่ละท่อนเดี่ยวของดีเอ็นเอต้นแบบ มาต่อที่ปลายทั้ง 2 ข้างด้วย adapter ซึ่งเป็น oligonucleotide สายสั้นๆ แล้วนำไปจับบนผิวของเม็ด bead เล็กๆ ด้วยพันธะ covalent แล้วนำ bead เข้าไปอยู่ในหยด droplet ที่เกิดจาก emulsification ของน้ำและน้ำมัน ซึ่งแต่ละ bead ถูกห่อหุ้มด้วย สารละลายสำหรับปฏิกิริยา PCR เรียกว่า bead microreactor ทำการเพิ่มจำนวน DNA ต้นแบบ ด้วยวิธี PCR จนได้ผลผลิตของ DNA แต่ละท่อนที่เหมือนกันทั้งหมดอยู่บนแต่ละเม็ด bead แล้วนำ bead ที่ได้ไปวางในจานหลุมขนาดเล็ก แต่ละหลุมมีส่วนประกอบที่ใช้ในปฏิกิริยาการหาลำดับเบสด้วย หลักการ pyrosequencing ซึ่งขณะที่สร้าง DNA สายใหม่จาก DNA ต้นแบบด้วยเอนไซม์ DNA polymerase ในแต่ละรอบจะมีการปล่อย dNTP แต่ละชนิดเรียงกันจนครบ 4 ชนิดเข้าไปในปฏิกิริยา ชนิดของ dNTP ที่ถูกนำไปใช้แต่ละรอบขึ้นกับลำดับเบสของ DNA ต้นแบบซึ่งจะนำชนิดที่เป็นเบสคู่สมไปใช้สร้าง DNA สายใหม่ ในแต่ละรอบหาก dNTP ชนิดนั้นไม่ได้ถูกใช้จะถูกสลายไปด้วยเอนไซม์ apyrase แต่ dNTP ชนิดใดถูกนำไปใช้ในรอบนั้นจะปล่อยหมู่ pyrophosphate (PPi) ออกมาซึ่งจะถูกเปลี่ยนด้วยปฏิกิริยาทางเคมีเป็น ATP ซึ่งจะไปกระตุ้นปฏิกิริยาของเอนไซม์ luciferase ให้เกิดสัญญาณแสง fluorescent และถูกบันทึกไว้ด้วยกล้อง charge coupled device (CCD) ทำให้ทราบว่ามี dNTP ชนิดใดที่ถูกนำไปใช้ในรอบนั้น แล้วเริ่มต้น

รอบใหม่อีก ทำปฏิกิริยาซ้ำหลายรอบจนเมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาแล้วจะได้ข้อมูลที่เป็นลำดับเบสของ DNA ต้นแบบบนแต่ละ bead แล้วนำมาข้อมูลจากทุก bead มาวิเคราะห์ทำให้ทราบลำดับเบสของ DNA ทั้งหมด การหาลำดับเบสวิธีนี้จัดเป็น sequencing-by-synthesis

SOLiD sequencing ในช่วงแรกใช้วิธี bead-based emulsion PCR เช่นเดียวกับของ 454 Roche แล้วนำ bead ที่มีผลผลิตของการเพิ่มจำนวน DNA ต้นแบบมาตรึงบนสไลด์แก้วโดยอาศัยปฏิกิริยาเคมีที่ส่วนปลาย 3' ของ DNA ต้นแบบ ในขั้นตอนการหาลำดับเบสใช้ probe ที่เป็น oligonucleotide ยาว 8 เบส (octamer) ซึ่งติดฉลากสี fluorescent ไว้ที่ปลาย สีของแต่ละ probe ขึ้นกับเบส 2 ลำดับแรก เมื่อ probe จับ DNA บน bead ด้วยเบสที่เป็นคู่สมลำดับที่ 1 และ 2 (Di-base probe) แล้วเชื่อมต่อกันด้วยเอนไซม์ DNA ligase ทำให้ทราบลำดับเบส 2 ตำแหน่งของ DNA จากสี fluorescent ที่ตรวจจับสัญญาณได้ด้วยกล้อง CCD และบันทึกข้อมูลไว้ หลังจากนั้นจะตัด probe ที่ตำแหน่งที่ 5 ทำให้สี fluorescent ที่ติดอยู่หลุดไป แล้วเริ่มรอบใหม่ของปฏิกิริยาไปเรื่อยๆ ซึ่งในแต่ละรอบจะทราบลำดับเบสของ DNA เพิ่มขึ้นครั้งละ 2 ตำแหน่ง เมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาแล้วนำข้อมูลที่ได้จาก DNA แต่ละสายมารวมกันจะทำให้ทราบลำดับเบสทั้งหมด การหาลำดับเบสวิธีนี้จัดเป็น sequencing-by-ligation วิธีนี้มีความแม่นยำสูงมากแต่การวิเคราะห์ผลซับซ้อนกว่าวิธีอื่น

Ion torrent sequencing ใช้วิธี bead-based emulsion PCR และ sequencing-by-synthesis ด้วยวิธี pyrosequencing เช่นเดียวกับ 454 Roche แต่ขั้นตอนการตรวจหาลำดับเบสใช้ semiconductor chip มาตรวจจับ hydrogen ion ที่

ปล่อยออกมาในระหว่างการเกิด DNA polymerization ของ DNA สายใหม่ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง pH ของสารละลายซึ่งนำไปแปลงเป็นค่า voltage ซึ่งเป็นสัดส่วนตามจำนวน nucleotide ที่ถูกนำไปใช้ในแต่ละรอบ วิธีนี้ทำให้การตรวจทำได้เร็วขึ้นและราคาถูกลง

Illumina sequencing เมื่อตัดสาย DNA ต้นแบบเป็นสายสั้นๆแล้วนำ adapter ไปต่อที่ปลาย ทั้ง 2 ข้าง หลังจากนั้นนำไปจับกับผิวของ flow cell (solid support) ซึ่งมี oligonucleotide สายสั้นๆ ที่สามารถจับคู่ได้กับ adapter ที่ปลายสาย DNA ต้นแบบ หากใช้ adapter ทั้งสองปลายจับจะเกิดเป็นลักษณะ hairpin loop แล้วเกิดการเพิ่มจำนวน ผลผลิตแบบ bridge amplification ด้วยวิธี PCR โดยการแยกสายที่ปลาย 3' ของชิ้นส่วน DNA ต้นแบบและเกิดการสร้าง DNA สายใหม่ เมื่อมีการเพิ่มจำนวนหลายรอบจะเกิดเป็นกระจุกของผลผลิต (cluster) จำนวนมากที่มาจากแต่ละ DNA ต้นแบบ กระจายอยู่บน flow cell การอ่านลำดับเบสอาศัยหลักการ sequencing-by-synthesis ซึ่งเกิดขึ้นกับแต่ละ cluster พร้อมๆกันบน flow cell โดยส่วนประกอบที่จำเป็นของปฏิกิริยา PCR เช่น DNA polymerase และ sequencing primer จะไหลผ่าน flow cell รวมทั้งในแต่ละรอบจะมี dNTP 1 ชนิดที่ติดฉลากสี fluorescent ซึ่งมี reversible terminator ทำให้เติมได้รอบละ 1 nucleotide แล้วหยุด สัญญาณ fluorescent ที่เกิดขึ้นในแต่ละรอบ จะถูกบันทึกไว้ด้วยกล้อง CCD หลังจากตัดปลายที่มีฉลากสี fluorescent แล้วเริ่มปฏิกิริยารอบใหม่เพื่ออ่านลำดับเบสถัดไป การหาลำดับเบสเกิดขึ้นได้จากปลายทั้งสองด้าน (paired-end sequencing) โดยใช้ primer อีกเส้นที่สามารถจับกับสาย DNA ที่กำลังถูกสร้างขึ้นใหม่ได้ แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์

ให้ทราบลำดับเบสทั้งหมด

PacBio sequencing ใช้เทคโนโลยี single-molecule real-time sequencing (SMRT) โดยใช้หลักการ sequencing-by-synthesis แต่ละโมเลกุลของ DNA ต้นแบบจะยึดไว้บน chip และมี zero-mode waveguide (ZMW) คอยจับสัญญาณสี fluorescent โดย dNTP แต่ละชนิดติดฉลากสี fluorescent ต่างกันที่หมู่ gamma-phosphate และใส่ในปฏิกิริยาพร้อมกันหมด เมื่อถูกนำไปสร้าง DNA สายใหม่ด้วยเอนไซม์ DNA polymerase ส่วนที่ติดฉลากสีจะถูกตัดออกและปล่อยสัญญาณ fluorescent ซึ่ง ZMW มีความไวสูงในการตรวจจับสัญญาณที่เกิดขึ้นขณะเติม nucleotide แต่ละโมเลกุลและรายงานผลได้ทันทีว่า nucleotide ชนิดใดถูกนำไปใช้ แล้วนำข้อมูลมาประมวลผลเป็นลำดับเบสทั้งหมด

Nanopore sequencing เป็น single-molecule strand sequencing โดยอาศัย nanopore เป็นโมเลกุลของโปรตีนที่โครงสร้างมีรูขนาดเล็ก 1 ช่อง ซึ่งยอมให้สารที่เป็นโมเลกุลเดี่ยวผ่านได้เพียงครั้งละ 1 โมเลกุล เมื่อ DNA ต้นแบบสายเดี่ยวเดินทางผ่านรูของ nanopore ขณะโมเลกุลของ nucleotide เคลื่อนผ่านจะทำให้เกิดคลื่นกระแสไฟ ซึ่งแตกต่างกันสำหรับแต่ละชนิดของ nucleotide เมื่อตรวจจับสัญญาณจะทำให้สามารถบอกลำดับเบสได้ทันที ปัจจุบันเครื่องมือที่ใช้วัดสัญญาณได้รับการพัฒนาจนมีแบบขนาดพกพาถือเป็นนวัตกรรมที่จะมีความสำคัญมากในอนาคต⁽³³⁾

การใช้ NGS ในการตรวจหาเชื้อแบคทีเรียทำได้โดยการเพิ่มจำนวนผลผลิตของยีน 16S rDNA จากตัวอย่างทางคลินิกโดยตรงด้วยวิธี PCR โดยใช้ universal primer แล้วหาลำดับเบสของผลผลิตที่ได้ซึ่งอาจมีหลายชนิดพร้อมๆกันด้วยวิธี NGS ข้อดี

ของวิธีนี้คือเป็นวิธีที่ไม่มีความอคติ (unbiased approach) เนื่องจากการตรวจแบบไม่เจาะจง เฉพาะเชื้อบางชนิดแต่เป็นการตรวจหาเชื้อที่เป็นไปได้ทุกชนิดพร้อมๆกัน วิธีนี้ทำให้ทราบชนิดของเชื้อในตัวอย่างได้แม้ว่าจะมีเชื้อปริมาณน้อยและมีเชื้อหลายชนิดในตัวอย่างโดยไม่ต้องทำการเพาะเชื้อ ซึ่งเป็นประโยชน์โดยเฉพาะเชื้อที่ไม่เจริญหรือเจริญช้า ในอาหารเลี้ยงเชื้อหรือตรวจหาเชื้อตายในตัวอย่างของผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านจุลชีพมาก่อนหรือในตัวอย่างทางพยาธิวิทยาที่ใส่ formalin^(34,35) และนำมาใช้หาชนิดของเชื้อได้อย่างละเอียด^(36, 37)

ข้อจำกัดของวิธีนี้ คือ เนื่องจากสามารถตรวจหาเชื้อได้หลายชนิดพร้อมๆกัน โดยเฉพาะตัวอย่างที่มาจาก nonsterile body site ต้องแยกกระหว่าง เชื้อก่อโรคที่แท้จริงและเชื้อปนเปื้อนหรือ normal flora จึงต้องแปลผลร่วมกับอาการทางคลินิกเสมอ การวิเคราะห์ข้อมูลจำนวนมากและการเลือกใช้ฐานข้อมูลต้องทำด้วยความระมัดระวังและต้องอาศัยผู้มีความชำนาญและประสบการณ์ในการแปลผล นอกจากนี้ ยังมีราคาแพงเมื่อเทียบกับวิธีอื่นๆ

2. การตรวจหาส่วนประกอบที่เป็นโปรตีน (protein-based methods) เพื่อระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรีย

เป็นการตรวจหาเชื้อแบคทีเรียด้วยวิธี mass spectrometry (MS) เพื่อให้บอกชนิดของเชื้อได้อย่างรวดเร็วและแม่นยำยิ่งขึ้น เทคนิค MS ที่นำมาใช้ ได้แก่ matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (MALDI-TOF MS) และเทคนิค electrospray ionization (ESI MS)

เทคนิค electrospray ionization (ESI MS) ปัจจุบันไม่ได้นำไปศึกษาส่วนประกอบโปรตีนของเชื้อโดยตรงแต่มีการนำไปใช้ร่วมกับวิธี PCR (PCR/

ESI MS)⁽³⁸⁾ เช่น Abbott PLEX-ID หรือ Ibis T5000 โดยการทำให้ multiplex PCR บริเวณที่อนุรักษ์และจำเพาะระดับ species หรือยีนดื้อยา แล้วนำผลผลิตที่ได้ไปเข้าเครื่อง ESI MS ซึ่งขนาดและลำดับเบสของผลผลิตมีผลต่อค่า mass-to-charge ratio (m/z) และ mass spectra เมื่อนำไปเทียบกับข้อมูลอ้างอิงในฐานข้อมูลแล้วระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียและยีนดื้อยา ตัวอย่างที่ใช้อาจเป็นเชื้อที่เพาะแยกได้หรือตรวจหาเชื้อจากตัวอย่างทางคลินิกโดยตรง อย่างไรก็ตาม วิธีนี้ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากเครื่องมือมีราคาแพง ต้องมีขั้นตอน PCR ก่อนทำให้ใช้เวลาเพิ่มขึ้นเป็น 4-6 ชั่วโมง มีข้อผิดพลาดในกรณีที่มีเชื้อมากกว่า 1 ชนิดในตัวอย่าง และฐานข้อมูลยังมีอยู่จำกัด

การตรวจหาส่วนประกอบที่เป็นโปรตีนเพื่อระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรีย เทคนิคที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบัน คือ วิธี MALDI-TOF MS ในที่นี้จึงขอกล่าวในรายละเอียดเฉพาะวิธีการนี้ ดังต่อไปนี้

การเตรียมตัวอย่างสำหรับตรวจหาด้วยวิธี MALDI-TOF MS

โดยทั่วไปใช้เชื้อแบคทีเรียที่ได้จากการเพาะแยกเชื้อจากตัวอย่างทางคลินิก ต้องแยกให้เป็นเชื้อบริสุทธิ์เป็นเชื้อเดี่ยว ไม่ปนเปื้อนเชื้ออื่นๆ และมีจำนวนเชื้อเพียงพอ สำหรับการตรวจหาเชื้อส่วนใหญ่ควรใช้เชื้ออย่างน้อย 10^5 เซลล์ต่อตัวอย่าง กรณีเชื้อเจริญบนอาหารเลี้ยงเชื้อแบบแข็ง (agar) ให้เลือกโคโลนีเดี่ยวของเชื้อแล้วนำมาผสมกับ matrix ซึ่งจำเป็นสำหรับการเกิด ionization อาจเพิ่มขั้นตอนการสกัดตัวอย่าง on-plate extraction ด้วย formic acid เพื่อให้ได้ผลที่ดีขึ้นซึ่งเป็นประโยชน์ในเชื้อบางชนิด เช่น *Corynebacterium* species, *Streptococcus mitis*, *S. dysgalactiae* สำหรับ

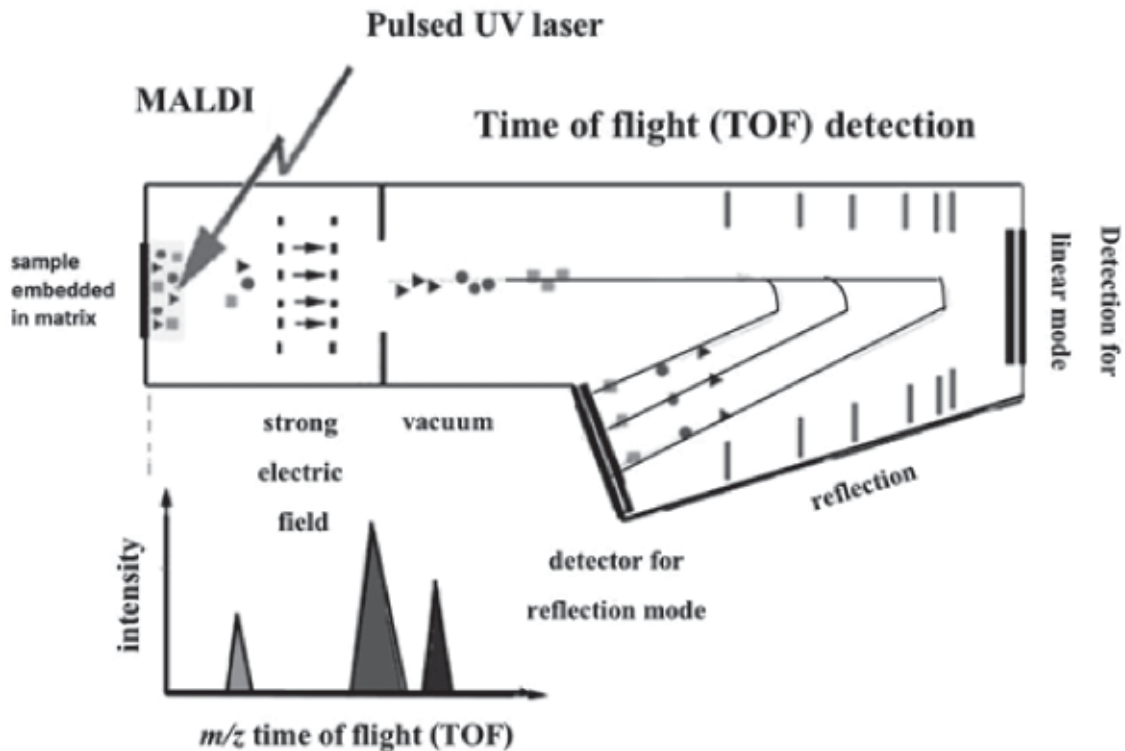
เชื้อบางชนิด เช่น เชื้อที่มีสปอร์ซึ่งมีผนังเซลล์ค่อนข้างหนาและเชื้อ *Mycobacterium* ซึ่งผนังเซลล์มี mycolic acid ปริมาณมากจำเป็นต้องมีขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างเพิ่มเติมเพื่อให้โปรตีนปล่อยออกมาจากเซลล์ได้ดีขึ้น เช่น การใช้ความร้อน การใช้ตัวทำละลาย การใช้เครื่องย่อย (mechanical lysis) การสกัดโปรตีนด้วย formic acid-ethanol ซึ่งเป็นการสกัดแก๊สต้องมีขั้นตอนการกำจัดของเสียที่ใช้แล้วอย่างถูกวิธีด้วย ในกรณีที่เชื้อเจริญในอาหารเหลว ส่วนประกอบในอาหารเลี้ยงอาจทำให้ความแม่นยำและความไวลดลง จึงจำเป็นต้องแยกออกจากเชื้อแบคทีเรีย เช่น ใช้วิธี lysis filtration, lysis centrifugation ในกรณีตรวจหาเชื้อจากตัวอย่างทางคลินิก เช่น ขวดเพาะเชื้อจากเลือด ปัสสาวะ โดยข้ามขั้นตอนการเพาะแยกเชื้อเพื่อให้รวดเร็วยิ่งขึ้น ควรกำจัดเซลล์ของโฮสต์หรือสารอื่นๆก่อนการใช้ตัวอย่างวิธีที่มีรายงานใช้ เช่น วิธี cell lysis, differential centrifugation, diafiltration^(39,40)

สาร matrix มีคุณสมบัติในการดูดซับแสงเลเซอร์ได้ดี เมื่อผสมกับ matrix กับตัวอย่างแล้วปล่อยให้แห้งจะทำให้เกิดผลึกซึ่งผลึกจะป้องกันการทำลายตัวอย่างด้วยแสงเลเซอร์ และทำให้ตัวอย่างเกิดการ vaporization และ ionization ได้ดีขึ้น ยิ่งผลึกมีขนาดเล็กและใกล้เคียงกัน (homogeneous) จะทำให้ intensity ของผล mass spectrum ชัดเจนและวิเคราะห์ผลได้ดี สาร matrix ที่นิยมใช้มักเป็นกรดอินทรีย์ (organic acid) ได้แก่ α -cyano-4-hydroxycinnamic acid (CHCA); 2,5-dihydroxybenzoic acid; sinapinic acid และ 3-amino-4-hydroxybenzoic acid

เมื่อตัวอย่างของเชื้อที่ผสมกับ matrix แล้วนำไปป้ายลงบน target plate ที่เป็นโลหะ ปล่อยให้แห้ง หลังจากนั้นจึงนำเข้าสู่เครื่อง MALDI-TOF

mass spectrometry (MS) ตัวอย่างบน target plate จะถูกยิงด้วยแสงเลเซอร์ทำให้แตกตัวเป็นอนุภาค ion อยู่ในรูปที่เป็นแก๊ส อนุภาคจะถูกเร่งให้เดินทางผ่านท่อสุญญากาศด้วยสนามไฟฟ้าไปถึงตำแหน่งตรวจจับ ระยะเวลาที่แต่ละอนุภาคเดินทางไปถึงตัวตรวจจับ (เรียกว่า time-of-flight) ขึ้นกับมวล (mass) และประจุ (charge) ของอนุภาค ซึ่งจะตรวจจับด้วย mass spectrometer ได้ผลเป็น mass-to-charge ratio (m/z) ของอนุภาคทั้งหมด ซึ่งเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิดจะให้ผลที่มีความจำเพาะและแตกต่างไปจากเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่น จึงอาจเรียกว่า spectral fingerprint ของเชื้อชนิดนั้นๆ (รูปที่ 7) โปรตีนของเชื้อแบคทีเรียที่ตรวจจับด้วยเครื่อง MALDI-TOF MS คือ โปรตีนที่พบเป็นปริมาณมากในเชื้อ มีขนาดประมาณ 2-20 kDa ที่สำคัญ คือ โปรตีนของ ribosome และโปรตีนอื่นๆที่มีปริมาณมากในเชื้อ เช่น โปรตีนที่จับกับ DNA (DNA-binding protein), heat-shock protein, cold-shock protein เนื่องจากการแสดงออกของโปรตีน ribosome ซึ่งเป็นโปรตีนหลักที่ตรวจพบด้วยวิธีนี้มักไม่เปลี่ยนแปลงตามสภาวะการเจริญของเชื้อ ชนิดของอาหารเลี้ยงเชื้อ หรือระยะเวลาการเจริญของเชื้อ ผลการทดสอบของวิธีนี้จึงมักไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อตรวจซ้ำ (reproducible)^(41,42)

กระบวนการตรวจหาเชื้อหลังจากนำตัวอย่างเข้าสู่เครื่องจะเป็นไปโดยอัตโนมัติจนถึงขั้นตอนอ่านผล เครื่องจะนำผล mass spectra ซึ่งเป็นค่า m/z ที่ตรวจพบทั้งหมดไปค้นหาเปรียบเทียบกับข้อมูลอ้างอิงในฐานข้อมูลเพื่อตรวจสอบว่ามีหรือไม่มี peak ที่จำเพาะต่อชนิดของเชื้อหรือไม่ โดยระบุชนิดของเชื้อจากข้อมูลที่ใกล้เคียงที่สุด (top match หรือ perfect match) ระยะเวลาตั้งแต่ให้นำตัวอย่างเข้าสู่เครื่อง MALDI-TOF จนได้ผลการวิเคราะห์ที่ใช้ระยะ



รูปที่ 7. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)

เวลา 5-7 นาทีต่อตัวอย่าง หากใช้ target plate ที่บรรจุ 96 ตัวอย่างใช้เวลาทั้งหมดประมาณ 1 ชั่วโมง

ปัจจุบันเครื่อง MALDI-TOF MS สำหรับตรวจหาเชื้อก่อโรคที่มีจำหน่ายมี 2 ระบบ คือ Bruker MALDI Biotyper และ bioMérieux VITEK MS เนื่องจากผล mass spectra ที่จากตัวอย่างได้ส่วนใหญ่จะไม่เหมือนกับในฐานข้อมูลอย่างสมบูรณ์ จึงมีการเปรียบเทียบความเหมือนของผลการทดสอบที่ได้กับข้อมูลอ้างอิง แล้ววิเคราะห์เป็นค่า score value (Bruker) หรือ confidence value (bioMérieux) เพื่อบอกระดับความเหมือนของผล mass spectrum ของตัวอย่างโดยดูลักษณะ peak ของ m/z เทียบกับข้อมูลอ้างอิงในฐานข้อมูลของแต่ละระบบ สำหรับ MALDI Biotyper มีค่า score value อยู่

ระหว่าง 0-3 หากค่า score ตั้งแต่ 2.3 ขึ้นไประบุชนิดของเชื้อได้ถึงระดับ species (highly probable species) ค่าตั้งแต่ 2.0 แต่น้อยกว่า 2.3 ระบุได้ถึงระดับ species (low probable หรือ probable species) ค่าตั้งแต่ 1.7 แต่น้อยกว่า 2.0 ระบุได้ถึงระดับ genus แต่หากค่าต่ำกว่า 1.7 ถือว่าผลที่ได้ไม่น่าเชื่อถือ⁽⁴³⁾ ในกรณีของ VITEK MS ค่า confidence value ตั้งแต่ร้อยละ 99.9 ถือเป็น perfect match สามารถระบุชนิดของเชื้อได้ (good ID) ค่ามากกว่าร้อยละ 60-99.8 ถือว่ายอมรับได้ สามารถระบุชนิดจากที่ใกล้เคียงที่สุด แต่หากน้อยกว่าร้อยละ 60 ถือว่ายังไม่สามารถระบุชนิดของเชื้อได้ (low discrimination, LD หรือ no ID)⁽⁴⁴⁾

ความถูกต้องแม่นยำของการระบุชนิดของเชื้อ

แบคทีเรียขึ้นกับคุณภาพและความสามารถในการทำซ้ำ (reproducibility) ของ mass spectra ที่นำไปใช้วิเคราะห์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับปัจจัยต่างๆ⁽⁴⁵⁾ ได้แก่ ขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างที่ทำให้เกิดการสร้างผลึกของ matrix เช่น ชนิดของ matrix สารทำลายความเข้มข้นของเซลล์ใน matrix ชนิดและความเข้มข้นของ buffer กรดและเกลือที่ใช้กับ matrix ซึ่งมีผลต่อการสร้างผลึกและปฏิสัมพันธ์ (interaction) ระหว่างโมเลกุลของตัวอย่างและผลึกของ matrix และการแตกตัวเป็น ion (ionization) ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อความสามารถในการทำซ้ำ (reproducibility) เช่น อาหารและสภาวะที่ใช้เลี้ยงเชื้อ และระยะที่เชื้อเจริญ (growth phase) นอกจากนี้การระบุชนิดของเชื้อยังขึ้นกับคุณภาพของฐานข้อมูล ข้อมูลอ้างอิงในฐานข้อมูลมักมาจากสายพันธุ์ต้นแบบ (type strain) ซึ่งอาจไม่เหมือนอย่างสมบูรณ์หรือไม่ครอบคลุมสายพันธุ์ที่ใช้ทดสอบ สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดที่ทำให้ไม่สามารถระบุชนิดของเชื้อได้คือไม่มีข้อมูลในฐานข้อมูล โดยพบว่าหากนำข้อมูลที่ได้จากสายพันธุ์ที่เพาะแยกเชื้อจากตัวอย่างทางคลินิกเพิ่มเติมเข้าไปในฐานข้อมูลจะทำให้ค่า score value หรือ confidence value สูงขึ้น ดังนั้นการปรับปรุงฐานข้อมูลโดยเพิ่มข้อมูลอ้างอิงที่มาจากเชื้อที่แยกได้จากตัวอย่างทางคลินิกของห้องปฏิบัติการต่างๆ จะเป็นการพัฒนาฐานข้อมูลให้มีคุณภาพในการใช้ระบุชนิดของเชื้อได้ดียิ่งขึ้นในอนาคต

วิธีนี้มักใช้ในการตรวจระบุเชื้อที่เพาะแยกได้จากตัวอย่างทางคลินิก⁽⁴⁶⁾ แต่อาจมีการนำมาใช้กับตัวอย่างทางคลินิกโดยตรงเช่น การเพาะเชื้อจากเลือด⁽⁴⁷⁾ เพื่อลดขั้นตอนให้รวดเร็วขึ้น แม้ว่าการบอกชนิดของเชื้ออาจใช้วิธีดั้งเดิมได้ แต่การใช้วิธี MS อาจช่วยให้บอกชนิดของเชื้อได้อย่างรวดเร็วและแม่นยำยิ่งขึ้น นอกจากนี้หากใช้วิธีนี้เพื่อระบุ

ชนิดของเชื้อร่วมกับเครื่องตรวจหาความไวรับต่อยาแบบอัตโนมัติ อาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของห้องปฏิบัติการให้รวดเร็วยิ่งขึ้น ปัจจุบันมีการพัฒนาไปใช้ตรวจหาเชื้อดื้อยา เช่น ตรวจหา beta-lactamase, carbapenemase⁽⁴⁸⁾ โดยพบว่าเชื้อดื้อยาจะมีรูปแบบของ mass spectra ที่จำเพาะต่างจากเชื้อดั้งเดิม (wild type)

ข้อดีของวิธีนี้⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ คือ ทำได้ง่าย รวดเร็ว ทำให้ลด turnaround time ราคาสมเหตุผล (cost-effective) เมื่อมีเครื่องมือแล้วไม่ต้องซื้อน้ำยาราคาแพง ใช้ตัวอย่างที่เตรียมได้ง่ายไม่ยุ่งยาก เช่น โคโลนีเดียว ผลการทดสอบนำเชื้อถือและให้ผลเดิมเมื่อทำซ้ำ (reproducible) สามารถใช้ตรวจหลายๆ ตัวอย่างพร้อมกัน (high throughput) บน platform เดียวได้แม้ว่าจะเป็นเชื้อที่มีความหลากหลาย ความผิดพลาดในการตรวจเบื้องต้น เช่น การย้อมสีแกรมไม่มีผลต่อผลการทดสอบด้วยวิธีนี้และไม่จำเป็นต้องทำการทดสอบเบื้องต้นก่อนทำการสอบด้วยวิธีนี้ มีประสิทธิภาพดีอย่างน้อยเทียบเท่ากับวิธีดั้งเดิมในการตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย วิธีนี้อาจแยกเชื้อบางชนิดได้ดีกว่าวิธีดั้งเดิม เช่น แยก species ของ *Corynebacterium* (*C. diphtheriae*, *C. pseudotuberculosis*, *C. ulcerans*) และสามารถนำมาใช้กับเชื้อที่ยากต่อการระบุชนิดหรือเชื้อชนิดใหม่ได้โดยอาจนำมาใช้เป็นวิธีเดี่ยว (stand-alone technology) หรือร่วมกับวิธีดั้งเดิมอื่นๆ

วิธีนี้มีข้อจำกัด คือ การลงทุนเริ่มต้น คือ เครื่องมือ MALDI-TOF MS ยังมีราคาแพง แม้ว่าจะเริ่มมีการใช้วิธีนี้กับตัวอย่างทางคลินิกโดยตรงแต่ยังได้ผลไม่ดีเท่ากับการใช้เชื้อบริสุทธิ์ที่เพาะแยกออกมาเป็นโคโลนีเดี่ยวแล้วซึ่งอาจมีการพัฒนาให้มีประสิทธิภาพดีขึ้นในอนาคต การเพาะเชื้อในบางสภาวะอาจมีผลต่อคุณภาพของ mass spectra

และความแม่นยำของการทดสอบ ต้องใช้เชื้อที่เข้มข้นมากเพียงพอ (ประมาณ 10^5-10^7 cells/ml) วิธีนี้ยังไม่สามารถระบุหรือจำแนกเชื้อแบคทีเรียบางชนิดที่มีความใกล้เคียงกันได้ได้อย่างแม่นยำ (ตารางที่ 3) และยังไม่สามารถใช้ตรวจหาเชื้อดื้อยาได้ทุกชนิด

สำหรับเชื้อบางชนิด เช่น เชื้อที่มีสปอร์ซึ่งมีผนังเซลล์ค่อนข้างหนาและเชื้อ *Mycobacterium* ซึ่งผนังเซลล์มี mycolic acid ปริมาณมากจำเป็นต้องมีขั้นตอนการเตรียมตัวอย่างเพิ่มเติมเพื่อให้โปรตีนปล่อยออกมาจากเซลล์ได้ดีขึ้น เช่น การใช้ความร้อน การใช้ตัวทำละลาย การใช้เครื่องย่อย (mechanical lysis) การสกัดโปรตีนด้วย formic acid-ethanol ซึ่งเป็นกรดแก่จึงต้องมีขั้นตอนการกำจัดของเสียที่ใช้แล้วอย่างถูกวิธีด้วย นอกจากนี้ยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานสากลสำหรับเกณฑ์ที่ใช้เพื่อระบุชนิดของเชื้อ ขณะนี้ยังเป็นเพียงผลการศึกษาจากห้องปฏิบัติการต่างๆ และคำแนะนำจากบริษัทผู้ผลิต ฐานข้อมูลยังมีอยู่จำกัดกว่าฐานข้อมูลลำดับเบสของยีน 16S rDNA แต่มีแนว

โน้มที่จะมีข้อมูลเพิ่มมากขึ้นในอนาคต

การนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิก

เทคนิคทางชีวโมเลกุลที่กล่าวมาข้างต้นสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทตามผลการทดสอบที่ได้ คือ

1. การทดสอบเชิงคุณภาพ (qualitative test) แบ่งผลการทดสอบเป็น 2 แบบ คือ

1.1 การทดสอบที่ให้ผลการทดสอบเป็นผลบวกและผลลบเท่านั้น รายงานผลว่าตรวจพบเชื้อหรือยีนที่ต้องการตรวจหาในตัวอย่างทางคลินิกหรือไม่ กรณีที่ให้ผลบวกทำให้สามารถระบุชนิดของเชื้อหรือยีนได้ ซึ่งการระบุชนิดของเชื้อได้ถึงระดับ species หรือ genus ขึ้นกับความจำเพาะของ primer หรือ probe ที่ออกแบบ โดยต้องแปลผลร่วมกับตัวควบคุมบวกและลบ แต่ไม่สามารถบอกปริมาณหรือจำนวนเชื้อได้แน่นอนเนื่องจากไม่มี standard curve ได้แก่ วิธีเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมด้วยวิธี PCR แบบดั้งเดิมและวิธีที่ดัดแปรต่างๆของ

ตารางที่ 3. เชื้อแบคทีเรียและปัญหาที่พบในการระบุชนิดด้วยวิธี matrix-assisted laser desorption ionization-time flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)⁽⁴¹⁾

เชื้อ	ปัญหา
<i>Shigella</i>	ไม่สามารถแยกออกจาก <i>E. coli</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> และ <i>viridans Streptococcus</i> (α -hemolytic <i>Streptococcus</i>)	มักระบุ (overcall) เป็น <i>S. pneumoniae</i> ไม่สามารถแยกเชื้อ <i>S. pneumoniae</i> ออกจากเชื้อ <i>viridans Streptococcus</i> และในระหว่าง <i>viridans group</i> ด้วยกัน ยกเว้น สามารถระบุ <i>S. anginosus</i> ได้
<i>Haemophilus influenzae</i>	มักระบุ (overcall) เป็นเชื้อ <i>H. influenzae</i> จึงควรยืนยันด้วยวิธีทางชีวเคมีเพิ่มเติม
การระบุ species ของเชื้อแกรมลบบางชนิด	ยังไม่สามารถระบุถึงระดับ species ได้ถูกต้อง เช่น <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Achromobacter</i>
เชื้อที่มีสายวิวัฒนาการใกล้เคียงกัน	ไม่สามารถแยกเชื้อได้แม่นยำ เช่น <i>Klebsiella</i> และ <i>Raoultella</i> ; <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> และ <i>Pseudomonas hibiscicola</i>
Anaerobes	ฐานข้อมูลยังไม่เพียงพอ ขั้นตอนการสกัดควรพัฒนาให้มีมาตรฐานและมีประสิทธิภาพดีขึ้น

วิธี PCR ที่ไม่ใช่ real-time PCR วิธีเพิ่มจำนวนแบบ non-PCR ต่างๆ และวิธีที่ไม่เพิ่มจำนวนสารพันธุกรรม เช่น hybridization และ microarray อย่างไรก็ตาม อาจบอกได้เป็นกึ่งปริมาณ (semi-quantitative) คือ มีจำนวนเชื้อเริ่มต้นในตัวอย่างปริมาณมากหรือน้อยโดยดูจากความเข้มของแถบผลผลิตที่ได้ หรือความเข้มของตำแหน่งที่ตรวจพบการจับของ probe เช่น วิธี hybridization และ microarray หรือความขุ่น เช่น วิธี LAMP (ชนิดที่เป็น qualitative) แต่โดยปกติจะไม่มีรายงานผล

1.2 การทดสอบที่ให้ผลการทดสอบเชิงบรรยาย (descriptive) เช่น ผลของ DNA sequencing เป็นลำดับเบส และผลของ MALDI-TOF MS เป็น mass spectra แต่ไม่ได้รายงานผลดิบ (raw data) การรายงานผลจะเป็นการระบุชนิดของเชื้อที่ใกล้เคียงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลอ้างอิงในฐานข้อมูล อาจระบุชนิดของเชื้อได้ถึงระดับ species หรือ genus ซึ่งมีความเชื่อมั่นต่างกันขึ้นกับระดับความเหมือนกับข้อมูลอ้างอิงในฐานข้อมูล

2. การทดสอบเชิงปริมาณ (quantitative test) เช่น วิธี real-time PCR หรือ quantitative PCR อาศัย standard curve โดยใช้เชื้อหรือพลาสมิดมาตรฐานที่ทราบปริมาณ และ วิธี digital PCR ซึ่งไม่จำเป็นต้องมี standard curve การรายงานผลเป็นการระบุชนิดและปริมาณของเชื้อที่ตรวจพบในตัวอย่างทางคลินิกซึ่งจะมีความสำคัญในกรณีที่การวินิจฉัยโรคมักเกณฑ์กำหนดว่าหากพบเชื้อในปริมาณมากกว่าที่ตั้งไว้ถือว่ามีความสำคัญทางคลินิก โดยเฉพาะในกรณีที่ตัวอย่างทางคลินิกมาจาก non-sterile site เช่น ปัสสาวะ เสมหะ ซึ่งมีโอกาสตรวจพบเชื้อในตัวอย่างได้ในคนปกติแต่ควรมีปริมาณน้อยกว่าเกณฑ์ที่กำหนด หรือนำไปใช้ในกรณีต้องการ

เปรียบเทียบเพื่อติดตามผลการรักษาโดยดูแนวโน้มการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของปริมาณเชื้อในตัวอย่าง

เทคนิคทางชีวโมเลกุลมีข้อดีและนำไปใช้ประโยชน์ในการระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค^(1,52-53) ดังนี้

1. ลดระยะเวลาการระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค (time to pathogen identification และ turnaround time) เพื่อทดแทนวิธีดั้งเดิม คือ การเพาะเชื้อและการตรวจทางชีวเคมี ทำให้การวินิจฉัยและการรักษาเป็นไปอย่างรวดเร็วและถูกต้องเหมาะสม ซึ่งมีความสำคัญอย่างยิ่งโดยเฉพาะในกรณีผู้ป่วยวิกฤตหรือมีการระบาดของโรค⁽⁹⁾

2. ตรวจหาเชื้อแบคทีเรียที่ไม่เจริญ หรือเจริญช้าในอาหารเลี้ยงเชื้อ หรือต้องใช้อาหารเลี้ยงเชื้อพิเศษหรือต้องเลี้ยงเชื้อในเซลล์ ซึ่งมีราคาแพงหรือยุ่งยาก

3. ตรวจหาเชื้อแบคทีเรียที่มีจำนวนน้อยได้โดยตรงจากตัวอย่างทางคลินิก ซึ่งควรระมัดระวังในการแปลผลโดยเฉพาะแยกออกจากเชื้อปนเปื้อน

4. ตรวจหาเชื้อแบคทีเรียในตัวอย่างทางคลินิกได้แม้จะเป็นเชื้อที่ตายแล้ว เช่น ภายหลังได้รับยาต้านจุลชีพ อยู่ในตัวอย่างที่ส่งตรวจทางพยาธิวิทยา เช่น เนื้อเยื่อ FFPE ซึ่งมี formalin ทำให้เชื้อตาย อย่างไรก็ตามควรแปลผลควบคู่กับอาการทางคลินิก

5. ตรวจหาเชื้อได้หลายชนิดพร้อมกันโดยใช้ตัวอย่างเดียว เช่น วิธี multiplex PCR, multiplex real-time PCR, microarray

6. ระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียโดยไม่จำเป็นต้องทราบหรือมีข้อมูลอื่น ๆ มาก่อนว่าเป็นเชื้อชนิดใด (unknown bacteria) รวมทั้งสามารถใช้ค้นพบชนิดของเชื้ออุบัติใหม่ที่ไม่เคยมีการศึกษามาก่อนได้ เช่น วิธี PCR ด้วย universal primers แล้วตาม

ด้วย DNA sequencing, next-generation sequencing, MALDI-TOF MS

7. ตรวจหาการกลายพันธุ์ของเชื้อได้อย่างแม่นยำโดยการหาลำดับเบสหรือการเปลี่ยนแปลงลำดับกรดอะมิโน ซึ่งมีประโยชน์โดยเฉพาะการหายีนดื้อยา

8. ตรวจหาจำนวนของเชื้อในตัวอย่างได้ในกรณีที่เป็นวิธีการทดสอบเชิงปริมาณ ซึ่งมีประโยชน์ในการนำไปใช้วินิจฉัยโรคติดเชื้อให้แม่นยำขึ้น หรือนำมาตั้งเป็นเกณฑ์การวินิจฉัย โดยมีปริมาณเชื้อเกินกว่าที่กำหนดในตัวอย่างและอาจช่วยติดตามการรักษาว่าเชื้อมีแนวโน้มลดลงหรือไม่ เช่น วิธี real-time PCR, digital PCR

9. นำไปใช้ในงานด้านระบาดวิทยาโดยทำการเปรียบเทียบเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่มีการระบาดในพื้นที่ต่างๆหรือเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่พบบ่อยตามเวลาที่เปลี่ยนไปในแต่ละปี และใช้จำแนกชนิดของเชื้อแบคทีเรียตามอนุกรมวิธาน วิธีที่สามารถใช้เปรียบเทียบระหว่างเชื้อแบคทีเรียเบื้องต้น เช่น วิธี Arbitrarily-primed PCR (AP-PCR) ส่วนการหาลำดับเบสโดย DNA sequencing และวิธี MALDI-TOF MS จะสามารถระบุและจำแนกชนิดของเชื้อได้อย่างแม่นยำขึ้น

อย่างไรก็ตาม แม้ว่าวิธีการทดสอบที่อาศัยเทคนิคทางชีวโมเลกุลสมัยใหม่ข้างต้นอาจช่วยตรวจหาชนิดของเชื้อแบคทีเรียได้รวดเร็วมากขึ้น แต่เทคนิคดังกล่าวมีข้อจำกัดที่ควรระวังในการนำไปใช้ดังนี้

1. ต้องมีการแปลผลอย่างระมัดระวังเพื่อแยกให้ได้ว่าเป็นเชื้อแบคทีเรียก่อโรคจริง (true pathogen) ออกจากผลบวกหลงหรือเชื้อปนเปื้อน (contaminant) การทดสอบที่ตรวจพบ DNA ของเชื้อจากตัวอย่างทางคลินิกไม่สามารถแยกได้ว่ามาจากเชื้อเป็นหรือ

เชื้อตาย อาจเป็นไปได้ตั้งแต่เชื้อประจำถิ่นที่มีการ colonization หรือการปนเปื้อน หรือเชื้อตายที่หลงเหลือภายหลังการรักษา ในกรณีตรวจพบสารพันธุกรรมในตัวอย่างภายหลังการรักษาก็ไม่ได้แปลว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยต้องแปลผลควบคู่กับอาการทางคลินิก การตอบสนองต่อการรักษา การย้อมสีแกรมโดยตรงจากตัวอย่าง พยาธิสภาพที่ตรวจพบ หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ร่วมด้วย นอกจากนี้อาจใช้การตรวจเชิงปริมาณ (quantitative) มาใช้เป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัยแทนการตรวจแบบคุณภาพ (qualitative) ที่บอกได้เพียงว่าตรวจพบหรือไม่เท่านั้น มีข้อจำกัดที่แตกต่างกัน การนำผลการวิเคราะห์ที่ได้ไปใช้ในทางปฏิบัติต้องแปลผลด้วยความระมัดระวังและคำนึงถึงอาการทางคลินิกที่เข้าได้ร่วมด้วยเสมอ

2. เนื่องจากเป็นวิธีที่มีความไวสูง ต้องระวังเรื่องการปนเปื้อนในทุกขั้นตอน ในขั้นตอนการเก็บตัวอย่างเชื้อปนเปื้อนที่พบบ่อย คือ เชื้อประจำถิ่น (normal flora) เช่น *Propionibacterium acnes*, coagulase-negative *Staphylococcus* จึงต้องใช้เทคนิคปลอดเชื้อในการเก็บตัวอย่าง ส่วนการปนเปื้อนในขั้นตอนทำปฏิกิริยา เช่น carryover contamination ต้องระมัดระวังขณะปฏิบัติงาน และมีตัวควบคุมเสมอเพื่อให้การแปลผลเป็นไปอย่างถูกต้อง

3. การแปลผลการทดสอบควรทราบ limit of detection (LoD) ความไวและความจำเพาะของวิธีการทดสอบที่นำมาใช้ซึ่งแต่ละวิธีมีความแตกต่างกัน ไม่ควรวินิจฉัยโดยอาศัยผลการทดสอบแต่เพียงอย่างเดียว เนื่องจากหากให้ผลการทดสอบไม่เป็นไปตามที่คาดไว้ อาจเกิดจากข้อจำกัดของวิธีการทดสอบก็ได้ ยกตัวอย่างเช่น หากให้ผลการทดสอบเป็นลบ อาจเกิดจากปริมาณเชือน้อยกว่า LoD ในตัวอย่าง



ณ เวลาที่เก็บตัวอย่าง แต่หากยังสงสัยว่าติดเชื้อนั้นจริง อาจต้องใช้วิธีอื่นที่มีความไวสูงขึ้น หรือเก็บตัวอย่างใหม่มาตรวจซ้ำ หรือกรณีได้ผลการทดสอบระบุชนิดเป็นเชื้อที่ไม่สอดคล้องกับอาการทางคลินิก อาจเกิดจากวิธีมีความไวสูงจึงตรวจพบเชื้อปนเปื้อน แม้จะมีอยู่น้อย

4. ควรทราบว่าการทดสอบที่ใช้เป็นวิธีการทดสอบเชิงคุณภาพหรือเชิงปริมาณ ไม่ควรนำผลการทดสอบของวิธีการทดสอบเชิงคุณภาพมาใช้ในเชิงปริมาณเนื่องจากไม่มีความแม่นยำเพียงพอ

5. ค่าความไวเมื่อใช้ตัวอย่างทางคลินิก (clinical sensitivity) มักมีค่าน้อยกว่าเมื่อประเมินทางห้องปฏิบัติการ (analytical sensitivity) ซึ่งอาจใช้เพียงเชื้อบริสุทธิ์ที่เพาะแยกได้ เนื่องจากตัวอย่างทางคลินิกอาจมีตัวยับยั้งปฏิกิริยาทำให้มีความไวลดลง นอกจากนี้อาจมีความไวมากเกินไปกว่าความสำคัญทางคลินิก โดยเฉพาะกรณีตัวอย่างมาจาก non-sterile site ควรเลือกวิธีการตรวจเชิงปริมาณเพื่อหาจำนวนเชื้อว่าเกินกว่าเกณฑ์ที่กำหนดว่ามีนัยสำคัญทางคลินิก

6. การตรวจความไวต่อยาต้านจุลชีพโดยการตรวจหายีนดื้อยาเป็นการบ่งชี้ทางอ้อมแทนการตรวจโดยวิธีมาตรฐานโดยใช้การทดสอบด้วยวิธี disk diffusion และหา MIC (minimum inhibitory concentration) เนื่องจากโดยทั่วไปเป็นการตรวจเพียงบางยีนที่พบว่าเป็นกลไกหลักที่มีการกลายพันธุ์ จึงอาจไม่แสดงถึงความไวต่อยาที่แท้จริงและระดับ

ความไวต่อยา

7. การตรวจหาความไวและความจำเพาะในการประเมินประสิทธิภาพของวิธีที่พัฒนาขึ้นมาใหม่ มีข้อจำกัดในกรณีที่เชื้อไม่เจริญในอาหารเลี้ยงเชื้อ เนื่องจากไม่มีวิธีมาตรฐาน (gold standard) ที่แท้จริงเพื่อนำมาเปรียบเทียบ

8. วิธีส่วนใหญ่มีราคาแพง เครื่องมือและน้ำยาที่ใช้ราคาสูงกว่าวิธีตรวจทางชีวเคมีดั้งเดิม แต่ควรคำนึงถึง cost-effectiveness ของวิธีการทดสอบร่วมด้วย หากทำให้สามารถวินิจฉัยและรักษาได้อย่างรวดเร็ว เมื่อมีการใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น คาดว่าราคาจะถูกลงเรื่อยๆ ในอนาคต

ปัจจุบันมีการนำวิธีการทดสอบทางชีวโมเลกุลมาใช้ทางคลินิกเพื่อระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค ในที่นี้ขอยกตัวอย่างวิธีการทดสอบที่มีจำหน่ายและได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (the United States Food and Drug Administration, FDA) (ตารางที่ 4) ค้นหาเพิ่มเติมได้ที่ <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm330711.htm#microbial>

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณรูปภาพประกอบโดย นายแพทย์ พงศ์สวัสดิ์ รอดสวาสดี นายแพทย์อภิสิทธิ์ ทองไทยสิน ดร.ธีรสิทธิ์ เตชาวิวัฒน์บุญ และนายประยูร แลงี

ตารางที่ 4. ตัวอย่างวิธีการตรวจทางชีวโมเลกุลที่ได้รับยอมรับจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา^(6,54)

การทดสอบ	หลักการ	เชื้อแบคทีเรีย/เป้าหมาย	ตัวอย่าง	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	ระยะเวลา (ชั่วโมง)
Verigene BC-GP (microarray)	Microarray	12 Gram-positive genus/species targets; 3 resistance markers (<i>mecA</i> , <i>vanA</i> , <i>vanB</i>)	Positive blood culture	92-100	98-100	2.5
Verigene BC-GN	Microarray	8 Gram-negative genus/species targets, 6 resistance marker (KPC, NDM, CTX-M, VIM, IMP, OXA)	Positive blood culture	81-100	98-100	2
FilmArray BCID	Parallel miniaturized singleplex Real-time PCR	8 Gram-positive, 11 Gram-negative, 5 yeast genus/species targets, 4 resistance markers (<i>mecA</i> , <i>vanA/B</i> , KPC, NDM)	Positive blood culture	88-100	94-100	1
XpertMRSA/SA Blood culture	Real-time PCR	<i>S. aureus</i> , MRSA	Positive blood culture	69-100	98-100	1
Ilumigene <i>C. difficile</i>	LAMP	<i>C. difficile tcdA</i> of pathogenicity locus (PaLoc)	Unformed stool	95.2	95.3	<1
AMPLIFIED MTD test	Transcription-mediated amplification, hybridization protection	<i>M. tuberculosis</i> complex 16S rDNA	Smear-positive (SP) and smear negative (SN) sputum, bronchial specimens, tracheal aspirate	SP, 96.9 SN, 72	SP, 100 SN, 99.3	<4
Abbott RealTime CT/NG assay	Real-time PCR	<i>Chlamydia trachomatis</i> (CT), <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (NG)	Vaginal swab (female), urethral swab (male), urine (male, female)	CT, 92.5-97.8 NG, 87-100	CT, 98.3-99.8 NG, 99.3-100	1

ตารางที่ 5. วิธีทดสอบทางชีวโมเลกุลที่ใช้ระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคและเปิดให้บริการ ณ ภาควิชา/ฝ่ายจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย/โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการทดสอบ (รหัสการทดสอบ) ¹	เชื้อ	หลักการ	ยื่นเป้าหมาย	ชนิดของตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ใช้ ² (turnaround time) ³	ราคา (บาท)
PCR for <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ⁴ (MB032)	<i>M. pneumoniae</i>	Nested PCR (in-house)	16s rDNA	Sputum/throat swab	สกัด DNA 1.5-2.5 ชั่วโมง PCR 7 ชั่วโมง (3-7 วันทำการ)	1,500
PCR for <i>Chlamydia trachomatis</i> ⁴ (MB038)	<i>C. trachomatis</i>	Nested PCR (in-house)	16s rDNA	Cervical/urethral swab Conjunctiva (เด็ก)	สกัด DNA 1.5-2.5 ชั่วโมง PCR 7 ชั่วโมง (3-7 วันทำการ)	1,500
PCR for <i>Chlamydia/Chlamydophila pneumoniae</i> (MB045)	<i>C. pneumoniae</i>	Nested PCR (in-house)	16s rDNA	Sputum/throat swab	สกัด DNA 1.5-2.5 ชั่วโมง PCR 7 ชั่วโมง (3-7 วันทำการ)	1,500
PCR for <i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex (MB020)	Mycobacteria, <i>M. tuberculosis</i> complex.	Multiplex real-time PCR (Anyplex MTB/NTM; MTB/MDR; MTB/XDR)	16s rDNA (MDR: rifampicin, isoniazid- resistance; XDR: fluoroquinolon, injectable drug-resistance)	Sputum & respiratory specimens, body fluid, CSF, urine, blood, bone marrow, tissue biopsy, FFPE, stool	สกัด DNA 1.5-2.5 ชั่วโมง Real-time PCR 2.5 ชั่วโมง ถ้าพบบวก เพิ่มทดสอบ MDR อีก 3.5 ชั่วโมง ซึ่งถ้าบวกเพิ่มทดสอบ XDR อีก 3.5 ชั่วโมง (3-7 วันทำการ)	1,500
PCR for MTB <i>rpoB</i> gene (MB063)	<i>M. tuberculosis</i> complex	Duplex PCR (in-house)	16s rDNA และ <i>rpoB</i> gene	Sputum & respiratory specimens, body fluid, CSF, urine, blood, bone marrow, tissue biopsy, FFPE, stool	สกัด DNA 1.5-2.5 ชั่วโมง PCR 3.5 ชั่วโมง (3-7 วันทำการ)	1,500

ตารางที่ 5 (ต่อ). วิธีการทดสอบทางชีวโมเลกุลที่ใช้ระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคและเปิดให้บริการ ณ ภาควิซฯ/ฝ่ายจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย/โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการทดสอบ (รหัสการทดสอบ) ¹	เชื้อ	หลักการ	ยีนเป้าหมาย	ชนิดของตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ใช้ ² (turnaround time) ³	ราคา (บาท)
Base sequencing for MTB <i>rhoB</i> gene (MB064)	<i>M. tuberculosis</i> complex	PCR-sequencing (in-house PCR)	<i>rhoB</i> gene	Positive specimen for MTB Positive specimen from lab ภายนอก (7-10 วันทำการ)	สกัด DNA 1.5-2.5 ชั่วโมง PCR 3.5 ชั่วโมง และ sequencing 5-7 วันส่ง lab ภายนอก (7-10 วันทำการ)	2,300
Multiplex PCR for <i>Mycobacterium</i> identification ⁶ (MB067)	<i>Mycobacteria</i> , <i>M. tuberculosis</i> complex, <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i>	Multiplex PCR (in-house)	16S rDNA	Sputum & respiratory specimens, body fluid, CSF, urine, blood, bone marrow, tissue biopsy, FFPE, stool	สกัด DNA 1.5-2.5 ชั่วโมง PCR 3.5 ชั่วโมง (7-10 วันทำการ)	1,500
Identification for <i>Mycobacterium</i> by INNO-LIPA (MB068)	<i>M. tuberculosis</i> complex	Reverse hybridization	MTB complex-specific probe, <i>rhoB</i> gene (5 S or wild-type, 4 R or resistant/ mutant probes)	positive broth culture (MGIT)	สกัดและติดฉลาก DNA 2.5-3 ชั่วโมง Hybridization 3.5 ชั่วโมง (7วันทำการ)	1,500
PCR for <i>Leptospira</i> ⁵ (MB069)	<i>L. interrogans</i>	PCR (in-house)	<i>lipL32</i>	EDTA blood, urine	สกัด DNA 1.5-2.5 ชั่วโมง PCR 3.5 ชั่วโมง (3-7 วันทำการ)	1,500
PCR for <i>Orientia tsutsugamushi</i> (scrub typhus) ⁵ (MB070)	<i>O. tsutsugamushi</i>	PCR (in-house)	ยีน 56-kDa type-specific antigen (TSA)	EDTA blood	สกัด DNA 1.5-2.5 ชั่วโมง PCR 3.5 ชั่วโมง (3-7 วันทำการ)	1,500

ตารางที่ 5 (ต่อ). วิธีทดสอบทางชีวโมเลกุลที่ใช้ระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคและเปิดให้บริการ ณ ภาควิชาพยาธิจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย/โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการทดสอบ (รหัสการทดสอบ) ¹	เชื้อ	หลักการ	ยื่นเป้าหมาย	ชนิดของตัวอย่าง	ระยะเวลาที่ใช้ ² (turnaround time) ³	ราคา (บาท)
Mycobacterium identification by base sequencing (MB071)	Mycobacteria	PCR-sequencing (in-house PCR)	16S rDNA	Sputum & respiratory specimens, body fluid, CSF, urine, blood, bone marrow, tissue biopsy, FFPE, stool	สกัด DNA 1.5-2.5 ชั่วโมง PCR 3.5 ชั่วโมง และ sequencing 5-7 วัน ส่ง lab ภายนอก (13 วันทำการ)	2,500
Bacterial identification by base sequencing (MB065)	Most bacteria	PCR-sequencing	16S rDNA (universal primers)	Bacterial pure culture, specimen of sterile site	สกัด DNA 1 ชั่วโมง PCR 3.5 ชั่วโมง และ sequencing 5-7 วัน ส่ง lab ภายนอก (7-13 วันทำการ)	2,500

¹ รหัสทดสอบ สำหรับแต่ละวิธีการทดสอบที่ระบุในใบส่งตรวจของภาควิชาพยาธิจุลชีววิทยา

² ระยะเวลาที่ใช้ หมายถึงระยะเวลาที่ใช้ในแต่ละขั้นตอนของการทดสอบต่อ 1 ตัวอย่าง

³ turnaround time หมายถึงระยะเวลาที่ใช้ตั้งแต่ได้รับตัวอย่างจนถึงรายงานผล ซึ่งนานกว่าระยะเวลาที่ใช้ทดสอบเนื่องจากมีปัจจัยต่างๆเป็นข้อจำกัด เช่น จำนวนตัวอย่างต่อวัน เวลาที่ตัวอย่างมาถึงห้องปฏิบัติการ จำนวนเครื่องมือที่มี จำนวนตัวอย่างต่อเครื่อง จำนวนรอบที่ทำการทดสอบต่อวัน และการส่ง lab ภายนอกกรณีมีการหาลำดับเบส (sequencing)

⁴ มีแผนปรับปรุงเปลี่ยนเป็นหลักการ real-time PCR โดยใช้ชุดน้ำยาลำดับเบส Aliplex RB5 panel 4, Seegene

⁵ มีแผนปรับปรุงเปลี่ยนเป็นหลักการ real-time PCR

⁶ ควรใช้กับตัวอย่างที่ AFB positive เพราะอาจให้ผลบวกตรงกับบางสายพันธุ์ของเชื้อ *Corynebacterium*, *Nocardia* และ *Actinomyces*

FFPE: formalin-4fixed, paraffin-embedded

เอกสารอ้างอิง

1. Millar BC, Xu J, Moore JE. Molecular diagnostics of medically important bacterial infections. *Curr Issues Mol Biol* 2007;9(1):21-39.
2. Speers DJ. Clinical applications of molecular biology for infectious diseases. *Clin Biochem Rev* 2006;27(1):39-51.
3. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, Jr., et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis* 2013;57(4):e22-e121.
4. Rudi K, Jakobsen KS. Overview of DNA purification for nucleic acid-based diagnostics from environmental and clinical samples. *Methods Mol Biol* 2006;345:23-35.
5. Rahman MM, Elaissari A. Nucleic acid sample preparation for in vitro molecular diagnosis: from conventional techniques to biotechnology. *Drug Discov Today* 2012;17(21-22):1199-207.
6. Buchan BW, Ledebor NA. Emerging technologies for the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4):783-822.
7. Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis* 2004;4(6):337-48.
8. Liu YT. A technological update of molecular diagnostics for infectious diseases. *Infect Disord Drug Targets* 2008;8(3):183-8.
9. Maurin M. Real-time PCR as a diagnostic tool for bacterial diseases. *Expert Rev Mol Diagn* 2012;12(7):731-54.
10. Fakruddin M, Mannan KS, Chowdhury A, Mazumdar RM, Hossain MN, Islam S, et al. Nucleic acid amplification: Alternative methods of polymerase chain reaction. *J Pharm Bioallied Sci* 2013;5(4):245-52.
11. Bachmann LH, Johnson RE, Cheng H, Markowitz L, Papp JR, Palella FJ, Jr., et al. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* rectal infections. *J Clin Microbiol* 2010;48(5):1827-32.
12. Walker GT, Fraiser MS, Schram JL, Little MC, Nadeau JG, Malinowski DP. Strand displacement amplification--an isothermal, in vitro DNA amplification technique. *Nucleic Acids Res* 1992;20(7):1691-6.
13. Walker GT. Empirical aspects of strand displacement amplification. *PCR Methods Appl* 1993;3(1):1-6.
14. Biswas G, Sakai M. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assays for detection and identification of aquaculture pathogens: current state and perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014;98(7):2881-95.
15. Vincent M, Xu Y, Kong H. Helicase-dependent isothermal DNA amplification. *EMBO Rep* 2004;5(8):795-800.
16. Doring G, Unertl K, Heininger A. Validation criteria for nucleic acid amplification techniques for bacterial infections. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(7):909-18.
17. Hoorfar J, Malorny B, Abdulmawjood A, Cook N, Wagner M, Fach P. Practical considerations in design of internal amplification controls for diagnostic PCR assays. *J Clin Microbiol* 2004;42(5):1863-8.
18. Zhang N, Appella DH. Advantages of peptide nucleic acids as diagnostic platforms for detection of nucleic acids in resource-limited settings. *J Infect Dis* 2010;201 Suppl 1:S42-5.
19. Tenover FC. DNA hybridization techniques and their application to the diagnosis of infectious diseases. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7(2):171-81.
20. Tortoli E, Marcelli F. Use of the INNO LiPA Rif.TB for detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA directly in clinical specimens and for simultaneous determination of rifampin susceptibility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(1):51-5.

21. Garcia-Agudo L, Jesus I, Rodriguez-Iglesias M, Garcia-Martos P. Evaluation of INNO-LiPA mycobacteria v2 assay for identification of rapidly growing mycobacteria. *Braz J Microbiol* 2011;42(3):1220-6.
22. Tortoli E, Mariottini A, Mazzarelli G. Evaluation of INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2: improved reverse hybridization multiple DNA probe assay for mycobacterial identification. *J Clin Microbiol* 2003;41(9):4418-20.
23. Miller MB, Tang YW. Basic concepts of microarrays and potential applications in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2009;22(4):611-33.
24. Bryant PA, Venter D, Robins-Browne R, Curtis N. Chips with everything: DNA microarrays in infectious diseases. *Lancet Infect Dis* 2004;4(2):100-11.
25. Natesan M, Ulrich RG. Protein microarrays and biomarkers of infectious disease. *Int J Mol Sci* 2010;11(12):5165-83.
26. Al-Khaldi SF, Mossoba MM, Allard MM, Lienau EK, Brown ED. Bacterial identification and subtyping using DNA microarray and DNA sequencing. *Methods Mol Biol* 2012;881:73-95.
27. Leveque N, Renois F, Andreoletti L. The microarray technology: facts and controversies. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(1):10-4.
28. Woo PC, Lau SK, Teng JL, Tse H, Yuen KY. Then and now: use of 16S rDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(10):908-34.
29. Janda JM, Abbott SL. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls. *J Clin Microbiol* 2007;45(9):2761-4.
30. Clarridge JE, 3rd. Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(4):840-62, table of contents.
31. Adekambi T, Drancourt M, Raoult D. The *rpoB* gene as a tool for clinical microbiologists. *Trends Microbiol* 2009;17(1):37-45.
32. Ansorge WJ. Next-generation DNA sequencing techniques. *N Biotechnol* 2009;25(4):195-203.
33. Wang Y, Yang Q, Wang Z. The evolution of nanopore sequencing. *Front Genet* 2014;5:449.
34. McAdam PR, Richardson EJ, Fitzgerald JR. High-throughput sequencing for the study of bacterial pathogen biology. *Curr Opin Microbiol* 2014;19:106-13.
35. Grumaz S, Stevens P, Grumaz C, Decker SO, Weigand MA, Hofer S, et al. Next-generation sequencing diagnostics of bacteremia in septic patients. *Genome Med* 2016;8(1):73.
36. Punina NV, Makridakis NM, Remnev MA, Topunov AF. Whole-genome sequencing targets drug-resistant bacterial infections. *Hum Genomics* 2015;9:19.
37. Clausen PT, Zankari E, Aarestrup FM, Lund O. Benchmarking of methods for identification of antimicrobial resistance genes in bacterial whole genome data. *J Antimicrob Chemother* 2016.
38. Wolk DM, Kaleta EJ, Wysocki VH. PCR-electrospray ionization mass spectrometry: the potential to change infectious disease diagnostics in clinical and public health laboratories. *J Mol Diagn* 2012;14(4):295-304.
39. Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(3):547-603.
40. Goyer M, Lucchi G, Ducoroy P, Vagner O, Bonnin A, Dalle F. Optimization of the preanalytical steps of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry identification provides a flexible and efficient tool for identification of clinical yeast isolates in medical laboratories. *J Clin Microbiol* 2012;50(9):

- 3066-8.
41. Dingle TC, Butler-Wu SM. Maldi-tof mass spectrometry for microorganism identification. *Clin Lab Med* 2013;33(3):589-609.
 42. Patel R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases. *Clin Chem* 2015;61(1):100-11.
 43. Szabados F, Tix H, Anders A, Kaase M, Gatermann SG, Geis G. Evaluation of species-specific score cutoff values of routinely isolated clinically relevant bacteria using a direct smear preparation for matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry-based bacterial identification. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(6):1109-19.
 44. Dubois D, Grare M, Prere MF, Segonds C, Marty N, Oswald E. Performances of the Vitek MS matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for rapid identification of bacteria in routine clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2012;50(8):2568-76.
 45. Williams TL, Andrzejewski D, Lay JO, Musser SM. Experimental factors affecting the quality and reproducibility of MALDI TOF mass spectra obtained from whole bacteria cells. *J Am Soc Mass Spectrom* 2003;14(4):342-51.
 46. Wieser A, Schneider L, Jung J, Schubert S. MALDI-TOF MS in microbiological diagnostics-identification of microorganisms and beyond (mini review). *Appl Microbiol Biotechnol* 2012;93(3):965-74.
 47. Drancourt M. Detection of microorganisms in blood specimens using matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: a review. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(11):1620-5.
 48. Osei Sekyere J, Govinden U, Essack SY. Review of established and innovative detection methods for carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *J Appl Microbiol* 2015;119(5):1219-33.
 49. Karger A. Current developments to use linear MALDI-TOF spectra for the identification and typing of bacteria and the characterization of other cells/organisms related to infectious diseases. *Proteomics Clin Appl* 2016.
 50. Singhal N, Kumar M, Kanaujia PK, Virdi JS. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Front Microbiol* 2015;6:791.
 51. Cayrou C, Raoult D, Drancourt M. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for the identification of environmental organisms: the Planctomycetes paradigm. *Environ Microbiol Rep* 2010; 2(6):752-60.
 52. Opota O, Jatton K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(4):323-31.
 53. Fairfax MR, Salimnia H. Diagnostic molecular microbiology: a 2013 snapshot. *Clin Lab Med* 2013;33(4):787-803.
 54. Emmadi R, Boonyaratanakornkit JB, Selvarangan R, Shyamala V, Zimmer BL, Williams L, et al. Molecular methods and platforms for infectious diseases testing a review of FDA-approved and cleared assays. *J Mol Diagn* 2011;13(6):583-604.