ศัลยศาสตร์วิวัฒน์ 38

BASIC SCIENCE IN SURGERY

VOLUME 2

คณะบรรณาธิการ

พรชัย โอเจริญรัตน์
วิทูร ชินสว่างวัฒนกุล
วีรพัฒน์ สุวรรณธรรมา
กวีศักดิ์ จิตตวัฒนรัตน์
สุขไชย สาทถาพร
มาวิน วงศ์สายสุวรรณ

WISDOM OF SURGEONS

พิมพ์ครั้งที่ 1
พ.ศ. 2552

สงวนลิขสิทธิ์

ISBN 978-974-9773-26-0

ราคา 500.00 บาท

สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร

3/3 สุขุมวิท 49 แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110
โทร. 0-2258-7954, 0-2662-4347
โทรสาร 0-2258-7954
E-mail : bkkmed@gmail.com

คำนำ

วิทยาศาสตร์พื้นฐานหรือ basic science เป็นรากฐานของวิชาชีพทุกสาขา ซึ่งจะเป็นการปรับฐานความเข้าใจในการนำเอาวิชาชีพไปปฏิบัติได้อย่างถูกต้อง แต่แพทย์ประจำบ้านศัลยศาสตร์ และศัลยแพทย์ ซึ่งใช้เวลาส่วนใหญ่ไปกับการดูแลผู้ป่วยและอยู่ในห้องผ่าตัด มักจะไม่ให้ความสำคัญของวิชาวิทยาศาสตร์พื้นฐานทั้งที่ความจริงแล้ว การดูแลผู้ป่วยให้ได้ผลการรักษาที่ดี จำเป็นจะต้องมีความรู้ ความเข้าใจ รวมถึงติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการด้านวิทยาศาสตร์พื้นฐานอย่างต่อเนื่อง เพื่อพัฒนาแนวทางการรักษาให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย ความเข้าใจในวิทยาศาสตร์พื้นฐานนอกจากจะให้ศัลยแพทย์คิดว่า ทำอย่างไร ไปเป็นคนที่คิดว่า ทำทำไม และทำไมต้องทำ อันจะก่อให้เกิดการรักษา การดูแลผู้ป่วย จะมุ่งตรงไปที่สาเหตุของโรค หรือพยาธิสภาพ อันจะให้ประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยโดยตรง นอกจากทางด้านการรักษาแล้ว ความเข้าใจในวิทยาศาสตร์พื้นฐาน จะช่วยให้ศัลยแพทย์มีเหตุผลและสามารถตอบปัญหาที่คลุมเครือ ได้อย่างมั่นใจและชัดเจน ปัญหาที่ไม่สามารถหาคำตอบได้ จะนำไปสู่การค้นคว้าเพิ่มเติมและมีการทำวิจัยเพิ่มเติมอย่างมีหลักการ เดิมทีวิทยาศาสตร์พื้นฐานทางด้านศัลยศาสตร์ ส่วนใหญ่จะเน้นแต่ในเรื่องกายวิภาคศาสตร์ สรรีวิทยาและพยาธิวิทยา แต่ในปัจจุบัน ความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์พื้นฐานแขนงต่าง ๆ เช่น วิศวพันธุกรรมศาสตร์ อณูพันธุศาสตร์ ชีวเคมี ล้วนแล้วแต่มีความก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็วและเทคโนโลยีทั้งหลายมุ่งตอบสนองต่อประโยชน์สุขของมวลมนุษยชาติ ดังนั้นศัลยแพทย์ในยุคปัจจุบันและอนาคต นอกจากจะต้องมีทักษะในการผ่าตัดที่ดีแล้ว ยังมีความจำเป็นจะต้องมีภูมิปัญญาที่เป็นองค์ประกอบสำคัญอย่างกว้างขวาง เพื่อสนับสนุนความสามารถของตนเองด้วย

การอบรมในหลายครั้งที่ผ่านมารวมถึงครั้งนี้ คณะอนุกรรมการวิทยาศาสตร์พื้นฐานทางศัลยศาสตร์ ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย มีความมุ่งหวังที่จะปลูกฝังให้ศัลยแพทย์รุ่นเยาว์ตระหนักถึงความสำคัญของการมีความรู้ความเข้าใจในวิทยาศาสตร์พื้นฐานอย่างเพียงพอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแขนงวิชาที่เกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาผู้ป่วยทางด้านศัลยกรรม เพื่อให้เกิดความมั่นใจในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างถูกต้องและมีประสิทธิภาพ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ณรงค์ เลิศอรรฆยมณี
ประธานคณะอนุกรรมการวิทยาศาสตร์พื้นฐานทางศัลยศาสตร์
ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย

ผู้นิพนธ์

นายแพทย์กฤติยา กฤตยากีรณ

รองศาสตราจารย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นายแพทย์กฤษณ์ แก้วโรจน์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์กิตติพันธุ์ ฤกษ์เกษม

รองศาสตราจารย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

พันเอกนายแพทย์คเชนทร์ ปิ่นสุวรรณ

อาจารย์ศัลยแพทย์

กองศัลยกรรม โรงพยาบาลอานันทมหิดล ลพบุรี

แพทย์หญิงจันจิรา เพชรสุขศิริ

อาจารย์

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์ชุมพล ว่องวานิช

ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์บัณฑูร นนทสูติ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นายแพทย์บุญชัย ทวีรัตนศิลป์

อาจารย์ศัลยแพทย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานคร และวชิรพยาบาล

แพทย์หญิงปิยนุช พูตระกูล

ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

นายแพทย์พรชัย โอเจริญรัตน์

ศาสตราจารย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์พรพรหม เมืองแมน

รองศาสตราจารย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์ไพบูลย์ จิวะไพศาลพงศ์

อาจารย์ศัลยแพทย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

นายแพทย์วรมินทร์ เหรียญสุวรรณ

อาจารย์ศัลยแพทย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์วิทูร ชินสว่างวัฒนกุล

อาจารย์ศัลยแพทย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

พันเอกนายแพทย์สุขไชย สาทถาพร

อาจารย์ศัลยแพทย์

กองศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

แพทย์หญิงสุภาพร โอภาสานนท์

อาจารย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

นายแพทย์โสภณ จิรสิริธรรม

ศาสตราจารย์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

แพทย์หญิงอรวรรณ พงศ์รวีวรรณ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์

ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

สารบัญ

Trauma **383**

กฤษณ์ แก้วโรจน์

BURN **393**

สุภาพร โอภาสานนท์

พรพรหม เมืองแมน

การจัดการสถานการณ์การบาดเจ็บจากแรงระเบิด **420**

(Management of Blast Injury)

คเชนทร์ ปิ่นสุวรรณ

การห้ามเลือดและการแข็งเป็นลิ่มเลือดที่ผิดปกติ **446**

(Hemostasis and Clotting Disorder)

กิตติพันธุ์ ลุกษ์เกษม

Transfusion **469**

กฤติยา กฤตยากีรณ

Molecular Biology Techniques **490**

พรชัย โอเจริญรัตน์

Clinical Application of Molecular Biology **529**

วิทูร ชินสร่างวัฒนกุล

Tumour Immunology **546**

สุขไชย สาทถาพร

Principles of Surgical Oncology **571**

วรมินทร์ เหรียญสุวรรณ

ความรู้พื้นฐานทางรังสีรักษา **612**

จันจิรา เพชรสุขศิริ

Clinical Diagnosis and Confirmatory Testing of Brain Death in Adults **624**

ปิยนุช พูตระกูล

การปลูกถ่ายอวัยวะในทางคลินิก (Clinical Transplantation) **640**

บัณฑูร นนทสูติ

Transplant Immunology (ภาวะภูมิคุ้มกันและการปลูกถ่ายอวัยวะ) **660**

โสภณ จิรสิริธรรม

Wound Healing and Wound Care **675**

ชุมพล ว่องวานิช

แผลเป็นชนิดนูนและคีลอยด์ (Hypertrophic Scars and Keloids) **706**

บุญชัย ทวีรัตนศิลป์

สรีรวิทยาของลำไส้ใหญ่และทวารหนัก **717**

ไพบูลย์ จิวะไพศาลพงศ์

Principles of Anesthesia **738**

อรวรรณ พงศ์รวีวรรณ

ภาคผนวก **756**

(ฉบับร่าง) หลักสูตรวิทยาศาสตร์พื้นฐานทางศัลยศาสตร์
ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย

Index **821**

Trauma

กฤษณ์ แก้วโรจน์

อุบัติเหตุเป็นสาเหตุการตายสูงสุดหนึ่งในสามของประเทศ แม้ในประเทศพัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา สาเหตุการตายจากอุบัติเหตุของชาวอเมริกันอายุ 1-34 ปี มากเป็นอันดับหนึ่ง และยังมากกว่าสาเหตุการตายอื่นๆ รวมกัน[1] นอกจากการบาดเจ็บจะทำให้เสียชีวิตแล้ว ก็ยังทำให้เกิดความพิการหรือทุพพลภาพทั้งร่างกายและจิตใจ มีผลกระทบอันมากมายแก่ชีวิตผู้บาดเจ็บ

Tri-Modal Distribution of Trauma Death[2]

การเสียชีวิตของผู้บาดเจ็บพบมากสุดตามช่วงเวลาหลังการบาดเจ็บ

1. First peak ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ที่เสียชีวิตจากอุบัติเหตุ เสียชีวิตในวินาที หรือไม่กี่นาทีหลังเกิดเหตุ สาเหตุการตายส่วนใหญ่เกิดจากการบาดเจ็บของศีรษะรุนแรง การบาดเจ็บที่หน้าอกรุนแรง หรือการขาดอากาศหายใจ ความพยายามที่จะลดการตายในช่วงเวลาแรกนี้ต้องเพิ่มความสำคัญของการป้องกันหรือลดความรุนแรงของอุบัติเหตุ

2. Second peak “Golden hours” เป็นการเสียชีวิตในเวลาเป็นชั่วโมงหลังเกิดเหตุ คิดเป็นประมาณ 30% ของการตาย โดยครึ่งหนึ่งเสียชีวิตจากการเสียเลือด (hemorrhage) ส่วนอีกประมาณครึ่งเสียชีวิตจากการบาดจ็บของระบบประสาทส่วนกลาง (Central nervous systems) โดยการดูแลรักษาที่เหมาะสมของทีมแพทย์สามารถลดอัตราการตายในช่วงนี้ลงได้

3. Third peak เป็นการเสียชีวิตหลังยี่สิบสี่ชั่วโมงหลังเกิดเหตุ คิดเป็น

ประมาณ 10-20% ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ ภาวะ pulmonary embolism และ multi-organ failure

Trauma Care Systems

การให้การดูแลผู้บาดเจ็บในปัจจุบันได้พิสูจน์ชัดเจนแล้วว่า ผู้บาดเจ็บควรได้รับการดูแลอย่างเป็นระบบ และเป็นขั้นตอนจะช่วยลดอัตราการสูญเสียชีวิตและทุพพลภาพได้

1. Access to Care การเข้าถึงการดูแลของผู้บาดเจ็บนั้นต่างกับผู้ป่วยทั่วไป กล่าวคือในบางกรณีผู้บาดเจ็บไม่สามารถเข้าถึงการดูแลรักษาได้ด้วยตนเอง ต้องได้รับการช่วยเหลือจากบุคลากรทางการแพทย์จากในที่เกิดเหตุ เพื่อนำส่งสถานพยาบาลต่อไป

● *Triage* ศัพท์นี้มาจากภาษาฝรั่งเศสเก่า *"Trier"* แปลว่าการจำแนก (sorting) โดยหัวหน้าศัลยแพทย์ทหารของนโปเลียน Dominique Jean Larrey ได้เป็นผู้ริเริ่มนำหลักการการจำแนกผู้ป่วยเพื่อจัดลำดับความสำคัญในการให้การรักษา[3] และใช้ทหารและรถม้าลำเลียงผู้บาดเจ็บออกจากสนามรบ ปัจจุบันระบบ triage ถูกนำมาปรับใช้กับการบาดเจ็บของประชาชนทั่วไปโดยยึดหลักว่าผู้บาดเจ็บควรได้รับการดูแลจากสถานพยาบาลที่เหมาะสม ในระยะเวลาที่เหมาะสม เนื่องจากผู้บาดเจ็บทั้งหมดมีประมาณเพียง 7-15% เท่านั้นที่มีอาการหนักหรือมีการบาดเจ็บจำเพาะ ที่จำเป็นต้องการการดูแลจากศูนย์อุบัติเหตุ[4] Overtriage หมายถึง การส่งผู้บาดเจ็บที่ไม่รุนแรง ไม่มีความจำเป็นต้องได้รับการดูแลจากสถานพยาบาลระดับศูนย์อุบัติเหตุไปยังศูนย์อุบัติเหตุ ทำให้เกิดความสิ้นเปลืองบุคลากรและเครื่องมือ Undertriage หมายถึงการประเมินผู้บาดเจ็บว่าไม่ต้องการการดูแลจากสถานพยาบาลระดับศูนย์อุบัติเหตุ ทั้งที่ในที่สุดแล้วผู้บาดเจ็บมีการบาดเจ็บรุนแรง ซึ่งมีอันตรายกว่า Overtriage โดยทั่วไปหากใช้การประเมินว่ามีการนำส่งผู้บาดเจ็บหนัก (major trauma patients; Injury Severity Score >15) ไปยังสถานพยาบาลที่ไม่ใช่ศูนย์อุบัติเหตุ ยอมรับไม่เกิน 5%[5]

● *Triage decision making*[4,6] ในการประเมินผู้ป่วยในที่เกิดเหตุว่ามีความรุนแรงเพียงใด ต้องได้รับการดูแลเร่งด่วนและส่งต่อไปยังศูนย์อุบัติเหตุหรือไม่

1. Physiologic Criteria เป็นการประเมินสภาวะของผู้ป่วยที่สำคัญที่สุดเป็นลำดับแรก คือการประเมิน vital signs ต่างๆ เช่น ความดันโลหิต ชีพจร ระดับความ

รู้สึกตัว

2. Anatomic Criteria การบาดเจ็บที่อวัยวะหรือบริเวณที่มีอวัยวะสำคัญของร่างกายที่สังเกตได้ช่วยบ่งบอกถึงความรุนแรงของการบาดเจ็บได้ ผู้บาดเจ็บที่ตรวจพบการบาดเจ็บสำคัญเช่น penetrating injury ของศีรษะ คอ ลำตัว แขนเหนือศอก ขาเหนือเข่า, flail chest, amputation of limbs above wrist or ankle, limb paralysis, major burns (>10%) หรือมี inhalation injury, pelvic fracture เหล่านี้ควรได้รับการดูแลและส่งต่อยังศูนย์อุบัติเหตุ

3. Mechanism of Injury ช่วยทำนายโอกาสเกิดการบาดเจ็บที่รุนแรง เช่นการชนของพาหนะที่มีผู้เสียชีวิตในที่เกิดเหตุ ตกจากที่สูงมากกว่า 6 เมตร มีการติดคาในพาหนะนานกว่า 20 นาที

4. Age, Comorbid Disease, Environmental Concern and Paramedic Judgment ในกรณีผู้สูงอายุ (คำจำกัดความ >55 ปี) บาดเจ็บ พบมี morbidity และ mortality สูงกว่าในวัยผู้ใหญ่ ขณะที่ morbidity และ mortality ในเด็กนั้นไม่ต่างกัน แต่พบว่าผู้บาดเจ็บที่เป็นเด็กต้องการการดูแล อุปกรณ์ และบุคลากร ที่แตกต่าง หญิงตั้งครรภ์มากกว่า 20 สัปดาห์ ผู้ที่มีโรคร่วมโดยเฉพาะระบบหายใจและไหลเวียนโลหิตเบาหวาน หรือมีภาวะ hypothermia ก็ควรได้รับการดูแลในศูนย์อุบัติเหตุที่มีความพร้อมหรือให้ตามวิจารณญาณของบุคลากรกู้ชีวิต

● *START triage (Simple Triage and Rapid Transport)*[7] ในกรณี mass casualty หรือมหันตภัยหมู่ จุดประสงค์เพื่อประเมินผู้บาดเจ็บจำนวนมากในระยะเวลาอันรวดเร็ว ผู้บาดเจ็บจะถูกประเมินความรุนแรงเป็น 4 กลุ่มแยกตามสี โดยสีเขียวหมายถึงกลุ่มที่สามารถรอได้ สีแดงหมายถึงกลุ่มที่ต้องได้รับการดูแลทันที สีเหลืองหมายถึงกลุ่มที่ต้องได้รับการดูแลด่วน ส่วนสีดำหมายถึงกลุ่มผู้ที่เสียชีวิตแล้วหรือคาดว่าจะเสียชีวิต บางประเทศมีการใช้สีน้ำเงินในกลุ่มผู้ที่ยังมีชีวิต แต่คิดว่าการบาดเจ็บรุนแรงไม่สามารถช่วยชีวิตได้

2. Prehospital Care

- “scoop and run” vs. “stay and play” ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับแล้วว่าการพยายามให้ resuscitation โดยการให้สารน้ำผู้ป่วยบาดเจ็บแบบ penetrating ในที่

เกิดเหตุจนความดันโลหิตกลับสู่ภาวะปกติก่อนนำส่งสถานพยาบาลไม่เปลี่ยนแปลงอัตราตาย อีกทั้งยังทำให้มีการเสียเลือดมากขึ้น จึงเป็นที่แนะนำทั่วไปว่า ควรควบคุมความดันโลหิต systolic ไม่ให้ต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท (mean arterial pressure 60-65 มิลลิเมตรปรอท) เพื่อให้เลือดไปเลี้ยงสมองพอเพียง ก่อนจะได้รับการห้ามเลือดน่าจะเหมาะสมที่สุด สำหรับการบาดเจ็บแบบ blunt นั้น ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่

- Prehospital Airway Management การเปิดทางเดินหายใจก่อนนำส่งโรงพยาบาลนั้น หน่วยกู้ชีพได้รับการฝึกฝน basic life support โดย chin lift และ jaw thrust โดยไม่ทำ head tilt ในผู้บาดเจ็บ สามารถใส่ oropharyngeal หรือ nasopharyngeal airway เพื่อป้องกันลิ้นตกอุดกั้นทางเดินหายใจได้ การใส่ Endotracheal tube ในที่เกิดเหตุมีอัตราสำเร็จ ไม่แตกต่างจากการใส่ในโรงพยาบาล แต่มีอัตราตายสูงขึ้นทั้งในเด็กและผู้ใหญ่[8] ในปัจจุบันใช้ laryngeal mask airway และ dual-lumen airway (pharyngotracheal lumen airway และ Combitube) ในที่เกิดเหตุมากขึ้น

- Prehospital intravenous fluid มาตรฐานของน้ำเกลือที่ให้ในที่เกิดเหตุเป็น isotonic crystalloid solution (0.9% NaCl, Ringer Lactate solution) 1-2 ลิตรทาง peripheral vein อย่างไรก็ดียังไม่มีข้อมูลที่พิสูจน์ได้ชัดเจนว่า การให้น้ำเกลือในที่เกิดเหตุช่วยลดอัตราตายได้อย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งในกรณี penetrating torso injury อาจทำให้เสียเลือดมากขึ้น

- Hypertonic solution, blood, hemoglobin solution การใช้ hypertonic saline (7.5% NaCl) ใน prehospital setting นิยมในประเทศแถบยุโรป อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน ไม่พบว่ามีข้อดีกว่าการให้ isotonic saline ในแง่อัตราตาย แต่ยังนิยมใช้ในกรณีสงครามเนื่องจากปริมาตรที่ต้องพกพาน้อยกว่า การเก็บรักษาเลือดต้องใช้อุปกรณ์มาก จึงไม่เป็นที่นิยมในการใช้นอกโรงพยาบาล ในสงครามอิรัก มีการนำสารละลายทดแทนเลือด (hemoglobin solution) มาใช้เช่น PolyHeme

- Transportation การส่งต่อผู้บาดเจ็บคำนึงถึงความเหมาะสมแต่ละราย

3. Hospital Care

- Predesignated trauma team มีการดูแลผู้บาดเจ็บโดยทีมแพทย์ พยาบาล และบุคลากรอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

4. Rehabilitation การฟื้นฟูสมรรถภาพร่างกายและจิตใจของผู้บาดเจ็บเป็นสิ่งสำคัญ ต้องได้รับความร่วมมือกันระหว่าง แพทย์ผู้รักษา นักกายภาพบำบัด ผู้ป่วย และครอบครัว

Initial evaluation of the trauma patient[9] การประเมินผู้ป่วยเบื้องต้นเพื่อประเมินหา immediate life threaten condition (primary survey) ควรทำให้ครบถ้วนภายใน 5-10 นาที

Airway Maintenance with Cervical Spine Protection

การเปิดทางเดินอากาศเป็นสิ่งสำคัญอันดับแรก เนื่องจากสมองขาดออกซิเจนได้ไม่เกิน 4 นาที ในผู้บาดเจ็บแบบ blunt หรือไม่ทราบกลไกการบาดเจ็บแน่ชัด ให้คิดไว้เสมอว่ามี cervical spine injury ได้ การดูแลเพื่อเปิดทางเดินอากาศจึงควรกระทำด้วยความระมัดระวัง ไม่ทำการ flex หรือ extend ศีรษะมาก ควรมีผู้ช่วยหนึ่งคนทำ manual inline immobilization ไว้ตลอด หรือ ใส่ hard collar เช่น Philadelphia collar โดยทั่วไปหากผู้บาดเจ็บรู้สึกตัวดี ถามตอบได้ ไม่มีเสียงแหบ มักไม่ได้ต้องการการดูแลเรื่อง airway เพิ่มเติม ยกเว้นในกรณี penetrating neck ที่มี expanding hematoma, burn บริเวณช่องปาก รูจมูก และ hypopharynx, extensive subcutaneous air ที่คอ, severe maxillofacial injury, หรือ มีเลือดออกมากในทางเดินหายใจ[11]

Resuscitation การช่วยเหลือด้าน airway ที่ดีที่สุดคือการทำ “definite airway maintenance” หมายถึงการที่มีท่อช่วยหายใจอยู่ในหลอดลม โดยทั่วไปนิยมใส่ท่อช่วยหายใจ orotracheal เนื่องจากทำได้ง่าย แพทย์ส่วนใหญ่มีความคุ้นเคย แต่อาจมีข้อเสียในกรณีที่ต้องใส่ท่อนานจะสร้างความรำคาญ และในรายที่มีกระดูกกรามหัก อาจกัดท่อทำให้เลือดออกมากขึ้น ส่วนการใส่ท่อช่วยหายใจ nasotracheal ผู้บาดเจ็บจะรำคาญน้อยกว่า แต่มีข้อห้ามหากมี fracture base of skull หรือ ในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี เนื่องจากเยื่อบุและกระดูกอ่อนยังไม่เจริญเต็มที่ การทำ blind nasotracheal intubation สามารถกระทำได้ในกรณีผู้ป่วยหายใจเองได้เท่านั้น ในบางกรณีที่ไม่สามารถใส่ท่อช่วยหายใจได้หลังจากได้พยายามแล้ว 1-2 ครั้ง เช่น severe maxillo-facial injury, blunt neck injury, severe inhalation injury อาจต้องพิจารณาทำ “surgical airway” ในผู้

บาดเจ็บแนะนำทำ cricothyroidotomy มากกว่า emergency tracheostomy เนื่องจากทำได้ง่ายกว่า และไม่ต้องแหงนคอผู้ป่วย

Breathing and Ventilation

ภาวะอันตรายเร่งด่วนในแง่ breathing ประกอบด้วย tension pneumothorax, open pneumothorax, severe flail chest, massive hemothorax การตรวจร่างกายและ chest x-ray ก็เพียงพอที่จะให้การวินิจฉัยภาวะต่างๆ ได้

- *Tension Pneumothorax* มีลมรั่วเข้าช่องปอดโดยไม่มีทางออก ความดันที่เพิ่มขึ้นในช่องอกทำให้กดเบียด mediastinum ไปด้านตรงข้าม กดเบียดหลอดเลือดดำใหญ่ inferior vena cava ลด venous return ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยหอบ หายใจเร็ว เขียว ความดันโลหิตต่ำ แก้ไม่ได้ด้วยการให้น้ำเกลือ เลือดไม่ไปเลี้ยงสมอง มีอาการสับสนซึมลง ตรวจพบ ฟังปอดไม่ได้ยินเสียงหายใจเข้าออก เคาะปอดข้างนั้นจะโปร่งผิดปกติ หลอดลมเขยื้อนออกจากศูนย์กลางไปยังด้านตรงข้าม และความดันโลหิตต่ำ อาจพบ jugular vein โป่งพอง แก้ไขโดยการทำ needle thoracocenthesis และใส่ chest drain ไม่ควรรอวินิจฉัยจากภาพ chest x-ray

- *Open Pneumothorax* มีรูรั่วขนาดใหญ่ที่ผนังทรวงอก ทำให้ลมผ่านเข้าออกที่รูรั่ว แทนที่จะผ่านเข้าออกทางหลอดลม รูรั่วขนาดใหญ่กว่าสองในสามของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางหลอดลม เมื่อหายใจเข้าลมจะผ่านเข้าทางรูรั่วที่ผนังทรวงอกแทนที่จะเข้าทางหลอดลม เห็นเป็นลักษณะ “sucking chest wound” ทำให้ไม่สามารถแลกเปลี่ยนก๊าซได้ ผู้ป่วยจะมีอาการของ hypoxia และ hypercarbia แก้ไขโดยการปิดแผลที่ผนังทรวงอกแบบ one way value เพื่อให้ลมที่ค้างอยู่ในช่องเยื่อหุ้มปอดสามารถออกมาได้ แต่ลมไม่เข้าไปเพิ่ม จากนั้นใส่ chest drain แล้วพิจารณาผ่าตัดปิดบาดแผลที่ผนังทรวงอกต่อไป

- *Flail Chest* การบาดเจ็บของทรวงอกที่มีกระดูกซี่โครงหักมากกว่า 2 ซี่ และมากกว่า 2 ตำแหน่ง[9] แผงกระดูกซี่โครงที่หักจะไม่ถูกยึดกับผนังทรวงอกทำให้เมื่อหายใจจะขยับลอยสวนทางกับผนังทรวงอกส่วนอื่น (paradoxical movement) เช่นเมื่อหายใจเข้า ผนังทรวงอกจะขยายออกเพื่อดูดอากาศเข้าปอด แต่แผ่นทรวงอกส่วนที่หักจะ

ถูกดูดเข้าสวนทางกัน เดิมเชื่อว่าเป็นสาเหตุทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซของปอดไม่ดี แต่ปัจจุบันพิสูจน์ชัดแล้วว่า อาการ hypoxia ของผู้บาดเจ็บ flail chest เกิดจากภาวะปอดช้ำ (lung contusion) ที่เกิดร่วมกันมากกว่า การรักษาจึงมุ่งเน้นไปดูแลเรื่อง lung contusion โดยให้มี adequate ventilation ให้ยาลดความเจ็บปวด และให้สารน้ำอย่างเพียงพอ ในบางรายอาจพิจารณาใส่เครื่องช่วยหายใจและให้ positive end expiratory pressure

- *Massive Hemothorax* หมายถึงภาวะเลือดออกในช่องเยื่อหุ้มปอดจำนวนมาก โดยทั่วไปนิยามถึงเลือดออกมากกว่า 1,500 มิลลิลิตรหรือ หนึ่งในสามของปริมาตรเลือดในร่างกาย ทำให้ปอดไม่ขยายแลกเปลี่ยนก๊าซไม่ดี อีกทั้งเสียเลือดในช่องปอดมาก ทำให้ความดันโลหิตต่ำ ส่วนใหญ่มักพบจากการบาดเจ็บแบบ penetrating โดยมักเกิดจากการฉีกขาดของหลอดเลือดแดง intercostal ที่มาเลี้ยงกล้ามเนื้อทรวงอก หรือเนื้อปอด ตรวจพบปอดไม่ขยาย ผู้ป่วยหายใจหอบเหนื่อยฟังปอดไม่ได้ยินเสียงหายใจเข้าออก เคาะปอดข้างนั้นจะทึบผิดปกติ หลอดลมเขยื้อนออกจากศูนย์กลางไปด้านตรงข้าม ความดันโลหิตต่ำ ตัวซีดเย็น ตาซีด รักษาโดยให้ fluid resuscitation ร่วมกับ chest drain เพื่อระบายเลือดที่คั่งออก จากนั้นจึงพิจารณาผ่าตัดเพื่อห้ามเลือดต่อไป

Circulation with Hemorrhage Control

การดูแลระบบไหลเวียนโลหิตและการห้ามเลือดเป็นสิ่งสำคัญ พึงระลึกไว้เสมอว่าการรักษาภาวะเลือดออกที่สำคัญที่สุดคือการห้ามเลือด ดังนั้นควรห้ามเลือดที่ออกก่อนจึงให้สารน้ำหรือเลือดเข้าทดแทนการห้ามเลือดทั่วไปทำได้โดยการใช้มือกดบริเวณจุดเลือดออก (manual compression) การเย็บปิดบาดแผลอย่างรวดเร็วเพื่อห้ามเลือด การดามกระดูกที่หักให้อยู่นิ่ง รวมถึงการรัดกระดูกเชิงกราน (pelvic binding) ไม่แนะนำให้ใช้ tourniquet เพื่อรัดห้ามเลือดที่ออกบริเวณระยางค์ เนื่องจากทำให้อวัยวะส่วนปลายอื่นขาดเลือดไปด้วย ยกเว้นในกรณีที่แขนหรือขาขาดไปแล้ว อาการของการเสียเลือดสามารถแบ่งได้เป็น 4 class ดังตารางที่ 1

การให้สารน้ำทดแทนในกรณีผู้บาดเจ็บมีอาการหรืออาการแสดงของภาวะช็อก ให้สารละลาย warm isotonic solution 1-2 ลิตร หรือ 20 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมภายใน

ตารางที่ 1

	Class I	Class II	Class III	Class IV
ปริมาณเลือดที่ออก (% ของปริมาณเลือด)	ไม่ถึง 15%	15% - 30%	30% - 40%	มากกว่า 40%
ปริมาณเลือดที่ออก (ผู้ป่วยหนัก 70 กก.)	ไม่ถึง 750 มล.	750-1,500 มล.	1,500-2,000 มล.	มากกว่า 2,000 มล.
ชีพจร (ครั้ง/นาที)	น้อยกว่า 100	มากกว่า 100	มากกว่า 120	มากกว่า 140
ความดันโลหิต	ปกติ	ปกติ หรือ postural hypotension	ต่ำ	ต่ำ
อัตราการหายใจ	14-20	20-30	30-40	มากกว่า 35
ปัสสาวะต่อชั่วโมง	มากกว่า 30	20-30	5-15	น้อยมาก
ระดับความรู้สึกตัว	ปกติหรือกระวนกระวายเล็กน้อย	กระวนกระวาย	สับสน	ซึม

ตารางที่ 2

	Rapid response	Transient response	No response
สัญญาณชีพ	กลับสู่ปกติและคงปกติอยู่เมื่อลดน้ำเกลือมีให้	กลับสู่ปกติแต่แย่ลงอีกเมื่อลดน้ำเกลือที่ให้	ไม่กลับสู่ภาวะปกติ
สาเหตุ	-ปริมาณเลือดที่ออกไม่ถึง 20%	- ปริมาณเลือดที่ออก 20% - 40% - ยังมีเลือดออกเพิ่ม	- ปริมาณเลือดที่ออกมากกว่า 40% - ยังมีเลือดออกเพิ่ม - ไม่ใช่การช๊อกจากเสียเลือดเช่น tension pneumothorax, cardiac tamponade
ความต้องการารน้ำ	Crystalloid	Crystalloid ± blood	Blood

15 นาที (fluid challenge test) โดยดูการตอบสนองของผู้ป่วยเป็น rapid responder, transient responder, unresponder ดังตารางที่ 2

Disability

ระดับความรู้สึกตัวที่ต่ำลงส่งผลให้ไม่สามารถปกป้องทางเดินอากาศจากการอุดกั้น เช่น ลิ้นตก หรือมีเลือดออกได้ ดังนั้นหากผู้บาดเจ็บมีระดับความรู้สึกตัวเมื่อประเมินโดย Glasgow Coma Scale น้อยกว่าหรือเท่ากับ 8 ถือว่ามีโอกาสสูงที่จะเกิดการอุดกั้น ทางเดินหายใจได้ จึงควรป้องกันโดยการทำ definite airway อย่างไรก็ตามไม่ควรประเมินขณะมีความดันโลหิตต่ำอยู่

Exposure/Environmental Control

แผลหรือภาวะที่ทำให้ผู้บาดเจ็บเสียชีวิตได้อย่างรวดเร็วนั้น อาจซ่อนอยู่ในบริเวณของร่างกายที่ตรวจได้ลำบากในท่านอนหงาย การถอดเสื้อผ้าออกของผู้บาดเจ็บออกเพื่อตรวจดูบาดแผลที่มีทั้งหมดทั่วทั้งร่างกาย (exposure) โดยเฉพาะด้านหลังโดยการทำการพลิกตัวผู้บาดเจ็บแบบ “log rolling” จึงมีความสำคัญ ขณะเดียวกันก็พึงระวังการเกิดภาวะ hypothermia จากการเสียเลือดร่วมกับการเปลือยผู้บาดเจ็บ (environmental control) ด้วยการให้ความอบอุ่นแก่ร่างกายทันทีที่ตรวจรักษาเสร็จ ให้สารน้ำที่อุ่น (อุณหภูมิ 38-42°C) บางกรณีเช่นผู้ป่วย extensive burn อาจต้องปิดเครื่องปรับอากาศเพื่อเพิ่มอุณหภูมิห้อง

รูป

การดูแลผู้บาดเจ็บเป็นการดูแลผู้ป่วยทั้งตัว และหลายระบบ ศัลยแพทย์ควรต้องเข้าใจพื้นฐานของการดูแลผู้บาดเจ็บ ตั้งแต่เวลาที่เกิดเหตุ กลไกการดูแลทั้งวงจร การดูแลเมื่อมาถึงโรงพยาบาลแล้วก็ต้องได้รับการดูแลร่วมกันจากทีมแพทย์ และพยาบาล ทั้งในขณะวิกฤตฉุกเฉิน การผ่าตัดช่วยเหลือ ระยะที่อยู่ในโรงพยาบาล รวมทั้งเมื่อออกจากโรงพยาบาลแล้ว กายภาพบำบัด ฟื้นฟูสภาพร่างกายและจิตใจ เพื่อประโยชน์สูงสุดแก่ผู้บาดเจ็บ

เอกสารอ้างอิง

1. Hoyt DB, Coimbra R, Acosta J. Management of acute trauma. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, et al, editors. Sabiston Textbook of Surgery: the biological basis of modern surgical practice. 18th ed. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2008. p. 477-520.
2. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, et al. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. J Am Coll Surg 1998; 186:528-33.
3. Burris DG, Welling DR, Rich NM. Dominique Jean Larrey and the principles of humanity in warfare. J Am Coll Surg 2004; 198:831.
4. Hoyt DB, Coimba R, Potenza BM. Trauma systems, triage, and transport. In: Feliciano DV, Mattox KL, Moore EE, editors. Trauma. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 57-81.
5. American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced Trauma Life Support Course: Instructor Manual. Chicago: American College of Surgeons Committee on Trauma, 2004.
6. The American College of Surgeons Committee on Trauma. Resources for Optimal Care of the Injured Patient: 2006. Chicago, American College of Surgeons, 2006.
7. Heide EA. Disaster response: Principle of Preparation and Coordination. St Louis, MO: Mosby Co; 1989.
8. Conn AKT, Biddinger PD. Prehospital Care. In: Flint L, et al, editors. Trauma contemporary principles and therapy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 251-55.
9. American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced Trauma Life support program for doctors: student Course Manual. 7th ed. Chicago: American College of Surgeons Committee on Trauma; 2004.
10. Rosenthal A, Rozycki GS. Initial resuscitation and diagnosis. In: Flint L, et al, editors. Trauma Contemporary Principles and Therapy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 257-65.
11. Burch JM, Fransciose RJ, Moore EE. Trauma. In: Brunicardi FC, Anderson DK, Billiar TR, et al, editors. Schwartz's Principle of surgery. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 129-87.

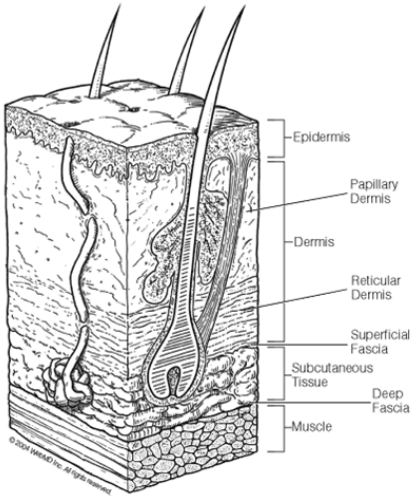
BURN

สุภาพร โอภาสานนท์
พรพรหม เมืองแมน

กายวิภาคของผิวหนัง (Anatomy of Skin)

ผิวหนังของร่างกายคนเราประกอบไปด้วย 2 ชั้นคือ epidermis และ dermis โดยระหว่างสองชั้นนี้ถูกคั่นด้วยชั้น basement membrane zone (BMZ) ดังแสดงในรูปที่ 1

ชั้น epidermis มีหน้าที่ในการป้องกัน bacterial entry รวมทั้งมีบทบาทเกี่ยวกับ fluid balance และ neurosensory ส่วนชั้น dermis มีหน้าที่ในการป้องกันการบาดเจ็บ, thermoregulation, ประกอบด้วย components ต่างๆ ที่จำเป็นสำหรับการ



รูปที่ 1 กายวิภาคของผิวหนัง ซึ่งประกอบไปด้วยชั้น epidermis และ dermis

หายของบาดแผลเช่น growth factors เป็นต้น ดังนั้นการประเมินดีกรีความรุนแรงของบาดแผลไฟไหม้จึงขึ้นกับดีกรีบาดเจ็บตามความลึกของผิวหนังนั่นเอง

ดีกรีของบาดแผลไฟไหม้ (Degree of Burn Wound)

การประเมินดีกรีความลึกของบาดแผลไฟไหม้ นั้นมีความสำคัญมาก เพราะสิ่งเหล่านี้จะเป็นพื้นฐานสำคัญที่จะนำไปสู่การให้การรักษาบาดแผลที่แตกต่างกัน บาดแผลตื้นๆ ทายารักษาดี แต่บาดแผลลึกๆ การผ่าตัดให้ผลการรักษาดีกว่า โดยทั่วไปเป็นที่ทราบกันว่าบาดแผลไฟไหม้ แบ่งออกเป็น 3 ดีกรีใหญ่ๆ ตามความลึกของบาดแผลไฟไหม้[1] คือ

1. First degree burn บาดแผลไฟไหม้ชนิดนี้มีพยาธิสภาพอยู่ที่ epidermis เท่านั้น ลักษณะบาดแผลนั้นแดง ไม่พบ blister ผ่านไปสักระยะหนึ่งจะมีผิวหนังชั้นนอกหลุดลอกออกมา พบได้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยที่กลับจากการพักตากอากาศ ไปชายทะเลมาเป็นพวก sun burn

2. Secondary degree burn (partial thickness burn) เมื่อไรก็ตามที่บาดแผลไหม้กินลึกถึงชั้น dermis แล้ว จะถือว่าเป็น secondary degree burn ทันที โดยบาดแผลไฟไหม้ชนิดนี้ความรุนแรงขึ้นกับความลึกของชั้น dermis ที่ได้รับบาดเจ็บ โดยทั่วไปแพทย์สามารถแยกบาดแผลชนิดนี้ได้ 2 ประเภทคือ

- *Superficial second degree burn* ยังมีส่วนของ skin appendages ได้แก่ hair follicles, sweat glands and sebaceous glands หลงเหลืออยู่ค่อนข้างมาก บาดแผลพวกนี้ปิดได้เองเพราะใน skin appendages นั้นจะเป็น source ของ epithelium ซึ่งสามารถงอกออกมาสมานแผลปิดได้ บาดแผล burn ชนิดนี้ทั่วไปมักมีพยาธิสภาพอยู่เพียง 1 ใน 3 ของ dermis ส่วนบน บาดแผลสามารถหายเองค่อนข้างเร็ว ลักษณะอาการและบาดแผลโดยรวมคือมีตุ่มพองใส ถ้าลอกเอาตุ่มพองออกพื้นแผลจะสีชมพูชื้นๆ และผู้ป่วยจะมีอาการปวดแสบมากเพราะ เส้นประสาทบริเวณผิวหนังยังเหลืออยู่ไม่ได้ถูกทำลายไปมากนัก อาจจำง่ายๆ ว่าผู้ป่วยจะมาด้วยลักษณะแผลดังนี้คือ “BLEB, PINK, MOIST, PAIN” (รูปที่ 2 ก-ข)

การรักษาที่เหมาะสม คือ การใช้ topical antibiotic treatment หรือ

ปิดด้วยผลิตภัณฑ์ burn wound dressing ต่างๆ

● *Deep second degree burn* จะมี skin appendages ถูกทำลายไปค่อนข้างมาก ลักษณะบาดแผลจะตรงกันข้ามกับ superficial secondary degree burn คือ จะไม่ค่อยมี bleb สีเหลืองขาว แห้ง และไม่ค่อยปวด (รูปที่ 3) บาดแผลชนิดนี้สมัยก่อนนิยมใช้ topical antibiotic treatment ซึ่งบาดแผลมักปิดเองได้เนื่องจากแม้ว่าเป็นบาดแผลดีกรีค่อนข้างลึกแต่ ยังมี dermis บางส่วนเหลืออยู่ ทำให้ยังมี skin appendages บางส่วนที่สามารถเจริญงอกออกมาจนสมานแผลปิดได้ แต่กว่าแผลจะปิดนั้นใช้เวลาค่อนข้างนาน โอกาสเกิด scar contracture และ wound infection สูงมาก ด้วย

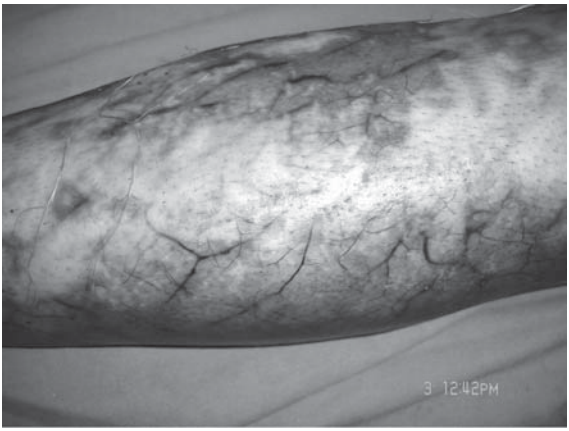
รูปที่ 2 ก-ข บาดแผลไฟไหม้ชนิด superficial partial thickness burn มาด้วย bleb, pink, moist, pain รักษาโดยการให้ topical antibiotic treatment หรือ ปิดด้วยผลิตภัณฑ์ burn wound dressing

รูปที่ 3 บาดแผลไฟไหม้ชนิด deep partial thickness secondary degree burn การรักษาที่ดีที่สุดในปัจจุบันคือ การทำ early excision and skin graft

เหตุนี้ปัจจุบันการรักษาที่ดีที่สุดในกลุ่มนี้คือ การทำผ่าตัด early excision และปิด skin graft

การรักษาที่ดีที่สุดในกลุ่มนี้คือ การทำผ่าตัด early excision และปิด skin graft

3. Third degree burn (full thickness burn) บาดแผลชนิดนี้ skin appendages ในชั้น dermis ถูกทำลายไปหมด ในบางครั้งจะแยกจาก deep secondary degree burn ได้ยากแต่มักไม่ค่อยมีความสำคัญทางคลินิกว่าจะต้องแยกจากกันให้ชัดเจนเพราะปัจจุบันการรักษาใน 2 กลุ่มนี้เหมือนกันคือ เน้นการผ่าตัด Early excision และปิด skin graft สิ่งหนึ่งซึ่งแยกได้ชัดเจนว่าเป็นบาดแผล full thickness burn wound แน่ๆ คือ มีลักษณะแห้ง รอยไหม้ดำ รวมทั้งพบลักษณะ superficial vessel thrombosis (รูปที่ 4) บาดแผลชนิดนี้จะไม่สามารถปิดเองได้ สุดท้ายจะกลายเป็น granulation tissue ต้องปิดด้วย skin graft ซึ่งถ้ามาปิด skin graft บน granulation tissue แล้วมักจะไม่ได้ผลดีเนื่องจากโอกาสเกิด scar contracture สูง และผู้ป่วยต้องอยู่โรงพยาบาลนาน



รูปที่ 4 บาดแผล full thickness burn wound มีลักษณะแห้ง รอยไหม้ดำ รวมทั้งพบลักษณะ superficial vessels thrombosis การรักษาเหมือนกับใน deep partial thickness secondary degree burn คือ การทำ Early excision and skin graft

อีกด้วย ซึ่งเปลืองค่าใช้จ่ายมาก[2-4]

การรักษา คือ Early excision และปิด skin graft ทันทีภายใน 7-10 วัน หลังจากรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล ซึ่งจะทำให้บาดแผลหายเร็ว ลดการเกิด scar contracture และอยู่โรงพยาบาลน้อย ประหยัดค่าใช้จ่ายโดยรวมได้มาก

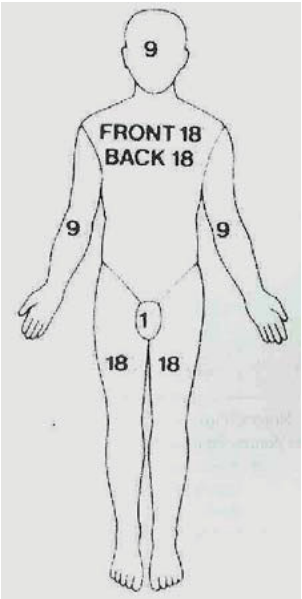
การประเมินความลึกและขนาดของบาดแผลไฟไหม้

ก่อนการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับ burn injury แพทย์จำเป็นต้องประเมินความลึก (depth) และขนาดของบาดแผล burn ก่อน ความลึกของบาดแผล burn สามารถประเมินจากทาง clinical โดยการสำรวจบาดแผล burn และใช้ pinprick test ลักษณะของบาดแผล กลไกการหายของบาดแผล รวมไปถึงหลักการรักษาบาดแผล burn ประเมินตามความรุนแรง ดังแสดงในตารางที่ 1

ขนาด (size) ของบาดแผล burn โดยคำนวณจากเปอร์เซ็นต์ของพื้นที่ผิวของร่างกาย (total body surface area, TBSA) มีวิธีการคำนวณทั่วไปดังนี้

ตารางที่ 1 ลักษณะ กลไกการหาย และหลักการรักษาบาดแผล burn ประเมินตามความรุนแรง

First degree burns (epidermal)	Epidermis only damaged Painful to touch Area initially erythematous due to vasodilatation Desquamation in 7 days with complete scarless healing
Superficial second degree (Partial-thickness)	Epidermis and various degrees of dermis destroyed Erythematous, bleb, blisters, moist Wet and often blistered Painful to touch Healing occurs through migration to the surface of epithelial cells that survive in deeper portions of hair follicles as well as in sweat and sebaceous glands Will heal in 7-14 days by re-epithelialization Require coverage with topical antimicrobials or wound dressing
Deep second degree (Partial-thickness)	Pale and mottled, dry Do not blanch May have a pseudoeschar that is soft Remain painful to pinprick Will heal in 14-28 days with severe scarring Treat as third degree burn : excision and grafting for healing
Third degree burns	Involves necrosis of the entire thickness of the skin Hard leathery eschar that is white or cherry red in color Painless, superficial vessels thrombosis Will require excision and grafting for healing Leaves minor chances for healing except for very small wounds, which may heal by contaction and epithelization



รูปที่ 5 Wallace's "Rule of Nines" เป็นการประเมิน% total body surface area ของแผลไฟไหม้เทียบกับพื้นที่ผิวของร่างกาย วิธีนี้สามารถใช้ได้สะดวกและรวดเร็ว

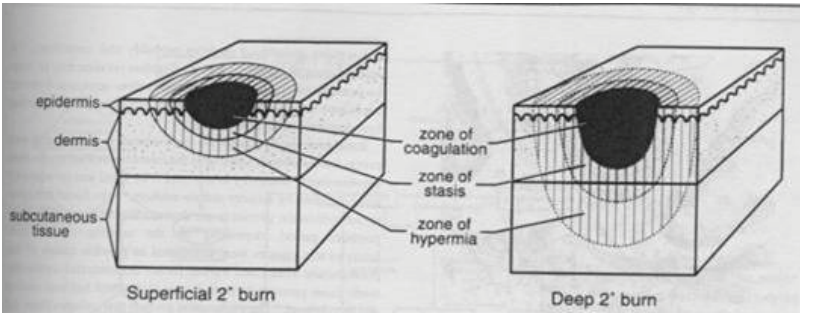
Wallace's "Rule of Nines" : วิธีนี้สามารถใช้ได้สะดวกและรวดเร็ว สามารถจดจำนำไปใช้ในทางปฏิบัติได้ง่ายในการคำนวณ % TBSA ของบาดแผล burn (รูปที่ 5) โดยมีวิธีประเมินง่ายๆ คือ ฝ่ามือของผู้ป่วยมีค่าเท่ากับ 1% TBSA ของร่างกาย

มีรายงานวิจัยหลายสถาบันต่างรายงานการใช้เครื่องมือที่ทันสมัยมาช่วยประเมินความลึกของบาดแผลไฟไหม้ เช่น การใช้ vital dyes, laser flowmetry, thermography และ magnetic resonance imaging ซึ่งผลสรุปแล้วพบว่าวิธีดังกล่าวไม่ดีไปกว่าการประเมินความลึกของบาดแผลไฟไหม้โดยการใช้ clinical evaluation ของแพทย์ศัลยกรรมไฟไหม้ที่มีประสบการณ์ เพราะฉะนั้นการประเมินความลึกของแผลไฟไหม้ปัจจุบันนี้ก็ยังนิยมใช้ clinical judgement เป็นหลัก

Pathophysiology ของบาดแผลไฟไหม้

แบ่งตาม Jackson's classification ได้เป็น 3 โซน ดังนี้ (รูปที่ 6)

(1) zone of coagulation บริเวณนี้เซลล์จะ coagulated หรือ necrotic เนื้อเยื่อที่อยู่ในบริเวณนี้เป็นเนื้อเยื่อที่ตายแล้วจำเป็นต้อง debride ออกไป



รูปที่ 6 ลักษณะโซนของการบาดเจ็บหลังได้รับไฟไหม้ โดย zone of coagulation จะเป็นบริเวณที่ได้รับอันตรายมากที่สุดจนเกิดเนื้อเยื่อตายบริเวณนี้ zone of stasis เป็นบริเวณที่เนื้อเยื่อยังดีอยู่ แต่ถ้าให้การรักษาไม่ดีพอ บริเวณนี้จะเปลี่ยนเป็น zone of coagulation ได้

(2) zone of stasis อยู่ถัดมาจาก zone of coagulation บริเวณนี้จะ vasoconstriction และมีการขาดเลือด เนื้อเยื่อบริเวณนี้จริงๆ ยังไม่ตาย แต่อาจจะ progress เปลี่ยนเป็น coagulation ได้ถ้าเกิดการติดเชื้อหรือมีการลด perfusion ของเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณนั้น

(3) zone of hyperemia บริเวณนี้จะ vasodilation และมีการ release ของ inflammatory mediators จาก cutaneous cells ต่างๆ โดยเนื้อเยื่อบริเวณนี้ยังรอดชีวิตอยู่

Initial Treatment

การให้สารน้ำในผู้ป่วยบาดเจ็บไฟไหม้น้ำร้อนลวก (Fluid Resuscitation in Burn Patients)

การให้สารน้ำต้องคำนึงถึงเปอร์เซ็นต์ของบาดแผลไฟไหม้ ดีกรีของบาดแผลไฟไหม้ และต้องดูอายุด้วย โดยเฉพาะในเด็กเล็กจะมีพื้นที่ผิวร่างกายต่อน้ำหนักมากกว่าในผู้ใหญ่ โดยทั่วไปจะให้ fluid resuscitation ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บไฟไหม้ดีกรีระดับ 2 หรือลึกตั้งแต่ชั้น dermis เป็นต้นไป ถ้าเป็น first degree burn ไม่จำเป็นต้องได้รับ fluid resuscitation

การให้ fluid นิยมให้สูตร Parkland formula โดยเริ่มให้ตั้งแต่บาดเจ็บไฟไหม้เกิน 20% ของพื้นที่ผิวร่างกายขึ้นไป โดยจะให้ทางหลอดเลือดดำแบบ peripheral ก่อน ยกเว้นว่าบาดเจ็บไฟไหม้เกิน 40% ของพื้นที่ผิวของร่างกายจึงจะพิจารณาให้ทาง central vein โดยพยายามหลีกเลี่ยงการแทงหลอดเลือดดำบริเวณที่มีบาดแผลไฟไหม้ เพราะจะเพิ่มอัตราการติดเชื้อของบาดแผลได้

สูตรที่นิยมให้ปัจจุบัน ไม่นิยมให้มี colloid เพราะ ดังที่ทราบกันว่าระยะแรกๆ จะมีการเพิ่มขึ้นของ vascular permeability แม้ว่าให้ colloid ก็จะเกิดการรั่วซึมออกไปนอกหลอดเลือดดำมากเช่นกัน ปัจจุบันสูตรที่นิยมใช้กันมากคือ Parkland formula คือ

Fluid resuscitation in first 24 hours :

$^{1}/_{2}$ ของสารน้ำที่คำนวณได้ทั้งหมดให้ใน 8 ชั่วโมงแรก, $^{1}/_{2}$ ของที่เหลือให้ใน 16 ชั่วโมงหลัง

ผู้ใหญ่ : Ringer's lactate 2-4 ml/kg/% Burn

เด็ก : Ringer's lactate 3-4 ml/kg/% Burn

Infant or body weight <30 kgs

: Ringer's lactate 3-4 ml/kg/% Burn+5%Dextrose at maintenance rate

ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะได้รับ fluid resuscitation มากกว่าที่คำนวณได้โดยใช้ Parkland formula ได้แก่ผู้ป่วยเหล่านี้

1. ผู้ป่วยที่มีบาดเจ็บอื่นร่วมด้วย
2. ผู้ป่วยที่ถูกไฟฟ้าดูดไฟช๊อต
3. ผู้ป่วยบาดเจ็บสำลักเขม่าควัน (smoke inhalation injury)
4. ผู้ป่วยที่ได้รับ delayed resuscitation หรือมีภาวะขาดสารน้ำมาก่อน
5. ผู้ป่วยไฟไหม้ที่เป็น very deep burn
6. เด็กเล็ก (มี glycogen storage ต่ำ โอกาสเกิด hypoglycemia สูง ควรพิจารณาให้ Parkland formula + maintenance fluid ที่มีส่วนประกอบเป็นน้ำตาล)

การ Monitoring ที่เหมาะสม

Hourly urine output ควรให้ออกสม่ำเสมอไม่มากหรือไม่น้อยจนเกินไป

ผู้ใหญ่ : 0.5-1 ml/kg/hour

เด็ก <30 kgs : 1 ml/kg/hour

Management of oliguria

พบบ่อยสุดจากการให้ fluid resuscitation น้อยจนเกินไป การรักษาไม่ควรให้ diuretic ถ้าผู้ป่วยยังได้รับสารน้ำไม่เพียงพอ ควรตรวจเช็ค urine output บ่อยๆ โดยทั่วไปใน Burn ICU จะทำ monitor urine output ทุกชั่วโมง โดยปริมาณ urine output ควรออก 0.5-1 ml/kg/hr

การทำความสะอาดบาดแผลไฟไหม้ (Management of Burn Wound)

พยายาม cooling แผล burn ให้เร็ว ทำการขจัดความร้อนออกจากบาดแผลที่ถูก burn เช่น remove เสื้อผ้าบริเวณที่ถูกไฟไหม้ เพราะวิธีนี้จะ limit บริเวณ tissue damage ให้น้อยลงและเชื่อกันว่าสามารถลดการหลั่ง mediators ต่างๆ ที่อาจทำให้เกิดอาการเจ็บปวดได้ การ cooling แผลนั้นไม่ได้ล้างด้วยน้ำเย็นจัด แต่ให้ล้างแผลด้วยน้ำ ะอาดเป็นอีกวิธีที่ลดความร้อนที่เกิดขึ้นในแผล burn ได้ การ cooling แผล burn จะมีประโยชน์มาก โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมาถึงโรงพยาบาลไม่เกิน 30 นาทีหลังได้รับ injury เพราะจะลดการบวม และการรั่วของ protein ได้[5-6]

สำหรับการทำความสะอาดแผล burn โดยทั่วไป คือ ขจัดสิ่งสกปรกออกจากแผลและล้างแผลด้วยน้ำสะอาดที่อุณหภูมิห้อง อาจผสมน้ำสบู่อ่อนๆ ล้างแผลก็ได้ ตามด้วยการ debridement หรือขจัดเอาสิ่งแปลกปลอม เช่น chemical, tar, debris ออกจากแผล ตามด้วย topical treatment หรือปิดด้วย dressing ต่างๆ[7] topical treatment ต่างๆ ควรได้รับการเปลี่ยนวันละ 1-2 ครั้ง โดยไม่จำเป็นต้องให้ prophylactic antibiotic 'วนในกรณีที่พิจารณาใช้ burn wound dressing product ต่างๆ นั้น มักจะพิจารณาใช้ใน superficial partial thickness burn จะได้ผลดี โดยปิดแผลครั้งหนึ่งสามารถอยู่ได้ 3-5 วัน ทำให้ผู้ป่วยได้รับความสะดวก ไม่จำเป็นต้องเปิดแผลบ่อย และลดความเจ็บปวดด้วย แต่มีข้อเสียคือ ราคาค่อนข้างแพง

ในบาดแผล secondary degree burn อาจพบตุ่มพอง (blisters) ได้ การรักษา blister นั้นค่อนข้าง controversy โดยทั่วไปแล้วแนะนำให้ remove blister ออก ถ้าขนาด

blisters นั้นใหญ่ อยู่บริเวณข้อ (joints) ต่างๆ ของร่างกาย ทำให้มี functional impairment ส่วน blisters ที่มีขนาดเล็กนั้นไม่จำเป็นต้องเอาออก สามารถทิ้งไว้ให้เป็น biological dressing ได้ ศัลยแพทย์บางกลุ่มนิยมลอกเอา blister ออกให้หมด เป็น routine โดยให้เหตุผลว่า เมื่อใช้ topical antibiotic ตัวยามักจะเข้าถึงพื้นผิวบาดแผลได้โดยตรง และอีกกรณีคือ ปัจจุบันถ้าปิดแผลด้วย burn wound dressing แล้วก็มักจะลดความเจ็บปวดได้ดีอยู่แล้ว

ในผู้ป่วยที่ได้รับ chemical injury นั้นควรล้างด้วยน้ำสะอาดแต่ให้พิจารณาด้วยถ้าพบลักษณะเป็น dry powder ให้ปัดออกก่อนที่จะล้างแผลด้วยน้ำสะอาดอย่างน้อย 30 นาที ไม่ควรใช้ antidote ต่างๆ ซึ่งหลังจากล้างด้วยน้ำสะอาดจนเหมาะสมแล้ว การรักษานั้นโดยทั่วไปนั้นมีหลักการเหมือนกับบาดแผลไฟไหม้ประเภทอื่นๆ[8-9]

บาดแผลไฟไหม้ (Burn Wound)

- แผล first degree burn โดยทั่วไปแผลประเภทนี้หายเองได้ภายในเวลาไม่เกิน 1 สัปดาห์ โดยอาจให้การรักษาโดยทา skin lotion หรือ ทาด้วย white petrolatum เช่น bacitracin ointment เพื่อให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวหนังก็เพียงพอ

- แผล secondary degree burn ที่ค่อนข้างตื้น เป็นแบบ superficial partial thickness burn จะหายได้ภายใน 3 สัปดาห์และไม่ค่อยมีแผลเป็น แผลประเภทนี้ถ้าได้รับการดูแลรักษาไม่ดีอาจแปรเปลี่ยนเป็น deep partial thickness burn หรือ full thickness burn wound ได้ การรักษาโดยทั่วไปในบาดแผลประเภทนี้ ทำความสะอาดบาดแผลแล้ว dressing แผลด้วย topical antibiotic ตัวที่ใช้กันบ่อยๆ ได้แก่ 1% silver sulfadiazine หรือ อาจใช้ dressing แบบต่างๆ ที่สามารถ control pain รวมทั้ง promote การหายของบาดแผลก็ได้ โดยปัจจุบันที่นิยมใช้ ได้แก่ Acticoat, Urgotul และ Aquacel Ag เป็นต้น

- แผล secondary degree burn ที่ค่อนข้างลึก เป็นแบบ deep partial thickness burn นั้นแม้สามารถหายเองได้แต่มักจะกินเวลาค่อนข้างนาน อาจมากกว่า 3 สัปดาห์ จริงๆ สามารถให้การรักษาแบบ superficial partial thickness burn ก็ได้แต่มักจะกินเวลานานกว่าแผลจะหายและอาจมี morbidity ต่างๆ เช่น wound infection, scar for-

mation ได้สูง เพราะฉะนั้นปัจจุบันจะให้การรักษา deep partial thickness burn เหมือนบาดแผล third degree หรือ full thickness burn wounds โดยทำการผ่าตัด early excision and autografting เพราะการรักษานี้สามารถลดอัตราการเกิดแผลติดเชื้อ ลดการเกิด scar formation รวมทั้งสามารถลดระยะเวลาการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วย ดังนั้นแผลประเภทนี้หลังจากให้การปฐมพยาบาลเบื้องต้นที่ ER แล้วควรรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลเพื่อรักษาโดยการผ่าตัดต่อไป

ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการปฐมพยาบาลเบื้องต้นที่ ER และอาการไม่หนักมาก ไม่มีข้อบ่งชี้ของการอยู่โรงพยาบาล สามารถพิจารณาให้กลับบ้านได้ ถ้าให้การรักษาเป็น OPD cases ควรมีการนัด follow up เป็นระยะจนกว่าแผลจะหายดี โดยแพทย์ควรมีความรู้ว่าเมื่อไรบาดแผลเริ่มมีการติดเชื้อ โดยลักษณะของบาดแผล early clinical signs of wound infection มีลักษณะดังต่อไปนี้ คือ

- Wound erythema
- Cellulitis
- Increase in wound pain
- Change in wound exudates
- Change in wound appearance

และถ้ามีลักษณะดังต่อไปนี้บ่งบอกว่าอาจมี invasive wound infection 10 คือ

- Focal, dark red, brown, or black discoloration in eschar
- แผลเปลี่ยนจาก Partial thickness เป็น full thickness burn
- Early separation of eschar (เป็นลักษณะของ invasive fungal infection)
- Hemorrhagic fat necrosis

ถ้าพบมีลักษณะดังกล่าวควรให้ พิจารณารับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาล

Topical antibiotic และ burn wound dressing ที่นิยมใช้ในบาดแผลไฟไหม้ ดังแสดงในตารางที่ 2 และ 3

ตารางที่ 2 ชนิดของ Topical solution/cream/ointment dressing ที่ใช้บ่อยๆ ในแผล burn

Topical solution/cream/ ointment dressing	ข้อดี	ข้อเสีย
Polymyxin B/neomycin/ bacitracin	ไม่ปวด และไม่มีสีทำให้การสำรวจแผลทำได้ง่าย เหมาะสำหรับ superficial burn wound	ครอบคลุมเชื้อไม่มากนัก เจาะ eschar ไม่ดี
Mupirocin ointment (Bactroban)	Broad spectrum และ ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ Methicillin resistant staphylococcal aureus (MRSA) ได้ดี	ราคาสูง
Acetic acid	Broad spectrum และออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ Pseudomonas ได้ดี	cytotoxic
Nystatin ointment	Broad spectrum ต่อเชื้อรา	ราคาสูง, inactivate other (sulfamylon) antimicrobials
Silver sulfadiazine	ใช้บ่อย อยู่ในรูป cream, ออกฤทธิ์ Broad spectrum คลุม pseudomonas ได้ และไม่ทำให้ปวดแสบ	Transient leukopenia, เจาะ eschar ไม่ดี, ใช้บนแผล graft ไม่ดีเพราะ อยู่ในรูป cream, อาจทำปฏิกิริยากับ exudate จากแผลเป็น pseudoeschar ซึ่งจริงๆ หลุดเองได้แต่อาจทำให้เข้าใจผิดว่าเป็น eschar จริงๆ
Mafenide acetate (sulfamylon) (11.1% water soluble cream or 5% in solution)	Broad spectrum, เจาะ eschar ได้ดี เหมาะสำหรับ deep partial to full thickness burn	ทำให้ปวดแสบ หรือ ผื่นแพ้ได้, carbonic anhydrase inhibitor ทำให้เกิด metabolic acidosis, ไม่คลุม staphylococci และ fungus
Mafenide acetate (sulfamylon) (11.1% water soluble cream or 5% in solution)	Broad spectrum, เจาะ eschar ได้ดี เหมาะสำหรับ deep partial to full thickness burn	ทำให้ปวดแสบ หรือ ผื่นแพ้ได้, carbonic anhydrase inhibitor ทำให้เกิด metabolic acidosis, ไม่คลุม staphylococci และ fungus
0.5% silver nitrate solution	Broad spectrum และ ไม่ทำให้ปวดแสบ เหมาะสำหรับใช้ใน burn wound หรือ graft site	เกิด black staining ติดผิวหนังและเครื่องมือเครื่องใช้, methemoglobin-emia, electrolyte imbalance โดยเฉพาะ hyponatremia, ดูดซึมผ่าน eschar ไม่ดี
0.025% sodium hypochlorite solution (Dakin)	Broad spectrum	impairs wound healing in high doses, cytotoxic
0.2% nitrofurazone	ออกฤทธิ์ได้กว้าง โดยเฉพาะ ครอบคลุม Gram positive เช่น Staphylococci ดี	Severe allergic reaction, ไม่คลุม Pseudomonas infection
Chlorhexidine	Broad spectrum	ปวดแสบแผล, cytotoxic
Povidone-iodine	Broad spectrum แต่ไม่นิยมใช้ในแผล burn	inactivate โดย wound exudate, อาจทำให้เกิด renal dysfuction ได้ถ้าร่างกายดูดซึมอนุพันธ์ iodine เข้าไปมาก

ตารางที่ 3 ชนิดของ Wound dressing product ที่ใช้ในแผลไฟไหม้

Vaseline petrolatum gauze or Fine mesh absorbent gauze impregnated with 3% bismuth tribromophenate (Xeroform)	ไม่ติดแผลเหมาะที่จะใช้กับ donor and graft sites, โอกาสแพ้น้อย, promote wound healing โดยเพิ่มความชุ่มชื้นให้บาดแผล	ครอบคลุมเชื้อโรคได้ไม่กว้างนัก, ไม่เหมาะกับแผลที่ wound fluid มาก
Urgotul+/- silver sulfadiazine	broad spectrum dressing ออกฤทธิ์เหมือน silver sulfadiazine, ไม่ต้องทำแผลบ่อย	มีใช้ในบางโรงพยาบาลเท่านั้น
Acticoat	broad spectrum dressing โครงสร้างประกอบด้วย polyethylene mesh ที่ coated ด้วย elemental silver สามารถรบกวนการทำงานของ bacterial cellular respiration, ไม่ต้องทำแผลบ่อย	ราคาสูง มีใช้ในบางโรงพยาบาลเท่านั้น
Mepitel	ไม่ต้องทำแผลบ่อย, ลดปวดจากการทำแผลเวลาลอกออกไม่ค่อยติดแผล	ไม่เหมาะกับแผลที่ติดเชื้อ, ราคาสูง มีใช้ในบางโรงพยาบาลเท่านั้น
Aquacel+/-Ag (silver)	broad spectrum dressing ใช้กับแผล partial thickness secondary degree burn ที่มีexudate ค่อนข้างมาก ทำให้ปวดแผลน้อย ถ้าแผลไม่มีติดเชื้อสามารถทิ้งไว้จนเกิด reepithelialization	ราคาสูง มีใช้ในบางโรงพยาบาลเท่านั้น
Tegaderm	ใช้กับแผล superficial secondary degree ที่สะอาด สามารถมองเห็นแผลได้	ไม่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย, ไม่เหมาะกับแผลที่มีการติดเชื้อหรือในแผลที่มี wound fluid มาก
Algisite M (เป็น calcium alginate dressing ผลิตจาก alginate ที่พบใน สาหร่ายทะเล)	เหมาะกับแผลที่มี exudate ค่อนข้างมาก ช่วย debride แผล	allergic reaction, ราคาสูง มีใช้ในบางโรงพยาบาลเท่านั้น

Inhalation Injury

สาเหตุการตายจากไฟไหม้ร้อยละ 80 เกิดจากการสูดดมเอาสารพิษที่เกิดจากการเผาไหม้เข้าสู่ทางเดินหายใจ ทางเดินหายใจส่วนต้นมีกลไกการปรับอุณหภูมิ จึงมักไม่เกิดอันตรายจาก thermal injury ยกเว้นการหายใจรับไอความร้อนที่มีความกดดันสูง (high-pressure steam) ตัวที่ทำให้เกิดอันตรายไม่ใช่เกิดจากอุณหภูมิแต่เป็นจากสารพิษที่เกิดจากการเผาไหม้ โดยเฉพาะคาร์บอนมอนอกไซด์ (Carbon monoxide-CO) และไฮโดรเจนไซยาไนด์ (Hydrogen cyanide-HCN) ซึ่งทำให้เกิดภาวะ hypoxia และ acidosis มากขึ้น นอกจากนี้ยังลด cerebral oxygen consumption & metabolism อีกด้วย toxic substance อื่นๆ ซึ่งมีผลให้ความรุนแรงเพิ่มมากขึ้น เช่น hydrogen chloride, nitrogen oxide, aldehyde อันจะทำให้เกิด pulmonary edema, chemical pneumonitis, หรือ respiratory irritability

มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่ามี lung permeability เพิ่มขึ้นใน 6 ชั่วโมงแรกหลังจากเกิด thermal injury การหายใจเอา toxic substance เข้าไปจะทำให้มีการหลั่ง thromboxane และ inflammatory mediators อื่นๆ ทำให้มี pulmonary artery pressure เพิ่มขึ้น มีผลทำลาย respiratory epitherium และหลั่ง chemotactic factors ทำให้ลด pulmonary immune function นำไปสู่ bacterial growth และ pneumonia ตามมา[11]

Clinical Phases แบ่งเป็น 3 stages

- **First stage: *Acute pulmonary insufficiency-*** ผู้ป่วยจะมี severe lung injury ใน 0-36 ชั่วโมงหลังเกิด injury อาการที่พบ asphyxia, CO poisoning, broncospasm, upper airway obstruction ซึ่ง CO poisoning มักจะเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยหมดสติ และอาจถึงขั้นเสียชีวิตได้ในระยะแรก
- **Second stage: *Pulmonary edema-*** พบได้ 5-30% เกิดใน 48-96 ชั่วโมง
- **Third stage: *Bronchopneumonia-*** พบ 15-60% พบว่ามี mortality 50-86% มักพบในวันที่ 3-10 หลังเกิด burn injury เกิดจาก large mucus casts ใน tracheobronchial tree โดยมักพบการติดเชื้อจาก Gram negative species โดยเฉพาะ

Pseudomonas species

อัตราการเสียชีวิตจากภาวะนี้จะลดลงได้หากแพทย์ตระหนักถึงและให้ความช่วยเหลือผู้ป่วยก่อนที่จะมีความรุนแรงเกิดขึ้น การวินิจฉัยภาวะนี้เริ่มจากสงสัยในผู้ป่วยที่มีประวัติไฟไหม้ในที่ปิดแคบ (closed space) ผู้ป่วยอาจมีอาการง่วงซึมหรือหมดสติ ตรวจร่างกายพบบาดแผลไฟไหม้หรือเขม่าบริเวณใบหน้า เสียงหายใจผิดปกติ ตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจพบ hypoxia หรือมีระดับ CO ในเลือดสูง Standard diagnostic method คือการทำ broncoscopy พบการบวมและอักเสบ หรือพบเขม่าในทางเดินหายใจ การทำ 133 Xe lung scan จะช่วยประเมิน parenchymal injury ได้ดี

การรักษาควรเริ่มด้วยการให้ 100% Oxygen ทาง face mask หรือ nasal cannula ทันที เพื่อช่วยลดผลจาก CO poisoning ซึ่ง 100% Oxygen จะช่วยลด half-life time ของ CO จาก 250 นาทีให้เหลือน้อยกว่า 50 นาที และมีข้อบ่งชี้ในการใส่ท่อช่วยหายใจดังตารางที่ 4

ผู้ป่วยที่มีสิ่งต่อไปนี้ คือ Carboxyhemoglobin level >10% (ต่างประเทศจะวัดตัวนี้ที่ ER แต่ประเทศไทยไม่ได้ทำ) หรือมีประวัติ closed space fire และ carbonaceous sputum กลุ่มผู้ป่วยนี้มีโอกาสที่จะต้องใส่ tube มากกว่า 90% ซึ่งปกติแล้ว ไม่มีความจำเป็นต้องทำ bronchoscope ทุกรายในผู้ป่วย inhalation injury เพราะไม่มีความจำเป็นและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายโดยเปล่าประโยชน์ เพราะส่วนใหญ่แล้ว การวินิจฉัยดูจาก clinical ก็เพียงพอแล้ว หลังใส่ tube แล้วแพทย์จะ monitor blood gas โดยใช้ P/F ratio (ratio

ตารางที่ 4 Intubation Criteria

Criteria	Value
PaO_2 (mmHg)	<60
$PaCO_2$ (mmHg)	>50 (acutely)
P/F ratio	<200
Respiratory/ventilator failure	Impending
Upper airway edema	Severe

of arterial PaO_2 divided by FiO_2 ตัวอย่างเช่น ถ้า PaO_2 80 torr ที่ room air (FiO_2 0.2) จะมี P/F ratio เท่ากับ 400) ถ้า P/F ratio <200 ควรให้ ventilatory support

การให้ fluid resuscitation มีความสำคัญในผู้ป่วย burn แต่การให้ overhydration อาจทำให้เกิด pulmonary edema และเพิ่มอัตราตายได้ มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้อาจมีความต้องการ fluid volume มากกว่าผู้ป่วย burn ทั่วไปอีก 2 cc/kg/%TBSA ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้ prophylactic antibiotic แต่จะให้ต่อเมื่อมีหลักฐานว่ามี lung infection โดยสัปดาห์แรกหลัง burn ให้คลุม Methicillin-resistant Staphylococcus aureus ถ้าหลัง 1 สัปดาห์แล้วให้คลุม gram-negative organisms โดยเฉพาะ Pseudomonas และ Klebsiella

Chemical Burn

บาดเจ็บกลุ่มนี้อาจเกิดบาดเจ็บได้จากทั้งสารเคมีประเภทกรด หรือ ด่าง แต่โดยทั่วไปแล้ว ด่างเข้มข้นจะมีการทำลายมากกว่ากรดเข้มข้น เพราะกลไกการทำลายเนื้อเยื่อของด่างคือ liquefactive necrosis ซึ่งต่างจากกรดเข้มข้นที่มักจะเป็น coagulative necrosis ทำให้ไม่มีการละลายลงไปในผิวหนังเทียบเท่ากับด่างเข้มข้น การปฐมพยาบาลเบื้องต้นเป็นสิ่งสำคัญ ในปัจจุบันนี้ยังไม่มีสารละลายใดๆ ที่รายงานไว้ว่าสามารถชะล้างกรดและด่างได้ดีกว่า sterile water เพราะฉะนั้นถ้าสามารถล้างด้วยน้ำสะอาดได้เร็วเท่าไรยิ่งดี ไม่ควรใช้สารละลายเพื่อ neutralizing เช่นเกิดอันตรายจากด่าง แต่กลับเอากรดอ่อนเจือจางไปล้างบาดแผล ในกรณีนี้อาจทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อมากขึ้นได้ การปฐมพยาบาลเบื้องต้นเท่าไปควรล้างด้วยน้ำสะอาดอย่างน้อย 30 นาที หรือจนอาการแสบระคายเคืองทุเลาลง

Electrical Burn

อุบัติการณ์

ในปัจจุบัน แม้ว่าการป้องกันอันตรายที่อาจเกิดจากกระแสไฟฟ้า และอุปกรณ์เครื่องใช้ไฟฟ้าได้ปรับปรุงและพัฒนาให้มีความปลอดภัยสูงขึ้น แต่การตายและการบาดเจ็บจากกระแสไฟฟ้าในหลายประเทศก็ยังคงมีการรายงานอยู่เป็นระยะ ในประเทศ

สหรัฐอเมริกาแต่ละปีมีอัตราการตายจากกระแสไฟฟ้าเนื่องจากอุบัติเหตุเท่ากับ 3-15% จำนวนประมาณ 1,000 คนต่อปี[12] การเสียชีวิตในผู้ใหญ่ส่วนใหญ่มักสัมพันธ์กับอาชีพที่ทำอยู่โดยตรง ในเด็กสาเหตุส่วนใหญ่เกิดภายในบ้านและมักเป็นเรื่องเกี่ยวกับสายไฟหรือปลั๊ก[13]

สาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่ยังคงเป็นเรื่องหัวใจล้มเหลวหลังจากการเต้นของหัวใจที่ผิดปกติตั้งแต่ที่เกิดเหตุ การช่วยเหลืออย่างรวดเร็วจึงมีความสำคัญในผู้ป่วยเหล่านี้ อย่างไรก็ตามสิ่งที่สำคัญที่สุดคือการป้องกันไม่ให้เกิด electrical injuries[14]

ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บจากไฟฟ้าแรงสูง (>1000 volts) นั้นโดยทั่วไปแล้ว บาดเจ็บจาก Electrical burn มีกลไกการทำลาย tissue ที่ต่างจากการบาดเจ็บไฟไหม้จาก flame หรือ scald เพราะในกลุ่ม flame, scald และ chemical burn injury นั้น บาดเจ็บจะมีความรุนแรงมากที่สุดบริเวณ skin ภายนอกซึ่งเป็นจุดที่ contact กับไฟ น้ำร้อน หรือ chemical agents และบาดแผลจะมีความรุนแรงน้อยลงใน tissue ที่อยู่ลึกลงไป เพราะอยู่ห่างจาก area contact นั่นเอง แต่ใน electrical burn นั้น กลไกการทำลายเนื้อเยื่อจะมีความรุนแรงจากภายในมากกว่าภายนอก โดยทราบจากกฎไฟฟ้าของโอห์ม (Ohm law) ว่า

$$V = IR$$

V= volts, I= amp, R= ohm

บริเวณที่เก็บความร้อนได้มากที่สุดคือ บริเวณที่มี resistance สูงสุดอันได้แก่กระดูกนั่นเอง เพราะฉะนั้นใน electrical injury นั้น บริเวณกระดูกที่ดูดความร้อนไว้มากจะก่อให้เกิดพลังงานความร้อนที่สูงตามกฎของ Joules, พลังงานความร้อน (heat)= I2R ทำให้กล้ามเนื้อถูกทำลาย เมื่อกล้ามเนื้อเหล่านี้ถูก lysis แล้ว จะกลายเป็น myoglobin ซึ่งมีโมเลกุลใหญ่ ถ้าไปที่ไตแล้ว อาจจะเกิดการตกตะกอนที่ไต ทำให้เกิดไตวายได้ถ้าได้รับการรักษาไม่ถูกต้อง ฉะนั้นในบางครั้งอาจพบ red urine หลัง electrical injury ได้ซึ่งเป็นสีของ myoglobinuria นั่นเอง

การเกิดอันตรายต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย

1. Nervous System

กระแสไฟฟ้าจะไปกดการทำงานของระบบประสาทส่วนควบคุมการหายใจ

(Respiratory center) ทำให้เสียชีวิตได้ ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นในภายหลัง เช่น ปัญหาในการนอนหลับ (sleep disturbances) กระวนกระวาย ชักเกร็ง มีอาการปวดหรือชาจากการที่เส้นประสาทส่วนปลายถูกทำลาย[15]

2. Cardiovascular System

การบาดเจ็บที่เกิดขึ้นกับหัวใจ เกิดได้ 2 ลักษณะ ดังนี้

1. กล้ามเนื้อหัวใจตาย (Coagulative necrosis of myocardium)

2. การเต้นของหัวใจผิดจังหวะ (Cardiac arrhythmias) พบได้ 25% ของ electrical injury[16]

การรบกวนจังหวะการเต้นของหัวใจมักเกิดกับการสัมผัสกับกระแสไฟฟ้าศักย์ต่ำและมีปริมาณกระแสไฟฟ้าที่มากกว่า 50 -100 มิลลิแอมแปร์ สามารถทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจชนิด ventricular fibrillation ได้ ส่วนการสัมผัสกับกระแสไฟฟ้าศักย์สูงไม่ว่ากระแสตรงหรือกระแสสลับจะส่งผลให้หัวใจหยุดเต้น (asystole)

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ อาจพบ sinus tachycardia, transient ST segment elevation, reversible QT segment prolongation, premature ventricular contractions, atrial fibrillation, และ bundle branch block ได้ แต่มักเป็นอยู่ไม่กี่วัน กล้ามเนื้อหัวใจตาย (acute myocardial infarction) พบได้แต่ไม่บ่อย การตรวจ Cardiac enzyme (CPK-MB fraction) อาจพบว่าสูงขึ้นและมักเป็นชั่วคราว และไม่ได้หมายถึงการมีกล้ามเนื้อหัวใจตาย เพราะค่าที่สูงขึ้นอาจเกิดจากการทำลายกล้ามเนื้อลายจากกระแสไฟฟ้า[17]

หลอดเลือดเป็นเนื้อเยื่อที่นำไฟฟ้าได้ดี และองค์ประกอบภายในเป็นส่วนประกอบของน้ำ ซึ่งเป็นตัวนำไฟฟ้าที่ดีเช่นกัน หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ไม่ค่อยได้รับผลกระทบต่อความร้อนที่เกิดขึ้นจากกระแสไฟฟ้า เนื่องจากเลือดและองค์ประกอบภายในไหลและเคลื่อนที่อย่างรวดเร็ว

การบาดเจ็บของหลอดเลือดในบริเวณปลายมือปลายเท้า มักทำให้เกิด compartment syndrome[18] ทั้งนี้โดยทั่วไปแล้วกระแสไฟฟ้าจะมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เนื้อเยื่อ (depolarization of cells) และความร้อน (heat production) ทำให้องค์ประกอบที่เป็นโปรตีนตกตะกอน เกิดการแตกสลายของเม็ดเลือดแดง การตายของเม็ด

เลือดขาว เกิดการกระตุ้นกลไกการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและเซลล์ที่เป็นส่วนประกอบของหลอดเลือดเกิดการตาย ซึ่งผลที่ตามมาจะมีปัญหาในเรื่องของผลข้างเคียงเกิดการอุดตันของหลอดเลือด (arterial and venous thrombosis) ได้

3. Skin

ความรุนแรงของบาดแผลขึ้นอยู่กับปริมาณของกระแสไฟฟ้า บริเวณพื้นที่ผิวสัมผัส ความต้านทานของผิวสัมผัสและระยะเวลาในการสัมผัส จึงอาจพบได้ตั้งแต่เป็นเพียงการบวมแดงเฉพาะที่เพียงเล็กน้อย Local erythema จนถึงการไหม้ของผิวหนังอย่างรุนแรง (Full thickness burns)

เนื่องจากความต้านทานของผิวหนังส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับความชื้นของผิวหนัง กระแสไฟฟ้าโดยมากมักจะถูกส่งผ่านลงไปสู่เนื้อเยื่อชั้นลึกและอวัยวะภายในก่อนที่จะพบพยาธิสภาพของผิวหนัง ซึ่งสามารถพบพยาธิสภาพของผิวหนังในชั้นลึก เช่นการตายของเนื้อเยื่อและกล้ามเนื้อชั้นลึก (massive coagulation and necrosis) ดังนั้นการประเมินถึงความรุนแรงที่เกิดขึ้น ไม่สามารถประเมินได้จากบาดแผลภายนอกเพียงอย่างเดียว[19]

4. Extremities

ใน high-voltage injuries การตายของกล้ามเนื้อจะรุนแรงมากกว่าบาดแผลหรือลักษณะที่เห็นภายนอก compartment syndromes อาจเกิดขึ้นได้จากการขาดเลือด (vascular ischemia) และกล้ามเนื้อที่บวม (muscle edema) การทำ Decompression fasciotomy หรือ carpal tunnel release มีความจำเป็นเพื่อรักษา compartment syndromes การที่กล้ามเนื้อถูกทำลายมาก จะทำให้มีการปล่อย myoglobin ซึ่งอาจทำให้เกิด myoglobinuric renal failure ได้ major amputations มักต้องทำในราย severe high-voltage injuries

การทำลายของหลอดเลือดเกิดขึ้นได้ซึ่งอาจทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือด อาจเป็นสาเหตุทำให้ partial-thickness burn เปลี่ยนเป็น full-thickness burn ได้จากการขาดเลือด ดังนั้นควรคลำชีพจร ตรวจ capillary refill และตรวจ neurovascular บ่อยๆ

5. Skeletal System

ผลทางตรงจากกระแสไฟฟ้าทำให้กล้ามเนื้อลายเกิดการหดตัวอย่างรุนแรง

(tetanic spasm) แล้วผลทางอ้อมจากการที่ผู้ที่ถูกไฟฟ้าดูด ตกลงมาจากที่สูง ซึ่งส่งผลทำให้กระดูกหักได้โดยที่อาจไม่พบพยาธิสภาพภายนอกใดๆ โดยตำแหน่งที่มักพบว่ามีการหักได้มากคือ กระดูกแขน และกระดูกสันหลัง ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บของไขสันหลังตามมา

6. Respiratory System

การบาดเจ็บโดยตรงที่ปอดพบน้อย เพราะอากาศเป็นตัวนำที่ไม่ดี แต่มักพบเป็นจากการบาดเจ็บบริเวณทรวงอก[18]

7. Renal System

เนื่องจากไต เป็นอวัยวะที่ไวต่อการขาดเลือด การตรวจดูพยาธิสภาพที่ไตอาจพบว่ามีภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดขึ้นได้ (acute renal tubular necrosis) เป็นผลจากการที่กล้ามเนื้อตายและทำให้ระดับของ myoglobin และ creatinine phosphokinase ในเลือดสูงขึ้น[18]

8. Other Viscera

พบได้น้อยมาก แต่ก็มีรายงานการบาดเจ็บของตับอ่อน ตับ ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ กระเพาะปัสสาวะ และถุงน้ำดี

Management

ผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุจากไฟฟ้ามีการดูแลเช่นเดียวกับผู้ป่วยอุบัติเหตุทั่วๆ ไป คือตาม ABCDE priorities และตาม ACLS และ ATLS guidelines อย่างไรก็ตามสิ่งที่ทำเป็นอันดับแรกคือการตัดวงจรไฟฟ้าอย่างระมัดระวังโดยที่ผู้ช่วยจะไม่เกิดอันตรายจากไฟฟ้าไปด้วย ถ้าผู้ป่วยหยุดหายใจหรือหัวใจหยุดเต้น ให้เริ่ม CPR การเคลื่อนย้ายต้องทำอย่างระวัง เนื่องจากอาจเกิดอุบัติเหตุร่วมจึงควรทำ spinal immobilization ด้วย

- Adequate fluid resuscitation เป็นเรื่องสำคัญ โดยเฉพาะ high voltage electrical injury โดยเริ่มจากการให้ RLS 10 ml/kg/hr ให้มีปัสสาวะออกอย่างน้อย 0.5-1.0 ml/kg/hr ในรายที่ไม่พบ heme pigment ในปัสสาวะและ 1.0-1.5 ml/kg/hr ในรายที่มี pigment load

- Diuretic ถ้ามี myoglobinuria นอกจากจะทำการรักษาดังกล่าวโดยการเพิ่ม urine output แล้ว ควรพิจารณาให้ diuretic คือ Mannitol ด้วย โดยให้ 25 gms

ทันที ตามด้วย 12.5 gms ในทุกๆ 1 lit ของ fluid resuscitation

● Urine alkalinization เพื่อป้องกันการตกตะกอนของ myoglobin ที่ไต อาจพิจารณาให้ 7.5% sodium bicarbonate เพื่อ keep urine pH >7.2

● ตรวจหา occult injuries : blunt chest, abdominal, bones, cervical spine trauma

● Film cervical spine ทำในรายที่สงสัย spinal injury

● EKG และ Cardiac monitoring เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง มีข้อบ่งชี้ในรายต่อไปนี้ (ตารางที่ 5)

● Laboratory tests: CBC, electrolyte levels, serum myoglobin, blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine, urine analysis -ดูสี, pH, heme, myoglobin, Peak CK levels ช่วย predict ปริมาณของ muscle injury, risk of amputation และ length of hospitalization, CK-MB fraction จะบอกการบาดเจ็บของ skeletal muscle มากกว่า myocardial injury

● Arterial blood gas (ABG) analysis ทำในรายที่มีประวัติ cardiac arrest, shortness of breath หรือ shock

● การตรวจอื่นๆ : Technetium pyrophosphate scanning ช่วยบอก

ตารางที่ 5[21] Indications for EKG monitoring

Indications for EKG monitoring	
Cardiac arrest	Documented loss of consciousness
Abnormal EKG	History of cardiac disease
Hypoxia	Chest pain
Suspicion of conductive injury	
Dysrhythmia observed in prehospital or ED setting	
Presence of significant risk factors for cardiac disease	
Concomitant injury severe enough to warrant admission	

areas of clinically unsuspected myonecrosis โดย nonviable muscle ผลจะเป็น cold spots คือมีการ uptake น้อยกว่าปกติ[18]

● Monitor เรื่อง compartment syndrome ของ limb เพราะกล้ามเนื้อที่บวมขึ้นจากความร้อนของ bone ที่อยู่รอบๆ นั้น มักจะถูกรัดโดย fascia ที่หุ้มรอบกล้ามเนื้ออีกที ถ้าพบมี clinical sign ของ compartment syndrome ควรให้การรักษาโดยทำ fasciotomy ทันที

● ปกติจะไม่ทำ early operation ใน electrical injury เพราะแพทย์ต้องการดูสัก 3-5 วันเพื่อให้แน่ใจถึงขอบเขตของ injury ที่แน่ชัดก่อนจะลงมือไปทำผ่าตัดเอาเนื้อตายออก แต่มี 2 กรณีที่อาจต้องพิจารณาทำ early operation โดยเร็วคือ

o ถ้าให้การ resuscitation อย่างดีแล้ว ยังมี severe acidosis หรือยังมี myoglobinuria อยู่ ในกรณีนี้ต้องรีบผ่าตัดเอา source สำคัญคือ muscle ที่ตายแล้วซึ่งเป็น source ของ myoglobin ออก กันภาวะไตวาย

- Antibiotic
- Tetanus toxoid และ tetanus immune globulin
- Adequate analgesia
- Phychologic support
- Rehability

แผลเป็น (Scar)

Pressure and scars management

การใช้ pressure ไปบน scar นั้นจริงๆ แล้วไม่ได้ป้องกันการเกิด scar แต่จะทำให้ scar นั้นแบนราบลง โดยทั่วไปถ้าบาดแผลไฟไหม้ค่อนข้างลึก และหลังจากแผลไฟไหม้ของผู้ป่วยหายดีแล้ว ทางหน่วยไฟไหม้น้ำร้อนลวก รพ.ศิริราช จะทำการรักษาบาดแผลไฟไหม้นั้นต่อด้วยการทำ pressure management บนบาดแผลไฟไหม้ที่ปิดสนิทดีแล้ว โดยวัสดุทางการแพทย์ที่นิยมใช้คือ

● **Medical Z -custom fitted garments (expensive)** ทางหน่วยไฟไหม้จะให้ผู้ป่วยนัดกันเองกับบริษัทเพื่อมาตัดวัดชุด pressure garment

● **Tubigrip (tubular elastic bandages, less expensive)** ราคาจะถูกกว่า pressure garment

● **Mepiform** เป็นแผ่น silicone สามารถปิดเพื่อทำให้เกิด pressure management บนแผลไฟไหม้ ทำให้ scar แบนราบได้ เหมาะสำหรับใช้ในบริเวณที่เรียบ เช่น แขน ขา หน้าท้อง

ในผู้ป่วยที่แพทย์พิจารณาใช้ pressure garment หรือ tubigrip หรือปิด mepiform นั้น จะแนะนำให้ผู้ป่วยใส่วัสดุนี้เพื่อทำให้ scar แบนราบลงวันละไม่ต่ำกว่า 23 hours/day และให้สวมใส่ไปจนกระทั่ง

- Scar ดูแบนราบลงและแพทย์ดูแล้วว่าไม่จำเป็นหรือไม่เห็นประโยชน์ของการใส่อีกต่อไป
- Scar mature แล้วโดยใส่มาแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 6-18 เดือน
- ผู้ป่วยไม่ต้องการสวมใส่อีกต่อไป

Biologic Dressings และ Skin Substitutes

ในบางกรณีหลังการทำ early burn wound excision แล้ว ไม่มี donor sites ที่เพียงพอที่สามารถนำมาใช้ปิดแผลได้ โดยทั่วไปแล้ว Donor sites ที่ถูกตัดไปแล้วจะ reepithelialize ขึ้นมาใหม่ภายใน 2 สัปดาห์ ซึ่งสามารถตัดใหม่อีกได้ (reharvested) แต่ในระหว่างที่รอ reepithelialize ของ donor sites นั้น จำเป็นต้องปิดแผล excised burn ด้วย Biologic Dressings หรือ Skin Substitutes ไว้ชั่วคราวก่อน

จุดประสงค์ของการใช้ biologic dressing

● เพื่อลดการสูญเสีย water, electrolytes, และ proteins

● ป้องกันการหลุดลอกของบาดแผล ซึ่งอาจเปลี่ยนแปลงเป็นแผลที่มีความลึกมากขึ้นได้ โดย biologic dressing ที่นิยมใช้กันในปัจจุบัน ได้แก่ Allograft หรือ Xenograft Skin เป็นต้น

จุดประสงค์ของการใช้ Skin Substitutes

ใช้ปิดบนแผลหลัง completely excised, noninfected wound bed ที่นิยมใช้กันคือ ผลิตภัณฑ์ที่มีชื่อว่า Integra โดยจุดประสงค์ของการใช้คือหวังผลให้เกิดการสร้าง

รูปที่ 7 a-f แสดงการใช้ permanent skin substitutes ที่เรารู้จักกันในชื่อ Integra มารักษาแผลไฟไหม้ที่เป็นแบบ full thickness burn ภายหลังจากการทำ early burn wound excision (รูป 7a) แล้วได้ปิดแผลด้วย Integra ซึ่งเป็น permanent skin substitutes ทิ้งไว้ประมาณ 3 สัปดาห์ (รูป 7b) จึงทำการลอก upper silastic membrane ออก (รูป 7c) จะเห็น dermis ใหม่ที่เกิดขึ้นมาซึ่งเราเรียกว่า neodermis (รูป 7d) หลังจากนั้นเราจะวาง ultrathin autograft ซึ่งมีความบางกว่าปกติคือที่ประมาณ 0.006 นิ้ว (รูป 7e) ลงบน neodermis รูป 7f แสดงการหายของแผลจะให้ cosmetic function ที่ดีมาก ปัจจุบัน integra เป็น product ที่นิยมใช้มากใน full thickness burn wound ที่ไม่มี donor site เพียงพอในการปิดแผล รวมทั้งมีประโยชน์มากในการนำมาใช้ reconstructive procedures บริเวณ tissue defects ต่างๆ ที่เกิดจากบาดแผลไฟไหม้

dermis ชั้นใหม่หรือเรียกว่า neodermis ภายหลังการวาง skin substitutes เช่น integra ลงไป โดย integra นี้เป็น permanent skin substitutes ชนิดหนึ่ง เมื่อวางลงไปบนแผล excised burn wound ประมาณ 2-3 สัปดาห์ จะเกิด neodermis ขึ้น เมื่อถึงเวลานั้น ศัลยแพทย์ก็จะทำการ harvested thin donor sites ที่มีความบางเป็นพิเศษที่ 0.006 นิ้ว มาปิดบน neodermis นั้น ข้อดีของการใช้ ultrathin autograft ที่ความบาง (0.006 นิ้ว) ดังกล่าวคือ จะเกิด reepithelialize ของ donor site ในเวลาไม่นาน ทำให้สามารถตัดซ้ำนำมาใช้ได้อีกในเวลาอันรวดเร็ว จนสามารถปิดบริเวณ excised burn wound ได้หมดในที่สุด (รูปที่ 7 a-f)

รูป

การดูแลรักษาผู้ป่วยไฟไหม้น้ำร้อนลวกให้ได้ผลดีนั้น ควรมีการทำงานร่วมกันโดยเฉพาะแพทย์ พยาบาล รวมถึงบุคลากรทางการแพทย์ที่เป็นระบบ เพราะการประสบผลสำเร็จในการรักษาผู้ป่วยประเภทนี้คงไม่ได้ขึ้นกับการดูแลบาดแผลอย่างเดียว แต่จะต้องมีหลักการในการดูผู้ป่วยโดยรวมไม่ว่าด้าน nutrition การป้องกันและรักษา infection ของระบบต่างๆ ของร่างกายให้ดีด้วย ด้วยเทคโนโลยีทางการแพทย์ที่ก้าวล้ำนำสมัยในปัจจุบันนี้สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยไฟไหม้น้ำร้อนลวกรุนแรงได้มากขึ้น โดยเฉพาะการดูแลรักษาผู้ป่วยไฟไหม้รุนแรงที่มีดีกรีไหม้ของบาดแผลเป็นแบบระดับลึกถึงลึกมาก ซึ่งการเปลี่ยนแปลงในการรักษานั้นเปลี่ยนไปอย่างสิ้นเชิงเมื่อเทียบกับในอดีตที่นิยมใช้ topical antibiotic และรอเวลาหายของแผล ซึ่งมักจะมีอัตราการตายและทุพพลภาพสูง แต่ในปัจจุบันนี้จะนิยมการรักษาโดยวิธีผ่าตัด early excision และ early skin graft แต่เนิ่นๆ ซึ่งพบว่าลดเวลาการอยู่โรงพยาบาลของผู้ป่วย ลดการเกิดการติดเชื้อของแผล ลดการเกิดแผลเป็นดึงรั้ง และเพิ่มอัตรารอดชีวิตด้วย นอกจากนี้ยังมีการใช้เทคนิคการผ่าตัดที่รวดเร็วในการ debridement แผลไม่ว่าจะใช้หลัก Hydrosurgery หรือการนำเอา Tissue engineering dermal template มาใช้ในการรักษาบาดแผลรุนแรงที่มี skin graft ไม่พอในระยะแรก เป็นต้น สิ่งเหล่านี้นับเป็น advanced technology ในการดูแลรักษาผู้ป่วยไฟไหม้ในปัจจุบัน ซึ่งแพทย์ที่มีบทบาทในการดูแลรักษาผู้ป่วยประเภทนี้ควรทราบเพื่อนำไปสู่การรักษาที่ได้ประสิทธิภาพสูงสุดต่อผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Heimbach D, Mann R, Engrav L. Evaluation of the burn wound management decisions. Total Burn Care. 2nd ed. New York: WB Saunders Co; 2002.
2. Engrav L, Heimbach D, Reus J, et al. Early excision and grafting versus nonoperative treatment of burns of indeterminate depth: a randomized prospective study. J Trauma 1983; 23:1001.
3. Heimbach D. Early burn excision and grafting. Surg Clin North Am 1987; 67:93.
4. Cuono CB. Skin replacements in severe burn injury: biologic requirements and therapeutic approaches. Prespect Plast Surg 1988; 2:123.
5. Drost A, Burleson D, Cioffi W, et al. Plasma cytokines following thermal injury and their relationship with patient mortality, burn size, and time postburn. J Trauma 1993; 35:335-9.
6. Chicarelli ZN, Cuono CB, Heinrich JJ, et al. Selective aggressive burn excision for high mortality subgroups. J Trauma 1986; 26:18-22.
7. Heimbach D. Early burn excision and grafting. Surg Clin North Am 1986; 67:93-6.
8. Matey P, Allison KP, Sheehan TM, et al. Chromic acid burns: early aggressive excision is the best method to prevent systemic toxicity. J Burn Care Rehabil 2000; 21:241-7.
9. Branday J, Arscott GD, Smoot EC, et al. Chemical burns as assault injuries in Jamaica. Burns 1996; 22:154-9.
10. Engrav LH, Gottlieb JR, Walkingshaw MD, et al. The ‘sponge deformity’ after tangential excision and grafting of burns. Plast Reconstr Surg 1989; 83:468-73.
11. Marc GJ. Inhalation injury. In: Steven EW, David NH, editors. Burn care: landes bioscience.; 1999. p. 90-6.
12. Edlich RF, Farinholt HM, Winters KL, Britt LD, Long WB 3rd. Modern concepts of treatment and prevention of electrical burns. J Long Term Eff Med Implants 2005; 15:511-32.
13. Koumbourlis AC. Electrical injuries. Crit Care Med 2002; 30(11 Suppl): S424-30.
14. Adukauskiene D, Vizgirdaite V, Mazeikiene S. Electrical injuries. Medicina (Kaunas). 2007; 43:259-66.
15. Cooper MA. Emergent care of lightning and electrical injuries. Semin Neurol 1995; 15:268 - 78.
16. Brian EB. Burns, electrical. eMedicine 2006 [cited 2006 Oct 3]; 1(1):[11 screens]. Available from: URL: H:\BURN\Electrical burn\eMedicine - Burns, Electrical Article by Brian E Benson, MD.mht
17. McBride JW, et al. Is serum creatine kinase-MB in electrically injured patients predictive of myocardial injury? JAMA 1986; 255:764.
18. Mary AC, Timothy GP. Electrical and lightning injuries. Emerg Med Clin North Am 1984; 2:489-501.
19. Jain S, Bandi V. Electrical and lightning injuries. Crit Care Clin 1999; 15:319-31.

การจัดการสถานการณ์การบาดเจ็บจากแรงระเบิด
(Management of Blast Injury)

คเชนทร์ ปิ่นสุวรรณ

การระเบิดก่อให้เกิดแรงระเบิดที่เกิดจากการสลายตัวของวัตถุระเบิดเป็นแรงดันที่มีพลังมหาศาล แรงระเบิดนี้สามารถก่อให้เกิดการบาดเจ็บต่อร่างกายมนุษย์ได้อย่างมากมาย ในสถานการณ์โลกปัจจุบันที่กำลังเผชิญกับสงครามในรูปแบบใหม่ที่เรียกว่าสงครามการก่อการร้าย ยุทธวิธีหนึ่งที่นิยมใช้ในการก่อการร้ายคือ การวางระเบิด ดังจะเห็นได้จากอุบัติการณ์ของการก่อการร้ายโดยการใช้ระเบิดเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทั่วโลก ผู้ก่อการร้ายนิยมใช้ระเบิดเนื่องจากสามารถก่อให้เกิดผลกระทบที่รุนแรงต่อสังคม ข่มขวัญและทำลายความเชื่อมั่นในการรักษาความปลอดภัยของรัฐ อีกทั้งสามารถจัดทำและประกอบได้ง่าย ไม่ต้องใช้เทคโนโลยีมากนัก การระเบิดมักก่อให้เกิดผู้บาดเจ็บจำนวนมาก ดังนั้นการดูแลรักษาผู้บาดเจ็บจากการระเบิดนอกจากจะต้องมีความรู้เกี่ยวกับการรักษาการบาดเจ็บที่เกิดขึ้นกับผู้บาดเจ็บแล้ว ยังต้องมีความรู้เกี่ยวกับการจัดการสถานการณ์ที่มีผู้บาดเจ็บจำนวนมากจากการระเบิดด้วย บทความนี้จะกล่าวถึงอุบัติการณ์ และระบาดวิทยาของการบาดเจ็บจากระเบิด กลไกการบาดเจ็บจากแรงระเบิด การบาดเจ็บจากแรงระเบิดแบบปฐมภูมิ (primary blast injury) ข้อพิจารณาในการดูแลรักษาผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิด การจัดการในสถานการณ์ผู้บาดเจ็บจำนวนมากจากแรงระเบิด

อุบัติการณ์ของการก่อการร้ายด้วยระเบิด

เนื่องจากสถานการณ์โลกที่เปลี่ยนแปลงไปความขัดแย้งระหว่างประเทศมหาอำนาจกับกลุ่มอุดมการณ์ทางศาสนาที่นิยมความรุนแรง ผลจากกำลังรบที่แตกต่างกัน จึงก่อให้

เกิดสงครามการก่อการร้าย หนึ่งในยุทธวิธีการก่อการร้ายที่นิยมใช้คือการวางระเบิด หรือใช้ระเบิดต่อเป้าหมายที่สำคัญ ดังจะเห็นได้จากเหตุการณ์ ระเบิดอาคารเวิล์ดเทรดเซ็นเตอร์ (11 ก.ย. ค.ศ. 2001) การวางระเบิดในรถไฟกรุงมาดริด ประเทศสเปนในปี ค.ศ. 2003 หรือการวางระเบิดในกรุงลอนดอน ประเทศอังกฤษ ในปี ค.ศ. 2005 ในทุกเหตุการณ์ก่อให้เกิดผู้บาดเจ็บ และเสียชีวิตอย่างมากมาย อีกทั้งยังก่อให้เกิดความหวาดกลัวและวิตกกังวลไปทั่วโลก แต่ในทางตรงข้ามก็ทำให้เกิดความรู้เกี่ยวกับการจัดการสถานการณ์การบาดเจ็บจากแรงระเบิดเป็นอย่างมาก

ในประเทศไทย สถานการณ์การก่อความไม่สงบใน 3 จังหวัดชายแดนภาคใต้เริ่มปะทุขึ้นอีกครั้ง จากเหตุการณ์ปล้นปืนที่กองพันทหารพัฒนาที่ 4 จ.นราธิวาส เมื่อ 4 ม.ค. 2547 อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ความไม่สงบเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จาก 34 ครั้งในปี พ.ศ. 2543 เป็น 1,464 ครั้งในปี พ.ศ. 2549 (ตารางที่ 1)

จากตารางที่ 1 พบว่าสถานการณ์ความไม่สงบที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง เริ่มมีการพัฒนาการใช้ระเบิดเข้ามาในการก่อความไม่สงบ ในปี พ.ศ. 2547 มีการก่อความไม่สงบ

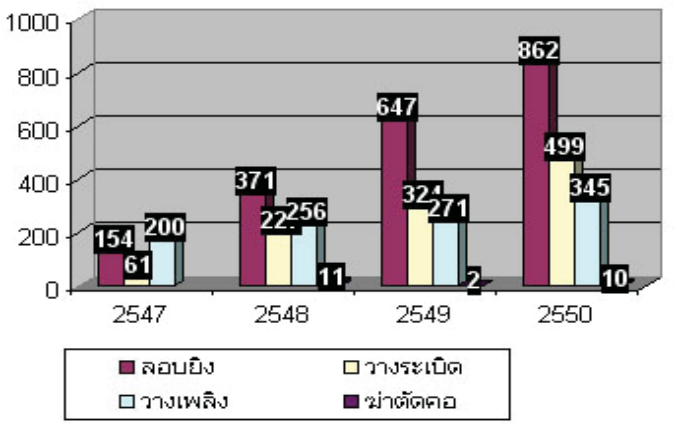
ตารางที่ 1 สถิติการก่อความไม่สงบในประเทศไทย พ.ศ. 2541-2549

ปี	การลอบสังหาร ทำร้ายร่างกาย โจมตี	วินาศกรรม	วางเพลิง	วางระเบิด	ปล้น ปะทะ อื่นๆ	รวม
2541	35	43	-	-	7	85
2542	36	40	-	-	9	85
2543	12	13	-	-	13	38
2544	18	21	-	-	7	46
2545	32	29	-	-	15	76
2546	99	5	-	-	21	125
2547	593	474	352	122	75	1,142
2548	897	484	237	247	288	1,669
ม.ค.-ก.ย.49	644	377	39	238	543	1,464

ที่มา: *ข้อมูลเบื้องต้นหน่วยงานความมั่นคงของรัฐ ณ กันยายน 2549, ฐานเศรษฐกิจ, 26 พฤศจิกายน 2549*

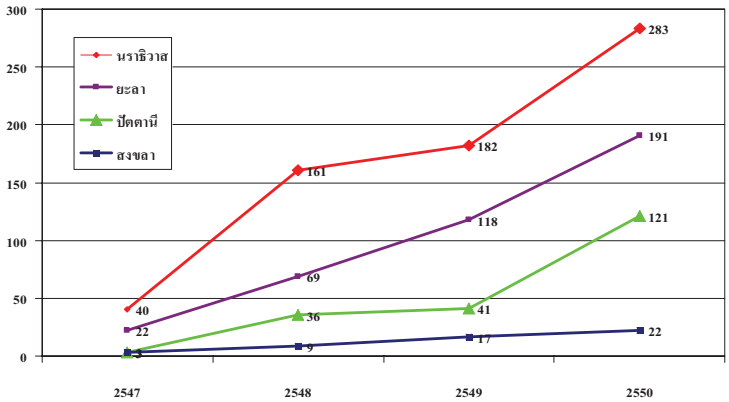
โดยการวางระเบิดถึง 122 ครั้ง และเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องเป็น 247 และ 238 ครั้ง ในปี พ.ศ. 2548 และ 2549 ตามลำดับ ในปี พ.ศ. 2549 จากสถานการณ์ทางการเมืองที่ไม่แน่นอน มีการปลุกมวลชนต่อต้านรัฐบาล มีการใช้ระเบิดเพื่อก่อความไม่สงบ หรือเพื่อสร้างสถานการณ์ทางการเมืองอีกหลายครั้งในกรุงเทพมหานคร เช่น การวางระเบิดที่หน้าบ้านประธานองคมนตรี การเตรียมวางระเบิดรถยนต์เพื่อลอบสังหารนายกรัฐมนตรี ฯลฯ แม้ว่าจะมีการปฏิรูปการปกครองโดยคณะมนตรีความมั่นคงแห่งชาติ(คมช.) สถานการณ์ทางการเมืองก็ยังคงไม่สงบมีการก่อกวนอยู่อย่างต่อเนื่องจนในที่สุดก็เกิดการวางระเบิดครั้งใหญ่ในกรุงเทพฯจำนวน 8 จุด ในวันที่ 31 ธันวาคม 2549 มีผู้เสียชีวิต 3 ราย บาดเจ็บอีก 48 ราย นับว่าเป็นการก่อความไม่สงบโดยการวางระเบิดครั้งใหญ่อีกครั้งหนึ่งในประวัติศาสตร์ของประเทศไทย

จากการวิเคราะห์แนวโน้มเหตุการณ์ความรุนแรงใน 3 จังหวัดชายแดนภาคใต้ล่าสุดในปี 2550 (รูปที่ 1) พบว่า สาเหตุของความรุนแรงจากการใช้วัตถุระเบิดเป็นลำดับที่



ที่มา: *รายงานสถานการณ์เฝ้าระวังการบาดเจ็บจากสถานการณ์ความรุนแรงในพื้นที่จังหวัดชายแดนภาคใต้ http://medipe2.psu.ac.th/~vis/*

รูปที่ 1 สาเหตุของเหตุการณ์ความรุนแรงใน 3 จังหวัดชายแดนภาคใต้



ที่มา: *ศูนย์ปฏิบัติการสำนักงานตำรวจแห่งชาติส่วนหน้า (ศปก.ตร.สน.)*

รูปที่ 2 สถิติการก่อเหตุด้วยวัตถุระเบิดใน 3 จังหวัดชายแดนภาคใต้

สองรองจากการลอบยิง และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จากรูปที่ 2 จะเห็นแนวโน้มการใช้วัตถุระเบิดก่อเหตุสูงขึ้นอย่างชัดเจน จังหวัดที่มียอดการก่อเหตุด้วยวัตถุระเบิดสูงสุดคือจังหวัดนราธิวาส แม้ว่าภาพรวมของจำนวนครั้งในการก่อเหตุจะเริ่มลดลงในปี พ.ศ. 2550-2551 แต่จำนวนผู้เสียชีวิตและบาดเจ็บไม่ลดลงอย่างเป็นสัดส่วนตามกัน เนื่องจากการใช้วัตถุระเบิดก่อเหตุมักจะมีจำนวนผู้บาดเจ็บและเสียชีวิตต่อครั้งของการเกิดเหตุมากกว่าการก่อเหตุโดยการลอบยิง อีกทั้งการปฏิบัติการของฝ่ายเจ้าหน้าที่ที่เข้มข้นมากขึ้นทำให้ฝ่ายผู้ก่อการร้ายต้องตอบโต้ด้วยวิธีที่รุนแรงและมีผลกระทบในวงกว้างมากขึ้น จึงทำให้มีการเปลี่ยนยุทธวิธีมาใช้การก่อเหตุด้วยวัตถุระเบิดมากขึ้นและรุนแรงยิ่งขึ้นกว่าเดิม

นอกจากนั้นแล้วสถานการณ์ความวุ่นวายทางการเมืองในกรุงเทพมหานคร ที่มีการชุมนุมประท้วงรัฐบาล มีการใช้กำลังเจ้าหน้าเข้าสลายการชุมนุม ดังเหตุการณ์วันที่ 7 ตุลาคม 2551 ที่มีการใช้แกสน้ำตาเข้าสลายการชุมนุม แต่ผลจากการใช้แก๊สน้ำตาที่มีส่วนของวัตถุระเบิดอยู่ด้วยทำให้เกิดการบาดเจ็บและเสียชีวิตของผู้ร่วมชุมนุมจำนวนมาก

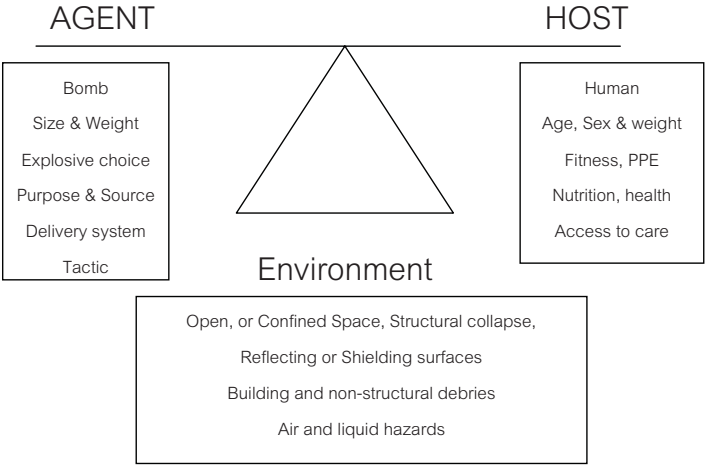
จากสถานการณ์ที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่าการก่อความไม่สงบด้วยการใช้วัตถุระเบิด มีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้น และรุนแรงขึ้น ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์ ซึ่ง

เป็นผู้ที่ต้องเผชิญเหตุการณ์ดูแลรักษาผู้บาดเจ็บจากการระเบิด ต้องศึกษาหาความรู้เพิ่มเติมในเรื่องเกี่ยวกับการบาดเจ็บจากระเบิด และการจัดการสถานการณ์ผู้บาดเจ็บจำนวนมากจากการระเบิด อีกทั้งยังต้องรู้จักการวางแผนเตรียมการ และซักซ้อมแผนเผชิญเหตุอยู่อย่างสม่ำเสมอ

ระบาดวิทยาของการบาดเจ็บจากแรงระเบิด (Epidemiology of Blast Injury)

การศึกษาโรคทางระบาดวิทยา โรคต่างๆ จะเกิดได้ขึ้นต้องประกอบด้วย ผู้ป่วย (host), เชื้อโรค (agent), และสิ่งแวดล้อม (environment) ถ้าใช้แนวความคิดทางระบาดวิทยามาใช้ในการศึกษาการบาดเจ็บจากแรงระเบิด ซึ่งก็นับเป็นโรค หรือความเจ็บป่วยที่เกิดกับมนุษย์ชนิดหนึ่งเช่นกัน ก็จะได้แนวความคิดดังรูปที่ 3

ในการระเบิด agent คือ ระเบิด ซึ่งต้องศึกษาว่าเป็นระเบิดชนิดใด ขนาดและน้ำหนักเท่าใด สร้างและประกอบแบบใด วิธีการนำมาใช้ ยุทธวิธีในการวางระเบิด ส่วน host คือ คนที่ได้รับผลกระทบจากระเบิด ทั้งทางร่างกายและจิตใจ อายุ เพศ อาชีพ การใช้อุปกรณ์ป้องกัน ภาวะสุขภาพ การเข้าถึงระบบรักษาพยาบาล สุดท้ายคือ environment



รูปที่ 3 แนวความคิดทางระบาดวิทยาของการระเบิด

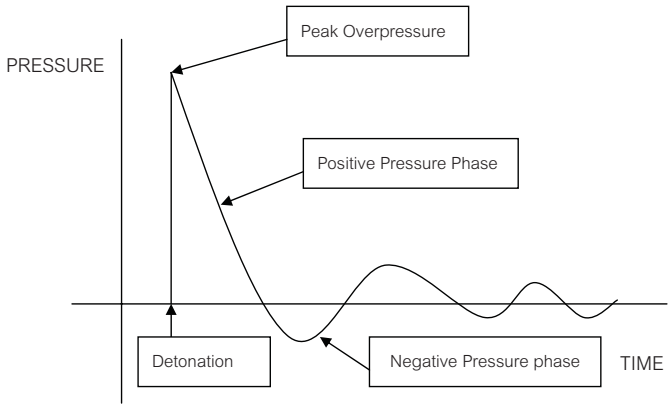
สิ่งแวดล้อมในขณะเกิดการระเบิด สถานที่เปิด หรือปิด มีการยุบตัวหรือพังทลายของโครงสร้างอาคารหรือไม่ มีสิ่งที่บังหรือสะท้อน คลื่นและสะเก็ดระเบิด การปนเปื้อนของวัตถุอันตราย ปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อการบาดเจ็บจากแรงระเบิดทั้งสิ้น

การแบ่งชนิดของระเบิด

ถ้าแบ่งตามความเร็วของคลื่นระเบิดจะแบ่งระเบิดออกเป็นสองชนิดคือ high-order explosive (H.E.) & low-order explosive (LE) แบ่งโดยใช้ความเร็วของคลื่นที่เกิดจากการระเบิด ถ้าระเบิดนั้นก่อให้เกิดคลื่นกระแทกที่มีความเร็วเหนือเสียง จะก่อให้เกิดคลื่นกระแทก (impulse wave) ตามมา (รูปที่ 4) จึงจะเรียกระเบิดชนิดนั้นว่า high-order explosive (HE) ตัวอย่าง เช่น ระเบิดที่ใช้ทางทหาร, TNT ฯลฯ การบาดเจ็บจาก HE จะเกิดจาก impulse wave ทำให้เกิดการบาดเจ็บได้ถึง 4 ระยะ คือ

1. Primary blast injury เกิดจากคลื่นอัดกระแทก ทำให้เกิดการบาดเจ็บในอวัยวะที่มีช่องว่าง หรือ ก๊าซ บรรจุอยู่เช่น ปอด ลำไส้ การบาดเจ็บนี้มักรุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

2. Secondary blast injury หลังจากการระเบิด สะเก็ดระเบิด หรือสิ่งแปลกปลอมต่างๆ ที่ปลิวมากับแรงระเบิด ก่อให้เกิดการบาดเจ็บได้



รูปที่ 4 คลื่นกระแทรกจากการระเบิด High-order Explosive

3. Tertiary blast injury ผลจากแรงอัดอากาศที่เกิดจากการระเบิด จะผลักดันและกระแทกให้ผู้ป่วยลอยจากพื้น และตกกระแทกทำให้ได้รับบาดเจ็บจากแรงกระแทก การบาดเจ็บก็จะคล้ายกับการบาดเจ็บจาก blunt trauma

4. Quaternary blast injury คือการบาดเจ็บที่เกิดจาก ความร้อน สารเคมีที่เกิดจากการระเบิด ตัวอย่างเช่น ไฟลวก สัมผัสสารเคมีปนเปื้อน

การบาดเจ็บ 4 ระยะนี้พบได้เฉพาะระเบิด HE เท่านั้น

Low - order explosive คือระเบิดที่ไม่มี Impulse wave คลื่นที่เกิดจากการระเบิดแบบนี้จะมีความเร็วคลื่นช้ากว่าเสียง การบาดเจ็บที่เกิดจากระเบิดชนิดนี้มักเกิดจากสะเก็ดระเบิด ความร้อน การกระแทก หรือถูกกดทับ ตัวอย่าง ได้แก่ ระเบิดเพลิง นาปาล์ม การระเบิดจากเครื่องบินชนอาคาร ก็จัดเป็นการระเบิดชนิดนี้ จะเห็นได้ว่าการระเบิด HE หรือ LE แยกกันโดยความเร็วคลื่นจากการระเบิด ไม่ใช่ขนาดของระเบิด ระเบิดมือถึงแม้จะขนาดเล็กแต่ก็จัดเป็น HE

นอกจากนั้นชนิดของระเบิดยังแบ่งได้ตามขนาดและน้ำหนัก โดยแบ่งออกเป็น ระเบิดขนาดเล็ก (small arms) ระเบิดขนาดเบา (light arms) และ ระเบิดขนาดหนัก (heavy weapons)

Small arm เป็นระเบิดขนาดเล็กสามารถพกพาหรือเคลื่อนย้ายได้ด้วยบุคคลเดียว ตัวอย่างเช่น ระเบิดมือ, RPG

Light arm คือระเบิดที่ใช้คน 1-2 คนในการเคลื่อนย้าย ตัวอย่างเช่น จรวดยิงจากพื้นสู่อากาศ ระเบิดแสวงเครื่องที่มีน้ำหนักมากกว่า 10 ก.ก. หรือ ทุ่นระเบิดขนาดใหญ่

Heavy weapons ระเบิดขนาดใหญ่ น้ำหนักมาก เช่น car bomb, plane bomb ปืนใหญ่ หรือจรวดจากพื้นสู่พื้น หรือพื้นสู่อากาศ

ระเบิดยังแบ่งออกตามการเปรียบเทียบกับความรุนแรงของระเบิด TNT (TNT-equivalent) โดยเปรียบเทียบกับน้ำหนักของ TNT ที่ให้แรงระเบิดเท่ากัน เป็นการวัดความรุนแรงของการระเบิดไม่ใช่การวัดน้ำหนักของระเบิด ตัวอย่างเช่น ระเบิดหนัก 2 ก.ก. ที่บรรจุในกระเป๋าสัมภาระให้แรงระเบิดเท่ากับ TNT 10 ก.ก. แต่พลังงานที่เกิดจากการระเบิดเช่น แรงอัด ความร้อน จะลดลงในอัตราส่วนที่แปรผกผันกับระยะรัศมีของการระเบิดยกกำลังสอง (energy α 1/ radius^2)

นอกจากนั้นแล้วระเบิดยังแบ่งออกได้จากแหล่งผลิต หรือที่มา เช่น แหล่งผลิต (source) ว่าผลิตจากโรงงานอาวุธ (mass produced) หรือแบบแสวงเครื่อง (makesift) หรือแบ่งออกตามวัตถุประสงค์การผลิต (original purpose) เช่น วัตถุระเบิดทางทหาร (military grade) หรือใช้ในกิจการพลเรือน (civilian grade)

ระเบิดบางชนิดมีการใช้วัสดุปนเปื้อน (adulterants) เพื่อก่อให้เกิดความเสียหายมากขึ้น เช่น การใช้วัตถุอันตรายประเภท สารเคมี-ชีวะ-รังสี ปนอยู่เมื่อระเบิดจะแพร่กระจายสารเหล่านี้ออกสู่สิ่งแวดล้อม ระเบิดแบบนี้เรียกว่า dirty bomb, ในกลุ่มก่อการร้ายที่ไม่สามารถจัดหาวัตถุอันตรายที่กล่าวข้างต้นมาใช้ได้ อาจใส่วัสดุอื่นที่หาได้เพื่อเพิ่มอำนาจทำลายล้าง (shrapnel) เช่นสะเก็ดระเบิดจากตะปู เศษโซ่ โลหะ ฯลฯ

ผลจากการระเบิดที่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บ และอำนาจทำลายล้าง ไม่ได้ขึ้นกับขนาดของระเบิดเพียงอย่างเดียว (size dose matter) แต่ยังขึ้นกับระยะทางจากจุดศูนย์กลางการระเบิด จากตารางที่ 2 จะเห็นว่าอำนาจทำลายล้างขึ้นกับขนาดและระยะทางที่ห่างจากศูนย์กลางการระเบิดของระเบิดแต่ละชนิด

สภาพแวดล้อมกับการระเบิด Environment Can Protect or Harm

สภาพแวดล้อมขณะเกิดการระเบิดสามารถช่วยป้องกันแรงระเบิด หรือในทาง

ตารางที่ 2 ชนิดและขนาดของระเบิดและระยะที่เป็นอันตราย

ชนิดของระเบิด	ขนาด (TNT-equivalent: Kg.)	ระยะที่เป็นอันตรายถึงชีวิต (เมตร)	ระยะที่เป็นอันตรายสาหัส (เมตร)
Suicide Bomb	1-5	5	10-30
Compact car	227	30	450
Sedan	455	60	530
Passenger van	1,180	80	840
Panel truck	4,545	91	1,150
Fuel truck	13,636	140	1,980
Semi-trailer	27,273	180	2,130

ตรงกันข้ามก็สามารถช่วยสะท้อนแรงระเบิดทำให้บาดเจ็บรุนแรงได้ สภาพแวดล้อมขณะเกิดการระเบิดมี 3 แบบคือ การระเบิดในที่โล่ง (Open space) การระเบิดในที่ปิด (confined space) เช่น ในห้อง ในรถโดยสารหรือรถไฟ การระเบิดที่ทำให้อาคารถล่ม (structure collapse : enclose space)

การระเบิดในที่โล่ง เช่น การระเบิดในสนามกีฬา ถนน ตลาด ฯลฯ ความรุนแรงของระเบิดจะแปรผกผันกับระยะห่างจากจุดศูนย์กลางการระเบิด การเสียชีวิต หรือบาดเจ็บสาหัสมักเกิดกับกลุ่มที่อยู่ใกล้ระเบิด อัตราผู้เสียชีวิตประมาณร้อยละ 10 ของผู้ที่ได้รับบาดเจ็บทั้งหมดเท่านั้น เนื่องจากแรงระเบิดกระจาย และสามารถเข้าไปให้การช่วยเหลือและขนส่งผู้ป่วยได้สะดวก

การระเบิดในที่ปิด เช่น ในรถโดยสาร รถไฟ หรือห้องประชุม ระเบิดจะทวีความรุนแรงมากขึ้น 2-9 เท่า ผลทำให้อัตราผู้เสียชีวิตประมาณร้อยละ 20 ของผู้ที่ได้รับบาดเจ็บร้อยละ 70 ของผู้เสียชีวิตจะตายในที่เกิดเหตุ เนื่องจากแรงระเบิด และการเข้าไปให้ความช่วยเหลือทำได้ลำบาก

การระเบิดที่ทำให้อาคารถล่ม แรงระเบิดที่กระแทกอาคาร จะเพิ่มแรงขึ้นได้ 2-9 เท่า ทำให้โครงสร้างอาคารถล่ม ดังนั้นการบาดเจ็บที่พบอาจเกิดจากแรงระเบิด หรือเกิดจากการถล่มของอาคาร อัตราการเสียชีวิตพบได้ประมาณร้อยละ 20 ร้อยละ 90 ของผู้เสียชีวิตจะตายในที่เกิดเหตุ เนื่องจากความยากลำบากในการช่วยเหลือ ทำให้การดูแลรักษาพยาบาลทำได้ช้าเพราะอุปสรรคจากซากอาคารที่ถล่ม

สภาพแวดล้อมขณะเกิดการระเบิด เช่น ผนังอาคาร รั้ว กำแพง ฯลฯ เป็นได้ทั้งที่กำบังแรงอัดจากระเบิด หรือสะท้อนแรงอัดทำให้เพิ่มแรงอัดจากระเบิดให้มากขึ้นได้ ตัวอย่างเช่น ถ้าผู้บาดเจ็บอยู่หลังกำแพง มีโอกาสน้อยที่จะบาดเจ็บหนักเนื่องจากกำแพงบังแรงระเบิดไว้ ในทางกลับกันถ้าผู้บาดเจ็บอยู่หน้ากำแพง จะได้รับแรงระเบิดถึงสองครั้ง โดยครั้งแรงจากแรงระเบิดโดยตรง ครั้งต่อมาจากคลื่นสะท้อนมาจากำแพง ดังนั้นจึงมีโอกาสมากที่จะได้รับบาดเจ็บหนัก

แรงระเบิดก่อให้เกิดการบาดเจ็บได้อย่างไร

เมื่อวัตถุระเบิดสลายตัว หรือที่เรียกว่าเกิดการระเบิด (detonation or deflagra-

tion) จะให้พลังงานจำนวนมากออกมา ในรูปของแรงอัดอากาศที่ขยายตัวออกไปทุกทิศทางอย่างรวดเร็ว แรงอัดนี้เรียกว่า คลื่นระเบิด (overpressure: blast wave) ถ้าคลื่นระเบิดนี้เดินทางเร็วกว่าความเร็วเสียง ระเบิดชนิดนั้นจะเรียกว่า ระเบิดความแรงดันสูง (high order explosive) แต่ถ้าคลื่นระเบิดนี้เดินทางช้ากว่าความเร็วเสียง ระเบิดชนิดนั้นเรียกว่า ระเบิดแรงดันต่ำ (low order explosive) แรงอัดอากาศจากคลื่นระเบิดนี้เองเมื่อเคลื่อนที่มากระทบกับร่างกายจะมีผลทำให้ร่างกายถูกบีบอัด ส่งผลกระทบต่ออวัยวะที่มีอากาศบรรจุอยู่ เช่น ปอด ลำไส้ ทำให้อวัยวะเหล่านี้ได้รับการบาดเจ็บที่รุนแรงได้ แรงอัดจากคลื่นระเบิดนี้จะลดลงอย่างรวดเร็วตามระยะทางที่เคลื่อนที่ไป ดังนั้นผู้ที่อยู่ใกล้จุดระเบิดจะได้รับบาดเจ็บรุนแรงกว่าผู้ที่อยู่ไกลจากจุดระเบิด

การระเบิดนอกจากจะก่อให้เกิด คลื่นระเบิด แล้ว เมื่ออากาศที่มีความดันสูงจากการระเบิดเคลื่อนที่ผ่านไป อากาศที่อยู่รอบๆ ก็จะเคลื่อนที่เข้ามาแทนที่ ซึ่งจะก่อให้เกิดสิ่งที่เรียกว่า ลมระเบิด (blast wind) ทั้ง blast wave & blast wind จะพัดพาสิ่งของต่างๆ ที่อยู่รอบๆ ให้กระจายออกมา รวมทั้งสะเก็ดระเบิดด้วย สิ่งของที่ปลิวกระจายออกมานี้เมื่อมากระทบทิ่มแทงร่างกายก็จะก่อให้เกิดการบาดเจ็บแบบ penetrating injury ได้ทั่วร่างกาย แรงอัดอากาศที่เกิดขึ้นนี้ยังสามารถกระแทกร่างกายให้ลอยไปกระแทกกับสิ่งต่างๆ เช่น กำแพง รั้ว สิ่งปลูกสร้างอื่นๆ ฯลฯ หรือตกกระแทกพื้น ทำให้เกิดการบาดเจ็บแบบ blunt injury ได้อีก

การระเบิดยังก่อให้เกิด ความร้อน ควัน หรือสารเคมี ที่อาจทำอันตรายต่อร่างกายได้อีก ถ้าการระเบิดแล้วมีเหตุการณ์ไฟไหม้ หรืออาคารถล่มร่วมด้วย ก็อาจจะพบ

ตารางที่ 3 ผลจากการระเบิดที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อร่างกาย

คลื่นระเบิด (Blast wave)
ลมระเบิด (Blast wind)
ะเก็ดระเบิด และสิ่งที่ปลิวมาจากแรงระเบิด (Shrapnel & Debris)
ความร้อน เปลวไฟ
ารเคมี
ซากอาคาร สิ่งปลูกสร้างที่ถล่มทับ

การบาดเจ็บจากไฟไหม้ หรือ ถูกซากอาคารถล่มทับได้เช่นเดียวกัน

พยาธิสรีรวิทยาของการบาดเจ็บจากระเบิด (Pathophysiology of Blast Injury)

คลื่นแรงอัดจากระเบิดที่เคลื่อนผ่านอวัยวะภายใน (solid organ) ที่มีความหนาแน่นพอๆ กับของเหลว มักจะไม่ก่อให้เกิดความเสียหาย จนกว่าแรงอัดนั้นมากจนก่อให้เกิดความเสียหายภายนอกร่างกายอย่างชัดเจนแล้ว อย่างไรก็ตามในอวัยวะที่กลวง หรือมีอากาศอยู่ (hallow organ) การเปลี่ยนแปลงแรงดันระหว่างผิวสัมผัสของอากาศกับของเหลวที่อยู่ในอวัยวะนั้น มักทำให้เกิดการบาดเจ็บชอกช้ำระดับที่มองด้วยตาเปล่าไม่เห็น (microscopic) หรือรุนแรงจนสามารถมองเห็นด้วยตาเปล่า (macroscopic) จนมีการฉีกขาดของเนื้อเยื่อ ผลที่ตามมาคือพยาธิสภาพหลักสองประการของการบาดเจ็บจากแรงระเบิดแบบ primary blast injury: PBI คือ เลือดออก และอากาศแทรกเข้าไปในเนื้อเยื่อช่องหรือโพรงอากาศในร่างกาย หรือหลุดเข้าไปในกระแสโลหิตจนเป็น ฟองอากาศในเลือด (arterial air embolism: AAE)

การบาดเจ็บต่อหู แรงอัดที่มากพอจะทำให้เยื่อแก้วหูฉีกขาด หรือมีเลือดออก พยาธิสภาพที่พบอาจเป็นได้ตั้งแต่ petichiae, hemotympanum หรือ rupture tympanic membrane แต่อาการเยื่อแก้วหูฉีกขาดไม่ได้เป็นตัวชี้ว่าได้รับแรงระเบิดที่รุนแรง ในบางกรณีอาจพบกระดูกหูเคลื่อน หรือแตกได้ แรงอัดที่เข้าถึงหูชั้นในอาจทำให้เกิดอาการสูญเสียการได้ยินชั่วคราว หรือถาวรก็ได้

แรงอัดมีผลต่อโพรงอากาศ (sinus) ถ้ากระดูกที่อยู่โดยรอบไม่เสียหายจากแรงอัดหรือแรงระเบิด มักจะไม่มีเลือดออกในโพรงอากาศ เนื่องจากแรงอัดไม่สามารถส่งผลไปถึงได้

การฉีกขาดของเนื้อปอดเนื่องจากแรงระเบิด ส่งผลให้มีเลือด หรืออากาศ แทรกเข้าไปในเนื้อปอด ช่องเยื่อหุ้มปอด หรือทำให้เกิดช่องทางติดต่อระหว่างทางเดินหายใจกับระบบไหลเวียน การฉีกขาดของเนื้อปอดทำให้เกิด ภาวะเลือดออกในช่องปอด หรือ ลมรั่วในช่องปอด หรือทั้งสองภาวะร่วมกัน ถ้ามีการฉีกขาดของหลอดลม (bronchi) ร่วมด้วยอากาศจะรั่วเข้าสู่ช่องปอดอย่างรวดเร็ว จนกลายเป็น ภาวะ tension pneumothorax ซึ่งเป็นอันตรายจนทำให้เสียชีวิตได้อย่างรวดเร็ว

แรงอัดที่ทำให้มีเลือดออกภายในเนื้อปอด (parenchymal hemorrhage) ทำให้เนื้อปอดช้ำ (pulmonary contusion) ความรุนแรงมีหลายระดับ ตั้งแต่เป็นเฉพาะที่ (localized) จุดจ้ำเลือดเล็กๆ (patchy) หรือรอยช้ำทั่วทั้งปอด (diffuse) เลือดที่ออกในเนื้อปอดจะไปรบกวนการแลกเปลี่ยนกาซระหว่างถุงลมกับหลอดเลือดฝอยของปอด ทำให้ผู้ป่วยขาดออกซิเจนได้ ถ้าอากาศแทรกเข้าไปในเนื้อปอดมากๆ จะทำให้เกิดถุงลมพองในปอด (pneumatocele) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่อาจแสดงอาการภายหลังได้ เลือดที่ไหลเข้าไปในทางเดินหายใจใหญ่ๆ อาจไปอุดทางเดินหายใจ และทำให้อากาศไม่สามารถเข้าไปถึงปอดได้ นอกจากนั้นแล้วอากาศที่รั่วเข้าสู่ pulmonary vein กลายเป็นฟองอากาศในเลือด (arterial air embolism: AAE) ที่สามารถลอยไปอุดที่อวัยวะสำคัญและกลายเป็นปัญหารุนแรงได้ เช่น ischemic stroke ปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการดูแลรักษาผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิดที่ทำให้มีปัญหา AAE คือ การใช้ช่วยหายใจโดยใช้แรงดันสูง (high airway pressure) และ ภาวะแรงดันในเลือดดำต่ำ (low venous pressure)

ผลของแรงระเบิดที่มีต่อทางเดินอาหาร จะทำให้มีเลือดออกในทางเดินอาหาร เยื่อบุผนังลำไส้ หรือผนังลำไส้ฉีกขาด และทะลุ จนเกิดการอักเสบในช่องท้องในระยะแรก แรงระเบิดที่ทำให้ผนังลำไส้ยืดตัวอย่างมากแต่ไม่ทะลุหรือฉีกขาด ส่งผลให้มีเลือดออกในผนังลำไส้แล้วมีผลทำให้ผนังลำไส้ขาดเลือดและทะลุในภายหลังได้ ดังนั้นการบาดเจ็บของทางเดินอาหารจากแรงระเบิดจึงสามารถเกิดขึ้นได้ทันทีหลังการได้รับบาดเจ็บ หรือมีอาการอีกหลายวันหลังจากได้รับบาดเจ็บ

การบาดเจ็บต่ออวัยวะอื่นๆ สามารถเกิดได้ทั่วตัว จากสะเก็ดระเบิด หรือเศษสิ่งของที่ปลิวมากับแรงระเบิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ตา ที่จะต้องตรวจให้ละเอียด แรงดันจากระเบิดสามารถผลักให้ตัวผู้บาดเจ็บลอยไปกระแทก หรือตกลงกระแทกพื้น จนได้รับบาดเจ็บจากการกระแทก ส่วนการบาดเจ็บจากไฟไหม้ สำลักควันหรือสารเคมี หรือการบาดเจ็บจากการกดทับ มักพบในกรณีระเบิดแล้วมีเหตุการณ์ไฟไหม้ หรืออาคารถล่มร่วมด้วย

ลักษณะการบาดเจ็บจากแรงระเบิด (Injury Pattern of Blast Injury)

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นแรงระเบิดทำให้เกิดการบาดเจ็บได้ถึง 4 ระยะคือ pri-

mary blast injury จากแรงอัดของคลื่นระเบิด second blast injury จากสะเก็ดระเบิด หรือสิ่งที่ปลิวมาตามแรงระเบิด tertiary blast injury จากการล้ม หรือตกกระแทกจากแรงระเบิด และ quaternary blast injury จากความร้อน สารเคมี ของระเบิด การบาดเจ็บตามรูปแบบนี้จะเกิดขึ้นเฉพาะระเบิดชนิด high-order explosive เท่านั้น จากเหตุผลข้างต้นจะพบว่าการบาดเจ็บจากแรงระเบิดเป็นการบาดเจ็บที่มักจะเกิดขึ้นหลายที่ในร่างกาย มักไม่ค่อยพบว่ามีการบาดเจ็บเพียงที่เดียว ตัวอย่างเช่น การระเบิดในรถโดยสาร การบาดเจ็บที่อาจพบได้ในผู้บาดเจ็บหนึ่งคนคือ blast lung, bowel rupture, TM rupture (primary) บาดแผลสะเก็ดระเบิดในที่ต่างๆ (secondary) บาดแผลจาก blunt injury เช่น กระดูกหัก (tertiary) บาดแผลไฟลวก หรือ crush injury (quaternary)

Primary blast injury: PBI เกิดจากแรงอัด ซึ่งมองไม่เห็น เคลื่อนที่ได้เร็วกว่าเสียง แต่โอกาสการบาดเจ็บจะลดลงตามระยะห่างเนื่องจากแรงอัดที่ลดลงตามระยะห่างที่เพิ่มขึ้น การระเบิดในน้ำแรงอัดจะเพิ่มขึ้นถึงสามเท่า อวัยวะที่ได้รับบาดเจ็บมักเป็นอวัยวะที่มีอากาศอยู่เช่น ปอด (pulmonary PBI), ลำไส้ (abdominal PBI) ไซนัส หูชั้นกลาง หรือแม้แต่สมอง (blast brain) ก็อาจได้รับบาดเจ็บจากแรงอัดได้เช่นกัน เนื่องจากแพทย์อาจพบการบาดเจ็บจากแรงอัดได้ไม่บ่อยนักทำให้ไม่คุ้นเคยในการดูแลรักษาผู้บาดเจ็บแบบนี้ โดยหลักทั่วไปแล้วการดูแลรักษาผู้บาดเจ็บกลุ่มนี้ก็ใช้หลักการเดียวกันกับการดูแลรักษาผู้บาดเจ็บจากอุบัติเหตุทั่วไปแต่การรักษาบางอย่างอาจต้องปรับเปลี่ยนไปบ้างดังจะกล่าวต่อไป

Pulmonary PBI or blast lung เป็นการบาดเจ็บของปอดเนื่องจากแรงอัดจากคลื่นระเบิด พยาธิสภาพที่พบเหมือนกับ pulmonary contusion อาการมีได้หลายระดับความรุนแรง (ตารางที่ 4) ในกลุ่มอาการรุนแรงอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 70 อาการและอาการแสดงที่พบคือ มีประวัติได้รับแรงระเบิด หายใจลำบาก ไอ หรือไอเป็นเลือด เจ็บหน้าอก หายใจเร็ว ซีด เขียว เสียงหายใจเบาลง เคาะปอดได้เสียงทึบ อาจพบว่ามีเลือดหรือลมในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumo-hemothorax) การตรวจพบว่ามี pharyngeal petechiae และไอเป็นเลือด เป็นสิ่งบอกเหตุที่สำคัญว่าอาจจะมี pulmonary PBI อาจเกิดอาการ air-emboli ในอวัยวะต่างๆ เช่น retinal artery emboli, ischemic stroke ภาพถ่ายรังสีของทรวงอกจะช่วยได้มากในการวินิจฉัยภาวะ pulmonary PBI ภาพถ่ายรังสีทรวงอกมีลักษณะเป็นแถบฝ้าขาวกระจายจากขั้วปอดหรือ “White Butterfly sign”

นอกจากนั้นแล้วการเจาะ arterial blood gas ยังช่วยในการทำนายความรุนแรงของอาการและบ่งชี้ว่าผู้บาดเจ็บต้องการการช่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจหรือไม่ โดยการดูจาก PaO2/FiO2 ratio (PFR) ดังตารางที่ 4 ค่านี้มีความสัมพันธ์กับการเลือกใช้เครื่องช่วยหายใจแบบ positive pressure ventilation: PPV ตามแบบมาตรฐานทั่วไป หรือแบบพิเศษ การตรวจพิเศษอื่นๆ เช่น CT chest อาจช่วยในการวินิจฉัยภาวะ pulmonary contusion or pneumothorax ที่อาการน้อยๆ ได้ แต่ไม่ช่วยในการตัดสินใจในการรักษาที่แผนกฉุกเฉิน

การดูแลรักษาภาวะนี้ เหมือนกับการรักษา severe pulmonary contusion ทั่วไปคือ ใช้เครื่องช่วยหายใจที่ช่วยเปิดหลอดลม และถุงลม แต่ควรระวังเรื่อง air emboli นอกจากนี้ควรระวังเรื่องการให้สารน้ำให้พอดีอย่าให้มากเกินไป เพราะมีแนวโน้มที่จะเกิด pulmonary edema ได้ง่าย

Blast abdomen เป็นการบาดเจ็บในช่องท้องเนื่องจากแรงอัด การบาดเจ็บที่พบคือ ตกเลือดในผนังลำไส้ (intestinal intra-wall hemorrhage) การฉีกขาดของ mesenteric vessel ตับ ม้ามแตก retroperitoneal hematoma การวินิจฉัยอาจช้าเนื่องจากอาการในระยะแรกไม่ชัดเจน มักให้การวินิจฉัยได้ประมาณ 8-36 ชั่วโมง หลังเกิดเหตุในรายที่อาการไม่รุนแรงนัก อาจมีอาการปวดท้อง จุกแน่นท้อง ปวดเหมือนอยากถ่ายอุจจาระ

ตารางที่ 4 Severity Categories for Primary Blast Injury of the Lung

	Mild	**Moderate**	**Severe**
Radiographic infiltrates	Unilateral	Asymmetrical	Diffuse
PFR(mmHg) =PaO2/Fio2	>200	60-200	<60
Bronchopleural fistula	No		Yes
PPV requirement	Unlikely for respiratory problem	Highly likely but conventional methods usually	Universal and unconventional methods common
PEEP requirement (cmH2O)	<5 if PPV needed	5-10 usually needed	>10 commonly needed

ปวดจุกที่อัณฑะ คลื่นไส้ อาเจียน ในรายที่อาเจียนเป็นเลือด (hematochezia) เป็นสิ่งบอกเหตุที่สำคัญว่าอาจมี การบาดเจ็บในช่องท้องจากแรงระเบิด การตรวจเพื่อจะบอกว่ามีการบาดเจ็บในช่องท้องหรือไม่ก็เหมือนกับกรณีการบาดเจ็บจากแรงกระแทกที่ช่องท้องทั่วไป คือ การตรวจร่างกาย, FAST ultrasound, DPL, CT abdomen แต่ในกลุ่มที่ประวัติได้รับแรงกระแทกและมีอาการช็อกชัดเจน มักจะวินิจฉัยได้ทันที อาการและอาการแสดง คือ อาการปวดท้อง ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน ตรวจร่างกายพบอาการกดเจ็บที่ท้อง rebound tenderness เสียงลำไส้ลดลงหรือหายไป อาจตรวจพบอาการของภาวะ hypovolumia การรักษาเหมือนกับภาวะ blunt abdomen ทั่วไป แต่การบาดเจ็บอาจมากกว่าที่เห็นในขณะผ่าตัด ดังนั้นจึงมีข้อแนะนำในการตัดต่อลำไส้ที่บาดเจ็บจากแรงระเบิดว่าให้ตัดห่างจากจุดที่บาดเจ็บประมาณ 15 ม.ม.สำหรับลำไส้เล็ก หรือ 20 ม.ม. สำหรับลำไส้ใหญ่

Blast brain เป็นการบาดเจ็บของสมองเนื่องการกระทบกระเทือนจากแรงระเบิด การบาดเจ็บที่พบเช่น cerebral concussion หรือมีเลือดออกในสมองได้ อาการที่พบอาจคล้ายกับผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมตื่นตระหนกจากการระเบิด หรือผู้ป่วยที่สับสน การรู้สติลดลงให้คิดถึงภาวะนี้ไว้เสมอ อย่าด่วนสรุปว่าผู้ป่วยที่มีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไปเกิดจากผลทางจิตใจแต่ที่จริงแล้วอาจมีการบาดเจ็บของสมองซ่อนอยู่

Secondary blast injury เป็นการบาดเจ็บที่เกิดจาก สะเก็ดระเบิด หรือ เศษวัสดุที่ปลิวมาตามแรงระเบิด ทำให้เกิดการบาดเจ็บแบบ penetrating injury ได้ทั่วร่างกาย ระเบิดขนาด 5 ก.ก.ระเบิดกลางที่โล่ง สะเก็ดระเบิดสามารถพุ่งออกไปไกลได้ถึง 100 เมตร บาดแผลจากสะเก็ดระเบิดจะมีลักษณะไม่แน่นอน คาดเดาทิศทางได้ยาก บาดแผลทางเข้าอาจใหญ่กว่าทางออก อาจต้องใช้ภาพถ่ายรังสี หรือ CT ในการระบุตำแหน่งของสะเก็ดระเบิดที่ค้างอยู่ในร่างกาย บาดแผลจากสะเก็ดระเบิดให้ถือเป็นบาดแผลสกปรก หรือมีการปนเปื้อนสูง ต้องให้การรักษาโดยการล้างทำความสะอาดแผลอย่างพอเพียง ตัดแต่งเนื้อตายออกให้หมด เปิดแผลทิ้งไว้ ไม่ควรเย็บปิดแผลทันที หลังจากนั้นอีก 2-3 วันจึงประเมินแผลอีกครั้ง ถ้าแผลไม่มีอาการอักเสบติดเชื้อจึงเย็บปิด (delayed primary closure)

Tertiary blast injury เป็นการบาดเจ็บที่เกิดจากแรงระเบิด กระแทก หรือผลักให้ร่างกายปลิวไปกระแทก หรือตกจากที่สูง การบาดเจ็บที่พบเกิดจาก blunt trauma ใน

ส่วนต่างๆ ของร่างกาย เช่น traumatic amputation, close or open fracture การรักษาเหมือกับการรักษา blunt injury ทั่วไป

Quaternary blast injury เป็นการบาดเจ็บที่เกิดขึ้นจากผลข้างเคียงของระเบิด เช่น ความร้อน ควัน สารเคมี การถูกทับจากซากอาคารที่ถล่มจากแรงระเบิด ลักษณะการบาดเจ็บที่พบ เช่น crush injury, suffocation & inhalation injury, burn หรืออาการจากโรคที่เป็นอยู่เดิมกำเริบขึ้น เช่น หอบหืด COPD เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ฯลฯ

Low-order Explosive (LE) ลักษณะของระเบิดชนิดนี้ การระเบิดจะเป็นแบบแตกกระจาย (deflagration) ไม่ใช่การแตกระเบิด (detonation) ซึ่งเป็นลักษณะของ HE คลื่นที่เกิดจากการระเบิดชนิดนี้จะช้ากว่าความเร็วเสียง (subsonic “slow burn”) จึงทำให้การระเบิดชนิดนี้ไม่มี แรงอัด และคลื่นอัดกระแทก (over-pressurize & impulse wave) การบาดเจ็บที่เกิดจากระเบิดชนิดนี้ จึงเป็นผลจากสะเก็ด หรือเศษวัสดุจากการระเบิด ความร้อนจากเปลวไฟ การสำลักควัน หรือการขาดอากาศจากการใช้ออกซิเจนไปในการระเบิด นอกจากนั้นการบาดเจ็บจาก crush injury or fume poisoning ก็พบได้เช่นเดียวกันกับระเบิด HE

แม้ว่าระเบิดชนิด HE และ LE จะมีข้อแตกต่างกัน แต่แผลที่เกิดจากการระเบิดทั้งสองชนิดก็ถือว่าเป็นแผลสกปรก มีการชอกช้ำของเนื้อเยื่อ หรือ เนื้อตายมากกว่าปกติ อัตราการรอดชีวิตจากระเบิดขึ้นอยู่กับระยะห่างจากศูนย์กลางการระเบิด สภาพแวดล้อมขณะระเบิด การถล่มของอาคาร ความสะดวกในการเข้าไปช่วยเหลือ ประมาณร้อยละ 70-80 ของผู้เสียชีวิตจะตายในที่เกิดเหตุ

Management of Blast Injury

จากที่กล่าวมาข้างต้น การบาดเจ็บจากแรงระเบิดมีได้หลายรูปแบบ การดูแลรักษาผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิดก็มีหลักการพื้นฐานเช่นเดียวกันกับการดูแลผู้บาดเจ็บทั่วไป แต่มีข้อพิจารณาบางประการที่แตกต่างออกไป โดยเฉพาะเรื่อง primary blast injury: PBI ที่แพทย์ทั่วไปไม่ค่อยมีประสบการณ์ในการดูแลผู้บาดเจ็บแบบนี้เท่าใดนัก ข้อพิจารณาในผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิดที่ควรระวังมีดังนี้

ข้อควรระวังเรื่องทางเดินหายใจ (airway compromise) ผู้บาดเจ็บจาก PBI

แรงอัดจากระเบิด อาจทำให้มีเลือดออกในทางเดินหายใจอย่างมากได้ ผู้บาดเจ็บอาจมี massive hemoptysis จนเกิดการอุดกั้นทางเดินหายใจได้ ถ้าคาดว่ากลไกการบาดเจ็บเกิดที่ปอดข้างใดข้างหนึ่ง การใช้ท่อช่วยหายใจแบบ selective bronchial intubation or one lung intubation จะช่วยเปิดทางเดินหายใจได้ดี และช่วยป้องกันเลือดที่ออกจากปอดข้างหนึ่งไม่ให้รบกวนทางเดินหายใจที่ดีในปอดข้างที่ปกติ นอกจากนั้นแล้วในกรณีที่มีการบาดเจ็บของทางเดินหายใจ เช่น severe maxillofacial injury ควรพิจารณาตัดสินใจใช้ surgical airway เช่น cricothyroidotomy หรือ emergency tracheostomy ตั้งแต่เนิ่นๆ อย่ารอจนกว่าผู้บาดเจ็บมีอาการ hypoxia

PBI จะมีผลต่อปอดจนมีปัญหาการแลกเปลี่ยนกาซที่ไม่พอเพียง (Ventilation insufficiency) ควรให้ high-flow oxygen ในผู้บาดเจ็บที่มีอาการหอบเหนื่อย (dyspnea), เสียเลือดมาก หรือมีการบาดเจ็บที่รุนแรง การช่วยหายใจด้วย continuous positive airway pressure (CPAP) ก็สามารถช่วยผู้บาดเจ็บได้ดี ในรายที่อาการรุนแรง persistent hypoxemia หรือไม่สามารถแลกเปลี่ยนกาซได้ อาจจำเป็นต้องใช้ positive-pressure ventilation: PPV อย่างไรก็ตามการใช้ PPV จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด arterial air embolism: AAE ดังนั้นถ้าผู้บาดเจ็บสามารถหายใจได้เอง (spontaneous negative-pressure) โดยไม่มีปัญหาการขาดออกซิเจนที่รุนแรง ควรให้ high-flow oxygen ก็พอเพียง ข้อพิจารณาในการเลือกใช้เครื่องช่วยหายใจสามารถดูได้จากตารางที่ 4 ในรายอาการรุนแรง ปอดไม่ขยายตัว (marked lung stiffness) หรือ permissive hypercapnia ควรพิจารณาให้การรักษาแบบผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ ARDS

ผลจากแรงระเบิดที่ทำให้เกิดลมรั่วในช่องปอดจนกลายเป็นภาวะ tension pneumothorax อาการที่ตรวจพบคือ แน่นหน้าอก หายใจลำบาก ซีด เขียว เสียงหายใจเบาลงหรือไม่ได้ยิน เสียงจากการเคาะหน้าอกจะโปร่ง หลอดลมจะถูกดันเอียงไปด้านตรงข้าม ความดันโลหิตต่ำ การรักษาทำโดยการเจาะระบายลมออกจากช่องปอดให้เร็วที่สุด ด้วยการทำ needle thoracostomy หรือทำ tube thoracostomy (intercostals drainage: ICD) ถ้าอาการยังไม่ดีขึ้นหลังจากใส่ท่อระบายทรวงอก เพราะว่ามีลมรั่วออกมากจาก bronchopleural fistula ขนาดใหญ่ อาจจำเป็นต้องพิจารณาป้องกันลมรั่วออกจากปอดข้างนั้นด้วยการทำ selective intubation ข้างตรงข้าม

การสูญเสียเลือดจากบาดแผลภายนอก (external hemorrhage) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของการบาดเจ็บจากการรบ ในการระเบิดบาดแผลภายนอกหลายๆ แผลที่เสียเลือดพร้อมๆ กัน และอาจร่วมกับการตกเลือดภายในร่างกายจนทำให้มีอาการ hypovolumic shock ได้ การดูแลบาดแผลภายนอกที่มีเลือดออก แนะนำให้ห้ามเลือดโดยวิธีกดที่แผลโดยตรง (direct pressure) ซึ่งเป็นวิธีที่ดีที่สุด ในรายที่เสียเลือดมากการกดไม่สามารถหยุดเลือดได้ หรือเป็น traumatic amputation ควรพิจารณาใช้ tourniquet เพื่อห้ามเลือดให้ได้ผล แต่ควรใช้ชั่วคราวระหว่างการส่งต่อหรือระยะเวลาสั้นๆ เท่านั้น

ผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิดที่มีอาการความดันโลหิตต่ำ หรืออยู่ในภาวะ shock นอกจากสาเหตุที่พบได้บ่อย คือ การเสียเลือดภายนอก, tension pneumothorax, hypoxia ควรคำนึงถึงว่าอาจเกิดจากสาเหตุอื่นๆ ได้อีก เช่น การตกเลือดภายใน, pulmonary embolism from DVT, crush syndrome or sepsis ซึ่งอาจพบในรายที่ถูกทับติดในอาคาร หรือได้รับการช่วยเหลือช้า นอกจากนั้น ภาวะช็อกอาจเกิดจาก arterial embolism ที่ไปทำให้เกิด brain stem stroke, myocardium infarction หรือการบาดเจ็บที่ไขสันหลัง การตรวจเพื่อหาสาเหตุของภาวะช็อกที่ทำได้รวดเร็วคือ การทำ DPL หรือ FAST ultrasound เพื่อค้นหาว่ามีการตกเลือดภายในหรือไม่ การตรวจอีกอย่างก็คือการถ่ายภาพรังสีของกระดูกเชิงกราน การตรวจเหล่านี้ไม่มีการตรวจใดที่สามารถให้ผลเชื่อถือได้เต็มที่ การตัดสินใจให้การรักษาจึงขึ้นกับการพิจารณาจากอาการ การตรวจร่างกาย กลไกการบาดเจ็บและการเลือกการตรวจเพื่อการวินิจฉัยที่เหมาะสม การรักษาภาวะช็อกในผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิดโดยการให้สารน้ำ หรือ เลือดทดแทน ควรให้อย่างระมัดระวังเนื่องจากปอดอาจมีปัญหาบาดเจ็บจากแรงระเบิด การให้สารน้ำจำนวนมากอย่างรวดเร็วอาจเป็นอันตรายต่อการหายใจของผู้บาดเจ็บได้ หรืออาจทำให้เกิดภาวะ pulmonary edema ได้ง่าย ดังนั้นการให้สารน้ำในผู้บาดเจ็บกลุ่มนี้จึงแนะนำให้แบบ small, repeated bolus dose เพื่อลดปัญหาสารน้ำเกินในปอดที่ช้ำ หรือสมองที่บวมจากแรงระเบิด

อากาศที่รั่วออกจากหลอดลมเข้าสู่กระแสเลือดแล้วไปอุดตันที่อวัยวะต่างๆ(arterial air embolism) พบได้ง่ายในผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิด ผู้บาดเจ็บที่มีอาการขาดเลือดเฉพาะจุดของผิวหนัง หรือเยื่อบุต่างๆ หรือมีอาการรู้สติเปลี่ยนแปลงไป, ชัก, focal neuro-

logical deficit, เจ็บหน้าอก หัวใจเต้นผิดจังหวะ, pulmonary edema, ปวดท้อง หรือปัสสาวะเป็นเลือด ให้คิดว่าอาจมีสาเหตุมาจาก AAE ได้ โดยเฉพาะในรายที่มีอาการเปลี่ยนแปลงหลังจากให้การรักษาเช่นใส่ท่อช่วยหายใจ หรือการเปลี่ยนแปลงความสูง สิ่งบอกเหตุอีกประการคืออาการผิดปกติที่ไม่เข้ากับกลุ่มอายุ หรือการบาดเจ็บ เช่น อาการกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในผู้บาดเจ็บอายุน้อยและไม่มีการบาดเจ็บที่หน้าอก อาการ paraplegiaโดยไม่มีการบาดเจ็บของกระดูกสันหลังหรือไขสันหลัง หรือมีอาการ focal neurological deficit ทั้งที่ไม่มีการบาดเจ็บที่ศีรษะ การป้องกันภาวะ AAE ทำได้โดยการรักษา hypovolemia เพื่อช่วย maintain pulmonary venous pressure และพยายามหลีกเลี่ยงการใช้ positive pressure ventilation ส่วนการรักษาเฉพาะสำหรับ AAE คือ การใช้ hyperbaric oxygen (HBO) therapy

ข้อควรระวังในการให้การรักษาผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิด

แม้ว่าหลักการดูแลรักษาผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิดจะเหมือนกับผู้บาดเจ็บจากอุบัติเหตุอื่นๆ แต่มีข้อควรระวังบางประการที่จะต้องพิจารณาดังนี้

1. การเสียเลือดภายนอกอาจมากจนมีความสำคัญกว่าเรื่องของทางเดินหายใจและจำเป็นต้องให้การดูแลรักษาก่อน

2. จากข้อเท็จจริงที่พบว่าสาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยที่สุด ในผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิดที่รอดชีวิตมาถึงโรงพยาบาลคือ air embolism จาก positive pressure ventilation แม้ว่าผู้บาดเจ็บจากอุบัติเหตุที่อาการหนักการช่วยหายใจด้วยวิธีเครื่องช่วยหายใจเป็นสิ่งที่จำเป็น ตามมาตรฐานการรักษาทั่วไป แต่ในผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิดมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด pneumothorax และ air embolism ดังนั้นควรต้องใช้ความระมัดระวังอย่างสูงในการพิจารณาว่าใช้เครื่องช่วยหายใจหรือไม่ ในผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิด

3. เพื่อป้องกันภาวะ air embolism ท่านอนที่เหมาะสมสำหรับผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิดจึงไม่ใช่ท่านอนหงายตามปกติ ควรจัดให้ผู้บาดเจ็บนอนตะแคงซ้าย เอียงคว่ำไปข้างหน้าเล็กน้อย (the patient placed on the left side slightly forward prone) ซึ่งจะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิด AAE

4. การให้สารน้ำอย่างรวดเร็วอาจเป็นวิธีการรักษาในผู้บาดเจ็บจากอุบัติเหตุทั่วๆไป

แต่อาจเป็นอันตรายในผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิดได้ เนื่องจากภาวะ pulmonary contusion ควรให้สารน้ำแบบ small bolus with frequent assessment จะให้ผลดีกว่า

5. ในที่เกิดเหตุผู้บาดเจ็บอาจอาการดีพอที่จะไปให้ความช่วยเหลือผู้บาดเจ็บรายอื่นๆ แต่ควรแนะนำให้ผู้บาดเจ็บพัก เนื่องจากการออกกำลังอาจไปกระตุ้นอาการ blast lung injury ที่ยังไม่แสดงอาการให้มีอาการรุนแรงขึ้นได้

การจำหน่ายผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิด

ในกรณีที่ผู้บาดเจ็บจากแรงระเบิดอาการปกติดี ไม่มีอาการผิดปกติทางหน้าอก หรือช่องท้อง ภาพถ่ายรังสีของทรวงอกปกติ ไม่มีข้อบ่งชี้ที่จะต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล หลังจากสังเกตอาการ 4 ชั่วโมง หลังจากเกิดเหตุ สามารถจำหน่ายให้กลับบ้านได้ แต่ต้องให้คำแนะนำอย่างละเอียดในการติดตามการรักษา ควรนัดมาตรวจอีกครั้งภายใน 24-48 ชั่วโมง ให้คำแนะนำอาการผิดปกติที่อาจเกิดจาก PBI ที่ช่องท้อง ช่องอก เช่น หอบเหนื่อย แน่นหน้าอก ปวดท้อง ท้องอืด ฯลฯ ที่จะต้องรีบกลับมาพบแพทย์ทันที ผู้บาดเจ็บอื่นๆ ที่มีอาการมากกว่าที่กล่าวมาข้างต้น ควรรับไว้รักษาในโรงพยาบาลตามขีดความสามารถที่มีอยู่

การจัดการสถานการณ์ผู้บาดเจ็บจำนวนมากจากเหตุระเบิด (Mass Casualty Management in Explosive Incident)

การระเบิดมักจะเกิดผู้บาดเจ็บจำนวนมากตามมาเสมอ ในการระเบิดแต่ละครั้งจะมีผู้บาดเจ็บจำนวนมากหรือไม่ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เริ่มตั้งแต่ความตั้งใจของผู้ก่อการร้ายว่าจะเพียงแค่ข่มขู่ หรือต้องการให้มีการบาดเจ็บล้มตาย เจตนาในการวางระเบิด เช่นในที่สถานที่ชุมชน ในช่วงเวลาที่มีคนหนาแน่น ใช้ระเบิดขนาดใหญ่และรุนแรง บรรจุสะเก็ดระเบิดที่สามารถทำอันตรายได้มาก การวางระเบิดในสถานที่ปิด เช่น ในห้องประชุม อาคาร รถโดยสารมวลชน ก็สามารถเพิ่มความรุนแรงของการระเบิดได้มาก ถ้าระเบิดขนาดใหญ่แต่ระเบิดในสถานที่มีคนไม่หนาแน่น ก็อาจไม่มีผู้บาดเจ็บจำนวนมาก แต่ระเบิดขนาดเล็กแต่ระเบิดในที่คนหนาแน่น หรือสถานที่ปิด ก็จะมีผู้บาดเจ็บจำนวนมากได้ กล่าวโดยสรุปแล้ว ขนาดของระเบิดไม่ใช่ปัจจัยหลักที่จะก่อให้เกิดผู้บาดเจ็บจำนวนมาก แต่ปัจจัยหลักอยู่ที่ความหนาแน่นของกลุ่มชน และเทคนิคของการวางระเบิดในสถานที่

และเวลาที่เหมาะสม

เมื่อได้รับรายงานเหตุการณ์ระเบิดควรพิจารณาเตรียมใช้แผนรับผู้บาดเจ็บจำนวนมากทันที แพทย์ที่เกี่ยวข้อง เช่น แพทย์เวรฉุกเฉิน ศัลยแพทย์อุบัติเหตุ ผู้บริหารโรงพยาบาล ควรทราบระบบการจัดการสถานการณ์ฉุกเฉินของโรงพยาบาล (Hospital Emergency Incident Command System: HEICS) และจัดดำเนินการตามแผนที่วางไว้ เรียกใช้และระดมทรัพยากรที่จำเป็นให้พร้อมใช้งานทันที เช่น ระดมบุคลากรที่เกี่ยวข้อง แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ เครื่องมือ เครื่องใช้ ยา เวชภัณฑ์ เลือด ฯลฯ นอกจากนั้นควรจัดเตรียมพื้นที่ในโรงพยาบาลให้พร้อมรับผู้บาดเจ็บ เริ่มตั้งแต่ การคัดแยก ลงทะเบียน พื้นที่สำหรับผู้บาดเจ็บอาการหนัก ปานกลาง และเบา จัดเตรียมส่วนสนับสนุนการรักษาพยาบาลให้พร้อมเช่น แผนกรังสี เภสัชกรรม พยาธิวิทยา ฯลฯ จัดเตรียมส่วนสนับสนุนทั่วไป เช่น โรงครัว ซักรีด จราจร ประชาสัมพันธ์ และการรักษาความปลอดภัย

จากเหตุการณ์ระเบิดใหญ่หลายๆ ครั้ง ได้มีผู้สรุปรูปแบบของการใช้สถานพยาบาลในเหตุการณ์ระเบิด (patterns of hospital use) ไว้ดังนี้

- หลังเกิดการระเบิด 90 นาที ผู้บาดเจ็บร้อยละ 50-80 จะเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลที่ใกล้ที่เกิดเหตุที่สุด ส่วนโรงพยาบาลใกล้เคียง หรืออยู่นอกพื้นที่มักจะไม่ค่อยมีผู้บาดเจ็บเดินทางไปใช้บริการ
- ผู้บาดเจ็บอาการไม่หนักมักเดินทางไปโรงพยาบาลที่ใกล้ที่เกิดเหตุด้วยตนเองโดยไม่รอรถพยาบาลฉุกเฉิน จึงส่งผลให้
  - o ไม่ได้รับการคัดแยกอาการบาดเจ็บ ณ จุดเกิดเหตุ
  - o เดินทางไปถึงโรงพยาบาลก่อนผู้ป่วยอาการหนัก
- โดยเฉลี่ยผู้บาดเจ็บจะใช้เวลาในการรักษา ณ แผนกฉุกเฉิน ประมาณ 3-6 ชั่วโมง ก่อนที่จะรับไว้เป็นผู้ป่วยใน หรือให้กลับบ้าน

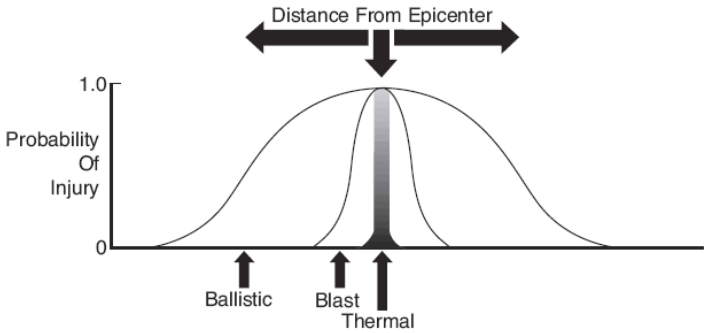
ลักษณะเฉพาะของผู้บาดเจ็บจำนวนมากจากเหตุการณ์ระเบิด

โอกาสที่จะได้บาดเจ็บจากแรงระเบิดขึ้นอยู่กับระยะห่างจากศูนย์กลางการระเบิด ดังรูปที่ 3 จากภาพจะพบว่ายิ่งอยู่ใกล้จุดศูนย์กลางการระเบิดมีโอกาสได้รับบาดเจ็บสูงมากทั้งจากความร้อนของระเบิด (thermal) แรงระเบิด (blast) สะเก็ดระเบิด (ballistic)

ผลจากการระเบิดที่แผ่รัศมีออกเป็นวงกว้างผู้บาดเจ็บที่เกิดขึ้นจึงมีความรุนแรงแตกต่างกันออกไป จากตารางที่ 5 ประมาณ 1/3 ของผู้บาดเจ็บทั้งหมดจะเป็นกลุ่มที่อาการหนัก ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ ต้องรอการช่วยเหลือจากหน่วยกู้ภัยและนำส่งโรงพยาบาลด้วยรถพยาบาล ส่วนผู้บาดเจ็บที่เหลืออีก 2/3 จะเป็นผู้บาดเจ็บที่อาการบาดเจ็บไม่รุนแรง สามารถเดินทางไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลได้เองโดยไม่ต้องรอความช่วยเหลือ ดังนั้นในสถานการณ์ระเบิด ผู้บาดเจ็บกลุ่มแรกที่เดินทางมาถึงโรงพยาบาลมักจะเป็นผู้บาดเจ็บที่อาการไม่รุนแรง แต่มีจำนวนมากจนอาจล้นเกินขีดความสามารถของโรงพยาบาลได้ จากเหตุการณ์ระเบิดหลายๆ แห่งพบว่า โรงพยาบาลที่ใกล้ที่เกิดเหตุที่สุดมักจะได้รับผู้บาดเจ็บจำนวนมากแต่อาการไม่รุนแรงนัก ส่วนผู้บาดเจ็บอาการหนักมักเดินทางมาถึงโรงพยาบาลทีหลัง โดยรถพยาบาล ซึ่งอาจเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลใกล้ที่เกิดเหตุไม่ได้เนื่องจากเต็มไปด้วยผู้ป่วยอาการไม่รุนแรงที่เดินทางมาถึงก่อน ลักษณะเช่นนี้เรียกว่า “Upside-Down” triage

การประมาณจำนวนผู้บาดเจ็บที่อาจเข้ามารับการรักษาจะมีจำนวนประมาณสองเท่าของจำนวนผู้บาดเจ็บที่เข้ามารับการรักษาในชั่วโมงแรกที่นับตั้งแต่ผู้บาดเจ็บคนแรกเดินทางมาถึง (ดังรูปที่ 6)

ตัวอย่างเช่น เกิดเหตุระเบิดเวลา 08.00 น. ผู้ป่วยคนแรกเดินทางมาถึงเวลา 08.15



รูปที่ 5 โอกาสเกิดการบาดเจ็บเมื่อเทียบกับระยะทางจากศูนย์กลางการระเบิด

ตารางที่ 5 Severity Predictor for Mass Casualty Events*

Triage Category		
All Casualty Victims -->	**1/3 Critical Casualties -->**	**» Black (Dead/Expectant)** **» Red I, II (Immediate)** **» Yellow III (Delayed-admitted)**
	2/3 Non-Critical Casualties -->	**» Yellow III (Delayed-released)** **» Green IV (Minimal)**

* The following factors can change the pattern of casualties:

- Use of manufactured weapons (i.e., military ordinance),
- Explosion in a confined space or,
- Collapse of buildings or other structures

If one of these factors is present, the pattern of casualties can change and the number of critical casualties may double.

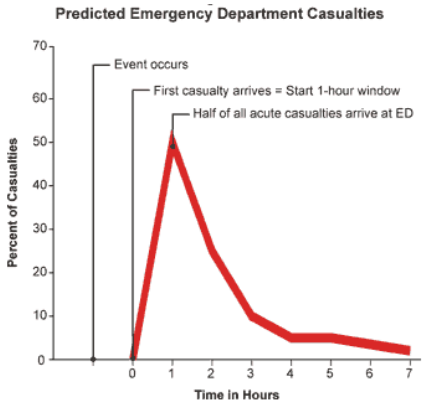
Source: http://www.bt.cdc.gov/masscasualties/capacity.asp

น. จำนวนผู้บาดเจ็บตั้งแต่ 08.15-09.15 น. มี 20 ราย ประมาณการผู้บาดเจ็บที่อาจเข้ามารับการรักษาจะอยู่ที่ 20 X 2 = 40 ราย ประโยชน์ที่ได้รับจากการประมาณการนี้คือการเตรียมการทรัพยากรให้พอเพียงกับความต้องการใช้ได้อย่างถูกต้อง

การประเมินขีดความสามารถโรงพยาบาลในการรับผู้บาดเจ็บจากเหตุการณ์

เมื่อเกิดเหตุการณ์ระเบิดและเริ่มมีผู้บาดเจ็บจากเหตุการณ์เข้ามารับรักษาที่โรงพยาบาล ควรประเมินขีดความสามารถของโรงพยาบาลว่าสามารถให้การดูแลผู้ป่วยได้เท่าใด ควรแยกเป็นขีดความสามารถในการดูแลผู้ป่วยหนัก และผู้ป่วยอาการไม่หนัก

เนื่องจากผู้บาดเจ็บอาการหนัก มักมีความจำเป็นต้องใช้ห้องผ่าตัด ดังนั้นการประเมินขีดความสามารถของโรงพยาบาลในการดูแลผู้บาดเจ็บอาการหนัก จึงประเมินได้จากจำนวนห้องผ่าตัดที่สามารถให้บริการได้ในขณะนั้น เช่นขณะนั้นมีห้องผ่าตัดว่างพร้อม



Source: http://www.bt.cdc.gov/masscasualties/predictor.asp

รูปที่ 6 Predicted Emergency Department Casualties

ใช้งานอยู่ 3 ห้อง ขีดความสามารถของโรงพยาบาลในการดูแลผู้บาดเจ็บอาการหนักจากเหตุการณ์ในขณะนั้น คือ 3 ราย ขีดความสามารถนี้เพิ่มหรือลดลงได้ตามจำนวนห้องผ่าตัดที่พร้อมใช้งานในขณะนั้น เมื่อใดที่มีจำนวนผู้บาดเจ็บอาการหนักมากกว่าขีดความสามารถในการให้การดูแลขณะนั้นควรพิจารณาส่งต่อผู้บาดเจ็บไปยังโรงพยาบาลอื่นๆที่สามารถให้บริการได้ทันที ไม่ควรรอเพราะอาจทำให้อาการบาดเจ็บแย่ลงได้

ผู้บาดเจ็บอาการไม่หนักที่มาถึงโรงพยาบาลส่วนใหญ่มักจำเป็นต้องถ่ายภาพรังสีของทรวงอกเพื่อหาภาวะปอดช้ำจากแรงระเบิด ดังนั้นขีดความสามารถของโรงพยาบาลในการดูแลผู้บาดเจ็บอาการไม่หนักจึงขึ้นกับ ความสามารถในการให้บริการของแผนกรังสี โดยเฉลี่ยการถ่ายภาพรังสีผู้บาดเจ็บหนึ่งคนจะใช้เวลาประมาณ 10 นาที ใน 1 ชั่วโมงจึงสามารถให้บริการผู้บาดเจ็บได้ 6 คน ต่อเครื่องถ่ายภาพรังสี 1 เครื่อง โดยสรุปขีดความสามารถของโรงพยาบาลในการให้การบริการผู้บาดเจ็บอาการไม่หนักใน 1 ชั่วโมง จะเท่ากับจำนวนเครื่องถ่ายภาพรังสี (รวมทั้งแบบเคลื่อนที่และติดตั้งกับที่) X 6

เมื่อประมาณขีดความสามารถที่จะดูแลผู้บาดเจ็บได้แล้ว ถ้ามีผู้บาดเจ็บเข้ามามากกว่าขีดความสามารถที่มีอยู่ ควรพิจารณาส่งต่อผู้บาดเจ็บไปรับการรักษาในโรงพยาบาลใกล้เคียงที่ยังมีขีดความสามารถเหลืออยู่ทันที

สรุป

ในสถานการณ์ปัจจุบันการก่อการร้ายด้วยระเบิดมีแนวโน้มมากขึ้น ดังนั้นแพทย์ควรศึกษาหาความรู้เกี่ยวกับการดูแลผู้บาดเจ็บจากระเบิดการระเบิดก่อให้เกิดการบาดเจ็บได้ 4 ระยะ คือ primary blast injury จากคลื่นระเบิด secondary blast injury จากสะเก็ดระเบิด tertiary blast injury จากการที่ร่างกายตกกระแทกกับวัตถุ และ quaternary blast injury จากความร้อนหรือสารเคมีจากระเบิด ปัจจัยที่มีผลต่อการบาดเจ็บคือ ชนิดและขนาดของระเบิด ระยะห่างจากจุดศูนย์กลางการระเบิด สิ่งแวดล้อมขณะเกิดเหตุ (สถานที่ปิด หรือเปิดโล่ง) เหตุการณ์ที่เกิดร่วม (อาคารถล่ม ไฟไหม้) ลักษณะเฉพาะของการบาดเจ็บจากระเบิดที่เกิดกับอวัยวะสำคัญ เช่น blast lung, blast brain, blast abdomen ต้องได้รับการดูแลเฉพาะนอกเหนือจากการดูแลผู้บาดเจ็บทั่วไป เช่น การระวังเรื่องการใช้เครื่องช่วยหายใจ การให้สารน้ำ ระวังเรื่อง arterial air embolism ฯลฯ นอกจากนั้นแล้วการระเบิดมักก่อให้เกิดผู้บาดเจ็บจำนวนมากที่ต้องมีการจัดการสถานการณ์ที่ต่างไปจากสถานการณ์ผู้บาดเจ็บจำนวนมากจากสาเหตุอื่น ผู้บาดเจ็บส่วนใหญ่ (2/3) อาการไม่รุนแรง แต่จะเดินทางเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลก่อน ส่วนผู้บาดเจ็บอาการหนัก (1/3) จะมาถึงโรงพยาบาลได้ช้ากว่า ผู้บาดเจ็บส่วนใหญ่จะเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลที่ใกล้ที่สุด ผู้บาดเจ็บประมาณครึ่งหนึ่งของทั้งหมดจะเข้ารับการรักษาภายในชั่วโมงแรกที่นับจากผู้บาดเจ็บคนแรกเดินทางมาถึงโรงพยาบาล การประมาณขีดความสามารถของโรงพยาบาลในการรับผู้บาดเจ็บอาการหนักขึ้นกับจำนวนห้องผ่าตัดที่พร้อมใช้งานในขณะนั้น ส่วนขีดความสามารถในการดูแลผู้บาดเจ็บอาการไม่รุนแรงขึ้นกับจำนวนเครื่องถ่ายภาพรังสี X 6 การประเมินขีดความสามารถของโรงพยาบาลจะช่วยในการเตรียมทรัพยากรให้เหมาะสมในการดูแลผู้บาดเจ็บ หรือตัดสินใจส่งต่อผู้บาดเจ็บไปยังสถานพยาบาลอื่นได้อย่างเหมาะสมและทันเวลา ศัลยแพทย์ควรมีความรู้และความเข้าใจในการดูแลรักษาผู้บาดเจ็บจากการระเบิดเป็นอย่างดี อีกทั้งในสถานการณ์ที่มีผู้บาดเจ็บจำนวนมากจากการระเบิดศัลยแพทย์มักจะได้รับการคาดหวังว่าจะต้องเป็นผู้นำในการบริหารจัดการสถานการณ์ จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่ศัลยแพทย์จะต้องเข้าใจหลักการจัดการผู้บาดเจ็บจำนวนมากจากการระเบิดเป็นอย่างดี เพื่อบริหารจัดการสถานการณ์และช่วยชีวิตผู้บาดเจ็บจากเหตุการณ์ระเบิดให้ได้มากที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Wightman JM, Wayne BA. Blast and Crush injuries. In: Titinnelli JE. et al, editor, Comprehensive study guide in Emergency Medicine. 6th ed. McGraw Hill Co. 2004. p. 46-50.
2. Explosion and Blast Injuries: A Primer for Clinicians From http://www.cdc.gov/masstruuma/preparedness/primer.pdf
3. Blast Lung Injury: What Clinicians Need to Know From http://www.bt.cdc.gov/masscasualties/blastlunginjury.asp page last reviewed June 14, 2004.
4. Blast Injuries: Essential Facts From http://www.bt.cdc.gov/masscasualties/blastessentials.asp page last modified September 11, 2006.
5. Mass Casualties Predictor From http://www.bt.cdc.gov/masscasulties/predictor.asp page last reviewed June 13, 2006.
6. Predicting Casualty Severity and Hospital Capacity From http://www.bt.cdc.gov/masscasualties/capacity.asp page last reviewed June 14, 2006.
7. Blast Lung Injury: An Overview for Prehospital Care Providers From http://www.bt.cdc.gov/masscasualties/blastlunginjury_prehospital.asp page last reviewed June 14, 2006.

การห้ามเลือดและการแข็งเป็นลิ่มเลือดที่ผิดปกติ
(Hemostasis and Clotting Disorder)

กิตติพันธุ์ ฤกษ์เกษม

ร่างกายของมนุษย์มีความสามารถอย่างมหัศจรรย์ในการควบคุมระบบการไหลเวียนโลหิตไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกายได้อย่างต่อเนื่อง เมื่อมีการบาดเจ็บเสียเลือด ร่างกายก็จะมีการซ่อมแซมหลอดเลือดโดยการสร้างก้อนเลือดไปอุดตำแหน่งที่รั่วอยู่เรียกว่ากระบวนการห้ามเลือด แต่กระขบวนการนี้หากมีมากเกินไปก็ก่อให้เกิดโทษได้ ในผู้ป่วยศัลยกรรม การสร้างก้อนเลือดที่มากผิดปกติ (clotting disorder) พบได้บ่อยจากหลายสาเหตุ ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหลายอย่างตามมาจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ ยกตัวอย่างเช่น myocardial infarction (MI) และ pulmonary embolism ดังนั้นศัลยแพทย์ควรให้ความสำคัญกับความรู้พื้นฐานของกลไกการห้ามเลือด (hemostasis) และการแข็งตัวของเลือดที่มากผิดปกติ อันจะเป็นพื้นฐานที่สำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป ในบทความนี้ไม่ลงรายละเอียดในด้านวิทยาศาสตร์พื้นฐานมาก แต่จะเน้นในส่วนที่เกี่ยวข้องกับด้านการดูแลผู้ป่วยศัลยกรรมเป็นหลัก

การห้ามเลือด (Hemostasis)

ระบบไหลเวียนโลหิต (cardiovascular system) มีหน้าที่หลักในการลำเลียงอาหาร ออกซิเจนและของเสีย หมุนเวียนระหว่างอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย การที่ระบบไหลเวียนโลหิตจะทำหน้าที่ดังกล่าวได้จะต้องอาศัยของเหลวที่คงสภาพและสามารถหมุนเวียนอยู่ในหลอดเลือดได้ตลอดเวลา โดยจะต้องอาศัยปัจจัยต่างๆ ดังนี้[1]

ก. ร่างกายต้องมีหลอดเลือดที่ดี ไม่รั่ว และไม่ตัน ได้แก่ การมี vascular endothelium และ natural anticoagulant ที่ปกติ

ข. เมื่อหลอดเลือดฉีกขาดก็สามารถทำให้เกิดก้อนเลือด (thrombus) ไปอุดในส่วนที่ฉีกขาดเพื่อป้องกันไม่ให้เสียเลือดมาก ซึ่งการทำเช่นนี้จะต้องมี clotting factor และเกล็ดเลือดที่ปกติ

ค. แต่การเกิดก้อนเลือดนี้ต้องไม่มากเกินไปจนทำให้เกิดการอุดตันหลอดเลือดหรือเกิดก้อนเลือดขยายวงกว้างออกไปนอกบริเวณที่หลอดเลือดได้รับการบาดเจ็บ ซึ่งกระบวนการนี้ต้องอาศัยขบวนการสลายลิ่มเลือด (fibrinolysis) ที่ปกติ

ดังที่กล่าวมานี้ hemostasis เป็นระบบการป้องกันตนเองของร่างกายประเภทหนึ่ง ซึ่งมีการทำงานอย่างละเอียดอ่อนระหว่างหลายระบบร่วมกัน หากมีส่วนใดส่วนหนึ่งทำงานมากหรือน้อยเกินกว่าปกติก็จะก่อให้เกิดปัญหาเลือดออกไม่หยุด (bleeding) หรือเกิดมีก้อนเลือดมากจนหลอดเลือดอุดตัน (clotting disorder) ได้

หลังจากที่หลอดเลือดได้รับบาดเจ็บจะมีหลายกระบวนการเกิดขึ้นตามลำดับเหตุการณ์ ดังนี้[1-5]

1. Vasocontriction

เมื่อหลอดเลือดได้รับบาดเจ็บจะมีการหดตัวของกล้ามเนื้อในหลอดเลือดทำให้เลือดไหลออกช้าลง กระบวนการนี้เป็นการทำงานผ่านทาง nerve reflex

2. Platelet Action

การที่หลอดเลือดฉีกขาดจะกระตุ้นให้มีเกล็ดเลือดมาเกาะ (platelet adhesion) และรวมตัว (platelet aggregation) จนเกิดเป็น platelet plug

2.1 Platelet Adhesion

เมื่อมีการบาดเจ็บต่อหลอดเลือด จะเผยให้เห็น collagen ที่อยู่ใต้ต่อ endothelium (subendothelial collagen) endothelial cell ที่บาดเจ็บจะปล่อย von Willebrand factor (vWF) ทำให้เกล็ดเลือดเข้าเกาะกับ subendothelial collagen และ endothelium ที่บาดเจ็บก็จะปล่อย tissue thromboplastin ไปกระตุ้น extrinsic pathway ของการ coagulation นอกจากนี้เกล็ดเลือดจะหลั่งสารออกจากตัวของเกล็ดเลือดเช่น ADP, serotonin เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้จะกระตุ้นทำให้เกล็ดเลือดมารวมกันมากขึ้น (platelet

aggregation)

2.2 Platelet Aggregation

Arachidonic acid ซึ่งเป็นส่วนประกอบใน phospholipid ของเกล็ดเลือดจะสร้างสาร 2 ชนิดคือ thromboxane A_2 (TXA_2) และ prostacyclin (PGI_2) โดยการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase

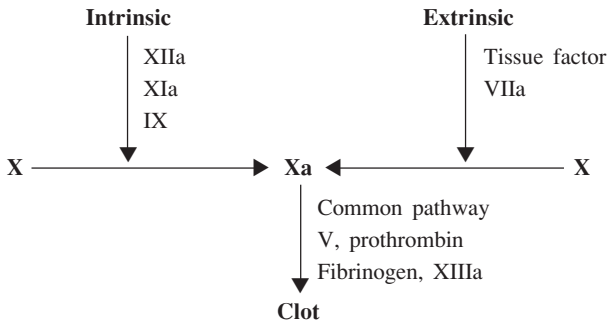
TXA_2 จะทำให้เกิด platelet aggregation มากและหลอดเลือดหดตัวมากขึ้น การรวมตัวของเกล็ดเลือดนี้ก่อให้เกิดการอุดส่วนของหลอดเลือดที่บาดเจ็บเพื่อหยุดเลือดออก แต่การอุดนี้ยังไม่แข็งแรงมากนัก เรียกว่า primary hemostatic plug (จะแข็งแรงมากเมื่อมี fibrin มาเกาะ) ส่วน prostacyclin จะทำหน้าที่ในการระงับไม่ให้ primary hemostatic plug กระจายออกไป

3. Coagulation System

กระบวนการนี้ทำงานด้วย clotting factor 12 ชนิดโดย 10 ชนิดเป็นพลาสมาโปรตีนที่ไหลเวียนในกระแสเลือด อีก 2 ชนิดเป็นแคลเซียมและ tissue factor ในการเรียกชื่อนั้นได้ใช้สัญลักษณ์เป็นเลขโรมันในการเรียกชื่อ ในภาวะปกติจะไม่เกิด coagulation ในหลอดเลือดเพราะ clotting factor จะอยู่ในรูปไม่ออกฤทธิ์ (inactive form) กระบวนการ coagulation ของเลือดเป็นการทำงานอย่างเป็นขั้นตอนและต่อเนื่องจาก platelet action โดยจากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่าสามารถแบ่งได้เป็นสองกระบวนการ คือ intrinsic pathway และ extrinsic pathway (รูปที่ 1) แล้วทั้งสองระบบมาทำงานร่วมกันเป็นระบบเดียวกันในช่วงหลังตรงบริเวณของ common pathway โดยเริ่มที่ factor X จนสุดท้ายเกิดเป็น fibrin (clot) แต่ปัจจุบันเชื่อว่ากระบวนการ coagulation ของเลือดในร่างกาย (in vivo) จริงๆ ไม่ได้แยกเป็นอิสระ 2 ระบบอย่างที่เคยคิดกัน ปัจจุบันมีหลักฐานหลายประการทำให้เชื่อว่า extrinsic pathway มีบทบาทเด่นใน coagulation system มากกว่าและ tissue factor จะมีบทบาทมากและกระตุ้นทั้งสองระบบ[3]

4. กระบวนการการละลายลิ่มเลือด (Fibrinolysis)

ในระหว่างที่มีการซ่อมแซมหลอดเลือดและสมานแผล จะมีการกำจัด fibrin โดยกระบวนการ fibrinolysis ซึ่งกระบวนการนี้มีเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดลิ่มเลือดมากเกินไปจนเกิดหลอดเลือดอุดตัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งการอุดตันนี้อาจกระจายไปอย่างกว้างขวาง



(รูปดัดแปลงจาก Macintyre IM, Smith RC, The Royal College of Surgeons of Edinburgh SELECT Program. Dundee: Dundee University Press; 2000: P 1-32.)

รูปที่ 1 กระบวนการห้ามเลือดโดย clotting factors

จนเกิดผลเสีย

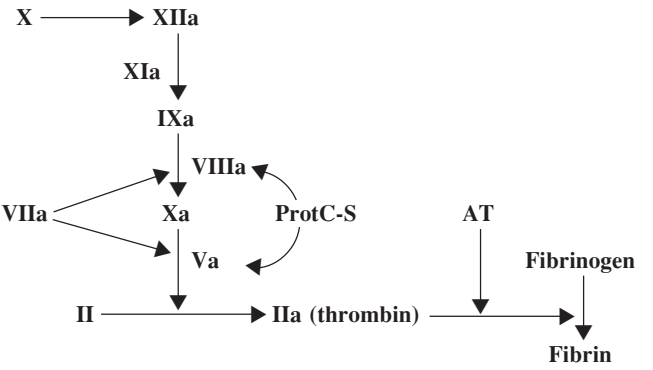
กลไกการละลายของลิ่มเลือดเกิดจากโปรเอ็นไซม์ในเลือดที่เรียกว่า plasminogen จะถูกกระตุ้นโดย tissue plasminogen activator (TPA) ในเลือดหรือจากเนื้อเยื่อให้เปลี่ยนเป็น active form กลายเป็น plasmin ซึ่งสามารถย่อย fibrin ให้แยกเป็นชิ้นส่วนที่เล็กลงซึ่งมีชื่อเรียกว่า fibrin degradation product (เช่น D-dimer, fragment X Y E) แล้วก็จะถูก reticuloendothelial system ขับออกทางปัสสาวะได้

ในขณะเดียวกันร่างกายก็สร้างภาวะสมดุลไม่ให้มีการละลายลิ่มเลือดมากเกินไปโดย endothelium จะสร้าง plasminogen activator inhibitor I (PAI-I) และ antiplasmin นอกจากนี้ร่างกายมนุษย์มีกลไกธรรมชาติป้องกันไม่ให้เกิดก้อนเลือดได้โดยง่าย โดยการมี natural anticoagulant (รูปที่ 2) เช่น antithrombin (AT) สามารถยับยั้งการทำงานของ factor IIa (เป็นหลัก) และ protein C ร่วมกับการทำงานกับ protein S จะไปหยุดยั้งการทำงานของ factor Va และ factor VIIIa เป็นต้น

การทดสอบกระบวนการการห้ามเลือด

การทดสอบขบวนการห้ามเลือดมีได้หลายอย่างเช่น[6]

- การนับจำนวนเกล็ดเลือดจำนวนปกติมี 160,000-450,000 เซลล์/mm^3



(รูปดัดแปลงจาก Zelenock GB. Mastery of vascular and endovascular surgery. Philadelphia; London : Lippincott Williams & Wilkins, 2006.)

รูปที่ 2 แผนภูมิสรุปกลไกการแข็งตัวของเลือดผ่านทาง intrinsic pathway ร่วมกับแสดงกลไกที่ natural anticoagulant ทำงาน การเกิดภาวะ hypercoagulable state สามารถเกิดจากการที่ผู้ป่วยมี natural anticoagulant น้อยกว่าปกติได้ (Prot C-S = protein C ร่วมกับ protein S, AT = antithrombin)

• Bleeding time: การทำให้มีแผลขนาดเล็กเกิดขึ้น (small puncture) แล้ววัดว่านานเท่าใดจึงจะมีเลือดหยุด ปกติคือ 1-8 นาที เป็นการประเมินการทำงานของเกล็ดเลือด

• Clotting time: การที่นำเลือดจากหลอดเลือดดำมาใส่หลอดแก้ว (test tube) แล้ววัดว่านานเท่าใดจึงเกิดก้อนเลือดในหลอดแก้ว ปกติค่าดังกล่าวจะมีค่า 5-15 นาที เป็นการตรวจการทำงานของระบบการแข็งตัวของเลือดในระบบ intrinsic และ common pathway และการทำงานของเกล็ดเลือด

• Activated partial thromboplastin time (aPTT): เป็นการตรวจการทำงานของระบบ coagulation ของเลือดในระบบ intrinsic และ common pathway การแปลผลจะทำโดยนำค่า PTT ของผู้ป่วยเทียบกับค่าควบคุม

• Prothrombin time (PT) เป็นการตรวจการทำงานของระบบ coagulation ในระบบ extrinsic และ common pathway การแปลผลจะทำโดยนำค่า PT ของผู้ป่วย

เทียบกับค่าควบคุมและมีการปรับเล็กน้อยกับค่ามาตรฐาน (international sensitivity index) และรายงานผลออกมาเป็น PT (INR-International Normalized Ratio)

• Test for fibrinolysis: ในผู้ป่วยที่มี fibrinolysis มากเกินปกติ พบมี circulating plasminogen activator ปริมาณมากซึ่งสามารถตรวจได้จาก euglobulin clot lysis time การตรวจทางอิมมูโนก็จะพบปริมาณของ fibrin degradation product ที่เพิ่มขึ้นและมีการลดลงของ circulating plasminogen

• การหาปริมาณของ clotting factor แต่ละชนิดซึ่งปัจจุบันสามารถหาทำได้ในการหาของ factor VIII, IX, XI, XII และ vWF

ภาวะการเกิดก้อนเลือดที่มากเกินไป (Clotting Disorder)

ดังที่ได้กล่าวแล้วว่ากระบวนการ hemostasis เป็นกระบวนที่สำคัญเพื่อป้องกันไม่ให้หลอดเลือดที่บาดเจ็บมีการเสียเลือดมากมาย แต่ถ้าหากว่ากระบวนการดังกล่าวมีมากเกินไป ก็ส่งผลให้หลอดเลือดมีก้อนเลือดมาอุดตัน (thrombosis) จนเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ได้ไม่พอ เกิดอาการขาดเลือดของอวัยวะที่หลอดเลือดนั้นๆ ไปเลี้ยงได้ เป็นที่น่าสนใจที่มีการใช้ pathological term ที่ค่อนข้างสับสนในความหมายของก้อนเลือด[7] กล่าวคือในบริเวณที่มีกระบวนการ hemostasis ก้อนเลือดเกิดอยู่นอกหลอดเลือดเรียกว่า clot ถ้าก้อนเลือดอยู่ในหลอดเลือดเรียกว่า thrombus แต่ถ้า thrombus เหล่านี้หลุดลอยไปอุดหลอดเลือดที่ห่างไกลจากต้นกำเนิดก้อนเลือดเรียกว่า embolus

Virchow ได้กล่าวมามากกว่า 150 ปีว่า มีปัจจัยอยู่ 3 ประการ (Virchow's triad)[8] ที่เหนี่ยวนำทำให้เกิดก้อนเลือดในหลอดเลือด (thrombosis) โดยง่าย ได้แก่ ภาวะที่มีความผิดปกติของส่วนประกอบในเลือดซึ่งทำให้เกิดก้อนเลือดได้ง่าย (hypercoagulable state) กระแสเลือดวิ่งช้าลง (stasis) และผนังหลอดเลือดได้รับการบาดเจ็บ (vessel wall injury) ปัจจุบันความเข้าใจต่อ Virchow's triad มีมากขึ้นและสามารถใช้อธิบายว่าสภาวะในระหว่างการผ่าตัดได้เอื้ออำนวยต่อการเกิด thrombosis ได้อย่างไร การที่ผู้ป่วยมี subclinical hypoxemia ในช่วงหลังผ่าตัดหรือจากผู้ป่วยสูงอายุก็ตามจะไปกระตุ้นเซลล์ endothelial ให้เร่งการเกิดก้อนเลือดหรือหัตถการบางอย่าง เช่นการผ่าตัด hip/ knee replacement, pelvic surgery ของโรคทางลำไส้ใหญ่หรือโรคทางนรีเวชก็ตาม มักจะ

ทำให้เกิด thrombosis ซึ่งอธิบายบางส่วนได้จากการที่ผู้ป่วยเหล่านี้มักสูงอายุและการผ่าตัดทำให้ผู้ป่วยไม่ค่อยขยับตัวหรือเพราะความปวดแผลก็ตามจะก่อให้เกิด stasis ยิ่งไปกว่านั้นมีการศึกษาพบว่าโรคมะเร็งสัมพันธ์กับการเกิด venous thrombosis 0.5%-5.8%[9] ดังนั้นหากเป็นการผ่าตัดมะเร็งก็จะเกิดก้อนเลือดได้ง่ายเพราะพบว่าโรคมะเร็งสามารถเป็นสาเหตุของ hypercoagulable state ในผู้ป่วยที่เกิด venous thrombosis ที่หาสาเหตุไม่ได้จะมีโอกาสถึง 3 เท่าที่จะพบมะเร็งภายใน 3 ปีเมื่อเทียบกับคนทั่วไป[9]

ความคิดของ Virchow สามารถนำมาใช้กับ arterial thrombosis[10] ได้เช่นกัน การมีภาวะต่อไปนี้ก็ทำให้เกิด arterial thrombosis ได้แก่การทำงานมากเกินไปของ platelet และ coagulation (abnormal blood constituents) มีการตีบของหลอดเลือดมาก (stenosis turbulence flow -abnormal blood flow) และการแตกของ atherosclerotic plaque (abnormal vessel wall) ดังนั้นการป้องกันและรักษา thrombosis ควรพิจารณาทั้งสามปัจจัยมากกว่าการมองปัจจัยใดปัจจัยหนึ่ง

ชนิดของการเกิด thrombosis สามารถแบ่งได้กว้างๆ เป็น 2 ลักษณะคือ

1. Arterial Thrombosis

คือการเกิดก้อนเลือดในหลอดเลือดแดงส่งผลให้มีการขาดเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ เช่น MI ภาวะนี้ส่วนมากเกิดจากการแตกของ atherosclerotic plaque ของหลอดเลือด coronary artery แล้วเกิด coronary thrombosis[11,12] นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ fibrinogen สูงก็สัมพันธ์กับการเกิด MI สูงเช่นกัน[13] และเช่นเดียวกับหลอดเลือด carotid ที่มี atherosclerotic plaque rupture จึงนำไปสู่การเกิด thrombosis แล้วทำให้เลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอหรือก้อนเลือดเหล่านี้มีการแตกตัวแล้วหลุดลอยไปในสมองซึ่งถ้าอุดที่บริเวณ middle cerebral artery ผู้ป่วยก็จะมีอาการอัมพาตของแขนขาด้านตรงกันข้าม แต่หากก้อนเลือดเหล่านี้มาอุด retinal artery จะทำให้เกิดอาการตาบอดได้ (amaurosis fugax) หากมีการเกิด thrombosis หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงขา (femoral artery) จะทำให้เกิด gangrene ของเท้าได้ หรือถ้าหากมี thrombosis แล้วก้อนเลือดเหล่านี้แตกและหลุดลอยไปอุดหลอดเลือดเล็กๆ เช่น digital artery จะก่อให้เกิดอาการขาดเลือดของนิ้ว ส่งผลให้นิ้วเท้ามีสีคล้ำเรียกอาการเหล่านั้นว่า blue toe syndrome

ในขณะนี้มีนักวิทยาศาสตร์และแพทย์ทั่วโลกพยายามแก้ไขและป้องกัน arterial thrombosis เพราะภาวะดังกล่าวเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือเป็นอัมพาต ส่งผลให้รัฐบาลแต่ละประเทศต้องใช้เงินอย่างมหาศาลในการดูแลปัญหานี้ สิ่งที่เป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวางเพื่อไม่ให้เกิดปัญหานี้คือการป้องกันไม่ให้ atherosclerotic plaque มี rupture หรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือการทำให้ atherosclerotic plaque มีความแข็งแรงมากขึ้น (stable plaque) ในปัจจุบันพบว่าการควบคุม risk factor ของการเกิด atherosclerosis เช่น โรคความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ โรคไขมันสูงในเลือด และเบาหวานให้ดีแล้วจะทำให้ภาวะนี้ดีขึ้น เช่น มีการศึกษามากมายพบว่าถ้าผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่[14] หรือลดการมีระดับไขมันสูงจากการได้ยากลุ่ม statin[15,16] จะทำให้ผู้ป่วยมีการเกิด MI และ stroke น้อยลงอย่างชัดเจนและนอกจากนั้นมีการให้ยากลุ่ม antiplatelet เช่น aspirin ซึ่งช่วยทำให้เกิด thrombosis น้อยลง กลุ่มวิจัยของผู้นิพนธ์พบว่าผู้ป่วยที่ได้กินน้ำมันปลา (omega 3 fatty acid) จะทำให้ atherosclerotic plaque มีความแข็งแรงมากขึ้น (stable plaque) ซึ่งสภาวะนี้ทำให้มีโอกาสเกิด arterial thrombosis น้อยลง[17,18]

หัวใจเองก็เป็นแหล่งของการเกิดก้อนเลือดได้บ่อย เช่น ภาวะ atrial fibrillation ทำให้มี stasis ของเลือดในหัวใจ ก่อให้เกิดก้อนเลือดในหัวใจ (thrombosis) แล้วเมื่อเกิดก้อนเลือดเหล่านี้หลุดออกมาจากหัวใจไปอุดตันในหลอดเลือด เช่นที่ขาก็ทำให้ขาเกิด gangrene ได้

2. Venous Thrombosis

การเกิดก้อนเลือดในหลอดเลือดดำซึ่งมักจะเกิดในหลอดเลือดดำที่ขามีชื่อเรียกว่า deep vein thrombosis (DVT) มักสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้ เช่น การเป็นมะเร็งในท้องและผู้ป่วยหลังผ่าตัดต้นขา (hip replacement) หรือการผ่าตัดในอุ้งเชิงกราน เป็นต้น[19] ซึ่งการผ่าตัดดังกล่าวมักจะทำให้ผู้ป่วยปวดและไม่เคลื่อนไหวหลังผ่าตัดก็ทำให้การไหลเวียนของเลือดไม่ดี (stasis) ประกอบกับหลังผ่าตัดผู้ป่วยเหล่านี้จะมี hypercoagulable state จากการขาดน้ำหลังผ่าตัดร่วมด้วยจึงก่อให้เกิดก้อนเลือดได้ง่าย (thrombosis)[2]

DVT สามารถก่อให้เกิดปัญหาได้มากมาย เช่น ถ้าก้อนเลือดนี้หลุดลอยไปตามกระแสเลือดไปอุดที่ปอดก็เกิด pulmonary embolism และสามารถทำให้เกิดการ

เน่าของขา (venous gangrene) ได้เช่นกัน ในระยะยาวก้อนเลือดในหลอดเลือดดำเหล่านี้จะเกิด recanalisation โดยกระบวนการ fibrinolysis ทำให้เกิดความผิดปกติของลิ้นในหลอดเลือดดำส่งผลให้เกิด chronic venous insufficiency ได้ในระยะยาว

Hypercoagulable state เป็นภาวะที่ทำให้เกิดก้อนเลือดได้ง่าย (thrombosis) ซึ่งเมื่อมีความผิดปกติดังกล่าวจะก่อให้เกิด venous thromboembolism (เช่น DVT, superficial thrombophebitis, mesenteric vein thrombosis, cerebral vein thrombosis) หรือ arterial thrombosis ได้บ่อย ความผิดปกตินี้สามารถเกิดได้จากทั้งความผิดปกติตั้งแต่กำเนิดหรือเกิดภายหลัง ในระบบ coagulation ก็ได้ดังมีตัวอย่างโรคและวิธีการตรวจดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 1)[2,9]

ถึงแม้ว่าภาวะ hypercoagulable state จะเป็นโรคที่มีพันธุกรรมเข้ามาเกี่ยวข้อง แต่โรคเหล่านี้จะยังไม่มีอาการแสดงจนกว่าจะมีปัจจัยอื่นเอื้ออำนวยให้เกิดอาการขึ้น (multigenetic disease) เช่นผู้ป่วยอายุ 25 ปีเป็น protein C deficiency ตามปกติไม่มีปัญหาสุขภาพใด แต่เมื่อเข้ารับการผ่าตัด appendectomy ปรากฏว่าเกิด DVT ที่ขาเป็นต้น

โดยปกติในการเตรียมผู้ป่วยผ่าตัดหรือทำหัตถการใดๆ ไม่มีความจำเป็นที่จะตรวจภาวะ hypercoagulable state นี้แบบประจำ (routine) ยกเว้นผู้ป่วยต่อไปนี้ควรได้รับการตรวจ[3]

ตารางที่ 1 การส่งตรวจพิเศษในภาวะ hypercoagulable state

โรค	การตรวจ
Antithrombin III deficieny	Antithrombin assay และ Antithrombin activity
Protein C deficiency	Protein C assay และ Protein C activity
Protein S deficiency	Free protein S Ag assay
Factor V Leiden	APC resistance assay/ factor V leiden โดย PCR เทคนิค
Antiphospholipid syndrome	Antiphospholipid /anticoagulant Ab level
Hyperhomocystinemia	Homocysteine level

- มีประวัติ thrombosis ของสมาชิกในครอบครัวหลายคน
- มีประวัติ thrombosis ตอนอายุน้อยกว่า 30 ปี
- มีประวัติ thrombosis หรือมีประวัติแท้งลูกบ่อยๆ
- เกิด venous thrombosis ในตำแหน่งที่พบได้ไม่บ่อย (หลอดเลือดดำอื่นนอกเหนือจากหลอดเลือดดำบริเวณขา) เช่น ในหลอดเลือดดำของลำไส้หรือหลอดเลือดดำของสมอง

ผู้ป่วยที่มีอาการ thrombosis และตรวจพบภาวะ hypercoagulable state ควรได้รับการรักษาโดย anticoagulant ตลอดชีวิต ในกรณีที่พบว่าเป็น hypercoagulable state โดยผู้ป่วยเองยังไม่มีอาการ thrombosis ใดๆ ก็ไม่จำเป็นต้องได้ยา anticoagulant ป้องกันการเกิด thrombosis ตลอดชีวิต แต่จะจำเป็นอย่างมากในช่วงที่จะมีความเสี่ยงสูง เช่น ช่วงได้รับการผ่าตัด[9] สิ่งที่มักจะผิดพลาดในการปฏิบัติงานในการส่งตรวจ hypercoagulable state นี้คือการเจาะเลือดเพื่อหา hypercoagulable state ต้องทำก่อนการได้ยากลุ่ม anticoaglant ใดๆ รวมถึง heparin มิฉะนั้นยา anticoagulant ที่ให้ไปจะไปลดระดับของ natural anticoagulant ได้ (รายละเอียดมีภายหลัง) โดยในความเป็นจริงระดับ protein C, protein S และ AT อาจจะไม่ต่ำเลยก็ได้

ภาวะ hypercoagulable state ที่พบได้บ่อยในทางคลินิก

อันที่จริงภาวะ hypercoagulable state นับว่าพบได้ไม่บ่อย แต่โรคที่จะกล่าวต่อไปนี้สามารถพบได้บ้างในการดูแลผู้ป่วย

1. Antithrombin deficiency

AT เป็นโปรตีนที่ยับยั้งการทำงานของ thrombin, kallikrein, factor Xa, IXa, VIIa และ XIa[6] ซึ่งเป็นโปรตีนที่ผลิตจากตับ มี half life 2.8 วัน ภาวะนี้เป็นสาเหตุ 1-2% ใน venous thrombosis ซึ่งอาจจะเกิด venous thrombosis ในตำแหน่งที่พบไม่บ่อย เช่น mesenteric หรือ cerebral thrombosis ผู้ป่วยโรคนี้ที่มีความผิดปกติเป็นแบบ homozygous มักจะเสียชีวิตตั้งแต่ในครรภ์ ยา heparin เป็นยาที่ออกฤทธิ์ผ่านทาง AT สาเหตุโรคนี้เกิดได้จากกรรมพันธุ์หรือเป็นโรคที่เกิดภายหลังจากโรคตับ โรคมะเร็ง โรคติดเชื้อ disseminated intravascular coagulation (DIC) ภาวะทุพโภชนาการหรือ

เป็นโรคไต (nephrotic syndrome) ก็ทำให้เกิดโรคนี้ได้เนื่องจากการเสียโปรตีน (AT) ในทางเดินน้ำปัสสาวะเป็นต้น[20]

การวินิจฉัยควรสงสัยในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำให้เกิดภาวะ anticoagulated ได้ (PTT ไม่ prolong) ทั้งที่ได้ heparin จำนวนมากหรือเกิดภาวะ thrombosis ทั้งที่มียา heparin อยู่ การวินิจฉัยจะทำโดยการวัดระดับ AT antigen หรือ AT activity[9]

วิธีรักษาโรคนี้คือให้ยา heparin หลังจากที่เพิ่มระดับ AT โดยการให้ fresh frozen plasma และตามด้วยการให้ oral anticoagulant ยากลุ่มอื่นที่สามารถใช้ในการรักษา เช่น direct thrombin inhibitor เช่น lepirudin เป็นต้น (กล่าวรายละเอียดภายหลัง) ในผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ควรได้รับการ prophylaxis ช่วงระหว่างการผ่าตัดและหากมีอาการของ venous thrombosis ควรจะได้ยารักษาตลอดชีวิต[9]

2. Protein C หรือ S deficiency

Protein C หรือ protein S เป็นโปรตีนที่สร้างจากตับ โดยที่ใช้วิตามินเคในการผลิต มี half life 4-6 ชั่วโมง ทั้งการขาด protein C หรือ protein S เป็นสาเหตุของ venous thrombosis 2-5%[9] โดยปกติ activated protein C (APC) จะทำหน้าที่เป็น anticoagulant โดยการไปยับยั้งฤทธิ์ของ factor Va, factor VIIIa, APC และยังไปยับยั้ง plasminogen activator inhibitor[6] จึงทำให้อัตราการเกิด fibrinolysis เพิ่มขึ้น ส่วน protein S เป็น cofactor ของ APC ดังนั้นผู้ป่วยที่ขาด protein S จะมีอาการคล้ายกับผู้ป่วยที่ขาด protein C[20]

ส่วนมากผู้ป่วยที่เป็นโรคทั้งสองจะมาพบแพทย์ด้วยอาการ venous thrombosis ในอายุที่น้อยกว่า 30 ปี สาเหตุหลักของโรคนี้มักมาจากโรคทางพันธุกรรม ถ้าเป็นโรคนี้แบบ autosomal dominant ก็มักจะเสียชีวิต ภาวะ DIC (purpura fulminans) ตั้งแต่อยู่ในครรภ์ของมารดา แต่ในผู้ป่วยที่เป็น heterogenous protein C deficiency จะพบว่ามีการลดลงของ antigenic protein C น้อยกว่า 60% ของค่าปกติ โรคเหล่านี้สามารถเป็นโรคที่เกิดภายหลังจากสาเหตุต่างๆ เช่น โรคตับ DIC และ nephrotic syndrome[9]

การวินิจฉัยโรคเหล่านี้ทำโดยการวัดระดับ protein C และ protein S ในเลือด การรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยมี venous thrombosis แล้ว คือการให้ heparin แล้ว

ตามด้วย oral anticoagulant (เช่น coumadin เป็นต้น) แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่มีประวัติ thrombosis เลย การป้องกัน (prophylaxis) เป็นสิ่งที่ควรกระทำ เช่น ในขณะที่ผู้ป่วยจะเข้ารับการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด DVT ส่วนความจำเป็นที่จะให้ยารักษาตลอดชีวิตในกลุ่มที่ไม่มีอาการนั้นยังไม่จำเป็น[9]

การป้องกันและการรักษา Clotting Disorder

1. การให้ยาที่ป้องกันการก่อตัวของลิ่มเลือด

ยาที่ป้องกันการก่อตัวของลิ่มเลือดสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ anticoagulant และantiplatelet[3,4,16]

1.1 Anticoagulant

Heparin (Unfractionated Heparin-UFH)

เป็น anionic mucopolysaccharide การออกฤทธิ์ป้องกันการก่อตัวของลิ่มเลือดผ่านโดยการจับกับ AT แล้วเปลี่ยนแปลง AT จาก slow form เป็น rapid form ในการยับยั้งการทำงานของ factor IIa และ Xa[21] ยามี half life ประมาณ 1-2 ชั่วโมง ซึ่งค่อนข้างสั้นและประกอบกับมี first pass metabolism ค่อนข้างมาก[22] ดังนั้นการให้ยานี้อย่างมีประสิทธิภาพนั้นควรได้รับทาง intravenous มากกว่าการกินและจากการศึกษาจำนวนมากยืนยันว่า continuous intravenous infusion ดีกว่าการให้ bolus intravenous route ยานี้มีขนาด mucopolysaccharide 5,000-35,000 Dalton และเนื่องจากไม่ผ่าน placenta ดังนั้นจึงปลอดภัยในการให้แก่หญิงที่ตั้งครรภ์ ยานี้เมื่อให้ไปแล้วจะมีปริมาณน้อยกว่าครึ่งที่จะไปจับกับ AT ดังนั้นยาจึงให้ผลไม่แน่นอนควรติดตามการรักษาโดยการวัด aPTT ให้มีค่ามากกว่า 1.5 เท่าเมื่อเทียบกับ control หาก aPTT ไม่ได้ถึงระดับนี้พบว่ามีโอกาสสูงที่จะเกิด thrombosis ซ้ำขึ้นมาอีก ฤทธิ์ของ UFH นี้ยังมีผลอื่นอีกเช่น ยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือด ยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการตีบซ้ำ (intimal hyperplasia) ของหลอดเลือดหลังจากการถ่างขยายหลอดเลือด (angioplasty)[19] แต่ในขณะเดียวกันก็อาจจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกมากเป็นภาวะแทรกซ้อนอีกด้วย ถึงแม้จะมีการศึกษาบ่งชี้ว่า heparin

มีผลต่อ plasminogen และ plasmin แต่ผลโดยตรงต่อ fibrinolysis นับว่ามีน้อยมาก ดังนั้นบทบาทของ heparin จึงเป็นเรื่องของการป้องกันการเกิดก้อนเลือดมากกว่าการไปทำลายหรือละลายก้อนเลือดที่มีอยู่แล้ว (endogenous fibrinolysis)[21,23]

ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดการให้ยานี้เพื่อหวังฤทธิ์เร็วควรให้ bolus ทางหลอดเลือดดำประมาณ 5,000 unit (หรือ 80 unit/kg) ตามด้วยการให้ยาอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ (continuous intravenous infusion) ซึ่งในคนไทยมักเริ่มต้นด้วยประมาณ 500 unit/hr แล้วปรับระดับยาตามค่า PTT ในอีกสามชั่วโมงต่อมา ผลข้างเคียงของ heparin เช่น เลือดออกมาก heparin induced thrombocytopenia (HIT), hypersensitivity, alopecia, osteoporosis ดังนั้นควรติดตามปริมาณของเกล็ดเลือด 3-5 วันหลังจากได้ยา

Heparin มีอีกรูปแบบหนึ่งคือ low molecular weight heparin (LMWH) เป็น heparin ที่มีขนาด mucopolysaccharide 2,000-8,000 Dalton ซึ่งเล็กลงกว่า UFH ทำมาจาก UFH โดยผ่านกระบวนการทางเคมีหรือ depolymerisation ทำให้ขนาดเล็กลง (fragmentation) เหตุผลที่ทำให้เล็กลงเพราะจะมีคุณสมบัติใหม่ที่เฉพาะแตกต่างจาก UFH คือฤทธิ์ส่วนใหญ่จะเด่นในด้านการต้าน factor Xa[22] แต่มีฤทธิ์ต่อ factor IIa (thrombin) น้อยกว่า (ซึ่ง thrombin เป็นศูนย์กลางของการ coagulation) ส่งผลให้ bleeding complication พบได้น้อยกว่า ที่รู้จักกันในปัจจุบันเช่น enoxapyrin, fraxiparin nadroparin และ tinzaparin ซึ่งจะมีฤทธิ์เหมือน UFH แต่ LMWH มี half life ที่ยาวกว่าประมาณ 4 ชั่วโมงและเมื่อให้ LMWH สามารถมี bioavailability ถึง 90% แต่ในขณะที่ UFH จะมีฤทธิ์ดังกล่าวเพียง 30%[21] เนื่องจากการที่ UFH มี nonspecific binding อย่างมากต่อ endothelium, plasma proteins, albumin, macrophage และ platelet ดังนั้นผลของการที่มี nonspecific binding น้อยและการมี half life ที่มากขึ้น LMWH จึงสามารถให้ทางใต้ผิวหนัง 1-2 ครั้งต่อวันก็เพียงพอจึงเป็นทางเลือกที่ดีในการรักษาโรค DVT แบบผู้ป่วยนอก[9] นอกจากนั้นยังสะดวกในการป้องกันการเกิด DVT ในระหว่างผ่าตัดบางอย่างเช่น hip replacement เพราะมีฤทธิ์ anticoagulant แต่ bleeding complication พบน้อยกว่า เนื่องจากการที่ predictable pharmacokinetics ดังนั้นจึงสามารถให้ยาโดยการคำนวณปริมาณยาจากน้ำหนักผู้ป่วยได้โดยที่ไม่ต้องการการติดตามผลในผู้ป่วยทั่วไป ยกเว้นผู้ป่วยบางกลุ่มที่ควรติดตามคือผู้ป่วยที่มีโรคตับ โรคไต เด็ก หญิง

ตั้งครรภ์ คนที่อ้วนหรือผอมมากๆ โดยตรวจหาค่าของ antifactor Xa activity ไม่ใช่ aPTT นอกจากนี้โอกาสเกิดผลแทรกซ้อนคือ HIT พบได้น้อยกว่าแต่ถึงอย่างไรก็ควรติดตามปริมาณของเกล็ดเลือด 3-5 วันหลังจากได้ยาเช่นเดียวกับในคนที่ได้ UFH ข้อเสียของ LMWH คือราคาแพงกว่า UFH และเนื่องจาก LMWH จะขับออกทางไต ดังนั้นถ้าผู้ป่วยที่มี severe renal insufficiency (creatinine clearance น้อยกว่า 30 ml/min) ควรได้รับการปรับขนาดยา

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาเลือดออกมากจากผลของ UFH สามารถแก้ปัญหาโดยการหยุดยาประมาณ 3 ชั่วโมงก็จะหมดฤทธิ์ยา หรือหากต้องการแก้ปัญหาเลือดออกในระยะเวลาอันสั้นทันที ก็สามารถ reverese ได้ด้วยยา protamine (antidote) เช่น ระหว่างผ่าตัดก็สามารถแก้ได้โดยการให้ protamine ในปริมาณ 1 mg ต่อ 100 U ของ heparin ที่ให้ในช่วง 3 ชั่วโมงที่ผ่านมา โดย protamine ออกฤทธิ์ยับยั้งผลของ UFH มากกว่า LMWH ดังนั้นในช่วงระหว่างการผ่าตัดศัลยแพทย์จึงยังนิยมใช้ UFH มากกว่า LMWH

HIT พบได้ 1-30% ในผู้ที่ได้รับ heparin ภาวะนี้เกิดจากการที่ ยา heparin ไปเหนี่ยวนำให้เกิด immunoglobulin G ซึ่งเป็น antibody ที่จะเกาะกับ platelet factor IV ทำให้เกิด aggregate ของเกล็ดเลือดส่งผลให้เกิด thrombosis ได้ทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ[9] ในขณะเดียวกัน platelet ก็จะถูกกำจัดเป็นจำนวนมากเพราะมีการกระตุ้นและใช้งานจำนวนมากส่งผลให้เกิดภาวะ thrombocytopenia ทั้ง UFH และ LMWH สามารถก่อให้เกิด HIT ได้ทั้งนั้นแต่ LMWH จะเกิด HIT ได้น้อยกว่า ภาวะ HIT มักจะเกิดภายใน 3-14 วันหลังจากเริ่มให้ heparin ดังนั้นควรจะตรวจนับจำนวนเกล็ดเลือดหลังจากการให้ยา heparin ด้วยทุก 3-5 วัน การเกิด HIT เป็น immunological effect ไม่ได้เป็น dose related สามารถเกิดได้แม้กระทั่งใน heparin ที่ปริมาณน้อยๆ เช่น การ flush สาย intravenous ด้วย heparin ก็เกิดได้ เป็นต้น ควรทำการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือดลดลง 50% หรือน้อยกว่า 100,000 /1 ml หรือในผู้ป่วยที่มี thrombosis ในตำแหน่งที่แปลกๆ[6] ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย heparin อยู่ การส่งตรวจพิเศษในโรคนี้คือการตรวจหา antiheparinโดยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) การรักษาคือหยุดให้ยา heparinในทุกกรณีรวมถึงการทำ heparin flush ด้วย ส่วน LMWH

ก็มี cross reactivity 92% กับ heparin antibody ที่เกิดจากการกระตุ้นของ UFH ดังนั้นไม่ควรให้ LMWH ในผู้ป่วยภาวะ HIT นี้ ยาที่ควรจะให้แทนคือยาที่คนละกลุ่มกับ heparin เช่นกลุ่ม direct thrombin inhibitor เช่น lepirudin และ argatroban เพราะยากลุ่มนี้ไม่มีปัญหา cross reactivity กับ heparin antibody[9]

ยากลุ่ม synthetic oligosaccharide เป็นอีกกลุ่มที่ใกล้เคียงกับ UFH และ LMWH โดยสังเคราะห์ออกมาเฉพาะส่วนที่ออกฤทธิ์ต่อ AT เช่นกัน (pentasaccharide) โดยออกฤทธิ์ที่ factor Xa เท่านั้น ไม่มีฤทธิ์ต่อ factor IIa เลย[22] ดังนั้นจึงมีชื่อว่า selective factor Xa inhibitor ยาในกลุ่มนี้ เช่น fondaparinux หรือ idraparinux ยานี้ใช้ในการรักษาหรือ prophylacxis DVT มี half life ถึง 17 ชั่วโมง ดังนั้นสามารถให้เพียงวันละครั้ง โดยที่ไม่จำเป็นต้องติดตามวัดติดตามผลของยาในผู้ป่วยทั่วไป แต่ถึงอย่างไรก็ตามยานี้ขับออกทางไตและไม่มี antidote ควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคไตเช่นกัน[9]

Coumadin (Warfarin)

เป็นยาที่ออกฤทธิ์สกัดกั้นการทำงานของ vitamin K (vitamin K dependent epoxide reductase) ส่งผลให้มีความผิดปกติในการผลิต factor IIa, VIIa, IXa, Xa, protein C และ protein S[23] น่าสังเกตุว่ายานี้สกัดกั้นทั้ง procoagulant และ natural anticoagulant แต่ถึงอย่างไรก็ตามฤทธิ์โดยรวมคือการเป็น anticoagulant แต่สิ่งที่ต้องระวังคือถ้าผู้ป่วยเป็นผู้ที่มี protein C deficiency และ protein S deficiency อยู่ก่อนแล้ว การได้ยา coumadin จะไปทำให้มีการขาดทั้ง protein C และ protein S อย่างมากในช่วงแรกๆ เนื่องจาก protein C และ protein S มี half life สั้นมาก ดังนั้นเมื่อได้ coumadin จะไปลดระดับโปรตีนทั้งสองก่อนส่งผลให้ช่วงแรกมีภาวะการเกิดลิ่มเลือดอย่างมากทำให้เกิดภาวะ thrombosis ได้ใน microcirculation ซึ่งมีชื่อเรียกภาวะนี้ว่า warfarin induced skin necrosis จะเกิดมี full thickness skin loss บริเวณที่มีไขมันสะสมมากๆ และมีเลือดไปเลี้ยงน้อย เช่น บริเวณ เต้านม ก้นและหน้าท้อง[9] ดังนั้นเพื่อป้องกันการเกิดภาวะนี้จึงจำเป็นต้องให้ยา anticoagulant เช่น heparin ออกฤทธิ์ให้ดีก่อนจึงจะให้ coumadin

Coumadin (warfarin) เป็นยากินและมี half life 60 ชั่วโมง การให้ยาจะเริ่ม

เห็นผลประมาณ 3 วัน ดังนั้นถ้าผู้ป่วยต้องการให้มี anticoagulant effect ทันที ก็ต้องให้ heparin ในช่วงที่รอผลของ coumadin 3-5 วัน ในทางปฏิบัติมักจะต้องให้ยา heparin คู่กันกับ coumadin ประมาณ 3-5 วันโดยดูผลของ coumadin จากค่า PT (INR) เมื่อค่า PT (INR) มีค่า 2 - 3 จึงหยุดการให้ยา heparin เป็นที่น่าสนใจว่าเป้าหมายของการได้ยานี้ในแต่ละโรคมีความแตกต่างกันดังตารางที่ 2

เนื่องจากยานี้ผ่านรกได้ดังนั้นไม่ควรให้ในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์เพราะมี teratogenic effect และสามารถเกิด intracranial bleeding ของทารกในครรภ์ได้และผลข้างเคียงสำคัญของการใช้ยานี้คือการมีเลือดออกมากซึ่งยานี้จะทำให้เลือดออกมากขึ้นในผู้ป่วยหลายกลุ่ม[20] เช่น ผู้ป่วยที่มี liver failure, malnutrition, renal impairment, thyrotoxicosis นอกจากนั้นยานี้ปกติจะเกาะกับ albumin 97% ดังนั้นถ้ามียาตัวอื่นไปขับไล่ coumadin ให้ออกมาเป็น free form มากขึ้นก็จะมีฤทธิ์เพิ่มขึ้น เช่น phenylbutazone, co-trimoxazole, amiodarone และยังมี drug interaction กับยาอื่นๆ ได้อีกมากมายที่จะทำให้ยามีฤทธิ์มากขึ้น เช่น cimetidine, metronidazole, allopurinol และ laxative ดังนั้นจึงควรติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผลข้างเคียงของการใช้ยาอื่นคือ hypersensitivity, skin rash, alopecia และ purpura

การที่มีเลือดออกมากหลังจากได้ยานี้ (INR > 4.5) สามารถแก้ไขได้โดยการหยุดยาไป 1-2 วันแล้วเริ่มให้ใหม่ในขนาดยาที่ต่ำลง แต่ถ้าเลือดออกมากต้องการรักษาด่วนเพื่อหยุดเลือดทันทีก็สามารถแก้ไขโดยการให้ fresh frozen plasma แต่การให้ vitamin K เหมือนเป็น antidote นั้นต้องระวัง เพราะการให้ vitamin K จะเกิดอาการ resis-

ตารางที่ 2 ค่า PT (INR) ที่ควรจะเป็นในแต่ละโรคในผู้ป่วยที่ได้รับยา coumadin[5]*

โรคที่เป็นสาเหตุของการให้ยา coumadin	PT (INR)
Prophylaxis DVT, high risk surgery	2.0-2.5
Mitral stenosis, atrial fibrillation	2.0-3.0
Recurrent DVT	3.0-4.5

(*ตารางดัดแปลงจาก Brennan M, Carpenter R. STEP Course: haematology and neoplasia. London : Oxford : RCSE; Blackwell Science, 2001.)

tant ต่อยาเมื่อจะให้ coumadin ใหม่อีกครั้งจึงทำให้การปรับยาทำได้ยากซึ่งจะอาจจะต้องรอเวลาถึง 3 สัปดาห์กว่าจะได้ระดับยาที่ควรจะให้ แต่ในกรณีที่ไม่ต้องการให้ยานี้อีกแล้วก็สามารถให้ vitamin K 10 mg ได้เลย[23]

ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา coumadin อยู่แต่มีความจำเป็นต้องหยุดยา เช่น ต้องได้รับการผ่าตัด หรือหัตถการ การได้ยานี้ก็สามารถทำให้เกิดปัญหาเลือดออกมากจากหัตถการได้ แต่ถ้าหยุดก็จะมีปัญหาเกิด thrombosis ได้อีก การดูแลภาวะนี้สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม[3]

1. ในกรณีที่จะทำหัตถการเล็กเช่น ทำฟันหรือถอนฟันจำนวนน้อย สามารถทำได้โดยหยุดยา 3 วันก่อนการถอนฟัน แล้วจึงเริ่มใหม่หลังการทำหัตถการนั้น

2. ในกรณีที่จำเป็นต้องได้รับ major operation และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด thrombosis ถ้าหยุดยา coumadin เช่น คนที่เคยมี thromboembolism มาก่อน (stroke, acute leg embolism) สามารถทำการเตรียมผ่าตัดโดยให้ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาลอย่างน้อย 3 วันก่อนผ่าตัด หยุด coumadin อย่างน้อย 3 วัน แล้วทำการตรวจ PT (INR) ถ้าเมื่อใดมีค่าน้อยกว่า 2.5 ก็เริ่มให้ยา heparin ทันทีให้มี PTT ประมาณ 2 เท่าของค่าควบคุม ก่อนผ่าตัดหยุด heparin 4 ชั่วโมงก่อนผ่าตัด และเริ่ม heparin อีกครั้ง 6 ชั่วโมงหลังผ่าตัด แล้วก็เริ่มให้ coumadin กินและมีช่วงที่คาบเกี่ยวกับการให้ heparin ตามที่กล่าวมา

Direct Thrombin Inhibitors

อันที่จริงมียาหลายกลุ่มที่กล่าวมามีผลต่อ thrombin ทั้ง UFH, LMWH, coumadin แต่ทุกตัวล้วนแต่ออกฤทธิ์ทางอ้อม ยากลุ่ม direct thrombin inhibitors จะออกฤทธิ์จำเพาะต่อ thrombin โดยการจับกับ thrombin ทั้งที่เป็น free หรือ bound form thrombin[24] ปัจจุบันยาในกลุ่มนี้ได้แก่ lepirudin, bivalirudin, argatroban และ ximelagatran เป็นต้น ยากลุ่มนี้เป็นยาที่ช่วยในการแก้ปัญหา HIT เป็นอย่างดี ยาที่เคยได้รับความสนใจมากในกลุ่มนี้คือ ximelagatran เป็นยากินที่ออกฤทธิ์เร็วมากและไม่จำเป็นต้องควบคุมด้วย PTT, PT หรือระดับยาแต่อย่างใด เนื่องจากออกฤทธิ์เร็ว ยานี้มีแนวโน้มว่าจะสะดวกในการใช้ได้ดีกว่า coumadin ในเรื่องที่ coumadin มี drug inter-

action มากรวมถึงอาหารด้วย และไม่จำเป็นที่จะต้องมีการตรวจ PT (INR) ในระหว่างการได้ยา เคยมีการตั้งความหวังไว้ว่ายานี้น่าจะนำมาใช้แทน heparin และ coumadin ได้เนื่องจากมีการศึกษาผลของยานี้กับ coumadin ในแง่การป้องกันการเกิด stroke ในคนที่มี atrial fibrillation ผลพบว่าไม่แตกต่างกัน[25] แต่ในระยะหลังกลับพบว่ายานี้มีผลทำลายตับจึงได้รับการยอมรับน้อยลงและคงต้องติดตามการพัฒนายากลุ่มนี้ต่อไป

1.2 Antiplatelet

ยากลุ่ม antiplatelet มีบทบาทอย่างมากในการรักษาโรคหลอดเลือด โดยเฉพาะการเกิด thrombosis ในโรคหลอดเลือดแดงจากการที่เมื่อ atherosclerotic plaque มีการแตกแล้วจะเกิดก้อนเลือดที่มีเกล็ดเลือดเป็นส่วนประกอบหลัก

Aspirin (Acetylsalicylic Acid-ASA)

เป็นยาที่ต้านการออกฤทธิ์เอนไซม์ cyclooxygenase ทำให้เกล็ดเลือดรวมตัวกัน (platelet aggregation) ได้ลำบากเพราะมี thromboxane A_2 น้อย ทำให้เกิด thrombosis ได้ยากขึ้น[22] แต่จุดอ่อนของยานี้คือไม่สามารถป้องกันการรวมตัวของเกล็ดเลือดที่ผ่านมาทางกลไกอื่นนอกจาก thromboxane A_2 เช่นผ่านทาง ADP receptor เป็นต้น จากการศึกษาใน The Antiplatelet Trialist's Collaboration ได้รายงานว่ายากลุ่มนี้สามารถลดการขาดเลือดในอวัยวะที่สำคัญเช่นการเกิด stroke หรือ MI หรือ leg gangrene ได้ 25-27%[26] ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงอุดตัน ยานี้สามารถทำให้เกิดปัญหาเลือดออกได้ 1-2% โดยเฉพาะในสมองและทางเดินอาหาร การได้ยานี้ไม่มีความจำเป็นต้องมีการเจาะเลือดเพื่อประเมินติดตามแต่อย่างใด ยากลุ่มนี้มักถูกนำมาใช้ในการป้องกันการเกิด arterial thrombosis โดยมีการใช้ขนาดยาให้เลือกใช้ได้แตกต่างกันตั้งแต่ 50-1,200 mg ต่อวัน แต่ขนาดที่ได้ผลสูงสุดในการป้องกันหลอดเลือดแดงอุดตัน (vascular event) คือระหว่าง 75-150 mg ต่อวัน[26] จึงเป็นขนาดที่แนะนำให้ในผู้ป่วยทั่วไป และผู้ป่วยที่ต้องการผ่าตัดควรหยุดยาอย่างน้อย 7 วันก่อนผ่าตัด แต่มีการผ่าตัดบางประเภทที่มีโอกาสเกิดก้อนเลือดสูงมากเช่น carotid endarterectomy ซึ่งเป็นการลอก atherosclerotic plaque ที่เป็นสาเหตุของการเกิด stroke ออกจาก carotid artery พบว่า carotid endarterectomy เสร็จแล้วเลือดจะสัมผัสกับ collagen ซึ่งเป็นส่วนที่เหลือหลัง

จากการลอก plaque ออกจึงมีโอกาสสูงที่จะเกิด thrombosis หลังจากผ่าตัดได้ ส่งผลให้เกิด stroke ตามมา ดังนั้นการผ่าตัดประเภทนี้จะไม่แนะนำให้หยุดยา antiplatelet แต่อย่างใด[27]

Thienopyridines

ยากลุ่ม thienopyridines หลังจากที่กินยาจะถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารแล้วไป metabolized ที่ตับ จากนั้นตัวยาจะไป block ที่ adenosine diphosphate receptor (ADP) ที่อยู่บนผิวของผนังเซลล์ของเกล็ดเลือด ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ticlopidine, clopidogrel จากการศึกษาของ CAPRIE ซึ่งเป็นการศึกษาระหว่างการให้ aspirin กับ clopidogrel กับผลของการป้องกันการขาดเลือดของอวัยวะต่างๆ ในผู้ป่วยที่มีประวัติ cerebrovascular disease, coronary artery disease และ peripheral artery disease ที่ขา พบว่า clopidogrel สามารถลดการเกิดอวัยวะขาดเลือดได้ดีกว่า aspirin โดยรวม 8.7%[28] โดยกลุ่มที่ได้ผลมากที่สุดคือกลุ่มที่ผู้ป่วยเป็น peripheral artery disease ที่ขา สามารถลดอุบัติการณ์ดังกล่าวเป็น 23.8%[28] แต่เนื่องจากหลักฐานด้านนี้ของ aspirin มีมากมายและหนักแน่น ทำให้ในปัจจุบันยาที่แนะนำให้ใช้ป้องกันการขาดเลือดจะเป็น aspirin แต่ในกรณีที่ aspirin ไม่ได้ผล (aspirin resistance) จะแนะนำให้ clopidrogrel เป็นยาทางเลือกต่อมา[26] นอกจากนี้ยังมีการแนะนำให้ใช้ยาร่วมกันระหว่าง clopidrogrel และ aspirin ในผู้ป่วยที่เป็น coronary artery disease ที่ได้รับการทำ percutaneous coronary angioplasty (stent) เพราะสามารถลดภาวะแทรกซ้อนได้[23]

Cilostazol

Cilostazol เป็นยาที่ได้รับความเชื่อถือในการรักษา peripheral artery disease ของขาที่มีอาการ intermittent claudication ว่าสามารถเพิ่มระยะทางเดินได้[26] cilostazol เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง phosphodiesterase III ทำให้มีการเพิ่ม intracellular cyclic AMP (cAMP)[23] นอกจากนั้นยังมีผลในด้านอื่นๆ อีกคือ antiplatelet แต่ฤทธิ์ดังกล่าวเป็นฤทธิ์ที่ไม่รุนแรง จากการศึกษาตรวจดู bleeding time เทียบกับ aspirin และ clopidrogrel พบว่ายาทั้งสองนี้เพิ่ม bleeding time อย่างมากแต่ cilostazol ไม่มีผล

มากแม้กระทั่งให้ยานี้ร่วมกับ aspirin หรือ clopidrogrel ดังนั้นเมื่อเพิ่มยานี้เข้าไปกับ antiplatelet ตัวอื่นดูเหมือนจะไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนเลือดออกมากขึ้น[29,30]

นอกจากนี้ยังมียา antiplatelet อื่นๆ อีกเช่น prostacyclin analogue (ilioprost, betaprost), dipyridamole (persantin), dextran, Anti GPIIa/IIIb inhibitor เป็นต้น

เป็นที่น่าสนใจว่าการป้องกันการเกิด thrombosis ในหลอดเลือดแดงมักใช้ antiplatelet จะให้ผลดี แต่ในทาง venous thrombosis และ atrial fibrillation มักใช้ anticoagulant ทั้งนี้เป็นเพราะการเกิด thrombosis ในทั้งสองกลุ่มนี้มีลักษณะแตกต่างกัน ตามที่ทราบดีว่า thrombus ประกอบด้วย platelet และ fibrin deposit สามารถจำแนก thrombus ได้เป็น 2 ประเภทคือ[31]

1. White thrombus คือก้อนเลือดที่มีส่วนประกอบของเกล็ดเลือดเด่นซึ่งมักเกิดใน arterial thrombosis ดังนั้นการได้ antiplatelet จึงได้ผลดีในการป้องกันการเกิด MI หรือ stroke

2. Red thrombus คือก้อนเลือดที่มีส่วนประกอบของ fibrin deposit เด่นร่วมกับ erythrocyte ซึ่งมักเกิดใน venous thrombosis และ thrombosis ในโรค atrial fibrillation ดังนั้นโรคดังกล่าวจึงควรได้รับ anticoagulant

2. การรักษา Thrombosis

การรักษาภาวะ thrombosis มีจุดมุ่งหมายคือพยายามเปิดหลอดเลือดที่มีก้อนเลือดอุดตันอยู่ให้เลือดไหลเวียนได้สะดวก สามารถทำได้ทั้งการผ่าตัดเช่น thrombectomy, embolectomy เป็นต้น ส่วนยาที่ใช้รักษาคือยาละลายลิ่มเลือด (thrombolytic therapy) ซึ่งถูกใช้บ่อยในผู้ป่วยที่มี acute MI (coronary thrombosis) หรือ acute limb ischaemia (femoral thrombosis)[23]

Thrombolytic therapy คือการให้ยากลุ่ม thrombolytic agent เช่น streptokinase หรือ recombinant TPA เป็นต้น ยานี้จะช่วยให้มีการละลายของลิ่มเลือดโดยผ่านทางการกระตุ้นกระบวนการ fibrinolysis หรือเป็นสารที่คล้ายกับสาร tissue plasminogen activator (TPA)[23] ยกตัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น streptokinase ผลิตมาจาก Group C β haemolytic streptococci ช่วยการเปลี่ยนจาก plasminogen เป็น plasmin ส่วน synthetic TPA ผลิตมาจาก recombinant technology (recombinant TPA-

rTPA) สารเหล่านี้มีความสามารถในการละลายลิ่มเลือดโดยการยับยั้ง plasminogen activator inhibitor-1 แต่ข้อเสียของสารเหล่านี้คือการขาดความจำเพาะเจาะจงต่อบริเวณที่มีหลอดเลือดอุดตัน[32] ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้ยานี้แบบ systemic เช่นการให้ intravenous rTPA ในผู้ป่วย MI เพื่อละลาย coronary thrombosis จะมีอาการเลือดออกในที่ต่างๆ ที่มีแผลอยู่โดยที่ไม่มีอาการโดยเฉพาะที่อันตรายคือในสมองและทางเดินอาหาร แต่ถ้าใช้เสริมกับการผ่าตัดผลข้างเคียงนี้จะลดลง เพราะสามารถให้ยาตรงกับที่มี thrombus มาก เช่นผู้ป่วยที่มี femoral embolism แล้วมี thrombus ค้างในหลอดเลือดเล็กๆ หลังผ่าตัดนำก้อนเลือดออก (embolectomy) แล้ว ศัลยแพทย์สามารถให้ thrombolytic agent โดยตรงจากการใส่ catheter วางตรงก้อนเลือดผ่านหลอดเลือด femoral artery ได้ ดังนั้นปริมาณยาก็จะใช้น้อยกว่าการให้ยาแบบ systemic มาก ผลข้างเคียงของ thrombolytic agent อื่นๆ ที่สามารถพบได้ เช่น อาการแพ้ hypersensitivity ต่อ streptokinase ได้แก่ flush, breathlessness, rash, urticaria, hypotension[23]

สรุป

ร่างกายของมนุษย์ได้มีกระบวนการที่จะทำให้เลือดหยุดไหลออกจากร่างกายซึ่งเรียกว่า hemostasis กลไกดังกล่าวเป็นการทำงานอย่างละเอียดอ่อนระหว่างหลายๆ ปัจจัย ทั้งส่งเสริมให้มีการเกิดก้อนเลือดกับการป้องกันไม่ให้เกิดก้อนเลือดมากเกินไป การเสียสมดุลของระบบนี้อาจทำให้เกิดก้อนเลือด (thrombosis) ขนาดใหญ่ขึ้นในหลอดเลือดนำมาสู่การขาดเลือดของอวัยวะต่างๆ การรักษาและป้องกันการเกิด thrombosis ต้องคิดถึงการแก้ปัญหาทั้ง 3 ด้าน คือในส่วนประกอบของเลือด ผนังหลอดเลือดและกระแสเลือด (Virchow's triad)

เอกสารอ้างอิง

1. Murray RK, Mayes PA, Granner DK. Harper's biochemistry. Stamford, Conn. : Appleton & Lange; 1996.
2. Watson HG, Ludlam CA. Critical care, module 14 : surgical thrombosis and haemostasis. Edinburgh : Royal College of Surgeons of Edinburgh; 2000.

3. Royal College of Surgeons of Edinburgh., Watson HG, Ludlam CA. The RCSE surgical, education, linking, effective study, clinical practice [and] training (SELECT) programme. : Module 14 - Surgical thrombosis and haemostasis. Edinburgh : RCSE; 2000.
4. Raftery AT, Raftery AT. Applied basic science for basic surgical training. Edinburgh : Churchill Livingstone; 2000.
5. Royal College of Surgeons of England., Brennan M, Carpenter R. STEP Course [2000]. : haematology and neoplasia. London : Oxford : RCSE; Blackwell Science; 2001.
6. Wintrobe MM, Greer JP, Ovid Technologies I. Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
7. Gardner DL, Tweedle DEF. Pathology for surgeons in training. London : Arnold; 1996.
8. Caplan LR. Introduction. The vessel wall and its endothelial lining, blood flow, and its coagulability. Rev Neurol Dis 2008; 5 Suppl 1:S1-S3.
9. Zelenock GB. Mastery of vascular and endovascular surgery. Philadelphia; London : Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
10. Lip GY. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension. Hypertension 2000; 36:975-77.
11. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. Circulation 1996; 93:1354-63.
12. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. Circulation 1996; 94:2013-20.
13. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000; 342:836-43.
14. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. Circulation 1997; 96:3243-47.
15. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333:1301-07.
16. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 1996; 335:1001-09.
17. Rerkasem K, Shearman CP, Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Williams J, et al. The potential of dietary supplementations in patients with carotid artery disease. Br J Surg 2002; 89:634.
18. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361:477-85.

19. Rutherford RB. Vascular surgery. Philadelphia : Saunders; 2005.
20. Colman RW. Hemostasis and thrombosis : basic principles and clinical practice. Philadelphia; London : Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
21. Frishman WH, Sonnenblick EH. Cardiovascular pharmacotherapeutics. New York : McGraw-Hill, Health Professions Division; 1997.
22. Blann AD, Landray MJ, Lip GY. ABC of antithrombotic therapy: An overview of antithrombotic therapy. BMJ 2002; 325:762-65.
23. Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the heart. Philadelphia : WB Saunders; 2005.
24. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. New York : McGraw-Hill; 2006.
25. Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2006; 118:321-33.
26. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. J Am Coll Cardiol 2006; 47:1239-312.
27. Szeder V, Torbey MT. Prevention and treatment of perioperative stroke. Neurologist 2008; 14:30-36.
28. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348:1329-39.
29. Wilhite DB, Comerota AJ, Schmieder FA, Throm RC, Gaughan JP, Rao AK. Managing PAD with multiple platelet inhibitors: the effect of combination therapy on bleeding time. J Vasc Surg 2003; 38:710-13.
30. Comerota AJ. Effect on platelet function of cilostazol, clopidogrel, and aspirin, each alone or in combination. Atheroscler Suppl 2005; 6:13-19.
31. Tan KT, Lip GY. Red vs white thrombi: treating the right clot is crucial. Arch Intern Med 2003; 163:2534-35.
32. Housmans PR, Nuttall GA, Society of Cardiovascular Anesthesiologists. Advances in cardiovascular pharmacology. [Philadelphia, Pa.] : Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

Transfusion

กฤติยา กฤตยากีรณ

การให้เลือดผู้ป่วยเริ่มมีทำกันตั้งแต่สมัย ค.ศ. 1667 โดยแพทย์ได้นำเลือดแกะมาให้เด็กชายวัย 15 ปี ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้คือผู้ป่วยเด็กมีอาการดีขึ้นจึงได้มีการให้เลือดจากสัตว์สู่คนอีก แต่ผู้ป่วยรายต่อๆ มาเสียชีวิต จึงมีการห้ามให้เลือดตั้งแต่นั้นเป็นต้นมา จนในปี ค.ศ. 1900 Landsteiner ได้นำเลือดกลุ่ม A, B, O มาใช้ และในปี ค.ศ. 1939 มีการค้นพบ Rh group ทำให้การให้เลือดเริ่มแพร่หลายอีกครั้ง

การให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดเป็นการช่วยชีวิตผู้ป่วยอย่างหนึ่ง แต่เหมือนกับการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีอื่นๆ ที่อาจมีผลแทรกซ้อนได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว มีโอกาสติดเชื้อ HIV, hepatitis, syphilis, malaria และอื่นๆ

หลักในการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด[1,2]

1. การให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดเป็นเพียงส่วนหนึ่งในการรักษาผู้ป่วย
2. พยายามให้มีการเสียเลือดให้น้อยที่สุดเพื่อลดความต้องการของเลือดและส่วนประกอบของเลือด
3. ผู้ป่วยที่เสียเลือดอย่างเฉียบพลันควรได้รับการให้สารน้ำทดแทนที่เหมาะสมในระหว่างที่รอการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด (effective resuscitation)
4. ระวัง transfusion-transmissible infections
5. ให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดเมื่อมี benefit มากกว่า risk

Typing and Cross-Matching

Major cross-match เป็นการนำเม็ดเลือดแดงของผู้บริจาค ทำปฏิกิริยากับน้ำเหลืองผู้ป่วย เพื่อดู A, B, O compatibility ซึ่งน้ำเหลืองผู้ป่วยที่นำมาใช้ตรวจไม่ควรเก็บนานเกิน 72 ชั่วโมง ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องได้รับ dextran ร่วมด้วยควรนำเลือดไปทำ cross-match ก่อนให้ Dextran เพราะอาจไปกวนการ cross-match ได้

ในภาวะปกติจะไม่นำเลือด Rh-positive ไปให้ผู้ป่วย Rh-negative แต่ถ้ามีความจำเป็นจริงๆ ก็อาจให้ได้ และพิจารณาให้ Anti-Rh antiserum (RhoGAM) เลือด O Rh-negative สามารถให้ผู้ป่วยอุบัติเหตุได้อย่างปลอดภัยแต่ไม่ควรเกิน 4 Unit เนื่องจากอาจเกิด hemolysis

Banked Whole blood

ในประเทศไทยมี 2 ขนาด คือ 350, 450 ml มีระดับฮีโมโกลบินประมาณ 12 g/dl และระดับฮีมาโตคริทประมาณ 36% Whole blood จะขาดเกล็ดเลือดที่ทำงานได้ (Functional platelet), Factor V และ Factor VIII

การเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของเม็ดเลือดแดงเมื่อเก็บไว้นานๆ

- intracellular ADP ลดลง
- 2,3 Diphosphoglycerate ลดลงทำให้ oxygen dissociation curve shift to the left
- ความสามารถในการนำ oxygen ลดลง
- pH ลดลง
- lactic acid เพิ่มความเข้มข้นขึ้น
- potassium ออกมานอกเม็ดเลือดแดง
- ความเข้มข้นของ ammonia เพิ่มขึ้น

ข้อบ่งชี้

- การทดแทนเม็ดเลือดแดงในภาวะ hypovolemia ที่เกิดจากการเสียเลือดเฉียบพลัน
- การเปลี่ยนถ่ายเลือด (exchange transfusion)

Fresh Whole Blood[3]

เป็นเลือดที่เก็บไม่เกิน 24 ชั่วโมง ปัจจุบันใช้ในสนามรบที่ไม่ค่อยมี Blood Bank ทหารแต่ละคนจะทราบหมู่เลือดของตนเองเมื่อมีผู้บาดเจ็บต้องได้รับเลือด ทหารที่มีหมู่เลือดตรงกันจะมาบริจาคและให้ผู้ป่วยทันที ทำให้ไม่มีปัญหาเรื่องการเก็บเลือดและ hypothermia แต่อาจมีการติดเชื้อทางเลือดได้

Red Cell

1. Packed Red Cell (PRC)

Packed red cell 1 unit มีปริมาณ 150-330 ml มีระดับฮีโมโกลบินประมาณ 20 g/dl และระดับฮีมาโตคริทประมาณ 55-75%

ข้อบ่งชี้

- ผู้ป่วยที่มีอาการโลหิตจางทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง (Acute หรือ Chronic symptomatic anemia)

2. Leukocyte-Reduced Red Blood Cell Concentrates

- *Leukocyte poor packed red blood cell (LPRC)* คือ ส่วนประกอบของเลือดที่ได้ปั่นแยกเม็ดเลือดขาวออกไป LPRC จากสภากาชาดไทยมีปริมาณเม็ดเลือดขาวที่เหลือในถุงน้อยกว่า 1.2 x 109 cells/bag ระดับฮีมาโตคริทประมาณ 50-70% LPRC 1 unit มีปริมาณ 200-350 ml

- *Leukodepleted packed red blood cell (LDPRC)* คือ ส่วนประกอบของเลือดที่ได้กรองแยกเม็ดเลือดขาวออกไปโดยใช้ Leukocyte depleting filter ปริมาณเม็ดเลือดขาวที่เหลือในถุงน้อยกว่า 5 x 106 cells/bag ระดับฮีมาโตคริทและปริมาณจะเปลี่ยนแปลงตามส่วนประกอบของเลือดที่นำมากรอง ราคา 1,980 บาทต่อ bag แบ่งได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่

Prestorage filter

คือ ส่วนประกอบของเลือดที่กรองเม็ดเลือดขาวออกหลังจากที่ได้รับบริจาคไม่เกิน 24 ชั่วโมง (สภากาชาดไทยทำการกรองแยกเม็ดเลือดขาวที่ 4 ชั่วโมง) เป็นส่วนประกอบของเลือดที่ได้ผลดีที่สุดในการลด febrile nonhemolytic transfusion reactions

เนื่องจากเหลือเม็ดเลือดขาว cytokine และสารอื่นๆ ที่หลั่งจากเม็ดเลือดขาวมีปริมาณน้อย แต่การกรองแยกเม็ดเลือดขาวออกทันทีหลังจากได้รับบริจาค ส่วนประกอบของเลือดนั้นอาจทำให้เชื้อแบคทีเรียที่ปนเปื้อนจากกระบวนการเจาะเลือดจากผู้บริจาคยังคงอยู่และสามารถเจริญเติบโตได้ เพราะฉะนั้นจึงควรทิ้งระยะเวลาสักพักก่อนกรองแยกเม็ดเลือดขาว เพื่อให้เม็ดเลือดขาวเก็บกินเชื้อแบคทีเรียก่อนทำการกรองแยกเม็ดเลือดขาว

Poststorage filter

คือ ส่วนประกอบของเลือดที่กรองแยกเม็ดเลือดขาวออกหลังจากได้รับบริจาคเกิน 24 ชั่วโมง สามารถกรองแยกเม็ดเลือดขาวได้ทั้งที่ธนาคารเลือดหรือที่ข้างเตียงผู้ป่วย (bedside filter) อาจจะไม่สามารถลดการเกิด febrile nonhemolytic transfusion reactions ได้ดีเท่ากับ prestorage filter เนื่องจากสามารถกรองออกได้เพียงเม็ดเลือดขาว แต่ในส่วนประกอบของเลือดยังคงมี cytokine และสารอื่นๆ ที่หลั่งจากเม็ดเลือดขาว

ส่วนประกอบของเลือดอื่นที่มีเม็ดเลือดขาวปนเปื้อนสามารถนำมากรองแยกเม็ดเลือดขาวออกได้โดยใช้ leukocyte depleting filter เช่นกัน

ข้อบ่งชี้

- เพื่อลดอัตราการเกิด febrile nonhemolytic transfusion reaction (LPRC หรือ LDPRC)
- เพื่อลดอัตราการเกิด human leukocyte antigen alloimmunization (LDPRC)
- เพื่อลดอัตราการติดเชื้อ cytomegalovirus (LDPRC)

วิธีให้และข้อควรระวังในการใช้ red cell

- Packed red cell, leukocyte poor packed red blood cell และ leukodepleted packed red blood cell 1 unit สามารถเพิ่มระดับฮีมาโตคริทได้ประมาณ 3% และเพิ่มระดับฮีโมโกลบินได้ประมาณ 1 g/dl
- ควรเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 2-6°C

Platelet

1. **Platelet concentrates (PC)** คือ เกล็ดเลือดที่เตรียมจากการปั่นแยก

Whole blood โดย Platelet concentrates 1 unit มีปริมาณ 50-60 ml มีจำนวนเกล็ดเลือดมากกว่า 5.5 x 10^{10} ตัว

2. Pooled-leukocyte poor platelet concentrate (LPPC) คือ เกล็ดเลือดที่เตรียมจากการรวม platelet concentrates 4-6 donor units โดยวิธี close system ปริมาณ เกล็ดเลือดที่ได้จะมีประมาณเทียบเท่ากับ 4-6 units ของ platelet concentrates มีปริมาณ 300-350 ml

3. Single donor platelet concentrate (SDP) คือ เกล็ดเลือดที่เตรียมโดยเทคนิค apheresis จากผู้บริจาค 1 ราย SDP 1 unit มีปริมาณ 200-400 ml มีจำนวนเกล็ดเลือด 3-5 x 10^{11} ตัว

ข้อบ่งชี้

- รักษาภาวะเลือดออก เนื่องจากเกล็ดเลือดต่ำหรือเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ (platelet function defects)
- ป้องกันภาวะเลือดออก เนื่องจากเกล็ดเลือดต่ำ

วิธีให้และข้อควรระวังในการใช้ platelet

- 1 unit of platelet concentrates/ 10 kg body weight จะสามารถเพิ่มเกล็ดเลือดได้ประมาณ 20-40 x 10^9/L
- ในบางภาวะอาจจำเป็นต้องเพิ่มปริมาณเกล็ดเลือดที่ให้ เช่น disseminated intravascular coagulation, septicemia, splenomegaly
- ควรใช้ special platelet infusion set หรือในกรณีที่ไม่มีให้เปลี่ยน infusion set ใหม่ก่อนให้เกล็ดเลือด
- ควรเก็บรักษาที่อุณหภูมิ 20-24°C ห้ามแช่เย็น

ระดับเกล็ดเลือด (threshold) ที่ควรได้รับเกล็ดเลือดเพื่อป้องกันการมีเลือดออกในภาวะต่างๆ ดังตารางที่ 1[4]

การไม่ตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือด (Platelet Refractoriness)

การไม่ตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือดเป็นปัญหาสำคัญมากในผู้ป่วยที่ต้องได้รับเลือดและเกล็ดเลือดเป็นระยะเวลานาน เนื่องจากภาวะนี้ส่งผลกระทบต่อการรักษาผู้ป่วย

ตารางที่ 1 Threshold for platelet transfusion

Chronic thrombocytopenia (AA, MDS)	5,000 /mm^3
Acute leukemia	10,000 / mm^3
Post Chemotherapy	10,000 / mm^3
Bone marrow transplantation	10,000-20,000 / mm^3
Acute leukemia with high fever	20,000 / mm^3
Invasive procedure, minor surgery	50,000 / mm^3
Lumbar puncture	80,000 / mm^3
Major Surgery	100,000 / mm^3

ทำให้อัตรา Morbidity และ Mortality เพิ่มขึ้น จึงถือเป็นภาวะที่ต้องให้ความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วย การวินิจฉัยการไม่ตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือด สามารถคำนวณโดยใช้สูตร Corrected Count Increment (CCI)

$$CCI = \frac{\text{Body Surface Area } (m^2) \times \text{Platelet Count Increment}}{\text{No. of Platelets Transfused}} \times 1011$$

โดยการวินิจฉัยการไม่ตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือด ต้องวัดปริมาณเกล็ดเลือดที่ 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับเกล็ดเลือด แล้วนำมาคำนวณตามสูตร CCI โดยกำหนดให้ค่า CCI น้อยกว่า 5,000 /mm^3 ติดต่อกัน 2 ครั้งของการได้รับเกล็ดเลือดสาเหตุของการไม่ตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือด

1. Platelet Alloimmunization คือ ภาวะที่ผู้ป่วยมี Antibodies ต่อ Antigen บนผิวของเกล็ดเลือดผู้บริจาคที่ไม่ตรงกับ Antigen ของผู้ป่วย ที่สำคัญแบ่งเป็น 3 ชนิด ได้แก่

- ABO antigen
- Human Leukocyte Antigen บนผิวเกล็ดเลือดมี HLA class I (มีเฉพาะ HLA-A และ HLA-B antigens) ซึ่ง anti HLA-A และ anti HLA-B ถือเป็นสาเหตุสำคัญที่สุดของการเกิดการไม่ตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือด

- Human platelet antigen เกิดจากความแตกต่างของ Platelet glycoprotein IIb/IIIa หรือ platelet glycoprotein Ib ระหว่างผู้ป่วยและผู้บริจาค โดยการเรียกชื่อ antibodies ในระบบนี้จะใช้ HPA system โดยจะตั้งชื่อให้ allele ที่พบบ่อยในชาวตะวันตกเป็น a และอีก allele ที่พบน้อยกว่าเป็น b เช่น HPA-la จะพบบนเกล็ดเลือดของประชากรตะวันตก 98% เป็นต้น

2. Platelet Autoimmunization

คือ ภาวะที่ผู้ป่วยมี antibodies ต่อ antigen ของเกล็ดเลือดของตนเองและผู้บริจาคทุกคน มักพบเป็น antibodies ต่อ high frequency antigens

3. สาเหตุที่ไม่ใช่ภูมิต้านทาน (non immune causes of platelet refractoriness)

ได้แก่ ภาวะไข้ ติดเชื้อ ม้ามโต ยาบางชนิดเช่น amphotericin B, Vancomycin, Massive bleeding หรือ Disseminated Intravascular coagulation

การป้องกันของการไม่ตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือด

- Leukodepleted blood product

- การกรองเม็ดเลือดขาวออกสามารถช่วยลดการเกิดภาวะการไม่ตอบสนองต่อเกล็ดเลือดได้ โดยการใช้เลือดและส่วนประกอบของเลือดที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 10^6 ตัวในแต่ละ unit ของการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดพบว่าสามารถลดการเกิด Platelet Alloimmunization ได้ 30-50%

- การฉายรังสี UVB (ไม่ใช่รังสีแกมม่า) พบว่าสามารถลดอัตราการเกิด platelet alloimmunization ได้ใกล้เคียงกับการใช้ leukodepleted blood product

- การใช้ Single donor platelet เพื่อช่วยให้การเกิด anti-HLA ช้าลง แต่ไม่สามารถป้องกันได้ 100%

การรักษาของการไม่ตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือด

- พิจารณาให้ HLA-matched platelets ในกรณีที่มี anti-HLA โดยการให้ HLA-matched platelets ต้องฉายรังสีแกมม่าแก่ HLA-matched platelets เพื่อป้องกันภาวะ

transfusion-associated graft-versus-host disease

- พิจารณาให้ cross-matched platelet ในกรณีที่ไม่สามารถหา HLA-matched platelets ได้

- พิจารณาให้ยา Intravenous Immunoglobulin, Corticosteroid, Immunosuppressive หรือ Therapeutic Plasmapheresis เพื่อลดปริมาณ Antibodies (แต่ไม่มี Randomized controlled trial ยืนยัน)

- พิจารณาให้เกล็ดเลือดในปริมาณที่มากขึ้นหรือถี่ขึ้นในกรณีที่เกิดจากสาเหตุที่ไม่ใช่ภูมิต้านทาน

Plasma

1. Fresh Frozen Plasma

คือ Plasma ที่เตรียมจากการปั่นแยก whole blood และแช่แข็งที่อุณหภูมิต่ำกว่า -25°C ภายใน 6 ชั่วโมงหลังการบริจาค ถือเป็นส่วนประกอบของเลือดที่มี coagulation factor ครบและเป็นส่วนประกอบของเลือดชนิดเดียวที่มี factor V อยู่ FFP 1 unit มีปริมาณ 150-300 ml

ข้อบ่งชี้

- ทดแทนการขาด multiple coagulation factor เช่น ผู้ป่วย liver disease, massive blood transfusion และ disseminated intravascular coagulation

- Thrombotic thrombocytopenic purpura

2. Cryoremoved Plasma (CRP)

คือ Plasma ที่เหลือจากการปั่นแยก cryoprecipitate ออกจาก FFP แล้วนำมาแช่แข็งที่อุณหภูมิ -20°C อีกครั้ง โดยจะมีปริมาณ Factor VIII, Factor XIII และ Fibrinogen ลดลง Cryoremoved plasma 1 unit มีปริมาณ 150-300 ml

ข้อบ่งชี้

- ทดแทนการขาด multiple coagulation factor (ยกเว้น Factor VIII, Factor XIII และ Fibrinogen)

- Thrombotic thrombocytopenic purpura

วิธีให้และข้อควรระวังในการใช้ Plasma

- Initial dose 15 ml/kg
- หลังจากละลาย (Thaw) ควรใช้ให้หมดภายใน 6 ชั่วโมง เนื่องจาก Labile coagulation factors (Factor V, VIII) จะลดลง
- หลังจากละลาย (Thaw) ต้องเก็บรักษาในอุณหภูมิ 2-6°C

Cryoprecipitate

เตรียมจาก FFP โดยนำ FFP มาละลายและปั่นแยกตะกอน cryoprecipitate ที่อุณหภูมิ 4°C แล้วนำตะกอน cryoprecipitate มาแช่แข็งกลับที่อุณหภูมิน้อยกว่า -25°C cryoprecipitate 1 unit มีปริมาณ 10-20 ml มี Factor VIII, XIII, fibrinogen และ von willebrand factor

ข้อบ่งชี้

- รักษา Inherited coagulopathies

  Von Willebrand Factor (Von Willebrand's disease)

  Factor VIII deficiency (Hemophilia A)

  Factor XIII deficiency
- รักษา acquired coagulopathies เช่น disseminated intravascular coagulation with bleeding

วิธีใช้และข้อควรระวัง

- หลังจากละลาย (Thaw) ควรใช้ให้หมดภายใน 6 ชั่วโมง เนื่องจาก labile coagulation factors จะลดลง
- ไม่จำเป็นต้องใช้เป็น ABO-compatible product

Concentrated and recombinant DNA technology เช่น recombinant factor VIIa (NovoSeven)[5], recombinant factor VIII (Bioclate), factor IX recombinant (BeneFIX), 20% human albumin ใน 1 ml จะมี albumin 200 mg เป็นต้น

ข้อบ่งชี้ในการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด

ข้อบ่งชี้โดยทั่วไป

Improvement in oxygen carrying capacity การนำ Oxygen ไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกายเป็นหน้าที่หลักของเม็ดเลือดแดง ในการณี chronic anemia ควรจะแก้ไขที่สาเหตุแทนการให้เลือดเนื่องจากร่างกายมีการปรับตัวมาระยะหนึ่งเช่นเดียวกับหญิงตั้งครรภจะมีภาวะ physiologic anemia ที่ไม่จำเป็นต้องแก้ไข ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทางศัลยกรรมจะพบผู้ป่วย acute anemia ซึ่งบางครั้งจำเป็นที่จะต้องให้เลือดเพื่อแก้ไขภาวะ anemia นั้นๆ

Volume replacement เป็นข้อบ่งชี้ในการให้เลือดที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยศัลยกรรม เป็นการประเมินที่ยากว่าผู้ป่วยเสียเลือดและต้องการเลือดปริมาณเท่าใดในผู้ป่วยที่กำลังผ่าตัดอยู่ โดยเฉพาะค่าปกติต่างๆ ที่ต้องการมีค่าแตกต่างกันออกไปในแต่ละกรณี เช่น ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่แข็งแรงเสียเลือดในเวลาอันรวดเร็ว 1,000 ml จะมีค่า Hct ลด 3% ในชั่วโมงแรก 5% ใน 24 ชั่วโมงต่อมา และ 8% ที่ 72 ชั่วโมง หลักโดยทั่วไปในการให้สารทดแทนเลือดแพทย์จะประเมิน estimate blood loss และให้สารทดแทนดังตารางที่ 2

Replacement of clotting factors ให้ในผู้ป่วยที่ขาดปัจจัยต่างๆ ตามที่จำเป็น

ข้อบ่งชี้ที่จำเพาะ

Massive Transfusion หมายถึงการให้เลือดมากกว่า 2,500 ml ในครั้งเดียว หรือ มากกว่า 5,000 ml ใน 24 ชั่วโมง ปัญหาต่างๆ ที่ตามมาในผู้ป่วย massive transfusion มี

ตารางที่ 2 Recommendation for fluid resuscitate

<20%	ของ Total Blood Volume	ทดแทนโดย	Crystalloid solution
50%	ของ Total Blood Volume	ทดแทนโดย	Crystalloid solution plus PRC
>50%	ของ Total Blood Volume	ทดแทนโดย	Crystalloid solution plus PRC plus plasma

โดย Crystalloid ที่ให้จะมีค่าเป็นสามเท่าของปริมาณเลือดที่ประเมิน

Volume over load

DIC

Dilution thrombocytopenia

Impaired plt function

Depletion of coagulation factor V, VIII, XI

Hypothermia

วิธีการให้เลือด

Routine administration ในระยะแรกให้เลือดทางหลอดเลือดดำในอัตรา 5 ml/min เมื่อสังเกตไม่พบปฏิกิริยาที่ผิดปกติจึงให้ในอัตราที่เร็วขึ้นและปัจจัยที่จะจำกัดความเร็วในการให้คือขนาดของเข็มที่ใช้และความยาวของสาย ระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดดังตารางที่ 3

ปฏิกิริยาจากการรับเลือดและส่วนประกอบเลือด (Transfusion Reactions)

Transfusion reactions สามารถเกิดได้ในผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือด ที่สำคัญมีดังนี้

1. ปฏิกิริยาจากการรับเลือดและส่วนประกอบเลือดชนิดเฉียบพลัน (Acute complications of transfusion) คือปฏิกิริยาจากการรับเลือดและส่วนประกอบของเลือด

ตารางที่ 3 ระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้เลือด

	Start infusion	Complete infusion
Whole blood or red cells	Within 30 minutes of removing pack from refrigerator	Within 4 hours (or less in high ambient temperature)
Platelet concentrates	Immediately	Within 20 minutes
Fresh frozen plasma and cryoprecipitate	As soon as possible	Within 20 minutes

ที่เกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง แบ่งเป็น 3 ชนิดดังนี้

1.1 ปฏิกิริยาจากการรับเลือดและส่วนประกอบเลือดชนิดเฉียบพลันแบบไม่รุนแรง (mild reactions)

สาเหตุ

- ภาวะ hypersensitivity ระดับไม่รุนแรง

อาการและอาการแสดง

ผื่นลมพิษหรือผื่นแดงคันเกิดภายในเวลาสั้นๆ ภายในเวลาเป็นนาทีจากการได้รับเลือดและส่วนประกอบเลือด เนื่องจากโปรตีนใน plasma ของผู้บริจาค ทำให้เกิด hypersensitivity และมีการหลั่ง histamine

การรักษา

- ให้เลือดและส่วนประกอบเลือดช้าลง
- ให้ยา antihistamine (chlorpheniramine 0.1 ml/kg ทางกล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำ)
- ถ้าอาการไม่ดีขึ้นควรหยุดให้เลือดและส่วนประกอบเลือด แล้วให้ยา corticosteroids ทางหลอดเลือดดำ

การป้องกัน

ถ้าผู้ป่วยมีประวัติการเกิดปฏิกิริยาจากการรับเลือดและส่วนประกอบเลือดชนิดเฉียบพลันแบบไม่รุนแรงควรให้ยา antihistamine ก่อนให้เลือดและส่วนประกอบเลือดทุกครั้ง

1.2 ปฏิกิริยาจากการรับเลือดและส่วนประกอบเลือดชนิดเฉียบพลันแบบรุนแรงปานกลาง (moderately severe reactions)

สาเหตุ

- ภาวะ hypersensitivity ระดับปานกลางถึงรุนแรง
- ภาวะ febrile non-hemolytic reaction เกิดจาก antibodies ต่อเม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด หรือโปรตีนใน plasma เกิดในผู้ป่วยที่เคยได้รับเลือดหรือเคยตั้งครรภ์มาก่อน
- การปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียในระยะเริ่มต้น

อาการและอาการแสดง

ไข้ หนาวสั่น หน้าแดง (flushing) ผื่นลมพิษคัน (urticaria) เหนื่อย (mild dyspnea) ใจสั่น (palpitation, tachycardia) และปวดศีรษะ อาการเหล่านี้เกิดจาก antibodies ใน plasma ของผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยากับเม็ดเลือดขาวของผู้บริจาค

การรักษา

- หยุดให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด
- ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (normal saline)
- กินยา paracetamol และให้ยา antihistamine, corticosteroid ทางหลอดเลือดดำ
- บันทึกปริมาณปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อเฝ้าระวังอาการแสดงของ hemolysis
- ส่งเลือดและส่วนประกอบของเลือด infusion set และเจาะเลือดผู้ป่วยหลังเกิดปฏิกิริยาจากการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดมาให้ธนาคารเลือด

การป้องกัน

ในผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะ febrile non-hemolytic reaction ควรให้กินยา paracetamol ก่อนให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด 1 ชั่วโมง และให้ซ้ำอีกครั้งที่ 3 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด การให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดในอัตราที่ช้าลงที่มีส่วนช่วยลดภาวะ febrile non-hemolytic reaction

1.3 ปฏิกิริยาจากการรับเลือดและส่วนประกอบเลือดชนิดเฉียบพลันแบบรุนแรง (life-threatening reactions)

สาเหตุ

- ภาวะ Acute intravascular hemolysis
- การปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียและ septic shock
- ภาวะ Anaphylactic reaction
- ภาวะ Transfusion-associated lung injury
- ภาวะน้ำเกิน (fluid overload)

Acute intravascular hemolysis

เป็นปฏิกิริยาที่เกิดจาก type II hypersensitivity โดยผู้ป่วยมี antibodies ต่อ red blood cell ในเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่ได้รับ ซึ่งปฏิกิริยาที่รุนแรงมักเกิดจากให้เลือดผิดหมู่โดยเฉพาะหมู่ ABO และ Rh

อาการและอาการแสดง

- ในผู้ป่วยรู้สึกตัว (conscious patient)

ไข้ หนาวสั่น ปวดร้อนผิวหนังบริเวณที่ได้รับเลือด ปัสสาวะสีชาและออกน้อย (hemoglobinuria, oliguria) ใจสั่น (tachycardia) hypotension และ disseminated intravascular coagulation อาการจะเกิดขึ้นภายในเวลาสั้นๆ (ภายในเวลาเป็นนาที) หรือหลังจากได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดน้อยกว่า 10 ml

- ในผู้ป่วยไม่รู้สึกตัว (unconscious patient)

มีอาการแสดงบางอย่างที่สามารถสังเกตได้ เช่น hypotension ปัสสาวะสีชาและออกน้อย (hemoglobinuria, oliguria) ภาวะเลือดออกจาก Disseminated intravascular coagulation

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- ส่งเลือดผู้ป่วยเพื่อตรวจ CBC, Coagulation screen, Direct antiglobulin test, BUN, Creatinine, Electrolytes, Hemoculture (เพื่อวินิจฉัยแยกโรค Bacteria contamination)

- ส่งเลือดและส่วนประกอบของเลือด Infusion set และเจาะเลือดผู้ป่วยหลังเกิดปฏิกิริยาจากการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดมาให้ธนาคารเลือด

การรักษา

- หยุดให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดและแจ้งให้เจ้าหน้าที่ธนาคารเลือดทราบเพื่อตรวจสอบปฏิกิริยาดังกล่าว

- ให้ออกซิเจน

- ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ (normal saline)

- ให้ยาขับปัสสาวะ

- ถ้าเกิดภาวะ disseminated intravascular coagulation ควรให้ส่วน

ประกอบของเลือดเพื่อแก้ไขภาวะนี้

การป้องกัน

- ตรวจสอบชื่อ-นามสกุล เลขที่ผู้ป่วยบนตัวอย่างเลือดและส่งใบขอเลือดกับตัวผู้ป่วยอย่างถูกต้องก่อนส่งมาที่ธนาคารเลือด
- ตรวจสอบชื่อ-นามสกุล เลขที่ผู้ป่วยบนถุงเลือดและส่วนประกอบของเลือดว่าตรงกับผู้ป่วยก่อนให้ทุกครั้ง

Bacterial contamination and Septic shock

การปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียสามารถเกิดได้ในทุกขั้นตอนของการรับบริจาค การตรวจหมู่เลือด และการให้เลือด เพราะฉะนั้นจึงควรระมัดระวังในทุกขั้นตอน ซึ่งเชื้อที่พบมากคือ Pseudomonas species (สามารถเจริญเติบโตได้ที่อุณหภูมิ 2-6°C) และ Staphylococci (สามารถเจริญเติบโตได้ที่อุณหภูมิ 20-24°C)

อาการและอาการแสดง

ไข้สูง หนาวสั่นและอาจมี hypotension ซึ่งอาจเกิดทันทีหรือเกิดภายในระยะเวลาเป็นชั่วโมงหลังให้เลือดและส่วนประกอบของเลือด

การรักษา

- ให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำ
- รักษาประคับประคองตามอาการ (supportive care)

Anaphylactic reactions

ปัจจัยเสี่ยงคือการให้ FFP ในปริมาณมากและเร็วโดยเฉพาะการทำ plasma exchange เกิดเนื่องจาก cytokine ใน plasma สาเหตุที่พบน้อยแต่สามารถก่อให้เกิด anaphylactic reactions ที่รุนแรงคือ IgA deficiency ซึ่งเกิดจากผู้ป่วยที่ขาด IgA แต่กำเนิดทำให้มีปฏิกิริยาต่อ IgA ในส่วนประกอบของเลือด

อาการและอาการแสดง

ภาวะ Cardiovascular collapse (hypotension), respiratory distress (wheezing, bronchospasm, laryngeal edema), urticaria โดยไม่มีไข้

การรักษา

- ให้ยา adrenaline 1 :1,000 ขนาด 0.01 mg/kg ฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อ

Transfusion-Associated Lung Injury (TRALI)[6]

เกณฑ์การวินิจฉัย transfusion-associated lung injury

- Acute lung injury

1. เกิด Bilateral infiltrates บน Chest X-rays ภายในระยะเวลา 6 ชั่วโมง (ส่วนมากจะเกิดภายในระยะเวลา 1-2 ชั่วโมง) โดยไม่พบหลักฐานของ Left atrial hypertension (เช่น Circulatory overload)

2. Hypoxemia

Ratio of $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ หรือ $SpO_2 \leq 90\%$ on room air หรืออาการของ Hypoxemia อื่นๆ

- ไม่พบ acute lung injury ก่อนได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือด
- ไม่พบ risk factor อื่นของ acute lung injury

กลไกการเกิดโรค

1. *Immune (antibody)-mediated transfusion-associated lung injury*

พบ 65-90% ของผู้ป่วย กลไกของโรคเกิดจากภาวะที่ผู้บริจาคเลือดมี leukocyte antibodies ต่อ neutrophils ของผู้ป่วย เมื่อได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดเข้าไปในร่างกายของผู้ป่วยแล้ว antibodies จากผู้บริจาคจะไปจับกับ neutrophils ของผู้ป่วย ทำให้ Neutrophils ถูกกระตุ้นที่บริเวณเนื้อเยื่อปอดและหลั่งสาร Bioactive products ออกมาทำให้มีการทำลายเนื้อเยื่อปอด ซึ่งมักเกิดกับผู้บริจาคเลือดผู้หญิงที่มีบุตรแล้ว

2. *Non-immune Mechanism*

พบ 15% ของผู้ป่วย หรือเรียกว่า a two hit model โดยมี Cytokines ที่หลั่งจาก Endothelium ในปอด ทำให้ Neutrophils ยึดติดอยู่กับ Endothelium ซึ่งเหตุการณ์แรกนี้ถูกกระตุ้นได้โดยการติดเชื้อ การผ่าตัด อุบัติเหตุ และ Massive transfusion ส่วนเหตุการณ์ 2 ที่มากระตุ้นคือ การได้รับเลือดที่มี Lipid priming molecules, Cytokines, CD40 ligand หรือ Endotoxin เข้าไปทำให้ Neutrophils หลั่ง Oxidases และ Proteases มาทำลาย Endothelium ที่ปอด

การรักษา

ให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ เนื่องจากไม่มีการรักษาที่จำเพาะ ผู้ป่วยจะดีขึ้นภายใน 96 ชั่วโมง แต่มีโอกาสเสียชีวิต 5-10%

2. ปฏิกิริยาจากการรับเลือดและส่วนประกอบเลือดชนิดช้า (Delayed Complications of Transfusion)

สาเหตุ

- การติดเชื้อจากการได้รับเลือด (Transfusion-transmitted infectious)
- ภาวะ Delayed hemolytic reaction
- ภาวะ Post-transfusion purpura
- ภาวะ Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD)
- ภาวะเหล็กเกิน (Iron overload)

การติดเชื้อจากการได้รับเลือด (Transfusion-Transmitted Infectious)

การได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือด มีโอกาสเสี่ยงที่จะได้รับเชื้อต่างๆ (Infectious agents) เช่น human immunodeficiency virau (HIV), hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), human T-cell lymphotropic virus (HTLV), malaria, cytomegalovirus, epstein-Barr virus, Human parvovirus B19, Toxoplasmasis, Treponema pallidum, Trypanosoma cruzi, Brucellosis ปัจจุบันได้พัฒนาเทคนิคการตรวจเชื้อไวรัสซึ่งสามารถลดระยะเวลาการตรวจพบเชื้อไวรัสซึ่งอยู่ในระยะฟักตัว (window period) คือ Nucleic-acid amplification testing (NAT)

Nucleic-acid amplification testing (NAT) ใช้หลักการ polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งเป็นการตรวจตัวเชื้อไวรัสโดยตรง เนื่องจากสามารถลดระยะเวลาการตรวจพบเชื้อไวรัสซึ่งอยู่ในระยะฟักตัว จึงทำให้ลดโอกาสการติดเชื้อจากการได้รับเลือด ปัจจุบันสามารถใช้ NAT ในการตรวจ HIV, HCV, HBV โดยสามารถลดระยะเวลาการตรวจพบเชื้อไวรัสซึ่งอยู่ในระยะฟักตัวในโรค HIV[15] จาก 16 วันเหลือ 9 วันใน 16 unit minipool-NAT (MP-NAT) และ 9.5 วันใน 24 unit MP-NAT สำหรับ HCV[15] จาก 70-80 วันเหลือ 7.4 วันใน 16 unit MP-NAT และ 8 วันใน 24 unit MP-NAT ส่วน HBV16

จาก 56 วันเหลือ 40-50 วันใน MP-NAT และ 15-34 วัน

Delayed Hemolytic Reaction

เกิดในผู้ป่วยที่เคยได้รับตัวกระตุ้นให้สร้าง antibodies จาก antigen บนผิวเม็ดเลือดในระหว่างตั้งครรภ์หรือเคยได้รับเลือดและส่วนประกอบเลือด เมื่อระยะเวลาผ่านได้ระดับ antibodies ลดระดับลงจึงไม่สามารถตรวจพบได้ หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการกระตุ้นอีกครั้งโดยการได้รับเลือดที่มี antigen บนผิวเม็ดเลือดที่ตรงกับ antibodies ในร่างกาย จะก่อให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ Antibodies ในร่างกายอย่างรวดเร็ว (Secondary immune response)

อาการและอาการแสดง

ไข้ ซีด เหลือง (ส่วนมากเป็น extravascular hemolysis) บางครั้งอาจมีภาวะ hemoglobinuria

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม

- ส่งเลือดผู้ป่วยเพื่อตรวจ CBC, coagulation screen, antiglobulin test, BUN, creatinine, electrolytes
- ตรวจเช็คหมู่เลือดผู้ป่วยซ้ำ
- การรักษา
- ไม่มีการรักษาที่จำเพาะควรรักษาประคับประคองตามอาการ
- ถ้ามีภาวะ hypotension หรือภาวะไตวาย ให้รักษาเหมือนภาวะ acute intravascular hemolysis

การป้องกัน

ควรตรวจ antibodies ต่อเม็ดเลือดแดงใน plasma ของผู้ป่วยด้วยความรอบคอบ

Post-Transfusion Purpura

เป็นภาวะที่พบได้น้อยโดยจะพบเกล็ดเลือดต่ำ (ปริมาณเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100 x 10^9/L)ร่วมกับภาวะเลือดออกหลังจากได้รับส่วนประกอบของเม็ดเลือดแดงหรือเกล็ดเลือด

ประมาณ 5-10 วัน สาเหตุเนื่องจากผู้ป่วยมี alloantibodies ต่อ antigens บนผิวเกล็ดเลือดที่ได้รับ พบบ่อยในผู้ป่วยที่มี human platelet-specific antigen 1b (HPA-1b) แบบ homozygous ซึ่งเคยถูกกระตุ้นด้วยการตั้งครรภ์หรือการได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่มี HPA-1a จึงมีการสร้าง alloantibodies ต่อ HPA-1a เมื่อได้รับเกล็ดเลือดที่มี HPA-1a จึงเกิดการทำลายของทั้งเกล็ดเลือดที่ได้รับและเกล็ดเลือดของตัวผู้ป่วยด้วย ทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำอย่างรุนแรง โดยยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคที่แน่ชัด ส่วนมากเกล็ดเลือดจะขึ้นเองภายใน 2-4 สัปดาห์ (Self-limited disease) ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกอย่างรุนแรงประมาณ 10-20%

การรักษา

- ให้ immunoglobulin (IVIG) ทางหลอดเลือดดำปริมาณ 1 g/kg นาน 2 วัน
- ถ้าไม่ตอบสนองให้ทำ plasmapheresis
- ในกรณีที่เกิดภาวะเลือดออกให้เกล็ดเลือดชนิด Antigen-negative platelet

การป้องกัน

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติ post-transfusion purpura การให้เกล็ดเลือดครั้งต่อไปต้องให้เกล็ดเลือดชนิด Antigen-negative platelet

Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease (TA-GVHD)

เกิดขึ้นเมื่อ viable T-lymphocytes ในเลือดและส่วนประกอบของเลือดที่ได้รับเข้าไป (engraft) เพิ่มจำนวน (proliferate) และต่อต้านเนื้อเยื่อของผู้ป่วย (host tissues)

กลไกการเกิดโรค

- มีความแตกต่างใน human leukocyte antigen (HLA) ของผู้ป่วยและผู้บริจาคเลือด
- ในส่วนประกอบของเลือดที่ได้รับมี viable T-lymphocytes
- ผู้ป่วยขาด viable T-lymphocytes ที่ทำงานได้ตามปกติ จึงไม่สามารถทำลาย viable T-lymphocytes ของผู้บริจาคเลือดได้

ซึ่งเมื่อมีครบทั้ง 3 ปัจจัยที่กล่าวมาแล้วจะพบว่า viable T-lymphocytes ใน

เลือดและส่วนประกอบของเลือดที่ได้รับ สามารถเข้าไปในตัวผู้ป่วยและเจริญเติบโตต่อต้านเนื้อเยื่อของผู้ป่วยได้

อีกกลไกหนึ่งที่สำคัญคือ one-way HLA match เป็นภาวะที่ผู้บริจาคมี HLA เหมือนกันทั้ง 2 ข้าง (HLA homozygous donor) และ HLA ของผู้บริจาคตรงกันกับ HLA ของผู้ป่วย (shares one HLA haplotype) ทำให้ viable T-lymphocytes ของผู้บริจาคสามารถตรวจพบความไม่เข้ากันในอีก haplotype ใน HLA ของผู้ป่วยส่งผลให้ viable T-lymphocytes ของผู้บริจาคต่อต้านเนื้อเยื่อของผู้ป่วย โดยที่ระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยไม่สามารถกำจัด viable T-lymphocytes ของผู้บริจาคได้ มีโอกาสพบได้สูงในผู้บริจาคที่เป็นญาติพี่น้อง

อาการและอาการแสดง

ไข้ คลื่นไส้อาเจียน ท้องเสีย ผื่น การทำงานของตับผิดปกติ และภาวะ pancytopenia มักเกิดขึ้นในระยะเวลา 7-10 วันหลังได้รับเลือดและส่วนประกอบของเลือด

การรักษา

ให้การรักษาแบบประคับประคองตามอาการ เนื่องจากไม่มีการรักษาที่จำเพาะ ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตประมาณ 90%

การป้องกัน

ให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดที่ผ่านการฉายรังสีแกมมาแก่ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงดังข้อบ่งชี้ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น

สรุป

ความรู้ความเข้าใจในการเลือกใช้เลือดและส่วนประกอบของเลือดอย่างถูกต้องเหมาะสม ระมัดระวังภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จะเป็นการช่วยชีวิตผู้ป่วยได้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. พรรณดี วัฒนบุญยงเจริญ, พลภัทร โรจน์นครินทร์. Basic transfusion medicine. Collective Review; 2551.

2. World Health Organization Blood Transfusion Safety. Clinical Use Blood 2008; 1-221.
3. Spinella PC. Warm fresh whole blood transfusion for severe hemorrhage: U.S. military and potential civilian applications. Crit Care Med 2008; 36(7 Suppl):S340-5.
4. Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. Transf Med Rev 2004; 18:153-67.
5. Hsia CC, Chin-Yee IH, McAlister VC. Use of recombinant activated factor VII in patients without hemophilia: a meta-analysis of randomized control trials. Ann Surg 2008; 248:61-8.
6. Triulzi DJ. Transfusion-related acute lung injury: an update. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology 2006:497-501.

Molecular Biology Techniques

พรชัย โอเจริญรัตน์

บทนำ

อณูชีววิทยาเป็นการศึกษาเกี่ยวกับโครงสร้างและการทำงานของสิ่งมีชีวิตในระดับหน่วยพันธุกรรม และโมเลกุล เป็นสาขาที่คาบเกี่ยวกันระหว่างพันธุศาสตร์และชีวเคมี เป้าหมายหลักของอณูชีววิทยา ได้แก่ การวิเคราะห์ลักษณะโครงสร้างระดับโมเลกุลและการเข้าใจกลไกการทำงานของเซลล์ อวัยวะ และสิ่งมีชีวิตในสภาวะปรกติและในสภาวะที่เกิดพยาธิสภาพ อณูชีววิทยามุ่งเน้นศึกษาปฏิสัมพันธ์ระหว่างระบบต่างๆ ภายในเซลล์ ซึ่งรวมถึงปฏิสัมพันธ์ระหว่างการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ (DNA) อาร์เอ็นเอ (RNA) และโปรตีน และศึกษาว่ากระบวนการเหล่านี้ถูกควบคุมอย่างไร ความก้าวหน้าใหม่ๆ ที่เกิดขึ้นในระยะเวลา ที่ผ่านมาทั้งความรู้ความเข้าใจถึงกลไกทางเมตาบอลิซึม การแสดงออกของยีน การส่งสัญญาณภายในเซลล์ และการเจริญเติบโตของอวัยวะต่างๆ การนำเอาเทคโนโลยีทางด้าน recombinant DNA และปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส (polymerase chain reaction หรือ PCR) ตลอดจนความสำเร็จของโครงการจีโนมมนุษย์ (Human Genome Project) ต่างก่อให้เกิดผลดีสำหรับมวลมนุษยชาติ ทั้งในแง่ความรู้ความเข้าใจที่เพิ่มมากขึ้นตลอดจนการนำเอาการเปลี่ยนแปลงที่จำเป็นมาประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาโรค

ในปัจจุบัน ความก้าวหน้าอย่างรวดเร็วในทางอณูชีววิทยาและอณูพันธุศาสตร์ได้ปฏิวัติความรู้ความเข้าใจของโรคและพยาธิสภาพต่างๆ ซึ่งมีผลอย่างมากต่อการดูแลผู้ป่วยทางศัลยกรรม ศัลยแพทย์คงต้องตระหนักว่าความก้าวหน้าหลายๆ อย่างทางศัลยกรรมเป็นผลมาจากความรู้ที่ได้จากการศึกษาทางด้านอณูชีวโมเลกุล ในอนาคตอันใกล้เทคนิคทางอณูชีววิทยาจะถูกนำมาใช้เพิ่มมากขึ้นในโรคทางศัลยกรรมและนำไปสู่แนวทางใหม่ๆ ในการเลือกวิธีการผ่าตัดต่างๆ ข้อมูลทางพันธุศาสตร์ เช่น ยีน BRCA และ RET

ได้ถูกนำมาใช้ในการตัดสินใจผ่าตัดเพื่อการป้องกันมะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ และมะเร็งต่อมไทรอยด์ วิธีการตัดต่อทางพันธุศาสตร์กำลังได้รับการศึกษาเพื่อนำไปสู่การรักษาระดับยีน เพื่อเป็นการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัดก้อนมะเร็งออก ดังนั้น การเรียนรู้เกี่ยวกับหลักการพื้นฐานทางด้านอณูชีววิทยา อณูพันธุศาสตร์ และชีวเคมีจึงเป็นสิ่งสำคัญสำหรับศัลยแพทย์ทุกคน บทความต่อไปนี้เป็นการทบทวนความรู้พื้นฐานทั่วไปของอณูชีววิทยาและให้ความรู้เกี่ยวกับเทคโนโลยีที่มีการนำมาใช้บ่อยๆ ทั้งในการวิจัยและในการนำมาใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยทางศัลยกรรม

แนวคิดพื้นฐานของอณูชีววิทยา

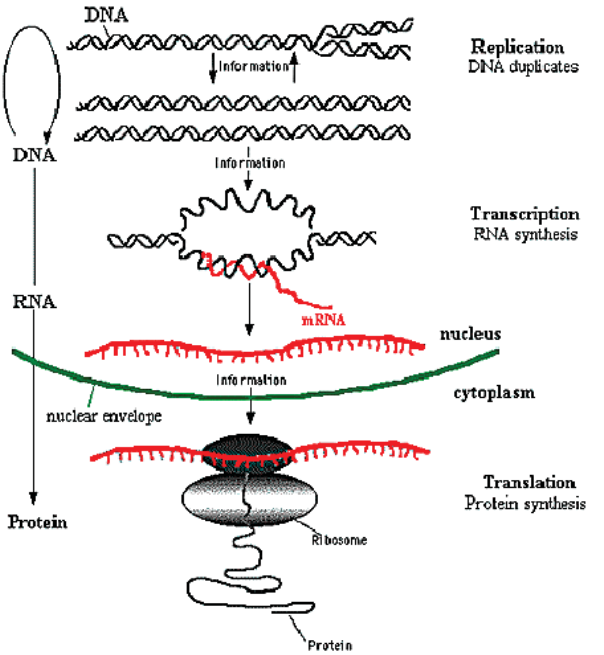
การเริ่มต้นยุคใหม่ของอณูชีววิทยาเกิดขึ้นเมื่อมีการค้นพบโครงสร้างที่เป็นคู่เกลียวของดีเอ็นเอ โดย เจมส์ วัตสัน และ ฟรานซิส คริก ในปี ค.ศ. 1953[1] ลักษณะโครงสร้างของดีเอ็นเอที่เป็นคู่เบสจับกันนี้เป็นพื้นฐานในการสร้างคู่เหมือนของดีเอ็นเอขึ้นมา การสังเคราะห์ดีเอ็นเอ (DNA replication) เป็นการแสดงให้เห็นถึงกลไกในการส่งผ่านข้อมูลทางพันธุกรรมสู่รุ่นลูกหลานถัดไป

ภายในเซลล์ดีเอ็นเอประกอบขึ้นเป็นโครโมโซม ลักษณะที่สำคัญอย่างหนึ่งของดีเอ็นเอ คือความสามารถในการส่งต่อข้อมูลที่สำคัญสำหรับการทำหน้าที่ต่างๆ ของเซลล์โดยอาศัยหลักการของคู่เบสที่จับกัน (รูปที่ 1) ดีเอ็นเอทำหน้าที่เป็นพิมพ์เขียวสำหรับกระบวนการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอ (RNA transcription) อันประกอบด้วย messenger RNA (mRNA หรือ อาร์เอ็นเอที่ทำหน้าที่สร้างโปรตีน), ribosomal RNA (rRNA) และ transfer RNA (tRNA) โดย mRNA นำเอาข้อมูลจากดีเอ็นเอไปสู่กระบวนการสร้างโปรตีน (translation) โดยความช่วยเหลือของ rRNA และ tRNA ขั้นตอนของกระบวนการเหล่านี้มีการควบคุมอย่างละเอียดเพื่อให้การแสดงออกของยีนเกิดขึ้นในเซลล์ที่ตำแหน่งหรืออวัยวะที่จำเพาะและในช่วงเวลาที่เหมาะสม

หลักการพื้นฐานของชีวโมเลกุลและชีววิทยาของเซลล์

ดีเอ็นเอ และพันธุกรรม

ดีเอ็นเอ เป็นชื่อย่อของสารพันธุกรรมที่มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า กรดดีออกซีไรโบ-



รูปที่ 1 กระบวนการถ่ายทอดข้อมูลทางพันธุกรรมจากดีเอ็นเอไปสู่โปรตีน

นิวคลีอิก (deoxyribonucleic acid) ซึ่งเป็นกรดนิวคลีอิก (กรดที่พบในใจกลางของเซลล์ทุกชนิด) ที่พบในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตทุกชนิด ได้แก่ คน สัตว์ พืช เชื้อรา แบคทีเรีย ไวรัส เป็นต้น ดีเอ็นเอบรรจุข้อมูลทางพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตชนิดนั้นไว้ ซึ่งมีลักษณะที่ผสมผสานมาจากสิ่งมีชีวิตรุ่นก่อน (พ่อและแม่) และสามารถถ่ายทอดไปยังสิ่งมีชีวิตรุ่นถัดไป (ลูกหลาน)

ผู้ค้นพบดีเอ็นเอ คือ ฟรีดริช มีเชอร์ ในปี พ.ศ. 2412 (ค.ศ. 1869) แต่ไม่ทราบว่ามีโครงสร้างอย่างไร จนในปี พ.ศ. 2496 (ค.ศ. 1953) เจมส์ ดี. วัตสัน และฟรานซิส คริก เป็นผู้ไขความลับโครงสร้างของดีเอ็นเอ และนั่นนับเป็นจุดเริ่มต้นของยุคเทคโนโลยีทางดีเอ็นเอ

แหล่งเก็บและถ่ายทอดข้อมูลทางพันธุกรรมในสิ่งมีชีวิตแทบทุกชนิดคือ ดีเอ็นเอ ซึ่งเป็นโพลีเมอร์ของนิวคลีโอไทด์ (nucleotides) หรือกรดนิวคลีอิกประเภทหนึ่ง ยกเว้น

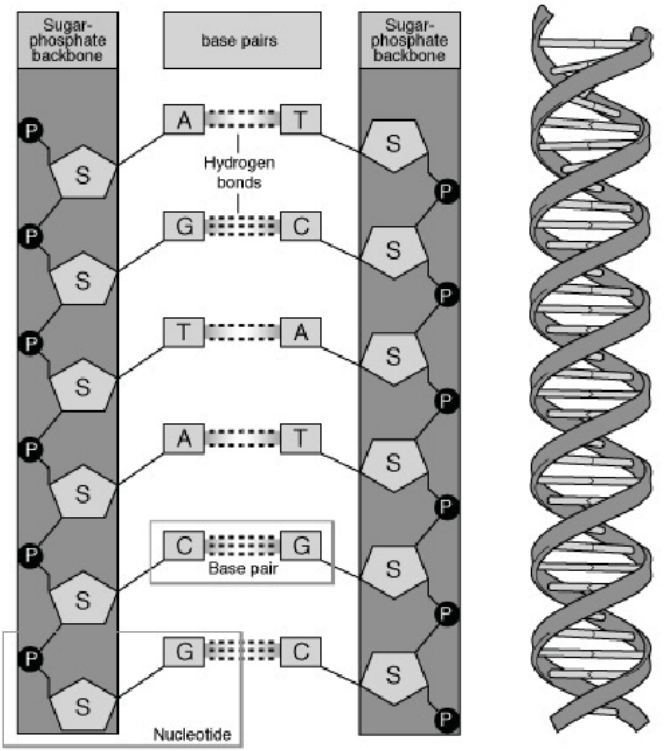
RNA virus หรือสารชีวโมเลกุลบางชนิด เช่น viroid ซึ่งมีคุณสมบัติบางประการใกล้เคียงกับสิ่งมีชีวิตแต่ไม่มีดีเอ็นเอ กรดนิวคลีอิกมี 2 ชนิดคือ กรดดีออกซิไรโบนิวคลีอิกซึ่งเป็นโพลีเมอร์ของ deoxyribonucleotides และกรดไรโบนิวคลีอิก (ribonucleic acid, RNA) ซึ่งเป็นโพลีเมอร์ของ ribonucleotides โดยนิวคลีโอไทด์ทุกชนิดมีองค์ประกอบหลักคือ

1. น้ำตาลเพนโตส (pentose) มี 2 ชนิดคือ น้ำตาลไรโบส (ribose) ซึ่งพบเป็นส่วนประกอบของอาร์เอ็นเอและน้ำตาลดีออกซิไรโบส (deoxyribose) ซึ่งพบเป็นส่วนประกอบของ ดีเอ็นเอ

2. เบสไนโตรเจน (nitrogenous base) เป็นสารประกอบอะโรเมติกที่มีไนโตรเจนเป็นส่วนประกอบมี 2 ชนิดคือเบสเพียวรีน (purine) และเบสไพริมิดีน (pyrimidine) โดยเบสเพียวรีนที่พบทั้งใน ดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ คืออะดินีน (adenine, A) และกัวนีน (guanine, G) ส่วนเบสไพริมิดีนใน ดีเอ็นเอ คือไซโตซีน (cytosine, C) และไธมีน (thymine, T) เบสไพริมิดีนที่พบในอาร์เอ็นเอ คือ ไซโตซีน (cytosine, C) และยูราซิล (uracil, U)

3. กรดฟอสฟอริก (phosphoric acid) เมื่อร่วมกับน้ำตาลเพนโตสด้วยพันธะ 3', 5'-ฟอสโฟไดเอสเทอร์ เป็น sugar-phosphate backbone ของกรดนิวคลีอิก

ดีเอ็นเอในนิวเคลียสของเซลล์พืชและสัตว์อยู่รวมกับโปรตีนซึ่งเรียกว่านิวคลีโอโปรตีน (nucleoprotein) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของโครโมโซม โดยปกติแล้วกรดนิวคลีอิกพบในเซลล์ในปริมาณน้อยเพียง 1-2% ดีเอ็นเอมีรูปร่างเป็นเกลียวคู่ที่ขดวนตามเข็มนาฬิกาคล้ายบันไดลิงที่บิดตัว ขาของบันไดแต่ละข้างก็คือการเรียงตัวของนิวคลีโอไทด์ (Nucleotide) ที่เชื่อมกันด้วยพันธะ phosphodiesterase ระหว่างคาร์บอนตำแหน่ง 5' ของขาข้างหนึ่งกับคาร์บอนตำแหน่ง 3' ของอีกขาหนึ่ง (รูปที่ 2) นิวคลีโอไทด์เป็นโมเลกุลที่ประกอบด้วยน้ำตาล ฟอสเฟต (ซึ่งประกอบด้วยฟอสฟอรัสและออกซิเจน) และเบส (หรือด่าง) นิวคลีโอไทด์มีอยู่สี่ชนิด ได้แก่ อะดีนีน (adenine, A), ไทมีน (thymine, T), ไซโทซีน (cytosine, C) และกัวนีน (guanine, G) ขาของบันไดสองข้างหรือนิวคลีโอไทด์ถูกเชื่อมด้วยเบส โดยที่ A จะเชื่อมกับ T และ C จะเชื่อมกับ G เท่านั้น (ในกรณีของดีเอ็นเอ) และข้อมูลทางพันธุกรรมในสิ่งมีชีวิตชนิดต่างๆ เกิดขึ้นจากการเรียงลำดับของเบสในดีเอ็นเอนั่นเอง



รูปที่ 2 โครงสร้างของดีเอ็นเอที่เป็นขดเกลียวคู่

ลักษณะโครงสร้างแบบคู่เบสที่จับคู่กันแสดงให้เห็นถึงการที่มีกลไกแบบพิมพ์เขียวสำหรับการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรม การส่งต่อสารดีเอ็นเอจากเซลล์แม่ไปสู่เซลล์ลูกเกิดขึ้นในระหว่างการแบ่งตัวของเซลล์ (mitosis) โดยก่อนที่เซลล์จะแบ่งตัวดีเอ็นเอต้องมีเพิ่มจำนวนเป็นคู่อย่างแม่นยำ ระหว่างการแบ่งตัว แขนสองข้างของดีเอ็นเอแยกจากกันและแต่ละข้างจะสร้างแขนอีกข้างโดยการจับคู่เบสที่ตรงกัน ดีเอ็นเอคู่ใหม่ที่เกิดขึ้นมีข้อมูลทางพันธุกรรมที่เหมือนกัน ซึ่งสามารถส่งต่อไปยังเซลล์ลูกหลานได้ ความแม่นยำของ DNA replication มีความสำคัญอย่างยิ่งยวดในการดำรงไว้ซึ่งการถ่ายทอดทางพันธุกรรมจากรุ่นหนึ่งไปสู่อีกรุ่นหนึ่ง อย่างไรก็ตาม ความผิดพลาดยังสามารถเกิดขึ้นได้ในกระบวนการนี้ในมนุษย์ ดีเอ็นเอถูกสร้างขึ้นใหม่ในอัตรา 50 นิวคลีโอไทด์ต่อวินาที

โดยมีโอกาสเกิดความผิดพลาดหนึ่งครั้งต่อทุก 10^9 ของการแบ่งตัว เมื่อมีความผิดพลาดเกิดขึ้นและไม่สามารถแก้ไขซ่อมแซมได้ จนมีการถ่ายทอดดีเอ็นเอที่ผิดปรกติไปสู่เซลล์ลูกหลาน เรียกว่าเกิดภาวะมิวเตชั่น ในกรณีที่ความผิดพลาดเกิดขึ้นในหนึ่งคู่เบส เรียกว่า “point mutation” ซึ่งอาจนำไปสู่ความผิดปรกติได้ 2 ชนิด ถ้าเกิดการเปลี่ยนแปลงของกรดอมิโนหนึ่งตัว เรียกว่า “missense mutation” ถ้า point mutation ทำให้เกิดการแทนที่ของกรดอมิโนด้วย stop codon เรียกว่า “nonsense mutation” ซึ่งมีผลให้เกิดการหยุดก่อนกำหนดของกระบวนการสร้างโปรตีนโดยบ่อยครั้งเป็นผลให้ไม่มีการสร้างโปรตีน ถ้าเกิดการเพิ่มขึ้นร่วมกับขาดหายไปของคู่เบส เรียกว่า “frameshift mutation” ซึ่งนำไปสู่การสร้างกรดอมิโนที่ไม่เกี่ยวข้อง ทำให้โปรตีนทำหน้าที่ไม่ได้ตามปรกติ อย่างไรก็ตามการเกิดมิวเตชั่นบางครั้งไม่มีผลต่อการสร้างโปรตีนและไม่มีผลต่อการทำหน้าที่ของสิ่งมีชีวิต

ลำดับดีเอ็นเอ (DNA sequence) หรือ ลำดับพันธุกรรม (genetic sequence) เป็นชุดของอักษรที่แทนโครงสร้างปฐมภูมิ (primary structure) ของโมเลกุลหรือสายดีเอ็นเอซึ่งมีความสามารถที่จะขนส่งข้อมูลทางพันธุกรรม อักษรที่ใช้ในลำดับดีเอ็นเอได้แก่ A, C, G, และ T ซึ่งแทนหน่วยย่อยนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) ของสายดีเอ็นเอ ได้แก่ เบสอะดีนีน (adenine), ไซโตซีน (cytosine), กัวนีน (guanine) และ ไทมีน (thymine) ตามลำดับซึ่งต่อกันด้วยพันธะโคเวเลนท์กับแกนหลักฟอสเฟต (phospho-backbone) โดยทั่วไปแล้วลำดับจะถูกพิมพ์ชิดกับอักษรตัวต่อไปโดยไม่มีช่องวรรคจากด้าน 5' ไป 3' จากซ้ายไปขวา เช่น ในลำดับ AAAGTCTGAC ชุดของนิวคลีโอไทด์ที่มีลำดับเบสมากกว่า 4 ตัวจะเรียกว่า ลำดับดีเอ็นเอ

การทำงานทางชีวภาพของลำดับดีเอ็นเอจะขึ้นกับข้อมูลที่อยู่ในลำดับดีเอ็นเอ ลำดับนี้อาจ sense (มีนัย) หรือ anti-sense (ไม่มีนัย) หรืออาจเป็นส่วนที่ถอดรหัสพันธุกรรม (coding) หรือไม่ถอดเป็นรหัสพันธุกรรม (noncoding) ลำดับดีเอ็นเอนั้นอาจบรรจุข้อมูล ดีเอ็นเอขยะ (junk DNA) ลำดับดีเอ็นเออาจถอดมาได้จากวัตถุดิบทางชีวภาพผ่านกระบวนการที่เรียกว่า การลำดับดีเอ็นเอ (DNA sequencing) ในบางครั้งอาจมีอักษรอื่นๆ นอกเหนือจาก A, T, C, และ G ปรากฏในลำดับดีเอ็นเอ ซึ่งแสดงถึงความกำกวม (ambiguity) ในโมเลกุลดีเอ็นเอตัวอย่างทั้งหมดอาจมีนิวคลีโอไทด์มากกว่า

1 ชนิดที่อยู่ในตำแหน่งนั้น

การควบคุมการแสดงออกของยีน

การแสดงออกของยีน หมายถึง การถอดรหัสพันธุกรรมของยีนจากดีเอ็นเอเป็น mRNA แล้วเกิดการแปลรหัสเป็นโปรตีน รหัสพันธุกรรมของยีนในดีเอ็นเอ เป็นตัวกำหนดชนิดของโปรตีนที่เซลล์สร้าง โดยเริ่มจากการถอดรหัสพันธุกรรมที่อยู่ในดีเอ็นเอเป็น mRNA ในนิวเคลียส และแปลรหัสเป็นโปรตีนในไซโตพลาสซึม ซึ่งโปรตีนนี้มีความเกี่ยวข้องในทุกกระบวนการของสิ่งมีชีวิต เช่น เป็นเอ็นไซม์ที่ใช้ในการย่อยอาหาร เป็นส่วนประกอบของตัวรับสัญญาณ (receptor) และแอนติบอดี้ (antibody) ที่ปกป้องร่างกายจากสิ่งแปลกปลอมต่างๆ

จีโนมของคนประกอบด้วยนิวคลีโอไทด์ $3x10^9$ คู่ แต่มีเพียง 10% ของลำดับดีเอ็นเอเท่านั้นที่ถูกถอดรหัสเป็นอาร์เอ็นเอ (mRNA, rRNA และ tRNA) ลำดับพันธุกรรมในสายดีเอ็นเอที่กำหนดการสังเคราะห์ mRNA เรียกว่า “ยีน” ส่วนของลำดับดีเอ็นเอที่ไม่มีหน้าที่ในการถ่ายทอดรหัสพันธุกรรม อาจทำหน้าที่เป็นโครงสร้างหรือมีหน้าที่อื่นๆ ในหนึ่งยีนมักมีคู่นิวคลีโอไทด์มากกว่า 100,000 คู่ แต่ใน mRNA มักมีเพียง 1,000 คู่นิวคลีโอไทด์ ส่วนใหญ่ของนิวคลีโอไทด์ที่เหลือเป็นส่วนที่ไม่สามารถถูกถอดรหัส เรียกว่า “introns” ในขณะที่ส่วนที่สามารถถอดรหัสเป็นอาร์เอ็นเอได้ เรียกว่า “exons”

ในจีโนมมนุษย์มียีนประมาณ 30,000 ชนิดแต่จะมีเพียงบางยีนเท่านั้นที่สามารถใช้งานได้ในแต่ละเซลล์ เพราะมีการควบคุมการแสดงออกของยีนให้เกิดขึ้นเฉพาะส่วนที่ต้องการเท่านั้น เรียกกระบวนการในการควบคุมให้มีการแสดงออกเฉพาะยีนที่ต้องการว่า “การควบคุมการแสดงออกของยีน” (regulation of gene expression) การแสดงออกของยีนเป็นการถ่ายทอดข้อความทางชีวภาพหรือข้อความทางพันธุกรรมที่บรรจุอยู่ในดีเอ็นเอไปยัง mRNA แล้วจึงแปลรหัสไปเป็นโปรตีน ในเซลล์ร่างกายของสิ่งมีชีวิตทุกเซลล์มีข้อมูลทางพันธุกรรมหรือยีนเหมือนกันแต่ในระหว่างการเจริญเติบโตและการเปลี่ยนสภาพ (differentiation) แต่ละเซลล์มีกลไกการควบคุมการแสดงออกของยีนเหล่านี้ต่างเวลาหรือต่างวาระกัน การควบคุมการแสดงออกของยีนอาจแบ่งเป็น 2 ช่วงคือ

- ช่วงระหว่างกระบวนการถอดรหัสพันธุกรรม (transcription) โดยเป็นการควบคุมการสังเคราะห์ mRNA ซึ่งลำดับเบสที่อยู่บนสาย mRNA ถูกกำหนดโดยลำดับ

ของเบสในสายแม่พิมพ์ดีเอ็นเอ

- ช่วงระหว่างกระบวนการแปลรหัสพันธุกรรมมาเป็นโพลีเปปไทด์ (polypeptide) หรือโปรตีนโดยเป็นการสังเคราะห์โพลีเปปไทด์ หรือการสร้างโปรตีน

ยีนสามารถเป็นได้ทั้ง ดีเอ็นเอ หรือว่า อาร์เอ็นเอ ก็ได้ แต่ในสิ่งมีชีวิตชั้นสูงนั้นจะเป็นดีเอ็นเอหมดเพราะเสถียรมากเหมาะแก่การเก็บข้อมูล ขณะที่อาร์เอ็นเอ จะพบในพวกไวรัส ยีนทั้งหมดของสิ่งมีชีวิตหรือเซลล์จะรวมเรียกว่า จีโนม และโครงสร้างของจีโนมในพวกโพรคารีโอตและยูคารีโอตจะแตกต่างกัน ถ้ายีนเกิดผิดไปจากปกติเรียกว่าการกลายพันธุ์ ซึ่งเกิดเองตามธรรมชาติหรือถูกกระตุ้นให้เกิดก็ได้ โดยส่วนมากแล้วเมื่อยีนเกิดผิดปกติไปจะส่งผลเสียต่อสิ่งมีชีวิตนั้นมากกว่าผลดี เช่น ในคน สามารถทำให้ป่วยเจ็บไข้ หรือถึงแก่ชีวิตได้ โรคที่เกิดจากสาเหตุนี้เรียกว่า โรคทางพันธุกรรม ซึ่งจะถ่ายทอดไปยังรุ่นต่อไปหรือไม่ก็ได้

กรดไรโบนิวคลีอิก หรือ อาร์เอ็นเอ (ribonucleic acid - RNA) เป็นพอลิเมอร์ของกรดนิวคลีอิกที่ประกอบด้วยนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) เชื่อมต่อกันด้วยพันธะโคเวเลนต์ อาร์เอ็นเอนิวคลีโอไทด์ประกอบด้วยวงแหวนไรโบส (ribose) ซึ่งแตกต่างจากดีเอ็นเอที่ประกอบด้วยวงแหวนดีออกซีไรโบส (deoxyribose) อาร์เอ็นเอเกิดจากการคัดสำเนาข้อมูลจากดีเอ็นเอโดยเอนไซม์อาร์เอ็นเอพอลิเมอเรส แล้วเข้ากระบวนการต่อเนื่องโดยเอนไซม์อื่นๆอีก อาร์เอ็นเอจะทำหน้าที่เหมือนแม่แบบสำหรับแปลข้อมูลจากยีน ไปเป็นข้อมูลในโปรตีน แล้วขนย้ายกรดอะมิโนเข้าไปในไรโบโซม (ribosome) เพื่อผลิตโปรตีนและแปลข้อความไปเป็นสำเนาข้อมูล (transcript) ในโปรตีน

อาร์เอ็นเอถูกสร้างเริ่มแรกจากด่าง (bases) แตกต่างกัน 4 ชนิด คือ อะดีนีน (adenine) กัวนีน (guanine) ไซโตซีน (cytosine) ยูราซิล (uracil) ด่าง 3 ตัวแรกเหมือนกับที่พบในดีเอ็นเอ แต่ยูราซิลมาแทนที่ไทมีน (thymine) โดยจะเชื่อมต่อกับอะดีโนซีน ด่างตัวนี้เป็นสารประกอบไพริมิดีน (pyrimidine) ด้วย และมีความคล้ายกับไทมีน (thymine) ยูราซิลมีพลังของการทำงานน้อยกว่าไทมีน อย่างไรก็ดีในดีเอ็นเอ ยูราซิลจะถูกผลิตโดยการสลายตัวทางเคมีของ ไซโตซีน ดังนั้นจึงสามารถตรวจพบ ไทมีน จึงสรุปว่า ยูราซิลถูกจัดสรรไว้สำหรับอาร์เอ็นเอที่ซึ่งปริมาณมีความสำคัญแต่ช่วงอายุสั้น ไทมีนถูกจัดสรรไว้สำหรับดีเอ็นเอที่รักษาช่วงตอน (sequence) ของโครงสร้างโมเลกุลมีความสำคัญ

พบว่ามีการดัดแปลงด่างจำนวนมากในอาร์เอ็นเอซึ่งมีบทบาทแตกต่างกันมากมาย ซูโดยูริดีน (Pseudouridine) และ ด่างดีเอ็นเอ ไทมิดีน (thymidine) ถูกพบในหลายที่ แต่ที่มีมากอยู่ในทีซี ลูป (TC loop) ของทุก tRNA ในธรรมชาติพบว่ามีการปรับเปลี่ยนด่างเป็น 100 กรณี ที่แพทย์ยังไม่เข้าใจดีนัก

การเปรียบเทียบระหว่างอาร์เอ็นเอและดีเอ็นเอ

อาร์เอ็นเอเป็นโมเลกุลเกลียวเดี่ยว มีโซ่นิวคลิโอไทด์ที่สั้นกว่า ไม่เหมือนกับ ดีเอ็นเอ และอาร์เอ็นเอมีน้ำตาลไรโบส (ribose) ในขณะที่ ดีเอ็นเอ เป็น ดีออกซิไรโบส (deoxyribose) (มี ไฮดรอกซิล กรุป เชื่อมต่อกับวงแหวนเพนโตส ที่ตำแหน่ง 2' ซึ่งใน ดีเอ็นเอ มีไฮโดรเจน อะตอมแทนไฮดรอกซิล กรุป) ไฮดรอกซิล กรุป นี้จะทำให้อาร์เอ็นเอมีสเถียรภาพน้อยกว่าดีเอ็นเอ เพราะมันง่ายที่จะถูกไฮโดรไลสิส อาร์เอ็นเอหลายประเภท (tRNA, rRNA) มีโครงสร้างชุดที่สอง (secondary structure) ซึ่งช่วยให้มันมีเสถียรภาพมากขึ้น

เซลล์ที่มีชีวิตมีกลไกที่สำคัญในการถอดรหัสดีเอ็นเอไปสู่อาร์เอ็นเอและการแปลรหัส mRNA ไปสู่โปรตีน อย่างไรก็ตาม การควบคุมการแสดงออกของยีนมีความซับซ้อนมากกว่านั้น ตัวอย่างเช่น ยีนหลายยีนต้องถูกตัดเพื่อเอาส่วนที่คั่นอยู่ออก ส่วนที่ถูกตัดออกมาเรียกว่า introns ซึ่งเป็นส่วนที่ไม่มีผลต่อการแสดงออกของยีน ส่วนของลำดับพันธุกรรมที่มาเชื่อมต่อกันและแปลผลเป็นโปรตีน เรียกว่า exons การควบคุมอื่นๆ ของการแสดงออกของยีน ได้แก่ การปรับเปลี่ยนโครงสร้างของ mRNA การควบคุม mRNA stability และ การส่งออกจากนิวเคลียสเข้าสู่ cytoplasm ภายหลังจากที่ mRNA แปรผลเป็นโปรตีน ระดับและการทำงานของโปรตีนยังถูกควบคุมด้วยกระบวนการ posttranslational modification

กระบวนการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอ (Transcription)

การสังเคราะห์อาร์เอ็นเอถูกเร่งปฏิกิริยาโดย เอนไซม์ อาร์เอ็นเอ พอลิเมอเรส (RNA polymerase) ใช้ดีเอ็นเอเป็นแม่แบบ เริ่มต้นการสังเคราะห์โดยการเชื่อมต่อกับเอนไซม์ตรงตำแหน่ง โปรโมเตอร์ (promoter) ซีเควนซ์ (sequence) ในดีเอ็นเอ (ตามธรรมดาพบ “อัพสตรีม” (upstream) ของ ยีน) ดีเอ็นเอ ดับเบิลเฮลิกซ์จะคลายตัวออกโดยการทำงานของเอนไซม์ เฮลิเคส (helicase) แล้วเอนไซม์จะเคลื่อนไปตามแม่แบบเกลียวในทิศทางจาก 3' -> 5' และการสังเคราะห์โมเลกุลของอาร์เอ็นเอ จะมีทิศทางจาก 5' -> 3'

กระบวนการ transcription เป็นการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอจากดีเอ็นเอโดยใช้เอนไซม์ในแบคทีเรีย เอนไซม์ RNA polymerase เพียงตัวเดียวทำหน้าที่สังเคราะห์อาร์เอ็นเอทุกประเภท ได้แก่ mRNA, rRNA และ tRNA กระบวนการ transcription มักเกิดควบคู่ไปกับกระบวนการ translation โดยที่ mRNA สามารถถูกเข้าถึงได้ด้วย ribosomes และการสังเคราะห์โปรตีนเริ่มต้นบนโมเลกุล mRNA แม้ว่ามันกำลังถูกสังเคราะห์อยู่ กระบวนการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอในสิ่งมีชีวิตเซลล์เดียวเริ่มต้นด้วย RNA polymerase ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาโดยจับกับดีเอ็นเออย่างหลวมๆ และการจับอย่างจำเพาะต่อบริเวณ promoter โดยการช่วยเหลือของโปรตีนที่เรียกว่า sigma factors บริเวณ promoter เป็นส่วนของดีเอ็นเอหน้าต่อจุดเริ่มต้นของการ transcription การที่ RNA polymerase จับกับดีเอ็นเออย่างแน่นหนาที่บริเวณ promoter ทำให้โครงสร้างรูปเกลียวคู่ของดีเอ็นเอเริ่มคลายออก ผลที่ตามมาคือนิวคลีโอไทด์สามารถจับคู่กับแม่พิมพ์ดีเอ็นเอเพื่อเริ่มต้นการ transcription

กระบวนการ transcription ในสิ่งมีชีวิตชั้นสูงแตกต่างจากในสิ่งมีชีวิตเซลล์เดียว โดยมีลักษณะที่สำคัญดังต่อไปนี้

(1) มี RNA polymerases 3 ชนิด: RNA polymerase I ทำหน้าที่ในการสังเคราะห์ 5.8S, 18S, และ 28S rRNAs; RNA polymerase II สังเคราะห์ mRNA; RNA polymerase III สังเคราะห์ tRNAs และ 5S rRNAs

(2) ผลิตผลตั้งต้นจากกระบวนการ transcription ได้แก่ ตัวตั้งต้นของ mRNAs, tRNAs และ rRNAs ซึ่งจะถูกปรับเปลี่ยนด้วยกระบวนการต่างๆ เพื่อไปสู่อาร์เอ็นเอในรูปแบบสุดท้าย ตัวอย่างเช่น การเกิด RNA splicing เป็นวิธีการหนึ่งในการเอาส่วน introns (บริเวณที่อยู่ระหว่าง exons) ซึ่งไม่มีบทบาทในการสร้างอาร์เอ็นเอ

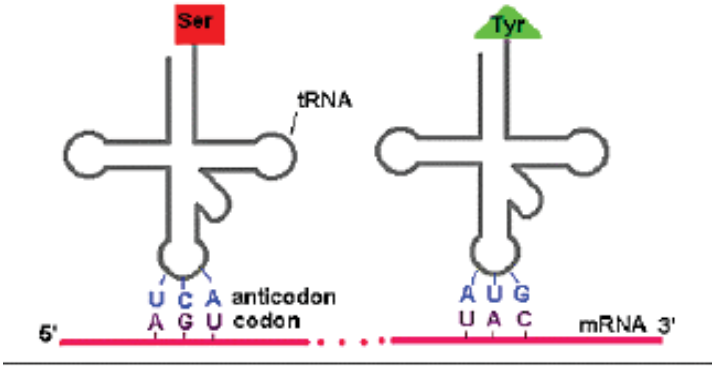
(3) เนื่องจากดีเอ็นเอมีส่วนประกอบของโปรตีนทั้ง histone และไม่ใช่ histone เพื่อรวมกันเป็นโครมาติน กระบวนการ transcription จะเกิดขึ้นต่อเมื่อโครงสร้างของโครมาตินเปลี่ยนแปลงในรูปแบบที่ดีเอ็นเอสามารถเข้าถึงได้ด้วย polymerase

(4) อาร์เอ็นเอถูกสร้างภายในนิวเคลียสและส่งออกไปสู่ cytoplasm ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการสังเคราะห์โปรตีน (translation) ดังนั้นกระบวนการทั้งสองจะเกิดแยกจากกัน ซึ่งแตกต่างจากในสิ่งชีวิตเซลล์เดียวที่เกิดขึ้นได้พร้อมกัน

กระบวนการสังเคราะห์โปรตีน (Translation)

ดีเอ็นเอกำหนดการสร้างอาร์เอ็นเอ และอาร์เอ็นเอกำหนดการสังเคราะห์โปรตีน โปรตีนเป็นสารประกอบ polypeptide จากการรวมตัวกันของกรดอะมิโนที่แตกต่างกัน 20 ชนิด และเป็นโมเลกุลที่สำคัญในการทำหน้าที่ของเซลล์ กระบวนการสังเคราะห์ข้อมูลจากอาร์เอ็นเอไปสู่โปรตีน เรียกว่า translation (รูปที่ 1) กระบวนการ translation เกิดขึ้นใน ribosomes ที่ประกอบด้วย rRNA และโปรตีน ข้อมูลทางพันธุกรรมบน mRNA จากการเรียงตัวเป็นลำดับต่างๆ ของเบสทั้งสี่ เป็นผลให้เกิดกรดอะมิโนได้ 20 ชนิด กรดอะมิโนมีลักษณะจำเพาะคือมีส่วนกลางคาร์บอนที่เชื่อมต่อกับสายรอบข้าง 4 สาย อันประกอบด้วย กลุ่มอะมิโน (-NH2), กลุ่มคาร์บอกซี่ (-COOH), กลุ่มไฮโดรเจน และกลุ่มผันแปร (-R) สายของกลุ่มอะมิโนเชื่อมต่อกันด้วยพันธะเปปไตด์ระหว่างกลุ่มอะมิโนของกรดอะมิโนและกลุ่มคาร์บอกซี่ของกรดอะมิโนถัดไป กระบวนการ translation เกี่ยวข้องกับอาร์เอ็นเอทั้งสาม การนำส่งข้อมูลอย่างแม่นยำจาก mRNA ไปสู่โปรตีนถูกควบคุมโดยรหัสพันธุกรรมซึ่งเบสที่เรียงติดกัน 3 เบส เรียกว่า หนึ่ง codon จะสร้างเป็นกรดอะมิโนหนึ่งตัว (รูปที่ 3) เบสที่มีอยู่ 4 เบส (A, T, C, G) สามารถจัดเรียงกันแบบสุ่มได้ 64 รูปแบบ เพื่อใช้สร้างกรดอะมิโน 20 ตัว ดังนั้นกรดอะมิโนส่วนใหญ่จะถูกสร้างได้จาก codon มากกว่าหนึ่ง codon Codon ที่เป็นตัวเริ่มต้น (start codon) คือ AUG ซึ่งสร้างกรดอะมิโน methionine เพราะฉะนั้น โปรตีนแทบทุกตัวจะเริ่มต้นด้วยกรดอะมิโนนี้ ลำดับของเบสที่ตามหลัง start codon เรียกว่า “reading frame” codons บน mRNA จะถูกพบโดยโปรตีน tRNA adaptor และมีเอนไซม์จำเพาะที่เรียกว่า “aminoacyl-tRNA synthetases” ทำหน้าที่เชื่อมกรดอะมิโนที่จำเพาะเข้ากับ tRNA ที่จำเพาะ การแปรรหัสจาก mRNA ไปสู่โปรตีนอาศัยกลไกที่ซับซ้อนและจำเพาะเหล่านี้ที่จะเคลื่อนไปตาม mRNA จนถึงตำแหน่งเริ่มต้นของ methionine และจากนั้นกระบวนการสังเคราะห์โปรตีนก็จะเริ่มขึ้น กรดอะมิโนแต่ละตัวที่ถูกเติมเข้าไปโดย tRNA ร่วมกับโปรตีนที่เรียกว่า “elongation factors” กระบวนการสังเคราะห์โปรตีนจะไปในทิศจากปลายอะมิโนไปสู่ปลายคาร์บอกซี่

ความหลากหลายทางชีวภาพของโปรตีนเป็นสิ่งที่น่าทึ่ง หน้าที่ที่สำคัญของโปรตีนประกอบด้วยการทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาทางชีวเคมีที่สำคัญ การนำส่งสัญญานออกจากและเข้าสู่เซลล์ และการเป็นตัวนำสัญญานต่างๆ และการควบคุมสภาวะแวดล้อม



2nd base in codon

1st base in codon	U	C	A	G	3rd base in codon
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	STOP	STOP	A
	Leu	Ser	STOP	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

รูปที่ 3 รหัสพันธุกรรม จาก 64 codons ไปสู่ 20 กรดอะมิโน

ภายในเซลล์ นอกจากนี้ยังมีหน้าที่นำอิออนและโมเลกุลต่างๆ ผ่าน plasma membranes โปรตีนเป็นโครงสร้างที่สำคัญของเซลล์และสารประกอบภายนอกเซลล์ รวมถึงควบคุมการเคลื่อนไหวของเซลล์ คุณสมบัติในการทำหน้าที่ต่างๆ ของโปรตีนขึ้นอยู่กับลักษณะทางโครงสร้างเป็นหลัก

การควบคุมการแสดงออกของยีน

ร่างกายมนุษย์ประกอบขึ้นด้วยเซลล์ต่างๆ ที่มีความหลากหลายมากมาย โดยที่เซลล์ต่างๆ เหล่านี้มีสารพันธุกรรมเดียวกัน ความหลากหลายของเซลล์นี้ถูกควบคุมด้วย

จีโนมและระดับการแสดงออกของยีนซึ่งนำไปสู่การสังเคราะห์และการสั่งสมของอาร์เอ็นเอ และนำไปสู่ระดับโปรตีนที่แตกต่างกันในแต่ละชนิดของเซลล์ ตัวอย่างเช่น กล้ามเนื้อและกระดูกมีการแสดงออกของยีนที่ต่างกันหรือยีนเดียวกันแต่ในระยะเวลาที่ต่างกัน ตัวกำหนดว่ายีนใดจะมีการแสดงออกในเซลล์ชนิดใดและที่ช่วงเวลาใด จะขึ้นอยู่กับสัญญานที่ได้รับจากสภาวะแวดล้อมของเซลล์ การควบคุมการแสดงออกของยีนมี 6 ขั้นตอนหลัก ตั้งแต่ระดับดีเอ็นเอมาสู่ระดับอาร์เอ็นเอมาสู่ระดับโปรตีน ดังต่อไปนี้

ขั้นตอนที่ 1 การถอดรหัสดีเอ็นเอมาสู่อาร์เอ็นเอ (RNA transcription) เป็นกลไกสำหรับการควบคุมว่ายีนจะมีการแสดงออกเมื่อไหร่และถี่บ่อยแค่ไหน

ขั้นตอนที่ 2 ควบคุมการสร้างอาร์เอ็นเอ (RNA processing) เป็นกลไกสำหรับควบคุมปริมาณอาร์เอ็นเอที่สมบูรณ์ที่ถูกสร้างขึ้นในนิวเคลียส

ขั้นตอนที่ 3 ควบคุมการนำส่งอาร์เอ็นเอ (RNA transport) โดยกำหนดว่าอาร์เอ็นเอที่สมบูรณ์โมเลกุลใดจะถูกส่งออกไปสู่ซัยโตพลาสมเพื่อสังเคราะห์โปรตีน

ขั้นตอนที่ 4 ควบคุมความเสถียรของอาร์เอ็นเอ (mRNA stability) โดยกำหนดอัตราการย่อยสลายของ mRNA

ขั้นตอนที่ 5 เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์โปรตีน (translation) ซึ่งกำหนดอัตราที่ mRNA ถูกแปลรหัสโดย ribosomes ไปเป็นโปรตีน

ขั้นตอนสุดท้าย ควบคุมโปรตีนหลังถูกสังเคราะห์ (post-translation) โดยการปรับเปลี่ยนรูปแบบหรือโครงสร้างของโปรตีนที่เกิดขึ้นโดยวิธีการต่างๆ อาทิเช่น การย่อยโปรตีน การเกิด disulfide, glycosylation, lipidation และ biotinylation เพื่อให้โปรตีนที่เกิดขึ้นมีโครงสร้างที่เหมาะสมสำหรับการทำงาน นอกจากนี้ยังอาจมีการเติมกรดอะมิโนเพิ่มเข้าไปที่บางตำแหน่งของโปรตีน เช่น การเกิด phosphorylation, acetylation, methylation, ubiquitination และ sumoylation

แม้ว่ายีนแต่ละยีนจะถูกควบคุมแตกต่างกันออกไป และยีนเดียวกันอาจถูกควบคุมแตกต่างกันในเซลล์ต่างชนิดกันหรือในระยะการเจริญเติบโตที่แตกต่างกัน แต่ในระดับโมเลกุลมีรูปแบบร่วมที่เกิดขึ้น ในส่วน promoter ของยีนมีลำดับเบสที่จำเพาะเรียกว่า “TATA boxes” ซึ่งสามารถถูกค้นพบและยึดเหนี่ยวโดยส่วนประกอบที่มีเอ็นไซม์ RNA polymerase II เพื่อเป็นกลไกหลักในกระบวนการสังเคราะห์ยีน ในบริเวณส่วนต้นต่อ TATA

box เป็นบริเวณ enhancers ที่มีโปรตีนเรียกว่า transcription factors มาจับ เพื่อเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดกระบวนการสังเคราะห์ยีน นอกจากนี้ยังมีส่วนของดีเอ็นเอที่ทำหน้าที่ควบคุมหรือยับยั้งการเริ่มต้นของกระบวนการ transcription และโปรตีน transcription factors ที่มาจับบริเวณเหล่านี้เรียกว่า repressors ปฏิกิริยาระดับอณุภาคระหว่าง transcription factors และบริเวณส่วนต้นของดีเอ็นเอมีการควบคุมอย่างเข้มงวดโดยเฉพาะเมื่อมีการตอบสนองต่อตัวกระตุ้นจากภายนอก ลักษณะทางโครงสร้างหลายอย่างใน transcription factors ที่มีผลต่อการควบคุมและปฏิกิริยาต่อดีเอ็นเอ ตัวอย่างเช่น helix-turn-helix, homeodomain motif, zinc finger, leucine zipper และ helix-loop-helix motifs

จีโนมของมนุษย์

จีโนมเป็นคำรวมสำหรับยีนทุกยีนในสิ่งมีชีวิตชนิดหนึ่ง จีโนมของมนุษย์ประกอบด้วยลำดับดีเอ็นเอจำนวน 3 พันล้านคู่เบส บรรจุในโครโมโซมจำนวน 23 คู่ จีโนมของมนุษย์มียีนอยู่ประมาณ 25,000 ถึง 30,000 ยีน และมีความเหมือนกัน 99.9 เปอร์เซนต์ระหว่างประชากรทั้งหมด ความแตกต่างของดีเอ็นเอที่หนึ่งตำแหน่งเบสพบได้ประมาณ 3 ล้านตำแหน่งตลอดทั้งจีโนม และเรียกว่า single nucleotide polymorphisms หรือ SNPs SNPs ที่บางตำแหน่งอาจมีความสำคัญอย่างยิ่งในการกำหนดความแตกต่างระหว่างบุคคลในแง่ของความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและการตอบสนองต่อปัจจัยแวดล้อมต่างๆ

ความสำเร็จของการค้นพบจีโนมมนุษย์ทั้งหมดในปี ค.ศ. 2003 ถือเป็นความสำเร็จครั้งยิ่งใหญ่ที่สุดครั้งหนึ่งของมวลมนุษยชาติ[2] โครงการจีโนมมนุษย์ (Human Genome Project) ได้ทำให้เกิดองค์ความรู้ทางด้านจีโนมิกส์ (genomics) ซึ่งเป็นการศึกษาของสารพันธุกรรมอย่างละเอียด พัฒนาการทางการแพทย์ถูกสร้างขึ้นมาจากแหล่งความรู้และเทคโนโลยีต่างๆ จากจีโนมมนุษย์ที่ทำให้เกิดความเข้าใจถึงความสัมพันธ์ระหว่างยีนและความผิดปรกติของยีนต่อกลไกต่างๆในร่างกายทั้งในสภาวะปรกติและเมื่อมีพยาธิสภาพในศตวรรษที่ 21 นี้ ได้มีการนำเอาข้อมูลทางด้านจีโนมมนุษย์มาประยุกต์เข้ากับการดูแลผู้ป่วยทางศัลยกรรม เช่น การนำมาใช้ในการวินิจฉัยและทำนายโอกาสหรือความเสี่ยงในการเกิดโรค ความรู้ความเข้าใจในกลไกการทำงานของยีนทำให้สามารถวางแผนการผ่าตัดรักษาและพัฒนาแนวทางการรักษาแบบใหม่โดยเฉพาะการรักษาแบบมุ่งเป้าซึ่งมีภาวะ

แทรกซ้อนน้อยกว่าการรักษาแบบดั้งเดิม ท้ายที่สุดการประยุกต์ความรู้ทางด้านจีโนมิกส์อาจนำไปสู่การตัดต่อยีนหรือการรักษาระดับยีนโดยการแก้ไขยีนที่บกพร่อง

โปรตีโอมิกส์ (proteomics) หมายถึงการศึกษาถึงโครงสร้างและการแสดงออกของโปรตีนเช่นเดียวกับปฏิกิริยาระหว่างโปรตีนต่างๆ ที่ถูกสร้างโดยจีโนมมนุษย์[3,4] วิธีการในการตรวจหาโครงร่างทางโปรตีโอมิกส์ ได้แก่ 2D-gel electrophoresis (เจลอิเล็กโตรฟอริซิสแบบสองมิติ), time-of-flight mass spectrometry, matrix-assisted laser desorption/ionization และ protein microarrays เป็นสิ่งที่คาดกันว่าแนวทางการค้นคว้าที่อาศัยจีโนมิกส์และโปรตีโอมิกส์จะนำไปสู่องค์ความรู้ใหม่ทางด้านพยาธิกำเนิด และจะนำไปสู่การพัฒนาแนวทางที่มีประสิทธิภาพสำหรับการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคต่างๆ ตัวอย่างเช่น การตรวจหาโปรตีนที่มีระดับเปลี่ยนแปลงไปในอวัยวะ เซลล์ หรือโครงสร้างของโปรตีน อาจนำไปสู่การค้นพบตัวบ่งชี้ (biomarker) ใหม่ๆ สำหรับการตรวจหาโรคในระยะเริ่มต้น ยิ่งไปกว่านั้น การทำความเข้าใจเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและหน้าที่ของโปรตีนจะนำไปสู่การค้นพบเป้าหมายใหม่ๆ ในการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นและมีผลข้างเคียงลดน้อยลง

เทคโนโลยีทางอณูชีววิทยา

ความก้าวหน้าที่สำคัญที่สุดทางอณูชีววิทยา ได้แก่ ความสามารถในการวิเคราะห์และปรับเปลี่ยนโครงสร้างหรือเพิ่มจำนวนของดีเอ็นเอ นับตั้งแต่การค้นพบโครงสร้างของดีเอ็นเอมาสู่เทคโนโลยี recombinant DNA อันได้แก่ การใช้เอนไซม์ตัดต่อดีเอ็นเอและการโคลนนิ่งของดีเอ็นเอ โมเลกุลของดีเอ็นเอถูกโคลนสำหรับวัตถุประสงค์ต่างๆ ได้แก่ เพื่อการเก็บรักษาตัวอย่างของดีเอ็นเอ การสร้าง probes, และโปรตีนสังเคราะห์ต่างๆ ดีเอ็นเอสามารถถูกสร้างโดยวิธีการต่างๆ เช่น การตัดย่อย vector ด้วยเอ็นไซม์ การเพิ่มจำนวนด้วย PCR และการสังเคราะห์ cDNA

การโคลนนิ่งดีเอ็นเอ

เทคโนโลยีของ recombinant DNA เป็นวิธีการที่ใช้เอนไซม์และจุลชีววิทยาเพื่อปรับเปลี่ยนดีเอ็นเอ ชิ้นส่วนของดีเอ็นเอสามารถถูกตัดต่อเพื่อใส่เข้าสู่ดีเอ็นเอของแบคทีเรียหรือตัวนำ (vector) ของดีเอ็นเออื่นๆ เช่น พลาสมิด (plasmid) เพื่อสร้าง re-

combinant DNA ในแบคทีเรีย โดยวิธีการนี้ดีเอ็นเอสามารถถูกสร้าง เพิ่มจำนวน และใช้เพื่อควบคุมหรือปรับเปลี่ยนการทำหน้าที่ของเซลล์หรือแม้แต่สิ่งมีชีวิต เทคโนโลยีนี้ที่เรียกว่า การสร้างหรือโคลนนิ่งของดีเอ็นเอ[5] เป็นพื้นฐานที่สำคัญของการค้นพบทางอณูพันธุศาสตร์รวมถึงโครงการจีโนมมนุษย์ (Human Genome Project) หลักการคือการเพิ่มจำนวนของดีเอ็นเอที่สนใจให้มากขึ้นโดยต้องมียีนที่สนใจ ดีเอ็นเอพาหะ หรือพลาสมิดและเซลล์เจ้าบ้านซึ่งจะรับดีเอ็นเอที่สนใจไว้ในเซลล์ เพื่อเพิ่มจำนวนดีเอ็นเอให้มากขึ้น เซลล์เจ้าบ้านที่นิยมใช้กันมากคือเซลล์แบคทีเรีย เนื่องจากเซลล์แบคทีเรียมีคุณสมบัติที่สำคัญคือเลี้ยงง่ายและโตเร็วแม้ว่าในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเซลล์เจ้าบ้านที่ใกล้เคียงกับมนุษย์มากขึ้นโดยเริ่มจากเซลล์ยูคาริโอตอย่างง่าย เช่น ยีสต์ รา จนถึงใช้เซลล์พืชและสัตว์บางชนิดมาเป็นเซลล์เจ้าบ้าน

ขั้นตอนการโคลนนิ่งดีเอ็นเอ ประกอบด้วย (รูปที่ 4)

1) ดีเอ็นเอพาหะถูกย่อยด้วยเอ็นไซม์จำเพาะเพื่อให้มีปลายเข้ากันได้กับส่วนของดีเอ็นเอที่จะโคลนดีเอ็นเอพาหะและส่วนของดีเอ็นเอจะถูกเชื่อมต่อกันด้วยเอนไซม์ DNA ligase

2) การนำเข้าสู่เซลล์แบคทีเรียเจ้าบ้าน เรียกกระบวนการนี้ว่า ทรานสฟอร์มเมชั่น (transformation) โดยวิธีการที่ใช้แคลเซียมร่วมกับการช็อกด้วยความร้อน (Calcium/heat shock) หรือการใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้น (Electroporation)

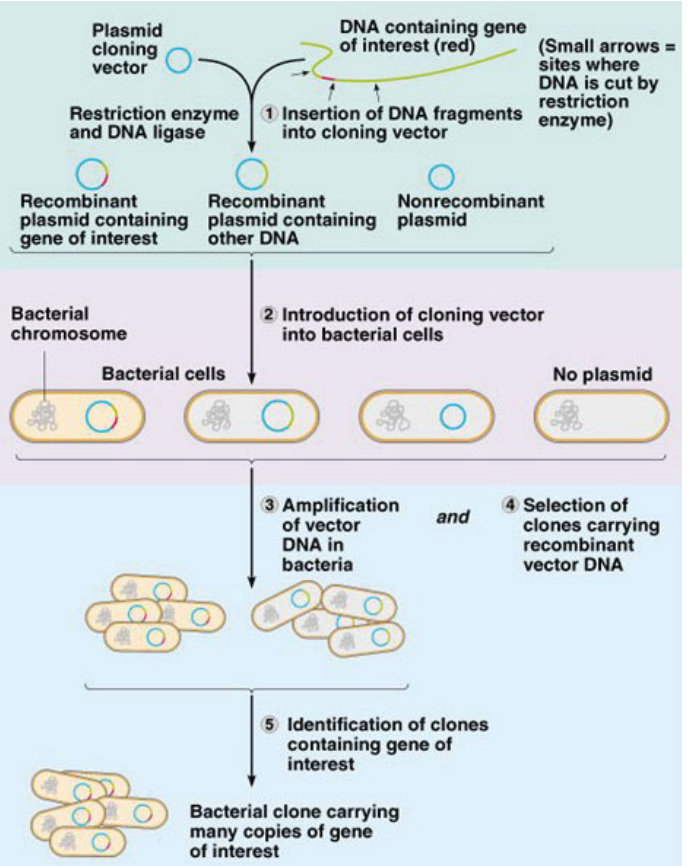
3) การเพิ่มจำนวนดีเอ็นเอโดยการเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวนแบคทีเรียเจ้าบ้าน

4) การคัดเลือกกลุ่มของแบคทีเรีย *E. coli* ที่มีดีเอ็นเอพาหะอยู่ มักอาศัยคุณสมบัติที่จำเพาะเช่นฤทธิ์ต้านยาปฏิชีวนะบางตัว เช่น ampicillin, kanamycin และ tetracycline

5) เซลล์เจ้าบ้านที่ถูกเลือกมานี้สามารถเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวนเพื่อให้ได้ดีเอ็นเอปริมาณมากเพื่อใช้ในการทดลองวิจัยต่อไป

การตรวจวิเคราะห์กรดนิวคลีอิกและโปรตีน

1. ดีเอ็นเอ ไฮบริไดเซชั่น (DNA Hybridization) เป็นเทคนิคที่อาศัยคุณสมบัติเรื่องการจับคู่เบสอย่างจำเพาะของดีเอ็นเอคือกัวนีน (G) จับกับไซโตซีน (C) และอะดีนีน (A) จับคู่กับไธมีน (Thymine) โดยมีแรงยึดเหนี่ยวที่เชื่อมระหว่างคู่เบสที่เรียกว่า “พันธะ

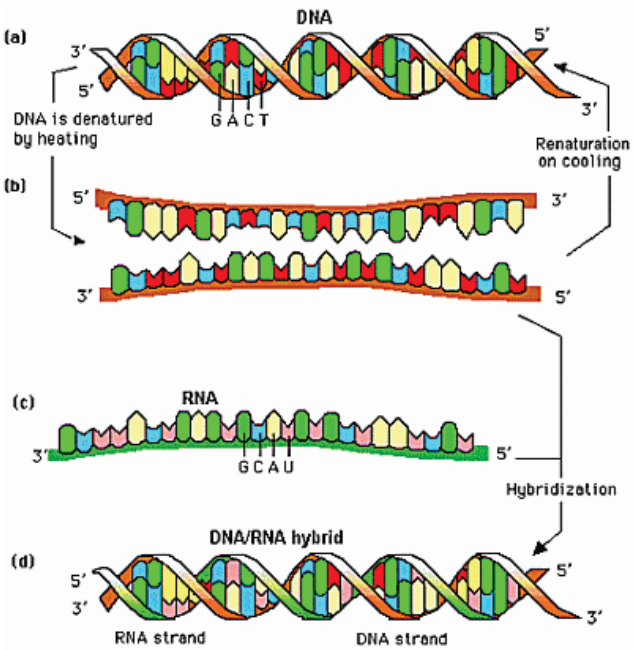


รูปที่ 4 ขั้นตอนของการโคลนนิ่งดีเอ็นเอ

ไฮโดรเจน" พันธะไฮโดรเจนในระหว่างคู่เบสที่กล่าวถึงนี้ เป็นพันธะที่ถูกทำลายได้ง่ายๆ ด้วยความร้อน หรือการเพิ่มความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของสารละลาย เมื่อพันธะไฮโดรเจนถูกทำลาย ดีเอ็นเอจะคลายเกลียว เปลี่ยนสภาพจากดีเอ็นสายเกลียวคู่เป็นดีเอ็นเอเส้นเดี่ยว เรียกว่ากระบวนการนี้ว่า denaturation เมื่อลดอุณหภูมิ หรือลด pH ของสารละลายลงให้มีสภาพปกติ สายดีเอ็นเอจะกลับสู่สภาพเดิม โดยกลับมาเข้าคู่กันใหม่และจับคู่เบสอย่างจำเพาะเจาะจง ซึ่งเรียกกระบวนการนี้ว่า renaturation การคลายสายดี

เอ็นเอที่เป็นเส้นเดี่ยว แล้วทำให้สายดีเอ็นเอเข้าคู่กันใหม่ เรียกว่า กระบวนการทำดีเอ็นเอคู่สม หรือไฮบริไดเซชั่นนั่นเอง (denaturation + renaturation = hybridization) (รูปที่ 5)

ในการประยุกต์ใช้ ดีเอ็นเอไฮบริไดเซชั่น ต้องใช้ดีเอ็นเอตรวจติดตาม (DNA probe) ซึ่งเป็นดีเอ็นเอสายสั้นๆ ซึ่งติดฉลากกัมมันตรังสีไว้ DNA probe นี้มีคุณสมบัติที่สำคัญคือ มีความสามารถจับกับชิ้นส่วนดีเอ็นเอที่สนใจได้อย่างจำเพาะเจาะจง ดังนั้นจึงสามารถจับกับดีเอ็นเอสายเดี่ยวที่ทำการคลายเกลียวออกได้ ส่วนกัมมันตรังสีที่ติดอยู่กับ DNA probe ทำให้สามารถติดตามชิ้นดีเอ็นเอที่สนใจนั้นได้ เพราะไม่สามารถมองเห็นดีเอ็นเอด้วยตาเปล่า จึงต้องอาศัยการเรืองแสงของกัมมันตรังสีภายใต้แสงอุลตร้าไวโอเลต

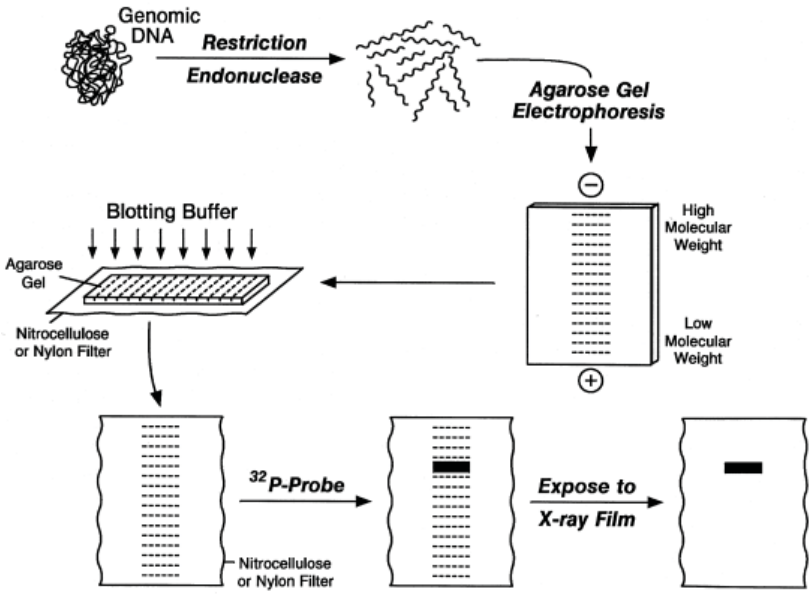


รูปที่ 5 การทำไฮบริไดเซชั่นของกรดนิวคลีอิก (a-b) ดีเอ็นเอไฮบริไดเซชั่น (c-d) อาร์เอ็นเอไฮบริไดเซชั่น

2. เซาเทิร์น บลอท ไฮบริไดเซชั่น (Southern Blot Hybridization) เป็นเทคนิคทางอณูชีววิทยาที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในห้องปฏิบัติการต่างๆ ทั่วโลก ผู้พัฒนาเทคนิคนี้เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1975 คือ เอ็ดเวิร์ด เอ็ม เซาเทิร์น (Edward M. Southern) จากมหาวิทยาลัยเอดินเบอร์ก สหราชอาณาจักร และเป็นที่มาของชื่อวิธีการนี้[6] เซาเทิร์น บลอท มีหลายขั้นตอน โดยเริ่มต้นจากการย่อยตัวอย่างดีเอ็นเอด้วยเอนไซม์ restriction ที่เหมาะสมและการแยกชิ้นดีเอ็นเอที่มีขนาดต่างกันออกจากกันด้วยการเคลื่อนย้ายส่วนของดีเอ็นเอในตัวกลางวุ้น ที่เรียกว่า อะกาโรสเจลอิเล็กโตรฟอริซิส (Agarose gel electrophoresis) อิเล็กโตรฟอริซิส เป็นเทคนิคที่ใช้ในการแยกสารที่มีประจุ โดยอาศัยการเคลื่อนที่ของโมเลกุลในสนามไฟฟ้า ซึ่งขึ้นอยู่กับประจุและขนาดโมเลกุลที่แตกต่างกัน มีตัวกลางค้ำจุน (supporting media) ที่นิยมใช้ เช่น อะกาโรส หรือ acrylamide ในสารละลายบัฟเฟอร์ ขนาด รูปร่าง ประจุต่อมวลของดีเอ็นเอ ความเข้มข้นของตัวกลางค้ำจุน ความต่างศักย์และกระแสที่ใช้มีผลต่อความสามารถในการเคลื่อนที่ของ ดีเอ็นเอ ผ่านตัวกลางค้ำจุน โดยดีเอ็นเอ ที่มีขนาดใหญ่จะเคลื่อนตัวได้ช้ากว่า ดีเอ็นเอที่มีขนาดเล็ก ซึ่งระยะทางการเคลื่อนที่ของดีเอ็นเอ จะแปรผกผันกับ $\log_{10}$ ของจำนวนนิวคลีโอไทด์ของดีเอ็นเอ สำหรับรูปร่างดีเอ็นเอ supercoiled จะเคลื่อนที่ได้เร็วกว่าดีเอ็นเอ linear ซึ่งเคลื่อนที่ได้เร็วกว่าดีเอ็นเอ relaxed circular นอกจากนี้แล้วถ้าความเข้มข้นของตัวกลางค้ำจุนสูงจะมีผลให้ดีเอ็นเอ เคลื่อนตัวได้ช้ากว่าความเข้มข้นของตัวกลางค้ำจุนต่ำ โดยทั่วไปจะใช้ ตัวกลางค้ำจุนที่มีความเข้มข้นน้อยในการแยกดีเอ็นเอขนาดใหญ่และตัวกลางค้ำจุนที่มีความเข้มข้นมากในการแยกดีเอ็นเอที่มีขนาดเล็ก

วุ้นที่มีดีเอ็นเอจะถูกย้อมด้วยสารเอทิเดียม โบรไมด์และถ่ายภาพคู่กับไม้มาตรวัดเพื่อบอกตำแหน่งของที่ถูกต้อง หากต้องการทำไฮบริไดเซชั่น (hybridization) เพื่อตรวจหาว่าดีเอ็นเอชิ้นที่มียีนที่ต้องการศึกษาอยู่ในตำแหน่งใด ต้องทำการย้ายดีเอ็นเอที่แยกแล้วนั้นออกจากวุ้นอะกาโรสไปสู่แผ่นไนโตรเซลลูโลส (nitrocellulose) หรือแผ่นเยื่อไนลอน (derivatized nylon) ที่ต้องย้ายดีเอ็นเอก็เพราะว่า แผ่นไนโตรเซลลูโลสมีความคงทนมากกว่า ทั้งนี้เพราะระหว่างการทำไฮบริไดเซชั่นต้องมีการเพิ่มอุณหภูมิเพื่อให้ดีเอ็นเอ แยกสายก่อนที่จะจับคู่เบสใหม่กับ DNA probe (ความร้อนที่ใช้นี้สามารถทำลายวุ้นอะกาโรสให้หลอมละลายหายไปได้ การเคลื่อนย้ายชิ้นดีเอ็นเอจากวุ้นอะกาโรสไปสู่แผ่น

ไนโตรเซลลูโลส ทำโดยการวางแผ่นไนโตรเซลลูโลสไว้บนวุ้นอะกาโรสที่แช่สารละลายบัฟเฟอร์อยู่ แล้ววางกระดาษซับหลายๆ ชั้นบนแผ่นไนโตรเซลลูโลสอีกทีหนึ่ง แผ่นกระดาษซับที่แห้งจะดูดซับสารละลายบัฟเฟอร์ที่อยู่ข้างล่างให้เคลื่อนที่ขึ้นชะผ่านวุ้นอะกาโรสและแผ่นไนโตรเซลลูโลส ในขณะที่เคลื่อนที่สารละลายบัฟเฟอร์จะชะเอาชิ้นดีเอ็นเอ ให้หลุดออกจากวุ้นอะกาโรสไปเกาะติดกับแผ่นไนโตรเซลลูโลสไปด้วย โดยวิธีนี้เราจึงสามารถย้ายชิ้นดีเอ็นเอ จากวุ้นอะกาโรสไปสู่ไนโตรเซลลูโลสได้ วิธีการนี้เรียกว่า "เซาเทิร์นบลอท" และทำการวิเคราะห์ส่วนของดีเอ็นเอเหล่านี้ด้วยการไฮบริไดเซชั่นกับดีเอ็นเอตรวจติดตาม (DNA probe) ซึ่งเป็นดีเอ็นเอสายสั้นๆ ซึ่งติดฉลากกัมมันตรังสี 32P ไว้อย่างจำเพาะต่ออีกทีหนึ่ง วิธีการทั้งหมดที่ประกอบด้วยอะกาโรสเจล อิเล็กโตรฟิลิซิส เซาเทิร์นบลอท (Southern blot) และไฮบริไดเซชั่น (hybridization) จะเรียกว่า เซาเทิร์น-บลอท ไฮบริไดเซชั่น (Southern blot hybridization) (agarose gel electrophoresis + hybridization + Southern blot = Southern blot hybridization) (รูปที่ 6)



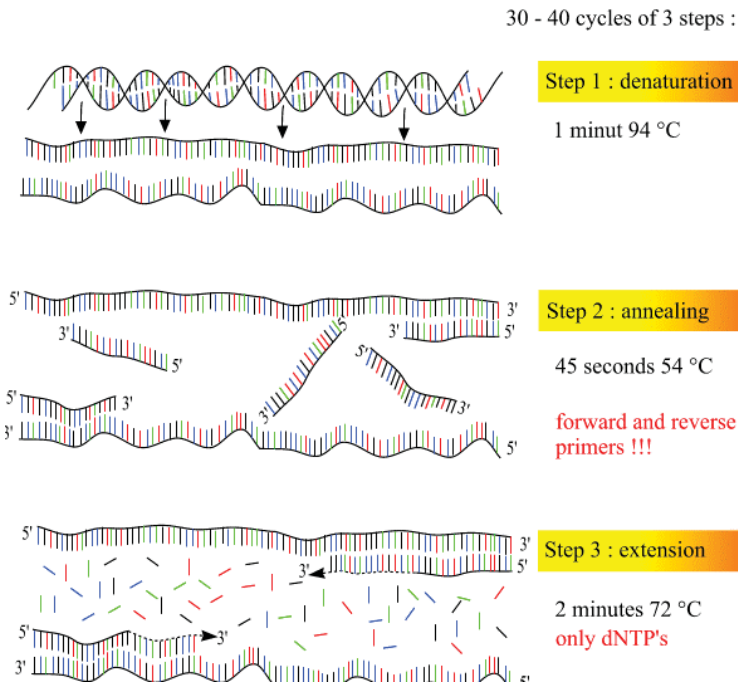
รูปที่ 6 ขั้นตอนของ เซาเทิร์น บลอท ไฮบริไดเซชั่น ในการวิเคราะห์ดีเอ็นเอ

การพัฒนาวิธีการเซาเทิร์น บลอท ไฮบริไดเซชั่น ทำให้นักวิจัยสามารถหาข้อมูลเกี่ยวกับโครงสร้างและการเรียงตัวของลำดับเบสต่างๆ ในจีโนมที่มีความซับซ้อนได้ การประยุกต์ในระยะต่อมาได้แก่การศึกษา ความหลากหลายของความยาวในขนาดย่อยของดีเอ็นเอ ที่เรียกว่า restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) ได้นำไปสู่ความก้าวหน้าต่างๆ อาทิเช่นการตรวจหา genetic fingerprint และการวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรมต่างๆ

3. นอทเธิร์น บลอท ไฮบริไดเซชั่น (Northern Blot Hybridization) ด้วยกระบวนการเดียวกันกับเซาเทิร์นบลอท หากกรดนิวคลีอิกที่ย้ายจากวุ้นอะกาโรสสู่ ไนโตรเซลลูโลสเป็นอาร์ เอนเอ แล้ว จะเรียกกระบวนการนี้ว่า นอทเธิร์น บลอท (Northern blot) แม้ว่าการตรวจวิเคราะห์อาร์เอนเอด้วยวิธีการที่ใช้เวลาน้อยกว่า เช่น RT-PCR จะเป็นที่นิยมกัน แต่วิธีการ นอทเธิร์น บลอท เป็นเพียงวิธีการเดียวที่สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับขนาดของ mRNA และยังคงถือเป็นวิธีการมาตรฐานในการตรวจหาและวัดปริมาณของ mRNA ขั้นตอนในการทำนอทเธิร์น บลอท ไฮบริไดเซชั่นมีหลายขั้นตอนเช่นเดียวกับวิธีการเซาเทิร์น บลอท ไฮบริไดเซชั่น ประกอบด้วยการอิเล็กโตรฟอริซิสในวุ้นอะกาโรส-ฟอร์มาลดีไฮด์ การถ่ายย้ายสู่แผ่นเมมเบรน และการไฮบริไดเซชั่นด้วยดีเอ็นเอตรวจติดตาม (DNA probe) ข้อมูลที่ได้ทำให้สามารถวัดปริมาณของ mRNA และในขณะเดียวกันยังบอกขนาดและคุณภาพของ mRNA ต่างๆ ได้

4. Polymerase Chain Reaction ปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส (polymerase chain reaction: PCR) เป็นกระบวนการสังเคราะห์ชิ้นส่วนดีเอ็นเอในหลอดทดลอง ซึ่งกระบวนการนี้เลียนแบบกระบวนการสังเคราะห์ดีเอ็นเอในสิ่งมีชีวิต หลักการคือการเพิ่มจำนวนของลำดับเบสที่สนใจในดีเอ็นเอที่อาศัยเอนไซม์โพลีเมอเรสโดยใช้คู่ของตัวจับจำเพาะ oligonucleotideที่จับกับขาด้านตรงกันข้ามและครอบคลุมบริเวณที่สนใจในส่วนของดีเอ็นเอ ผู้คิดค้นเทคนิคพีซีอาร์ คือ Karry Mullis[7] พีซีอาร์ประกอบไปด้วยขั้นตอนต่างๆ ดังต่อไปนี้ (รูปที่ 7)

การแยกสายดีเอ็นเอเกลียวคู่ออกจากกัน (denaturation) ใช้อุณหภูมิประมาณ 94 องศาเซลเซียส เมื่อเริ่มต้นดีเอ็นเอแม่แบบ จะอยู่ในลักษณะที่เป็นเกลียวคู่ เมื่อเพิ่มอุณหภูมิถึงประมาณ 94 องศาเซลเซียส จะทำให้พันธะไฮโดรเจนระหว่างคู่เบสของดีเอ็นเอ



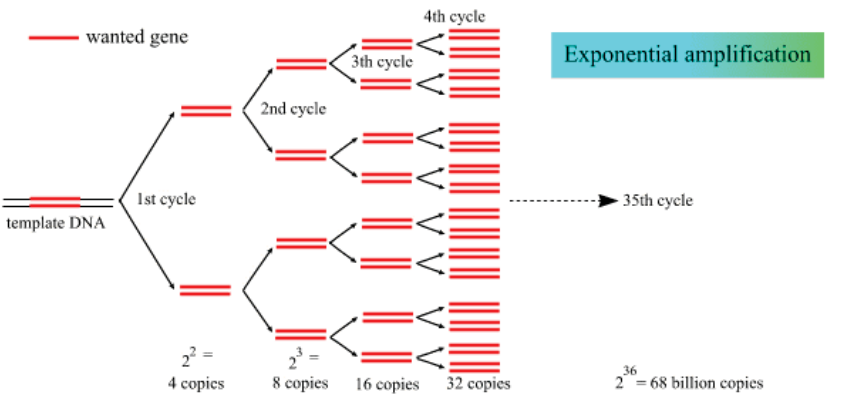
รูปที่ 7 ขั้นตอนของปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส

ถูกทำลาย ทำให้เส้นดีเอ็นเอแยกออกจากกัน โดยขั้นตอนนี้จะแตกต่างจากการสังเคราะห์ดีเอ็นเอในธรรมชาติ คือ ในสิ่งมีชีวิตจะมีเอนไซม์เฮลิเคส (helicase) ช่วยในการแยกสายและคลายเกลียวดีเอ็นเอ การจับของไพร์เมอร์กับดีเอ็นเอแม่แบบ (annealing) ใช้อุณหภูมิประมาณ 40-62 องศาเซลเซียส เมื่อแยกสายดีเอ็นเอออกจากกันแล้ว จะลดอุณหภูมิลงเหลือ 40-62 องศาเซลเซียส เพื่อให้ดีเอ็นเอสังเคราะห์ขนาดสั้นประมาณ 15-25 เบส ที่เรียกว่า ไพร์เมอร์ (primer) เข้ามาจับบริเวณที่มีลำดับเบสคู่สมกัน ในการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ ไม่สามารถที่จะเริ่มจากศูนย์ได้เนื่องจากเอ็นไซม์ดีเอ็นเอพอลิเมอร์เรส (DNA polymerase) ต้องการปลาย-OH ทางด้าน 3' เพื่อนำ นิวคลีโอไทด์ตัวต่อมาต่อ ซึ่งในสิ่งมีชีวิตจะมีเอ็นไซม์ที่มีชื่อว่า ไพรเมส (primase) เป็นตัวสร้างอาร์เอ็นเอไพรเมอร์ขึ้น การสังเคราะห์ดีเอ็นเอสายใหม่ต่อจากไพรเมอร์ (extension) ใช้อุณหภูมิ ประมาณ 68-72

องศาเซลเซียส ในขั้นตอนนี้จะเป็นการสร้างสายดีเอ็นเอต่อจากไพร์เมอร์ โดยอุณหภูมิที่ใช้จะพอเหมาะกับการทำงานของ Taq DNA polymerase

เนื่องจากผลผลิตที่ได้จากการสังเคราะห์ดีเอ็นเอสายใหม่ต่อจากไพรเมอร์ในหนึ่งรอบพีซีอาร์จะกลายเป็นต้นแบบในรอบต่อไป ปริมาณดีเอ็นเอเป้าหมายเพิ่มขึ้นเกือบหนึ่งเท่าในทุกรอบ การทำซ้ำๆ เช่นนี้ทำให้มีการสะสมของผลผลิตเป็นแบบทวีคูณ (รูปที่ 8) การค้นพบเอ็นไซม์ดีเอ็นเอพอลิเมอร์เรสเป็นการปฏิวัติวิธีการพีซีอาร์ให้เป็นวิธีการที่ง่ายและแพร่หลาย ส่วนประกอบหลักในปฏิกิริยาพีซีอาร์ ได้แก่ ดีเอ็นเอต้นแบบ ไพรเมอร์ เอนไซม์พอลีเมอเรส สาร 2'-deoxynucleoside 5'-triphosphates [dNTPs] และน้ำยาบับเฟอร์ ความจำเพาะและประสิทธิผลของพีซีอาร์ขึ้นอยู่กับการมีส่วนประกอบปริมาณที่เหมาะสมรวมถึงความเข้มข้นของแมกนีเซียม อุณหภูมิของขั้นตอนต่างๆ จำนวนรอบของปฏิกิริยา

เทคนิคพีซีอาร์ได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้อย่างกว้างขวางในงานวิจัยและการตรวจวินิจฉัยในห้องปฏิบัติการ เทคนิคนี้ใช้สำหรับเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอในหลอดทดลองได้หลายเท่า (อาจเพิ่มได้เป็นแสนหรือล้านโมเลกุล) ทำให้สามารถตรวจสอบตัวอย่างที่มีดีเอ็นเอปริมาณน้อยได้ อย่างไรก็ดีเทคนิคพีซีอาร์แบบดั้งเดิม (conventional PCR) ยังมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ไม่สามารถตรวจสอบปริมาณดีเอ็นเอเริ่มต้น และต้องรอให้



รูปที่ 8 การเพิ่มขึ้นอย่างทวีคูณของยีนในปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส

กระบวนการเสร็จก่อนจึงจะสามารถตรวจสอบการเพิ่มปริมาณดีเอ็นเอได้ ปัจจุบันจึงมีการพัฒนาเทคโนโลยีพีซีอาร์ขึ้นไปอีกระดับหนึ่งชื่อว่า real-time PCR ซึ่งสามารถแก้ไขข้อจำกัดต่างๆ เหล่านี้ได้ โดยสามารถตรวจสอบปริมาณสารพันธุกรรมได้ด้วยการใช้ SYBR Green I Dye และตรวจสอบด้วย probe ที่ติดฉลากด้วย Fluorochrome ทำให้ทราบปริมาณสารพันธุกรรมที่เพิ่มขึ้นได้ในเวลาหลังจากกระบวนการเพียงไม่กี่วินาที

ปัญหาของเทคนิคพีซีอาร์แบบดั้งเดิม เทคนิคพีซีอาร์แบบดั้งเดิม (conventional PCR) มีข้อจำกัดหลายประการดังนี้

1. เทคนิคพีซีอาร์แบบดั้งเดิม ต้องใช้เวลาหลายชั่วโมงในการเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมในหลอดทดลองด้วยเครื่อง thermal cycler และต้องใช้เวลาในการวิเคราะห์ดีเอ็นเอด้วยเทคนิคอะกาโรสเจลอิเล็กโตรฟอริซิส ทำให้รู้ผลช้าเกินกว่าที่จะนำมาประยุกต์ใช้ในการตรวจวินิจฉัยในห้องปฏิบัติการที่ต้องการผลเร่งด่วนได้ นอกจากนี้เทคนิคอะกาโรสเจลอิเล็กโตรฟอริซิส ยังทำให้เกิดการฟุ้งกระจายและการปนเปื้อนของดีเอ็นเอที่เพิ่มปริมาณแล้วไปทั่วบริเวณ (carry over contamination) ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดผลบวกปลอม (false positive) ได้

2. การตรวจสอบความแม่นยำและถูกต้องของกระบวนการพีซีอาร์ทำโดยใช้วิธี dot blot เช่น Southern blot hybridization วิธีนี้ต้องใช้ดีเอ็นเอตรวจตาม (DNA probe) ที่ติดฉลากด้วยสารรังสี เข้า hybridize กับ ดีเอ็นเอที่เพิ่มจำนวนแล้ว ซึ่งต้องใช้เวลานานประมาณ 2-3 วัน ทำให้เกิดการฟุ้งกระจายและปนเปื้อนของดีเอ็นเอที่เพิ่มปริมาณแล้ว

3. กระบวนการพีซีอาร์แบบดั้งเดิมสามารถบอกได้เพียงว่ามีดีเอ็นเอเป้าหมายอยู่ในสิ่งส่งตรวจหรือไม่เท่านั้น ไม่สามารถบอกปริมาณดีเอ็นเอเริ่มต้นได้

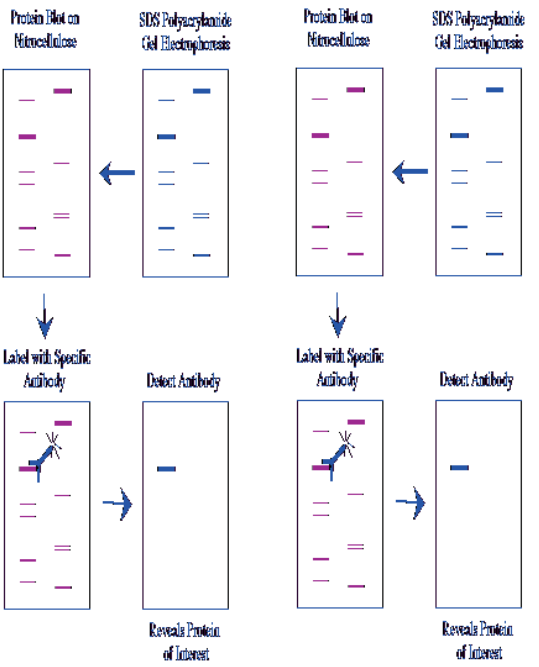
5. Real-Time Thermal Cycler เพราะว่า real-time PCR เป็นเทคนิคที่สามารถตรวจวัดปริมาณผลผลิตของพีซีอาร์ในแต่ละรอบโดยใช้การติดฉลากด้วยสารเรืองแสง ไปพร้อมกับทำการขยายเพิ่มจำนวนดีเอ็นเอได้พร้อมกัน ดังนั้นเครื่องมือที่ใช้สำหรับกระบวนการ real-time PCR นี้ จึงต้องมีคุณสมบัติเป็นทั้งเครื่อง thermal cycler และ optical detection หรือเป็นเครื่องมือระบบ fluorescence detection thermal cycler โดยเครื่องมือนี้จะใช้สารเรืองแสงประเภท fluorochrome ซึ่งใช้เป็น probe เข้าติดฉลากกับดีเอ็นเอในขั้นตอนที่ primer เริ่มเข้าทำการสังเคราะห์ดีเอ็นเอสายใหม่ หรือขั้นตอน an-

nealing โดยสารเรืองแสงนี้จะเข้าจับกับดีเอ็นเอสายคู่เท่านั้น

6. อิมมูโนบลอท (Immunoblot) และอิมมูโนพรีซิปิเตชั่น (Immunoprecipitation) การวิเคราะห์โปรตีนกระทำโดยใช้เทคนิคทางอิมมูโนอาศัยแอนติบอดี ตัวอย่างเช่น เวสเทิร์น บลอท (Western blot) หรืออิมมูโนบลอทเป็นวิธีการในการตรวจหาระดับของโปรตีนในกลุ่มเซลล์หรือเนื้อเยื่อ[8] ในขณะที่การทำ immunoprecipitation เพื่อทำให้โปรตีนที่ต้องการศึกษามีปริมาณเข้มข้นขึ้น การใช้แอนติบอดีจับกับเซลล์และตรวจดูทางกล้องจุลทรรศน์เรียกว่า immunofluorescence และ immunohistochemistry ทำให้บอกตำแหน่งและการแสดงออกของโปรตีนในเซลล์หรือเนื้อเยื่อได้โดยตรง

อิมมูโนบลอทประกอบด้วย 4 ขั้นตอนดังนี้ (รูปที่ 9)

(1) การเตรียมตัวอย่างและการทำ electrophoresis โดยการแยกโปรตีน



รูปที่ 9 ขั้นตอนการวิเคราะห์โปรตีนโดย เวสเทิร์น บลอท

ด้วยกระแสไฟฟ้าในวุ้น sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide หรือ SDS-PAGE

(2) การย้ายจากวุ้นสู่แผ่นเมมเบรน

(3) การตรวจจับโดยใช้หลักอิมมูโนด้วยแอนติบอดีจำเพาะ

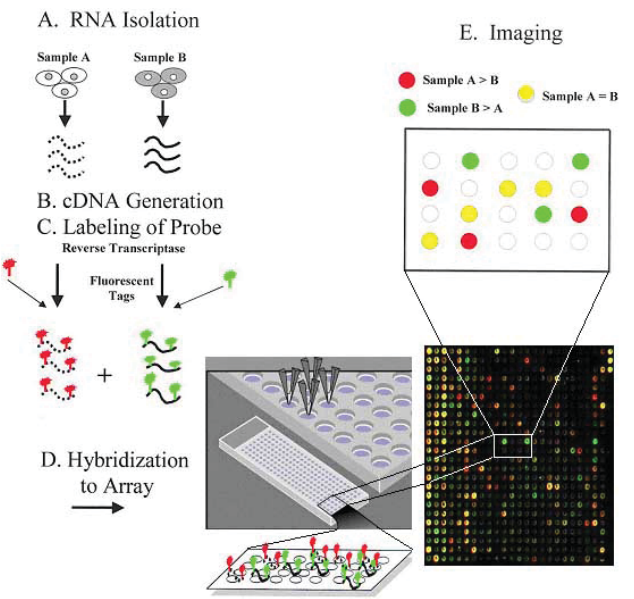
(4) การย้อมสี โดยอาศัยสารสร้างสีหรือสารเรืองแสง

อิมมูโนบลอทเป็นเครื่องมือที่สำคัญในการวิเคราะห์คุณลักษณะที่สำคัญหลายประการของโปรตีน ตัวอย่างเช่น ช่วยในการตรวจหาโปรตีนและบอกปริมาณในกลุ่มของเซลล์หรือเนื้อเยื่อ ช่วยในการตรวจหาการปรับเปลี่ยนภายหลัง (posttranslational modification) เช่น การเกิด phosphorylation ในโปรตีน ที่สำคัญคือการศึกษาเปรียบเทียบระดับและการปรับเปลี่ยนโปรตีนในสภาวะปรกติและสภาวะที่เกิดพยาธิสภาพ

วิธีการอิมมูโนพรีซิปิเตชั่น (immunoprecipitation) เป็นอีกวิธีการทางอิมมูโนที่ใช้แอนติบอดีในการเพิ่มความเข้นข้นของโปรตีนที่สนใจและโปรตีนอื่นที่เกี่ยวข้อง หลักการของวิธีการอาศัยคุณสมบัติการจับตัวกันที่จำเพาะและแน่นหนาระหว่างสารแอนติบอดีและแอนติเจน ทำให้มีการรวมตัวกันเป็นอนุภาคร่วมภายในสารละลายที่ถูกเก็บรวบรวมและทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ตัวจับอะกาโรส bead ขนาดเล็กที่ติดกับโปรตีน A หรือโปรตีน G ทั้งโปรตีน A และโปรตีน G สามารถจับตัวกับแอนติบอดีและนำไปสู่การเกิดอนุภาคร่วมขนาดใหญ่จากนั้นโปรตีนที่ถูกแยกออกมาสามารถถูกวิเคราะห์ได้ด้วยวิธีการทางชีวเคมีต่างๆ เมื่อนำเอาวิธีการอิมมูโนพรีซิปิเตชั่นร่วมกับอิมมูโนบลอท ทำให้สามารถตรวจหาโปรตีนที่มีปริมาณน้อยซึ่งไม่สามารถตรวจหาได้ด้วยวิธีการปรกติ นอกจากนี้ยังใช้วิเคราะห์ปฏิกิริยาระหว่างโปรตีนสองชนิดและการปรับเปลี่ยนภายหลัง posttranslational ของโปรตีนได้ ความสำเร็จของวิธีการอิมมูโนพรีซิปิเตชั่นขึ้นอยู่กับสองปัจจัยหลัก คือปริมาณของโปรตีนในสารตรวจค้นตั้งต้น และความจำเพาะของแอนติบอดีต่อโปรตีนนั้นๆ

7. DNA Microarray ภายหลังการเสร็จสิ้นของการหาลำดับเบสทั้งหมดในจีโนมมนุษย์ นักวิทยาศาสตร์ได้พยายามทำความเข้าใจเกี่ยวกับการทำหน้าที่ของยีนต่างๆ เพิ่มมากขึ้น สิ่งที่น่าสนใจเกี่ยวกับจีโนมมนุษย์คือยีนทั้งหมดในร่างกายมนุษย์มีเพียง 25,000 ถึง 30,000 ยีน อย่างไรก็ตาม ยีนและผลิตผลของยีนต่างๆ มีความเกี่ยวพันกันอย่างซับซ้อน แต่เดิมวิธีการทางอณูชีววิทยามักจะศึกษายีนไปทีละยีน ซึ่งทำให้ไม่สามารถเห็นภาพรวมของยีโนมทั้งหมดได้ ในระยะเวลาสิบปีที่ผ่านมา เทคนิคที่ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาใหม่ที่เรียกว่า

DNA microarray ได้เข้ามามีบทบาทสำคัญในการศึกษาภาพรวมการทำงานของยีนต่างๆ ได้พร้อมกัน[9] DNA microarray หรือที่เรียกอีกชื่อว่า DNA chip หรือ gene array หมายถึงการใช้ตัวตรวจหายีนจำนวนนับพันหรือหมื่นเรียงตัวอยู่ในชิพขนาดเล็ก เพื่อให้ปฏิกิริยาไฮบริไดเซชั่นเกิดขึ้นพร้อมกัน (รูปที่ 10) เช่นเดียวกับเซาเธิร์นและนอทเธิร์น บลอท ไฮบริไดเซชั่น หลักการพื้นฐานของเทคโนโลยีนี้คือคุณสมบัติของกรดนิวคลีอิกเพื่อเกิดเป็นตัวร่วมระหว่างขาสองข้างที่มีลำดับเบสที่คู่กัน โดยที่ DNA microarray ทำหน้าที่เป็นตัวกลางในการจับคู่ระหว่างตัวอย่างที่ไม่ทราบปริมาณยีนและตัวตรวจหายีน และใช้กลไกอัตโนมัติในการตรวจและแปรผล ชุดตรวจ DNA microarray ที่ใช้ตรวจกลุ่มของยีนจากสิ่งมีชีวิตต่างๆ มีการผลิตออกมาจำหน่ายทั่วไป เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากการตรวจ microarray มีจำนวนมหาศาล จึงจำเป็นต้องใช้การคำนวนทางชีวสถิติด้วยคอมพิวเตอร์ มีรูปแบบหลักสองรูปแบบสำหรับการนำเอาเทคโนโลยี microarray มาใช้ ได้แก่ การค้นหาความผิดปรกติของลำดับเบสหรือมิวเตชั่น และการหาระดับการแสดงออกของยีน



รูปที่ 10 ขั้นตอนของ DNA microarray

การนำเซลล์มาใช้ในงานวิจัย

การเพาะเลี้ยงเซลล์ (Cell Culture)

การเพาะเลี้ยงเซลล์ได้กลายเป็นเทคนิคที่สำคัญอย่างมากในการศึกษาวิจัยทางอณูชีววิทยา การที่เซลล์สามารถเจริญเติบโตในห้องทดลอง ทำให้ผู้วิจัยสามารถใส่ยีนที่สนใจศึกษาเข้าสู่เซลล์ (cell transfection) และนำเซลล์ดังกล่าวไปเพาะเลี้ยงในสัตว์ทดลอง (cell transplantation) เพื่อศึกษาผลทางชีววิทยาของยีนที่สนใจ โดยทั่วไป กรรมวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์ไม่ยุ่งยากและตรงไปตรงมา โดยเซลล์อาจถูกเพาะเลี้ยงในรูปแบบเซลล์ชั้นเดียวบนพื้นผิว (monolayer) หรือในรูปแบบเซลล์แขวนลอย (suspension) สิ่งที่สำคัญในการเพาะเลี้ยงเซลล์คือการรวบรวมข้อมูลต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับเซลล์ชนิดนั้น ตัวอย่างเช่น ประเภทหรือแหล่งกำเนิดของเซลล์ (epithelial หรือ fibroblasts) เป็นเซลล์เพาะเลี้ยงปฐมภูมิ (เซลล์ที่เพาะจากเนื้อเยื่อครั้งแรก) หรือเป็นเซลล์ที่กลายพันธ์และเติบโตได้ไม่จำกัด ชนิดของน้ำเพาะเลี้ยงที่เหมาะสม รวมไปจนถึงชนิดและความเข้มข้นของซีรั่มที่เป็นแหล่งอาหารในการเจริญเติบโตของเซลล์ โดยทั่วไป เซลล์จำเป็นต้องได้รับการเพาะเลี้ยงแบบปราศจากเชื้อ และอยู่ในบรรยากาศที่ชื้นพอเหมาะ ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส มีปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์เพื่อการปรับภาวะกรด-ด่างที่เหมาะสม และควรได้รับการตรวจสภาพทั่วไปของเซลล์ทุกวันเพื่อดูการปนเปื้อนหรือติดเชื้อราหรือแบคทีเรีย และปริมาณจำนวนเซลล์ที่เติบโตเต็มพื้นผิวที่เลี้ยง เซลล์ควรได้รับการเปลี่ยนน้ำเพาะเลี้ยงใหม่ทุก 2-3 วันและแบ่งใส่ภาชนะเพาะเลี้ยงใหม่เมื่อมีจำนวนใกล้เต็ม ในกรณีที่เพาะเลี้ยงเซลล์แบบเกาะพื้นผิว จำเป็นต้องใช้เอนไซม์ trypsin เพื่อให้เซลล์หลุดแยกออกมา เนื่องจากเซลล์ที่เพาะเลี้ยงในห้องทดลองมีคุณสมบัติแปรเปลี่ยนไปเมื่อเพาะเลี้ยงเป็นระยะเวลานาน ดังนั้นจึงเป็นสิ่งจำเป็นที่ต้องมีการจัดเก็บเซลล์เหล่านี้เพื่อใช้ในอนาคต วิธีการที่ใช้บ่อยได้แก่การเก็บแช่แข็งในความเย็นจัด (cryopreservation) น้ำยาที่ใช้เก็บคือ ซีรุ่มจากลูกวัว (fetal calf serum) ที่มีสาร dimethyl sulfoxide (DMSO) หรือ glycerol อยู่ 10% และจัดเก็บในไนโตรเจนเหลวที่อุณหภูมิ -196°C โดยวิธีการนี้ เซลล์สามารถถูกเก็บไว้ได้เป็นเวลานานหลายปี

การถ่ายทอดสารพันธุกรรมเข้าสู่เซลล์ (Cell Transfection)

วัตถุประสงค์หลักของการเลี้ยงเซลล์คือ เพื่อเพาะเลี้ยงเซลล์และเพื่อปรับเปลี่ยน

คุณลักษณะในการศึกษาวิจัย การถ่ายทอดสารพันธุกรรมจากภายนอกเข้าสู่เซลล์เป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพในการค้นคว้าวิจัยกระบวนการและการทำหน้าที่ต่างๆ ของเซลล์ในระดับอณูภาค การถ่ายทอดดีเอ็นเอ (DNA transfection) เป็นวิธีการที่สำคัญในการศึกษากลไกควบคุมและหน้าที่ของยีนที่สนใจ ส่วนของ cDNA ถูกใส่อยู่ในตัวนำพลาสมิดและนำเข้าสู่เซลล์ด้วยวิธีการต่างๆ ที่ใช้บ่อยๆ ได้แก่ การใช้แคลเซียมฟอสเฟต การใช้ไฟฟ้ากระตุ้น (electroporation) การใช้สารตัวนำต่างๆ เช่น liposome และการใช้ไวรัสเป็นตัวนำ วิธีการต่างๆ เหล่านี้มีประสิทธิภาพและเหมาะสมสำหรับเซลล์แต่ละชนิดแตกต่างกันออกไป ปัจจัยที่มีผลต่อความสำเร็จในการถ่ายทอดดีเอ็นเอเข้าสู่เซลล์ ได้แก่ คุณภาพและปริมาณของดีเอ็นเอ ประเภทของเซลล์และสารเพาะเลี้ยง ภายหลังที่ดีเอ็นเอถูกนำเข้าสู่เซลล์แบบชั่วคราว (transient transfection) ควรนำมาศึกษาวิจัยภายใน 24 ถึง 72 ชั่วโมงเพื่อให้มีผลมากที่สุด ในบางกรณีที่ต้องการศึกษาผลระยะยาวของดีเอ็นเอในเซลล์เรียกว่าการถ่ายทอดแบบถาวร (stable transfection) เซลล์จะได้รับดีเอ็นเอเข้าสู่จีโนมโดยที่ตัวนำพลาสมิดมีส่วนที่ต้านต่อยาปฏิชีวนะ ในการเพาะเลี้ยงเซลล์ เมื่อใส่ยาปฏิชีวนะเข้าไป จะมีแต่เซลล์ที่มีดีเอ็นเอในจีโนมที่สามารถอยู่รอดได้เมื่อมีการแบ่งตัว

การปรับแต่งสารพันธุกรรม (Genetic Manipulations)

หนูทดลองได้ถูกนำมาใช้เป็นต้นแบบในการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับบทบาทหน้าที่ของยีนในการควบคุมการเจริญเติบโตของมนุษย์ หนูที่ได้รับการปรับแต่งทางพันธุกรรมถือเป็นรูปแบบที่สำคัญในการวิจัยหน้าที่และการควบคุมของยีนต่างๆ วิธีการที่ใช้ได้แก่การสร้างหนูกลายพันธ์โดยวิธีทำให้ยีนหายไปทั้งหมด (gene knockout) อีกวิธีการคือการใส่ยีนที่สนใจเข้าไปในหนู (transgenic mouse) ซึ่งทำให้สามารถศึกษาผลของยีนนั้นๆ ต่อการพัฒนาหรือการเกิดพยาธิสภาพ อย่างไรก็ตาม การใช้หนูทดลองอาจไม่ได้แสดงถึงระบบชีววิทยาของมนุษย์ได้อย่างครบถ้วน การปรับแต่งพันธุกรรมของเซลล์ต้นกำเนิดของมนุษย์อาจเป็นวิธีการที่เหมาะสมกว่าในการศึกษาเกี่ยวกับระบบทางอณูชีววิทยาของมนุษย์ ไม่ว่าในกรณีใดก็ตาม ยีนที่สนใจจะต้องถูกสังเคราะห์หรือแยกออกมา การโคลนยีนสามารถทำได้ด้วยเทคโนโลยี recombinant DNA ร่วมกับข้อมูลทางจีโนมของมนุษย์และหนู

รูปที่ 11 ขั้นตอนการสร้างหนูกลายพันธ์แบบใส่ยีนเข้าไป (Transgenic Mice)

หนูกลายพันธ์แบบใส่ยีนเข้าไป (Transgenic Mice)

ความสำเร็จในการใส่สารพันธุกรรมเข้าไปในหนูทดลองเริ่มต้นตั้งแต่ในต้นทศวรรษ 80 เมื่อสารพันธุกรรมสามารถถูกใส่เข้าไปในตัวอ่อนของหนูโดยการฉีดดีเอ็นเอเข้าไปแบบ microinjection (รูปที่ 11) หนูทดลองเหล่านี้เรียกว่า transgenic mice[10] หลักการในการสร้างหนูกลายพันธ์แบบนี้ ได้แก่ การออกแบบตัวนำที่มี transgene ประกอบด้วยยีนที่สร้างโปรตีนที่ต้องการศึกษาและส่วน promoter ที่อยู่ก่อนหน้า ประโยชน์ของ transgenic mice ได้แก่ (1) เพื่อศึกษาหน้าที่ของโปรตีนที่สร้างโดย transgene และ (2) เพื่อวิเคราะห์การทำหน้าที่ของยีนที่เนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่จำเพาะและระยะการพัฒนาที่จำเพาะ ตัวอย่างของการนำมาใช้ประโยชน์แบบที่หนึ่ง ได้แก่ การทำให้มีการแสดงออกเพิ่มมากขึ้นของยีนก่อมะเร็ง หรือยีนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต ฮอร์โมน รวมถึงยีนของไวรัส การแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของยีน transgene มักทำให้เกิดการทำงานของยีนที่เพิ่มขึ้น โดยมีกลไกที่สามารถควบคุมการแสดงออกของ transgene ได้ ยิ่งไปกว่านั้น หนู transgenic

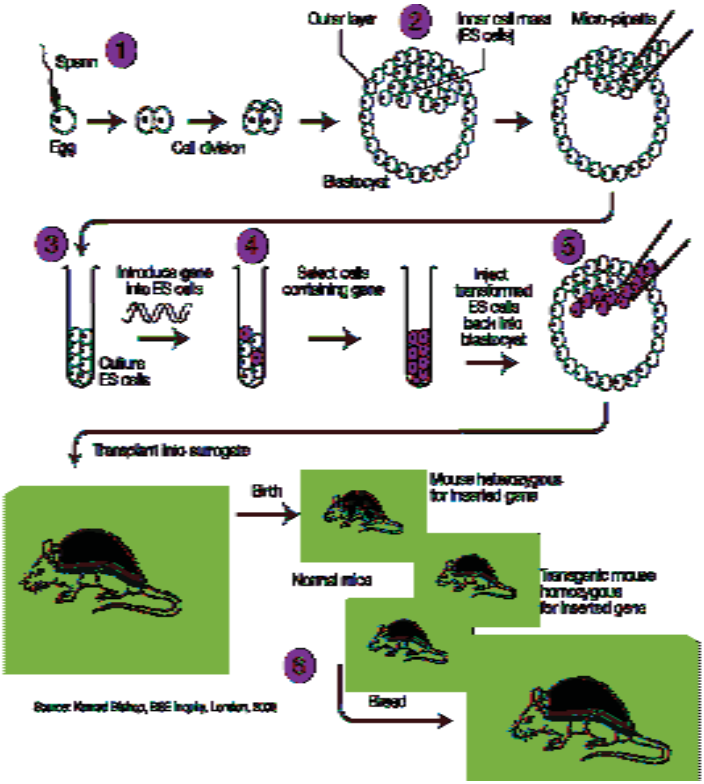
ที่มียีนกลายพันธ์แบบลดการทำงานก็สามารถสร้างขึ้นได้ ตัวอย่างเช่น truncated growth factor receptor ที่สามารถจับกับ ligand ได้แต่ไม่ถูกกระตุ้นและสูญเสียหน้าที่ไป การประยุกต์ใช้อีกอย่างของหนู transgenic คือเพื่อการวิเคราะห์ส่วน promoter ของยีนที่สนใจ โดยส่วน promoter ถูกเชื่อมต่อกับยีนรายงานผล (reporter gene) ที่สร้าง (-galactosidase (LacZ), luciferase หรือ green fluorescence protein (GFP) สารเหล่านี้สามารถถูกย้อมติดสีหรือเปล่งแสงเรืองออกมาทำให้มองเห็นการแสดงออกของยีนรายงานผลได้ง่าย ปริมาณของการทำงานของยีนแสดงผลแสดงถึงการทำงานของส่วน promoter และเป็นตัวบ่งถึงระดับการแสดงออกของยีนที่ใช้ส่วน promoter นั้นในการควบคุม

การสร้างหนูกลายพันธ์แบบใส่ยีนเข้าไป (Transgenic Mice)

ความสำเร็จของการสร้างหนู transgenic ขึ้นกับปัจจัยที่สำคัญคือคุณภาพที่ดีและความเข้มข้นที่เหมาะสมของดีเอ็นเอที่ฉีดเข้าในตัวอ่อนหนู สายดีเอ็นเอสำหรับการฉีดจะต้องถูกย่อยให้เป็นสายเดี่ยวเพื่อเพิ่มโอกาสในการรวมตัวเข้ากับยีนอื่น หนูที่เกิดมาจากไข่ที่ถูกฉีดดีเอ็นเอเข้าใส่ มักเรียกว่า หนูรุ่นก่อตั้ง (founder mice) การตรวจคัดกรองหนูผู้รุ่นก่อตั้งและลูกหลานที่สืบทอดมาเพื่อตรวจหาการผสมผสานของยีนที่ฉีดเข้าใส่กับจีโนมโดยทั่วไปอาศัยการตรวจด้วยวิธีพีซีอาร์ หรือ เซาเทิร์นบลอทของดีเอ็นเอที่สกัดมาจากหางหนู เมื่อหนูรุ่นก่อตั้งได้รับการตรวจยืนยันว่ามีการกลายพันธ์ มันก็จะได้รับการผสมพันธ์เพื่อสร้างสายพันธ์ที่เป็น transgenic ต่อไป ลักษณะที่แสดงออก (phenotype) ของหนู transgenic ถูกกำหนดด้วยรูปแบบการแสดงออกและหน้าที่การทำงานทางชีววิทยาของยีนที่ใส่เข้าไป บางครั้งลักษณะที่แสดงออกไม่สามารถคาดการณ์ได้ ผลที่ได้จากห้องทดลองมักบ่งบอกถึงหน้าที่การทำงานของโปรตีนนั้นในสัตว์ทดลอง การใช้ promoter ที่จำเพาะต่อเนื้อเยื่อหรือถูกกระตุ้นได้ทำให้ผู้วิจัยสามารถศึกษาได้ว่า โปรตีนที่เกิดขึ้นในพยาธิสภาพนั้นนำไปสู่การดำเนินโรคที่ถาวรหรือย้อนกลับได้ ตัวอย่างเช่น rat insulin promoter ทำให้มีการแสดงออกของยีน transgene เฉพาะในเซลล์เบต้าของตับอ่อน

การทำให้ยีนหายไปทั้งหมด (Gene Knockout) ในหนู

ความสามารถในการเพาะเลี้ยงและปรับแต่งพันธุกรรมของเซลล์ต้นกำเนิดในตัวอ่อน (embryonic stem cells) ถือเป็นหลักที่สำคัญในเทคโนโลยีทางพันธุกรรมในปัจจุบัน ลักษณะที่จำเพาะหลายประการของเซลล์ต้นกำเนิดเหล่านี้ เช่น ความสามารถในการเจริญ



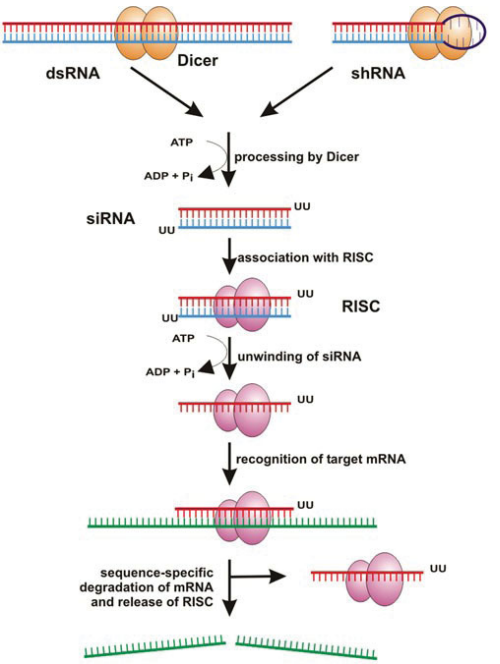
รูปที่ 12 การนำเอาเซลล์ต้นกำเนิดในตัวอ่อน (embryonic stem cells) มาสร้างหนูกลายพันธ์

ไปสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ในตัวอ่อน ทำให้เซลล์เหล่านี้เป็นพาหนะที่ทรงประสิทธิภาพสำหรับการปรับเปลี่ยนทางพันธุกรรม (รูปที่ 12) แนวความคิดพื้นฐานในการสร้างพาหะเพื่อทำให้ยีนหายไป ได้แก่ การใช้ส่วนลำดับเบสที่เหมือนกัน 2 ส่วนของยีนที่สนใจ โดยที่ส่วนลำดับเบสนั้นครอบคลุมส่วนที่สำคัญในการทำหน้าที่ของยีน เช่น ส่วนสังเคราะห์โปรตีน จนถึงปัจจุบัน มียีนมากกว่า 500 ยีนที่ได้ถูกยับยั้งการแสดงออกโดยวิธีการนี้และถ่ายทอดไปสู่สายพันธ์ การศึกษาลักษณะที่แสดงออกของหนูทดลองเหล่านี้ได้ให้ข้อมูลอย่างมหาศาลเกี่ยวกับหน้าที่การทำงานของยีนเหล่านี้ในการเจริญเติบโตของมนุษย์ และระหว่างการเกิดโรคต่างๆ

RNA Interference

ในสัตว์ทดลอง การยับยั้งหรือลดการแสดงออกของยีนเป็นวิธีการที่สำคัญในการศึกษาวิจัยหน้าที่การทำงานของยีนต่างๆ อย่างไรก็ตาม ผลที่ได้จากสัตว์ทดลองอาจไม่สามารถแทนที่ระบบชีววิทยาของร่างกายมนุษย์ได้ทั้งหมด เมื่อไม่นานมานี้ เทคนิคในการควบคุมการแสดงออกของยีนด้วย RNA interference (RNAi) ได้ถูกค้นพบและนำมาใช้ให้เกิดประโยชน์อย่างแพร่หลาย[11]

RNA interference (RNAi) คือ กระบวนการในการควบคุมการแสดงออกของลักษณะทางพันธุกรรมอย่างหนึ่ง ซึ่งพบทั้งในพืช สัตว์ และมนุษย์ โดยอาศัยการทำงานของชิ้นส่วน double strand RNA (dsRNA) ทำหน้าที่เป็นตัวชักนำสำหรับ enzyme complex ผ่านกระบวนการต่างๆ นำไปสู่การทำลาย complementary RNA และยับยั้งการทำงานของ messenger RNA (mRNA) ของยีนหนึ่งๆ อย่างจำเพาะ จึงมีผลยับยั้งการ



รูปที่ 13 กระบวนการ RNA interference

ทำงานของยีนนั้นได้ ในสิ่งมีชีวิตชั้นต่ำเช่น Drosophila พบว่า dsRNA ที่ยาวจะถูกย่อยเป็นขนาด 21-23 nt (หรือที่เรียกว่า small interfering RNA หรือ siRNA) โดยเอ็นไซม์ Dicer ที่มีส่วน RNase III motifs siRNA ทำหน้าที่เป็นตัวชี้นำภายในส่วนประกอบของ nuclease complex เพื่อทำให้ complementary mRNA เกิดการย่อยสลาย siRNAs ขนาดสั้นเหล่านี้ได้ถูกนำมาใช้ในการศึกษาที่ต้องการยับยั้งการแสดงออกของยีน (รูปที่ 13)

RNAi เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นโดยปกติตามธรรมชาติของ eukaryotic cell ทั่วไป ซึ่งกระบวนการเหล่านี้มีความสำคัญมากต่อการดำรงอยู่ของสิ่งมีชีวิต โดยเฉพาะสิ่งมีชีวิตชั้นต่ำ หน้าที่สำคัญของกระบวนการนี้อาจกล่าวโดยสรุปได้เป็น 3 ด้าน คือ การป้องกันและต่อต้านการติดเชื้อไวรัส การป้องกันจีโนม (genome) จาก jumping genes และการควบคุมการแสดงออกของยีน RNAi มีความสำคัญในกระบวนการป้องกันและต่อต้านการติดเชื้อไวรัส โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสิ่งมีชีวิตชั้นต่ำ ไวรัสหลายชนิดมีสารพันธุ-กรรมเป็นแบบ dsRNA ซึ่งเมื่อไวรัสเหล่านี้ปลดปล่อยสารพันธุกรรมเข้าสู่เซลล์ dsRNA จะถูกตัดเป็น short interference RNA (siRNA) โดย Dicer ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่มีอยู่แล้วในสิ่งมีชีวิตบางชนิด จากนั้น Dicer จะกระตุ้นให้ RISC complex เข้ามาจับ และตัดสาย RNA เกิดการยับยั้งการสร้างโปรตีน ทำให้ไวรัสไม่สามารถก่อโรคได้

RNAi ยังมีความสำคัญในการป้องกันจีโนม (genome) จาก Jumping genes (transposons) ซึ่งเป็นลำดับของดีเอ็นเอ ที่สามารถเคลื่อนที่ไปได้ทั่วจีโนมของสิ่งมีชีวิต และพบ Jumping genes ได้ในสิ่งมีชีวิตทุกชนิด ซึ่งในกรณีที่ Jumping genes เคลื่อนไปอยู่ในตำแหน่งที่ไม่ถูกต้องและมีความสำคัญจะทำให้เกิดความเสียหายแก่เซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้ Jumping genes หลายๆ ชนิดทำงานโดยการถอดรหัส ดีเอ็นเอ ให้เป็น RNA ก่อน และจากนั้นจะถอดรหัสกลับเป็นดีเอ็นเอแล้วไปแทรกอยู่ในตำแหน่งอื่นๆ ของจีโนมต่อไป บ่อยครั้งที่ RNA ที่เกิดขึ้นจะเป็น dsRNA และเป็นตัวเริ่มต้นกระบวนการ RNAi ดังนั้น RNAi จึงมีบทบาทช่วยป้องกันจีโนมจาก Jumping genes โดยการทำลาย dsRNA นอกจากนั้น RNAi ยังเป็นกลไกสำคัญที่มีบทบาทในการควบคุมการแสดงออกของยีน ที่พบในสัตว์หลายชนิด ตั้งแต่ระดับกลุ่มหนอนพยาธิจนถึงระดับสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม พบว่ายีนหลายร้อยตำแหน่งในจีโนมของมนุษย์จะได้รับการถอดรหัสออกมาเป็น RNA ขนาดเล็กที่เรียกว่า microRNA (miRNA) ซึ่ง miRNA จะบรรจุชิ้นส่วนของลำดับของ

ยีนต่างๆ ดังนั้น miRNA เหล่านี้จึงอาจเกิดเป็นโครงสร้างสายคู่ได้ เช่น เกิดเป็น hairpin RNA (hpRNA) เมื่อเกิดเป็น hpRNA ที่เป็น dsRNA ขึ้นจะเป็นการกระตุ้นให้เริ่มกระบวนการ RNAi ทำให้เกิดการยับยั้งการแสดงออกของยีน

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันว่า miRNA มีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาของสิ่งมีชีวิตและการควบคุมการทำงานของเซลล์ โดยมีส่วนร่วมในกระบวนการพื้นฐานทางชีววิทยาต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นการเปลี่ยนแปลงไปทำหน้าที่เฉพาะของเซลล์ (cell differentiation) การตายตามโปรแกรมเฉพาะของเซลล์ (apoptosis) เป็นต้น

กลไกการเกิดกระบวนการ RNAi

RNA interference (RNAi) ถือเป็นกระบวนการในการควบคุมการแสดงออกของลักษณะทางพันธุกรรมอย่างหนึ่ง ดังนั้นเพื่อความเข้าใจในกระบวนการ RNAi จึงขอกล่าวถึง การแสดงออกของยีนและการควบคุมการแสดงออกของยีนก่อนจะกล่าวถึงการทำงานของกระบวนการ RNAi

การควบคุมการแสดงออกของยีนโดย RNAi

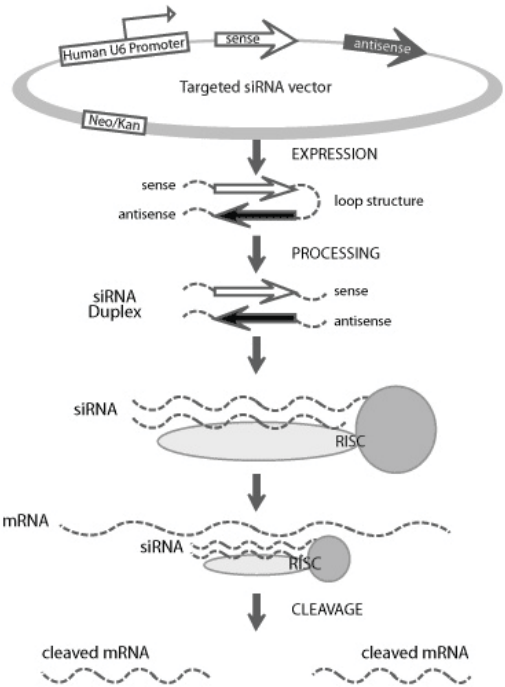
กระบวนการ RNAi เป็นการควบคุมการแสดงออกของยีนในขั้นตอน posttranscriptional processing ของ mRNA ซึ่งจากการศึกษาการควบคุมการแสดงออกของยีนโดยกระบวนการ RNAi ที่เกิดภายในเซลล์ของคนและสัตว์หลายชนิดพบว่ามีกลไกคล้ายกันโดยจีโนมมีการกำหนดการสร้างโมเลกุล RNA ขนาดเล็กที่เรียกว่า micro RNA (miRNA) ซึ่งเป็น double-stranded RNA (dsRNA) และเป็นจุดเริ่มต้นในการกระตุ้นกลไกการทำงานของ RNAi ในการขัดขวางการสร้างโปรตีน RNAi จึงมีบทบาทในการควบคุมการแสดงออกของยีน และมีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมลักษณะทางพันธุกรรม ควบคุมการทำงานของเซลล์ และรวมถึงการพัฒนาของสิ่งมีชีวิต

สำหรับ siRNA ที่นำมาใช้ในการศึกษาวิจัย เป็นในรูปของ 21-mer RNAs 2 สายที่มี 19 นิวคลีโอไทด์ที่จับคู่กันได้และมี noncomplementary dimers ของ thymidine หรือ uridine ที่ปลาย 3' สายที่เป็น antisense siRNA จะมีลำดับเบสตรงคู่กับ mRNA เป้าหมาย ตำแหน่งลำดับเบสเป้าหมายภายใน mRNA นี้จะมีความจำเพาะสำหรับยีนที่ต้องการควบคุมเท่านั้น สาย siRNA ที่เป็น antisense จะเป็นคู่เบสตรงกันข้ามกับตำแหน่งเหล่านี้

วิธีการในการใส่ siRNA เข้าสู่เซลล์เพื่อควบคุมหรือลดการแสดงออกของยีนมี 2 วิธีหลัก ได้แก่

1. การถ่ายทอดอาร์เอ็นเอเข้าสู่เซลล์โดยตรง (RNA transfection) siRNA ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาทั้งขนาดยาวและสั้น จาก bacteriophage RNA polymerase T7, T3 หรือ SP6 ในกรณีของ ds-RNA ขนาดยาว จะมี RNase เช่น recombinant Dicers ที่สามารถตัดย่อยให้เป็นส่วนผสมของ siRNA ที่มีความยาว 21-23 ลำดับเบส siRNA เหล่านี้สามารถถ่ายทอดเข้าสู่เซลล์ที่จำเพาะบางตัวเท่านั้น เช่น เซลล์ HeLa ซึ่งเป็นเซลล์จากมะเร็งปากมดลูก และเซลล์ 293T ที่เป็นเซลล์มะเร็งไต

2. การถ่ายทอดเข้าสู่ดีเอ็นเอ (DNA transfection) อาศัยตัวนำการแสดงออกของยีนสำหรับ siRNA ที่สร้างขึ้นมาจาก RNA polymerase III promoters เช่น U6 และ



รูปที่ 14 ขั้นตอนการถ่ายทอด siRNA เข้าสู่ดีเอ็นเอโดยอาศัยตัวนำการแสดงออกของยีน

H1 ตัวนำเหล่านี้จะแปลงโครงสร้าง hairpin ของ dsRNA ให้เป็น siRNA ภายในเซลล์ได้ (รูปที่ 14) การออกแบบ DNA oligos เพื่อหวังผลให้เกิดเป็น siRNA ที่ต้องการและสามารถใส่เข้าในส่วน promoter ของตัวนำ U6 หรือ H1 ข้อดีของวิธีการนี้คือ การนำเข้าของดีเอ็นเอสู่เซลล์ทำได้ง่ายกว่า และเซลล์ที่ได้รับดีเอ็นเอเข้าไปแล้วยังมีการเติบโตต่อไป ทำให้สามารถมีผลควบคุมยีนในระยะยาวได้

การนำเทคโนโลยี RNAi ไปใช้ทางการแพทย์

การประยุกต์ใช้ RNAi ได้นำมาสู่ความก้าวหน้าในการวิจัยและการดูแลรักษาแบบใหม่อย่างมากมายมหาศาล ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2002 ได้มีการนำเอา siRNA มาใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อและการป้องกันการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ ตลอดจนโรคทางพันธุกรรมที่สำคัญบางโรค ตัวอย่างความสำเร็จในทางการแพทย์มีดังต่อไปนี้

1. การรักษาโรคที่เกิดจากเชื้อไวรัส ในปัจจุบันมีการนำเทคโนโลยี RNAi มาใช้ในการยับยั้งไวรัสก่อโรคหลายชนิด คือ hepatitis C virus (HCV), dengue (DEN) virus, severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus, poliovirus, influenza A virus, hepatitis delta virus (HDV), human rhinovirus (HRV), hepatitis B virus (HBV), herpes simplex virus type-1 (HSV-1), human papillomavirus (HPV), JC virus (JCV), Epstein Barr virus (EBV) และ cytomegalovirus (CMV) แต่ที่กำลังอยู่ในความสนใจและมีผู้ศึกษากันมาก คือ Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)

2. การรักษามะเร็ง วิธีการในการรักษามะเร็งที่ใช้กันมากในปัจจุบันคือ เคมีบำบัด (chemotherapy) แต่วิธีการนี้มีข้อจำกัดในการใช้ คือ ร่างกายผู้เป็นมะเร็งจะสร้าง P-glycoprotein ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำให้ยาที่ผู้เป็นมะเร็งได้รับจากการรักษาโดยเคมีบำบัดถูกกำจัดออกจากเซลล์ ทำให้การรักษาโดยเคมีบำบัดมีประสิทธิภาพต่ำ ดังนั้นการใช้เทคโนโลยี RNAi เพื่อยับยั้งการสร้าง P-glycoprotein ในร่างกายผู้ที่เป็นมะเร็ง ทำให้การรักษาโดยเคมีบำบัดมีประสิทธิภาพสูงขึ้น ซึ่งจากการศึกษาของ Rumpold และคณะในปี 2005 พบว่า สามารถใช้เทคโนโลยี RNAi ในการยับยั้งการสร้าง P-glycoprotein ซึ่งทำให้เซลล์มะเร็งไวต่อ imatinib ลดลงได้

3. การปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ การปลูกถ่ายไตส่วนใหญ่จะพบปัญหาการตาย

(apoptosis) ของเซลล์บุผนังท่อไต (renal tubular epithelial cells) จากการบาดเจ็บที่เกิดจากเลือดมาเลี้ยงอีกครั้งหลังการขาดเลือด (ischemia-reperfusion injury) โปรตีนที่มีส่วนสำคัญในกระบวนการเหล่านี้ คือ Fas ซึ่งจากการศึกษาของ Hamar และคณะในปี 2004 พบว่าสามารถใช้เทคโนโลยี RNAi ยับยั้งการสร้าง Fas ในหนูซึ่งทำให้เซลล์บุผนังท่อไตมีความต้านทานต่อการตายมากขึ้น และเกิดการบาดเจ็บที่เกิดจากเลือดมาเลี้ยงอีกครั้งหลังการขาดเลือดน้อยลงได้

4. การนำเทคโนโลยี RNAi ไปใช้ในการศึกษาวิจัย เทคโนโลยี RNAi จัดว่าเป็นเครื่องมือที่มีประโยชน์มากต่อการนำมาใช้เพื่อศึกษาหน้าที่ของยีน เพื่อนำความรู้เหล่านั้นไปประยุกต์ใช้สาขาวิชาต่างๆ เหตุผลที่วิธีการนี้มีการนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายและมีความนิยมเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เพราะการยับยั้งการแสดงออกของยีนด้วยวิธีการอื่นๆ เช่น ‘gene knock-out’ ต้องทำให้โครงสร้างของยีนเปลี่ยนแปลงไป อาจทำให้ยีนที่อยู่ในตำแหน่งนั้นหรือตำแหน่งข้างเคียงเสียหาย และอาจส่งผลต่อสิ่งมีชีวิตนั้นๆ แต่ด้วยเทคโนโลยี RNAi สามารถยับยั้งการแสดงออกของยีนหลังจากเกิดกระบวนการถอดรหัส ดังนั้นจึงไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิต

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าในอนาคตเทคโนโลยี RNAi จะเป็นเทคโนโลยีที่สำคัญในการปรับปรุงพันธุ์พืช การป้องกันรักษาโรค ตลอดจนเป็นเครื่องมือในการศึกษาหน้าที่ของยีนในพืช สัตว์ และมนุษย์

บทสรุป

ในศตวรรษที่ 21 ซึ่งได้รับขนานนามว่าเป็น “ศตวรรษแห่งยีน” อันเป็นผลมาจากความสำเร็จในโครงการจีโนมมนุษย์ การรักษาระดับยีน และความรู้ทางด้านเซลล์ต้นกำเนิด ในวงการแพทย์ นักวิทยาศาสตร์และประชาชนทั่วไป ต่างให้ความสนใจต่อความรู้ทางด้านอณูชีววิทยาและอณูพันธุศาสตร์เหล่านี้ ไม่เพียงแต่ความคาดหวังในการนำมารักษาโรคร้ายแรงต่างๆ แต่ยังมีความเกี่ยวข้องต่อทางการเมือง เศรษฐกิจ ศาสนา และจริยธรรมต่างๆ ศัลยแพทย์จำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องต่างๆ เหล่านี้และร่วมกับนักวิทยาศาสตร์ในการพัฒนาวิธีการต่างๆ เพื่อความก้าวหน้าทางการแพทย์ต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953; 171:737-8.
2. U.S. Department of Energy: Genomics and its impact on science and society: The human genome project and beyond. Published online by Human Genome Management Information System (HGMIS): http://www.ornl.gov/hgmis/publicat/primer, March 2003.
3. Calvo KR, Liotta LA, Petricoin EF. Clinical proteomics: from biomarker discovery and cell signaling profiles to individualized personal therapy. Biosci Rep 2005; 25:107-25.
4. Cho WC. Proteomics technologies and challenges. Genomics Proteomics Bioinformatics 2007; 5:77-85.
5. Sambrook J. Molecular cloning, a laboratory manual. 3rd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001.
6. Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. J Mol Biol 1975; 98:503-17.
7. Mullis K, Faloona F, Scharf S, et al. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: The polymerase chain reaction. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1986; 51:263-73.
8. Burnette WN. "Western blotting": electrophoretic transfer of proteins from sodium dodecyl sulfatepolyacrylamide gels to unmodified nitrocellulose and radiographic detection with antibody and radioiodinated protein A. Anal Biochem 1981; 112:195-203.
9. Bier FF, von Nickisch-Rosenegk M, Ehrentreich-F-rster E, et al. DNA microarrays. Adv Biochem Eng Biotechnol 2008; 109:433-53.
10. Palmiter RD, Brinster RL. Transgenic mice. Cell 1985; 41:343-5.
11. Kim D, Rossi J. RNAi mechanisms and applications. Biotechniques 2008; 44:613-6.

Clinical Application of Molecular Biology

วิฑูร ชินสว่างวัฒนกุล

Introduction

ความรู้ด้าน molecular biology เริ่มต้นจากการค้นพบโครงสร้าง double helix ของ DNA โดย James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins และ Rosalind Franklin ในปีคริสตศักราช 1953[1-2] ซึ่งส่งผลให้ Crick, Watson and Wilkins ได้รับรางวัลโนเบล สาขา Physiology และ Medicine ในปีคริสตศักราช 1962[3] นับแต่นั้นมาเทคนิคทาง molecular biology ได้พัฒนาต่อเนื่องอย่างรวดเร็ว จนสามารถนำมาใช้ในชีวิตจริง ปัจจุบันจะพบว่ามีการตรวจวินิจฉัยและการรักษาทางคลินิกที่อาศัยหลักการของ molecular biology อยู่เป็นจำนวนมาก ความก้าวหน้าของ molecular techniques ได้ช่วยพัฒนาองค์ความรู้ทางการแพทย์ใหม่ๆ เป็นอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการรักษาโรคมะเร็ง โรคติดเชื้อ และโรคทางพันธุกรรมต่างๆ

One-Way Traffic of DNA-RNA-Protein (ความสัมพันธ์ของ DNA, RNA และโปรตีน)

DNA (deoxyribonucleic acid) เป็นหน่วยพันธุกรรมพื้นฐานของเซลล์ และเป็นส่วนประกอบสำคัญภายใน nucleus ของเซลล์ หน้าที่สำคัญของ DNA คือเป็นต้นฉบับในการสร้าง messenger ribonucleic acid (mRNA) ซึ่งเป็นรหัสคำสั่งในการสร้างโปรตีน ความผิดปกติของ DNA บางประการอาจทำให้เกิดการสร้าง mRNA ที่ไม่สมบูรณ์ อันเป็นผลให้มีการสร้างโปรตีนที่มีโครงสร้าง หรือหน้าที่บกพร่องได้ โดยที่ความผิดปกติของ

DNA อาจได้รับถ่ายทอดมาจากพ่อหรือแม่ (inherited) หรือเกิดขึ้นเอง (sporadic) ก็ได้ ความสัมพันธ์ของ DNA, RNA และโปรตีน เป็นไปในลักษณะของ one-way traffic กล่าวคือ จะต้องมี DNA ต้นแบบก่อน แล้วถ่ายทอด (transcription) ไปเป็น mRNA จากนั้นจึงจะสามารถแปรรหัสคำสั่ง (translation) ให้เกิดการสร้างโปรตีนต่อไปได้ ในธรรมชาติกฎดังกล่าวเป็นไปอย่างเคร่งครัด ไม่สามารถย้อนทางจากโปรตีน มาเป็น mRNA และ DNA ได้

ลำดับความสำคัญในการแสดงออกทางพันธุกรรม

ถึงแม้ DNA จะเป็นตัวควบคุมการสร้าง mRNA และโปรตีน แต่ mRNA และโปรตีน จัดอยู่ในระดับของการแสดงออก (expression) ของเซลล์ โดยเฉพาะโปรตีนซึ่งผลิตผลสุดท้ายและเป็นตัวที่มีหน้าที่ในการทำงานต่างๆ (function) ในร่างกาย ดังนั้นการตรวจพบความผิดปกติของ mRNA และโปรตีน (ทั้งด้านคุณภาพและปริมาณ) จึงมีนัยสำคัญมากกว่าการตรวจพบความผิดปกติของ DNA นอกจากนี้ความผิดปกติของ DNA บางประการอาจไม่มีผลต่อการสร้างโปรตีนก็ได้ อย่างไรก็ดีถึงแม้ว่าการตรวจพบความผิดปกติของโปรตีน จะมีความสำคัญที่สุด แต่การตรวจโปรตีนบางชนิด หรือบางกรณีก็ยังมีข้อจำกัดอยู่มิใช่น้อย เช่น โปรตีนที่ต้องการศึกษามีระดับต่ำเกินกว่าที่เทคนิคการตรวจจะสามารถวัดได้ อายุของโปรตีนดังกล่าวสั้น (short half-life) นักวิจัยส่วนใหญ่สนใจที่จะศึกษาโปรตีนบางชนิดในเซลล์บางอย่างเท่านั้น ในขณะที่ตามธรรมชาติแล้ว โปรตีนเองก็มีความหลากหลายเป็นอย่างยิ่ง ส่วนการตรวจ mRNA ซึ่งจัดอยู่ในระดับของการแสดงออกของเซลล์เช่นกันนั้น ก็มีข้อจำกัดเช่นเดียวกัน เพราะในธรรมชาติปริมาณของ mRNA ที่ถูกสร้างขึ้นมานั้นมีระดับต่ำมากและ mRNA ทุกชนิดมีเสถียรภาพต่ำ เนื่องจากถูกทำลายได้ง่ายโดย RNase ซึ่งมีอยู่ทุกหนแห่ง และโดยปกติการสร้าง mRNA จะเกิดในเซลล์ที่ยังมีชีวิตอยู่ ดังนั้นจึงมีข้อจำกัดของการตรวจในเซลล์ที่ตายแล้ว เช่น formalin-fixed tissue เป็นต้น

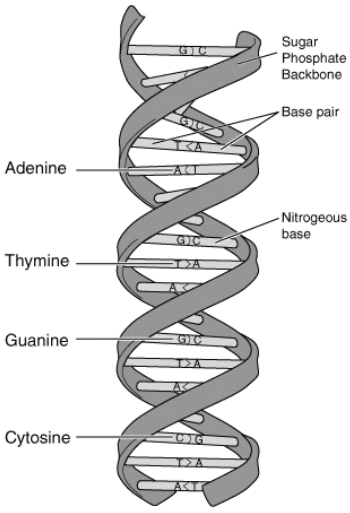
Glossary of Genetic Terms[4-9]

Nucleic acids สารชีวโมเลกุลที่ทำหน้าที่เป็นสารพันธุกรรมในเซลล์ของสิ่งมี

ชีวิตชั้นสูง เรียกรวมว่า nucleic acids โดยคุณสมบัติทางเคมีแบ่ง nucleic acids ได้เป็นสองชนิด คือ ribonucleic acid (RNA) และ deoxyribonucleic acid (DNA) สิ่งมีชีวิตส่วนใหญ่มีสารพันธุกรรมเป็น DNA ยกเว้น ไวรัสบางชนิดจะมีสารพันธุกรรมเป็น RNA ได้

DNA (Deoxyribonucleic acid) คือ สารพันธุกรรม (Genetic Materials) ที่ทำหน้าที่เก็บข้อมูลรหัสการทำงานของเซลล์เอาไว้ เมื่อเซลล์มีการแบ่งตัว สารพันธุกรรมนี้จะถูกแบ่งไปยังเซลล์รุ่นถัดไปด้วย โดยที่ยังคงมีข้อมูลทางพันธุกรรมอย่างสมบูรณ์ DNA พบได้ในนิวเคลียสของเซลล์ โดยปกติ DNA มีลักษณะเป็น 2 สายอยู่พันกันเป็นเกลียว (double helix) เมื่อถูก denature โดยการเพิ่มอุณหภูมิ ทั้ง 2 สายจะแยกออกจากกันและจะกลับมารวมกันใหม่เมื่ออุณหภูมิลดลง[4]

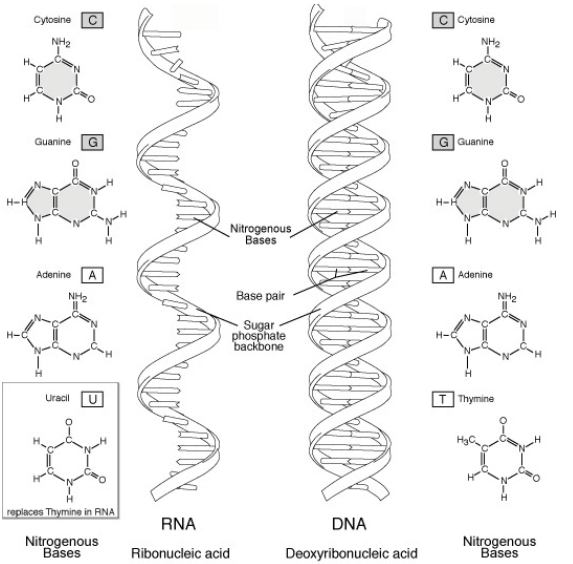
RNA (Ribonucleic acid) คือ สารพันธุกรรมอันเกิดจากการคัดสำเนาข้อมูลจาก DNA โดย RNA polymerase enzyme ร่วมกับกระบวนการต่อเนื่องโดยเอนไซม์อื่นอีกจำนวนหนึ่ง RNA ทำหน้าที่เหมือนแม่พิมพ์ในการแปลงข้อมูลจากยีน ไปเป็นข้อมูลในการสร้างโปรตีน แล้วขนย้ายกรดอะมิโนเข้าไปในไรโบโซม (ribosome) เพื่อผลิตโปรตีน และแปลข้อความไปเป็นสำเนาข้อมูล (transcript) ในโปรตีน RNA มีโครงสร้างเป็นโมเลกุล



รูปที่ 1 Double helix structure of DNA

เกลียวเดี่ยว (single helix) และมีโซ่นิวคลิโอไทด์สั้นกว่า DNA นอกจากนั้น RNA มีน้ำตาล ribose เป็นองค์ประกอบ ในขณะที่ DNA มี deoxyribose (ซึ่งมี hydroxyl group เชื่อมต่อกับ pentose ring ที่ตำแหน่ง 2' ซึ่งใน DNA มี hydrogen atom แทน hydroxyl group) hydroxyl group นี้เองที่ทำให้ RNA มีเสถียรภาพน้อยกว่า DNA เพราะง่ายต่อการถูก hydrolysis ในธรรมชาติพบว่า RNA ซึ่งควบคุมการสร้างโปรตีน มี 3 ชนิด ได้แก่ messenger RNA (mRNA), transfer RNA (tRNA) และ ribosomal RNA (rRNA) โดยที่ mRNA มีเสถียรภาพน้อยที่สุด ในขณะที่ tRNA และ rRNA มี secondary structure ซึ่งช่วยเพิ่มเสถียรภาพมากยิ่งขึ้น ไวรัสบางชนิด เช่น retrovirus มีสารพันธุกรรมเป็น RNA เท่านั้น เมื่อไม่นานมานี้มีการค้นพบประเภทและคุณสมบัติใหม่ของ RNA ได้แก่ Double-stranded RNA ซึ่งพบในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตชั้นสูง Non-coding RNA หรือ “RNA genes” และ micro RNA (miRNA) ซึ่งเชื่อว่ามีหน้าที่ควบคุมการทำงานของ gene อื่นๆ[5]

Genomic DNA เป็น DNA ที่มีอยู่ทั้งหมดของเซลล์หรือสิ่งมีชีวิต ซึ่งบางส่วนจะไม่เกี่ยวข้องกับการสร้าง mRNA และโปรตีน[6]

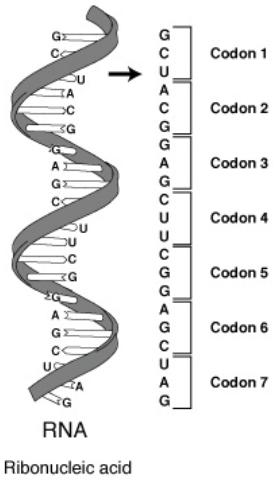


รูปที่ 2 Structure of RNA compared to DNA

cDNA หรือ complementary DNA เนื่องจาก RNA มีเสถียรภาพต่ำมากและถูกทำลายได้ง่าย ในการศึกษา RNAจึงได้ใช้ cDNA แทนเพราะ cDNA มีเสถียรภาพสูงมาก โดยที่ cDNA นี้ได้มาจากการเปลี่ยน RNA ให้เป็น DNA โดยใช้เอนไซม์ reverse transcriptase ซึ่งการทดสอบส่วนใหญ่ในระดับ molecular biology มักจะใช้ cDNA แทนการใช้ RNA เพราะเสถียรภาพสูงกว่า RNA และให้ผลการศึกษาที่มีความจำเพาะดีกว่าการศึกษาโดยใช้ genomic DNA เพราะ cDNA ถือว่าเป็นตัวแทนของ RNA ซึ่งจัดอยู่ในระดับของการแสดงออกของเซลล์

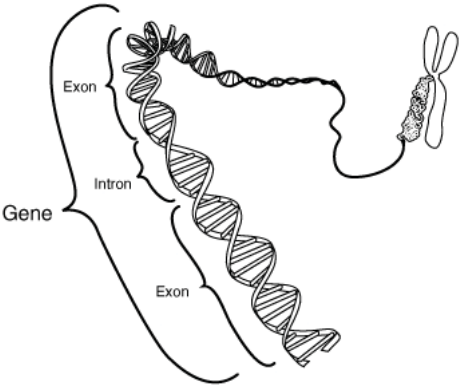
Codon เป็นกลุ่มของ bases จำนวน 3 ตัว ใน DNA หรือ RNA sequence ซึ่งเป็นรหัสเฉพาะในการสร้าง amino acid แต่ละชนิด เช่น GCU เป็นรหัสสำหรับสร้าง alanine ในบรรดา amino acid ที่มนุษย์รู้จักมากกว่า 100 ชนิด นั้น มี amino acid จำนวน 20 ชนิด ที่จัดว่าเป็น standard amino acids หรือ proteinogenic ที่มีรหัสการสร้างด้วย standard genetic code หรือ codon นั่นเอง อนึ่ง amino acid ชนิดหนึ่งอาจเกิดจาก codon ที่หลากหลาย เช่น alanine นอกเหนือจาก GCU แล้ว ยังมี codon เป็น GCC, GCA หรือ GCG ก็ได้ (รูปที่ 3)

ยีน (Gene) คือ รหัสบนสารพันธุกรรมที่มีการถ่ายทอดรหัส (transcription) สืบต่อไปยังเซลล์รุ่นถัดไปได้ และมีหน้าที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ที่ชัดเจน[7] (รูปที่ 4)

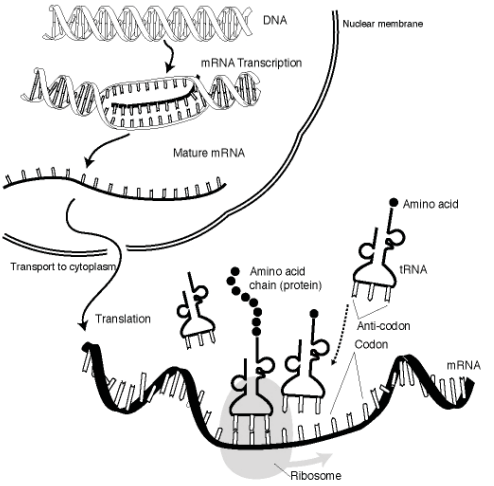


รูปที่ 3 Codon in RNA sequence

Gene expression เป็นกระบวนการสร้างโปรตีน จากการอาศัยรหัสควบคุมพันธุกรรม ที่เริ่มต้นจากการใช้ DNA เป็นต้นแบบ ผ่านกระบวนการ mRNA transcription ในนิวเคลียส จนกระทั่งมีการแปรรหัส (translation) ของแต่ละ codon ไปเป็นโปรตีนใน cytoplasm (รูปที่ 5)



รูปที่ 4 Structure of gene



รูปที่ 5 Gene expression

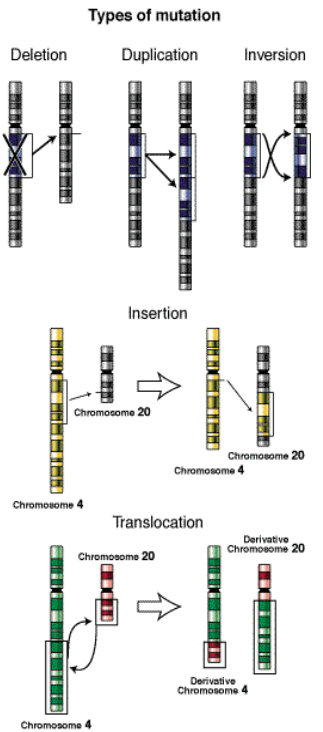
Cloning เป็นกระบวนการทาง molecular biology เพื่อสร้าง copies ของ DNA sequence ที่มีความจำเพาะ ซึ่งมักจะเป็นยีนที่ทำหน้าที่อันเป็นที่สนใจศึกษา ความหมายทาง molecular genetics ไม่ได้หมายถึงการสร้างสิ่งมีชีวิตที่เหมือนกันทั้งตัว เช่น แกะ Dolly ที่เกิดจากเทคนิคการทำ clone ให้มีพันธุกรรมเหมือนต้นแบบทุกประการ การ cloning นับได้ว่าเป็นวิธีที่มีความสำคัญที่สุด และใช้กันอย่างแพร่หลายที่สุดเทคนิคหนึ่ง ในการศึกษาหน้าที่การทำงานของยีนต่างๆ

Mutation เป็นความผิดปกติอันเกิดจากความเปลี่ยนแปลงอย่างถาวรในโครงสร้างของ DNA การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจไม่มีผลต่อเซลล์ หากเกิดความผิดปกติในยีนที่ไม่สำคัญ หรือสามารถเป็นอันตรายต่อเซลล์และร่างกายหากเป็นยีนที่สำคัญ เช่น การเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์มะเร็ง อย่างไรก็ดี mutation นับว่าเป็นกุญแจสำคัญในวิวัฒนาการของสิ่งมีชีวิตทั้งหลาย เป็นโอกาสให้สิ่งมีชีวิตมีโอกาสพัฒนาเพื่อความอยู่รอดและสืบทอด mutation ที่เป็นประโยชน์ต่อการดำรงชีพดังกล่าวต่อไปให้รุ่นลูกหลาน mutation ของยีน เกิดขึ้นได้หลายชนิด เช่น deletion, duplication, inversion, insertion และ translocation (รูปที่ 6)

Restriction endonucleases เป็นเอนไซม์ที่สามารถย่อย DNA สายคู่ (double strand) ที่ตำแหน่งเฉพาะ มีความสำคัญมากในการศึกษาทาง molecular biology เนื่องจากสามารถใช้ย่อย DNA ให้มีขนาดตามที่ต้องการเพื่อยืนยันความถูกต้องของลำดับการเรียงรหัส (sequence) และสามารถใช้ในการตัดต่อ เพื่อนำยีนที่สนใจไปใช้ในการ cloning เพื่อศึกษาหน้าที่ของยีนนั้นด้วย

Base pair คือ คู่ของ bases ที่จับคู่กันเพื่อสร้างเป็นชั้นของเกลียว DNA (stair of the DNA ladder) ซึ่ง DNA nucleotide ประกอบด้วย โมเลกุลของน้ำตาล, phosphoric acid และ base อย่างละ 1 โมเลกุล สำหรับ DNA ประกอบด้วย base 4 ชนิด คือ adenine, thymine, guanine และ cytosine ซึ่งนิยมแทนด้วยตัวอักษรทั้งสี่ คือ A, T, G, และ C ตามลำดับ โดยมีกฎการจับคู่ที่แน่นอน คือ A ต้องจับกับ T และ G จับกับ C เสมอ ส่วน RNA มี uracil (U) เข้าไปแทนที่ T

Exon and intron exon เป็นบริเวณตำแหน่งของ gene ที่บรรจุรหัสเฉพาะในการสร้างโปรตีน แต่ละ exon จะมีรหัสการสร้างโปรตีนที่สมบูรณ์ของตนเอง ส่วน

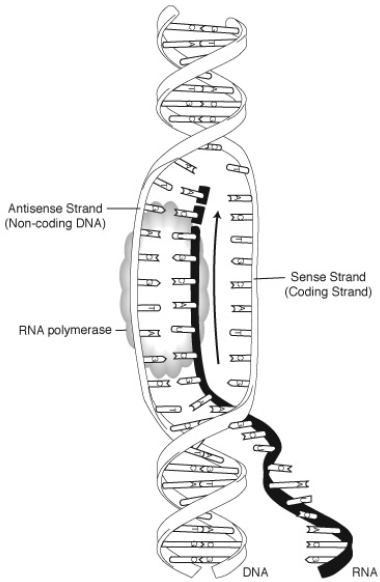


รูปที่ 6 Types of mutation

intron เป็นบริเวณตำแหน่งของ gene ที่คั่นกลางระหว่าง exons ซึ่ง intron นั้น บางทีเรียกว่าเป็น “junk DNA” เนื่องจากเป็น sequence ของ DNA ที่ไม่ได้มีหน้าที่สร้างโปรตีน (รูปที่ 4)

Sense and antisense ในธรรมชาติของกระบวนการ transcription เมื่อเกลียว DNA แยกออกเป็น 2 สาย สายหลักซึ่งเป็น coding strand ต้นแบบ เรียกว่า sense strand ส่วนอีกสายหนึ่งจะเป็น non-coding strand หรือ antisense strand ซึ่งทำหน้าที่เป็นแม่พิมพ์ในการสร้าง mRNA (รูปที่ 7)

Polymorphism คือความผันแปรของ DNA sequence อันเกิดจากกระบวนการ mutation ที่พบได้เป็นปกติในประชากรทั่วไป ส่งผลให้เกิดความหลากหลายทางพันธุกรรม ยกตัวอย่างเช่น ABO blood groups, major histocompatibility complex (MHC) ทางการแพทย์สามารถใช้ลักษณะที่แตกต่างกันของ genetic variant นี้ ในการตรวจ

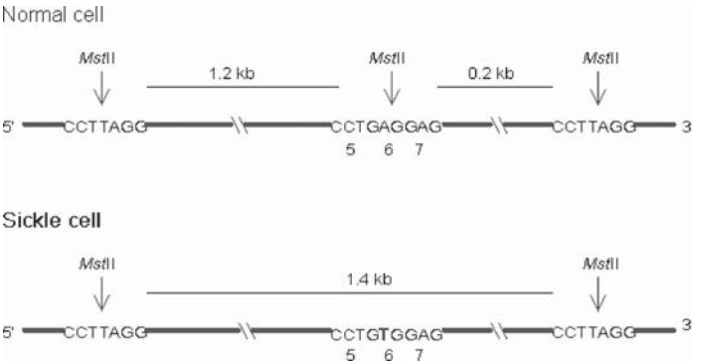


รูปที่ 7 Sense and antisense strands of DNA

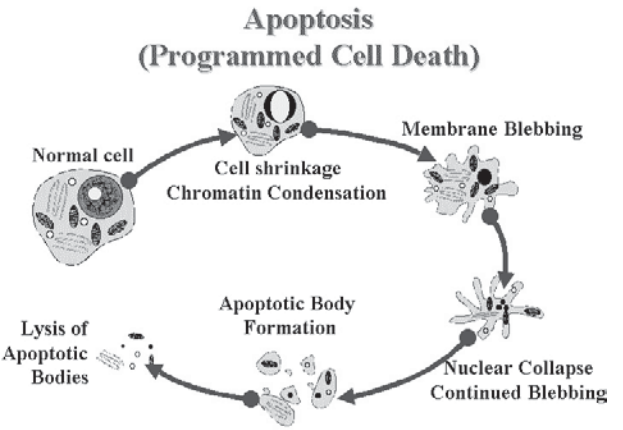
วินิจฉัยโรค รวมไปถึงการรักษาด้วยการถ่ายเลือด และการปลูกถ่ายอวัยวะ

ตัวอย่างของ polymorphism ที่ก่อให้เกิดโรคที่รู้จักกันดีอันหนึ่ง คือ β-globin gene mutation ในตำแหน่งของ amino acids peptide ตำแหน่งที่ 5-7 ซึ่งมี DNA sequence ปกติเป็น CCTGAGGAG แต่ในโรคโลหิตจาง sickle cell กลับมี DNA sequence เป็น CCTGTGGAG (mutation จาก A เป็น T) ในตำแหน่งนี้ ยามปกติจะสามารถถูกย่อยได้โดย restriction enzyme MstII ลักษณะเช่นนี้เรียกว่า Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) โดยเทคนิค southern blotting จะเห็นความแตกต่างระหว่าง DNA fragments ซึ่งในเซลล์ปกติ จะเห็น 2 fragments ที่ขนาด 0.2 kb and 1.2 kb แต่ในโรคโลหิตจาง sickle cell จะเห็น fragment ยาว 1.4 kb เพียง fragment เดียว อันเกิดจากตำแหน่ง DNA mutation ที่ทำให้ restriction enzyme MstII ใส่สามารถตัดทอนสาย amino acids peptide ได้อย่างสมบูรณ์นั่นเอง (รูปที่ 8)

Apoptosis เป็นวิธีการตามปกติวิธีการหนึ่งที่ร่างกายใช้กำจัดเซลล์ที่มีความชำรุดเสียหาย เกินกว่าที่จะซ่อมแซมได้ รวมไปถึงกำจัดเซลล์ที่ไม่มีความจำเป็นในร่างกาย มีชื่อเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า “programmed cell death” (รูปที่ 9)



รูปที่ 8 Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)

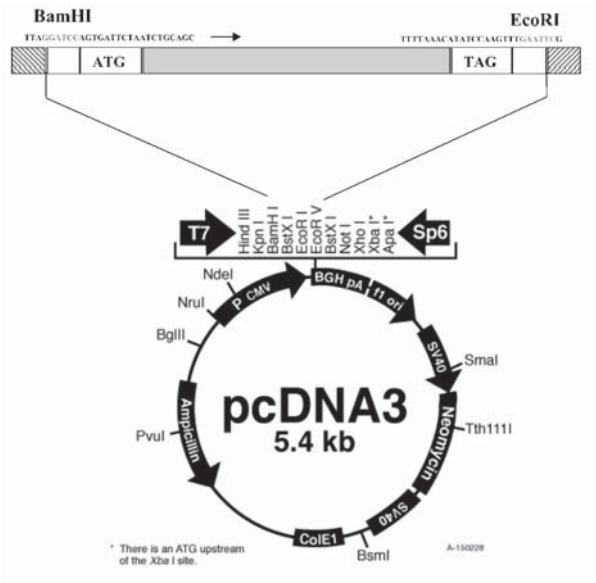


รูปที่ 9 Apoptosis[9]

Electrophoresis เป็นเทคนิคทาง molecular biology ที่มีการนำไปประยุกต์ใช้กันอย่างแพร่หลาย ทั้งการศึกษาในระดับ DNA, RNA และโปรตีน โดยอาศัยหลักการปล่อยกระแสไฟฟ้าในขนาดที่เหมาะสมผ่านสื่อ (media) ที่มีรูพรุนขนาดเล็กมาก เช่น แผ่นวุ้นบางๆ (gel) หรือ แผ่นฟิล์มสังเคราะห์ (firm jelly-like substance) แล้วจึงปล่อย DNA, RNA หรือ โปรตีนที่ต้องการศึกษา ในปริมาณที่เหมาะสม ลงไปในช่องของ gel

ดังกล่าว โมเลกุลและชิ้นส่วน (fragment) ของ DNA, RNA หรือโปรตีน ซึ่งมีขนาดของน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) และชนิดของประจุ (electrical charge) ที่แตกต่างกันจะถูกแยกออกจากกันภายใต้กระแสไฟฟ้าที่วิ่งผ่านไป ด้วยการออกแบบความหนาแน่นของชั้น gel ที่มีมาตรฐาน รูปร่างและขนาดชิ้นส่วนของ DNA, RNA หรือโปรตีนจะมองเห็นได้ด้วยการย้อมสี เช่น ethidium bromide ภายใต้แสงไฟ ultraviolet ที่มีความยาวคลื่นที่เหมาะสม หรือ silver stain ซึ่งสามารถนำไปเปรียบเทียบกับ molecular DNA, RNA หรือโปรตีน ladders ที่เป็นขนาดมาตรฐานต่อไป เนื่องจากเทคนิคนี้นิยมใช้ gel เป็น media จึงมักเรียกกันทั่วไปว่า gel electrophoresis

Vector ในการศึกษาหน้าที่ของ DNA, RNA หรือโปรตีนที่สนใจ มีความจำเป็นจะต้องนำ gene ที่ต้องการศึกษาใส่เข้าไปในเซลล์ เช่น เซลล์มะเร็ง ซึ่ง gene ที่ใส่เข้าไปจำเป็นจะต้องมีความสามารถในการแสดงออกของ gene ด้วย ดังนั้นจึงมีการใช้ สิ่งที่เป็นพาหะ เรียกว่า vector ซึ่งได้แก่ virus บางชนิด หรือชิ้นส่วนที่ดัดแปลงจาก DNA ของ virus เรียกว่า plasmid เป็นตัวนำ gene เข้าสู่เซลล์ (รูปที่ 10)



รูปที่ 10 Structure of plasmid vector

Common Molecular Techniques and Clinical Application of Molecular Biology[10-11]

Molecular techniques ประกอบด้วยการทดสอบทางห้องปฏิบัติการหลายวิธี สามารถแบ่งออกเป็นการศึกษาในระดับ DNA, RNA และโปรตีน เนื่องจากการทดสอบทาง molecular biology นั้นถูกพัฒนาอย่างต่อเนื่องมาเป็นเวลานาน เพื่อตอบสนองวัตถุประสงค์ของการศึกษาทาง biological science ดังนั้นในปัจจุบันการศึกษาในระดับ molecular biology จึงมีการทดสอบทางห้องปฏิบัติการหลากหลายชนิด และมักจะศึกษาคู่กันไปกับ cell biology อย่างใกล้ชิด การทดสอบชนิดใหม่ๆ มักจะมีความซับซ้อนเพิ่มขึ้น และมักจะอาศัยคอมพิวเตอร์ หรือหุ่นยนต์ช่วยในการศึกษาแบบ large-scale เพื่อให้ได้ผลลัพธ์รวดเร็วมากยิ่งขึ้น ซึ่งไม่สามารถกล่าวในรายละเอียดได้ทั้งหมดในที่นี้ ดังนั้นจะขอกล่าวถึงหลักการของการทดสอบพื้นฐานที่ควรทราบ และยังเป็นที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวางในปัจจุบัน (ตารางที่ 1)

ในปัจจุบัน molecular biology เป็นเครื่องมือสำคัญที่ใช้ในการวินิจฉัยและให้การรักษาโรคที่เป็นปัญหาสำคัญอย่างโรคมะเร็งและโรคติดเชื้อ ตัวอย่างเช่น เทคนิคทางด้าน molecular biology สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในด้านโรคติดเชื้อหลายประการ ได้แก่ การจำแนกชนิดของเชื้อได้อย่างถูกต้องและแม่นยำขึ้น ใช้ในการศึกษาหาแหล่งเพาะพันธุ์ (viral reservoir) จำแนกความรุนแรงของเชื้อ ความสามารถในการติดต่อ และความต้านทานโรคของร่างกาย อันนำไปสู่การผลิตวัคซีนป้องกันเชื้อใหม่ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อไวรัสที่มีการแพร่ระบาดในวงกว้าง จนก่อให้เกิดปัญหาทางด้านสาธารณสุขไปทั่วโลก เช่น H5N1 avian influenza virus และ human immunodeficiency virus (HIV)[12] ความก้าวหน้าดังกล่าวก่อให้เกิดความรู้ในแขนงวิชาใหม่ที่เรียกว่า molecular epidemiology ซึ่งนำไปสู่การควบคุม ป้องกันโรคที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น[13] (รูปที่ 11)

การศึกษาทาง molecular biology ของแบคทีเรีย ยังนำไปสู่ความรู้เกี่ยวกับ quorum-sensing systems ซึ่งเป็นการสื่อสารกันเองระหว่างแบคทีเรียผ่านทาง chemical molecules ซึ่งอาจจะนำไปสู่การรักษาโรคติดเชื้อที่มีประสิทธิภาพสูง หรือการค้นพบยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ได้[14] ความพยายามอย่างสูงสุดประการหนึ่งของนักวิทยาศาสตร์และแพทย์ที่ทำการศึกษาทางด้าน molecular biology ก็คือการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธี gene

ตารางที่ 1 Common molecular techniques and clinical applications

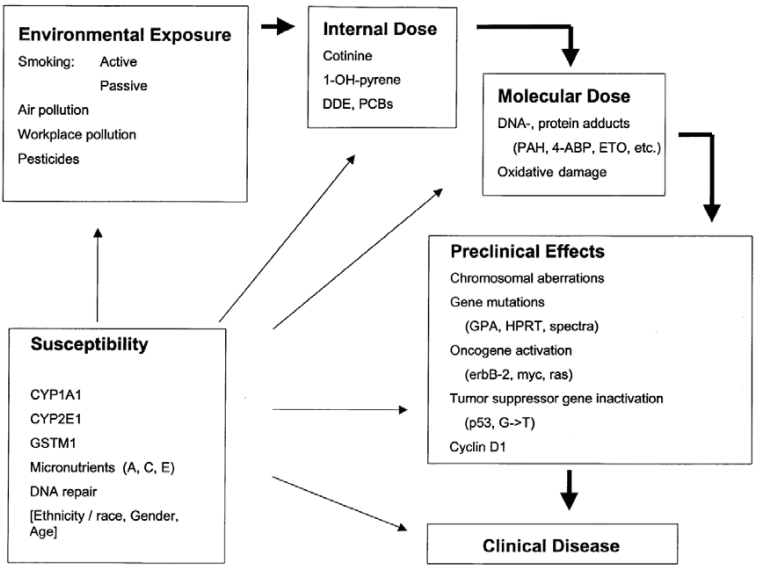
Techniques	Targets	Usage	Limitation	Clinical Application
Southern Blot	genomic DNA	ศึกษาว่ามี genomic DNA ที่สนใจอยู่หรือไม่	ใช้เวลานาน 3-4 วันหรืออาจจะนานถึง 2 สัปดาห์และต้องใช้ปริมาณของ genomic DNA ในการศึกษามากพอสมควร	พิสูจน์ว่ามี genomic DNA ที่สนใจอยู่จริง
Northern Blot	RNA โดยเฉพาะ mRNA	เพื่อศึกษาถึงการแสดงออกของยีนส์ในเซลล์ที่ต้องการศึกษา	ใช้เวลานาน 3-4 วันหรืออาจจะนานถึง 2 สัปดาห์ ต้องมีปริมาณของ RNA มากพอสมควร และต้องระมัดระวังขั้นตอนต่างๆ ระหว่างการศึกษามาก เนื่องจาก RNA โดยเฉพาะอย่างยิ่ง mRNA มีเสถียรภาพต่ำ สลายตัวง่าย	เมื่อต้องการศึกษาว่ามี RNA ที่สนใจอยู่หรือไม่ หรือพิสูจน์ว่ามี RNA ที่สนใจอยู่จริง รวมไปถึงการเปรียบเทียบระดับความสามารถในการแสดงออกของยีนส์ด้วย
Western Blot	หรือ immunoblotting Protein	ใช้ในการศึกษาโปรตีนที่สนใจ	การเตรียม specific antibodies เฉพาะต่อโปรตีนที่สนใจศึกษา อาจใช้เวลานาน	โปรตีนแต่ละชนิดมีน้ำหนักโมเลกุลจำเพาะร่วมกับความสามารถในการจับกับ specific antibodies จึงนำไปใช้เปรียบเทียบปริมาณการสร้างโปรตีนที่แตกต่างกันได้
DNA Cloning	Genes	ใช้ในการเพิ่ม แทรกหรือตัดต่อยีนส์ที่สนใจ เข้าไปในนิวเคลียสของเซลล์ที่ต้องการศึกษา ด้วยการใช้ vectors หรือ virus	แบคทีเรียและไวรัสจะผลิต DNA ที่ต้องการได้ จำเป็นจะต้องมีองค์ประกอบที่เหมาะสมด้วย	ยีนส์ที่ถูกส่งเข้าสู่เซลล์ดังกล่าว จะสามารถแสดง function ออกมาให้สามารถศึกษาได้ รวมไปถึงการถ่ายทอดคุณสมบัติของยีนส์ดังกล่าวไปยังเซลล์ลูกหลานต่อไปด้วย
Polymerase chain reaction (PCR)	DNA หรือ RNA	ใช้เพิ่มปริมาณของ DNA ที่สนใจแต่มีอยู่ปริมาณน้อยมาก	การสร้าง DNA โดยเทคนิค PCR มีโอกาสที่จะทำให้เกิดการเรียงตัวผิดพลาดของ base ใน DNA สายใหม่ได้ โดยเฉพาะในการทดสอบที่ใช้จำนวนรอบสูงๆ หรือ ใช้ DNA ต้นฉบับมา	ใช้ในการวินิจฉัย และ/หรือการติดตามการรักษาโรคที่มีการเปลี่ยนแปลงในระดับของยีน หรือ DNA เช่น โรคมะเร็ง รวมถึงการใช้ในการตรวจจุลชีพที่มีปริมาณน้อย หรือเพาะเลี้ยงยาก หรือมีข้อจำกัด

ตารางที่ 1 (ต่อ) Common molecular techniques and clinical applications

Techniques	Targets	Usage	Limitation	Clinical Application
			จากการสังเคราะห์โดยเทคนิค PCR - การปนเปื้อน (contamination) ของ DNA จากแหล่งอื่นเพียงเล็กน้อย จะมีผลต่อการศึกษามาก	ในสิ่งส่งตรวจบางชนิดที่สามารถเก็บได้ปริมาณน้อย เช่น น้ำไขสันหลัง เป็นต้น
DNA sequencing	DNA Base	เป็นการศึกษาการเรียงตัวของ base ใน DNA ที่สนใจ	เป็นวิธีที่ต้องใช้เวลานานและต้องใช้แรงงานมากในการตรวจดู signal ที่เกิดขึ้น และ DNA ที่สนใจต้องมีขนาดไม่ใหญ่มากจนเกินไป	เมื่อต้องการศึกษาการเรียงตัวของ base ใน DNA ที่สนใจ โดยเฉพาะการศึกษาในด้านความผิดปกติของยีน (mutational analysis)
Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)	Genes	ซึ่งอาศัยหลักที่ว่าการเกิด mutation อาจจะทำให้บริเวณที่เคยถูก restriction endonuclease ตัดได้ เปลี่ยนแปลงไป	การแปรผล อาจจำเป็นต้องใช้ Restriction endonuclease ประกอบกันหลายตำแหน่ง	ศึกษาความผิดปกติของยีน (mutational analysis)
In Situ Hybridisation	DNA	เป็นการศึกษาตำแหน่ง (localisation) ของ DNA ที่สนใจ ที่มีอยู่ในเซลล์	จำเป็นต้องสร้าง probe ซึ่งเป็นส่วนของ DNA ที่จะทำการศึกษา แล้วนำมาติดฉลากซึ่งอาจจะเป็น สารกัมมันตรังสี (radioactive) หรือ สารที่มีสี เช่น biotin, digoxigenin หรือ สารเรืองแสง (fluorescence) ในกรณีที่ใช้สารเรืองแสงเป็นฉลาก จะเรียกเทคนิค นั้นว่า Fluorescence In Situ Hybridisation (FISH)	เป็นเทคนิคที่ไม่ต้องสกัด DNA จากเซลล์ ดังนั้นจึงสามารถบอกชนิดของเซลล์ที่มี signal ของ DNA ที่สนใจได้ โดยเฉพาะในกรณีที่สิ่งส่งตรวจมีเซลล์หลายชนิดรวมกันอยู่ และยังสามารถใช้ร่วมกับการตรวจชนิดอื่นๆ เช่น immunocytochemistry เพื่อบอกชนิดของเซลล์เป้าหมายที่มี DNA ที่สนใจได้ สำหรับ FISH ใช้ ร่วมกับการตรวจทาง cytogenetics โดยที่เซลล์เป้าหมาย (target cell) จะเป็น metaphase หรือ interphase เซลล์ก็ได้ เช่น การตรวจความผิดปกติทั้งทางด้านโครงสร้าง (structural

ตารางที่ 1 (ต่อ) Common molecular techniques and clinical applications

Techniques	Targets	Usage	Limitation	Clinical Application
				abnormalities) และจำนวน (numerical abnormalities), ใช้ในการตรวจโครโมโซมเพศเพื่อบอกเพศที่แท้จริงหรือในกรณีที่มีการปลูกถ่ายไขกระดูกโดยที่ donor เป็นคนละเพศกับผู้ป่วย
Microarray	Genes	probes ที่ถูก labeled จะจับกับ cDNA strands บนแผ่น microarray chips แล้วอ่านด้วย scanning microscope ซึ่งสามารถวัดความสว่างของ fluorescent dot หากหยดของ DNA ใดมีความสว่างยิ่งมาก แสดงว่ายีนดังกล่าวมีปริมาณมาก และมีความสำคัญ ในการทำหน้าที่ของยีน	มีขั้นตอนการศึกษาที่ยุ่งยากและต้องการความละเอียดสูง เครื่องมือและ DNA microarray chips มีราคาแพง	เป็นเทคนิคการศึกษา กลุ่มของยีนส์จำนวนมากว่าแต่ละยีนมีความ เกี่ยวข้องกันอย่างไร ในขณะเดียวกันเป็นการศึกษาการทำงานร่วมกันของยีนเป็นกลุ่มด้วย
Proteomics	Proteins	เป็นการศึกษา proteins ในระดับโครงสร้างและหน้าที่ รวมถึง post-translational modification ของโปรตีน การควบคุม cell signaling pathway โดยโปรตีนและความสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนชนิดต่าง ๆ	มีขั้นตอนการศึกษาที่ยุ่งยาก ต้องการความละเอียดสูง และเครื่องมือ มีราคาแพง มีความหลากหลายของเทคนิค อีกทั้งข้อมูลเบื้องต้นจาก Human Genome Project ก็มีเป็นจำนวนมาก	ความเข้าใจในขบวนการทำงานโดยตลอดของโปรตีน จะนำไปสู่ความสามารถในการติดตาม ควบคุม และปรับเปลี่ยนแก้ไขโปรตีนที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคต่างๆ อันจะเป็นประโยชน์ต่อการวินิจฉัยและรักษาโรค เช่น การผลิตยาใหม่ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น เป็นต้น



รูปที่ 11 การศึกษาในระดับต่างๆ ทาง molecular epidemiology โดยอาศัยความสัมพันธ์ของ biomarkers ในการก่อโรค[13]

therapy แม้ว่าการค้นคว้าจะก้าวถึงจุดที่มีความสำเร็จในการถอดรหัสยีนส์ของมนุษย์จากโครงการ Human Genome Project แล้ว แต่ยังมีอุปสรรคอีกมากมาย ไม่ว่าจะเป็นวิธีการเลือกใช้พาหะนำยีนส์ใหม่เข้าสู่เซลล์อย่างมีประสิทธิภาพ หรือเทคนิคการปรับเปลี่ยนควบคุมยีนส์อย่างปลอดภัย แม้ว่าจะได้รับความสำเร็จในระดับห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลองแล้ว แต่การศึกษาในมนุษย์โดยตรงยังมีข้อจำกัดอีกมาก[15]

Conclusion

วิวัฒนาการของเทคนิคทางด้าน molecular biology มีความก้าวหน้าเป็นอย่างมาก วงการแพทย์นับว่า ได้รับประโยชน์โดยตรงจากความก้าวหน้าในเทคโนโลยีแขนงนี้ ปัจจุบันศัลยแพทย์ควรให้ความสนใจ เข้าใจและมีความรู้ความสามารถในการนำ molecular biology มาใช้ในการศึกษา เพื่อหาแนวทางการรักษาโรคอย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Watson JD and Crick FH. Molecular structure of nucleic acids. Nature 1953; 171:737-38.
2. Franklin RE. "Influence of the bonding electrons on the scattering of X-rays by carbon", Nature 1950; 165:71.
3. Nobel Prize (1962). The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1962, for their discoveries concerning the molecular structure of nucleic acids and its significance for information transfer in living material. Available from: Nobelprize.org <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1962/index.html> Last modified February 2, 2006. [Access on 8 March 2006].
4. Ghosh A, Bansal M. A glossary of DNA structures from A to Z. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2003; 59 (Pt 4): 620-6.
5. Holley RW. "Structure of a ribonucleic acid". Science 1965; 147(1664):1462-5.
6. Austin CP. The impact of the completed human genome sequence on the development of novel therapeutics for human. Annu Rev Med 2004; 55:1-13.
7. National Human Genome Research Institute. Available from: Talking Glossary of Genetics - Gene. <http://www.genome.gov/Pages/Hyperion/DIR/VIP/Glossary/Illustration/gene.cfm?key=gene> [Access on 5 March 2006]
8. National Human Genome Research Institute. Available from: Talking Glossary of Genetics-Nucleic acids <http://www.genome.gov/Pages/Hyperion/DIR/VIP/Glossary/Illustration/dna.cfm?key=deoxyribonucleic%20acid%20%28dna%29> [Access on 5 March 2006]
9. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972; 26:239-57.
10. McKenna RW, Keffer JH. The handbook of clinical pathology. 2nd ed. American Society of Clinical Pathologist. 2000. p. 313-24.
11. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular cloning a laboratory manual. 2nd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1989.
12. Yang X, Yang H, Zhou G, Zhao GP. Infectious disease in the genomic era. Ann Rev Genomics Hum Genet 2008; 9:21-48.
13. Perera FP and Weinstein IB. Molecular epidemiology: recent advances and future directions. Carcinogenesis 2000; 21:517-24.
14. Waters CM, Bassler BL. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. Ann Rev Cell Dev Biol 2005; 21:319-46.
15. Verma IM, Weitzman MD. Gene therapy: twenty-first century medicine. Ann Rev Biochem 2005; 74:711-38.

Tumour Immunology

สุขไชย สาหถาพร

บทนำ

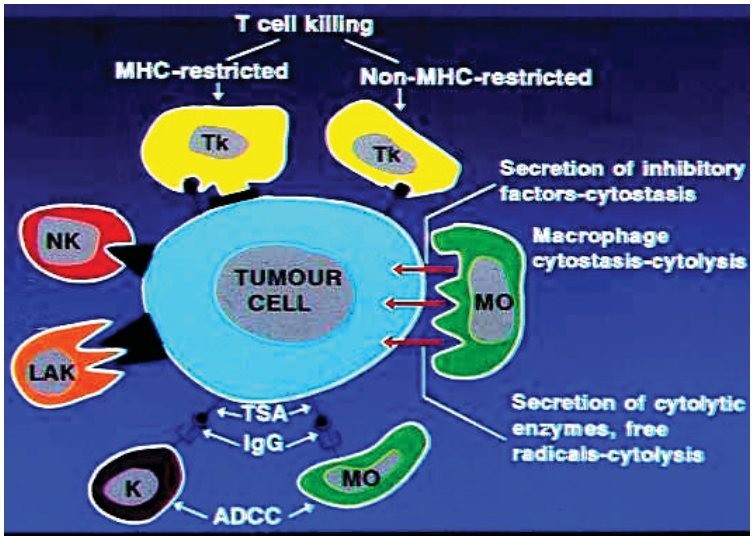
ระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (innate immune system) เป็นระบบแรกของร่างกายที่มีบทบาทสำคัญในการปกป้องร่างกายจากอันตรายภายนอก ได้แก่ สิ่งแปลกปลอมต่างๆ (foreign bodies) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อโรค ผิวหนัง (physical barrier) จัดเป็นระบบภูมิคุ้มกันด่านแรกของระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (innate immune system) ที่มีบทบาทสำคัญในการป้องกันร่างกายจากเชื้อโรค อย่างไรก็ตามหากผิวหนังเกิดบาดแผลทำให้เชื้อโรคเหล่านี้สามารถแทรกซึมผ่านเข้าไปในร่างกายได้ ร่างกายของคนจึงจำเป็นต้องมีระบบภูมิคุ้มกันที่จะสามารถจัดการกับเชื้อโรคเหล่านี้ เพราะฉะนั้นระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดซึ่งมีหน้าที่ทำลายหรือควบคุมผู้บุกรุก (pathogen) และส่งสัญญาณเพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่เรียกว่า adaptive immune system[1]

การที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะสามารถทำงานอย่างมีประสิทธิภาพได้นั้นระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดต้องสามารถตอบสนองต่อผู้บุกรุกและทำลายสิ่งแปลกปลอมชนิดต่างๆ ได้ โดยอาศัยการจดจำลักษณะของโมเลกุลที่ซ้ำๆ กันในผู้บุกรุกชนิดต่างๆ (invariant molecular targets) นอกจากนี้ระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดจะต้องสามารถแยกระหว่างสิ่งแปลกปลอมและเซลล์ปกติในร่างกายได้ และสามารถไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่เรียกว่า adaptive immune system ให้ทำลายผู้บุกรุกและทำให้ร่างกายสามารถจดจำสิ่งแปลกปลอมนี้โดยเรียกความสามารถของระบบภูมิคุ้มกันที่จะจดจำสิ่งแปลกปลอมที่เคยบุกรุกเข้ามาในร่างกายนี้ว่า (memory response) ยิ่งไปกว่านั้นการที่ระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดจะต้องสามารถแยกระหว่างผู้บุกรุกและเซลล์ปกติในร่างกายให้ได้นั้นก็เพื่อป้องกันไม่ให้

ระบบภูมิคุ้มกันเกิดการทำลายเซลล์ของร่างกายเอง (autoimmune) หรือเพื่อป้องกันการที่ภูมิคุ้มกันของร่างกายไวต่อสิ่งกระตุ้นมากเกินไป (hypersensitivity)[2]

ระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดประกอบด้วยอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย ได้แก่ ผิวหนัง กระเพาะอาหาร และทางเดินหายใจ นอกจากนี้ยังรวมถึง macrophages และพวก non-specific effecter cells เช่น natural killer (NK) cells และ granulocytes ซึ่งส่งผลให้เกิดการอักเสบในบริเวณที่มีเซลล์เหล่านี้อยู่ในสถานะถูกกระตุ้น (stimulated cell)

T และ B lymphocytes นั้นจัดเป็นเซลล์สำคัญของระบบภูมิคุ้มกันที่จะสามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองแบบ adaptive immune response ส่วน macrophages เป็น sentinel cells ซึ่งเมื่อได้รับการกระตุ้นจากสิ่งแปลกปลอมจะทำให้เกิดกระบวนการ phagocytosis ต่อผู้บุกรุก แต่อย่างไรก็ตาม macrophages ไม่สามารถกระตุ้นให้เกิด primary immune response ได้ ซึ่งจะต่างจากเซลล์ที่เรียกว่า dendritic cells (DC) ซึ่งจะมีบทบาทสำคัญในการเป็น antigen presenting cells (APC) โดย DC จะมี expression of receptors เพื่อคอยตรวจหาโมเลกุลของเชื้อโรคในสิ่งแวดล้อม และจะ



รูปที่ 1 Tumour related immune response

กระตุ้นให้เกิด adaptive immune response ผ่านทาง innate และ adaptive immune system เมื่อตรวจพบสิ่งแปลกปลอม ระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด ต้องอาศัยความสามารถของ DC ได้แก่ ความสามารถที่จะตอบสนองต่อสิ่งแปลกปลอมในครั้งแรก ความสามารถที่จะมีการแสดงออกของ innate antigen receptors เพื่อที่จะไปจับกับ antigen (Ag) ความสามารถที่จะทำให้เกิด antigen presentation การเคลื่อนไหวหรือการกระตุ้น DC และความสามารถที่จะทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดต่างๆ ทั้ง T helper 1 (Th1) และ T helper 2 (Th2) ซึ่งบทบาทเหล่านี้มีส่วนเกี่ยวเนื่องมาจาก regulatory phases ที่ 2 ของ DC ได้แก่ การเกิด differentiation และการเกิด activation[3]

การจดจำต่อสัญญาณอันตราย (Phase I) เหนี่ยวนำให้เกิดการ differentiation และการกระตุ้นของ immature DC โดยการกระตุ้นของ immature DC นั้นยังรวมไปถึงการเคลื่อนที่ของ immature DC ไปยังบริเวณที่มีสิ่งแปลกปลอม การเพิ่มขึ้นของความสามารถในการจับกับสิ่งแปลกปลอมหรือ antigen แบบชั่วคราว การเปลี่ยนแปลงของ phenotype โดยจะเห็นได้จากการแสดงออกของ co-stimulatory molecules และการเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกของ homing and chemokine receptors นำไปสู่การเคลื่อนที่ของ DC ไปยัง lymphoid tissues[4] ระยะ regulatory phases ที่ 2 เริ่มต้นเมื่อ DC เคลื่อนที่เข้าไปยังต่อมน้ำเหลืองโดยจะเกิดการ แสดงออกของ pathogen-derived Ags รวมกับการส่งสัญญาณต่างๆ ไปยัง T และ B lymphocytes ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองที่เรียกว่า adaptive immune response[5] การเกิดขึ้นของระยะ regulatory phases ที่ 2 ของ DC นั้นยังไม่เป็นที่แน่ชัดและอาจจะมีการคาบเกี่ยวกันระหว่างสถานที่และระยะเวลาที่เกิดก็เป็นไปได้

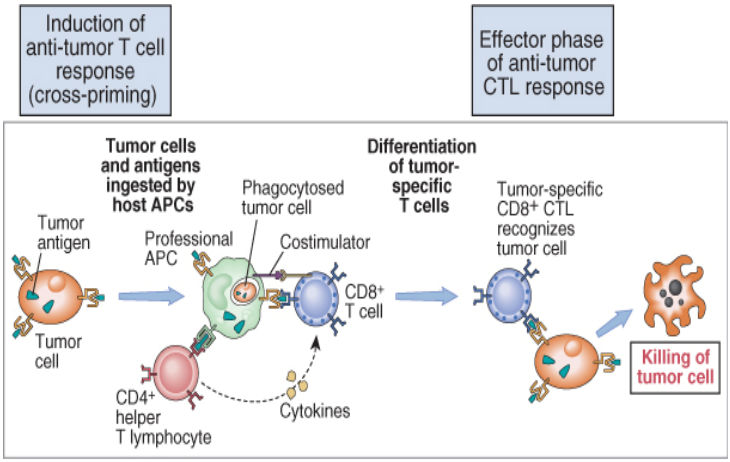
Anti-Cancer Host Defences

ความเกี่ยวเนื่องกันระหว่างเซลล์มะเร็งและระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายนั้นมีความซับซ้อนอย่างมากเพราะเกี่ยวข้องกับเซลล์และสารตัวนำต่างๆ มากมาย จากกรณีศึกษาต่างๆ ทำให้พบว่าระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีความสามารถที่จะกำจัดเซลล์มะเร็งได้ถึงแม้ว่าจะพบได้น้อยแต่มีการบันทึกไว้อย่างชัดเจนว่าเกิดกรณีการหายไปเองของมะเร็ง (ทั้งในกรณีที่ไม่ได้รับการรักษาและได้รับการรักษาที่ไม่เพียงพอ) โดยพบในมะเร็งของไต (renal cell

carcinoma) และ melanoma[6] รวมไปถึงผู้ป่วยที่เกิดภาวะ immunosuppressed (transplantation recipients, congenital immune deficiency states และ ผู้ป่วย AIDS) พบว่าสามารถเกิด putative virally- induced neoplasm โดยพบความเกี่ยวเนื่องระหว่าง AIDS กับการเกิดมะเร็งนั้นขึ้นอยู่กับระดับของการเกิด immunosuppression[7-9]

จากการศึกษา *in vivo* เพื่อทราบถึงความเกี่ยวเนื่องระหว่าง tumour-related immune responses ในผู้ป่วยที่เป็น paraneoplastic neurological disorders นำไปสู่การค้นพบ onconeural antigens[10] Paraneoplastic neurological disorders จัดเป็น neuronal degenerative diseases ที่พบได้ไม่บ่อยนักซึ่งเกิดจาก remote effects ของมะเร็ง การค้นพบ onconeural antibodies (Ab) นำไปสู่ข้อเสนอที่ว่า paraneoplastic cerebellar degeneration ที่เกิดรวมกับมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ จัดเป็น autoimmune disorder ที่เกิดจาก humoral arm ของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย[11]

การเกิดระบบภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพต่อเซลล์มะเร็งนั้นสามารถแบ่งออกเป็น 3 กระบวนการ ได้แก่ การแสดงออกของ tumour-associated antigens (TAAg) ที่เหมาะสม การคัดเลือกและการกระตุ้น (selection และ activation) ของ TAA-specific T cells



© Elsevier Ltd. Abbas & Lichtman: Basic Immunology 2E www.studentconsult.com

รูปที่ 2 Anti - tumour T cell response

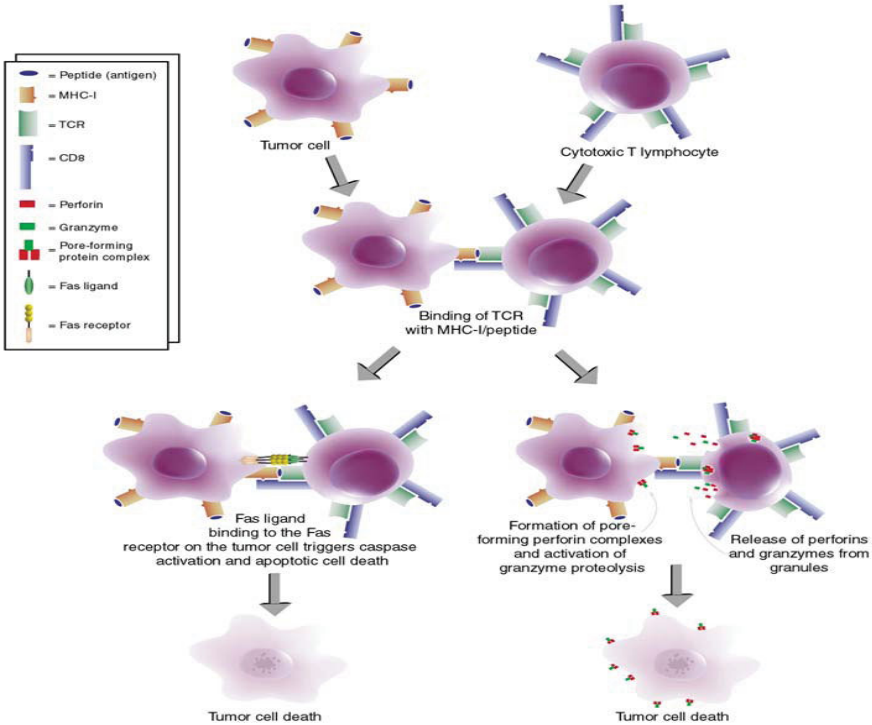
และ non-Ag-specific effectors และการ homing ของ TAA-specific T cells ไปยังบริเวณเซลล์มะเร็งและการกำจัดเซลล์มะเร็งที่แสดง TAA อย่างมีประสิทธิภาพ[12] ดังรูปที่ 2

เซลล์มะเร็งสามารถหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกันโดยการเปลี่ยนแปลงและการ modulation ของกระบวนต่างๆ ที่ได้กล่าวนี้ anti-tumour response ที่มีประสิทธิภาพเป็นกระบวนการที่ซับซ้อน เริ่มแรก peptides ที่เกี่ยวข้องกับเซลล์มะเร็งจะถูกพบและจดจำได้โดย T cells ที่อยู่ในกระแสเลือดและที่แทรกซึมอยู่ในเนื้อเยื่อ ส่วนใหญ่แล้วจะพบว่ามี TAA ในปริมาณเล็กน้อยใน solid cancers ซึ่งทำให้ T cell clones ไม่สามารถจดจำผ่านทาง low affinity T cell receptor (TCR) complex ได้ นอกจากนี้เซลล์มะเร็งยังไม่มี co-stimulatory molecules ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการ cloning ของ T cell เป็นกุญแจสำคัญในการสร้าง regulatory cytokines และทำให้สามารถพัฒนาเซลล์มะเร็งไปเป็นเซลล์มะเร็งที่มีความจำเพาะต่อ cytotoxic T lymphocytes (CTL)[13]

เป็นเวลานานหลายปีมาแล้วที่ระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ได้รับการศึกษาอย่างละเอียดเพื่อนำไปสู่การค้นพบวิธีรักษามะเร็ง โดยเริ่มแรกมีการตั้งทฤษฎีว่าระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีหน้าที่ต่อต้านการเกิดเซลล์มะเร็งโดยการจดจำ TAA ในเซลล์และทำลายเซลล์นั้นๆ ถึงแม้ว่าระบบภูมิคุ้มกันจะมีบทบาทสำคัญในต่อการเกิด aetiology ในมะเร็งบางชนิด แต่จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันหลังจากการทำ allograft transplantation พบว่า ระบบภูมิคุ้มกัน (immune surveillance) จะถูกจำกัดการทำงานและทำให้เกิดกระบวนการ pathogenesis ของเซลล์มะเร็งโดยส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีความสามารถในการต่อต้านการเกิดมะเร็ง[2]

Lymphoid Infiltrates ในมะเร็ง

การ Infiltration ของ lymphoid cells พบได้บ่อยในเซลล์มะเร็งของคนและจัดเป็น marker สำคัญสำหรับระบบภูมคุ้มกันของร่างกายที่จะต่อต้านเซลล์มะเร็ง จากการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมพบว่า 17% ของผู้ป่วยจำนวน 1919 คน พบว่ามีการเกิด Infiltration ของเซลล์ lymphocytes[14] ผู้ป่วยได้ถูกแบ่งเป็นกลุ่มๆ ตามอายุได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี ผู้ป่วยอายุระหว่าง 40-49 ปี และผู้ป่วยอายุ 50 ปี ถึงแม้ว่าการเกิด infiltra-



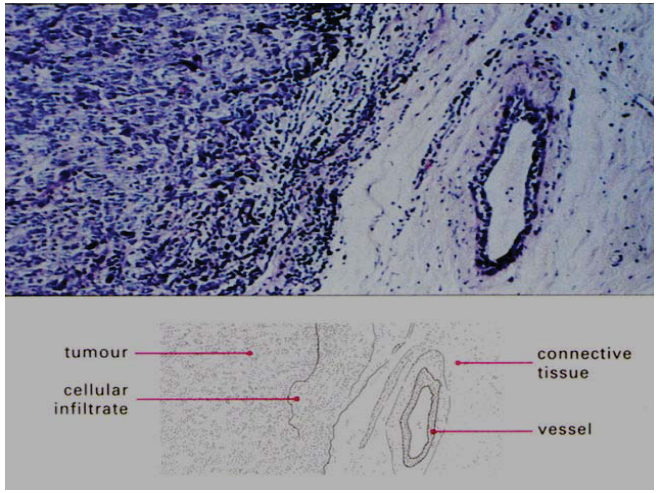
รูปที่ 3 Anti-tumour Cytotoxic T cell response

tion ของ lymphocytes จะพบได้ในปริมาณที่ใกล้เคียงกันในแต่ละกลุ่ม แต่จะพบผลที่ชัดเจนระหว่างการรอดชีวิตกับการมีอยู่ของ lymphocytes ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปี จากการวิเคราะห์ข้อมูลต่างๆ ได้แก่ lymphoid infiltration, ขนาดของมะเร็งและ nodal status พบว่า lymphoid infiltration เป็น independent marker สำหรับการบอกพยากรณ์โรคในผู้หญิงที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี (relative risk 2.86, $p < 0:001$) อย่างไรก็ตามสำหรับผู้หญิงอายุมากกว่า 40 ปี ไม่พบว่ามีความเกี่ยวเนื่องระหว่าง lymphoid infiltration และการบอกพยากรณ์โรค ผลที่ขัดแย้งกันนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างของระบบภูมิคุ้มกันในผู้หญิงที่อายุมากกว่าหรือผลอาจจะแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างทางชีววิทยาในเซลล์มะเร็งในผู้หญิงที่อายุน้อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 40 ปี

อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวนี้ยังไม่เป็นที่แน่ชัดเนื่องจากจำนวนของผู้หญิงที่อายุน้อยกว่า 40 ปีที่ใช้ในการศึกษานี้จัดว่ามีจำนวนน้อยในทางสถิติ (n = 199)[14]

จากการศึกษาในผู้หญิงที่เป็นมะเร็งเต้านม จำนวน 644 คนในอีกการศึกษาหนึ่งให้ข้อมูลที่ขัดแย้งกับข้อมูลข้างต้น ด้แก่ การพบ lymphoplasmacytic infiltration อย่างหนาแน่นในบริเวณที่เกิดมะเร็งนั้นมีความเกี่ยวเนื่องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การที่จะเปรียบเทียบผลของการศึกษาต่างๆ นั้นทำได้ค่อนข้างยากเนื่องจากไม่ได้มีการให้คำนิยามและการ classification ของการเกิด lymphoid infiltration เอาไว้ในการศึกษาต่างๆ เพราะฉะนั้นความสำคัญของ lymphoid infiltration ในมะเร็งเต้านมนั้นยังเป็นที่โต้แย้งอยู่[15]

การศึกษาที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นไม่ได้มีการแยกประเภทของ lymphocytes เช่น B cells, CD8+ T cells, CD4+ T cells และไม่ได้กล่าวถึง activation status ของ lymphocytes ได้แก่ CD69+, CD25+ เพราะว่าเป็นไปได้ยากที่จะทราบว่า infiltrating lymphocytes กำลังถูกกระตุ้นโดย TAA หรือไม่ มีการศึกษาต่างๆ พยายามที่จะทราบถึง phenotype ของ infiltrating T cells ในมะเร็ง โดยพบว่ามีการแสดง HLA-DR, CD25



รูปที่ 4 Tumour infiltrating cells

และ CD71 โดย tumour-infiltrating lymphocytes (TIL) ใน *in vivo*[16] แต่อย่างไรก็ตามไม่มีข้อมูลที่จะสนับสนุนได้ว่า T cells ถูกกระตุ้นโดย TAA ต่อมาได้มีการศึกษาโดยแยก TIL จากก้อนเนื้องอกของผู้หญิง 10 คนที่เป็นมะเร็งเต้านมและได้นำ TIL ไปเพาะเลี้ยงใน *in vitro* ร่วมกับ autologous tumour cells และ recombinant interleukin-2 (IL-2) การเพาะเลี้ยงดังกล่าวได้ถูกศึกษาที่เวลาต่างๆ เพื่อหาความสามารถในการต่อต้าน autologous และ allogeneic tumour ผลจากการศึกษาพบว่า TIL สามารถทำให้เกิด cytotoxic reactivity ต่อเซลล์มะเร็งและปฏิกิริยานี้สามารถถูกยับยั้งโดย antibodies ที่ specific ต่อ MHC class I หรือ CD3 จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า TIL บางชนิดสามารถฆ่าเซลล์มะเร็งที่ศึกษาใน in vitro แต่ไม่มีข้อมูลที่จะยืนยันว่าปฏิกิริยานี้จะเกิดใน *in vivo*[17]

Dendritic Cell Infiltrates ในมะเร็ง

จากการศึกษาพบว่ามีการเกิด T cell และ humoral immune responses ต่อผู้ป่วยมะเร็งบางรายที่พบ antigens (Ag) เช่น การตอบสนองต่อ HER2/cerbB2 แสดงให้เห็นถึงการเกิด anti-tumour immune responses ใน in vivo การศึกษาที่ค้นพบในช่วงเวลาไม่นานมานี้จะเน้นไปที่การเกิด immune responses โดย dendritic cells (DC)[18] DC พบในเนื้อเยื่อทั่วไปซึ่งจะทำหน้าที่แบบ sentinels โดยจะจับ Ag และ processing antigens, DC ที่พบใน lymphoid และ nonlymphoid tissues มีหน้าที่ 2 แบบที่ทับซ้อนกัน โดยใน nonlymphoid tissues DC จะถูกจัดว่าเป็น Immature DC เนื่องจากไม่สามารถที่จะกระตุ้น T cells ได้ immature DC มีความสามารถที่จะจับสิ่งแปลกปลอมภายนอกโดยวิธี phagocytosis, macropinocytosis หรือ receptor-mediated endocytosis ผ่านทาง Fc receptors หรือที่เรียกว่า pathogen-related receptors ส่วน mature DC มีบทบาทสำคัญในการเหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยอาศัยปัจจัยต่างๆ ได้แก่ เชื้อโรค และสิ่งแปลกปลอมที่ทำให้เกิดการอักเสบ ในระหว่างกระบวน maturation ของ DC พบว่า DC จะสูญเสียความสามารถที่จะจับ antigen แต่จะมีความสามารถที่เพิ่มขึ้นที่จะแสดงpeptidesซึ่งได้มาจากขั้นตอนที่ต่อเนื่องของการเกิด antigen capture และ processed endogenously ก่อนหน้านี้ หลังจากที่ผ่าน

กระบวนการดังกล่าวแล้ว DC จะเคลื่อนตัว (migration) ไปยัง lymphoid tissue ซึ่งเป็นที่ที่ DC จะกลายเป็น mature DC โดยมีการ up regulate co-stimulatory molecules เช่น CD80 และ CD86, CD40, MHC class II และ intercellular adhesion molecules DC ที่ mature แล้วใน lymphoid tissue จึงจะสามารถแสดง antigens และกระตุ้น naive T cells[19] จากการศึกษาเกี่ยวกับการกระจายตัวของ immature และ mature DC ใน primary breast tumours[20] พบว่ามี markers ที่ผิวเซลล์และ intracellular ซึ่งสามารถใช้แยกความแตกต่างระหว่าง immature และ mature DC เมื่อมีการศึกษาให้ antibodies ต่อ markers เหล่านี้พบว่า immature DC จะพบในเซลล์มะเร็ง ในขณะที่ mature DC จะพบในบริเวณรอบนอกของเซลล์มะเร็ง (peritumoural areas)[20] ในบางกรณีพบว่ามี T cells เกาะกลุ่มรอบๆ mature DC ในบริเวณรอบนอกของเซลล์มะเร็ง การเกาะกลุ่มแบบนี้จะคล้ายกับที่พบใน secondary lymphoid organs ซึ่งอาจจะเรียกได้ว่าเป็นกระบวนการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน แต่ DC ทั้ง 2 แบบนี้พบได้น้อยในเซลล์ของเต้านมที่ปกติ infiltrating lymphocytes ที่พบเป็นส่วนใหญ่ได้แก่ CD3+ CD8+ ซึ่งใช้จัดเป็น activation markers แต่เป็น markers ที่มีสัดส่วนน้อยกว่า 10% อย่างไรก็ตามข้อสังเกตต่างที่ได้กล่าวมาแล้วนั้นยังไม่สามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลยืนยันถึงความสามารถต่อต้านเซลล์มะเร็งของระบบภูมิคุ้มกันได้ เนื่องจากมีจำนวนการศึกษาไม่มากพอที่จะให้ข้อสรุปที่แน่ชัดต่อความสัมพันธ์ระหว่าง histological appearance และพยากรณ์โรค

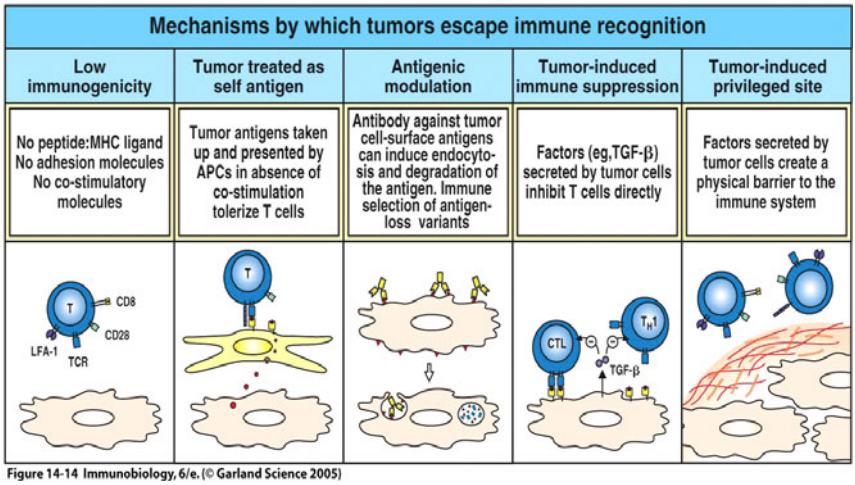
กลไกของ Immune Evasion ในมะเร็ง

ถึงแม้ว่าระบบภูมิคุ้มกันจะมี infiltrating lymphocytes ที่ทำหน้าที่ต่อต้านเซลล์มะเร็ง แต่เซลล์มะเร็งก็ยังสามารถที่จะหลบหลีกการต่อต้านของระบบภูมิคุ้มกันไปได้ สำหรับ T cells ทั่วๆ ไปนั้นไม่สามารถจดจำ native protein ได้ แต่ cytotoxic T lymphocytes ส่วนใหญ่แล้ว สามารถจดจำ 9-11 amino acid peptide sequences ที่พบเมื่อ native protein จับอยู่กับ MHC class I ภายในเซลล์ native protein จะถูก cleaved โดย proteasome complex ส่งผลให้ peptides ถูกแสดงบนผิวของเซลล์และจับกับ MHC class I ดังนั้นความสามารถของ TAA-specific T cells ในการฆ่าเซลล์มะเร็งจะขึ้นอยู่

กับการ processing และการแสดง antigen เป้าหมายบนผิวเซลล์ของเซลล์มะเร็งเพื่อจะจับกับ MHC class I[13] จากการศึกษาต่างๆ พบว่า primary และ metastasis cancers ส่วนใหญ่มีความบกพร่องใน pathways ดังกล่าว ดังนั้นถึงแม้ว่าระบบภูมิคุ้มกันจะถูกกระตุ้นให้มีความ specific ต่อเซลล์มะเร็งแต่ tumour-specific T cells อาจไม่สามารถจดจำเซลล์มะเร็งใน *in vivo* เนื่องจากเซลล์มะเร็งจะไม่แสดง antigen บนผิวเซลล์ การที่ antigen ไม่ถูกแสดงบนผิวของเซลล์มะเร็งนั้นเรียกว่า antigen loss ซึ่งถือได้ว่าระบบภูมิคุ้มกันได้ถูกรุกรานแล้ว จากการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น metastasis melanoma พบว่ามีการสร้าง cellular immune responses ต่อ melanoma-associated antigens แต่จากการตรวจทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยที่เป็น progressive disease ไม่พบ antigen เป้าหมายในเซลล์ melanoma การที่จะจัดการกับปัญหาเหล่านี้ได้นั้น การศึกษาในอนาคตจึงพุ่งเป้าไปที่ antigens เป้าหมายอื่นๆ หรือ TAA มากกว่า 1 ชนิด ซึ่งเป็นเป้าหมายที่มีความจำเป็นต่อการเจริญเติบโตของเซลล์ที่มี neoplastic phenotype นอกจากนี้ cytokines ชนิดต่างๆ ใน tumour milieu ก็มีความสำคัญต่อการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน จากการศึกษาโดยใช้ antigens จาก EL4 lymphoma cells ของหนู เพื่อศึกษาว่าการ expression ของ co-stimulation B-7 และ CD28 มีผลต่อการเกิด tolerance หรือ rejection ของ TAAgs[21] เนื่องจาก CTL epitopes ที่มีใน EL4 cells นั้นไม่สามรถค้นพบได้ก่อนหน้านี้จึงจำเป็นที่จะต้อง isolate และ purify MHC class I-associated peptides โดยใช้ affinity chromatography รวมกับ reversed-phase high-pressure liquid chromatography จากการที่ cytotoxic T lymphocytes ที่ถูกกระตุ้นโดย B7-1 transfected EL4 cells พบว่าจะมีอย่างน้อย 6 epitopes ที่แตกต่างกันใน parental EL4 cells แต่การที่ CTLs จะถูกกระตุ้นโดย parental EL4 cells ได้นั้นจะอาศัยแค่การจดจำ dominant epitope เดี่ยวๆ เท่านั้น ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ล้มเหลวเกิดเนื่องมาจากการหายไปของ antigen ที่ผิวเซลล์ (Ag “silencing”) และนำไปสู่การ tolerance ของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้การจะกระตุ้น CTLs เพื่อให้ต่อต้าน dominant epitopes ของ $B7^+$ ในเซลล์มะเร็งยังขึ้นอยู่กับ B7 co-stimulation ของ $B7^+$ ใน host cells ด้วย การให้ CTLA-4-Ig ซึ่งเป็น fusion protein เพื่อไปยับยั้งการจับกันของ B7-CD28 จะเป็นการยับยั้งการเกิด CTL responses ในหนูที่มีเซลล์มะเร็ง[21] การศึกษา

ต่างๆ เกี่ยวกับการสร้าง cytokine โดย infiltrating T cells และภายในเซลล์มะเร็งโดยการศึกษาที่ใช้ immunohistochemistry เพื่อหาการสร้าง cytokine โดย T cells infiltrating ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 89 คนและผู้ป่วย benign breast lesions 14 คน 22 พบว่ามีการสร้าง IL-2, IL-4, และ TGF-β โดย infiltrating lymphocytes ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมมากกว่า T cells ในผู้ป่วย benign breast lesions อย่างไรก็ตามมี T cells ไม่กี่ชนิดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่จะสามารถสร้าง cytokine ที่เรียกว่า interferon-gamma (IFN-γ) ซึ่ง cytokine ตัวนี้จัดเป็น marker สำหรับกระตุ้น T cells ให้มี cytotoxic activity จากการค้นพบนี้ทำให้สรุปได้ว่า infiltrating lymphocytes ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมไม่มีศักยภาพในการทำลายเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นๆ ที่ใช้ transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)[23] ในการศึกษา cytokine expression ในผู้ป่วยมะเร็ง จากการศึกษา primary tumours 26 ตัวอย่างไม่พบว่ามี IL-2 mRNA ส่วน IL-10 ถูกพบใน 16 ตัวอย่างของเซลล์มะเร็งและ 2 จาก 11 ตัวอย่างในเซลล์ปกติ IL-10 จัดเป็น immunosuppressive cytokine ในระบบภูมิคุ้มกันที่ให้ negative effects ต่อ antigen presentation, T cell proliferation และการสร้าง IL-2[23] นอกจากนี้ IL-10 ยังสามารถเหนี่ยวยับยั้งการเกิด DC maturation ถึงแม้ว่าจะไม่สามารถหาแหล่งผลิตได้ แต่จากการศึกษานี้ผู้เขียนให้ข้อเสนอแนะว่า IL-10 น่าจะสามารถยับยั้ง anti-tumour activity ของ infiltrating lymphocytes ได้ นอกจากนี้ IL-10 ยังสามารถยับยั้งการ migration ของ DC ไปที่เซลล์มะเร็งได้อีกด้วย การสร้าง IL-10 โดย monocytes/macrophages และโดยเซลล์มะเร็งพบว่าเป็นกลไกที่สำคัญที่เซลล์มะเร็งสามารถใช้ในการหลบหลีก immune response ของ host และสามารถกระตุ้นขยายตัว (proliferation) อย่างควบคุมไม่ได้[24]

อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาบางการศึกษาแสดงให้เห็นว่าระบบภูมิคุ้มกันสามารถมีบทบาทในการต่อต้านเซลล์มะเร็ง แต่ในขณะเดียวกันก็มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงกลไกในการกด และรุกรานภูมิคุ้มกันของมะเร็ง ในบทความนี้ต้องการจะกล่าวถึงแนวทางของการใช้ระบบภูมิคุ้มกันในการรักษามะเร็ง (tumour immunotherapy) และการนำหลักการนั้นมาใช้กับการรักษามะเร็ง เป้าหมายที่สำคัญสำหรับการรักษาแบบ tumour immunotherapy และวิธีต่างๆ ที่จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ถูกค้นพบดังแสดงในตารางที่ 1



รูปที่ 5 Failure of immune surveillance

ตารางที่ 1 การรักษาแบบ Immunotherapy โดยอาศัยระบบภูมิคุ้มกันในมะเร็ง

Target	Description
c-erbB2/HER2	Growth factor receptor
Epidermal growth factor receptor	Growth factor receptor
MUC1	Cell surface mucin
Sialyl Tn	Cell surface carbohydrate
GM1	Cell surface carbohydrate
PLU1	Role in regulation of gene transcription

Cell-Based Tumour Vaccine

Autologous Tumour Cell Vaccines

เป้าหมายของการใช้ tumour vaccine therapy คือการสร้างภูมิคุ้มกันต่อเซลล์มะเร็งให้ร่างกาย ในทางทฤษฎีแล้ววิธีที่ง่ายที่สุดคือการใช้ autologous tumour cells และ nonspecific adjuvant เพื่อสร้างระบบภูมิคุ้มกัน (ตารางที่ 2) การใช้ autologous vac-

cines มีข้อดีคือ autologous vaccines นั้นจะได้ MHC-matched กับ recipient แต่ว่าข้อเสียคือคนไข้จะต้องได้รับการผ่าตัดเพื่อนำเซลล์ในปริมาณที่มากพอเพื่อมาเตรียมเป็นวัคซีน (50-100 x 10^6 เซลล์ หรือเท่ากับก้อนเนื้อเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 2.5 เซนติเมตร) โดยปริมาณเซลล์ที่ว่านี้สามารถได้มาจากการรักษามะเร็งในครั้งแรกโดยอาศัยการผ่าตัดซึ่งสามารถนำหลักการดังกล่าวมาใช้กับมะเร็งที่เป็นก้อนได้ (solid cancer) ได้มีการรายงานการใช้ autologous tumour cell vaccination กับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้[25] ผู้ป่วยจำนวน 254 คนได้ถูกสุ่มเพื่อได้รับ autologous tumour cell vaccination โดยให้ทาง intradermal ร่วมกับการให้ Bacille Calmet-Guerin (BCG) เป็น adjuvant treatment หรือไม่ได้รับการรักษาอื่นๆ อีก ผู้ป่วยจะได้รับการกระตุ้นซ้ำทุกๆ สัปดาห์เป็นเวลา 3 สัปดาห์และได้รับการกระตุ้นครั้งสุดท้ายหลังจากนั้น 6 เดือนต่อมา จากค่าเฉลี่ยในการติดตามผลที่ 5.3 ปีพบว่าไม่ได้รับประโยชน์ทั้งทางระยะเวลาที่ปลอดจากโรค (recurrence-free) และอัตราการรอดชีวิต (overall survival) อย่างมีนัยสำคัญแต่สำหรับผู้ป่วย node-positive disease พบการเพิ่มขึ้นของ recurrence-free survival อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งข้อมูลจากการศึกษานี้ได้มาจากผู้ป่วยเพียง 150 คนเท่านั้นและการศึกษาเพิ่มเติมเป็นสิ่งจำเป็นที่จะต้องทำต่อไป ถึงแม้ว่าการใช้ autologous tumour cells จะง่ายในทางทฤษฎี แต่ในทางปฏิบัตินั้นทำได้ค่อนข้างยาก อย่างไรก็ตามสามารถที่จะนำวิธีดังกล่าวมาประยุกต์ใช้ในการรักษาได้เพราะเป็นวิธีที่มีความเป็นพิษต่อร่างกายน้อยและคุ้มค่าต่อการศึกษาเพิ่มเติม

ตารางที่ 2 Tumour Cell Vaccines

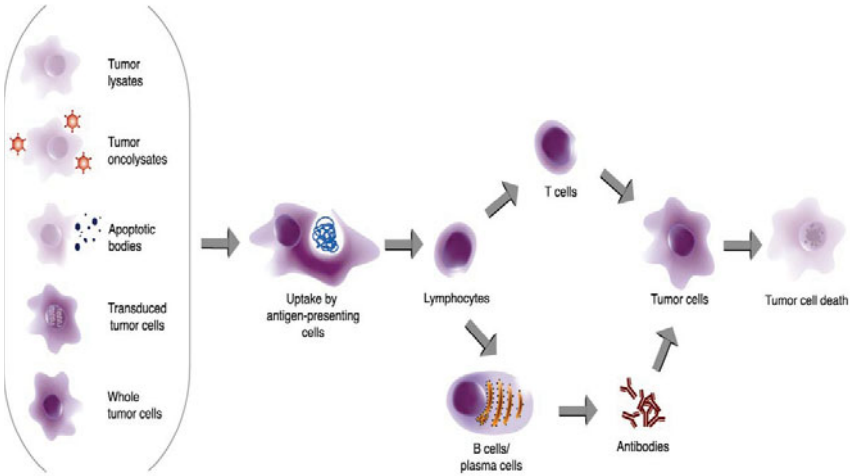
ชนิดของเซลล์	ข้อดี	ข้อเสีย
Autologous tumour cells	- ความเหมือนกันของ MHC haplotype	- ยากในการเตรียม
	- น่าจะมีความจำเพาะเจาะจงต่อ	- จำนวนเซลล์มีจำกัดในผู้ป่วยนั้น
Allogeneic tumour cells	- จำนวนเซลล์ไม่จำกัด	- อาจไม่มีความคล้ายคลึงกับเซลล์มะเร็งของผู้ป่วย
	- ง่ายในการเตรียม	
	- อาจช่วยเพิ่ม immunogenicity	- MHC-mismatch

Autologous tumour cells ได้ถูกดัดแปลงใน ex vivo ได้แก่ การ transfection ด้วย genes encoding cytokines เพื่อเพิ่ม immunogenicity การดัดแปลงเซลล์ดังกล่าวทำให้เกิดเป็น cancer vaccines การศึกษาดังกล่าวได้ถูกจำกัดอยู่ในผู้ป่วย melanoma เพราะ melanoma cells นั้นง่ายต่อการเพาะเลี้ยงใน in vitro และผู้ป่วยมักจะได้รับการผ่าตัด metastatic disease ส่วนการเพาะเซลล์มะเร็งอื่นๆ ของมนุษย์ในระยะเริ่มแรกทำได้ค่อนข้างยาก เพราะฉะนั้นการดัดแปลงทางพันธุกรรมใน ex vivo ของ autologous tumour cells นั้นยังไม่พร้อมที่จะนำมาใช้ในผู้ป่วยมะเร็งทั่วไป[26]

Allogeneic Tumour Cell Vaccines

Allogeneic vaccines พัฒนามาจาก tumour cell lines ที่มี multiple tumour associated antigen (TAA) และ MHC expression ที่ค่อนข้างกว้าง (ตารางที่ 2) allogeneic vaccines น่าจะมีความเป็น immunogenic มากกว่า autologous vaccines เพราะว่า allogeneic vaccines ทำให้เกิด immune response ที่ต่อต้าน foreign MHC antigens ซึ่งน่าจะเหนี่ยวนำให้เกิด T helper cell response ที่เข้มแข็ง ส่งผลให้ตอบสนองต่อ TAA นอกจากนี้ allogeneic cell-based vaccines สามารถช่วยให้ระบบภูมิคุ้มกันคุ้นเคยกับ multiple known tumour antigens และ unidentified tumour antigens ได้ การศึกษาเกี่ยวกับการแสดง antigen บนผิวเซลล์ (antigen presentation) และการกระตุ้น T cell (T cell activation) อย่างละเอียดทำให้สามารถนำความรู้เหล่านี้มาใช้เพื่อการผลิต allogeneic tumour cell vaccines ที่มีความเป็นไปได้มากยิ่งขึ้น จากการศึกษาในสัตว์พบว่า bone marrow-derived APCs สามารถ endocytose antigen ของเซลล์มะเร็งและแสดง antigen เหล่านี้ต่อ CD4+ and CD8+ ที่อยู่บน T cells ได้ กระบวนการนี้ถูกเรียกว่า cross-priming[27,28] และให้ข้อเสนอแนะว่าการทำวัคซีนสำหรับเซลล์มะเร็งนั้นไม่จำเป็นต้องเข้ากันได้กับ MHC haplotype ของผู้รับวัคซีนเพื่อให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อเซลล์มะเร็ง

Allogeneic tumour cell vaccines ได้ถูกนำมาศึกษาใน clinical trials การศึกษาส่วนใหญ่จะมุ่งเน้นไปที่ผู้ป่วย melanoma จากการศึกษาพบว่าการให้วัคซีนแบบ allogeneic melanoma cell สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้เมื่อเทียบกับ controls[29,30]



รูปที่ 6 Active specific immunotherapy

การทำการศึกษาแบบสุ่ม prospective randomized trials อยู่ในขั้นตอนในการค้นคว้าเพื่อศึกษาการรักษานี้ให้ละเอียดยิ่งขึ้น[31] เซลล์มะเร็งของคนส่วนใหญ่นั้นยากต่อการเพาะใน *in vitro* เมื่อนำเซลล์เหล่านี้มาจาก primary tumours โดยส่วนใหญ่แล้ว cell lines มักจะนำมาจาก pleural หรือ peritoneal metastatic disease อย่างไรก็ตาม phenotype ต่างๆ ของ cell lines ของมะเร็งเต้านมยกตัวอย่างเช่น MCF-7, T47D และ ZR75 มีความเหมือนกับ primary breast cancers ทั่วๆ ไปในเรื่องของการแสดง antigen บนผิวเซลล์

Dendritic Cell Tumour Vaccines

Antigen presenting cell (APC) มีความสำคัญในการสร้างภูมิคุ้มกันที่มีความจำเพาะเจาะจงยกตัวอย่างเช่น DC ซึ่งทำให้สามารถนำมาใช้เป็นวัคซีนสำหรับมะเร็ง[32-34] การศึกษาในสัตว์และคนแสดงให้เห็นว่า autologous DC ที่จับกับ antigen ใน *in vitro* และฉีดกลับไปในร่างกายสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันซึ่งนำไปสู่การสร้างกระบวนการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งใน *in vivo* แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่ว่า ไม่สามารถสร้าง

DC ได้ในจำนวนเพียงพอซึ่งในปัจจุบันปัญหานี้ไม่ใช่ปัญหาอีกต่อไปเพราะว่าเราสามารถสร้าง DC จาก peripheral blood โดยใช้ cytokine combination ระหว่าง GM-CSF และ IL-435 จากการศึกษาในสัตว์ DC ที่ได้จาก peripheral blood จะเคลื่อนตัว (migration) จากบริเวณที่ฉีดไปยัง lymph nodes การค้นพบนี้แสดงให้เห็นว่า DC ที่ได้มาจาก peripheral blood และ differentiated ใน *in vitro* อาจจะเป็นทางเลือกใหม่สำหรับ tumour immunotherapy[4]

จากการศึกษาทาง clinic โดยการนำ peptide- และ tumour cell lysate ที่ pulsed ติดกับ autologous DC โดยศึกษากับผู้ป่วย metastatic melanoma[35] โดย pulsed DC จะถูกฉีดเข้าไปสู่ต่อมน้ำเหลืองโดยตรงโดยอาศัยการทำอัลตราซาวด์เป็นตัวช่วยนำทาง พบว่า 5 ใน 16 ของผู้ป่วยที่เป็น metastatic melanoma ให้ผลตอบสนองทางคลินิก โดยพบว่ามีผู้ป่วย 2 คนให้ผลตอบสนองที่สมบูรณ์แบบเป็นเวลานานกว่า 1 ปี นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ให้ผลตอบสนองทางคลินิกทั้งหมดยังให้ผลที่บวก เมื่อทำ antigen-specific skin test reactivity จำนวน 2 ใน 5 ของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ tumour cell lysate-pulsed DC ที่ได้รับนั้น ไม่สามาระระบุ tumour antigens ได้

ด้วยเหตุนี้กระบวนการนี้จึงน่าจะสามารถนำไปปรับใช้กับผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นๆ ที่ไม่สามารถพบ tumour antigens ที่ผิวเซลล์อย่างชัดเจนยกตัวอย่างเช่น มะเร็งเต้านม Peptide-pulsed DC ยังเคยถูกนำไปใช้ในผู้ป่วยที่เป็น advanced melanoma[36] Autologous DC ที่จับกับ Mage-3A1 peptide ได้ถูกให้ในผู้ป่วย 11 คน พบว่ามีการเพิ่มจำนวนของ Mage-3A1-specific CTL และพบผลการตอบสนองทางคลินิกในผู้ป่วย 6 คน นอกจากนี้ autologous DC ที่จับกับ MUC1-derived peptides ได้ถูกศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเต้านมหรือรังไข่ในระยะ advance ในการศึกษานี้ถึงแม้จะพบ MUC1 peptide specific T cells แต่ไม่พบผลการตอบสนองทางคลินิกหลังจากที่ปฏิบัติตามข้อปฏิบัติทั้งหมดแล้วก็ตาม[37]

แนวทางการรักษาอีกทางเลือกหนึ่งโดย tumour antigen ไม่ต้องถูก cloned คือการเชื่อมต่อ (fusion) เซลล์มะเร็งกับ DC[33] การเชื่อมต่อกันอาจจะเป็นการรวม target antigens ที่ได้มาจากเซลล์มะเร็งเข้ากับความสามารถในการแสดงที่ผิวเซลล์ของ DC ซึ่งจะสามารถทำให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็ง จากการ

ศึกษาโดยนำผู้ป่วย metastatic renal cell cancer มาฉีดทางใต้ผิวหนังด้วย autologous tumour cells ที่เชื่อมต่อกับ allogeneic DC[38] พบว่าผู้ป่วย 17 คนให้ผลตอบสนอง โดยมีผู้ป่วย 4 คนที่ให้ผลตอบสนองแบบ complete remissions, 2 คนให้ผลแบบ partial remissions และ 1 คนที่ให้ผลแบบ mixed response แนวทางนี้ยังถูกนำไปใช้ศึกษาในเซลล์มะเร็งชนิดอื่นๆ อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการรักษาแนวทางนี้คือจำนวนของเซลล์มะเร็งที่สร้างโดย primary tumour และ secondary เนื่องจากมะเร็งบางอย่างเช่นมะเร็งเต้านมจะเป็น dense connective tissue stroma ซึ่งทำให้การนำเซลล์มะเร็งบางส่วนมาโดยต้องการคงสภาพของเซลล์เป็นไปได้ยาก

นอกจากนี้ DC ยังได้ถูก transfected ด้วย RNA encoding ของ TAA โดยเซลล์นี้จะสามารถกระตุ้นให้เกิด primary CTL responses จากการศึกษาในคนได้นำ DC มา transfected ด้วย RNA encoding telomerase[39] telomerase เป็น ribonucleoprotein ที่มี telomeric sequences ซ้ำๆ จนถึงท้ายสุดของ chromosomes คนโดยส่วนใหญ่พบว่ามี telomerase ในปริมาณที่น้อยหรือแทบไม่มีเลย ในขณะที่ telomerase activity นั้นจะพบเพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็งที่นำมาจากคน จากการศึกษานี้พบว่า transfected DC นั้นสามารถกระตุ้น telomerase-specific cytotoxic T cells ได้[39] จากการศึกษาที่คล้ายๆ กันโดยใช้ prostate cancer-derived mRNA ใส่ใน transfect DC พบว่า CTL บางชนิดสามารถทำลายทั้งเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากและเซลล์ที่ปกติ[40] จากการศึกษานี้พบว่ามีข้อจำกัดในการใช้ “whole cell” mRNA มากกว่าการใช้ mRNA ที่มีความจำเพาะเฉพาะส่วนของ TAA ร่วมกับ transfect DC จากการศึกษาทำให้พบว่าการที่จะสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของการศึกษานี้สามารถทำได้โดยการแยก RNA จากเซลล์มะเร็งจำนวนน้อย และส่งผลให้เกิดการสร้างภูมิคุ้มกันต่อ tumour antigens ที่มีความเฉพาะเจาะจง

Peptide Tumour Vaccines

Tumour associated antigen (TAA) ถูก cloned เป็นจำนวนมาก เพื่อจะได้ทราบถึงโครงสร้างของ class I และ class II MHC ทำให้สามารถระบุ MHC-binding regions จาก amino acid sequence ของ TAA, MHC binding peptides นี้ถูกใช้ใน tumour immunotherapy พบว่ามีการศึกษา Phase I/II ทาง clinic โดยใช้ peptide

vaccines ในผู้ป่วยที่เป็น melanoma การศึกษาโดยส่วนใหญ่พบว่าความเป็นพิษมีน้อย และพบผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและให้ผลตอบสนองทาง clinic ในระดับหนึ่ง[41]

HER-2 เป็นสมาชิกของ epidermal growth factor receptor superfamily และพบว่าเกิดการ overexpression ในผู้ป่วยถึง 1 ใน 3 ของ primary breast cancers ในผู้ป่วย advanced breast cancer สามารถสร้าง cytotoxic และ helper T cell ที่ให้ผลตอบสนองต่อ HER2 ได้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าถึงแม้ peptide specific CTL สามารถถูกสร้างหลังจากการให้ HER-2-derived peptide เพื่อให้เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน แต่ CTL จะไม่สามารถจดจำและทำลายเซลล์มะเร็งที่มี HER-2-positive ได้[42]

MUC1 พบว่าเกิดการ overexpression ที่ผิวเซลล์ใน malignancies ทั่วไป รวมไปถึงที่เต้านม รังไข่ และตับอ่อน Peptide sequences จาก MUC1 ถูกใช้ในการศึกษาเพื่อใช้เป็น tumour immunotherapy จากการศึกษา Phase I trial ผู้ป่วย 13 คนที่เป็นมะเร็งเต้านมได้รับ synthetic peptide จาก MUC1 tandem ของคนที่เชื่อมต่อกับ diphtheria toxoid[43] พบว่าผู้ป่วย 6 คนมีการสร้าง antibody responses ต่อ peptide และ MUC1 ผู้ป่วย 2 คนเกิด DTH response หลังจากการทำ rechallenge และผู้ป่วย 3 คนมีการเกิด proliferative T cell responses ต่อ MUC1 6 ใน 12 คน ของผู้ป่วยพบว่ามีความคงตัวของโรคในช่วงที่ทำการศึกษาแต่ไม่พบผลจากการติดตามการรักษาในระยะเวลาที่นาน[43] การศึกษาอื่นๆ ได้ใช้ MUC1 peptides ต่อกับ carrier proteins ในผู้ป่วย metastatic breast cancer พบว่าเกิด peptide-specific CTL responses[37] อย่างไรก็ตาม fusion protein ของ MUC1 และ mannan ทำให้เกิดการสร้าง antibody มากกว่าที่จะทำให้เกิดผลตอบสนองทางระดับเซลล์[44] ข้อสังเกตนี้อาจจะเกิดมาจากการเกิด cross-reactivity ระหว่าง MUC1 และ antibodies ที่เกิดอย่างเป็นธรรมชาติในร่างกายของมนุษย์

Viral Tumour Vaccines

ทางเลือกอื่นนอกจากการฉีดยาผู้ป่วยด้วย Peptide หรือ carbohydrate antigens คือการใช้ genes ที่ encode ด้วย TAA จุดมุ่งหมายของ gene therapy คือการแสดง TAA ที่บริเวณที่ฉีดยาแบบชั่วคราว และกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันแบบเฉพาะเจาะจง

Recombinant viruses ที่ encode ด้วย TAA ได้รับการพัฒนาไปเป็น tumour vaccines ที่มีประสิทธิภาพ viral ที่ฉีดเข้าไปนั้นจะใช้ host cell เพื่อแสดง TAA และ รบกวนการ trafficking ของ antigen ทั้งในและนอกเซลล์ นอกจากนี้ยังเพิ่ม substrate สำหรับการจดจำของทั้ง specific และ nonspecific immune response

วัคซีนที่อาศัย Recombinant virus ที่มี MUC1 และ IL-2 (VV-MUC1/IL2) ถูกใช้ในการศึกษา Phase I ในผู้ป่วยมะเร็งระยะแพร่กระจาย การฉีดวัคซีนไม่พบผลของความเป็นพิษอย่างมีนัยสำคัญนอกจากนี้ยังให้ผลตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยบางราย แต่ไม่พบผลตอบสนองทางคลินิก[45] การศึกษา Phase II โดยใช้ VV-MUC1/IL-2 ในผู้ป่วย metastatic breast cancer พบ partial response ในผู้ป่วย 1 ราย แต่ไม่พบว่ามีผลที่ตอบสนองต่อตัวชี้วัดว่าเกิดผลตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน[46]

นอกจากนี้ viral vectors ยังถูกนำมาใช้ในแนวทางการรักษาที่มีความจำเพาะต่อเซลล์มะเร็งที่เรียกว่า genetic prodrug activation therapy ในการศึกษานี้พบว่าการสร้างของ prodrug activating enzyme ได้ถูกควบคุมโดย tumour cell-specific promoter ด้วยเหตุนี้ในทางทฤษฎีแล้ว enzyme นี้จะถูกสังเคราะห์โดยเซลล์มะเร็ง ดังนั้นเซลล์มะเร็งเท่านั้นที่จะสามารถกระตุ้นให้เกิดการ expression ของ gene ได้ แนวความคิดนี้ได้ถูกทดสอบโดยใช้ HER2 promoter และ enzyme cytosine deaminase[47] viral vector ที่ถูก encode ด้วย enzyme ควบคุมด้วย HER2 promoter ได้ถูกฉีดเข้าไปใน tumour deposits โดยตรงในผู้ป่วย 12 คนที่เป็น advanced breast cancer จากการศึกษานี้ทำให้สามารถยืนยันได้ว่าวิธีนี้ปลอดภัยและแสดงให้เห็นถึง selective expression ของ enzyme ในเซลล์มะเร็งที่มี HER2-positive อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ทราบถึงประโยชน์ของเทคนิคนี้

cDNA Tumour Vaccines

Naked plasmid cDNA encoding TAA ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ใช้ใน tumour immunotherapy โดยโปรตีนที่ encode ด้วย cDNA ที่ถูกฉีดเข้าไปจะ express ที่ บริเวณที่ฉีดและบริเวณอื่นๆ ทั้งการ methylation ของ bacterial cDNA และ CpG motifs ในสัดส่วนที่มาก จะกระตุ้นให้เกิด local inflammatory infiltrate การเกิด CTL

ขึ้นหลังจากฉีด cDNA น่าจะเกี่ยวข้องกับ bone marrow-derived APC ยกตัวอย่างเช่น การใช้ MUC1 cDNA vaccines ให้ผลการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันเพียงบางส่วนใน murine tumour models[48,49] การ combination ของ cDNA รวมด้วย recombinant viral vaccination พบว่ามีการสร้างระบบภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพเพื่อต่อต้านโรคที่เกี่ยวกับการติดเชื้อในกลุ่ม primates ที่ไม่รวมคน ดังนั้นแนวทางคล้ายๆ กันนี้สามารถนำมาปรับใช้ใน tumour immunotherapy ได้[50]

Antibodies as Tumour Immunotherapy

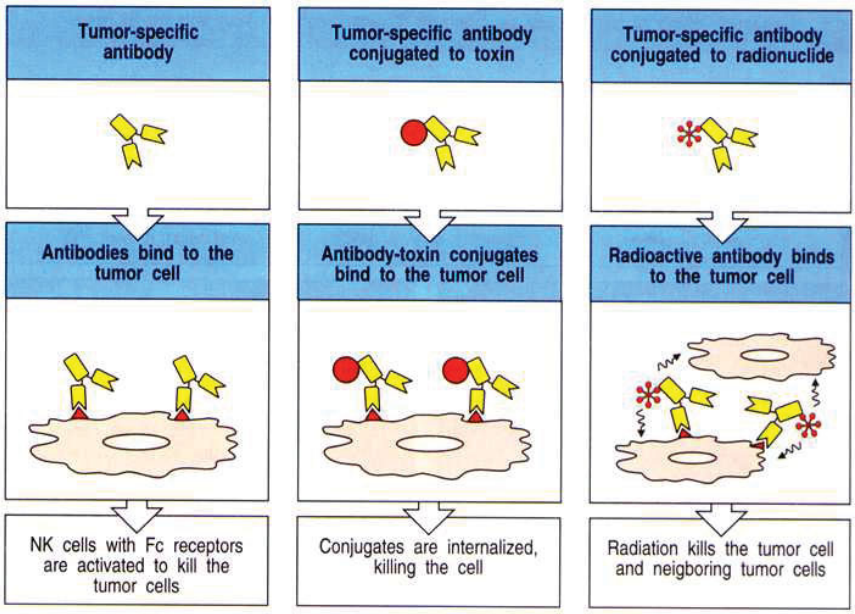
หลังจากการพัฒนามามากกว่า 20 ปี Monoclonal antibodies ถูกจัดเป็นการรักษาที่สำคัญในการต่อสู้กับมะเร็ง อย่างไรก็ตามการศึกษาก่อนหน้านี้ค่อนข้างน่าผิดหวัง ซึ่งอาจจะเนื่องมาจากว่า monoclonal antibodies นั้นจะได้ผลมากน้อยก็ขึ้นอยู่กับ immune mediated cytotoxicity ยกตัวอย่างเช่นการเกิด complement activation และ antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity อย่างไรก็ตาม ไม่กี่ปีที่ผ่านมา antibodies ได้ถูกพัฒนาเพื่อจับกับ receptors ที่ผิวเซลล์และทำให้สมารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งทั้งใน *in vitro* และ *in vivo*

HER2/c-erbB2 proto-oncogene จะประกอบด้วย 185 kd transmembrane glycoprotein และจัดเป็นสมาชิกของ epidermal growth factor (EGF) receptor family การ amplification และ overexpression ของ HER2 ใน primary breast cancer มีความเกี่ยวเนื่องกับ prognosis ที่ไม่ดีในผู้ป่วยที่เป็น node-positive และ node-negative disease จากการศึกษาพบว่าการสร้าง antibodies ต่อ HER-2 ทำให้สามารถยับยั้งการ proliferation ของเซลล์มะเร็งเต้านมอย่างมีนัยสำคัญ กลไกของ antibodies นี้ไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่อาจเป็นไปได้ว่าจะเกี่ยวข้องกับการยับยั้งการส่งสัญญาณจาก receptor ที่ผิวเซลล์ไปยัง intracellular[51]

Monoclonal antibody ต่อ HER2 (trastuzumab) ที่ได้จากหนู ได้ถูกศึกษาใน clinical trials และได้รับอนุญาตให้ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านม ในผู้ป่วย metastatic breast cancer ซึ่งได้รับ anticancer therapy ก่อนหน้านี้ได้รับการรักษาโดยใช้ trastuzumab โดยให้ทาง intravenous พบว่าให้ผลตอบสนองที่เท่าเทียมกับการรักษา third

หรือ fourth line chemotherapy แต่ให้ผลเป็นพิษที่น้อยกว่า[51] ในการศึกษาต่อๆ มา ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 222 คน ที่เป็น progressive metastatic disease หลังจากการได้รับ chemotherapy regimens อื่นๆ ก่อนแล้วนั้น การให้ trastuzumab เพียงอย่างเดียวให้ผลตอบสนองถึง 15% ค่าเฉลี่ยช่วงเวลาในการตอบสนองอยู่ที่ 9.1 เดือน[52]

จากการศึกษาในผู้หญิง 469 คนที่เป็นมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายแบบ HER2-positive ได้ถูกสุ่มเพื่อให้ doxorubicin และ cyclophosphamide หรือ paclitaxel (ในผู้หญิงที่เคยได้รับ anthracycline therapy มาก่อนหน้านี้) ร่วมกับการได้รับ trastuzumab หรือไม่ได้รับ[53] พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ trastuzumab ร่วมด้วยให้ผลตอบสนองที่ดีต่อการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ อัตราการตอบสนองยังมีความเกี่ยวเนื่องกับระดับของ HER-2 expression จากการตรวจสอบโดยใช้ immunohistochemistry พบว่าผู้หญิงที่ได้รับ trastuzumab ร่วมด้วยจะให้ผลต่ออัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (25.4 months vs 20.9 months; p = 0.045) จากผลที่ได้รับนี้กระตุ้นให้เกิดการศึกษาเพิ่มเติมจน



รูปที่ 7 Passive specific immunotherapy

สามารถที่จะพิสูจน์ให้เห็นว่า trastuzumab น่าจะมีบทบาสำคัญในการเป็น adjuvant therapy ในผู้หญิงที่เป็นมะเร็งเต้านมแบบ HER-2-positive นอกจากนี้การรักษาโดยใช้ antibody ตัวอื่นๆ กำลังอยู่ในช่วงของการศึกษา ความสำเร็จในอนาคตนั้นขึ้นอยู่กับความสามารถในการค้นหา antibody ที่มี intrinsic activity ต่อมะเร็งมากกว่าที่จะขึ้นกับการกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้เกิดปฏิกิริยาที่ต่อต้านเซลล์มะเร็งแบบ immune-mediated anti-tumour activity

สรุป

จะเห็นได้ไม่กี่ปีที่ผ่านมามีความเข้าใจที่เพิ่มขึ้นต่อ tumor immunology ความเข้าใจเหล่านี้นำไปสู่โอกาสที่เพิ่มขึ้นในการที่จะใช้ระบบภูมิคุ้มกันในการรักษามะเร็ง อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้ยังทำให้ได้ทราบถึงความสามารถของเซลล์มะเร็งในการหลบหลีกการโจมตี Tumor immunotherapy อาจจะไม่เป็นประโยชน์กับเซลล์มะเร็งทุกชนิด หรือกับผู้ป่วยมะเร็งบางชนิด แต่ในอนาคตเป็นไปได้ว่า genomics และ proteomics สามารถช่วยให้ระบุผู้ป่วย หรือลักษณะของเซลล์มะเร็งซึ่งจะใช้ในการคาดเดาการตอบสนองของเซลล์มะเร็งต่อการรักษาต่างๆ ได้ รวมไปถึง immunotherapy จนกว่าจะถึงเวลานั้นความก้าวหน้าในการรักษายังคงขึ้นกับการทำ clinical trials ที่มีประสิทธิภาพ

References

1. Janeway C, Travers P, Walport M, Capra J. Tumor Immuno surveillance. Garland Publishing; 2005.
2. Abbas A, Pober J, Lichtman A. Cellular and molecular immunology. WB Saunders; 2005.
3. Palucka K, Banchereau J. Dendritic cells: a link between innate and adaptive immunity. J Clin Immunol 1999; 19:12-25.
4. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. Nature 1998; 392:245-52.
5. McLellan AD, Heiser A, Hart DN. Induction of dendritic cell costimulator molecule expression is suppressed by T cells in the absence of antigen-specific signalling: role of cluster formation, CD40 and HLA-class II for dendritic cell activation. Immunology 1999; 98:171-80.
6. Challis GB, Stam HJ. The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987. Acta Oncol 1990; 29:545-50.
7. Bedani PL, Risichella IS, Strumia R, Cavazzini L, Gilli P, Calastrini C, et al. Kaposi's sarcoma

in renal transplant recipients: pathogenetic relation between the reduced density of Langerhans cells and cyclosporin-A therapy. J Nephrol 1999; 12:193-6.

8. Emile JF, Durandy A, Le Deist F, Fischer A, N Brousse, Epidermal Langerhans' cells in children with primary T-cell immune deficiencies. J Pathol 1997; 183:70-4.
9. Verhasselt B, Naessens E, Verhofstede C, De Smedt M, Schollen S, Kerre T, et al. Human immunodeficiency virus nef gene expression affects generation and function of human T cells, but not dendritic cells. Blood 1999; 94:2809-18.
10. Darnell, R.B, Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:4529-36.
11. Darnell RB. The importance of defining the paraneoplastic neurologic disorders. N Engl J Med 1999; 340:1831-3.
12. Sogn JA. Tumor immunology: the glass is half full. Immunity 1998; 9:757-63.
13. Staveley-O'Carroll K, Sotomayor E, Montgomery J, Borrello I, Hwang L, Fein S, et al. Induction of antigen-specific T cell anergy: An early event in the course of tumor progression. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:1178-83.
14. M_nard S, Tomasic G, Casalini P, Balsari A, Pilotti S, Cascinelli N, et al. Lymphoid infiltration as a prognostic variable for early-onset breast carcinomas. Clin Cancer Res 1997; 3:817-9.
15. Rosen PP, Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma (T1N0M0-T1N1M0). Assessment of 644 patients with median follow-up of 18 years. Surg Clin North Am 1990; 70(4):937-62.
16. Li B, Ding J, Larson A, Song S. Tumor tissue recycling-a new combination treatment for solid tumors: experimental and preliminary clinical research. In Vivo 1999; 13:433-8.
17. Wong PY, Staren ED, Tereshkova N, Braun DP, Functional analysis of tumor-infiltrating leukocytes in breast cancer patients. J Surg Res, 1998. 76(1): p. 95-103.
18. Brossart P, Wirths S, Stuhler G, Reichardt VL, Kanz L, Brugger W, Induction of cytotoxic T-lymphocyte responses in vivo after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells. Blood, 2000. 96(9): p. 3102-8.
19. Palucka, K. and J. Banchereau, Linking innate and adaptive immunity. Nat Med, 1999. 5(8): p. 868-70.
20. Tsuge T, Yamakawa M, Tsukamoto M. Infiltrating dendritic/Langerhans cells in primary breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2000; 59:141-52.
21. Johnston JV, Malacko AR, Mizuno MT, McGowan P, Hellström I, Hellström KE, et al. B7-CD28 costimulation unveils the hierarchy of tumor epitopes recognized by major histocompatibility complex class I-restricted CD8+ cytolytic T lymphocytes. J Exp Med 1996; 183:791-800.
22. Camp BJ, Dyhrman ST, Memoli VA, Mott LA, Barth RJ Jr. In situ cytokine production by breast cancer tumor-infiltrating lymphocytes. Ann Surg Oncol 1996; 3:176-84.
23. Liu J, Tian Z, Sun R. The predominant expression of Th2 type cytokines in human tumor cells. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 1998; 20:105-7.(abstract)
24. Steinbrink K, Jonuleit H, Müller G, Schuler G, Knop J, Enk AH. Interleukin-10-treated human dendritic cells induce a melanoma-antigen-specific anergy in CD8(+) T cells resulting in a failure to lyse tumor cells. Blood 1999; 93:1634-42.

25. Vermorken JB, Claessen AM, van Tinteren H, Gall HE, Ezinga R, Meijer S, et al. Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. Lancet 1999; 353:345-50.
26. Finn OJ. Cancer vaccines: between the idea and the reality. Nat Rev Immunol 2003; 3:630-41.
27. Huang AY, Golumbek P, Ahmadzadeh M, Jaffee E, Pardoll D, Levitsky H. Bone marrow-derived cells present MHC class I-restricted tumour antigens in priming of antitumour immune responses. Ciba Found Symp 1994; 187:229-40;
28. Ward S, Casey D, Labarthe MC, Whelan M, Dalgleish A, Pandha H, et al. Immunotherapeutic potential of whole tumour cells. Cancer Immunol Immunother 2002; 51:351-7.
29. Sosman JA, Sondak VK. Melacine: an allogeneic melanoma tumor cell lysate vaccine. Expert Rev Vaccines 2003; 2:353-68.
30. Vaishampayan U, Abrams J, Darrah D, Jones V, Mitchell MS. Active immunotherapy of metastatic melanoma with allogeneic melanoma lysates and interferon alpha. Clin Cancer Res 2002; 8:3696-701.
31. Alexander AN, Huelsmeyer MK, Mitzey A, Dubielzig RR, Kurzman ID, Macewen EG, et al. Development of an allogeneic whole-cell tumor vaccine expressing xenogeneic gp100 and its implementation in a phase II clinical trial in canine patients with malignant melanoma. Cancer Immunol Immunother 2006; 55:433-42.
32. Hus I, Schmitt M, Tabarkiewicz J, Radej S, Wojas K, Bojarska-Junak A, et al. Allogeneic dendritic cells pulsed with tumor lysates or apoptotic bodies as immunotherapy for patients with early-stage B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2005; 19:1621-7.
33. Rosenblatt J, Kufe D, Avigan D. Dendritic cell fusion vaccines for cancer immunotherapy. Expert Opin Biol Ther 2005; 5:703-15.
34. Trefzer U, Herberth G, Wohlan K, Milling A, Thiemann M, Sharav T, et al. Tumour-dendritic hybrid cell vaccination for the treatment of patients with malignant melanoma: immunological effects and clinical results. Vaccine 2005; 23:2367-73.
35. Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, et al. Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. Nat Med 1998; 4:328-32.
36. Thurner B, Haendle I, Röder C, Dieckmann D, Keikavoussi P, Jonuleit H, et al. Vaccination with mage-3A1 peptide-pulsed mature, monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage IV melanoma. J Exp Med 1999; 190:1669-78.
37. Tsang KY, Palena C, Gulley J, Arlen P, Schlom J, A human cytotoxic T-lymphocyte epitope and its agonist epitope from the nonvariable number of tandem repeat sequence of MUC-1. Clin Cancer Res 2004; 10:2139-49.
38. Avigan D. Dendritic cell-tumor fusion vaccines for renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10(18 Pt 2):6347S-52S.
39. Su Z, Dannull J, Heiser A, Yancey D, Pruitt S, Madden J, et al. Immunological and clinical responses in metastatic renal cancer patients vaccinated with tumor RNA-transfected dendritic cells. Cancer Res 2003; 63:2127-33.
40. Su Z, Dannull J, Yang BK, Dahm P, Coleman D, Yancey D, et al. Telomerase mRNA-

transfected dendritic cells stimulate antigen-specific CD8+ and CD4+ T cell responses in patients with metastatic prostate cancer. J Immunol 2005; 174:3798-807.

41. Schmittel A, Scheibenbogen C, Letsch A, Asemissen AM, Thiel E, Keilholz U. Malignant melanoma-clinical development of peptide-based melanoma vaccines. Front Radiat Ther Oncol 2006; 39:171-80.
42. Dees EC, McKinnon KP, Kuhns JJ, Chwastiak KA, Sparks S, Myers M, et al. Dendritic cells can be rapidly expanded ex vivo and safely administered in patients with metastatic breast cancer. Cancer Immunol Immunother 2004; 53:777-85.
43. Rentzsch C, Kayser S, Stumm S, Watermann I, Walter S, Stevanovi_ S, et al. Evaluation of pre-existent immunity in patients with primary breast cancer: molecular and cellular assays to quantify antigen-specific T lymphocytes in peripheral blood mononuclear cells. Clin Cancer Res 2003; 9(:4376-86.
44. Xing PX, Poulos G, McKenzie IF. Breast cancer in mice: effect of murine MUC-1 immunization on tumor incidence in C3H/HeOuj mice. J Immunother 2001; 24:10-8.
45. Rochlitz C, Figlin R, Squiban P, Salzberg M, Pless M, Herrmann R, et al. Phase I immunotherapy with a modified vaccinia virus (MVA) expressing human MUC1 as antigen-specific immunotherapy in patients with MUC1-positive advanced cancer. J Gene Med 2003; 5:690-9.
46. Scholl SM, Balloul JM, Le Goc G, Bizouarne N, Schatz C, Kieny MP, et al. Recombinant vaccinia virus encoding human MUC1 and IL2 as immunotherapy in patients with breast cancer. J Immunother 2000; 23:570-80.
47. Pandha HS, Martin LA, Rigg A, Hurst HC, Stamp GW, Sikora K, et al. Genetic prodrug activation therapy for breast cancer: A phase I clinical trial of erbB-2-directed suicide gene expression. J Clin Oncol 1999; 17:2180-9.
48. Pecher G, Spahn G, Schirrmann T, Kulbe H, Ziegner M, Schenk JA, et al. Mucin gene (MUC1) transfer into human dendritic cells by cationic liposomes and recombinant adenovirus. Anticancer Res 2001; 21:2591-6.
49. Kohlgraf KG, Gawron AJ, Higashi M, VanLith ML, Shen X, Caffrey TC, et al. Tumor-specific immunity in MUC1.Tg mice induced by immunization with peptide vaccines from the cytoplasmic tail of CD227 (MUC1). Cancer Immunol Immunother 2004; 53:1068-84.
50. Dols A, Meijer SL, Hu HM, Goodell V, Disis ML, Von Mensdorff-Pouilly S, et al. Identification of tumor-specific antibodies in patients with breast cancer vaccinated with gene-modified allogeneic tumor cells. J Immunother 2003; 26:163-70.
51. Goldenberg MM. Trastuzumab, a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody, a novel agent for the treatment of metastatic breast cancer. Clin Ther 1999; 21:309-18.
52. Baselga J. Phase I and II clinical trials of trastuzumab. Ann Oncol, 2001; 12 (Suppl 1):S49-55.
53. Tripathy D, Seidman A, Keefe D, Hudis C, Paton V, Lieberman G. Effect of cardiac dysfunction on treatment outcomes in women receiving trastuzumab for HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2004; 5:293-8.

Principles of Surgical Oncology

วรมินทร์ เหรียญสุวรรณ

Cancer Biology

เซลล์ (Cell) เป็น หน่วยพื้นฐานที่ประกอบกันขึ้นเป็นเนื้อเยื่อ (tissue) และอวัยวะ (organ) ปกติเซลล์มีการเจริญเติบโต มีการแบ่งตัว ทำหน้าที่เฉพาะบางอย่างเพื่อ maintain homeostasis และในเนื้อเยื่อและอวัยวะส่วนใหญ่จะมีการตายของเซลล์เกิดขึ้นตามโปรแกรมที่วางไว้ ถ้ามีความผิดปกติในกระบวนการเหล่านี้ของเซลล์เกิดขึ้น จะมีการแสดงออกทาง phenotype ในลักษณะของ cancer

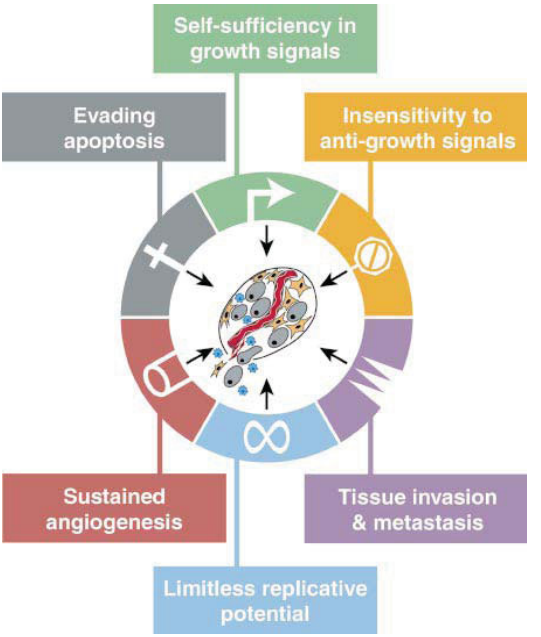
Hanahan และ Weinberg[1] ได้อธิบายถึง model ของการเกิดความผิดปกติและความสามารถของเซลล์เซลล์เดียว หรือ กลุ่มเซลล์ ที่มีการเติบโต ลุกลาม และแพร่กระจายจนเกิดเป็นมะเร็งขึ้นซึ่งประกอบด้วย 6 กระบวนการคือ (รูปที่ 1)

กระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดภายในเซลล์ ได้แก่

- Self-sufficiency in growth signals
- Insensitivity to antigrowth signals
- Evading apoptosis
- Limitless replicative potential

กระบวนการที่แสดงถึงความสามารถที่เกิดการเปลี่ยนแปลงในเซลล์มะเร็งเองและมีผลกระทบต่อเซลล์ข้างเคียงหรือเซลล์ที่อยู่ไกลออกไปในร่างกายของผู้ป่วย ได้แก่

- Sustained angiogenesis
- Tissue invasion and metastases



รูปที่ 1 Hanahan and Weinberg Model: Acquired Capabilities of Cancer

Cancer Initiation

ขั้นตอนการเกิดของเนื้องอกประกอบด้วย 3 ขั้นตอนได้แก่ initiation, promotion, และ progression กระบวนการเกิดของเนื้องอก (initiating events) มักเกิดจากการเติบโตหรือแบ่งตัวมากผิดปกติของเซลล์เดียว หรือ clone เดียว แต่บางครั้งความผิดปกติอาจมีผลมาจากหลายเซลล์ (field effect) ความผิดปกตินี้เกิดได้จากมีการกระตุ้นให้ยีน ในกลุ่มของ oncogenes ทำงานมากกว่าปกติ หรือมีการสูญเสียหน้าที่ในการทำงานของยีนในกลุ่มของ tumor suppressor genes นอกจากนี้อาจมีการทำงานที่ผิดปกติหรือเกิดมี mutation ของยีนอื่นๆ อีกในระหว่างกระบวนการ

สำหรับมะเร็งนั้น การเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นในลักษณะของ clonal progression ร่วมกับการที่เซลล์ในกลุ่มนี้มีลักษณะของ aggressive behavior เนื้องอกส่วนใหญ่จะ

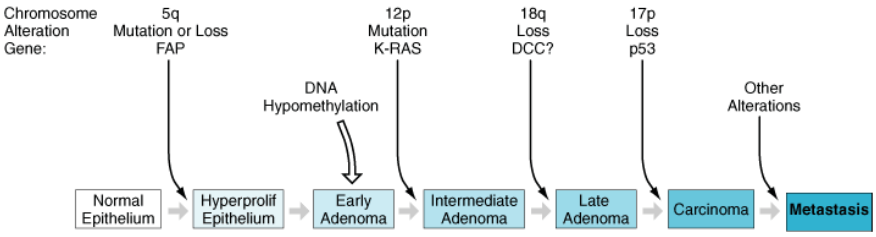
เริ่มต้นจาก benign tumor แล้วมีการพัฒนาไปเป็น in situ tumors และ invasive cancers เช่น มะเร็งเต้านมจะเริ่มจาก atypical ductal hyperplasia เปลี่ยนไปเป็น ductal carcinoma in situ to และ invasive ductal carcinomaในที่สุด

ตัวอย่างกระบวนการเกิดของเนื้องอก ได้แก่ model ของกระบวนการเกิดเนื้องอกลำไส้ใหญ่ที่อธิบายไว้โดย Fearon and Vogelstein (รูปที่ 2)[2] เนื้องอกลำไส้ใหญ่เกิดจากการมี mutation ของยีนขึ้น ทำให้มีทั้งการกระตุ้น oncogenes และ inactivation ของ tumor suppressor genes ที่มีผลค่อนข้างเด่น ถ้ามี mutation ของยีน 4-5 ยีน จะทำให้มะเร็งเกิดขึ้นได้ ในขณะที่ benign tumor ใช้ขั้นตอนน้อยกว่า

Cancer Etiology

Cancer Genetics

เป็นที่ยอมรับว่า มะเร็งเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับ genetic disease ซึ่งเกิดจากการสะสมของ mutation และนำไปสู่การคัดเลือกเซลล์ที่มี aggressive behavior เพิ่มขึ้น Mutations ที่เกิดขึ้นอาจนำไปสู่ การทำงานที่มากขึ้นของ oncogenes หรือ การสูญเสียหน้าที่ของ tumor suppressor genes มะเร็งส่วนใหญ่ mutations เกิดขึ้นใน somatic เซลล์ และพบเพียงในเซลล์มะเร็ง ความรู้ส่วนใหญ่ที่เกี่ยวข้องกับ ยีนส์มะเร็ง (cancer genes) ในมนุษย์ ได้รับมาจากมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary cancers) ใน hereditary cancers ผู้ป่วยแต่ละรายจะมี germline mutation ที่เฉพาะในแต่ละเซลล์ ใน



รูปที่ 2 กระบวนการเกิดเนื้องอกและมะเร็งลำไส้ใหญ่

ตารางที่ 1 ยีนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม

Genes	Location	Syndrome	Cancer Sites and Associated Traits
APC	17q21	Familial adenomatous polyposis (FAP)	Colorectal adenomas and carcinomas, duodenal and gastric tumors, desmoids, medulloblastomas, osteomas
BMPRIA	10q21-q22	Juvenile polyposis coli	Juvenile polyps of the gastrointestinal tract, gastrointestinal and colorectal malignancy
BRCA1	17q21	Breast/ovarian syndrome	Breast cancer, ovarian cancer, colon cancer, prostate cancer
BRCA2	13q12.3	Breast/ovarian syndrome	Breast cancer, ovarian cancer, colon cancer, prostate cancer, cancer of the gallbladder and bile duct, pancreatic cancer, gastric cancer, melanoma
p16; CDK4	9p21; 12q14	Familial melanoma	Melanoma, pancreatic cancer, dysplastic nevi, atypical moles
CDH1	16q22	Hereditary diffuse gastric cancer	Gastric cancer
hCHK2	22q12.1	Li-Fraumeni and hereditary breast cancer	Breast cancer, soft-tissue sarcoma, brain tumors
hMLH1; hMSH2; hMSH6; hPMS1; hPMS2	3p21; 2p22-21; 2p16; 2q31-33; 7p22	Hereditary nonpolyposis colorectal cancer	Colorectal cancer, endometrial cancer, transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis, and carcinomas of the stomach, small bowel, ovary, and pancreas
MEN1	11q13	Multiple endocrine neoplasia type 1	Pancreatic islet cell cancer, parathyroid hyperplasia, pituitary adenomas
MET	7q31	Hereditary papillary renal cell carcinoma	Renal cancer
NF1	17q11	Neurofibromatosis type 1	Neurofibroma, neurofibrosarcoma, acute myelogenous leukemia, brain tumors
NF2	22q12	Neurofibromatosis type 2	Acoustic neuromas, meningiomas, gliomas, ependymomas

ตารางที่ 1(ต่อ) ยีนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม

Genes	Location	Syndrome	Cancer Sites and Associated Traits
PTC	9q22.3	Nevoid basal cell carcinoma	Basal cell carcinoma
PTEN	10q23.3	Cowden disease	Breast cancer, thyroid cancer, endometrial cancer
rb	13q14	Retinoblastoma	Retinoblastoma, sarcomas, melanoma, and malignant neoplasms of brain and meninges
RET	10q11.2	Multiple endocrine neoplasia type 2	Medullary thyroid cancer, pheochromocytoma, parathyroid hyperplasia
SDHB; SDHC; SDHD	1p363.1-p35; 1q21; 11q23	Hereditary paragangliona and pheochromocytoma	Paraganglioma, pheochromocytoma
SMAD4/DPC4	18q21.1	Juvenile polyposis coli	Juvenile polyps of the gastrointestinal tract, gastrointestinal and colorectal malignancy
STK11	19p13.3	Peutz-Jeghers syndrome	Gastrointestinal tract carcinoma, breast carcinoma, testicular cancer, pancreatic cancer, benign pigmentation of the skin and mucosa
p53	17p13	Li-Fraumeni syndrome	Breast cancer, soft-tissue sarcoma, osteosarcoma, brain tumors, adrenocortical carcinoma, Wilms tumor, phyllodes tumor of the breast, pancreatic cancer, leukemia, neuroblastoma
TSC1; TSC2	9q34; 16p13	Tuberous sclerosis	Multiple hamartomas, renal cell carcinoma, astrocytoma
VHL	3p25	von Hippel-Lindau disease	Renal cell carcinoma, hemangioblastomas of retina and central nervous system, pheochromocytoma
WT	11p13	Wilms' tumor	Wilms' tumor, aniridia, genitourinary abnormalities, mental retardation

ทศวรรษที่ผ่านมา มีการค้นพบยีนมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมชนิด autosomal dominant มากกว่า 30 ยีน (ตารางที่ 1) ยีนบางยีนส์ในมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็น oncogenes แต่ส่วนมากเป็น tumor suppressor genes ถึงแม้ว่า hereditary cancer syndromes จะพบได้น้อย แต่ใน sporadic cancer ที่เกิดจาก somatic mutations นั้นพบว่า มีการเปลี่ยนแปลงใน cellular pathways ที่มีความผิดปกติที่เกิดขึ้นใน hereditary cancer syndromes แสดงให้เห็นว่า pathways เหล่านี้มีส่วนสำคัญในการเจริญเติบโตของเซลล์ปกติ วงจรของเซลล์ (cell cycle) และ proliferation

ลักษณะต่อไปนี้บ่งบอกถึงหรือทำให้นึกถึง การแสดงออกของมะเร็งที่ถ่ายทอดพัธุกรรม (hereditary cancer) ได้แก่

1. เนื้องอกที่เกิดขึ้นในอายุน้อย
2. เนื้องอกที่เกิดขึ้นในอวัยวะทั้งสองข้าง (bilateral disease)
3. มีมะเร็ง (primary malignancy) เกิดขึ้นหลายตำแหน่ง
4. มะเร็งที่เกิดขึ้นในเพศที่มะเร็งชนิดนั้นไม่ค่อยเกิด เช่น มะเร็งเต้านมในเพศชาย
5. มีมะเร็งชนิดนั้นเกิดขึ้นในกลุ่มเครือญาติ
6. มะเร็งที่เกี่ยวข้องกับ condition อื่น เช่น mental retardation หรือ pathognomonic skin lesions

ศัลยแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยมะเร็งควรคิดถึงมะเร็งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมไว้เสมอ เนื่องจากจะมีผลต่อการวางแผนการรักษาโดยการผ่าตัด การป้องกันและการคัดกรอง ตลอดจนถึงการให้ counseling ในผู้ป่วยเหล่านี้ ตัวอย่างของ hereditary cancer syndromes ที่พบบ่อยได้แก่

BRCA1, BRCA2, and Hereditary Breast-Ovarian Cancer Syndrome

ประมาณ 5% ถึง 10% ของมะเร็งเป็น hereditary breast cancer ในผู้หญิงที่มี early-onset breast cancer (อายุน้อยกว่า 40 ปี) ประมาณ 10% จะมี germline mutation ใน BRCA1 or BRCA2 ยีน mutation carriers จะเด่นชัดในผู้หญิงที่มี first หรือ second-degree relative ที่มี premenopausal breast cancer หรือ ovarian cancer ในทุกอายุ ในคนบางกลุ่มหรือบางเชื้อชาติการเกิด BRCA mutation จะสูงกว่าปกติ เช่น

ใน Ashkenazi Jewish population[4] cumulative risks ในการเกิดมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ในผู้หญิงที่เป็น BRCA1 mutation carrier ที่อายุ 70 ปีจะเป็นประมาณ 87% และ 44% ตามลำดับ ส่วน cumulative risks ในการเกิดมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ที่อายุ 70 ปี ในครอบครัวที่มี BRCA2 ยีน จะประมาณ 84% และ 27% ตามลำดับ ถึงแม้ว่ามะเร็งเต้านมในผู้ชายสามารถมียีนที่ผิดปกติทั้ง BRCA1 หรือ BRCA2 แต่ส่วนใหญ่ (76%) ในครอบครัวทั้งมะเร็งเต้านมในผู้ชายและผู้หญิงเป็น BRCA2 นอกจากมะเร็งเต้านมและมะเร็งรังไข่ ทั้ง BRCA1 และ BRCA2 อาจเกี่ยวข้องกับอัตราเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของมะเร็งอื่นๆ ยีน BRCA1 เพิ่ม risk ขึ้น 4 เท่าในการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ และเพิ่ม risk 3 เท่าในการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก ส่วน BRCA2 เพิ่ม risk ในการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก 5 เท่า และเพิ่มเป็น 7 เท่าถ้าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปี นอกจากนี้ BRCA2 เพิ่ม risk 5 เท่าในการเกิดมะเร็งถุงน้ำดีและมะเร็งทางเดินน้ำดี และเพิ่ม risk ของ pancreatic cancer 4 เท่า นอกจากนี้ยังเพิ่ม risk ของมะเร็งกระเพาะอาหารและ malignant melanoma 3 เท่า

BRCA1 เป็นยีนที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งเต้านมตัวแรกที่ตรวจพบและอยู่บนโครโมโซม 17q21 ส่วน BRCA2 อยู่ที่โครโมโซม 13q12.3 ทั้ง BRCA1 และ BRCA2 encode nuclear proteins ขนาดใหญ่คือ 208 kDa และ 384 kDa ตามลำดับซึ่งจะเกี่ยวข้องกับขบวนการต่างๆ ภายในเซลล์ได้แก่ DNA repair และ recombination, checkpoint control ของ cell cycle, และ transcription ถึงแม้ว่ามีรายงานในช่วงแรกโปรตีนทั้งสองตัวทำงานร่วมกันในลักษณะ complex แต่ข้อมูลต่อมาแสดงให้เห็นว่าโปรตีนทั้งสองมีหน้าที่แตกต่างกัน มะเร็งเต้านมที่เกิดจาก BRCA1 หรือ BRCA2 mutations มีความแตกต่างกันในระดับ molecular level และมีการแสดงออกของยีนที่แตกต่างกัน (distinct gene expression profiles) พบว่ามะเร็งเต้านมที่เกี่ยวเนื่องกับ BRCA1 จะมี mitotic counts สูงกว่า มี pushing border และมี lymphocytic infiltration มากกว่า sporadic cancers ส่วนมะเร็งเต้านมที่ associated กับยีน BRCA2 จะมีแนวโน้มที่มี pushing border และมี mitotic count น้อยกว่า sporadic cancer มะเร็งเต้านมที่ associated กับ BRCA1 จะมีแน้วโน้มที่จะมี negative estrogen receptor ในขณะที่ BRCA2-associated cancer จะมีแนวโน้มที่จะมี positive estrogen receptor[5] ปัจจุบันนี้มีข้อมูลสนับสนุนเพียง

พอที่จะใช้ BRCA1 และ BRCA2 status ที่จะให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยในแง่ของการพยากรณ์โรค (prognosis) และการรักษา systemic therapy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม อย่างไรก็ตามความแตกต่างใน estrogen-receptor status ระหว่าง BRCA1 และ BRCA2 mutation carriers อาจมีผลในการวางแผนในการให้ chemoprevention ซึ่งต้องอาศัยการศึกษาสนับสนุนในอนาคต

APC Gene and Familial Adenomatous Polyposis

ผู้ป่วย familial adenomatous polyposis (FAP) จะมีลักษณะที่มี polyps ใน colon และ rectum จำนวนมากตั้งแต่ร้อยถึงพัน polyps ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดตั้งแต่ในวัยรุ่นและถ้าไม่ได้รับการรักษาจะ progress ไปเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ FAP จะ associate กับ benign extracolonic manifestations ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ในการค้นหาผู้ป่วยรายใหม่ ได้แก่ congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (CHRPE), epidermoid cysts, และ osteomas นอกจากมะเร็งลำไส้ใหญ่แล้ว ผู้ป่วย FAP จะมีอัตราเสี่ยงที่จะเกิด upper intestinal neoplasms (gastric and duodenal polyps, duodenal and periampullary cancer), hepatobiliary tumors (hepatoblastoma, pancreatic cancer and cholangiocarcinoma), thyroid carcinomas, desmoid tumors และ medulloblastomas

adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor gene product จะแสดงออกในเนื้อเยื่อหลายชนิดและมีส่วนสำคัญในกระบวนการ cell-cell interactions, cell adhesion, regulation of β-catenin, และ maintenance ของ cytoskeletal microtubules การเปลี่ยนแปลงใน APC นำไปสู่ dysregulation ของหลาย physiologic processes ซึ่งควบคุม homeostasis ของ colonic epithelial cell, รวมถึง cell-cycle progression, migration, differentiation และ apoptosis mutations ใน APC gene จะถูกตรวจพบใน FAP และใน 80% ของ sporadic colorectal cancers นอกจากนี้ APC mutations เป็นขั้นตอนแรกสุดใน genetic alterations ในการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ germline mutations ใน APC อาจเกิดขึ้นได้จาก point mutations, insertions หรือ deletions ซึ่งนำไปสู่การเกิด premature stop codon และ truncated inactive protein อัตราการเกิด manifestation จำเพาะชนิดต่างๆ ของ FAP จะขึ้นอยู่กับตำแหน่งของ

FAP mutations ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า genotype-phenotype correlation ตัวอย่าง desmoids จะ associate กับ mutations ระหว่าง codons 1403 และ 1578 mutations ในปลายด้าน 5' หรือ 3' ของ APC gene หรือใน spliced region ของ exon 9 จะเกี่ยวกับ attenuated FAP การเข้าใจใน genotype-phenotype correlations จะช่วยในการให้ counseling และ therapeutic planning กับผู้ป่วย

Mismatch Repair Genes และ Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) หรือ Lynch syndrome เป็น hereditary cancer syndrome ที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant ซึ่ง predisposes ต่อการเกิดมะเร็งหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ไม่มี polyposis มีการแบ่ง HNPCC ออกเป็น 2 syndromes คือ

Lynch syndrome I ประกอบด้วยการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่จะพบมะเร็งลำไส้ใหญ่ในอายุน้อย เฉลี่ยประมาณ 44 ปี (early age of onset) และมักจะมี synchronous และ metachronous colonic cancers

Lynch syndrome II ประกอบด้วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และมีอัตราเสี่ยงสูงที่จะเกิดมะเร็งชนิดอื่น ได้แก่ endometrium, transitional cell carcinoma ของ ureter และ renal pelvis, และมะเร็งของกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก รังไข่ และตับอ่อน การวินิจฉัย HNPCC อาศัย Amsterdam Criteria หรือ '3-2-1-0 rule' Classic Amsterdam Criteria ได้ถูกแก้ไขโดยรวมเอา HNPCC-related cancers อื่นๆ เข้าไปด้วย criteria คือ มีคนในครอบครัว 3 คนหรือมากกว่ามี histologically verified HNPCC-associated cancers (โดย 2 คนใน 3 คนเป็น first-degree relative กัน และเกี่ยวข้องกัน 2 generations หรือมากกว่า) อย่างน้อยหนึ่งคนที่เป็นมะเร็งมีอายุขณะที่ได้รับการวินิจฉัยต่ำกว่า 50 ปี และทุกคนไม่มีลักษณะของ FAP (ตารางที่ 2)

ระหว่างกระบวนการ DNA replication และ DNA polymerases มีโอกาสเกิด single nucleotide mismatches หรือ small insertion หรือ deletion loops ความผิดปกตินี้จะถูกแก้ไขผ่านกระบวนการที่เรียกว่า mismatch repair แต่ถ้าหาก mismatch repair genes ถูก inactivated จะเกิด DNA mutations ในยีนอื่นๆ ซึ่งมี

ตารางที่ 2 Revised Criteria for Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (Amsterdam Criteria II)

Three or more relatives with an HNPCC-associated cancer (colorectal cancer, endometrial cancer, cancer of the small bowel, ureter, or renal pelvis), one of whom is a first-degree relative of the other two
At least two successive generations affected
At least one diagnosed before age 50 years
Familial adenomatous polyposis excluded
Tumors verified by pathologic examination

ส่วนสำคัญใน cell growth และ proliferation เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วใน HNPCC germline mutations ถูกตรวจพบในยีนหลายยีนซึ่งมีบทบาทสำคัญใน DNA nucleotide mismatch repair ได้แก่ hMLH1 (human mutL homologue 1), hMSH2 (human mutS homologue 2), hMSH6, and hPMS1 และ hPMS2 (human postmeiotic segretation 1 and 2) โดยส่วนใหญ่พบเป็นความผิดปกติของ hMLH1 และ hMSH2 ลักษณะเด่นชัดของ HNPCC คือ microsatellite instability ซึ่งเกิดขึ้นจาก unrepaired mismatches และ small insertion หรือ deletion loops การตรวจหา microsatellite instability สามารถกระทำโดยเปรียบเทียบระหว่าง DNA ของผู้ป่วยในส่วนที่เป็นเนื้องอก และ DNA ใน normal epithelium ที่อยู่ข้างเคียง กระบวนการนี้สามารถตรวจ DNA ด้วย polymerase chain reaction (PCR) โดยใช้ standard set ของ markers (BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, และ D17S250) เปรียบเทียบกับ amplified genomic DNA sequences ซึ่งสามารถแบ่ง degree ของ microsatellite instability เป็น high, low, หรือ stable การตรวจ microsatellite instability testing จะช่วยในการคัดเลือกผู้ป่วยที่มี germline mutations

PTEN and Cowden Disease

Somatic deletions หรือ mutations ใน tumor suppressor gene PTEN

(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) ได้ถูกตรวจพบในผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่เป็น glioma และ breast, prostate, and renal carcinoma cell lines และ specimen ของ primary tumor หลายชนิด PTEN ถูกเรียกอีกชื่อว่าเป็น the gene mutated in multiple advanced cancers 1 (MMAC1) PTEN เป็น susceptibility gene ของ Cowden disease (CD) ที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant หรือ multiple hamartoma syndrome โดยมี trichilemmomas, benign tumors ของ hair follicle infundibulum, และ mucocutaneous papillomatosis เป็น pathognomonic ของ CD common features อื่นๆ ได้แก่ thyroid adenomas และ multinodular goiters, breast fibroadenomas, และ hamartomatous gastrointestinal polyps การวินิจฉัย CD สามารถทำได้เมื่อพบผู้ป่วยหรือครอบครัวที่มี combination ของ pathognomonic major และ/หรือ minor criteria ตาม the International Cowden Consortium (ตารางที่ 3) CD มีอัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้นในมะเร็งเต้านม และ thyroid cancers มะเร็งเต้านมจะถูกตรวจพบ 25% ถึง 50% ของผู้หญิงที่เป็น CD และพบ thyroid cancer เกิดขึ้น 3% ถึง 10% ของผู้ป่วย PTEN mutations ตรวจพบได้ 81% ของ CD families และการตรวจพบ PTEN mutation จะ correlated กับการเกิดมะเร็งเต้านม

RET Protooncogene and Multiple Endocrine Neoplasia Type 2

RET gene จัดเป็น transmembrane receptor tyrosine kinase ซึ่งมีบทบาทใน proliferation, migration และ differentiation ของ cells ที่มาจาก neural crest mutations ใน RET gene เกี่ยวข้องกับ medullary thyroid carcinoma อย่างเดียว หรือพบใน multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) syndromes MEN2A เกี่ยวกับ medullary thyroid carcinoma และ pheochromocytoma (50%) หรือ parathyroid adenoma (20%), ในขณะที่ MEN2B ประกอบด้วย medullary thyroid carcinoma, marfanoid habitus, mucosal neuromas, และ ganglioneuromatosis RET mutations นำไปสู่การควบคุมการเติบโตของ thyroid c cells ไม่ได้ และใน familial medullary cancer, c-cell hyperplasia พัฒนาไปเป็น bilateral, multicentric medullary thyroid cancer การเกิด mutations ใน RET gene สามารถตรวจพบได้ใน 40% ถึง 60% ของ sporadic medullary thyroid cancers

ตารางที่ 3 Cowden Disease Diagnostic Criteria

Pathognomonic criteria
Mucocutaneous lesions
Trichilemmomas, facial
Acral keratoses
Papillomatous lesions
Mucosal lesions
Major criteria
Breast cancer
Thyroid cancer, especially follicular thyroid carcinoma type
Macrocephaly (≥97th percentile)
Lhermitte-Duclos disease
Endometrial carcinoma
Minor criteria
Other thyroid lesions (e.g., goiter
Mental retardation (IQ ≤75)
Gastrointestinal hamartomas
Fibrocystic disease of the breast
Lipomas
Fibromas
Genitourinary tumors (e.g., uterine fibroids) or malformation
Operational diagnosis in an individual
Mucocutaneous lesions alone if there are:
Six or more facial papules, of which three or more must be trichilemmoma, or
Cutaneous facial papules and oral mucosal papillomatosis, or
Oral mucosal papillomatosis and acral keratoses, or
Palmoplantar keratoses, six or more
Two major criteria, but one must be macrocephaly or Lhermitte-Duclos disease
One major and three minor criteria
Four minor criteria

Genetic Modifiers of Risk

ถึงแม้ว่าแต่ละคนจะ carry germline mutations เหมือนกัน แต่อาจจะมีความแตกต่างกันในการเกิดมะเร็ง (cancer penetrance) และการแสดงออกของมะเร็ง (cancer phenotype) การแสดงออกที่แตกต่างกันนี้อาจจะมีผลมาจากปัจจัยสิ่งแวดล้อม (environmental influences) หรือ genetic modifiers of risk เช่นเดียวกัน genetic modifiers of risk ก็มีบทบาทในการกำหนดว่าแต่ละคนจะเป็นมะเร็งหรือไม่หลังจากได้รับสารก่อมะเร็ง (carcinogens) ปี ค.ศ. 1761 John Hill เป็นคนแรกที่รายงานความสัมพันธ์ ระหว่างการเกิดมะเร็งในจมูกกับการสูดดมใบยาสูบ ปัจจุบันนี้ร้อยละ 60 ถึง 90 ของมะเร็งเกิดขึ้นเนื่องจากปัจจัยสิ่งแวดล้อม (environmental factors) สารใดก็ตามที่ทำให้เกิดมะเร็งขึ้น เรียกว่า สารก่อมะเร็ง (carcinogens) ซึ่งอาจจะเป็นสารเคมี (chemical agent) สารทางกายภาพ (physical agent) หรือ ไวรัส (virus)

Chemical Carcinogens

สารเคมีที่สามารถก่อมะเร็งสามารถแบ่งได้เป็น 3 ประเภท ตามวิธีที่ก่อให้เกิดมะเร็งขึ้น ได้แก่

1. Genotoxins เป็นสารเคมีกลุ่มที่ทำให้เกิดมะเร็งโดยการทำให้เกิด mutation
2. Co-carcinogens สารเคมีกลุ่มนี้ไม่ได้ทำให้เกิดมะเร็งขึ้นโดยตัวมันเอง แต่จะทำงานโดยเสริมทำให้เกิดมะเร็งโดยเสริมการทำงานของ genotoxins
3. Tumor promoters เป็นสารที่เสริมทำให้เกิดมะเร็งขึ้นหลังจาก expose ต่อ genotoxins

International Agency for Research on Cancer (IARC) ได้จัดทำ registry ของ human carcinogens ซึ่งสามารถค้นหาเพิ่มเติมที่ http://www.iarc.fr โดยแบ่งสารก่อมะเร็งตามการศึกษาทางระบาดวิทยา การศึกษาในสัตว์ทดลอง และ short-term mutagenesis tests ออกเป็น 5 กลุ่มคือ

Group 1 Proven human carcinogens

Group 2A Probable human carcinogens

Group 2B Considered to be possible carcinogens

Group 3 Agents are not classifiable as to carcinogenicity in humans

Group 4 Agents are probably not carcinogenic to humans

ตัวอย่างของ proven carcinogens (group 1) by the IARC ได้แสดงไว้ในตารางที่ 4

Physical Carcinogens

สารทางกายภาพสามารถก่อให้เกิดมะเร็งได้โดยกระตุ้นให้เกิดการอักเสบและ cell proliferation ผ่านระยะเวลาหนึ่ง หรือ มีการทำลาย DNA เกิดขึ้น foreign bodies สามารถทำให้เกิดการอักเสบที่เรื้อรัง (chronic irritation) ทำให้เซลล์ expose ต่อกระบวนการการเกิดมะเร็ง (carcinogenesis) โดยปัจจัยสิ่งแวดล้อมอื่น ตัวอย่าง เช่น การฝัง foreign body ใน subcutaneous tissue ทำให้เกิดเนื้องอกขึ้น ในทางคลินิกพบว่าการอักเสบเรื้อรัง (chronic irritation and inflammation) เช่น chronic nonhealing wounds, burns และ inflammatory bowel disease มีอัตราเสี่ยงในการเกิดมะเร็งสูงขึ้น ตัวอย่างอื่นของ physical carcinogenesis ได้แก่ Helicobacter pylori ที่เกี่ยวข้องกับกลไกในการเกิด gastritis และพยาธิใบไม้ในตับ Opisthorchis viverrini มีผลทำให้เกิด local inflammation ของท่อน้ำดี และเกิดเป็น cholangiocarcinoma ขึ้น

การเกิดของ lung และ mesothelial cancers จากการสูดดม asbestos fibers หรือ nonfibrous particles เช่น silica เป็นตัวอย่างของ foreign-body-induced physical carcinogenesis[6] การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ขนาด (dimensions) ของ asbestos และ fibrous minerals อื่น มีผลต่อการเกิดมะเร็ง (carcinogenicity)[7] short fibers สามารถ inactivated โดยกระบวนการ phagocytosis ในขณะที่ long fibers (>10 μm) จะถูกกำจัดได้ยากกว่าและถูก encompassed โดย epithelial cells ที่เพิ่มจำนวนขึ้นจนกระตุ้นให้เกิดมะเร็ง

Physical carcinogens สามารถเกิด synergistic effect กับ chemical carcinogens และก่อให้เกิดมะเร็งขึ้น ตัวอย่าง เช่น มีการทำปฏิกิริยากันระหว่าง asbestos

ตารางที่ 4 Selected IARC Group 1 Chemical Carcinogens[a]

Chemical	Predominant Tumor Type[b]
Aflatoxins	Liver cancer
Arsenic	Skin cancer
Benzene	Leukemia
Benzidine	Bladder cancer
Beryllium	Lung cancer
Cadmium	Lung cancer
Chinese-style salted fish	Nasopharyngeal carcinoma
Chlorambucil	Leukemia
Chromium [VI] compounds	Lung cancer
Coal tar	Skin cancer, scrotal cancer
Cyclophosphamide	Bladder cancer, leukemia
Diethylstilbestrol (DES)	Vaginal and cervical clear cell adenocarcinomas
Ethylene oxide	Leukemia, lymphoma
Estrogen replacement therapy	Endometrial cancer, breast cancer
Nickel	Lung cancer, nasal cancer
Tamoxifenc	Endometrial cancer
Vinyl chloride	Angiosarcoma of the liver, hepatocellular carcinoma, brain tumors, lung cancer, malignancies of lymphatic and hematopoietic system
TCDD (2, 3, 7, 8-tetra-chlorodibenzo-para-dioxin)	Soft-tissue sarcoma
Tobacco products, smokeless	Oral cancer
Tobacco smoke	Lung cancer, oral cancer, pharyngeal cancer, laryngeal cancer, esophageal cancer (squamous cell, pancreatic cancer, bladder cancer, liver cancer, renal cell carcinoma, cervical cancer, leukemia)

[a]Based on information in the IARC monographs.

[b]Only tumor types for which causal relationships are established are listed. Other cancer types may be linked to the agents with a lower frequency or with insufficient data to prove causality.

[c]Tamoxifen has been shown to prevent contralateral breast cancer.

IARC = The International Agency for Research on Cancer.

silica และ polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) ซึ่งเป็นส่วนประกอบในบุหรี่ PAH ในบุหรี่จะถูก metabolized โดย epithelial cells และ form DNA adducts ถ้า PAH ถูก coat บน asbestos PAH uptake จะเพิ่มขึ้นทั้ง PAH และ asbestos ทำให้ lung clearance เสียลง ทำให้ uptake เพิ่มขึ้นอีก

Radiation เป็นสารก่อมะเร็งทางกายภาพที่รู้จักกันดี radiation สามารถแบ่งได้เป็น ionizing radiation (x-rays, gamma rays, alpha และ beta particles) หรือ nonionizing radiation (UV) เป็นที่ทราบกันว่ามะเร็งสามารถเกิดหลังจากได้รับ ionizing radiation ตั้งแต่การค้นพบ x-rays ของ Roentgen ในปี ค.ศ 1895 20 ปีหลังจากนั้นมีรายงานของการเกิด radiation-related skin cancers จำนวนมากรวมไปถึงมีรายงานการเกิด leukemia ในคนที่ทำงานกับรังสี[8] การติดตามในระยะยาวของผู้รอดชีวิตจากระเบิดปรมณู ใน Hiroshima และ Nagasaki พบว่า เนื้อเยื่อที่ expose ต่อ radiation จะมีความเสี่ยงของมะเร็งสูงขึ้น radiation จะทำให้เกิดความผิดปกติของ DNA ขึ้นได้แก่ การทำลาย nucleotide bases cross-linking และ DNA single- and double-strand breaks (DSBs) เชื่อว่าส่วนใหญ่ radiation ทำให้เกิดมะเร็งโดย inactivate tumor suppressor genes มากกว่าการกระตุ้น oncogenes[9]

ถึงแม้ว่าเซลล์ที่ได้รับ radiation โดยตรงจะมีการเปลี่ยนแปลงใน genetic events จนเกิดเป็นมะเร็งขึ้น แต่ radiation ยังมีผลโดยอ้อมต่อการเกิดมะเร็ง ตัวอย่างเช่น เซลล์ที่ได้รับ radiation จนเกิด genomic instability ขึ้น ยังคงมีผลไปถึงเซลล์ในอีก 30 generations ต่อไป ดังนั้นถึงแม้ว่าจะไม่เกิด mutation ขึ้นทันทีในเซลล์ที่ได้รับ radiation แต่ risk ในการเกิด mutation ยังมีผลไปถึงเซลล์ใน generation ถัดไปอีกหลาย generations นอกจากนี้ เซลล์ที่ไม่ได้รับ radiation โดยตรงก็มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งขึ้นเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า “bystander effect” เซลล์ที่ได้รับรังสีจะ secrete cytokines หรือ factors อื่นๆ ที่มีผลเพิ่ม production ของ reactive oxygen species ใน bystander cells หรือในทางกลับกัน bystander effect อาจมีผลโดยอาศัย cell-cell communication ผ่าน gap junctions.[10,11]

Nonionizing UV radiation เป็นสารที่ทำให้ DNA เสียหายได้มาก และสามารถ induce ให้เกิดมะเร็งผิวหนังในสัตว์ทดลองได้ ส่วนมากของมะเร็งผิวหนังชนิด

nonmelanoma เกิดจากการ expose ต่อแสงอาทิตย์บ่อยๆ นำไปสู่ mutation หลายขั้นตอนทำให้เซลล์เหล่านี้ไม่อยู่ใน normal growth control ในมะเร็งผิวหนังมีการตรวจพบว่า มี mutations ใน *ras* oncogene และใน tumor suppressorsgene p53 และ PTCH[12] ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ mutations ถูก induce โดย UVB spectrum ที่ตำแหน่ง pyrimidine-rich sequences ซึ่งแสดงว่าที่บริเวณตำแหน่งนี้เป็นตำแหน่งที่มี DNA damage mutation และ transformation ตามมา[13] ผู้ป่วยที่เป็น inherited xeroderma pigmentosum จะขาด DNA-repair pathways ทำให้มีโอกาสเสี่ยงมากที่จะเกิดเป็น UV-induced cancers โดยเฉพาะบริเวณผิวหนังของร่างกายที่ expose ต่อแสงอาทิตย์ ผู้ป่วยที่เป็น ataxia telangiectasia mutated syndrome ก็จะมี phenotype ที่เป็น radiation-sensitive[14]

Viral Carcinogens

ปี ค.ศ. 1911 Peyton Rous ได้แสดงให้เห็นว่า มะเร็งสามารถ transmit จากไก่ตัวหนึ่งไปยังอีกตัวหนึ่ง โดยสารที่สกัดจากเซลล์ของ sarcoma ซึ่งต่อมาพบว่าคือ viral transmission ของมะเร็งโดย Rous sarcoma virus (RSV) ปัจจุบันนี้พบว่า human viruses หลายตัวมีคุณสมบัติก่อให้เกิดมะเร็งและสุดท้ายกลายเป็นมะเร็งขึ้น (ตารางที่ 5)[15] ประมาณ 15% ของมะเร็งในมนุษย์มีสาเหตุเกิดมาจากไวรัส

การก่อให้เกิดมะเร็งของไวรัสสามารถเกิดจากหลายกลไล คือ

1. direct transformation
2. expression of oncogenes ซึ่งขัดขวาง cell-cycle checkpoints หรือ DNA repair
3. expression of cytokines หรือ other growth factors
4. มีผลเปลี่ยนแปลงต่อ immune system

ไวรัสที่ก่อให้เกิดมะเร็ง (oncogenic viruses) อาจเป็น RNA หรือ DNA viruses. oncogenic RNA virus เป็น retroviruses และประกอบด้วยเอนไซม์ reverse transcriptase หลังจากที่ได้รับไวรัสเข้าสู่ร่างกาย single-stranded RNA viral genome จะถูก transcribe เข้าไปใน double-stranded DNA copy ซึ่งจะถูกรวมเข้าไปใน DNA ที่อยู่ใน chromosome ซึ่งอยู่ภายในเซลล์ เนื่องจาก retroviral infection ของเซลล์จะ

ตารางที่ 5 Selected viral carcinogens[a]

Virus	Predominant tumor type[b]
Epstein-Barr virus	Burkitt's lymphoma
	Hodgkin's disease
	Immunosuppression-related lymphoma
	Sinonasal angiocentric T-cell lymphoma
	Nasopharyngeal carcinoma
Hepatitis B	Hepatocellular carcinoma
Hepatitis C	Hepatocellular carcinoma
Human immunodeficiency virus-1	Kaposi's sarcoma
	Non-Hodgkin's lymphoma
Human papillomavirus types 16 and 18	Cervical cancer
	Anal cancer
Human T-cell lymphotropic viruses	Adult T-cell leukemia/lymphoma

[a]Based on information in the International Agency for Research on Cancer Monographs.

[b]Only tumor types for which causal relationships are established are listed. Other cancer types may be linked to the agents with a lower frequency or with insufficient data to prove causality.

อยู่ไปตลอด ดังนั้น integrated DNA sequences จะคงอยู่ใน host chromosome อย่างถาวร oncogenic transforming retroviruses จะcarry oncogenes ที่มาจากยีนในเซลล์ซึ่งยีนเหล่านี้เป็น protooncogenes ซึ่งโดยปกติจะเกี่ยวข้องกับ mitogenic signaling และ growth control และรวมไปถึง protein kinases G proteins growth factors และ transcription factors (ตารางที่ 6)

ต่างจาก oncogenes จาก RNA viruses, oncogenes ของ DNA tumor viruses จะมาจากไวรัส ไม่ได้มาจากเซลล์ ยีนเหล่านี้เป็นส่วนที่จำเป็นในกระบวนการ viral replication โดยอาศัยกระบวนการต่างๆ ของ host cell ใน host บางราย infection ที่เกิดจาก oncogenic DNA virus อาจทำให้เกิด lytic infection ซึ่งนำไปสู่ cell death และจะปล่อยไวรัสที่สร้างขึ้นมาใหม่ออกมา แต่ในเซลล์บางเซลล์ที่ไวรัสทำอันตรายไม่ได้

ตารางที่ 6 Retroviruses Containing Cellular Oncogenes

Oncogene	Virus Name	Origin	Protein Product
abl	Abelson murine leukemia virus	Mouse	Tyrosine kinase
fes	ST feline sarcoma virus	Cat	Tyrosine kinase
fps	Fujinami sarcoma virus	Chicken	Tyrosine kinase
src	Rous sarcoma virus	Chicken	Tyrosine kinase
erbB	Avian erythroblastosis virus	Chicken	Epidermal growth factor receptor
fms	McDonough feline sarcoma virus	Cat	Colony-stimulating factor receptor
kit	Hardy-Zuckerman-4 feline sarcoma virus	Cat	Stem cell factor receptor
mil	Avian myelocytoma virus	Chicken	Serine/threonine kinase
mos	Moloney murine sarcoma virus	Mouse	Serine/threonine kinase
raf	Murine sarcoma virus 3611	Mouse	Serine/threonine kinase
sis	Simian sarcoma virus	Monkey	Platelet-derived growth factor
H-ras	Harvey murine sarcoma virus	Rat	GDP/GTP binding
K-ras	Kirsten murine sarcoma virus	Rat	GDP/GTP binding
erbA	Avian erythroblastosis virus	Chicken	Transcription factor (thyroid hormone receptor)
ets	Avian myeloblastosis virus E26	Chicken	Transcription factor
fos	FBJ osteosarcoma virus	Mouse	Transcription factor (AP1 component)
jun	Avian sarcoma virus-17	Chicken	Transcription factor (AP1 component)
myb	Avian myeloblastosis virus	Chicken	Transcription factor
myc	MC29 myelocytoma virus	Chicken	Transcription factor (NP-κB family)

GDP = guanosine diphosphate; GTP = guanosine triphosphate.

DNA ไวรัส จะสามารถ integrate เข้าไปใน chromosomal DNA ซึ่งอยู่ภายในเซลล์ และจะมีการสร้าง viral genes บางยีนอย่างถาวรและนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงในเซลล์ซึ่งนำไปสู่ neoplastic state

การจับกันของ viral oncoproteins กับ cellular tumor suppressor proteins p53 and Rb เป็นพื้นฐานของการเกิด carcinogenesis โดย DNA viruses ส่วนใหญ่

ในขณะที่ไวรัสชนิดอื่นจะมีเป้าหมายไปยัง cellular proteins อื่นๆ cellular ยีน ได้แก่ IL-6, c-myc, c-jun, c-fos, c-H-ras, inducible nitric oxide synthase, AP-1, AP-2, NF-κB, and SP1 จะถูกกระตุ้นโดย DNA viruses

เหมือนกับการเกิดมะเร็งจากสารก่อมะเร็งอื่น viral carcinogenesis ต้องอาศัยขั้นตอนหลายขั้นตอน retroviruses บางชนิดจะก่อให้เกิด cellular oncogenes สองตัวที่ทำงานเสริมกันซึ่งทำให้ระยะเวลาในการเกิดมะเร็งเร็วขึ้นกว่าการเกิดมะเร็งจาก retroviruses ที่ทำให้เกิด single-gene transforming นอกจากนี้ ไวรัสบางตัวจะ encode ยีนที่ suppress หรือ delay apoptosis เช่น adenovirus E1B-19K protein ที่ทำงานเหมือน Bcl-2 family ของ antiapoptotic proteins ซึ่งมีผลสำคัญต่อ transformation.

ถึงแม้ว่าในผู้ป่วยที่เป็น immunocompromised จะมีอัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้น แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ infected ด้วย oncogenic viruses ไม่ได้เกิดมะเร็งขึ้น โดยปกติมะเร็งจะเกิดขึ้นหลายปีหลังจากได้รับและติดเชื้อไวรัส ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ hepatitis C virus จะมีอัตราเสี่ยงในการเกิด hepatocelluar carcinomaขึ้น 1-3% หลังจากได้รับเชื้อ 30 ปี บางครั้งอาจจะมีการเสริมกัน (synergy) กันระหว่างปัจจัยสิ่งแวดล้อมกับไวรัสในการเกิด carcinogenesis ปัจจัยที่มีผลส่งเสริมให้เกิด hepatocellular carcinoma ในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ hepatitis C virus ได้แก่ การดื่มสุรา, hepatitis B co-infection และ เบาหวาน[16]

Cancer Risk Assessment

Cancer risk assessment คือส่วนที่สำคัญของการประเมินเบื้องต้นในผู้ป่วยบางคน patient's cancer risk ไม่เพียงมีความสำคัญในการตัดสินใจพิจารณาในการตรวจคัดกรอง (cancer screening) แต่ยังมีผลในการช่วยในการตัดสินใจในการให้การรักษาหลังการตรวจพบความผิดปกติบางอย่างที่คลุมเคลือ (indeterminant finding) ตัวอย่างเช่น ใน probably benign mammographic lesion (American College of Radiology category III) มีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งได้ 2% ถ้าพบในผู้ป่วยที่เป็น baseline cancer riskจะถูกให้การรักษาโดยการติดตามทำ follow-up mammogram ในอีก 6 เดือนถัดไป

แต่ถ้าพบในผู้ป่วยที่เป็น high risk for breast cancer ควรพิจารณาที่จะให้ได้ tissue diagnosis

แพทย์สามารถประเมิน cancer risk ได้โดยเริ่มจากการซักประวัติโดยละเอียด ได้แก่ ประวัติที่ expose ต่อ potential carcinogens และประวัติครอบครัวโดยละเอียด ตัวอย่างเช่น risk assessment ของ breast cancer ได้แก่ ประวัติครอบครัวที่เกี่ยวข้องกับสมาชิกในครอบครัวที่ carry breast cancer susceptibility gene ไม่ว่าจะเป็น familial clustering ของ breast cancer, ovarian cancer, thyroid cancer, sarcoma, adrenocortical carcinoma, endometrial cancer, brain tumors, dermatologic manifestations, leukemia, หรือ lymphoma หรือผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูงเช่น Ashkenazi Jew ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวที่มีลักษณะของ cancer syndrome เช่น hereditary breast ovarian syndrome, Li-Fraumeni syndrome (LFS) หรือ Cowden disease (CD) จะได้ประโยชน์จาก genetic counseling และ genetic testing

ผู้ป่วยที่ไม่มี hereditary risk ชัดเจน สามารถประเมินโดยใช้พื้นฐานของ อายุ เชื้อชาติ ประวัติส่วนตัว models ในการประเมิน risk ของมะเร็งเต้านมที่นิยมใช้มากที่สุด คือ Gail model Gail และคณะได้วิเคราะห์ข้อมูลจากผู้ป่วยมะเร็งเต้านม 2,852 ราย และ controls 3,146 ราย จาก breast cancer detection and demonstration project, mammography screening project ที่ conducted ในช่วงทศวรรษที่ 70 และได้พัฒนา model สำหรับพยากรณ์ incidence ของมะเร็งเต้านม model นี้ได้ใช้ risk factors หลายอย่าง เช่น อายุผู้ป่วย อายุที่เริ่มมีประจำเดือน อายุที่มีบุตรคนแรก จำนวนของ first-degree relatives ที่เป็น breast cancer, จำนวนของ previous breast biopsies และผลของ biopsies ที่มี atypical ductal hyperplasia หรือไม่ (ตารางที่ 7) The National Cancer Institute (NCI) ของสหรัฐอเมริกาและ the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) biostatistics center ได้พัฒนา breast cancer risk assessment tool จาก Gail model รวมไปถึงเชื้อชาติ model นี้ใช้ประเมิน risk สำหรับ invasive breast cancer ในช่วงระยะเวลา 5 ปี และตลอดชีวิต (ถึงอายุ 90 ปี) แต่ในการประเมิน risk นี้ผู้หญิงที่ได้รับการประเมินต้องได้รับ regular clinical breast

ตารางที่ 7 Assessment of risk for invasive breast cancer

Risk Factor	Relative Risk
Age at menarche (years)	
>14	1.00
12-13	1.10
<12	1.21
Age at first live birth (years)	
Patients with no first-degree relatives with cancer	
<20	1.00
20-24	1.24
25-29 or nulliparous	1.55
≥30	1.93
Patients with one first degree-relative with cancer	
<20	1.00
20-24	2.64
25-29 or nulliparous	2.76
≥30	2.83
Patients with 2 first-degree relatives with cancer	
<20	6.80
20-24	5.78
25-29 or nulliparous	4.91
≥30	4.17
Breast biopsies (n)	
Patients aged <50 years at counseling	
0	1.00
1	1.70
≥2	2.88
Patients aged 50 years at counseling	
0	1.00
1	1.27
≥2	1.62
Atypical hyperplasia	
No biopsies	1.00
At least 1 biopsy, no atypical hyperplasia	0.93
No atypical hyperplasia, hyperplasia status unknown for at least 1 biopsy	1.00
Atypical hyperplasia in at least 1 biopsy	1.82

exams และ screening mammograms และ program นี้จะ underestimate risk สำหรับผู้หญิงที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น invasive หรือ noninvasive breast cancer แล้ว และไม่ได้รวมไปถึง specific genetic predispositions เช่น mutations ใน BRCA1 หรือ BRCA2 อย่างไรก็ตาม risk assessment tools นี้ได้รับการ validated แล้วและใช้อย่างแพร่หลายในทางคลินิค models ที่คล้ายกันได้ถูกพัฒนาและถูก validated สำหรับมะเร็งชนิดอื่นๆ ตัวอย่างเช่น lung cancer risk prediction model ซึ่งประกอบด้วยอายุ เพศ ประวัติการ expose ต่อ asbestos ประวัติการสูบบุหรี่

Cancer Screening

Early detection เป็นสิ่งสำคัญในความสำเร็จในการรักษามะเร็ง การตรวจคัดกรอง (screening) ในมะเร็งที่พบบ่อยโดยใช้ noninvasive tests จะนำไปสู่การวินิจฉัยในระยะแรก ทำให้สามารถใช้การผ่าตัดที่ conservative มากขึ้น ซึ่งจะลด morbidity และเพิ่ม surgical cure rates และ overall survival rates ปัจจัยสำคัญที่มีผลกระทบต่อแนวทางการคัดกรอง (screening guidelines) คือ prevalence ของมะเร็งในกลุ่มประชากรนั้นๆ อัตราเสี่ยงของภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากวิธีการคัดกรอง (screening measure) ที่ invasive เช่น colonoscopy และการวินิจฉัยได้ในระยะแรก (early diagnosis) มีผลต่อ outcome หรือไม่ การตรวจคัดกรองแล้วได้ผลเป็นผลบวกลวง (false-positive screening) ก็ต้องนำมาพิจารณาด้วย ตัวอย่างเช่น 10% ของ screening mammograms อาจพบเป็น suggestive of abnormality และต้องการการตรวจ imaging เพิ่มเติม (10% recall rate) ในผู้หญิงที่มี abnormal mammograms เพียง 5 ถึง 10% จะมีมะเร็งเต้านม 25 ถึง 40% ของผู้หญิงที่ได้รับคำแนะนำให้ทำ biopsy จะมีมะเร็งเต้านม การตรวจคัดกรองแล้วได้ผลเป็นผลบวกลวงจะทำให้ผู้ป่วยกังวลใจและอาจนำไปสู่การทำ biopsy ซึ่งจะมีผลต่อ cost ใน health care system

แนวทางสำหรับการตรวจคัดกรองมะเร็งโดย American Cancer Society ที่แนะนำไว้ในปี ค.ศ. 2003 (ตารางที่ 8) guidelines เหล่านี้จะถูกปรับปรุงเป็นระยะเพื่อให้เข้ากับ technology และข้อมูลใหม่ๆ ออกมาในการคัดกรอง เช่นใน 2003 guidelines ได้รวมเอา fecal immunochemical occult blood tests (FIOBT) ในการคัดกรอง

ตารางที่ 8 American Cancer Society recommendations for early detection of cancer in average-risk, asymptomatic people

Cancer site	Population	Test or Procedure	Frequency
Breast	Women, age 20+	Breast self-examination	Monthly, starting at age 20
		Clinical breast examination	Every 3 years, ages 20-39
			Annual, starting at age 40
		Mammography	Annual, starting at age 40
Colorectal	Men and women, age 50+	Fecal occult blood test (FOBT)	Annual, starting at age 20
		or	
		Flexible sigmoidoscopy	Every 5 years, starting at age 50
		or	
		Fecal occult blood test and flexible sigmoidoscopy	Annual FOBT and flexible sigmoidoscopy every 5, years, starting at age 50
		or	
		Double-contrast barium enema (DCBE)	DCBE every 5 years, starting at age 50
		or	
		Colonoscopy	Colonoscopy every 10 years, starting at age 50
Prostate	Men, age 50+	Digital rectal examination (DRE) and prostate-specific antigen test (PSA)	Offer PSA and DRE annually, starting at age 50, for men who have life expectancy of at least 10 years
Cervix	Women	Pap test	Cervical cancer screening beginning 3 years after first vaginal intercourse, but no later than 21 years of age; screening every year with conventional Pap tests or every 2 years using liquid-based Pap tests; at or after age 30, women who have had three or more normal Pap tests and no abnormal Pap tests in the last 10 years, and women who have had a total hysterectomy, may choose to stop cervical cancer screening

มะเร็งลำไส้ใหญ่เนื่องจากการตรวจนี้ไม่จำเป็นต้องจำกัดอาหารเหมือนใน guaiac-based tests และ FIOBT มีแนวโน้มที่มี sensitivity และ specificity ดีขึ้น แต่ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่ดีในการใช้ technology เช่น CT colonography สำหรับ routine screening.

นอกจาก guideline ของ American Cancer Society แล้วยังมีสมาคมวิชาชีพอีกหลายองค์กรที่ได้จัดทำ recommendations สำหรับ screening เช่น clinical guidelines สำหรับ colorectal cancer screening ซึ่งพัฒนาโดย American College of Gastroenterology และ U.S. Preventive Services Task Force ถึงแม้ว่า screening guidelines เหล่านี้จะแตกต่างกันบ้าง แต่องค์กรส่วนใหญ่จะไม่ได้เน้นให้ใช้ screening strategy อันใดอันหนึ่งมากกว่าวิธีอื่น แต่เน้นความสำคัญถึงการคัดกรองในผู้ที่มีอายุ 50 ปีหรือมากกว่า

Screening guidelines ถูกพัฒนาจาก general baseline-risk population guidelines เหล่านี้ จำเป็นต้อง modified สำหรับผู้ป่วย high risk เช่น การคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ intensive มากขึ้นในผู้ที่มีอัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้น ได้แก่ มีประวัติของ adenomatous polyps, ประวัติ colorectal cancer ในครอบครัว ประวัติครอบครัวที่มีทั้ง colorectal cancer หรือ colorectal adenomas ถูกวินิจฉัยใน first-degree relative ก่อนอายุ 60 ปี มีประวัติของ inflammatory bowel disease ที่นานพอสมควร หรือประวัติครอบครัวที่เป็น FAP หรือ HNPCC

Cancer Diagnosis

การวินิจฉัยให้ได้ definitive diagnosis ของ solid tumors ปกติจะได้จากการตัดชิ้นเนื้อตรวจ (biopsy) การตัดชิ้นเนื้อตรวจจะทำให้ทราบถึง tumor histology และ grading ซึ่งจะช่วยในการวางแผนให้การรักษา (definitive therapeutic planning) ถ้า biopsy ทำมาจากภายนอกสถาบันควรจะนำ slides มา review เพื่อ confirm diagnosis จากภายนอกสถาบัน

ปกติในการ Biopsy ที่ mucosal lesions ได้จากการส่องกล้อง เช่น ผ่านทาง colonoscope, bronchoscope, หรือ cystoscope lesions ที่สามารถคลำได้ง่าย เช่น

ผิวหนัง สามารถ excise หรือ sample โดย punch biopsy deep-seated lesions สามารถ localized ด้วย CT scan หรือ ultrasound guide biopsy.

การได้ชิ้นเนื้อจากการทำ biopsy สามารถใช้เข็ม (needle biopsy) หรือ open incisional/excisional biopsy fine-needle aspiration เป็นวิธีที่ง่ายและค่อนข้างปลอดภัย แต่มีข้อเสียคือ ไม่ได้รายละเอียดใน tissue architecture เช่น fine-needle aspiration biopsy ของ breast mass สามารถให้การวินิจฉัยว่าเป็น malignancy ได้ แต่ไม่สามารถแยกกันระหว่าง invasive และ noninvasive tumor ดังนั้น core-needle biopsy จะเป็นประโยชน์มากกว่าเมื่อ histology มีผลต่อวิธีการรักษา core biopsy เช่น fine-needle aspiration ส่วนใหญ่ค่อนข้างปลอดภัยและสามารถทำได้โดยการคลำโดยตรงได้แก่ breast mass หรือ soft tissue mass หรือ guided โดยใช้ imaging study (เช่น stereotactic core biopsy ของเต้านม) ข้อเสียของ core biopsies เช่น fine-needle aspirations คือมีโอกาสที่จะ sampling ผิด ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น atypical ductal hyperplasia โดยใช้ core biopsy บน mammogram ที่ผิดปกติ พบว่าประมาณ 19% ถึง 44% เมื่อทำ excision พบว่าเป็น carcinoma การแปลผล histologic findings เป็นสิ่งสำคัญและควรrelateกับclinical scenario ถ้าผลของ needle biopsy ไม่ไปกับ clinical scenario ก็ควรทำ biopsy ซ้ำหรือเปลี่ยนเป็น open biopsy

Open biopsies มีข้อดีคือได้ tissue มากขึ้น สำหรับการตรวจทาง histology และข้อเสียที่ต้องทำผ่าตัด Incisional biopsies ใช้ใน lesionsที่มีขนาดใหญ่ซึ่ง definitive diagnosis ไม่สามารถวินิจฉัยได้ด้วย needle biopsy excisional biopsy ควรใช้ใน lesions ที่ core biopsy ไม่สามารถทำได้ หรือไม่ช่วยในการวินิจฉัย และควรทำในลักษณะ curative intent นั่นคือ ต้องได้ adequate tissue ที่อยู่รอบ lesion เพื่อให้ได้ negative surgical margins ควร orientation ของ margins ด้วย sutures หรือ clips โดยศัลยแพทย์ การใช้หมึกทา specimen margins โดยพยาธิแพทย์จะช่วยในการประเมิน surgical margins และช่วยในการ re-excision ถ้า margins ด้านใดด้านหนึ่ง positive for microscopic tumor หรือ tumor ใกล้ margin (tumor close to margin) biopsy incision ควรจะ orientate ให้ดีเพื่อวางแผนในการ excise เอา biopsy scar ออกถ้าต้องทำผ่าตัดซ้ำ นอกจากนี้ biopsy incision ควรอยู่เหนือก้อนโดยตรง (directly over-

lie the area to be removed) มากกว่า tunneling จากตำแหน่งอื่นซึ่งเพิ่ม risk ของ contamination ใน field ที่กว้างขึ้น meticulous hemostasis ระหว่างการทำ biopsy เป็นสิ่งจำเป็นเพราะ hematoma สามารถทำให้เกิด contamination ของ tissue planes และทำให้การ follow-up ด้วยการตรวจร่างกายยากขึ้น

Cancer Staging

Cancer staging เป็นระบบที่จะอธิบาย anatomic extent ของ malignant process ในผู้ป่วยแต่ละราย staging systems อาจจะรวม clinical prognostic factors เช่น ขนาดของเนื้องอก ตำแหน่ง, extent, grade, และการกระจายไปยัง regional lymph nodes หรืออวัยวะที่ไกลออกไป staging ที่แม่นยำเป็นสิ่งสำคัญในการให้การรักษาอย่างถูกต้องและเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละผู้ป่วยมะเร็งที่มีอัตราเสี่ยงสูงที่จะเกิด distant metastasis ปกติมักจะต้องตรวจ preoperative staging work-up ซึ่งจะประกอบด้วย imaging studies ในตำแหน่งที่มะเร็งชนิดนั้นชอบกระจายไป เช่น ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมอาจต้องทำ staging work-up ที่ประกอบไปด้วย chest x-ray, bone scan, และ liver ultrasound หรือ CT scan of the abdomen เพื่อที่จะประเมิน metastases ไปยังปอด กระดูก และตับตามลำดับ ปกติ staging work-up จะทำเพียงในผู้ป่วยที่มีโอกาสเกิด metastasis โดยขึ้นกับลักษณะของ primary tumor เช่น staging work-up ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เป็น ductal carcinoma in situ หรือ small invasive breast tumor มีโอกาสได้ประโยชน์น้อยและไม่ cost-effective

Standardization ของ staging systems มีส่วนสำคัญในการเปรียบเทียบ study ต่างๆ จากหลายสถาบันทั่วโลก Staging systems proposed โดย American Joint Committee on Cancer (AJCC) และ the Union Internationale Contre Cancer (International Union Against Cancer, UICC) เป็น staging systems ที่ได้รับการยอมรับทั่วไป ทั้ง AJCC และ UICC ใช้ TNM staging system เหมือนกันโดย define มะเร็งในแง่ของ anatomic extent และขึ้นกับการประเมินใน 3 ส่วนคือ primary tumor (T), presence (or absence) and extent of nodal metastases (N), และ presence (or absence) and extent of distant metastases (M). ในปี ค.ศ. 2003 TNM stag-

ing system ได้ implemented the sixth edition of the AJCC Staging System ซึ่งได้ใช้ร่วมกันทั้ง AJCC และ UICC

TNM staging จะใช้ใน cases ที่ได้รับ microscopically confirm ว่าเป็น malignant clinical staging (cTNM หรือ TNM) ได้จากข้อมูลจนถึง initial definitive treatment pathologic staging (pTNM) อาศัยทั้งข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลที่ได้จากการตรวจทางพยาธิของ resected primary tumor และ regional lymph nodes classifications อื่นๆ ได้แก่ re-treatment (rTNM) หรือ autopsy staging (aTNM) ควรระบุให้ชัดเจนใน staging system

Clinical measurement ของ tumor size (T) สามารถวัดได้จากการตรวจร่างกาย และ imaging studies เช่น ขนาดของเนื้องอกในมะเร็งเต้านมสามารถตรวจได้จากการตรวจร่างกาย, mammogram, หรือ ultrasound tumor size ขึ้นกับเพียง invasive component ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมีเนื้องอกขนาด 0.4 cm invasive breast cancer ร่วมกับ ductal carcinoma in situ ขนาด 5 cm ดังนั้น tumor ยังคง classified เป็น T1a tumor ซึ่งหมายถึง tumor มากกว่า 0.1 cm แต่ไม่มากกว่า 0.5 cm

ถ้ามี lymph node involved ด้วย tumor, N component จะเป็น N1 อย่างน้อย สำหรับ solid tumor หลายชนิด lymph node involvement อาจจะเป็น absence หรือ presence ซึ่งสามารถ record เป็น N0 หรือ N1 แต่สำหรับเนื้องอกชนิดอื่น จำนวนของ lymph nodes involved, ขนาดของ lymph nodes หรือ lymph node metastasis, หรือ regional lymph node basin involved มีผลต่อ prognostic value ในกรณีนี้ N1, N2, N3, or N4 บอกถึงความผิดปกติที่เพิ่มขึ้นของ lymph nodes โดยขึ้นกับ size, characteristics และlocation. NX หมายถึง lymph nodes ไม่สามารถประเมินได้

ใน cases ที่ไม่มี distant metastasis จะถูกระบุเป็น M0 cases ที่มี distant metastases หนึ่งตำแหน่งหรือมากกว่าจะระบุเป็น M1 และถ้าไม่สามารถประเมิน distant metastasis ได้ให้ระบุเป็น MX ใน clinical practice negative findings จากการซักประวัติและตรวจร่างกายก็เพียงพอในการระบุเป็น M0

การแบ่ง cancer cases เป็นกลุ่มๆ ตาม stage และขึ้นกับ observation พบว่า survival rates จะสูงขึ้นใน localized (lower stage) tumors กว่า tumors ที่ extended

ออกจาก organ of origin ดังนั้น staging ใช้เพื่อ analyze และเปรียบเทียบกลุ่มของผู้ป่วยต่างๆ staging ช่วยใน (1) เลือกวิธีการรักษา (2) ประเมินและพยากรณ์โรค (3) ประเมินผลการรักษา (4) แลกเปลี่ยนข้อมูลการรักษาระหว่าง centers และ (5) ช่วยในการวิจัยโรคมะเร็ง ตัวอย่าง melanoma staging system ได้แสดงไว้ในตารางที่ 9 Staging system นี้สามารถแยก prognosis ที่แตกต่างกันในแต่ละ groups โดยอาศัย 15-year survival curves (รูปที่ 3) เป็นที่ทราบว่า AJCC มี updates เป็นประจำเพื่อที่จะบอก prognosis ที่อาจจะเปลี่ยนไปเมื่อมี technology ใหม่ๆ ออกมาเป็นการ improve predictive accuracy ของ TNM system ดังนั้นจำเป็นต้องทราบว่าเรากำลังใช้ staging system อันไหน

Tumor Marker

Prognostic and predictive tissue markers

Tumor markers เป็นสารที่ตรวจพบในปริมาณที่มากกว่าปกติใน serum ปัสสาวะ nipple aspirate fluid หรือ tissues ของผู้ป่วยมะเร็งบางชนิด tumors markers ถูกสร้างจากตัว cancer cells เองหรือจาก tissue ของร่างกายที่ response ต่อมะเร็ง

ในทศวรรษที่ผ่านมา มีความพยายามที่จะ identify tissue tumor markers ที่สามารถใช้ได้เป็นทั้ง prognostic หรือ predictive markers ถึงแม้ว่า prognostic marker และ predictive marker อาจจะใช้ปะปนกันในบางครั้ง แต่ปกติ prognostic marker ใช้ในการอธิบาย molecular markers ที่ predict disease-free survival disease-specific survival และ overall survival ในขณะที่บ่อยครั้ง predictive marker จะถูกใช้ในแง่ของการ predict response ต่อการรักษาต่างๆ

Prognostic markers ที่ให้ข้อมูลเกี่ยวกับ prognosis ที่ไม่เกี่ยวข้องกับ clinical characteristics อื่นๆ และสามารถให้ข้อมูลเพิ่มเติมในแง่ของ clinical presentation จะทำให้แพทย์สามารถ classify ผู้ป่วยออกเป็น higher หรือ lower risk ใน clinical subgroups และสามารถ identify ผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์จากการให้ adjuvant therapy ในทางทฤษฎีแล้ว prognostic tumor markers จะสามารถช่วยในการบอกว่าผู้ป่วยที่เป็น node-negative breast cancer รายใดที่มีอัตราเสี่ยงที่จะเกิด relapse สูงดังนั้นจึงควร

ตารางที่ 9 Melanoma staging sites

Primary Tumor (T)

TX	Primary tumor cannot be assessed (e.g., shave biopsy or regressed melanoma)
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Melanoma in situ
T1	Melanoma 1.0 mm in thickness with or without ulceration
T1a	Melanoma 1.0 mm in thickness and level II or III, no ulceration
T1b	Melanoma 1.0 mm in thickness and level IV or with ulceration
T2	Melanoma 1.01-2 mm in thickness with or without ulceration
T2a	Melanoma 1.01-2.0 mm in thickness, no ulceration
T2b	Melanoma 1.01-2.0 mm in thickness, with ulceration
T3	Melanoma 2.01-4 mm in thickness with or without ulceration
T3a	Melanoma 2.01-4.0 mm in thickness, no ulceration
T3b	Melanoma 2.01-4.0 mm in thickness, with ulceration
T4	Melanoma greater than 4.0 mm in thickness with or without ulceration
T4a	Melanoma >4.0 mm in thickness, no ulceration
T4b	Melanoma >4.0 mm in thickness, with ulceration

Regional Lymph Nodes (N)

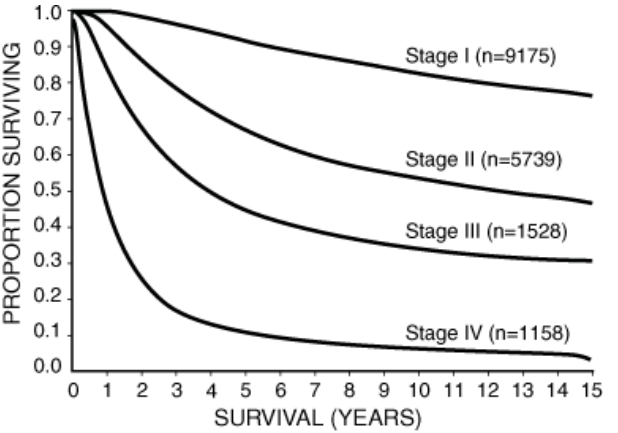
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in one lymph node
N1a	Clinically occult (microscopic) metastasis
N1b	Clinically apparent (macroscopic) metastasis
N2	Metastasis in two to three regional nodes or intralymphatic regional metastasis without nodal metastases
N2a	Clinically occult (microscopic) metastasis
N2b	Clinically apparent (macroscopic) metastasis
N2c	Satellite or in-transit metastasis without nodal metastasis
N3	Metastasis in four or more regional nodes, or matted metastatic nodes, or satellite(s) with metastasis in regional node(s)

Distant Metastasis (M)

MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Metastasis to skin, subcutaneous tissues, or distant lymph nodes
M1b	Metastasis to lung
M1c	Metastasis to all other visceral sites or distant metastasis at any site associated with an elevated serum lactate dehydrogenase (LDH)

ตารางที่ 9(ต่อ) Melanoma staging sites

Clinical Stage Grouping			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any T	N1	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1
Pathologic Stage Grouping			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
Stage IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a/b	N2c	M0
Stage IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1



รูปที่ 3 Fifteen-year survival curves for the melanoma staging system, comparing survival rates for localized melanoma (stages I and II), regional metastases (stage III), and distant metastases (stage IV). The numbers in parentheses are the numbers of patients from the American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging database used to calculate the survival rates. The differences between the curves are highly significant ($p < 0.0001$)

ที่จะได้รับ adjuvant systemic therapy ในกลุ่มนี้เท่านั้น มีการศึกษาจำนวนมากที่พูดถึง potential prognostic tumor markers สำหรับ breast cancer ตัวอย่างของ markers เหล่านี้ได้ list ไว้ในตารางที่ 10

Predictive markers เป็น markers ที่สามารถ identify ผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์จากการรักษาบางชนิด predictive markers บางชนิดที่ดีที่สุดคือ estrogen receptor และ HER2/neu จะช่วยในการ identify ผู้ป่วยที่จะได้ benefit จาก antiestrogen therapies (เช่น tamoxifen) และ anti-HER2/neu therapies (เช่น trastuzumab) ตามลำดับ มีความพยายามที่จะ identify predictive markers สำหรับ chemotherapy เพื่อที่จะสามารถเลือก regimens ที่ผู้ป่วยจะได้รับประโยชน์ ในขณะที่ผู้ที่ดูเหมือนว่าไม่ได้ benefit จาก conventional therapies ที่มีอยู่ สามารถหลีกเลี่ยง toxicity ของการรักษาและจะได้ใช้ investigational therapies อื่นๆ ให้กับผู้ป่วย

ตารางที่ 10 Potential prognostic markers for breast cancer

Tumor characteristics
Tumor grade
Tumor histology
Lymphovascular invasion
Hormone receptors
Estrogen receptor
Progesterone receptor
Cell-cycle and proliferation markers
Ki-67
Proliferating cell nuclear antigen
Ploidy
Thymidine-labeling index
S-phase fraction
Cyclin D1
Cyclin E
Cyclin A
p21
Proteases and their inhibitors
Cathepsin-D
Urokinase-type plasminogen activator
PAI-1
Matrix metalloproteinases
Angiogenesis
Microvessel density
Vascular endothelial growth factor
Growth factors and signal transduction molecules
HER2/neu
Epidermal growth factor receptor
Transforming growth factor-
Insulin-like growth factor
Insulin-like growth factor binding protein
Phosphorylated Akt
Tumor suppressor genes
p53
Rb
PTEN
Apoptosis-related factors
Apoptotic index
Bcl-2

Serum Markers

Serum markers อาจช่วยใน early diagnosis ของมะเร็งที่เกิดขึ้นใหม่หรือใช้ในการ follow การตอบสนองของการรักษา หรือใช้ monitor การเกิด recurrence แต่ tumor markers ส่วนมากที่มีมักจะมี sensitivities และ specificities ต่ำ (ตารางที่ 11) Tumor markers อาจจะไม่ขึ้นในผู้ป่วยที่มีมะเร็งทุกรายโดยเฉพาะใน early stages ซึ่ง serum marker จะเป็นประโยชน์มากในการวินิจฉัย Tumor markers สามารถสูงขึ้นได้ใน benign conditions tumor markers หลายตัวจะไม่มีความจำเพาะต่อมะเร็งชนิดใดชนิดหนึ่งแต่จะมีค่าสูงขึ้นได้ในมะเร็งหลายชนิด เนื่องจากอาจมีค่าของการตรวจทางห้องปฏิบัติการแปรปรวนได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องคอยตรวจผลในลักษณะที่เป็น serial results จากห้องปฏิบัติการเดียวกัน

Surgical Approaches to Cancer Therapy

Multidisciplinary Approach to Cancer

ถึงแม้ว่าการผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาที่ได้ผล effective ที่สุดใน solid tumors ส่วนใหญ่ แต่ผู้ป่วยส่วนมากมักเสียชีวิตจาก metastatic disease ดังนั้นเพื่อที่จะ improve

ตารางที่ 11 Sensitivity and Specificity of Some Common Tumor Markers

Marker	Cancer	Sensitivity	Specificity
Prostate-specific antigen (4 μg/L)	Prostate	57-93%	55-68%
Carcinoembryonic antigen	Colorectal	40-47%	90%
	Breast	45%	81%
	Recurrent disease	84%	100%
Alpha-fetoprotein	Hepatocellular	98%	65%
CA 19-9	Pancreatic	78-90%	95%
CA 27-29	Breast	62%	83%
CA 15-3	Breast	57%	87%

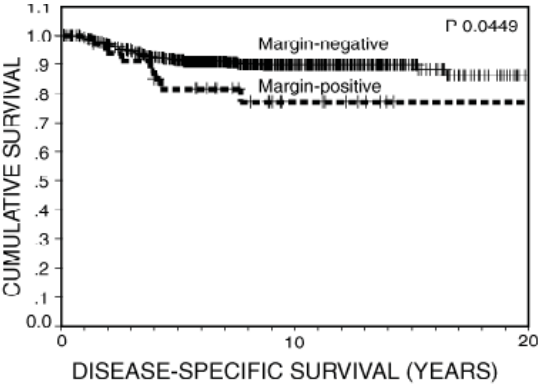
patient survival rates การใช้ multimodality approach อันประกอบด้วย systemic therapy และ radiation therapy จะมีบทบาทสำคัญในมะเร็งส่วนใหญ่ สำหรับศัลยแพทย์แล้วไม่เพียงต้องรู้ว่าต้องทำผ่าตัดอย่างไรแต่ต้องรู้ถึง alternatives อื่นๆ นอกจากการผ่าตัด และเป็นสิ่งสำคัญที่ศัลยแพทย์ต้องคุ้นเคยกับข้อบ่งชี้และภาวะแทรกซ้อนของ preoperative หรือ postoperative chemotherapy และ radiation therapy ถึงแม้ว่าศัลยแพทย์จะไม่ใช่ผู้ที่ให้การรักษา modality นี้แต่เริ่มแรก แต่ในฐานะที่เป็นแพทย์คนแรกที่พบและให้การวินิจฉัยกับผู้ป่วยซึ่งจะพิจารณาเกี่ยวกับการ consultations ที่เหมาะสม ส่วนใหญ่แล้วถ้าสามารถพิจารณา multidisciplinary approach ตั้งแต่แรกที่พบผู้ป่วยจะให้ผลการรักษาที่ดีที่สุด

Surgical Management of Primary Tumors

จุดประสงค์ของ surgical therapy ในผู้ป่วยมะเร็งคือหวังให้ได้ oncologic cure curative operation จะเกิดขึ้นได้ถ้า tumor confined อยู่ที่ organ of origin หรืออยู่ที่ organ และ regional lymph node ผู้ป่วยที่primary tumor ไม่สามารถ resect ได้ด้วย negative surgical margins ถือว่าเป็น inoperable disease operability ของ primary tumors สามารถ determined ได้ดีตั้งแต่ก่อนทำผ่าตัดโดยอาศัย imaging study ที่สามารถ define ถึง extent ของ local-regional disease. ตัวอย่างเช่น การใช้ preoperative thin-section CT scan ในการประเมิน resectability ของ pancreatic cancer โดยอาศัยว่าตรวจไม่พบ extrapancreatic disease tumor ไม่ extend ไปที่ superior mesenteric artery และ celiac axis และ patent superior mesenteric vein-portal vein confluence disease ที่ involve distant metastases หลายตำแหน่งถือเป็น inoperable case เพราะไม่สามารถหายขาดด้วย surgery ของ the primary tumor ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีโอกาสสูงที่จะมี distant metastasis ควรจะทำ staging work-up ก่อนการผ่าตัดเอา primary tumor ออก ในบางโอกาส primary tumors ถูก resect ด้วยเหตุผลเพื่อเป็น palliative treatment เช่นเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตโดยการลดความปวดที่เกิดขึ้น แก้ไข infection หรือลดภาวะเลือดออก เช่นการทำ mastectomy ใน ulcerated breast tumors ขนาดใหญ่ บางครั้งถ้าผู้ป่วยมี limited metastases จาก primary tumor อาจเป็น surgical candidates ถ้า natural history ของ isolated distant

metastases สำหรับมะเร็งชนิดนั้นดีพอสมควรหรือ ถ้าทิ้ง primary tumor ไว้อาจเกิด complications ขึ้นได้

ในอดีตเชื่อว่าการผ่าตัดยิ่ง radical ผลการรักษายิ่งดี ซึ่งในช่วง 20 ปีที่ผ่านมานี้ได้รับการพิสูจน์แล้วและนำไปสู่การผ่าตัดที่ conservative มากขึ้น เช่น wide local excisions แทน compartmental resections ใน sarcomas การผ่าตัดแบบ partial mastectomy, skin-sparing mastectomy, และ breast-conserving therapy ทดแทน radical mastectomy ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปว่าความสำเร็จของ oncologic operation จะขึ้นกับการที่ผ่าตัดแล้วได้ negative margins ที่กว้างๆ และไม่มี evidence ของ macroscopic หรือ microscopic tumor ที่ surgical margins เช่น positive surgical margins เป็น predictor ของ systemic recurrence และ poor disease-specific survival rates หลังการทำ breast-conserving therapy ใน invasive breast cancer (รูปที่ 4) สิ่งเหล่านี้เกิดจาก residual tumor ที่ primary tumor site เป็น source ของ systemic spread นอกเหนือไปจากเพิ่ม risk ของ local recurrence ความสำคัญของ negative surgical margins ในแง่ของ local tumor control และ/หรือ survival ได้ถูกแสดงในมะเร็งหลายๆ ชนิด เช่น sarcoma, pancreatic can-



รูปที่ 4 Disease-specific survival in patients who had negative surgical margins and patients who had positive margins with breast-conserving surgery

cer และ rectal cancer ดังนั้นในการผ่าตัดมะเร็งศัลยแพทย์จึงมีความจำเป็นที่จะต้องให้ได้ negative surgical margins ถึงแม้ว่า radiation therapy และ systemic therapy สามารถช่วยลด local recurrence rates ในกรณีที่มี positive margins แต่อย่างไรก็ตาม adjuvant therapy ไม่สามารถทดแทน surgery ที่ adequate ได้

ถึงแม้ว่า surgical gold standard คือ negative surgical margins แต่ surgical margins ที่เหมาะสมสำหรับoptimal local control ยัง controversy ในมะเร็งส่วนใหญ่ สำหรับมะเร็งบางชนิดเช่น breast cancer ผู้ป่วยที่มี “close surgical margins” จะมี local recurrence rate สูงกว่าผู้ป่วยที่มี ”widely negative margins.” แม้ใน breast cancer ความกว้างของ margin ที่เหมาะสมยัง controversy ในขณะที่ optimal margin ใน melanoma ในทุก tumor depth ได้ถูก defined ไว้ชัดเจนและมี systematic study หรือ randomized clinical trials สนับสนุน ถึงแม้ว่า randomized studiy ไม่สามารถจะมีได้ในทุกชนิดของ tumor แต่ก็ควร determine surgical margins ที่เหมาะสมใน cancer แต่ละชนิดเพื่อที่จะได้พิจารณาให้ adjuvant radiation และ systemic therapy ในผู้ป่วยที่มี risk ของ local failure เพิ่มขึ้น

Surgical Management of the Regional Lymph Node Basin

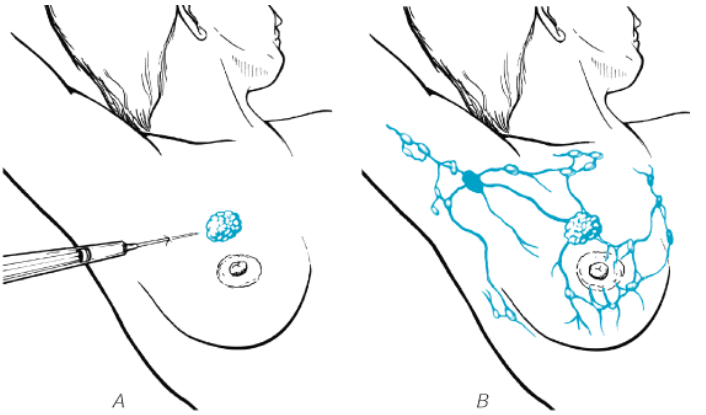
มะเร็งหลายชนิดมีการแพร่กระจายผ่านทาง lymphatics ดังนั้น oncologic operations ส่วนใหญ่คือการ remove ทั้ง primary tumor และ draining lymphatics en bloc การผ่าตัดแบบนี้จะทำเมื่อ lymph nodes ที่ drain primary tumor อยู่ชิดกับ tumor bed เช่นในกรณีของ colorectal cancer และ gastric cancer สำหรับ tumors ที่ regional lymph node basin ไม่ได้อยู่ติดกับ tumor (เช่น melanomas) การเลาะ lymph node สามารถทำได้ผ่าน separate incision ส่วน soft tissue sarcomas ไม่ค่อยมีการกระจายไปยัง lymph nodes (<5%) ดังนั้นการเลาะ lymph node จึงอาจจะไม่จำเป็น

เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปว่า formal lymphadenectomy ลด risk ของ regional recurrence ใน cancers ส่วนใหญ่ เช่น การใช้ total mesorectal excision ใน rectal cancer ทำให้ local-regional recurrence ลดลงอย่างมากและ procedure นี้กลายเป็น standard management ผู้ป่วยที่มี node metastases อาจจะได้รับ adjuvant therapy

ทำให้ improve survival chances ของผู้ป่วย นอกจากนี้ improve staging สามารถ improve survival rates ผ่าน “Will Rogers effect” ซึ่งหมายถึง การ identify metastases ที่ก่อนหน้านี้เป็น silent และการที่ไม่สามารถ identify ได้นำไปสู่ stage migration

การพัฒนา surgical management ของ clinically negative regional lymph node basin ได้เกิดขึ้นหลังจากการใช้ lymphatic mapping technology (รูปที่ 5) Lymphatic mapping และ sentinel lymph node biopsy ได้ถูกรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1977 โดย Cabanas ใน penile cancer Morton และคณะได้ implement วิธีนี้มาใช้ในการรักษา melanoma ส่วน Giuliano และคณะ พัฒนามาใช้ในมะเร็งเต้านม ปัจจุบันนี้ sentinel node biopsy ถือเป็น standard of care ในการดูแลรักษา melanoma และกำลังกลายเป็น standard of care ใน breast cancer

ต่อมน้ำเหลืองต่อมแรกที่ drain จาก tumor site คือ sentinel node ต่อมน้ำเหลืองต่อมนี้เป็นต่อมที่จะมี metastases อยู่ถ้ามี metastases เกิดขึ้นใน regional lymph



รูปที่ 5 Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer. A. Peritumoral injection of blue dye. B. Blue dye draining into the sentinel lymph node

node basin Goal ของ lymphatic mapping และ sentinel lymph node biopsy คือ การ identify และ remove lymph node ที่มีแนวโน้มจะมีโดย invasive น้อยที่สุด การทำ sentinel lymph node biopsy แล้วตามด้วย selective regional lymph node dissection ในผู้ป่วยที่มี positive sentinel lymph node จะหลีกเลี่ยง morbidity ที่เกิดจาก lymph node dissections ในผู้ป่วย negative nodes ข้อดีเพิ่มเติมของ sentinel lymph node technique คือ directs attention ไปยัง single node ทำให้สามารถ analyzed lymph node ที่มีแนวโน้มจะ positive โดยละเอียดและเพิ่ม accuracy ของ nodal staging

Criteria ที่ใช้ประเมิน efficacy ของ sentinel lymph node biopsy คือ sentinel lymph node identification rate และ false-negative rate Sentinel lymph node identification rate คือ อัตราของผู้ป่วยที่ sentinel lymph node ถูก identified และ remove จากผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้ attempt sentinel lymph node biopsy ส่วน false-negative rate คือสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี regional lymph node metastases แต่ตรวจ sentinel lymph node แล้วพบเป็น negative False-negative biopsies อาจเกิดจากการ identify sentinel node ผิดหรือ miss (surgical error) หรือการเกิด metastases ไม่ได้เกิดขึ้นที่ first encountered node แต่เกิดใน second echelon node (biologic variation) หรือเกิด inadequate histologic evaluation ของ lymph node Sentinel lymph node สามารถ identify ได้ในเกือบ 100% ของผู้ป่วย melanoma และ 94% ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม ทั้งนี้ identification rate จะสูงขึ้นและ false-negative rate จะลดลงเมื่อ surgeons gain experience กับ technique นี้มากขึ้น ดังนั้นใน breast cancer จึงมีข้อแนะนำให้ศัลยแพทย์ทำ axillary dissections ร่วมด้วย ถ้าศัลยแพทย์มี identification rate ไม่ถึง 90% และ false-negative rate มากกว่า 5%

Lymphatic mapping สามารถทำได้โดยการใช้ isosulfan blue dye technetium-labeled sulfur colloid หรือ albumin, หรือเป็น combination ทั้ง 2 technique ในการ detect sentinel nodes ซึ่งจะ improve capability ของการ detect sentinel lymph nodes manual palpation โดยละเอียดเป็นส่วนที่สำคัญของ procedure เพื่อลด false-negative rate nodes ที่ harvest ได้จะถูก evaluate ด้วย serial sectioning,

hematoxylin และ eosin staining และ immunohistochemical staining ด้วย S-100 และ HMB-45 สำหรับ melanoma และ cytokeratin สำหรับ breast cancer

Surgical Management of Distant Metastases

การรักษาผู้ป่วยที่มี distant metastases ขึ้นกับจำนวนและตำแหน่งของ metastases ชนิดของ cancer rate ของ tumor growth previous treatments และ responses ต่อ treatments นั้น, อายุของผู้ป่วย, และ physical condition ถึงแม้ว่า tumor ที่กระจายไปแล้วมักเป็น incurable ด้วย surgical therapy แต่การผ่าตัดอาจจะ cure ได้ใน selected cases ที่เป็น isolated metastases ไปที่ liver lung หรือ brain

Patient selection เป็นสิ่งที่สำคัญในความสำเร็จใน surgical therapy ใน distant metastases ชนิดของ cancer มีผลกระทบต่อ surgical decision making liver metastasis จาก colon cancer มักจะเป็น isolated ดังนั้นจึงมักตัดออกได้มากกว่า liver metastasis จาก breast carcinoma growth rate ของ tumor มีบทบาทสำคัญและสามารถ determined โดย disease-free interval และ เวลาระหว่าง treatment ของ primary tumor และ detection ของ distant recurrence ผู้ป่วยที่มี disease-free intervals นานกว่าจะมี survival rate สูงกว่าผู้ป่วยที่มี short disease-free interval หลังจากทำผ่าตัด metastasectomy เช่นเดียวกันหลังจากทำ metastasectomy ผู้ป่วยที่มี synchronous metastases (metastases diagnosed at the initial cancer diagnosis) จะมีผลการรักษาแย่กว่าผู้ป่วยที่มี metachronous metastases (metastasis diagnosed after a disease-free interval) natural history ของ metastatic disease จะค่อนข้างแย่ในมะเร็งบางชนิด (เช่น pancreatic cancer) ทำให้ไม่มี role ของ surgical metastasectomy ในขณะนี้

ใน curative surgery ของ distant metastases เช่นเดียวกับ surgery ใน primary tumors เป้าหมายคือเพื่อresect metastases ให้ได้ negative margins ในผู้ป่วย hepatic metastases ที่ unresectable เพราะ location ที่ใกล้ intrahepatic blood vessels ทำให้ไม่สามารถได้ margin-negative resection หรือเพราะเป็น multifocality หรือ inadequate hepatic function ควรพิจารณาถึง tumor ablation ด้วย cryotherapy หรือ radiofrequency ablation เป็น alternative curative resec-

tions หรือ ablative procedures ควรพิจารณาใน lesions ที่ accessible และ procedure นั้นสามารถทำได้อย่างปลอดภัย

เอกสารอ้างอิง

1. Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100:57.
2. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61:759.
3. Vahteristo P, Tamminen A, Karvinen P, et al. p53, CHK2, and CHK1 genes in Finnish families with Li-Fraumeni syndrome: Further evidence of CHK2 in inherited cancer predisposition. Cancer Res 2001; 61:5718.
4. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994; 343:692.
5. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001; 286:2251.
6. Timblin CR, Jannsen-Heininger Y, Mossman BT. Physical agents in human carcinogenesis. In: Coleman WB, Tsongalis GJ, editors. The molecular basis of human cancer. Totowa, NJ: Humana Press; 2002. p. 223.
7. Stanton MF, Layard M, Tegeris A, et al. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. J Natl Cancer Inst 1981; 67:965.
8. Upton AC: Historical perspectives on radiation carcinogenesis. In: Upton AC, Albert RE, Burns FJ, et al, editors. Radiation Carcinogenesis. New York: Elsevier 1986. p. 1.
9. Little JB. Radiation carcinogenesis. Carcinogenesis 2000; 21:397.
10. Lehnert BE, Goodwin EH, Deshpande A. Extracellular factor(s) following exposure to alpha particles can cause sister chromatid exchanges in normal human cells. Cancer Res 1997; 57:2164.
11. Azzam EI, de Toledo SM, Gooding T, et al. Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles. Radiat Res 1998; 150:497.
12. Sarasin A. The molecular pathways of ultraviolet-induced carcinogenesis. Mutat Res 1999; 428:5.
13. Ananthaswamy HN, Pierceall WE. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation carcinogenesis. Photochem Photobiol 1990; 52:1119.
14. Hall J, Angele S. Radiation, DNA damage and cancer. Mol Med Today 1999; 5:157.
15. http://monographs.iarc.fr/monoeval/grlist.html: Lists of IARC Evaluations, 2002, International Agency for Research on Cancer (IARC).
16. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. Hepatology 2002; 36:S74.

ความรู้พื้นฐานทางรังสีรักษา

จินจิรา เพชรสุขศิริ

รังสีรักษามีบทบาทสำคัญในการรักษาทั้งโรคที่ไม่ใช่มะเร็ง (Non-malignant lesion) และโรคมะเร็ง (Malignant lesion) การรักษาด้วยรังสีมีจุดประสงค์เพื่อหวังหายขาดจากโรค (Curative treatment) และ/หรือ ลดอาการจากโรค (Palliative treatment) การให้การรักษาด้วยรังสีจำเป็นต้องอาศัยพื้นฐานความรู้ทั้งทางด้านฟิสิกส์รังสีรักษา (Radiation Physics) รังสีชีววิทยา (Radiobiology) และการนำรังสีไปใช้ทางคลินิก (Clinical Radiation Oncology)

ความรู้พื้นฐานทางฟิสิกส์รังสีรักษา (Radiation Physics)

รังสีที่ใช้ในทางรังสีรักษามี 2 ประเภทคือ Electromagnetic radiation และ Particulate radiation

สำหรับ Electromagnetic radiation (ได้แก่ X-ray และ Gamma ray) เป็นรังสีโฟตอน (Photon) ที่มีคุณสมบัติเป็น indirect ionizing radiation คือ ตัวมันเองไม่ได้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของเนื้อเยื่อโดยตรงแต่เมื่อเนื้อเยื่อมีการดูดซับรังสีจะเกิดการปลดปล่อยพลังงานและเกิดเป็นอิเลคตรอนที่มีพลังงานสูงจนสามารถทำลาย chemical bond และเกิดผลทางชีววิทยาได้ โดย X-ray จะผลิตมาจากเครื่องกำเนิดรังสีเช่น เครื่อง Linear accelerator ในขณะที่ Gamma ray นั้นเกิดจากการสลายตัวของสารกัมมันตภาพรังสี เช่น Cobalt 60 ส่วน Particulate radiation เช่น อิเลคตรอน โปรตอน นิวตรอน นั้นยังมีที่ใช้ค่อนข้างน้อยและมีข้อจำกัดด้านเครื่องมือ[1]

รังสีที่นำมาใช้บ่อยในทางคลินิกนั้นมี 2 ประเภทคือรังสีโฟตอนและรังสีอิเลคตรอน โดยมักจะนำรังสีโฟตอนไปใช้รักษาก้อนมะเร็งที่อยู่ลึกจากพื้นผิว เช่น ก้อนในช่องอกหรือช่องท้องเนื่องจากรังสีโฟตอนมีความสามารถในการทะลุทะลวงลงไปได้ลึกตามปริมาณพลังงานที่เพิ่มขึ้นและมีปริมาณแสงน้อยที่บริเวณผิวหนังและเนื้อเยื่อตื้นๆ ทำให้ลดผลข้างเคียงที่ผิวหนังได้ ในขณะที่รังสีอิเลคตรอนมักจะใช้รักษาก้อนที่อยู่ตื้นจากพื้นผิว (โดยทั่วไปไม่เกิน 5 ซม.) เช่น รอยโรคที่บริเวณผิวหนังหรือต่อมน้ำเหลืองที่บริเวณคอ

ในการนำรังสีมาใช้ในทางรังสีรักษานั้นสามารถแบ่งวิธีการใช้รังสีออกเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ การให้รังสีแบบระยะไกล (Teletherapy) และการให้รังสีแบบระยะใกล้ (Brachytherapy)

สำหรับการให้รังสีแบบระยะไกล (Teletherapy) นั้นต้นกำเนิดของรังสีจะอยู่ไกลจากรอยโรคในบริเวณที่จะรักษา เช่น การรักษาด้วยเครื่อง Linear accelerator หรือเครื่อง Cobalt 60 ส่วนการให้รังสีแบบระยะใกล้ (Brachytherapy) นั้นเป็นการนำรังสีเข้าไปชิดติดกับรอยโรคในบริเวณที่จะรักษา เช่นการใส่แร่รังสี (Intracavitary brachytherapy), การฝังแร่รังสี (Implantation), การวางแร่รังสีบนพื้นผิว (Mould therapy) เป็นต้น

สำหรับหน่วยแสดงปริมาณรังสีที่ใช้กำหนดการรักษาในทางปฏิบัติคือ Gray (Gy) ซึ่งเป็นหน่วยตาม SI Unitซึ่ง 1 Gy จะมีค่าเท่ากับ 100 rad หรือ 100 centigray (cGy) ในการกำหนดปริมาณรังสีที่จะรักษานั้นจะต้องกำหนดปริมาณแสงโดยรวม (Total dose), ปริมาณแสงในแต่ละครั้งของการรักษา (dose per fraction) และจำนวนครั้งของการรักษา (number of fraction) ซึ่งโดยทั่วไปปริมาณแสงรวม (Total dose) จะขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็ง, ขนาดของก้อนมะเร็ง และอวัยวะปกติใกล้เคียงที่เป็นข้อจำกัดในการให้รังสี ส่วนปริมาณแสงในแต่ละครั้งของการรักษาส่วนใหญ่แล้วจะเป็นการรักษาด้วย conventional fractionation คือ 1.8-2 Gy ต่อครั้ง (1.8-2 Gy/ fraction), 1 ครั้ง / วัน (fraction/day), 5 ครั้งต่อสัปดาห์

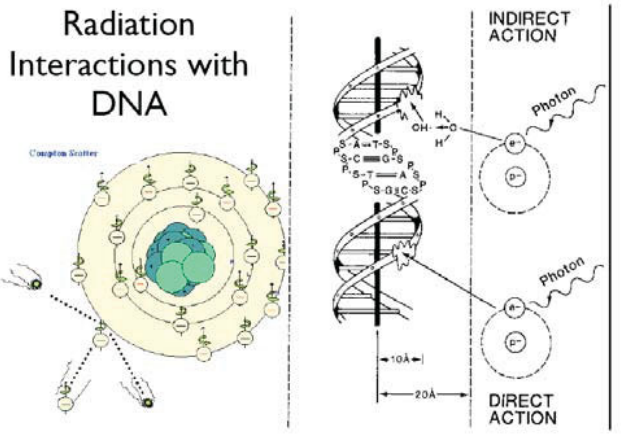
ความรู้พื้นฐานทางรังสีชีววิทยา (Radiobiology)

DNA เป็นเป้าหมายหลักของรังสีในการทำลายเซลล์ โดยอาจจะเป็นผลมาจากปฏิกิริยาที่รังสีไปทำลาย DNA โดยตรง (Direct action) หรือจากปฏิกิริยาทางอ้อม

(Indirect action) ซึ่งเป็นการทำลาย DNA โดยอนุมูลอิสระ (free radical) ที่เกิดจากการที่รังสีไปทำปฏิกิริยากับน้ำซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของเซลล์ แล้วเกิดอนุมูลอิสระ (Hydroxyl radical OH) ไปทำลาย DNA นั้นๆ ซึ่งโดยทั่วไปแล้วรังสีที่ใช้ในการรักษา (Photon หรือ Electron) มักจะเกิดปฏิกิริยาชนิด Indirect action มากกว่าแบบ Direct action (รูปที่ 1)

เมื่อเซลล์ได้รับรังสี DNA อาจจะโดนทำลายทั้งแบบ Single strand break และ Double strand break ซึ่งส่วนใหญ่การเกิด Single strand break นั้นจะสามารถซ่อมแซมได้ ในขณะที่การเกิด Double strand break นั้นมักจะซ่อมแซมได้ยากและเป็นกระบวนการหลักที่นำไปสู่การตาย การกลายพันธุ์ (Mutation) หรือ การเกิดมะเร็ง (carcinogenesis) นอกจากนี้รังสียังสามารถทำลาย nuclear membrane ทำให้เสียความสมดุลระหว่างเซลล์กับสิ่งแวดล้อมและนำไปสู่การตายของเซลล์ได้

การตายของเซลล์ที่เกิดจากรังสีนั้นส่วนใหญ่จะเป็นแบบ Mitotic death คือเซลล์นั้นจะตายเมื่อมีการแบ่งตัวของเซลล์อันเนื่องจากมีความผิดปรกติของโครโมโซม โดยอาจจะเกิดในการแบ่งตัวครั้งแรกหรือครั้งถัดไปหลังจากที่ได้รับรังสีก็ได้ ส่วนการตาย



รูปที่ 1 ปฏิกิริยาของรังสีต่อ DNA

อีกประเภทที่อาจจะเกิดขึ้นได้คือ Apoptotic death (Programmed cell death) ซึ่งมักจะเป็นการตายชนิดหลักในเซลล์จำพวก Hematopoietic และ Lymphoids

การตอบสนองของเนื้อเยื่อปกติต่อรังสีนั้นสามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มตามช่วงระยะเวลาคือ Acute effect, subacute effect และ late effect โดย acute effect นั้นเป็นการตอบสนองต่อรังสีที่เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาเป็นชั่วโมง หรือเป็นวัน ซึ่งเซลล์ที่มีปฏิกิริยาตอบสนองรวดเร็วนี้จะเป็นเซลล์พวกที่มีการแบ่งตัวเร็ว (acute responding tissues) เช่น ไขกระดูก รังไข่ อัณฑะ ต่อมน้ำเหลือง ลำไส้ ผิวหนัง ส่วน Subacute effect นั้นจะเป็นการตอบสนองของเซลล์ในช่วงระยะเวลาเป็นสัปดาห์หรือ 2-3 เดือน ได้แก่ เซลล์จำพวกที่แบ่งตัวได้ช้า (subacute responding tissue) เช่น ตับ ไต ปอด หัวใจ ส่วนในกลุ่ม Late effect นั้นการตอบสนองจะเกิดขึ้นในระยะเวลาเป็นปี ซึ่งถ้าเซลล์ต่างๆ ได้รับปริมาณรังสีมากพอ เซลล์ทุกชนิดจะสามารถเกิด late effect ได้ แต่อย่างไรก็ตาม late effect มักจะเกิดกับอวัยวะจำพวกทางเดินน้ำเหลือง (lymph vessels) ต่อมไทรอยด์ สมอง ไขสันหลัง ต่อมใต้สมอง กระดูก กระดูกอ่อน ทางเดินน้ำดี ซึ่งประกอบด้วยเซลล์ที่ไม่มีการแบ่งตัวเพิ่ม

ส่วนการตอบสนองของเนื้อเยื่อมะเร็งต่อรังสีนั้นสามารถแบ่งตามความไวต่อรังสีได้เป็น 4 กลุ่มคือ

1. Radiosensitive tumor ได้แก่ Leukemia, Lymphoma, Germ cell tumor, Medulloblastoma, Wilm's tumor, Neuroblatoma เป็นต้น
2. Relative radiosensitive tumor ได้แก่ Squamous cell carcinoma
3. Relative radioresistant tumor ได้แก่ Adenocarcinoma
4. Radioresistant tumor ได้แก่ Soft tissue sarcoma, Melanoma

ซึ่งการให้รังสีรักษาในมะเร็งชนิดต่างๆนั้นจะต้องพิจารณาถึงความไวของมะเร็งต่อรังสีเป็นหลักสำคัญ เนื่องจากเซลล์ในกลุ่มที่มีความไวต่อรังสีก็จะสามารถรักษาได้ด้วยปริมาณรังสีที่น้อยโดยไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อเนื้อเยื่อปกติในบริเวณใกล้เคียง (High therapeutic ratio) ส่วนเซลล์ชนิดที่ดื้อต่อรังสีก็อาจจะทำให้การรักษาด้วยรังสีมีข้อจำกัดที่ต้องการรังสีในปริมาณสูงที่อาจจะทำให้เกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะปกติได้ ซึ่งอาจจะต้องใช้การรักษาอื่นที่ได้ผลดีกว่า เช่น การผ่าตัด

การให้รังสีโดยทั่วไปนั้นจะเป็นการให้โดยแบ่งเป็นครั้งย่อยๆ หลายๆ ครั้ง (Fractionation) ซึ่งจะทำให้เกิดผลทางชีววิทยาคือ Repair, Reoxygenation, Reassortment และ Repopulation ของเซลล์

การซ่อมแซม (Repair) ของเซลล์เมื่อได้รับรังสีอาจจะเกิดขึ้นได้ทั้งแบบ Potential lethal damage repair ซึ่งเป็นการซ่อมแซมเซลล์ที่เสียหายไม่มากและอยู่ในสภาวะแวดล้อมที่เหมาะสมกับการซ่อมแซมส่วนการซ่อมแซมอีกประเภทที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาระหว่างการฉายรังสีในแต่ละครั้งคือ Sublethal damage repair ซึ่งโดยทั่วไปเนื้อเยื่อปกติจะมีความสามารถในการซ่อมแซมได้ดีกว่าเซลล์มะเร็ง เมื่อได้รับรังสีครั้งถัดไปเซลล์มะเร็งก็จะมีการตายเป็นส่วนต่างเพิ่มขึ้นจากเนื้อเยื่อปกติ ทำให้สามารถนำเอาคุณสมบัตินี้มาใช้ในการรักษาโรคได้ด้วยการรักษาที่แบ่งเป็นครั้งย่อยๆ (fractionation) อย่างไรก็ดีในผู้ป่วยที่มีโรคบางชนิดเช่นโรค Ataxia telangiectasia, xeroderma pigmentosum, severe combined immunodeficiency syndrome จะมีความผิดปกติของยีนและโครโมโซมในด้านความสามารถในการซ่อมแซม ก็จะทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีความไวต่อรังสีมากผิดปกติและมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้มากกว่าปกติ

เซลล์ที่ไวต่อรังสีคือเซลล์ที่มีออกซิเจนมาหล่อเลี้ยงอย่างเพียงพอ ดังนั้นในการให้รังสีในแต่ละครั้งแล้วทำให้ก้อนมะเร็งลดขนาดลงก็จะเป็นการทำให้เกิด Reoxygenation ของบริเวณ hypoxic area และทำให้เซลล์มะเร็งไวต่อรังสีมากขึ้น

วงชีวิตของเซลล์ (Cell cycle) แบ่งออกเป็นระยะ M, G1, S, G2 โดยเซลล์ที่มีความไวต่อรังสีคือเซลล์ที่อยู่ในระยะ M/G2 ซึ่งในการให้รังสีในแต่ละครั้งนั้น เซลล์อาจจะอยู่ในระยะต่างๆ กัน การให้รังสีเป็นครั้งย่อยๆ (fractionation) นั้นจะทำให้เซลล์มีโอกาสที่จะหมุน (Reassortment) ไปสู่ระยะที่มีความไวต่อรังสีทำให้รังสีนั้นสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้มากขึ้น

แต่อย่างไรก็ดีการให้รังสีในช่วงเวลาที่ยาวนานออกไปโดยการแบ่งเป็นครั้งย่อยๆ หลายๆ ครั้งอาจจะเป็นผลเสียต่อเซลล์มะเร็งที่จะเกิดการแบ่งตัวขึ้นมาใหม่ (Repopulation) ดังนั้นการให้การรักษาด้วยรังสีควรมีช่วงเวลาที่เหมาะสมและไม่ควรที่จะยืดระยะเวลาของการรักษาให้นานเกินไป[2]

การนำเอารังสีรักษาไปใช้ทางคลินิก (Clinical Radiation Oncology)

รังสีรักษาสามารถนำมาใช้ทางคลินิกในการรักษาทั้งรอยโรคที่ไม่ใช่มะเร็ง(Non-malignant lesion) เช่น การใช้รังสีในการรักษาแผลเป็น (Keloid) หลอดเลือดผิดปกติในสมอง (Arteriovenous malformation) รวมไปถึงเนื้องอกต่างๆ (Benign tumor) เช่น Meningioma, Pituitary adenoma, Acoustic neuroma และโรคมะเร็งซึ่งรังสีรักษามีบทบาทชัดเจน ในที่นี้จะขอเน้นการรักษามะเร็งเป็นหลัก[3,4]

บทบาทของรังสีรักษาในการรักษาโรคมะเร็งนั้นสามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือการรักษาเพื่อหวังหายขาดจากโรค (Curative aim) และการรักษาเพื่อประคับประคองและลดอาการจากโรค (Palliative treatment) ในกรณีที่โรคมีการลุกลามและไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ สำหรับการรักษาเพื่อหวังหายขาดนั้น สามารถใช้รังสีเป็นการรักษาหลัก (Definitive treatment) การรักษาที่นำมาก่อนการรักษาหลัก (Neoadjuvant treatment) และการรักษาเสริมตามหลังการรักษาหลัก (Adjuvant treatment) ซึ่งการจะนำเอารังสีรักษามาใช้ในรูปแบบใดก็คงจะต้องพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆ ได้แก่สภาพร่างกายของผู้ป่วย โรคประจำตัวต่างๆ ของผู้ป่วย ความสามารถในการตอบสนองต่อรังสีของเซลล์มะเร็ง ขนาดและตำแหน่งของก้อนมะเร็งที่อาจจะเป็นข้อจำกัดในการรักษาด้วยรังสี การรักษาอื่นที่มีประโยชน์และนำมาใช้ร่วมกับการฉายรังสี เช่น การผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัดหรือการรักษาร่วมด้วย Biological agent ต่างๆ ในที่นี้จะขอเน้นถึงการรักษาร่วมของการผ่าตัดและการฉายรังสีในมะเร็งชนิดต่างๆ

หลักการในการรักษาด้วยรังสีร่วมกับการผ่าตัดในตำแหน่งรอยโรคเดียวกันนั้นเป็นเหตุผลเนื่องมาจากที่การผ่าตัดอาจจะไม่สามารถเอาก้อนมะเร็งออกได้หมดเพราะก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่หรืออยู่ใกล้อวัยวะสำคัญและจะนำเอารังสีรักษามาทำลายเซลล์มะเร็งที่ยังหลงเหลืออยู่ ส่วนการรักษาด้วยรังสีกับการผ่าตัดที่คนละตำแหน่งกันนั้นอาจจะเป็นในกรณีที่ใช้การผ่าตัดรักษารอยโรคปฐมภูมิ (Primary tumor) และใช้รังสีรักษาในตำแหน่งที่อาจจะมีการกระจายของโรค (Microscopic disease) ทดแทนการผ่าตัดที่อาจจะเกิดผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย เช่น การให้รังสีรักษาในบริเวณที่เป็นทางเดินน้ำเหลืองแต่ไม่สามารถตรวจพบโรคได้ (Clinical negative node) โดยไม่ต้องทำการผ่าตัดทางเดินน้ำเหลือง (elec-

tive lymphadenectomy)

ในการรักษาร่วมนั้นอาจจะพิจารณาการรักษาด้วยรังสีทั้งก่อนผ่าตัดหรือหลังจากผ่าตัดแล้ว โดยการให้รังสีก่อนผ่าตัด (Preoperative radiation therapy) อาจจะมีข้อดีคือเป็นการทำให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลงทำให้การผ่าตัดเป็นไปได้ง่ายขึ้นและสามารถผ่าตัดเอาก้อนออกไปได้หมด และมะเร็งนั้นยังมีโอกาสตอบสนองต่อรังสีได้ดีเนื่องจากยังมีเลือดมาหล่อเลี้ยงอยู่ (Well oxygenated) และการให้รังสีก่อนการผ่าตัดนั้นจะเป็นการทำลายเซลล์มะเร็งที่มีโอกาสจะแพร่กระจายในช่วงระหว่างการผ่าตัด และปริมาณรังสีที่ให้จะต่ำกว่าปริมาณรังสีที่ให้หลังการผ่าตัด แต่อย่างไรก็ดีการให้รังสีรักษาก่อนการผ่าตัดก็อาจจะมีข้อเสียคืออาจจะทำให้การรักษาหลักซึ่งเป็นการผ่าตัดนั้นล่าช้าออกไป นอกจากนี้การให้รังสีก่อนผ่าตัดอาจจะทำให้การประเมินระยะของโรคทางพยาธิวิทยาผิดไป ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาเกินความจำเป็นและยังอาจมีผลต่อแผลผ่าตัดที่อาจจะหายช้าลง

ส่วนการให้รังสีรักษาหลังผ่าตัด (Postoperative radiation therapy) นั้นก็จะมีข้อดีคือทำให้ทราบระยะของโรคจากผลทางพยาธิวิทยาได้อย่างแน่นอนเพื่อเป็นการวางแผนการรักษาต่อเนื่อง ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาเกินกว่าความจำเป็นและไม่มีผลต่อการหายของแผล แต่การรักษาด้วยรังสีหลังผ่าตัดก็มีข้อเสียคือมะเร็งอาจจะมีการแพร่กระจายไประหว่างการผ่าตัด และการรักษาเสริมหลังผ่าตัดอาจจะล่าช้าออกไปถ้ามีผลแทรกซ้อนเกิดขึ้นจากการผ่าตัด รวมทั้งการผ่าตัดอาจจะทำให้มีเลือดมาหล่อเลี้ยงน้อยลงเป็นผลให้การรักษาด้วยรังสีไม่ได้ผลดี และการผ่าตัดอาจจะทำให้อวัยวะบางอย่างมาอยู่ในบริเวณที่จะฉายรังสีมากขึ้นเช่นลำไส้เล็กที่มาอยู่ในช่องเชิงกรานหลังการผ่าตัด ทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีเพิ่มขึ้น

การรักษาเนื้องอกสมอง (Brain tumor) ทั้ง benign และ malignant tumor นั้น รังสีรักษามักจะมีบทบาทเป็นการรักษาเสริมภายหลังการผ่าตัด โดยรังสีรักษาจะมีบทบาทใน Benign tumor ถ้าการผ่าตัดนั้นไม่สามารถเอาก้อนออกได้หมดหรือมีการเกิดกลับเป็นซ้ำ ส่วน Malignant brain tumor นั้นจะต้องให้การรักษาด้วยรังสีตามหลังทุกรายเพื่อเป็นการลดโอกาสการเกิดกลับเป็นใหม่ของโรค และเพิ่มระยะเวลาการมีชีวิตอยู่ของผู้ป่วย โดยปริมาณรังสีที่ให้สำหรับ benign tumor นั้นจะอยู่ในช่วงประมาณ 50-54

Gy, ใน 25-27 fractions ส่วน malignant brain tumor นั้นจะกำหนดปริมาณรังสีประมาณ 60-66 Gy ใน 30-33 fractions

การรักษามะเร็งศีรษะและลำคอนั้นการผ่าตัดจะมีบทบาทหลักทั้งในระยะแรกและระยะลุกลามเฉพาะที่ของโรค สำหรับโรคในระยะแรกนั้นรังสีรักษาจะมีบทบาทตามหลังการผ่าตัดถ้าการผ่าตัดนั้นไม่สามารถเอาก้อนออกได้หมด (residual disease, closed or positive margin) หรือมีปัจจัยทางพยาธิวิทยาที่เพิ่มโอกาสการกลับเป็นใหม่ของโรค เช่น การมี angiolymphatic invasion, perineural invasion, extracapsular extension ของต่อมน้ำเหลือง หรือในกรณีที่การผ่าตัดนั้นอาจจะทำให้เกิดการผิดรูป สูญเสียความสวยงามหรือเสียการทำงานของอวัยวะก็สามารถนำเอารังสีรักษามาเป็นการรักษาทดแทนได้ ส่วนในระยะที่โรคมีการลุกลามเฉพาะที่ การรักษามักจะต้องเป็นการรักษาร่วมของการผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด สำหรับปริมาณรังสีที่ให้สำหรับการรักษาหลังการผ่าตัดจะอยู่ในช่วงประมาณ 54-66 Gy, 1.8-2 Gy/ fraction และปริมาณรังสีที่ใช้สำหรับการรักษาด้วยรังสีเป็นหลักในกรณีที่รอยโรคมีขนาดใหญ่จนไม่สามารถผ่าตัดได้คือ 66-70 Gy, 1.8-2 Gy/fraction โดยมักจะเป็นการรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด

การรักษามะเร็งเต้านมในปัจจุบันมีแนวโน้มที่เป็นการผ่าตัดแบบสงวนเต้านม (Breast conservative surgery) เพื่อประโยชน์ด้านความสวยงามและคุณภาพชีวิตซึ่งผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมจะต้องได้รับการฉายรังสีที่เต้านมเพื่อให้ผลการรักษาเทียบเท่ากับการผ่าตัดเอาเต้านมออกทั้งข้าง (Modified radical mastectomy) อย่างไรก็ดีในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ (โดยทั่วไปมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ซม.) หรือมีการลุกลามไปที่ผิวหนังหรือผนังหน้าอกหรือมีการกระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงหรือการผ่าตัดนั้นยังอาจจะมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ เช่น closed or positive margin หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ทางพยาธิวิทยา เช่น angiolymphatic invasion, perineural invasion โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่อายุน้อยและยังมีประจำเดือน ผู้ป่วยเหล่านี้จะได้รับการพิจารณาให้ฉายรังสีที่บริเวณหน้าอกและต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงไม่ว่าจะได้รับการผ่าตัดแบบสงวนเต้านมหรือการผ่าตัดแบบตัดเต้านมออกทั้งข้าง โดยการฉายรังสีจะเป็นการฉายรังสีจากภายนอก (External beam radiation therapy) ในปริมาณแสงประมาณ

50 Gy, 1.8-2 Gy/fraction ที่บริเวณเต้านมหรือหน้าอก และบริเวณต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียงตามข้อบ่งชี้

การรักษามะเร็งหลอดอาหารนั้นขึ้นอยู่กับสภาพร่างกายของผู้ป่วย ระยะของโรคและตำแหน่งของรอยโรคเป็นหลัก ในกรณีที่ก้อนมีขนาดเล็กและอยู่ในตำแหน่งที่ผ่าตัดได้ง่าย ผู้ป่วยมักจะได้รับการผ่าตัดก่อนและพิจารณาฉายรังสีในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาออกได้หมด หรือมีการกระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง ส่วนในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้มักจะให้การรักษาด้วยรังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด โดยจะให้ปริมาณรังสี 50.4 Gy, 1.8-2 Gy/fraction

สำหรับมะเร็งกระเพาะอาหารนั้น ภายหลังจากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดจะพิจารณาให้การรักษาเสริมเป็นทั้งการให้ยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีในกรณีที่โรคมีการลุกลามเข้าไปในชั้นกล้ามเนื้อหรือมีการกระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลือง โดยจะให้ปริมาณรังสี 45 Gy, 1.8-2 Gy/fraction

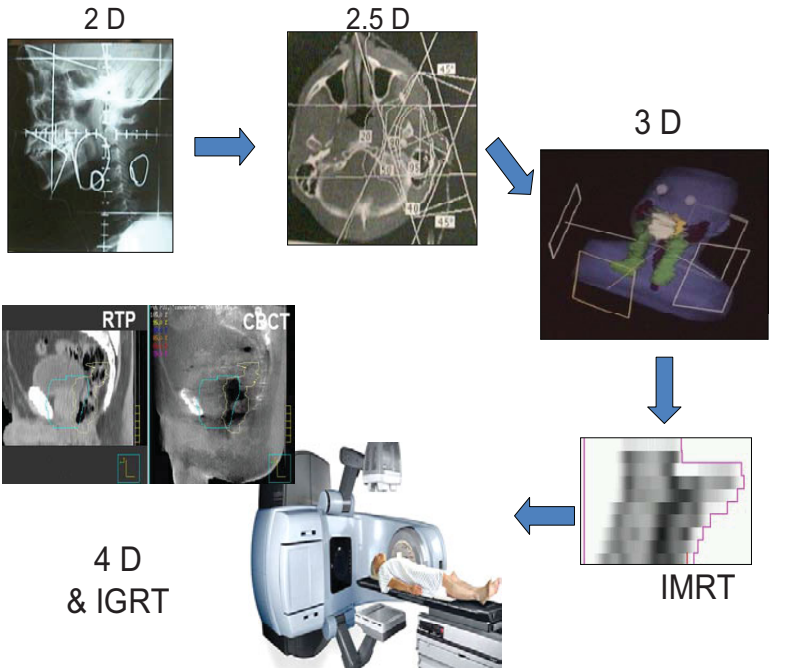
รังสีรักษาไม่มีบทบาทที่ชัดเจนในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ (Colon cancer) เนื่องจากการผ่าตัดมักจะเอารอยโรคออกไปได้หมด แต่รังสีรักษามีบทบาทที่สำคัญในการรักษามะเร็งลำไส้ตรง (Rectal cancer) โดยจะพิจารณาให้การรักษาเสริมหลังการผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีในกรณีที่มะเร็งมีการลุกลามออกไปนอกชั้นกล้ามเนื้อหรือมีการกระจายของโรคไปที่ต่อมน้ำเหลือง แต่บางครั้งการผ่าตัดอาจจะทำไม่ได้ถ้าก้อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ หรือการผ่าตัดนั้นอาจจะทำให้ผู้ป่วยเสียการทำงานของอวัยวะโดยไม่สามารถถ่ายออกทางรูทวารได้ตามปกติ ในกรณีที่ก้อนมะเร็งนั้นอยู่ต่ำและการผ่าตัดไม่สามารถเก็บรักษาหูรูด (Sphincter) เอาไว้ได้ จึงได้มีการนำเอาการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดมาให้ก่อนการผ่าตัดเพื่อหวังผลจะลดขนาดก้อนลงทำให้สามารถผ่าตัดได้หรือมีโอกาสที่จะเก็บรักษาอวัยวะเอาไว้ได้โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบการให้รังสีรักษาและยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดกับการผ่าตัดก่อนให้รังสีรักษาและยาเคมีบำบัด (Preop vs Postop treatment) พบว่า การฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดนั้นให้ผลการรักษาในด้านการควบคุมโรคเฉพาะที่ดีกว่า เก็บรักษาอวัยวะได้ดีกว่าและลดผลข้างเคียงที่เกิดกับลำไส้เล็กได้ดีกว่า

ปัจจุบันการรักษาด้วยรังสีมีบทบาทที่ชัดเจนในการรักษาโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

โดยรังสีที่ให้อาจจะเป็นการฉายรังสีจากภายนอกด้วยเครื่องฉายรังสีสามมิติแปรความเข้ม (IMRT: Intensity modulated radiation therapy) ที่ทำให้สามารถให้ปริมาณรังสีได้สูงไปที่ต่อมลูกหมากและลดผลข้างเคียงไปยังกระเพาะปัสสาวะหรือลำไส้ตรง โดยปริมาณแสงที่กำหนดคือประมาณ 75-80 Gy, 1.8-2 Gy/fraction นอกจากนี้ยังมีทางเลือกในการรักษาด้วยการให้รังสีระยะใกล้ (Brachytherapy) ทั้งแบบถาวร (Permanent seed เช่น แร่ไอโอดีน 125 หรือแร่พัลเลเดียม 103) หรือแบบชั่วคราวด้วยแร่อิริเดียม 192 เพื่อหวังจะให้ปริมาณรังสีที่สูงกับต่อมลูกหมากได้โดยตรง ในผู้ป่วยที่มีโรคอยู่ในระยะต้น

ผลข้างเคียงที่เกิดจากรังสีรักษานั้นจะขึ้นอยู่กับปริมาณรังสีที่ได้รับ วิธีการฉายรังสี และผลข้างเคียงนั้นจะเป็นผลข้างเคียงเฉพาะที่ที่เกิดในตำแหน่งที่มีการฉายรังสีเท่านั้น โดยสามารถแบ่งได้เป็น 3 ระยะตามที่กล่าวมาแล้วข้างต้นคือผลข้างเคียงระยะเฉียบพลัน (acute side effect) ที่เกิดขึ้นหลังจากที่เริ่มฉายรังสีไปถึงประมาณ 3 เดือน เช่นอาการ mucositis ที่เกิดในเยื่อบุช่องปาก ผลข้างเคียงต่อผิวหนัง (dry or moist desquamation) ปอดอักเสบ (radiation pneumonitis) ซึ่งผลข้างเคียงในระยะเฉียบพลันนี้ขึ้นอยู่กับปริมาณแสงที่ได้รับและส่วนใหญ่จะสามารถหายไปได้ภายหลังจากครบการรักษาและการรักษามักจะเป็นการรักษาประคับประคองตามอาการ แต่ผลข้างเคียงนี้อาจเกิดต่อเนื่องไปได้ในระยะเวลา 3-6 เดือน (subacute side effect) ส่วนผลข้างเคียงระยะยาว (late side effect) อาจจะเกิดขึ้นหลังจากที่เริ่มฉายรังสีไปแล้วประมาณ 6 เดือน และมักจะเกิดกับเนื้อเยื่อที่ไม่สามารถแบ่งตัวได้ใหม่ เช่น สมอง ไขสันหลัง กระดูกโดยผลข้างเคียงนี้จะสามารถป้องกันได้โดยการกำหนดปริมาณแสงต่อครั้งและปริมาณแสงโดยรวมที่เหมาะสมไปยังอวัยวะนั้นๆ

ปัจจุบันการรักษาด้วยรังสีมีความพัฒนาไปอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง ได้มีการพัฒนาการให้รังสีด้วยวิธีต่างๆ เพื่อหวังผลที่จะเพิ่มปริมาณรังสีไปที่ก้อนมะเร็งและลดผลข้างเคียงไปสู่เนื้อเยื่อปกติใกล้เคียง เครื่องมือที่มีการนำมาใช้มากขึ้นในปัจจุบันคือการฉายรังสีสามมิติแปรความเข้ม (Intensity modulated radiation therapy: IMRT) ที่อาศัยหลักการของการเข้าลำรังสีจากหลายทิศทาง เพื่อทำให้รังสีเป็นไปตามรูปร่างของก้อนมะเร็งที่จะทำการรักษาและหลบเลี่ยงอวัยวะสำคัญใกล้เคียงและยังได้มีการพัฒนาไปมากขึ้นโดยใช้ภาพทางรังสีมาช่วยกำหนดขอบเขตของการรักษา และลดปริมาณรังสีไปยัง



รูปที่ 2 การพัฒนาของการฉายรังสีจากสองมิติ (2 D) มาเป็นการฉายรังสีสามมิติ (3 D Conformal radiation therapy), รังสีสามมิติแปรความเข้ม (IMRT), รังสีสามมิติแปรความเข้มแบบที่ใช้ภาพทางรังสีมากำหนดขอบเขต (IGRT)

อวัยวะใกล้เคียงได้ดีขึ้นคือการใช้การวางแผนแบบ IGRT (Image guided radiation therapy) (รูปที่ 2)

สรุป

ปัจจุบันศัลยแพทย์จำเป็นจะต้องมีความรู้ความเข้าใจศาสตร์อื่นนอกเหนือจากการผ่าตัดด้วย เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนมากจำเป็นจะต้องได้รับการดูแลแบบสหวิทยาการ ความรู้พื้นฐานทางรังสีรักษา จะนำไปสู่การประยุกต์ใช้ทางคลินิกที่มีประสิทธิภาพ และเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Khan FM. The physics of radiation therapy. 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2003.
2. Hall EJ, Amato GJ. Radiobiology for the radiologist. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
3. Cox JD, Ang KK. Radiation oncology rationale, technique, results. 8th ed. Missouri: Mosby; 2003.
4. Perez CA, Brady LW, Malpenin EC, et al. Principle and practice of Radiation Oncology. 5th ed. Lippincott-Raven Publisher; 2008.

Clinical Diagnosis and Confirmatory Testing of Brain Death in Adults

ปิยนุช พูตระกูล

ภาวะสมองตาย (Brain Death) หมายถึง การที่แกนสมองหรือก้านสมอง (brainstem) ถูกทำลายหรือไม่ทำงานโดยสิ้นเชิงและตลอดไป[1] โครงการวินิจฉัยสภาวะสมองตาย (brain death) ควรกระทำโดยยึดตามหลักเกณฑ์แน่นอนที่ตั้งขึ้นไว้แล้ว กล่าวคือ ต้องไม่มีปัจจัยลวง (confounders) ที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะหมดสติขั้นรุนแรง (coma) ตรวจหาให้แน่ชัดว่าสมองไม่สามารถกลับมาทำงานได้อย่างสิ้นเชิง (irreversibility) และทดสอบ brainstem reflexes ทุกๆ ระดับของก้านสมอง (all levels of brainstem) โดยการวินิจฉัยภาวะสมองตาย (brain death) นั้นไม่ได้มีประโยชน์แต่เฉพาะการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplantation) เพียงอย่างเดียวแต่ยังมีประโยชน์ในเรื่องของการดูแลรักษาต่อเนื่องหรือในด้านกฎหมายทางการแพทย์ด้วย (medicolegal)

Spinal Activity in Brain Death[2]

การเคลื่อนไหวตามส่วนต่างๆ ของร่างกายในภาวะสมองตาย (brain death) นั้นพบได้ แต่เป็นเพียงการเคลื่อนไหวที่เป็นผลจาก spinal reflex เท่านั้น เช่น มีการเคลื่อนไหวส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย (body movement) ขณะการลงแผลผ่าตัดที่หน้าท้อง (abdominal incision) เพื่อผ่าตัดนำอวัยวะออก (organ retrieval) หรือระหว่างที่มีการเคลื่อนย้ายผู้ป่วย แต่การเคลื่อนไหว (movement) นั้น ต้องไม่ใช่ลักษณะของ decorticate หรือ decerebrate rigidity และที่สำคัญที่สุดการเคลื่อนไหวดังกล่าวจะต้องเกิดขึ้นภายหลังจากที่ให้การวินิจฉัยภาวะสมองตาย (brain death) ไปแล้ว ซึ่งสามารถ

ยืนยันการวินิจฉัยได้จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram) จะพบลักษณะ isoelectric หรือการตรวจทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองไม่พบการไหลเวียนโลหิตในเนื้อสมอง (intracranial flow)

การเคลื่อนไหวของร่างกาย (body movement) ที่เป็น spinal reflex ที่น่าสนใจมากก็คือ การที่ลำตัวของผู้ป่วยพยายามจะลุกขึ้นมาในท่านั่งประมาณ 40-60 องศา แต่ไม่ใช่ลุกขึ้นมานั่งเต็มที่ (full sitting position) โดยทั่วไป การเคลื่อนไหวต่างๆ เหล่านี้มักเกิดขึ้นเพียงครั้งเดียว แต่ถ้าเกิดขึ้นซ้ำๆ การใช้ paralytic agents จะช่วยให้หยุดการเคลื่อนไหวนี้ได้ในขณะการผ่าตัดนำอวัยวะออก (organ retrieval)

การเคลื่อนไหวทางเส้นประสาทไขสันหลัง (Spinal Movements) และ Reflexes ในภาวะสมองตาย (Brain Death)

ในระดับ cervical spine

- Neck Flexion
- Neck - abdominal muscle contraction
- Neck - hip flexion
- Neck - arm flexion
- Neck - shoulder protusion
- Head turning to side

ในระดับ Upper extremity

- Flexion - withdrawal reflex
- Unilateral extension - pronation
- Isolated finger jerks; finger pinch - finger flexion
- Flexion elevation of arm; joining of hands possible

ในระดับลำตัว

- Flexion of trunk, causing partial sitting movements
- Abdominal reflexes

การเคลื่อนไหวในระดับ lower extremity

- Plantar flexion of toes after percussion
- Triple flexion, Babinski sign

การส่งตรวจเพื่อยืนยัน (Confirmatory Tests) ภาวะสมองตาย (Brain Death)

การส่งตรวจเพื่อยืนยันภาวะสมองตายนั้น จะใช้เมื่อพบกรณีดังต่อไปนี้

1. เด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี
2. ในกรณีที่การตรวจทางคลินิก (Clinical testing) ยังไม่สามารถประเมินได้แน่นอน (unreliable evaluate)

โดยการส่งตรวจเพื่อยืนยัน (Confirmatory tests) ในภาวะสมองตาย (brain death) นั้น มีดังนี้

- CT Brain with contrast - no intracranial flow
- Electroencephalography - no electrical activity (EEG)
- Transcranial Doppler ultrasonography - no intracranial signal
- Radionuclide scan brain - absent uptake

ประกาศแพทยสภา

เรื่อง เกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย

อนุสนธิจากการประชุมโต๊ะกลม เรื่องการตายทางการแพทย์และการตายทางกฎหมาย เมื่อวันที่ 16 พฤษภาคม 2531 ณ ห้องประชุมสารนิเทศ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แพทย์และนักกฎหมายจากสถาบันต่างๆ ที่เข้าร่วมประชุมได้เห็นพ้องต้องกันดังมีสาระสำคัญต่อไปนี้

(1) การชี้ขาดการตายเป็นปัญหาข้อเท็จจริงทางการแพทย์

(2) บุคคลผู้ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าสมองตาย ถือว่าบุคคลนั้นถึงแก่ความตาย

(3) สมองตาย หมายถึง การที่แกนสมองถูกทำลายจนสิ้นสุดการทำงานโดยสิ้นเชิงตลอดไป

(4) แพทย์เป็นผู้มีหน้าที่พิจารณาวินิจฉัยและตัดสินการตายของสมองตามเกณฑ์ทางวิชาชีพ

(5) แพทยสภาควรมีหน้าที่ในการกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีดำเนินการในการวินิจฉัยสมองตายเพื่อความเจริญก้าวหน้าทางวิชาชีพและเพื่อประโยชน์ของประชาชน

และคณะกรรมการแพทยสภาได้เล็งเห็นว่า การวินิจฉัยคนตายโดยอาศัยเกณฑ์สมองตายนั้นมีความจำเป็นที่ต้องนำไปใช้ โดยเฉพาะกับการผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะสำคัญของมนุษย์ และอาจนำไปใช้ในกรณีอื่นๆ ในอนาคตและเพื่อให้เป็นไปตามมาตรฐานของการประกอบวิชาชีพเวชกรรมดังที่บัญญัติไว้ในข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม พ.ศ. 2526 แพทยสภาจึงกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยสมองตายและวิธีการปฏิบัติตามมติคณะกรรมการแพทยสภา ครั้งที่ 2/2532 วันที่ 3 กุมภาพันธ์ 2532 ดังนี้

ก. การวินิจฉัยสมองตายจะทำได้ในสภาวะและเงื่อนไข ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยต้องไม่รู้สึกตัว (deeply comatose) โดยจะต้องแน่ใจว่าเหตุของการไม่รู้สึกตัวนี้ไม่ได้เกิดจาก

1.1 พิษยา (Drug intoxication) เช่น ยาเสพติด ยานอนหลับ หรือยากล่อมประสาท เป็นต้น

1.2 สภาวะอุณหภูมิในร่างกายต่ำ (Primary hypothermia)

1.3 สภาวะผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและเมตาโบลิก (Metabolie and endocrine disturbances)

1.4 สภาวะ Shock

2. ผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวนั้นอยู่ในเครื่องช่วยหายใจ (Comatose patient on ventilator) เนื่องจากไม่หายใจ โดยจะต้องแน่ใจว่าเหตุของการไม่หายใจ ไม่ได้เกิดจากยาคลายกล้ามเนื้อ (Muscle relaxants) หรือยาอื่นๆ

3. จะต้องมีข้อวินิจฉัยถึงสาเหตุของการไม่รู้สึกตัวและไม่หายใจในผู้ป่วยนั้นโดยที่ให้รู้แน่ชัด โดยปราศจากข้อสงสัยเลยว่า สภาวะของผู้ป่วยนี้เกิดขึ้นจากการที่สมองเสียหายโดยไม่มีหนทางเยียวยาได้อีกแล้ว (irremediable and irreversible structural brain damage)

4. ถ้าผู้ป่วยอยู่ในสภาวะครบตามเงื่อนไขที่กำหนดแล้ว จะต้องทำการตรวจสอบเพื่อยืนยันสมองตาย คือ

4.1 ต้องไม่มีการเคลื่อนไหวใดๆ ได้เอง (No spontaneous movement) ไม่มีอาการชัก (No epileptic jerking) ไม่มี decorticate หรือ decerebrate rigidity

4.2 ต้องไม่มีรีเฟลกซ์ของสแกนสมอง (absence of brainstem reflexes) ทั้ง 6 ประการต่อไปนี้ คือ

(1) dilated and fixed pupils

(2) absence of corneal reflex

(3) no motor response within the cranial nerve distribution

(4) absence of oculocephalic reflex (Doll's head phenomenon)

(5) absence of vestibular response to caloric stimulation

(6) absence of gag and cough reflex

4.3 ไม่สามารถหายใจได้เอง (No spontaneous repiration) ซึ่งทดสอบได้โดยการหยุดเครื่องช่วยหายใจ (ให้ออกซิเจนทางสายยางเข้าในหลอดลม) เป็นเวลาอย่างน้อย 10 นาที และคอยดูว่ามีการหายใจหรือไม่ ขณะที่ทดสอบจะต้องมีค่าความดันของคาร์บอนไดออกไซด์ในกระแสเลือด ($PaCo_2$) ไม่ต่ำกว่า 60 mmHg

4.4 สภาวะการตรวจพบในข้อ 4.1, 4.2 และ 4.3 นี้ จะต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ซึ่งจะถือได้ว่าสมองตาย

ข. วิธีการปฏิบัติในการวินิจฉัยสมองตาย

1. การวินิจฉัยสมองตายต้องกระทำโดยองค์คณะของแพทย์ไม่น้อยกว่า 3 คน โดยคนหนึ่งเป็นแพทย์เจ้าของผู้ป่วย และอี ก 1 ใน 2 คนที่เหลือควรเป็นแพทย์สาขาประสาทวิทยา หรือแพทย์สาขาประสาทศัลยศาสตร์ (ถ้ามี)

2. องค์คณะของแพทย์ผู้วินิจฉัยสมองตายต้องไม่ประกอบด้วยแพทย์ผู้กระทำการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะรายนั้น

3. ผู้อำนวยการโรงพยาบาล หรือผู้ได้รับมอบหมายเป็นลายลักษณ์อักษรจะต้องร่วมเป็นผู้รับรองการวินิจฉัยสมองตายและเป็นผู้ลงนามรับรองการตาย

จึงประกาศให้ทราบโดยทั่วกัน

ประกาศ ณ วันที่ 30 มิถุนายน 2532

(นายแพทย์สมศักดิ์ วรคามิน)

นายกแพทยสภา

คำอธิบายประกอบการบันทึกการตรวจวินิจฉัยสมองตาย

1. ให้ลงรายการของบันทึกให้ครบถ้วน จึงจะถือว่าบันทึกนี้สมบูรณ์ถูกต้อง

2. แพทย์ผู้ทำการตรวจภาวะสมองตาย ลำดับ 2, 3 ควรเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางประสาทวิทยา หรือประสาทศัลยศาสตร์

3. การตรวจครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 ควรมีระยะห่างไม่น้อยกว่า 6 ชั่วโมง

4. การทดสอบค่าความดันในกระแสเลือด (pCo_2) ให้ทดสอบภายหลังจากผู้ป่วยไม่มีการหายใจ เมื่อเอาเครื่องช่วยหายใจ (mechanical Vestilator) ออกโดยยังคงให้ออกซิเจนทางสายยางเข้าในหลอดลมนานเป็นอย่างน้อย 10 นาที และขณะที่ทดสอบควรมีค่าความดันในกระแสเลือด (pCo_2) ไม่ต่ำกว่า 60 มม.ปรอท.

5. ให้ระบุระดับ pCo_2 (ถ้าสามารถวัดได้) ไว้ด้วย

6. องค์คณะของแพทย์ผู้วินิจฉัยสมองตายประกอบด้วย

6.1 แพทย์ไม่น้อยกว่า 3 คน โดยแพทย์คนหนึ่งเป็นแพทย์เจ้าของผู้ป่วย และอีก 1 ใน 2 ที่เหลือควรเป็นแพทย์สาขาประสาทวิทยา หรือแพทย์สาขาประสาทศัลยศาสตร์ (ถ้ามี) ตามบันทึกการตรวจในข้อ 2

6.2 ต้องไม่ประกอบด้วยแพทย์ผู้กระทำการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะรายนั้น

6.3 ผู้อำนวยการโรงพยาบาล หรือผู้ได้รับมอบหมายเป็นลายลักษณ์อักษรจะต้องร่วมเป็นผู้รับรองการวินิจฉัยสมองตาย และเป็นผู้ลงนามรับรองการตายด้วย

ประกาศแพทยสภา

เรื่อง เกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2539

ตามที่แพทยสภาได้ออกประกาศแพทยสภา เรื่อง เกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย เมื่อวันที่ 30 มิถุนายน 2532 แล้วนั้น เพื่อให้เกณฑ์ดังกล่าวสอดคล้องกับมาตรฐานสากลยิ่งขึ้น และการวินิจฉัยมีแบบให้ปฏิบัติโดยชัดเจน คณะกรรมการแพทยสภาจึงได้ออกประกาศแพทยสภาเรื่อง เกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย (ฉบับที่ 2) ไว้ดังนี้

1. ยกเลิกข้อความในข้อ ก. 4.3 และ 4.4 ของประกาศแพทยสภา เรื่อง เกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย และให้ใช้ข้อความต่อไปนี้แทน

4.3 ไม่สามารถหายใจได้เอง (No spontaneous respiration) ซึ่งทดสอบได้โดยการหยุดเครื่องช่วยหายใจ (ให้ออกซิเจนทางสายยางเข้าในหลอดลม) เป็นเวลาอย่างน้อย 10 นาที และคอยดูว่ามีการหายใจหรือไม่

ขณะที่ทดสอบควรมีค่าความดันของคาร์บอนไดออกไซด์ในกระแสเลือด (pCo_2) ไม่ต่ำกว่า 60 มม.ปรอท (ถ้าสามารถวัดได้)

4.4 สภาวะการตรวจพบในข้อ 4.1, 4.2 หรือ 4.3 นี้ จะต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเวลาอย่างน้อย 6 ชั่วโมง จึงจะถือได้ว่าสมองตาย

2. ให้เพิ่มข้อความใหม่ต่อจากข้อ ข. เป็นข้อ ค. ดังนี้

ค. ให้ใช้บันทึกการตรวจวินิจฉัยสมองตายท้ายประกาศนี้ควบคู่ไปกับประกาศแพทยสภา เรื่อง เกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย

จึงประกาศให้ทราบทั่วกัน

ประกาศ ณ วันที่ 31 มีนาคม 2539

เรือโท

(วิทูร แสงสิงแก้ว)

นายกแพทยสภา

บันทึกการตรวจวินิจฉัยสมองตาย

ชื่อ ..... นามสกุล ..... อายุ ..... ปี ..... เดือน

โรงพยาบาล ..... Hospital number ..... Admission number .....

แพทย์เจ้าของไข้ ..... ward .....

แพทย์ผู้ทำการตรวจภาวะสมองตาย

1. แพทย์ผู้รักษาผู้ป่วย.....

2.....

3.....

ลำดับ 2 และ 3 ควรเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางประสาทวิทยาหรือประสาทศัลยศาสตร์ (ถ้ามี)

วัน/เดือน/ปี ที่ประเมิน

ครั้งที่ 1 วันที่..... เดือน..... พ.ศ..... เวลา..... น.

ครั้งที่ 2 วันที่..... เดือน..... พ.ศ..... เวลา..... น.

โปรดใช้เครื่องหมาย ✓ ในขั้นตอนที่ตรวจวินิจฉัยแล้ว ให้ครบถ้วนสมบูรณ์

1. สภาวะก่อนการวินิจฉัยสมองตาย

1.1 โรค หรือภาวะที่ทำให้สมองตาย

1.2 ผู้ป่วยไม่รู้สึกตัว (deeply comatose) และอยู่ในเครื่องช่วยหายใจ [ ] ใช่ [ ] ไม่ใช่

1.3 ภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยไม่รู้สึกตัวและไม่หายใจเกิดจากสิ่งต่อไปนี้

	ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
	ใช่	ไม่ใช่	ใช่	ไม่ใช่
1.3.1 พิษยา (Drug intoxication)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

ยาเสพติด ยานอนหลับ หรือ ยากล่อมประสาท เป็นต้น				
1.3.2 สภาวะอุณหภูมิในร่างกายต่ำ (Primary hypothermia)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
1.3.3 สภาวะผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและเมตาโบลิก (Metabolic and Endocrine disturbance)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
1.3.4 สภาวะ Shock	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
1.3.5 ยาคลายกล้ามเนื้อ	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
1.3.6 สาเหตุอื่นๆ ที่มีทางเยียวยาได้อีก	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

2. การตรวจเพื่อยืนยันภาวะสมองตาย (Tests For Brain Stem Death)

	ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
	ใช่	ไม่ใช่	ใช่	ไม่ใช่
2.1 การเคลื่อนไหวดังต่อไปนี้				
2.1.1 การเคลื่อนไหวได้เอง	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.1.2 อาการชัก	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.1.3 decorticate หรือ decerebrate rigidity	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.2 reflex ของแกนสมองทั้ง 6 ประกาน ดังนี้				
2.2.1 dilated and fixed pupils	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.2.2 corneal reflex	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.2.3 motor response within the cranial nerve distribution	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.2.4 oculocephlic reflex (Doll's head phenomena)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

2.2.5 vestibular response to caloric stimulation	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.2.6 gag and cough reflex	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

2.3 Respiration

การหายใจเมื่อเอาเครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilator) ออกโดยยังคงให้ออกซิเจนทางสายยางเข้าในหลอดลมนานเป็นเวลาอย่างน้อย 10 นาที และขณะที่ทดสอบ มีค่าความดันในกระแสเลือด (pCo_2) ไม่ต่ำกว่า 60 มม.ปรอท

[ระดับ pCo_2 (ถ้าสามารถวัดได้) ..... มม.ปรอท]

ข้าพเจ้าได้ตรวจผู้ป่วยตามรายการและวัน เวลาดังกล่าวแล้ว มีความเห็นว่าได้เกิดภาวะสมองตาย (brain stem death) ในผู้ป่วยรายนี้

แพทย์ผู้ตรวจ

(1) ลงนาม.....
(นายแพทย์.....)
ตำแหน่ง.....

(2) ลงนาม.....
(นายแพทย์.....)
ตำแหน่ง.....

(3) ลงนาม.....
(นายแพทย์.....)
ตำแหน่ง.....

ผู้รับรองการวินิจฉัยสมองตาย และรับรองการตาย

ลงนาม .....
(.....)
ผู้อำนวยการโรงพยาบาล

ใบยินยอมของญาติผู้บริจาคอวัยวะ

วันที่..... เดือน..... พ.ศ.....

เวลา.....

เขียนที่.....

ข้าพเจ้า (ผู้อนุญาต) ชื่อ ..... มีความสัมพันธ์เป็น ..... ของผู้เสียชีวิตชื่อ ..... มีความประสงค์ที่จะบริจาคอวัยวะต่างๆ ของผู้เสียชีวิต ดังต่อไปนี้ โดยไม่รับค่าตอบแทน

☐ หัวใจ ☐ ตับ ☐ ไต ☐ ปอด

☐ อวัยวะทุกส่วนของร่างกายที่ใช้เป็นประโยชน์ได้

เพื่อให้แพทย์นำไปใช้รักษาช่วยชีวิตผู้ป่วยอื่นต่อไป

ลงชื่อ ..... ผู้อนุญาต

(.....)

ลงชื่อ ..... พยาน

(.....)

ลงชื่อ ..... พยาน

(.....)

Medical Management of the Brain - Dead Organ Donor

ภาวะสมองตาย (brain death) มีผลกระทบต่ออวัยวะทุกๆ ระบบในร่างกาย ภาวะแทรกซ้อนจากสมองตาย (brain death) มีดังนี้[3-9]

1. ความดันโลหิตต่ำ (hypotension)
2. ภาวะเบาจืด (diabetes insipidus)
3. อุณหภูมิร่างกายต่ำลง (hypothermia)
4. เสียสมดุลของภาวะกรด - ด่าง (electrolyte imbalance)
5. ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy)
6. โลหิตจาง (anemia)
7. ขาดออกซิเจน (hypoxia)
8. หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia)
9. หัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest)

จุดประสงค์ของการดูแลรักษาผู้บริจาคอวัยวะในภาวะสมองตาย (brain death) ก็เพื่อประคับประคองให้มีภาวะปกติทางสรีรวิทยา (normal physiology) และให้อวัยวะได้รับการไหลเวียนโลหิตอย่างมากที่สุด (optimal organ perfusion) ให้ cell ได้รับออกซิเจนมากที่สุด (optimal cellular oxegenation) หลีกเลี่ยงการทำให้เกิดภาวะขาดเลือด (ischemic injury) ให้น้อยที่สุด ทั้งๆ ที่ได้ให้การดูแลรักษาอย่างเต็มที่ พบว่าสามารถเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นได้ถึง 80% ภายใน 48-72 ชั่วโมง หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยสมองตาย (brain death)[10-12]

1. Optimizing Oxygenation

การเกิดภาวะปอดบวมน้ำ (Pulmonary edema) และภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำลง (hypoxemia) เป็นผลสืบเนื่องมาจาก การตอบสนองจากส่วนกลาง (central response) หัวใจ (cardiac) สาเหตุภายในปอดเอง (intrinsic pulmonary causes)[13-15]

จุดมุ่งหมายในการดูแลเพื่อประคับประคองให้ความดันออกซิเจนในเลือด (PaO_2) ความเข้มข้นของออกซิเจน (FoO_2) ในขนาดที่ต่ำที่สุด และความเป็นกรดของเลือด (pH) ที่ประมาณ 7.35 - 7.45 ความดันคาบอนไดออกไซด์ในเลือด ($PaCO_2$) 35-45

mmHg[13-15] ควรส่งตรวจทางเอกซเรย์ปอดด้วยเพื่อหาความผิดปกติอย่างอื่นที่เกิดร่วมกันได้ เช่น ปอดแตก (pneumothorax) ปอดแฟบ (atelectasis) ปอดบวมน้ำ (pulmonary edema)

2. Maintaining Hemodynamic Stability

ในภาวะสมองตาย (brain death) มีการหลั่งสาร catecholamine อย่างมาก (massive) มีผลทำให้มีการลดลงของความต้านทานของผนังหลอดเลือดในร่างกาย (systemic vascular resistance) และภาวะขาดน้ำในกระแสเลือด (hypovolemia) ซึ่งในที่สุดส่งผลให้ความดันโลหิตต่ำลง (hypotension)

ปัจจัยที่ผลส่งเสริมให้ hemodynamic instability มากยิ่งขึ้น คือ ภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำลง (hypothermia), เสียความสมดุลของกรด - ด่าง (electrolytes imbalance) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจไม่ทำงาน (myocardial dysfunction) และการทำงานของต่อมไร้ท่อที่ผิดปกติ (endocrine abnormalities) การดูแลรักษาเริ่มแรก (initial therapy) ควรเป็นการให้สารน้ำเพื่อเป็นการฟื้นฟูสภาพ (restoration) ของปริมาณน้ำในกระแสเลือด (intravascular volume) และถ้าจำเป็นต้องใช้ยาเพิ่มความดันเลือด (vasoactive drugs) ควรจะใช้เพียงชั่วคราว

3. Maintaining Normothermia

ภาวะอุณหภูมิร่างการต่ำลงพบได้ทั่วไป ซึ่งเป็นผลจากการสูญเสียหน้าที่ของระบบควบคุมอุณหภูมิ (thermoregulatory) ในร่างกาย การอยู่ในสภาพแวดล้อมที่เย็น การให้สารน้ำหรือเลือดที่มีความเย็นเป็นปริมาณมาก ผลที่ตามมาจากภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำลง (hypothermia) คือ หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac anhythmias) การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจถูกกด (myocardial depression) ความดันเลือดต่ำลง (hypotension) ภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) ปัสสาวะออกมาก (diuresis) น้ำตาลในเลือดลง (hyperghycemia) และระบบการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy)[14] การดูแลรักษาควรให้อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 36°C

Management of Diabetes Insipidus

ภาวะเบาจืด (diabetes insipidus) พบได้บ่อยในภาวะสมองตาย (brain death)

ซึ่งจะมีผลทำให้ปัสสาวะออกมากจนเกิดภาวะระดับโซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia) และระดับโซเดียมในน้ำปัสสาวะต่ำ (low urinary sodium) การรักษาสามารถทำได้โดยการให้สารน้ำในรูปของ crystalloid หรือ hypotonic crystalloid ในปริมาณ maintainance fluid + 1 cc/kg/h (2) แก้ไขภาวะสมดุลของกรดด่าง (3) ให้สารที่มีฤทธิ์ต่อต้านการขับปัสสาวะ (antidiuretic agents) เมื่อปัสสาวะมีปริมาณมากกว่า 200 cc/h หรือมากกว่า 3 cc/kg/h[16-18] (4) ตรวจวัดระดับความสมดุลของกรด - ด่าง (electrolyte) และความเข้มข้นในกระแสเลือด (osmolality) ทุก 2-4 ชั่วโมง (5) ให้ aqueous vasopressin (AVP) ในอัตรา 3 units/h หรืออาจจะให้ desmopressin acetate (DDAVP) ในอัตราเริ่มแรกเป็น bolus dose คือ 0.3 ไมโครกรัม ตามด้วยปริมาณ 10-40 ไมโครกรัม ใน 24 ชั่วโมง โดยแบ่งให้ทุก 6-8 ชั่วโมง ซึ่งจะมีประสิทธิภาพในการเพิ่มการดูด (reabsorption) น้ำและโซเดียมกลับจากบริเวณท่อไตส่วนปลาย (distal tubules) และควบคุมให้มีปริมาณปัสสาวะ 2-3 cc/kg/h ควรจะมีการหยุดให้ AVP อย่างน้อย 1 ชั่วโมง ก่อนที่จะมีการผ่าตัดน้ำอวัยวะออก เพราะว่าขนาดของยา (dose dependent effect) จะทำให้เกิดการหดเกร็งของหลอดเลือดทั่วร่างกาย (generalized systemic vasoconstriction) ดังนั้นการใช้ desmopressin จึงเป็นสารที่มีความนิยมมากกว่าเนื่องจากมีประสิทธิภาพในการเพิ่มฤทธิ์ของ antidiuretic โดยที่ไม่มีฤทธิ์ของการเพิ่มความดันเลือด (vasopressor) และ half - life ยาวกว่าเมื่อเทียบกับ AVP[16-18]

Maintaining Glucose Homesotasis and Electrolyte Balance

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) เป็นผลได้จากการให้สารน้ำที่มีส่วนผสมของน้ำตาล (glucose - containing solutions) เป็นปริมาณมาก ภาวะที่มีการต้านอินซูลิน (peripheral insulin resistance) ซึ่งเป็นผลที่เกิดจากการตอบสนองของฮอร์โมน (hormonal stress response) การให้สารเสตรียรอยด์ (steroid) การให้สารเพิ่มความดันเลือด (inotropic infusion) ผลที่ตามมาจากการที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง คือ ปัสสาวะออกมาก (osmotic diuresis) เพิ่มความเข้มข้นของเลือด (plasma osmolality) ภาวะเลือดมีกรด (ketosis) และอาจทำให้ตับอ่อนที่นำไปใช้ในการปลูกถ่ายนั้นไม่ทำงาน (pancreatic graft dysfunction)[19-21] นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะขาดความสมดุลของกรด - ด่าง ได้ในภาวะ

สมองตาย (brain death) เช่น โซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia) โปตัสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) แมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) ซึ่งมักจะเกิดได้หลังจากที่มีการให้สารน้ำเป็นปริมาณมากๆ (aggressive fluid resuscitation) การแก้ไขภาวะโซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia) มีความจำเป็นเพราะถ้าปริมาณโซเดียมในเลือดมากกว่า 155 meq/dL จะมีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะทำให้ตับที่นำไปปลูกถ่ายไม่ทำงาน (Liver graft dysfunction)[19] ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) สามารถเป็นตัวกระตุ้นให้เกิด (precipitating) ภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) แคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) และหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias) ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemia) จะทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) มีการสลายตัวของเม็ดเลือด (hemolysis) เกล็ดเลือดไม่ทำงาน (platelet dysfunction) และภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis)

สรุป

การวินิจฉัยภาวะสมองตายเป็นสิ่งสำคัญและจำเป็นที่ศัลยแพทย์จะต้องให้ความใส่ใจ ถึงว่าเป็นส่วนหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วย ร่วมกับการยึดหลักปฏิบัติตามกฎหมายทางการแพทย์อย่างเคร่งครัด

เอกสารอ้างอิง

1. Brain death : a clinical guide edited by Eelco F.M. Wijdicks, 200, p. 1-207.
2. Decerebrate - like posturing with mechanical ventilation in brain death. Neurology 2000; 54:224-7.
3. Scheinkestel CD, Tuxen DV, Cooper DJ, et al. Medical management of the (potential) organ donor. Anaesth Intensive Care 1995; 23:51-9.
4. Nygaard CE, Townsend RN, Diamond DL. Organ donor management and organ outcome: a 6 - year review from a level I trauma center. J Trauma 1990; 30:728-32.
5. Kagiewska B, Pacholczyk M, Szostek M, et al. Hemodynamic and metabolic disturbances observed in brain - dead organ donors. Transplant Proc 1996; 28:165-6.
6. Novitzky D. Detrimental effects of brain death on the potential organ donor. Transplant Proc 1997; 29:3770-2.

7. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, et al. Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation. Transplantation 1999; 67:343-8.
8. Power BM, Van Heerden PV. The physiological changes associated with brain death - current concepts and implications for treatment of the brain dead organ donor. Anaesth Intensive Care 1995; 23: 26-36.
9. Soifer BE, Gelb AW. The multiple organ donor : identification and management. Ann Intern Med 1989; 110:814-23.
10. Boyd GL, Phillips MG, Henry ML. Cadaver donor management. In: Phillips MG, ed Organ procurement, preservation, and distribution in transplantation, 2nd ed. Richmond, VA: United Network of Organ Sharing; 1996. p. 81-93.
11. Holmquist M, Chabalewski F, Blount T, et al. A critical pathway: guiding care for organ donors. Crit Care Nurse 1999; 19:84-98.
12. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, AHA. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Part III. Adult advanced cardiac life support. JAMA 1992; 268: 2199-241.
13. Fisher AJ, Dark JH, Corris PA. Improving donor lung evaluation: a new approach to increase organ supply for lung transplantation. Thorax 1998; 53:818-20.
14. Sethman J, Kappel DF. Donor management strategies to maximize lung procurement. J Transplant Coord 1993; 3:66-9.
15. McGiffin DC, Patterson GA, Zorn GL Jr. Donor lung procurement. In: Phillips MG, ed. Organ procurement, preservation, and distribution in transplantation, 2nd ed. Richmond, VA: United Network of Organ Sharing; 1996. p. 161-5.
16. Schrefer J, ed. Vasopressin. In: Mosby's GenRx, 9th ed. St. Louis: Mosby - Year Book. p. 1999.
17. Schrefer J, ed. Desmopressin acetate. In Mosby's GenRx, 9th ed. St. Louis: Mosby - Year Book; 1999.
18. Pennefather SH, Bullock RE, Mantle D, et al. Use of low - dose arginine vasopressin to support brain dead organ donors. Transplantation 1995; 59:58-62.
19. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. Liver Transplant Surg 1999; 5:421-8.
20. Knochel JP. Harrison's principles of internal medicine. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al, eds. 13th ed. New York: McGraw - Hill; 1994. p. 2184-93.
21. Gores PF, Gillingham KJ, Dunn Dl, et al. Donor hyperglycemia as a minor risk factor and immunologic variables as major risk factors for pancreas allograft loss in a multivariate analysis of a single institution's experience. Ann Surg 1992; 215:217-30.

Clinical Diagnosis and Confirmatory Testing of Brain Death in Adults

ปิยนุช พูตระกูล

ภาวะสมองตาย (Brain Death) หมายถึง การที่แกนสมองหรือก้านสมอง (brainstem) ถูกทำลายหรือไม่ทำงานโดยสิ้นเชิงและตลอดไป[1] โครงการวินิจฉัยสภาวะสมองตาย (brain death) ควรกระทำโดยยึดตามหลักเกณฑ์แน่นอนที่ตั้งขึ้นไว้แล้ว กล่าวคือ ต้องไม่มีปัจจัยลวง (confounders) ที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะหมดสติขั้นรุนแรง (coma) ตรวจหาให้แน่ชัดว่าสมองไม่สามารถกลับมาทำงานได้อย่างสิ้นเชิง (irreversibility) และทดสอบ brainstem reflexes ทุกๆ ระดับของก้านสมอง (all levels of brainstem) โดยการวินิจฉัยภาวะสมองตาย (brain death) นั้นไม่ได้มีประโยชน์แต่เฉพาะการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplantation) เพียงอย่างเดียวแต่ยังมีประโยชน์ในเรื่องของการดูแลรักษาต่อเนื่องหรือในด้านกฎหมายทางการแพทย์ด้วย (medicolegal)

Spinal Activity in Brain Death[2]

การเคลื่อนไหวตามส่วนต่างๆ ของร่างกายในภาวะสมองตาย (brain death) นั้นพบได้ แต่เป็นเพียงการเคลื่อนไหวที่เป็นผลจาก spinal reflex เท่านั้น เช่น มีการเคลื่อนไหวส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกาย (body movement) ขณะการลงแผลผ่าตัดที่หน้าท้อง (abdominal incision) เพื่อผ่าตัดนำอวัยวะออก (organ retrieval) หรือระหว่างที่มีการเคลื่อนย้ายผู้ป่วย แต่การเคลื่อนไหว (movement) นั้น ต้องไม่ใช่ลักษณะของ decorticate หรือ decerebrate rigidity และที่สำคัญที่สุดการเคลื่อนไหวดังกล่าวจะต้องเกิดขึ้นภายหลังจากที่ให้การวินิจฉัยภาวะสมองตาย (brain death) ไปแล้ว ซึ่งสามารถ

ยืนยันการวินิจฉัยได้จากการตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram) จะพบลักษณะ isoelectric หรือการตรวจทางเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองไม่พบการไหลเวียนโลหิตในเนื้อสมอง (intracranial flow)

การเคลื่อนไหวของร่างกาย (body movement) ที่เป็น spinal reflex ที่น่าสนใจมากก็คือ การที่ลำตัวของผู้ป่วยพยายามจะลุกขึ้นมาในท่านั่งประมาณ 40-60 องศา แต่ไม่ใช่ลุกขึ้นมานั่งเต็มที่ (full sitting position) โดยทั่วไป การเคลื่อนไหวต่างๆ เหล่านี้มักเกิดขึ้นเพียงครั้งเดียว แต่ถ้าเกิดขึ้นซ้ำๆ การใช้ paralytic agents จะช่วยให้หยุดการเคลื่อนไหวนี้ได้ในขณะการผ่าตัดนำอวัยวะออก (organ retrieval)

การเคลื่อนไหวทางเส้นประสาทไขสันหลัง (Spinal Movements) และ Reflexes ในภาวะสมองตาย (Brain Death)

ในระดับ cervical spine

- Neck Flexion
- Neck - abdominal muscle contraction
- Neck - hip flexion
- Neck - arm flexion
- Neck - shoulder protusion
- Head turning to side

ในระดับ Upper extremity

- Flexion - withdrawal reflex
- Unilateral extension - pronation
- Isolated finger jerks; finger pinch - finger flexion
- Flexion elevation of arm; joining of hands possible

ในระดับลำตัว

- Flexion of trunk, causing partial sitting movements
- Abdominal reflexes

การเคลื่อนไหวในระดับ lower extremity

- Plantar flexion of toes after percussion
- Triple flexion, Babinski sign

การส่งตรวจเพื่อยืนยัน (Confirmatory Tests) ภาวะสมองตาย (Brain Death)

การส่งตรวจเพื่อยืนยันภาวะสมองตายนั้น จะใช้เมื่อพบกรณีดังต่อไปนี้

1. เด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี
2. ในกรณีที่การตรวจทางคลินิก (Clinical testing) ยังไม่สามารถประเมินได้แน่นอน (unreliable evaluate)

โดยการส่งตรวจเพื่อยืนยัน (Confirmatory tests) ในภาวะสมองตาย (brain death) นั้น มีดังนี้

- CT Brain with contrast - no intracranial flow
- Electroencephalography - no electrical activity (EEG)
- Transcranial Doppler ultrasonography - no intracranial signal
- Radionuclide scan brain - absent uptake

ประกาศแพทยสภา

เรื่อง เกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย

อนุสนธิจากการประชุมโต๊ะกลม เรื่องการตายทางการแพทย์และการตายทางกฎหมาย เมื่อวันที่ 16 พฤษภาคม 2531 ณ ห้องประชุมสารนิเทศ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แพทย์และนักกฎหมายจากสถาบันต่างๆ ที่เข้าร่วมประชุมได้เห็นพ้องต้องกันดังมีสาระสำคัญต่อไปนี้

(1) การชี้ขาดการตายเป็นปัญหาข้อเท็จจริงทางการแพทย์

(2) บุคคลผู้ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าสมองตาย ถือว่าบุคคลนั้นถึงแก่ความตาย

(3) สมองตาย หมายถึง การที่แกนสมองถูกทำลายจนสิ้นสุดการทำงานโดยสิ้นเชิงตลอดไป

(4) แพทย์เป็นผู้มีหน้าที่พิจารณาวินิจฉัยและตัดสินการตายของสมองตามเกณฑ์ทางวิชาชีพ

(5) แพทยสภาควรมีหน้าที่ในการกำหนดหลักเกณฑ์และวิธีดำเนินการในการวินิจฉัยสมองตายเพื่อความเจริญก้าวหน้าทางวิชาชีพและเพื่อประโยชน์ของประชาชน

และคณะกรรมการแพทยสภาได้เล็งเห็นว่า การวินิจฉัยคนตายโดยอาศัยเกณฑ์สมองตายนั้นมีความจำเป็นที่ต้องนำไปใช้ โดยเฉพาะกับการผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะสำคัญของมนุษย์ และอาจนำไปใช้ในกรณีอื่นๆ ในอนาคตและเพื่อให้เป็นไปตามมาตรฐานของการประกอบวิชาชีพเวชกรรมดังที่บัญญัติไว้ในข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม พ.ศ. 2526 แพทยสภาจึงกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยสมองตายและวิธีการปฏิบัติตามมติคณะกรรมการแพทยสภา ครั้งที่ 2/2532 วันที่ 3 กุมภาพันธ์ 2532 ดังนี้

ก. การวินิจฉัยสมองตายจะทำได้ในสภาวะและเงื่อนไข ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยต้องไม่รู้สึกตัว (deeply comatose) โดยจะต้องแน่ใจว่าเหตุของการไม่รู้สึกตัวนี้ไม่ได้เกิดจาก

1.1 พิษยา (Drug intoxication) เช่น ยาเสพติด ยานอนหลับ หรือยากล่อมประสาท เป็นต้น

1.2 สภาวะอุณหภูมิในร่างกายต่ำ (Primary hypothermia)

1.3 สภาวะผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและเมตาโบลิก (Metabolie and endocrine disturbances)

1.4 สภาวะ Shock

2. ผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวนั้นอยู่ในเครื่องช่วยหายใจ (Comatose patient on ventilator) เนื่องจากไม่หายใจ โดยจะต้องแน่ใจว่าเหตุของการไม่หายใจ ไม่ได้เกิดจากยาคลายกล้ามเนื้อ (Muscle relaxants) หรือยาอื่นๆ

3. จะต้องมีข้อวินิจฉัยถึงสาเหตุของการไม่รู้สึกตัวและไม่หายใจในผู้ป่วยนั้นโดยที่ให้รู้แน่ชัด โดยปราศจากข้อสงสัยเลยว่า สภาวะของผู้ป่วยนี้เกิดขึ้นจากการที่สมองเสียหายโดยไม่มีหนทางเยียวยาได้อีกแล้ว (irremediable and irreversible structural brain damage)

4. ถ้าผู้ป่วยอยู่ในสภาวะครบตามเงื่อนไขที่กำหนดแล้ว จะต้องทำการตรวจสอบเพื่อยืนยันสมองตาย คือ

4.1 ต้องไม่มีการเคลื่อนไหวใดๆ ได้เอง (No spontaneous movement) ไม่มีอาการชัก (No epileptic jerking) ไม่มี decorticate หรือ decerebrate rigidity

4.2 ต้องไม่มีรีเฟลกซ์ของสแกนสมอง (absence of brainstem reflexes) ทั้ง 6 ประการต่อไปนี้ คือ

(1) dilated and fixed pupils

(2) absence of corneal reflex

(3) no motor response within the cranial nerve distribution

(4) absence of oculocephalic reflex (Doll's head phenomenon)

(5) absence of vestibular response to caloric stimulation

(6) absence of gag and cough reflex

4.3 ไม่สามารถหายใจได้เอง (No spontaneous repiration) ซึ่งทดสอบได้โดยการหยุดเครื่องช่วยหายใจ (ให้ออกซิเจนทางสายยางเข้าในหลอดลม) เป็นเวลาอย่างน้อย 10 นาที และคอยดูว่ามีการหายใจหรือไม่ ขณะที่ทดสอบจะต้องมีค่าความดันของคาร์บอนไดออกไซด์ในกระแสเลือด ($PaCo_2$) ไม่ต่ำกว่า 60 mmHg

4.4 สภาวะการตรวจพบในข้อ 4.1, 4.2 และ 4.3 นี้ จะต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ซึ่งจะถือได้ว่าสมองตาย

ข. วิธีการปฏิบัติในการวินิจฉัยสมองตาย

1. การวินิจฉัยสมองตายต้องกระทำโดยองค์คณะของแพทย์ไม่น้อยกว่า 3 คน โดยคนหนึ่งเป็นแพทย์เจ้าของผู้ป่วย และอี ก 1 ใน 2 คนที่เหลือควรเป็นแพทย์สาขาประสาทวิทยา หรือแพทย์สาขาประสาทศัลยศาสตร์ (ถ้ามี)

2. องค์คณะของแพทย์ผู้วินิจฉัยสมองตายต้องไม่ประกอบด้วยแพทย์ผู้กระทำการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะรายนั้น

3. ผู้อำนวยการโรงพยาบาล หรือผู้ได้รับมอบหมายเป็นลายลักษณ์อักษรจะต้องร่วมเป็นผู้รับรองการวินิจฉัยสมองตายและเป็นผู้ลงนามรับรองการตาย

จึงประกาศให้ทราบโดยทั่วกัน

ประกาศ ณ วันที่ 30 มิถุนายน 2532

(นายแพทย์สมศักดิ์ วรคามิน)

นายกแพทยสภา

คำอธิบายประกอบการบันทึกการตรวจวินิจฉัยสมองตาย

1. ให้ลงรายการของบันทึกให้ครบถ้วน จึงจะถือว่าบันทึกนี้สมบูรณ์ถูกต้อง

2. แพทย์ผู้ทำการตรวจภาวะสมองตาย ลำดับ 2, 3 ควรเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางประสาทวิทยา หรือประสาทศัลยศาสตร์

3. การตรวจครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 ควรมีระยะห่างไม่น้อยกว่า 6 ชั่วโมง

4. การทดสอบค่าความดันในกระแสเลือด (pCo_2) ให้ทดสอบภายหลังจากผู้ป่วยไม่มีการหายใจ เมื่อเอาเครื่องช่วยหายใจ (mechanical Vestilator) ออกโดยยังคงให้ออกซิเจนทางสายยางเข้าในหลอดลมนานเป็นอย่างน้อย 10 นาที และขณะที่ทดสอบควรมีค่าความดันในกระแสเลือด (pCo_2) ไม่ต่ำกว่า 60 มม.ปรอท.

5. ให้ระบุระดับ pCo_2 (ถ้าสามารถวัดได้) ไว้ด้วย

6. องค์คณะของแพทย์ผู้วินิจฉัยสมองตายประกอบด้วย

6.1 แพทย์ไม่น้อยกว่า 3 คน โดยแพทย์คนหนึ่งเป็นแพทย์เจ้าของผู้ป่วย และอีก 1 ใน 2 ที่เหลือควรเป็นแพทย์สาขาประสาทวิทยา หรือแพทย์สาขาประสาทศัลยศาสตร์ (ถ้ามี) ตามบันทึกการตรวจในข้อ 2

6.2 ต้องไม่ประกอบด้วยแพทย์ผู้กระทำการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะรายนั้น

6.3 ผู้อำนวยการโรงพยาบาล หรือผู้ได้รับมอบหมายเป็นลายลักษณ์อักษรจะต้องร่วมเป็นผู้รับรองการวินิจฉัยสมองตาย และเป็นผู้ลงนามรับรองการตายด้วย

ประกาศแพทยสภา

เรื่อง เกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2539

ตามที่แพทยสภาได้ออกประกาศแพทยสภา เรื่อง เกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย เมื่อวันที่ 30 มิถุนายน 2532 แล้วนั้น เพื่อให้เกณฑ์ดังกล่าวสอดคล้องกับมาตรฐานสากลยิ่งขึ้น และการวินิจฉัยมีแบบให้ปฏิบัติโดยชัดเจน คณะกรรมการแพทยสภาจึงได้ออกประกาศแพทยสภาเรื่อง เกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย (ฉบับที่ 2) ไว้ดังนี้

1. ยกเลิกข้อความในข้อ ก. 4.3 และ 4.4 ของประกาศแพทยสภา เรื่อง เกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย และให้ใช้ข้อความต่อไปนี้แทน

4.3 ไม่สามารถหายใจได้เอง (No spontaneous respiration) ซึ่งทดสอบได้โดยการหยุดเครื่องช่วยหายใจ (ให้ออกซิเจนทางสายยางเข้าในหลอดลม) เป็นเวลาอย่างน้อย 10 นาที และคอยดูว่ามีการหายใจหรือไม่

ขณะที่ทดสอบควรมีค่าความดันของคาร์บอนไดออกไซด์ในกระแสเลือด (pCo_2) ไม่ต่ำกว่า 60 มม.ปรอท (ถ้าสามารถวัดได้)

4.4 สภาวะการตรวจพบในข้อ 4.1, 4.2 หรือ 4.3 นี้ จะต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นเวลาอย่างน้อย 6 ชั่วโมง จึงจะถือได้ว่าสมองตาย

2. ให้เพิ่มข้อความใหม่ต่อจากข้อ ข. เป็นข้อ ค. ดังนี้

ค. ให้ใช้บันทึกการตรวจวินิจฉัยสมองตายท้ายประกาศนี้ควบคู่ไปกับประกาศแพทยสภา เรื่อง เกณฑ์การวินิจฉัยสมองตาย

จึงประกาศให้ทราบทั่วกัน

ประกาศ ณ วันที่ 31 มีนาคม 2539

เรือโท

(วิทูร แสงสิงแก้ว)

นายกแพทยสภา

บันทึกการตรวจวินิจฉัยสมองตาย

ชื่อ ..... นามสกุล ..... อายุ ..... ปี ..... เดือน

โรงพยาบาล ..... Hospital number ..... Admission number .....

แพทย์เจ้าของไข้ ..... ward .....

แพทย์ผู้ทำการตรวจภาวะสมองตาย

1. แพทย์ผู้รักษาผู้ป่วย.....

2.....

3.....

ลำดับ 2 และ 3 ควรเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางประสาทวิทยาหรือประสาทศัลยศาสตร์ (ถ้ามี)

วัน/เดือน/ปี ที่ประเมิน

ครั้งที่ 1 วันที่..... เดือน..... พ.ศ..... เวลา..... น.

ครั้งที่ 2 วันที่..... เดือน..... พ.ศ..... เวลา..... น.

โปรดใช้เครื่องหมาย ✓ ในขั้นตอนที่ตรวจวินิจฉัยแล้ว ให้ครบถ้วนสมบูรณ์

1. สภาวะก่อนการวินิจฉัยสมองตาย

1.1 โรค หรือภาวะที่ทำให้สมองตาย

1.2 ผู้ป่วยไม่รู้สึกตัว (deeply comatose) และอยู่ในเครื่องช่วยหายใจ [ ] ใช่ [ ] ไม่ใช่

1.3 ภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยไม่รู้สึกตัวและไม่หายใจเกิดจากสิ่งต่อไปนี้

	ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
	ใช่	ไม่ใช่	ใช่	ไม่ใช่
1.3.1 พิษยา (Drug intoxication)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

ยาเสพติด ยานอนหลับ หรือ ยากล่อมประสาท เป็นต้น				
1.3.2 สภาวะอุณหภูมิในร่างกายต่ำ (Primary hypothermia)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
1.3.3 สภาวะผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและเมตาโบลิก (Metabolic and Endocrine disturbance)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
1.3.4 สภาวะ Shock	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
1.3.5 ยาคลายกล้ามเนื้อ	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
1.3.6 สาเหตุอื่นๆ ที่มีทางเยียวยาได้อีก	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

2. การตรวจเพื่อยืนยันภาวะสมองตาย (Tests For Brain Stem Death)

	ครั้งที่ 1		ครั้งที่ 2	
	ใช่	ไม่ใช่	ใช่	ไม่ใช่
2.1 การเคลื่อนไหวดังต่อไปนี้				
2.1.1 การเคลื่อนไหวได้เอง	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.1.2 อาการชัก	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.1.3 decorticate หรือ decerebrate rigidity	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.2 reflex ของแกนสมองทั้ง 6 ประกาน ดังนี้				
2.2.1 dilated and fixed pupils	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.2.2 corneal reflex	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.2.3 motor response within the cranial nerve distribution	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.2.4 oculocephlic reflex (Doll's head phenomena)	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

2.2.5 vestibular response to caloric stimulation	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
2.2.6 gag and cough reflex	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

2.3 Respiration

การหายใจเมื่อเอาเครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilator) ออกโดยยังคงให้ออกซิเจนทางสายยางเข้าในหลอดลมนานเป็นเวลาอย่างน้อย 10 นาที และขณะที่ทดสอบ มีค่าความดันในกระแสเลือด (pCo_2) ไม่ต่ำกว่า 60 มม.ปรอท

[ระดับ pCo_2 (ถ้าสามารถวัดได้) ..... มม.ปรอท]

ข้าพเจ้าได้ตรวจผู้ป่วยตามรายการและวัน เวลาดังกล่าวแล้ว มีความเห็นว่าได้เกิดภาวะสมองตาย (brain stem death) ในผู้ป่วยรายนี้

แพทย์ผู้ตรวจ

(1) ลงนาม.....
(นายแพทย์.....)
ตำแหน่ง.....

(2) ลงนาม.....
(นายแพทย์.....)
ตำแหน่ง.....

(3) ลงนาม.....
(นายแพทย์.....)
ตำแหน่ง.....

ผู้รับรองการวินิจฉัยสมองตาย และรับรองการตาย

ลงนาม .....
(.....)
ผู้อำนวยการโรงพยาบาล

ใบยินยอมของญาติผู้บริจาคอวัยวะ

วันที่..... เดือน..... พ.ศ.....

เวลา.....

เขียนที่.....

ข้าพเจ้า (ผู้อนุญาต) ชื่อ ..... มีความสัมพันธ์เป็น ..... ของผู้เสียชีวิตชื่อ ..... มีความประสงค์ที่จะบริจาคอวัยวะต่างๆ ของผู้เสียชีวิต ดังต่อไปนี้ โดยไม่รับค่าตอบแทน

☐ หัวใจ ☐ ตับ ☐ ไต ☐ ปอด

☐ อวัยวะทุกส่วนของร่างกายที่ใช้เป็นประโยชน์ได้

เพื่อให้แพทย์นำไปใช้รักษาช่วยชีวิตผู้ป่วยอื่นต่อไป

ลงชื่อ ..... ผู้อนุญาต

(.....)

ลงชื่อ ..... พยาน

(.....)

ลงชื่อ ..... พยาน

(.....)

Medical Management of the Brain - Dead Organ Donor

ภาวะสมองตาย (brain death) มีผลกระทบต่ออวัยวะทุกๆ ระบบในร่างกาย ภาวะแทรกซ้อนจากสมองตาย (brain death) มีดังนี้[3-9]

1. ความดันโลหิตต่ำ (hypotension)
2. ภาวะเบาจืด (diabetes insipidus)
3. อุณหภูมิร่างกายต่ำลง (hypothermia)
4. เสียสมดุลของภาวะกรด - ด่าง (electrolyte imbalance)
5. ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy)
6. โลหิตจาง (anemia)
7. ขาดออกซิเจน (hypoxia)
8. หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia)
9. หัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest)

จุดประสงค์ของการดูแลรักษาผู้บริจาคอวัยวะในภาวะสมองตาย (brain death) ก็เพื่อประคับประคองให้มีภาวะปกติทางสรีรวิทยา (normal physiology) และให้อวัยวะได้รับการไหลเวียนโลหิตอย่างมากที่สุด (optimal organ perfusion) ให้ cell ได้รับออกซิเจนมากที่สุด (optimal cellular oxegenation) หลีกเลี่ยงการทำให้เกิดภาวะขาดเลือด (ischemic injury) ให้น้อยที่สุด ทั้งๆ ที่ได้ให้การดูแลรักษาอย่างเต็มที่ พบว่าสามารถเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นได้ถึง 80% ภายใน 48-72 ชั่วโมง หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยสมองตาย (brain death)[10-12]

1. Optimizing Oxygenation

การเกิดภาวะปอดบวมน้ำ (Pulmonary edema) และภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำลง (hypoxemia) เป็นผลสืบเนื่องมาจาก การตอบสนองจากส่วนกลาง (central response) หัวใจ (cardiac) สาเหตุภายในปอดเอง (intrinsic pulmonary causes)[13-15]

จุดมุ่งหมายในการดูแลเพื่อประคับประคองให้ความดันออกซิเจนในเลือด (PaO_2) ความเข้มข้นของออกซิเจน (FoO_2) ในขนาดที่ต่ำที่สุด และความเป็นกรดของเลือด (pH) ที่ประมาณ 7.35 - 7.45 ความดันคาบอนไดออกไซด์ในเลือด ($PaCO_2$) 35-45

mmHg[13-15] ควรส่งตรวจทางเอกซเรย์ปอดด้วยเพื่อหาความผิดปกติอย่างอื่นที่เกิดร่วมกันได้ เช่น ปอดแตก (pneumothorax) ปอดแฟบ (atelectasis) ปอดบวมน้ำ (pulmonary edema)

2. Maintaining Hemodynamic Stability

ในภาวะสมองตาย (brain death) มีการหลั่งสาร catecholamine อย่างมาก (massive) มีผลทำให้มีการลดลงของความต้านทานของผนังหลอดเลือดในร่างกาย (systemic vascular resistance) และภาวะขาดน้ำในกระแสเลือด (hypovolemia) ซึ่งในที่สุดส่งผลให้ความดันโลหิตต่ำลง (hypotension)

ปัจจัยที่ผลส่งเสริมให้ hemodynamic instability มากยิ่งขึ้น คือ ภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำลง (hypothermia), เสียความสมดุลของกรด - ด่าง (electrolytes imbalance) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจไม่ทำงาน (myocardial dysfunction) และการทำงานของต่อมไร้ท่อที่ผิดปกติ (endocrine abnormalities) การดูแลรักษาเริ่มแรก (initial therapy) ควรเป็นการให้สารน้ำเพื่อเป็นการฟื้นฟูสภาพ (restoration) ของปริมาณน้ำในกระแสเลือด (intravascular volume) และถ้าจำเป็นต้องใช้ยาเพิ่มความดันเลือด (vasoactive drugs) ควรจะใช้เพียงชั่วคราว

3. Maintaining Normothermia

ภาวะอุณหภูมิร่างการต่ำลงพบได้ทั่วไป ซึ่งเป็นผลจากการสูญเสียหน้าที่ของระบบควบคุมอุณหภูมิ (thermoregulatory) ในร่างกาย การอยู่ในสภาพแวดล้อมที่เย็น การให้สารน้ำหรือเลือดที่มีความเย็นเป็นปริมาณมาก ผลที่ตามมาจากภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำลง (hypothermia) คือ หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac anhythmias) การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจถูกกด (myocardial depression) ความดันเลือดต่ำลง (hypotension) ภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) ปัสสาวะออกมาก (diuresis) น้ำตาลในเลือดลง (hyperghycemia) และระบบการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy)[14] การดูแลรักษาควรให้อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 36°C

Management of Diabetes Insipidus

ภาวะเบาจืด (diabetes insipidus) พบได้บ่อยในภาวะสมองตาย (brain death)

ซึ่งจะมีผลทำให้ปัสสาวะออกมากจนเกิดภาวะระดับโซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia) และระดับโซเดียมในน้ำปัสสาวะต่ำ (low urinary sodium) การรักษาสามารถทำได้โดยการให้สารน้ำในรูปของ crystalloid หรือ hypotonic crystalloid ในปริมาณ maintainance fluid + 1 cc/kg/h (2) แก้ไขภาวะสมดุลของกรดด่าง (3) ให้สารที่มีฤทธิ์ต่อต้านการขับปัสสาวะ (antidiuretic agents) เมื่อปัสสาวะมีปริมาณมากกว่า 200 cc/h หรือมากกว่า 3 cc/kg/h[16-18] (4) ตรวจวัดระดับความสมดุลของกรด - ด่าง (electrolyte) และความเข้มข้นในกระแสเลือด (osmolality) ทุก 2-4 ชั่วโมง (5) ให้ aqueous vasopressin (AVP) ในอัตรา 3 units/h หรืออาจจะให้ desmopressin acetate (DDAVP) ในอัตราเริ่มแรกเป็น bolus dose คือ 0.3 ไมโครกรัม ตามด้วยปริมาณ 10-40 ไมโครกรัม ใน 24 ชั่วโมง โดยแบ่งให้ทุก 6-8 ชั่วโมง ซึ่งจะมีประสิทธิภาพในการเพิ่มการดูด (reabsorption) น้ำและโซเดียมกลับจากบริเวณท่อไตส่วนปลาย (distal tubules) และควบคุมให้มีปริมาณปัสสาวะ 2-3 cc/kg/h ควรจะมีการหยุดให้ AVP อย่างน้อย 1 ชั่วโมง ก่อนที่จะมีการผ่าตัดน้ำอวัยวะออก เพราะว่าขนาดของยา (dose dependent effect) จะทำให้เกิดการหดเกร็งของหลอดเลือดทั่วร่างกาย (generalized systemic vasoconstriction) ดังนั้นการใช้ desmopressin จึงเป็นสารที่มีความนิยมมากกว่าเนื่องจากมีประสิทธิภาพในการเพิ่มฤทธิ์ของ antidiuretic โดยที่ไม่มีฤทธิ์ของการเพิ่มความดันเลือด (vasopressor) และ half - life ยาวกว่าเมื่อเทียบกับ AVP[16-18]

Maintaining Glucose Homesotasis and Electrolyte Balance

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) เป็นผลได้จากการให้สารน้ำที่มีส่วนผสมของน้ำตาล (glucose - containing solutions) เป็นปริมาณมาก ภาวะที่มีการต้านอินซูลิน (peripheral insulin resistance) ซึ่งเป็นผลที่เกิดจากการตอบสนองของฮอร์โมน (hormonal stress response) การให้สารเสตรียรอยด์ (steroid) การให้สารเพิ่มความดันเลือด (inotropic infusion) ผลที่ตามมาจากการที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง คือ ปัสสาวะออกมาก (osmotic diuresis) เพิ่มความเข้มข้นของเลือด (plasma osmolality) ภาวะเลือดมีกรด (ketosis) และอาจทำให้ตับอ่อนที่นำไปใช้ในการปลูกถ่ายนั้นไม่ทำงาน (pancreatic graft dysfunction)[19-21] นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะขาดความสมดุลของกรด - ด่าง ได้ในภาวะ

สมองตาย (brain death) เช่น โซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia) โปตัสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) แมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) ซึ่งมักจะเกิดได้หลังจากที่มีการให้สารน้ำเป็นปริมาณมากๆ (aggressive fluid resuscitation) การแก้ไขภาวะโซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia) มีความจำเป็นเพราะถ้าปริมาณโซเดียมในเลือดมากกว่า 155 meq/dL จะมีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะทำให้ตับที่นำไปปลูกถ่ายไม่ทำงาน (Liver graft dysfunction)[19] ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia) สามารถเป็นตัวกระตุ้นให้เกิด (precipitating) ภาวะโปตัสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) แคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) และหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias) ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemia) จะทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อสลายตัว (rhabdomyolysis) มีการสลายตัวของเม็ดเลือด (hemolysis) เกล็ดเลือดไม่ทำงาน (platelet dysfunction) และภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis)

สรุป

การวินิจฉัยภาวะสมองตายเป็นสิ่งสำคัญและจำเป็นที่ศัลยแพทย์จะต้องให้ความใส่ใจ ถึงว่าเป็นส่วนหนึ่งในการดูแลรักษาผู้ป่วย ร่วมกับการยึดหลักปฏิบัติตามกฎหมายทางการแพทย์อย่างเคร่งครัด

เอกสารอ้างอิง

1. Brain death : a clinical guide edited by Eelco F.M. Wijdicks, 200, p. 1-207.
2. Decerebrate - like posturing with mechanical ventilation in brain death. Neurology 2000; 54:224-7.
3. Scheinkestel CD, Tuxen DV, Cooper DJ, et al. Medical management of the (potential) organ donor. Anaesth Intensive Care 1995; 23:51-9.
4. Nygaard CE, Townsend RN, Diamond DL. Organ donor management and organ outcome: a 6 - year review from a level I trauma center. J Trauma 1990; 30:728-32.
5. Kagiewska B, Pacholczyk M, Szostek M, et al. Hemodynamic and metabolic disturbances observed in brain - dead organ donors. Transplant Proc 1996; 28:165-6.
6. Novitzky D. Detrimental effects of brain death on the potential organ donor. Transplant Proc 1997; 29:3770-2.

7. Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, et al. Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation. Transplantation 1999; 67:343-8.
8. Power BM, Van Heerden PV. The physiological changes associated with brain death - current concepts and implications for treatment of the brain dead organ donor. Anaesth Intensive Care 1995; 23: 26-36.
9. Soifer BE, Gelb AW. The multiple organ donor : identification and management. Ann Intern Med 1989; 110:814-23.
10. Boyd GL, Phillips MG, Henry ML. Cadaver donor management. In: Phillips MG, ed Organ procurement, preservation, and distribution in transplantation, 2nd ed. Richmond, VA: United Network of Organ Sharing; 1996. p. 81-93.
11. Holmquist M, Chabalewski F, Blount T, et al. A critical pathway: guiding care for organ donors. Crit Care Nurse 1999; 19:84-98.
12. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, AHA. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Part III. Adult advanced cardiac life support. JAMA 1992; 268: 2199-241.
13. Fisher AJ, Dark JH, Corris PA. Improving donor lung evaluation: a new approach to increase organ supply for lung transplantation. Thorax 1998; 53:818-20.
14. Sethman J, Kappel DF. Donor management strategies to maximize lung procurement. J Transplant Coord 1993; 3:66-9.
15. McGiffin DC, Patterson GA, Zorn GL Jr. Donor lung procurement. In: Phillips MG, ed. Organ procurement, preservation, and distribution in transplantation, 2nd ed. Richmond, VA: United Network of Organ Sharing; 1996. p. 161-5.
16. Schrefer J, ed. Vasopressin. In: Mosby's GenRx, 9th ed. St. Louis: Mosby - Year Book. p. 1999.
17. Schrefer J, ed. Desmopressin acetate. In Mosby's GenRx, 9th ed. St. Louis: Mosby - Year Book; 1999.
18. Pennefather SH, Bullock RE, Mantle D, et al. Use of low - dose arginine vasopressin to support brain dead organ donors. Transplantation 1995; 59:58-62.
19. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. Liver Transplant Surg 1999; 5:421-8.
20. Knochel JP. Harrison's principles of internal medicine. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al, eds. 13th ed. New York: McGraw - Hill; 1994. p. 2184-93.
21. Gores PF, Gillingham KJ, Dunn Dl, et al. Donor hyperglycemia as a minor risk factor and immunologic variables as major risk factors for pancreas allograft loss in a multivariate analysis of a single institution's experience. Ann Surg 1992; 215:217-30.

การปลูกถ่ายอวัยวะในทางคลินิก
(Clinical Transplantation)

บัณฑูร นนทสูติ

ความพยายามในการปลูกถ่ายอวัยวะเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงต้นของคริสตศวรรษที่ 20 โดย Alexis Carrel ได้ทำการปลูกถ่ายไตในสัตว์ทดลองได้สำเร็จ และพัฒนาเทคนิคที่สำคัญในการต่อหลอดเลือดที่ใช้กันมาจนถึงปัจจุบัน ในปี ค.ศ. 1954 Joseph Murray ได้ทำการปลูกถ่ายไตในคนสำเร็จเป็นครั้งแรก โดยเป็นการปลูกถ่ายไตระหว่าง identical twins ทำให้ผู้รับไม่ต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกัน และมีชีวิตอยู่ได้นานกว่า 20 ปี ต่อมาจึงมีการปลูกถ่ายไตในคนปกติที่ไม่ใช่ identical twins โดยใช้การฉายรังสีทั่วร่างกาย, ยา azathioprine และ corticosteroids สำหรับการกดภูมิคุ้มกัน ในปี ค.ศ. 1963 Thomas Starzl ได้ทำการปลูกถ่ายตับในคนเป็นครั้งแรก แต่ผู้ป่วยเสียชีวิตจากการเสียเลือดมาก โดยต่อมาสามารถทำได้สำเร็จในปี ค.ศ. 1967 สำหรับการปลูกถ่ายตับอ่อนในคนครั้งแรกเริ่มทำในปี ค.ศ. 1966 โดย William Kelly และ Richard Lillehei ในระยะแรกผลของการปลูกถ่ายอวัยวะยังไม่ดีนัก จนกระทั่งในช่วงปี ค.ศ. 1980 Sir Roy Calne ได้ค้นพบยา cyclosporine ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง Interleukin -2 (IL-2) ทำให้อัตราการรอดชีวิตของ graft และผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้น ประกอบกับการพัฒนาทางด้านเทคนิคการผ่าตัด การดมยาสลบ การเก็บรักษาอวัยวะและการดูแลผู้ป่วยทั้งก่อนและหลังผ่าตัด ทำให้การปลูกถ่ายอวัยวะได้รับการยอมรับว่าเป็นการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของอวัยวะล้มเหลวในระยะสุดท้ายในปัจจุบัน[1,2]

ในบทความนี้จะขอกล่าวถึง การปลูกถ่ายอวัยวะในช่องท้องเฉพาะที่มีการผ่าตัดอย่างแพร่หลายในประเทศไทยเท่านั้น ได้แก่ ไต และตับ และจะกล่าวถึงการปลูกถ่ายตับอ่อนในตอนท้ายเพียงเล็กน้อย

การปลูกถ่ายไต (Renal Transplantation)

ข้อบ่งชี้

ข้อมูลส่วนใหญ่จากการศึกษาเปรียบเทียบ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาโดย hemodialysis, peritoneal dialysis และ deceased donor kidney transplantation พบว่า สภาพร่างกายของผู้ป่วยก่อนการรักษามีผลต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมากกว่า ประเภทของการรักษา และผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายที่ดีกว่ามักจะได้รับการรักษาโดยการปลูกถ่ายไต โดยผู้ป่วยที่เข้าคิวปลูกถ่ายไต มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตเพียงอย่างเดียวหลายเท่า และนอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่เข้าคิวปลูกถ่ายไตและได้รับการปลูกถ่ายมีอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวดีกว่าผู้ป่วยที่เข้าคิว แต่ยังไม่ได้รับการปลูกถ่าย ถึงแม้ว่า ในช่วงประมาณ 10 เดือนแรกหลังการผ่าตัดผู้ป่วยกลุ่มแรกจะมีอัตราการเสียชีวิตมากกว่า ซึ่งก็เป็นเพราะภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดและยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูงในระยะแรก[3,4] ดังนั้นจึงเป็นที่ยอมรับว่า การปลูกถ่ายไตเป็นการรักษาที่ดีที่สุด สำหรับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ในกรณีที่ไม่มีข้อห้าม

สำหรับโรคต่างๆ ที่เป็นสาเหตุของไตวายเรื้อรัง ได้แก่ เบาหวาน, glomerular disease, ความดันโลหิตสูง, polycystic kidney disease, Alport's syndrome, IgA nephropathy, systemic lupus erythematosus, interstitial nephritis, pyelonephritis และ obstructive nephropathy โดยทั่วไปแพทย์จะพิจารณาให้ผู้ป่วยเข้าคิวรอรับการปลูกถ่ายไต เมื่อ glomerular filtration rate (GFR) < 15 ml/min หรือ serum creatinine > 10 mg/dL

การประเมินผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด[5]

เป็นการประเมินเพื่อที่จะค้นหาข้อห้ามสำหรับการปลูกถ่ายไต และค้นหาปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่สามารถแก้ไขได้ก่อนทำผ่าตัด โดยแบ่งการประเมินเป็น 4 ด้านดังต่อไปนี้

1. **Medical Evaluation** แบ่งเป็นด้านต่างๆ ดังนี้

   - *Cardiovascular* สาเหตุการเสียชีวิตภายหลังการผ่าตัดที่สำคัญคือ cardio-

vascular disease ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีประวัติ congestive heart failure, angina, myocardial infarction, stroke, ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น เบาหวาน ควรได้รับการตรวจประเมินทางหัวใจเพิ่มเติม เช่น cardiac stress testing หรือ angiography ซึ่งถ้าพบความผิดปกติก็ควรจะแก้ไขให้เรียบร้อยก่อนที่จะทำการปลูกถ่ายไต

- *Gastrointestinal tract* ควรพิจารณาและแก้ไขเรื่อง peptic ulcer disease, symptomatic gallstone, hepatitis ผู้ป่วยที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันควรฉีด hepatitis B vaccine สำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ hepatitis B หรือ C ถ้าไม่มี active inflammation หรือ cirrhosis ก็ยังสามารถเข้ารับการปลูกถ่ายไตได้

- *Malignancy* โดยทั่วไปอุบัติการณ์ของมะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับ hemodialysis สูงกว่าประชากรทั่วไป และเป็นที่ยอมรับว่า ยากดภูมิคุ้มกัน เพิ่มภาวะแทรกซ้อน และอัตราตายของผู้ป่วยมะเร็ง ดังนั้นผู้ป่วยที่จะเข้ารับการปลูกถ่ายไตจะต้องได้รับการคัดกรองและรักษามะเร็งให้เรียบร้อยก่อนและต้องมีระยะเวลาที่ปราศจากโรค (disease free interval) อย่างน้อย 2-5 ปีแล้วแต่ชนิดของมะเร็ง ก่อนที่จะเข้ารับการปลูกถ่ายไต

- *Infection* ภาวะ active infection เป็นข้อห้ามอย่างเด็ดขาดสำหรับการปลูกถ่ายอวัยวะ

2. Surgical Evaluation

- *Vascular Evaluation* เนื่องจากการปลูกถ่ายไตส่วนใหญ่ใช้ iliac artery เป็น inflow ในการต่อเข้ากับ renal artery ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีประวัติและตรวจร่างกาย สงสัย peripheral vascular disease ควรได้รับการประเมินโดย doppler ultrasonography หรือ angiogram เพื่อวินิจฉัยภาวะ aorta iliac occlusive disease ซึ่งถ้าเป็นรุนแรงมากอาจเป็นข้อห้ามในการปลูกถ่ายไต

- *Urological Evaluation* ในบางกรณีจำเป็นต้องตัดไตเดิมของผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายไตใหม่ ได้แก่ chronic renal parenchymal infection, hugh polycystic kidneys ซึ่งถ้าทิ้งไว้อาจก่อให้เกิดปัญหาเรื่อง การปวด การติดเชื้อหรือเลือดออกได้ สำหรับกรณีอื่นๆ ได้แก่ significant vesicoureteral reflux, uncontrolled renovascular hypertension, congenital or persistent nephrotic syndrome

3. Immunologic Evaluation

- *Blood Group*

Antibodies ต่อ major blood group antigen สามารถทำให้เกิด hyper-acute rejection และ graft failure ได้ ดังนั้น จึงควรปลูกถ่ายไตในกรณีของ ABO blood group identical หรือ compatible เท่านั้น ปัจจุบันนี้มีความพยายามในการปลูกถ่ายไตในกรณีของ ABO blood group incompatible โดยการลดปริมาณ antibodies โดยใช้ plasmapheresis, การตัดม้ามหรือการให้ยากดภูมิคุ้มกันที่มีฤทธิ์ยับยั้ง B cell ซึ่งพบว่าได้ผลดีพอสมควร มีอัตราการอยู่รอดของ graft ที่ 6 ปี 75%[6] แต่อย่างไรก็ดีการปลูกถ่ายไตในกรณี ABO incompatible นี้ ควรใช้ด้วยความระมัดระวังและเมื่อมีความจำเป็นจริงๆ เท่านั้น

- *Tissue Typing*

การ matching ของ human leukocyte antigens (HLA) ทำให้อัตราการอยู่รอดของ graft เพิ่มมากขึ้น[7] ดังนั้น ทั้งผู้ให้และผู้รับควรจะมี HLA-A, B, และ DR antigen เหมือนกันให้มากที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ จึงต้องมีการตรวจ HLA typing ทั้งของผู้ให้และผู้รับก่อนการปลูกถ่ายเสมอ

- *Cross Match*

เพื่อที่จะหลีกเลี่ยง hyperacute หรือ accelerated acute rejection จะต้องมีการทำ cross match ระหว่าง serum ของผู้รับและ lymphocyte ของผู้ให้เสมอ เพื่อที่จะค้นหาว่าผู้รับมี IgG antibodies ต่อ HLA antigens ของผู้ให้หรือไม่ ถ้ามี (positive cross match) ถือเป็นข้อห้ามในการปลูกถ่าย สำหรับ IgM antibodies positive ไม่ถือเป็นข้อห้ามในการปลูกถ่าย

นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่เข้าคิวรอปลูกถ่ายไต ยังมีโอกาสที่จะได้รับการกระตุ้นให้เกิด antibodies ต่อ HLA antigens ก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายจากสาเหตุต่างๆ เช่น การได้รับเลือด การตั้งครรภ์ หรือการปลูกถ่ายอวัยวะก่อนหน้านี้ ดังนั้น จึงจำเป็นที่จะต้องตรวจ serum ของผู้ป่วยว่ามี antibodies ต่อกลุ่มของ HLA antigens ที่ทราบความจำเพาะ (panel reactive antibodies : PRA) หรือไม่ เป็นระยะๆ ระหว่างที่เข้าคิวรอการปลูกถ่าย อาจจะทุกเดือน ทุก 2 เดือนหรือทุก 3 เดือน แล้วแต่สถาบัน ซึ่ง PRA จะรายงานผลเป็น

เปอร์เซ็นต์ของ panel cells ซึ่งถูกทำลายโดย antibodies ใน serum ยกตัวอย่างเช่น ถ้ามี 50-cells panel แล้วมี positive cross match 30-cell panel แสดงว่า PRA เท่ากับ 60% กล่าวอีกนัยหนึ่งคือ โอกาสที่ผู้ป่วยจะมี positive cross match เท่ากับ 60% ดังนั้น ถ้าผู้ป่วยมี PRA ในระดับสูงโอกาสที่จะทำการ cross match ผ่าน และได้ทำการปลูกถ่ายไตจะน้อยกว่าผู้ป่วยที่มี PRA ในระดับต่ำ ในผู้ป่วยที่มี PRA สูง ควรหลีกเลี่ยงการรับเลือด แต่ถ้าจำเป็นควรให้ leukocyte poor blood

4. Psychosocial evaluation

ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยให้เข้าใจถึงธรรมชาติและความเสี่ยงของการปลูกถ่ายอวัยวะ และต้องเน้นถึงความสำคัญของ compliance

เกณฑ์การจัดสรรไตจากผู้บริจาคอวัยวะสมองตาย[8]

การจัดสรรไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตจากสมองตายนั้น จะใช้คะแนนที่ได้จากปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ความเข้ากันของหมู่เลือด ความเหมือนกันของ HLA, เปอร์เซ็นต์ของ PRA, ระยะเวลาที่เข้าคิวรอ และอายุของผู้ป่วย เพื่อให้เกิดความเท่าเทียมกันและเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดจากไตที่ได้รับ โดยเกณฑ์ของศูนย์รับบริจาคอวัยวะ สภากาชาดไทย ในการพิจารณาการจัดสรรไตจะจัดให้กับผู้ป่วยที่มีผล negative HLA cross matching เท่านั้น โดยพิจารณาตามเกณฑ์ต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. จัดสรรไตให้กับผู้ป่วยที่มีหมู่โลหิต ABO compatible และ HLA ตรงกันทุกตัวหรือ zero mismatch เป็นอันดับแรก

2. ถ้า HLA ไม่ identical หรือ zero mismatch ตามข้อ 1 จะจัดสรรให้กับผู้ป่วยที่มีหมู่โลหิต ABO ตรงกัน ตามคะแนนสูงสุด และมีผล HLA crossmatching ได้ผลลบ ตามเกณฑ์การให้คะแนนดังนี้

2.1 คะแนนจาก HLA mismatch

2.1.1 HLA mismatch B, DR 0 จะได้ 9 คะแนน

2.1.2 HLA mismatch B, DR 1 จะได้ 7 คะแนน

2.1.3 HLA mismatch B, DR 2 จะได้ 5 คะแนน

2.1.4 HLA mismatch B, DR 3 จะได้ 3 คะแนน

2.1.5 HLA mismatch B, DR 4

- HLA mismatch A 0 จะได้ 2 คะแนน
- HLA mismatch A1 จะได้ 1 คะแนน

2.2 คะแนนจาก HLA antibody (PRA)

PRA มากกว่า 80% จะได้ 4 คะแนน

PRA 50-80% จะได้ 2 คะแนน

PRA ต่ำกว่า 50% ไม่ได้คะแนน

2.3 คะแนนจากระยะเวลาการรอรับไต (waiting time)

ผู้ป่วยที่รอนานที่สุดในกลุ่ม จะได้ 5 คะแนน

ผู้ป่วยที่รอนานลดหลั่นลงตามลำดับ จะได้คะแนนลดหลั่นตามจำนวนวันที่รอรับไต

2.4 ผู้ป่วยเด็กจะได้คะแนนเพิ่มคือ

เด็กอายุน้อยกว่า 11 ปี จะได้ 7 คะแนน

เด็กอายุระหว่าง 11-18 ปี จะได้ 4 คะแนน

Surgical Procedure[2]

การปลูกถ่ายไตโดยปกติจะเป็นแบบ heterotopic position คือวางไตไว้ที่ retroperitoneum บริเวณ iliac fossa โดยไม่มีความจำเป็นต้องตัดไตเดิมออก ยกเว้นในบางกรณีดังได้กล่าวไปแล้ว และมักจะเลือก iliac fossa ข้างขวาเนื่องจาก iliac vein อยู่ตื้นกว่าทำให้การต่อหลอดเลือดง่ายกว่า ข้างซ้ายมักจะใช้ในกรณีของ second transplant หลอดเลือดข้างขวาไม่เหมาะต่อการต่อหรือมีการทำผ่าตัด pancreas transplant ร่วมด้วย โดยทั่วไปจะทำการต่อ renal vein เข้ากับ external iliac vein และ renal artery เข้ากับ external iliac artery แบบ end to side ส่วน ureter จะต่อกับ bladder mucosa และทำ submucosal tunnel เพื่อป้องกัน reflux ด้วย

สำหรับรายละเอียดเทคนิคการผ่าตัด การดูแลภายหลังการผ่าตัดและภาวะแทรกซ้อนจะไม่ขอกล่าวในที่นี้

ยากดภูมิคุ้มกัน[2,9]

เป้าหมายหลักของการให้ยากดภูมิคุมกันก็เพื่อที่จะยับยั้งการเกิด acute rejection โดยหลักในการให้ยาคือ ให้ยาในขนาดที่เหมาะสมพอที่จะกดภูมิคุ้มกันของร่างกายที่มีต่อ graft และในขณะเดียวกันต้องหลีกเลี่ยงการเกิด opportunistic infection และ cancer ซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากยาให้ได้มากที่สุด ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายไต โดยทั่วไปมักใช้ยา 3 ชนิดร่วมกันที่เรียกว่า triple therapy protocol ที่ใช้กันมาก ได้แก่ calcineurin inhibitor ร่วมกับ steroid และ antimetabolite ซึ่งให้ผลการรักษาที่ดีมาก คือ มีอัตราการอยู่รอดของ graft ที่ 1 ปี ประมาณ 90-95% และมีอุบัติการณ์ของ acute rejection 10-20% แต่อย่างไรก็ดีปัจจุบันได้มีการศึกษาการใช้ protocol ใหม่ๆ เพื่อที่จะลดผลข้างเคียงของยาบางตัวหรือเพื่อพยายามชักนำให้เกิด tolerance เพิ่มมากขึ้น ได้แก่ steroid withdrawal หรือ steroid avoidance protocol, calcineurin inhibitor avoidance, withdrawal หรือ dose minimization และ tolerogenic protocol โดยใช้ thymoglobulin ในการ induction เป็นต้น

ในที่นี้จะกล่าวถึงยากดภูมิคุ้มกันที่นิยมใช้กันมากเท่านั้น

Steroids

เป็นยาที่ใช้มานาน ออกฤทธิ์หลายตำแหน่งในระบบภูมิคุ้มกัน หลังจากผ่านเข้าเซลล์แล้วจะไปจับกับ intracellular receptor สามารถยับยั้ง transcription ของ cytokines หลายตัวเช่น IL-1, IL-2, IL-6, Interferon-gamma, และ tumor necrosis factor-α (TNF-α) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์เป็น anti-inflammatory โดยยับยั้ง การ margination ของ lymphocytes, ลดปฏิกิริยา chemotaxis, และ ยับยั้งการทำงานของ macrophages การให้ steroids เป็นระยะเวลานานๆ ก่อให้เกิดผลข้างเคียงมากมาย เช่น ความดันโลหิตสูง ไขมันในเส้นเลือดสูง เบาหวาน ต้อกระจก กระดูกผุ ภาวะ psychosis ตับอ่อนอักเสบ gastrointestinal tract bleeding, ulcer, and perforation, การหายของแผลช้า การยับยั้งการเจริญเติบโตโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็ก จากผลข้างเคียงต่างๆ มากมายนี้ ทำให้ protocol ยาในระยะหลังๆ พยายามที่จะไม่ใช้หรือลดขนาดของ steroids ให้เร็วที่สุด

Calcineurin Inhibitors

Cyclosporine (neoral) เป็นยาตัวแรกที่ถูกคิดค้นขึ้นในกลุ่มนี้และนำมาใช้อย่างแพร่หลายและมีประสิทธิภาพ สามารถทำให้อัตราการรอดชีวิตของ graft ยืนยาวขึ้นอย่างมาก ถือเป็นจุดเปลี่ยนที่สำคัญของวงการการปลูกถ่ายอวัยวะทั่วโลก cyclosporine ออกฤทธิ์ยับยั้ง เอนไซม์ calcineurin ซึ่งเป็น calcium dependent serine/threonine phosphatase ทำหน้าที่ dephosphorylate nuclear factor of activated T cell (NFAT) หลังจากนั้น NFATจะเข้าสู่นิวเคลียสและจับกับ promoter region of IL-2 gene เป็นผลให้เกิดการสร้าง IL-2 ขึ้น และนำไปสู่การกระตุ้นและเพิ่มจำนวน T cell ถือเป็นกลไกหลักของ T cell ในการทำลาย allograft เมื่อ cyclosporine เข้าสู่เซลล์จะไปจับกับ cyclophyllin และทำการยับยั้ง phosphatase activity ของ calcineurin ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้าง IL-2 ขึ้น เป็นยาที่ใช้สำหรับ maintenance ใช้ไม่ได้ผลในกรณีของ acute rejection

สำหรับยาอีกหนึ่งตัวในกลุ่มนี้ ได้แก่ tacrolimus (prograf) ออกฤทธิ์โดยจับกับ FK-506 binding protein (FKBP) แล้วไปยับยั้งการทำงานของ calcineurin เช่นเดียวกัน ทำให้ยับยั้งการสร้าง IL-2 เป็นยาที่มีฤทธิ์มากกว่า cyclosporine ประมาณ 100 เท่าเมื่อเทียบกัน mg ต่อ mg

ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ถูก metabolize โดย cytochrome P-450 system ในตับ ดังนั้นการให้ยาร่วมกับยาอื่นที่ออกฤทธิ์ยับยั้งหรือกระตุ้น cytochrome P-450 จะส่งผลต่อระดับยาของ calcineurin inhibitors ได้กล่าวคือ ยาที่กระตุ้น cytochrome P-450 แล้วทำให้ระดับยา calcineurin inhibitors ลดลงได้แก่ rifampin, barbiturates, phenytoin, carbamazepine สำหรับยาที่ยับยั้ง cytochrome P-450 แล้วทำให้ระดับยาเพิ่มขึ้นได้แก่ verapamil, diltiazem, amlodipine, nicardipine, ketoconazole, fluconazole, itraconazole, erythromycin ดังนั้นควรใช้ความระมัดระวังอย่างยิ่งในการให้ยาเหล่านี้ร่วมไปด้วย

ยาทั้ง 2 ตัวให้ผลข้างเคียงใกล้เคียงกัน โดยที่สำคัญ ได้แก่ nephrotoxicity และผลข้างเคียงอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบลักษณะต่างๆ ของ cyclosporine และ tacrolimus

	Cyclosporine	**Tacrolimus**
Mode of action	Inhibition of calcineurin	Inhibition of calcineurin
Daily maintenance dose	~3-5 mg/kg	~0.15-0.3 mg/kg
Administration	PO and IV	PO and IVa
Absorption, bile dependent	Sandimmune, yes : Neoral, no	No
Oral dose available (capsules)	100 mg, 25 mg	5 mg, 1 mg, 0.5 mg
Drug interaction	Similar	Similar
Capacity to prevent rejection	+	++?
Use with MMF	+	+b
Use with sirolimus	+c	+c
Nephrotoxicity	+	+
Steroid sparing	+	++?
Hypertension and sodium retention	++	+
Pancreatic islet toxicity/diabetes	+	++
Neurotoxicity	+	++
Hirsutism	+	-
Hair loss	-	+
Gum hypertrophy	+	-
Gastrointestinal side effect	-	+
Gastric motility	-	+
Hyperkalemia	+	+
Hypomagnesemia	+	+
Hypercholesterolemia	+	-
Hyperuricemia/gout	++	+

[a]IV rarely needed because oral absorption is good. [b]Dose of MMF may be less when used with tacrolimus. [c]Nephrotoxicity may be exaggerated when used in full dose.
Data are based on available literature and clinical experience. -, No or little effect; +, known effect; ++, effect more pronounced; ++?, probable greater effect; IV, intravenous; MMF, mycophenolate mofetil; PO, by mouth.

Antimetabolites

ยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วยยา 2 ตัวหลักคือ mycophenolate mofetil (MMF, cellcept/myfortic) และ azathioprine (imuran) ออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ โดยยับยั้งการสร้าง DNA โดยกลไกที่แตกต่างกัน สำหรับ MMF เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูก hydrolyze เป็น mycophenolic acid (MPA) ซึ่งเป็น active form MPAจะยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase ซึ่งเป็น rate-limiting step ในขบวนการการสร้าง purines (guanine) ผ่าน de novo pathway (โดยปกติแล้ว การสร้าง purine ซึ่งเป็น substrate ในการสร้าง DNA ซึ่งใช้ในการแบ่งตัวของเซลล์ มีอยู่ 2 ทาง ได้แก่ salvage pathway และ de novo pathway เซลล์ที่แบ่งตัวเร็วทั่วไป ได้แก่ เซลล์ผิวหนัง เส้นผม และเยื่อบุลำไส้ จะอาศัย salvage pathway แต่สำหรับ T และ B cell จะอาศัย de novo pathway) ดังนั้น MMF จึงค่อนข้างจำเพาะสำหรับ T และ B cell และแตกต่างจาก calcineurin inhibitors คือจะไม่ยับยั้งการสร้าง cytokine แต่จะยับยั้งผลของ cytokine ที่มีต่อ T และ B cell สำหรับผลข้างเคียง ได้แก่ bone marrow suppression และ gastrointestinal symptom เช่น อาเจียน ท้องเสีย ปวดมวนท้อง

ในส่วนของ azathioprine นั้น เป็นยาหลักที่ใช้มานานร่วมกับ steroids ในระยะแรกก่อนที่จะมีการค้นพบ calcineurin inhibitors เป็น imidazole derivative of 6-mercaptopurine ทำหน้าที่เป็น purine analogue ซึ่งจะเข้าไปแทรกตัวอยู่ใน DNA ทำให้ไม่เกิด DNA replication และ RNA transcription ทำให้เซลล์ไม่สามารถแบ่งตัวได้ ซึ่งไม่ได้มีผลเฉพาะเพียง T และ B cell ผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ bone marrow suppression, hepatitis, cholestasis, alopecia, pancreatitis, increased risk of malignancy ในปัจจุบันนี้ transplant center ส่วนใหญ่จะใช้ MMF แทนที่ azathioprine เนื่องจากเมื่อใช้ร่วมกับ calcineurin inhibitors สามารถยับยั้งการเกิด acute rejection ได้มากกว่าและมีผลข้างเคียงน้อยกว่า

การปลูกถ่ายตับ (Liver Transplantation)

นับตั้งแต่ Thomas E Starzl ได้ทำการปลูกถ่ายตับในคนเป็นครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ.

1963 ที่รัฐโคโลราโด ประเทศสหรัฐอเมริกา ก็ได้มีการพัฒนาการปลูกถ่ายตับเรื่อยมาทั้งในด้านเทคนิคการผ่าตัด การพัฒนายากดภูมิคุ้มกันใหม่ๆ การดมยาสลบ การดูแลผู้ป่วยก่อนและหลังผ่าตัด การเก็บรักษาอวัยวะ จนกระทั่งในปัจจุบัน การปลูกถ่ายตับมีผลการรักษาค่อนข้างดีมากกล่าวคือ มีอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ 1 และ 5 ปี โดยเฉลี่ย 81.6-92.6% และ 62.2-85.6% ตามลำดับ[10] ทำให้เป็นที่ยอมรับกันว่า การปลูกถ่ายตับเป็นการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยตับวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจากสาเหตุต่างๆ ผู้ป่วยตับวายแบบเฉียบพลัน ผู้ป่วย liver based metabolic disease และผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะแรกๆ

ปัญหาสำคัญที่ตามมาคือ การขาดแคลนตับ เนื่องจากมีผู้ป่วยขึ้นทะเบียนรอรับการปลูกถ่ายตับเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก ในขณะที่ปริมาณตับจากผู้บริจาคมีปริมาณคงที่ ทำให้ผู้ป่วยที่รอรับการปลูกถ่ายตับเสียชีวิตก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายตับเป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยเด็ก ดังนั้นจึงได้มีความพยายามในการเพิ่มจำนวนตับโดยวิธีการต่างๆ ได้แก่

1. การใช้ extended criteria donor คือ การปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตจากภาวะสมองตาย (brain death donor) โดยยอมใช้ตับที่มีโอกาสเกิดภาวะตับไม่ทำงาน (primary non function) หรือ ทำงานได้ไม่ดี (initial poor function) ภายหลังการปลูกถ่ายสูงกว่าตับปกติ[11] ซึ่งโดยทั่วไปได้แก่ ตับที่ได้รับจากผู้บริจาคที่มีอายุมากกว่า 65 ปี มีภาวะไขมันในตับ (steatosis) มากกว่า 30% มีปริมาณโซเดียมในเลือดมากกว่า 155 mEq/L มีการใช้ vasopressive drug ปริมาณมาก อยู่ในห้อง ICU นานกว่า 4 วัน ระยะเวลาระหว่างการประกาศภาวะสมองตายและการผ่าตัด organ procurement นานและระยะเวลาการขาดเลือด (ischemic time) นานกว่า 12 ชั่วโมง

2. การใช้ตับจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตโดยหัวใจหยุดเต้น (donation after cardiac death) วิธีการนี้ ตับที่ได้รับบริจาคจะมีช่วงเวลาการขาดเลือดก่อนที่จะได้รับน้ำยาเก็บรักษาอวัยวะ (University of Wisconsin solution, UW solution) เป็นระยะเวลานานประมาณ 15-30 นาที ซึ่งทำให้เซลล์ตับบางส่วนตายไป โอกาสเกิดภาวะตับไม่ทำงานหลังการปลูกถ่ายสูงขึ้น

3. การใช้ตับจากผู้บริจาคที่ยังมีชีวิตอยู่ (living donor liver transplantation) รายงานครั้งแรกโดย Strong และคณะ ในปี ค.ศ. 1989[12] วิธีนี้เป็นวิธีหลักของการปลูก

ถ่ายตับในประเทศที่ประชาชนส่วนใหญ่ไม่ยอมรับวิธีการบริจาคอวัยวะจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตจากภาวะสมองตาย เช่น ประเทศญี่ปุ่น ประเทศเกาหลีใต้ ซึ่งวิธีนี้มีข้อด้อยที่สำคัญคือ ผู้บริจาคตับซึ่งเป็นคนปกติต้องเผชิญกับความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด และในบางกรณีอาจถึงแก่ชีวิตได้ถึงแม้จะมีโอกาสน้อยมากก็ตาม

4. การปลูกถ่ายตับแบบโดมิโน (domino liver transplantation) ใช้ได้เฉพาะบางโรคเท่านั้นเช่น familial amyloidotic polyneuropathy ผู้ป่วยโรคนี้ต้องการการปลูกถ่ายตับเนื่องจากตับสร้างโปรตีนที่ผิดปกติแล้วไปทำลายระบบประสาท หัวใจ และทางเดินอาหาร ซึ่งต้องใช้เวลากว่า 20-30 ปีจึงจะเกิดโรคขึ้น แต่การทำงานของตับทางด้านอื่นๆ ปกติหมด จึงสามารถนำตับจากผู้ป่วยโรคนี้ไปปลูกถ่ายต่อให้กับผู้ป่วยคนอื่นได้แทนที่จะทิ้งตับนี้ไป โดยผู้ป่วยที่ได้รับตับจากผู้ป่วย amyloidosis นี้สามารถที่จะมีชีวิตต่อไปอีก 20-30 ปีโดยไม่เกิดอาการใดๆ ของโรคนี้

5. Reduced liver transplantation รายงานครั้งแรกโดย Bismuth และคณะในปี ค.ศ. 1984[13] เป็นการแบ่งตับ left lateral segment (segment 2, 3) ให้กับผู้ป่วยเด็ก โดยทิ้งตับข้างขวาไป เนื่องจากการหาตับที่มีขนาดเหมาะสมกับผู้ป่วยเด็กทำได้ค่อนข้างยาก จึงต้องนำตับผู้ใหญ่ซึ่งมีผู้บริจาคมากกว่ามาแบ่งส่วนให้กับผู้ป่วยเด็ก วิธีนี้เป็นการเพิ่มจำนวนตับให้แก่ผู้ป่วยเด็ก แต่กลับทำให้ผู้ป่วยผู้ใหญ่เสียประโยชน์ ได้รับตับลดน้อยลงเพราะไม่ได้นำตับข้างขวาที่เหลือจากการแบ่งมาใช้ วิธีนี้จึงไม่ได้เป็นการเพิ่มจำนวนตับอย่างแท้จริง

6. Split liver transplantation รายงานครั้งแรกโดย Pichlmayr และคณะในปี ค.ศ. 1988[14] เป็นการแบ่งตับเป็น 2 ส่วน คือ left lateral segment (segment 2, 3) ให้กับผู้ป่วยเด็ก และ right trisegment (segment 1, 4-8) ให้กับผู้ป่วยผู้ใหญ่ หรือในบางกรณีอาจแบ่งเป็น full left/full right lobe (segment 1-4/segment 5-8) ให้กับผู้ป่วยผู้ใหญ่ 2 คนได้ วิธีนี้เป็นการแก้ข้อด้อยของ reduced liver transplantation สามารถเพิ่มปริมาณตับได้พอสมควรโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยเด็กโดยไม่เบียดเบียนผู้ป่วยผู้ใหญ่

7. Xenotransplantation เป็นการปลูกถ่ายตับโดยใช้ตับจากสิ่งมีชีวิตอื่น เช่น ลิง หมู มาปลูกถ่ายให้แก่คน ยังอยู่ในขั้นการศึกษาวิจัยอยู่ ได้ผลไม่ดีนัก

8. Hepatocyte transplantation[15] เป็นการปลูกถ่ายเซลล์ตับโดยฉีดเข้าทางม้าม ทาง portal vein หรือฉีดโดยตรงเข้าเยื่อบุช่องท้อง จากการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองพบว่าได้ผลดีพอสมควรในภาวะตับวายเฉียบพลัน liver based metabolic disease และตับวายเรื้อรัง ในปัจจุบันมีการนำมาใช้ในคนบ้างแล้วโดยเฉพาะใน 2 ภาวะแรก แต่ผลการรักษายังไม่ดีเท่าที่ควร

ข้อบ่งชี้[16]

ได้แก่โรคตับวายระยะสุดท้ายทั้งแบบเรื้อรังและเฉียบพลันจากสาเหตุต่างๆ รวมถึงโรคเกี่ยวกับตับอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 2 ในปัจจุบันมีการใช้ clinical score ในการประเมินความรุนแรงของผู้ป่วยตับแข็งว่าควรเข้ารับการพิจารณาปลูกถ่ายตับเมื่อไร ได้แก่ Child-Turcote-Pugh (CTP) score ดังแสดงในตารางที่ 3 และ model of end stage liver disease (MELD) score ซึ่งอาศัยตัวแปร 3 ตัวในการคำนวณ ได้แก่ serum creatinine, total bilirubin, และ INR สูตรคำนวณคือ MELD = 10*{0.957 loge (creatinine, mg/dL) + 0.378 loge (bilirubin, mg/dL) + 1.120 loge (INR) + 0.643} โดยมีค่าตั้งแต่ 6-40 แต่เดิมใช้ประเมินอัตราการอยู่รอดชีวิตที่ 3 เดือนของผู้ป่วยตับแข็งที่เข้ารับการทำ transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) ต่อมาพบว่าสามารถประเมินอัตราการอยู่รอดชีวิตของผู้ป่วยตับแข็งทั่วไปได้ดี United Networks of Organ Sharing (UNOS) ซึ่งเป็นองค์กรเกี่ยวกับการจัดสรรตับในประเทศสหรัฐอเมริกาคล้ายๆ กับศูนย์รับบริจาคอวัยวะในประเทศไทยจึงได้นำ MELD score ไปใช้เป็นหลักในการจัดสรรตับ โดยผู้ป่วยที่มีคะแนนมากกว่าหมายถึงผู้ป่วยที่หนักกว่า จึงมีสิทธิที่จะได้รับการปลูกถ่ายตับก่อน ซึ่งสามารถขจัดข้อด้อยของ CTP score ซึ่งใช้กันมานานได้คือ ปัจจัยที่ใช้ในการคำนวณ CTP score นั้นบางตัวค่อนข้างเป็น subjective ผู้ประเมินคนละคนกันประเมินผู้ป่วยคนเดียวกัน ณ เวลาเดียวกันอาจได้คะแนนต่างกัน เช่น ความรุนแรงของ hepatic encephalopathy, ascites หรือ ปัจจัยบางตัวมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงได้ตามการรักษาหรือถูกกำหนดโดยปัจจัยอื่นได้มากกว่าการทำงานของตับ เช่น albumin, ascites และ CTP score ยังมีช่วงคะแนนที่แคบกว่าคือ 5-15 ทำให้แยกย่อยผู้ป่วยได้ไม่ดีเท่า MELD score แต่ในทางปฏิบัติแล้ว CTP score ก็ยังถือเป็น score ที่

ตารางที่ 2 Indications for Liver Transplantation

Chronic noncholestatic liver disorders
Chronic hepatitis C
Chronic hepatitis B
Autoimmune hepatitis
Alcoholic liver disease
Cholestatic liver disorders
Primary biliary cimhosis
Primary sclerosing cholangitis
Biliary atresia
Alagile syndrome
Nonsyndromic peucity of the intrahepatic bile ducts
Cystic fibrosis
Progressive familial intachepatic cholestasis
Metabolic disorders causing cimbosis
Alpha-1 antititypsin deficiency
Wilson disease
Nonalocholic steatrophepatitis and crytogenic cirrhosis
Hereditary hemochromatosis
Tyrosinemia
Glyogen storage disease type N
Neonatal hemochromatosis
Metabolic disorders causing severe extrahepatic mobidity
Amylodosis
Hyperoxaluria
Urea cycle defects
Disorders of branch chain amino acikis
Primary malignancies of the liver
Hepatocellular carcinoma
Hepatoblastoma
Fibrolamellar hepatocell ufar carcinoma
Hemagionedotrhelioma
Fulminant hepatic failure
Miscellancecus conditions
Budd-Chiari syndrome
Metastatic neuroendocine tumors
Polycystic disease
Retransplantation

ตารางที่ 3 Child-turcotte-Pugh (CTP) Scoring System to Assess Severity of Liver Disease

Points	1	2	3
Encephalopathy (grade)*	None	1 and 2	3 and 4
Ascites	Absent	slight	Moderate
Bilirubin (mg/dL)	1-2	2-3	> 3
Albumin (g/dL)	3.5	2.8-3.5	< 2.8
Prothrombin time (seconds prolonged)	1-4	4-6	> 6
Or (INR)	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3
For primary biliary cimbosis: bilirubin (mg/dL)	1-4	4-10	> 10

คำนวณได้ง่าย สามารถใช้ประเมินความรุนแรงเบื้องต้นได้ โดยทั่วไปผู้ป่วยตับแข็ง ควรได้รับการพิจารณาการปลูกถ่ายตับเมื่อ CTP score > 7, MELD score > 10, หรือเมื่อมี first major complication (ascites, variceal bleeding, or hepatic encephalopathy)

สำหรับเกณฑ์การจัดสรรตับที่ใช้ในประเทศไทยนั้นสามารถอ่านได้ในเอกสารอ้างอิงที่[8]

สำหรับการปลูกถ่ายตับในกรณีของ hepatocellular carcinoma (HCC) นั้น จะทำเฉพาะกรณีที่ไม่สามารถรักษาด้วยการตัดตับได้เท่านั้นซึ่งมักเป็นผู้ป่วย HCC ร่วมกับ liver cirrhosis Child B, C และตัว HCC เองจะต้องเป็นระยะแรกๆ คืออยู่ใน Milan criteria (Single tumor < 5 cm, or multiple tumors not more than 3, each < 3 cm, and no extrahepatic disease and vascular invasion) เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดี มีอัตราการอยู่รอดชีวิตที่ 5 ปีเท่าเทียมกับข้อบ่งชี้อื่นๆ คือประมาณ 70%

Surgical Procedure[1,2]

การปลูกถ่ายตับจะเป็นแบบ orthotopic คือวางตับไว้ที่เดิม จึงต้องมีการตัดตับเดิมออกก่อนการปลูกถ่ายตับประกอบด้วยการผ่าตัด 4 ขั้นตอน ได้แก่ organ procurement, back table preparation of the graft, recipient hepatectomy, and implan-

tation of the graft โดยทั่วไปแล้วขั้นตอนการทำ recipient hepatectomy ถือเป็นขั้นตอนที่ท้าทายและมีการเสียเลือดมากที่สุดเนื่องจากผู้ป่วยมักจะมี portal hypertension และ coagulopathy สำหรับขั้นตอนโดยละเอียด การดูแลหลังการผ่าตัดและภาวะแทรกซ้อนจะไม่กล่าวในที่นี้

การปลูกถ่ายตับอ่อน (Pancreas Transplantation)[1,2]

การปลูกถ่ายตับอ่อนมีวัตถุประสงค์เพื่อ ทำให้ผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 1 มีการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างคนปกติ เพื่อป้องกัน microvascular complications ซึ่งถึงแม้จะรักษาโดยใช้การฉีด exogenous insulin แล้วควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีเพียงใดก็ยังสามารถเกิดขึ้นได้มากกว่า 50% ผลการรักษาในระยะแรกๆ ยังไม่ดีนัก มีอัตราการรอดชีวิตของ graft น้อยกว่า 20% ต่อมาได้มีการพัฒนาทั้งทางด้านเทคนิคการผ่าตัดและยากดภูมิคุ้มกัน ทำให้ในปัจจุบันอัตราการรอดชีวิตของ graft ที่ 1 ปี เพิ่มขึ้นเป็นประมาณ 85% สามารถทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นโดยไม่ต้องฉีด exogenous insulin ทำให้การผ่าตัดปลูกถ่ายตับอ่อนได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวาง

ข้อบ่งชี้[1,2,17]

ได้แก่ผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 1 ที่มีภาวะไตวายระยะสุดท้ายร่วมด้วย เพื่อที่จะเข้ารับการปลูกถ่ายพร้อมกันทั้งตับอ่อนและไต (simultaneous pancreas and kidney transplant, SPK) หรือผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 1 ที่มีภาวะไตวายระยะสุดท้ายแล้วได้รับการเปลี่ยนไตไปแล้วและไตยังทำงานได้ดีอยู่ (pancreas after kidney transplant, PAK) วัตถุประสงค์ของทั้ง 2 กรณีนี้ก็เพื่อทำให้ไตมีอายุการใช้งานได้นานขึ้น ลดการเกิด diabetic nephropathy ของไตใหม่ ป้องกันภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ของเบาหวานและยังสามารถทำให้ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นแล้วที่ไม่รุนแรงมากนักดีขึ้นได้ เช่น vascular disease, nephropathy, retinopathy, neuropathy อีกทั้งผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันจากการปลูกถ่ายไตอยู่แล้ว จึงไม่ได้เป็นการเพิ่มความเสี่ยงที่เกิดจากยากดภูมิคุ้มกัน จะเพิ่มความเสี่ยงก็เฉพาะจากกระบวนการการผ่าตัดปลูกถ่ายตับอ่อนที่เพิ่มขึ้นมา ซึ่งในระยะยาวแล้วพบว่า สามารถทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีชีวิตที่ยืนยาวกว่ากรณีที่ปลูกถ่ายไตเพียง

อย่างเดียว

ในอีกกรณีหนึ่งก็คือ ผู้ป่วยเบาหวานประเภทที่ 1 ที่ไตยังทำงานได้ดีอยู่ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ปกติไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ได้แต่เฉพาะ exogenous insulin ดังนั้นการปลูกถ่ายตับอ่อนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (pancreas transplant alone, PTA) จึงต้องพิจารณา risk-benefit ให้ดีเพราะนอกจากต้องเสี่ยงกับกระบวนการผ่าตัดแล้ว ยังต้องเสี่ยงกับผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกันที่เพิ่มขึ้นด้วย ดังนั้นการปลูกถ่ายตับอ่อนในกรณีนี้ จึงมีข้อบ่งชี้เฉพาะในรายที่ได้รับความทุกข์ทรมานจากภาวะแทรกซ้อนแบบเฉียบพลันที่รุนแรง เช่น diabetic ketoacidosis ซึ่งเกิดขึ้นบ่อย และควบคุมโดย exogenous insulin ได้ยาก

สาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ coronary artery disease ดังนั้นก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายจึงต้องมีการประเมินและแก้ไขในเรื่องนี้อย่างละเอียด

Surgical Procedure[2,17]

ความสำเร็จของการปลูกถ่ายตับอ่อน นอกจากจะขึ้นกับเทคนิคการผ่าตัดปลูกถ่ายที่ดีแล้วยังขึ้นอยู่กับการเลือกและเตรียมตัวผู้ป่วยที่เหมาะสม การเลือกผู้บริจาคและการผ่าตัดนำอวัยวะออกที่ดี และที่สำคัญไม่แพ้กันคือ การตกแต่งอวัยวะในขั้นตอนของ back table preparation ซึ่งจะต้องมีการตัด duodenum ให้มีความยาวที่เหมาะสมและมี blood supply ที่ดี และต้องมีการต่อหลอดเลือดแดง 2 เส้นที่ทำหน้าที่เลี้ยงตับอ่อนและ duodenum ได้แก่ superior mesenteric artery และ splenic artery เข้ากับ Y-graft ของ external และ internal iliac artery ที่ได้จากผู้บริจาค เพื่อให้เหลือการต่อหลอดเลือดแดงเพียงเส้นเดียวในตัวผู้ป่วยคือ common iliac artery

การปลูกถ่ายตับอ่อนที่ทำมากที่สุดคือ แบบ SPK คือประมาณเกือบ 80% รองลงมา ได้แก่ PAK และ PTA ตามลำดับ สำหรับเทคนิคที่ใช้ในการปลูกถ่ายตับอ่อนนั้นมีข้อที่ต้องพิจารณา 2 อย่างคือ เทคนิคของ exocrine drainage และ vascular drainage

Exocrine drainage : enteric vs. bladder การปลูกถ่ายตับอ่อนนั้นสิ่งที่ต้องการจริงๆ มีแค่ endocrine function แต่การปลูกถ่าย whole organ pancreas นั้นจำเป็นจะต้องมี exocrine part ติดมาด้วยทำให้ต้องมีการ drain ในส่วนของ exocrine

ด้วย enteric drainage เป็นเทคนิคที่ physiologic เพราะ drain เข้าสู่ลำไส้ ทำให้ไม่มีปัญหาเกี่ยวกับ bladder เหมือน bladder drainage ซึ่งได้แก่ urinary tract infection, dehydration, pancreatitis, metabolic acidosis, urethra problems แต่ข้อเสียที่สำคัญของการต่อแบบนี้คือ เมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนเรื่องของการรั่วแล้วจะรุนแรงมากกว่าและอาจถึงแก่ชีวิตได้ และยังทำให้ไม่สามารถ monitor graft function โดย urine amylase ได้ และการทำ biopsy ก็ทำได้ยากกว่า สำหรับ bladder drainage นั้นข้อดีข้อเสียก็ตรงข้ามกับ enteric drainage ในปัจจุบันเทคนิคที่ได้รับความนิยมมากกว่าคือ enteric drainage เนื่องจากผู้ป่วยไม่ต้องมีปัญหาเกี่ยวกับ urinary tract (ภายใน 3 ปีหลังจาก bladder drainage มีผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนเป็น enteric drainage ถึง 15%) และการเกิด acute rejection นั้นมักจะเกิดไปพร้อมกันในกรณีของ SPK จึงพอที่ใช้ kidney function ในการประเมินเรื่อง rejection ได้ ทำให้ความสำคัญของการ monitor urine amylase ลดน้อยลง

Vascular drainage : systemic vs. portal โดยส่วนใหญ่แล้วจะนิยม systemic drainage โดยใช้ iliac vessels เป็น inflow และ outflow เหมือนในการปลูกถ่ายไต โดยตับอ่อนจะวางไว้ข้างขวา และไตจะวางไว้ข้างซ้าย เนื่องจากเป็นเทคนิคที่ง่ายกว่า graft thrombosis น้อยกว่า ทำ biopsy ง่ายกว่า แต่เทคนิคนี้ทำให้เกิด peripheral hyperinsulinemia with portal hypoinsulinemia, hepatic first pass effect หายไป ซึ่งมีรายงานถึงข้อเสียคือ ความผิดปกติของ lipoprotein metabolism ซึ่งทำให้เกิด atherosclerosis แต่ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนถึงผลเสียนี้ สำหรับการต่อแบบ portal drainage นั้น ข้อดีข้อเสียก็ตรงข้ามกับ systemic drainage

สำหรับการดูแลหลังการผ่าตัดและภาวะแทรกซ้อน จะไม่กล่าวในที่นี้

สรุป

กล่าวโดยสรุป บทความนี้มีความตั้งใจให้ศัลยแพทย์ทั่วไป ได้เข้าใจภาพรวมเบื้องต้นของการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ตับและตับอ่อน โดยเฉพาะในแง่ของข้อบ่งชี้และการจัดสรรอวัยวะโดยคำนึงถึงความเท่าเทียมกันและประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย รวมไปถึงภาพรวมของการผ่าตัดในแต่ละประเภท

เอกสารอ้างอิง

1. Humar A, Dunn D. Transplantation. In: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 295-333.
2. Markmann JF, Brayman KL. Transplantation of abdominal organs. In: Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. Sabiston textbook of surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p. 699-758.
3. Goodman WG, Danovitch GM. Options for patients with kidney failure. In: Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 1-22.
4. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche HU, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compare with other recipients and wait-listed transplant candidates. J Am Soc Nephrol 2001; 12:589-97.
5. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Am J Transplant 2001; 1 Suppl 2:3-95.
6. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, Tokumoto T, Ishikawa N, Kawai T, et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation : a single-center experience. Transplantation 1998; 65:224-8.
7. Cecka JM, Reed EF. Histocompatibility testing, cross matching, and allocation of kidney transplants. In: Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 43-71.
8. ศูนย์รับบริจาคอวัยวะ สภากาชาดไทย. คู่มือการประสานงานการปลูกถ่ายอวัยวะ [Online]. 2550 มิถุนายน [cited 2551 กันยายน 20]; Available from: URL: http://www.organdonate.in.th/pdf/guideline.pdf
9. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. In: Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 72-134.
10. The Organ Procurement and Transplantation Network. Liver Kaplan-Meier patient survival rates for transplants performed : 1997-2004 [Online]. 2008 April 25 [cited 2008 May 9]; [1 screen]. Available from:URL: http://www.optn.org/latestData/rptStrat.asp
11. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. Liver Transpl 2003; 9:651-63.
12. Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson GA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. N Engl J Med 1990; 322:1505-7.
13. Bismuth H, Houssin D. Reduced-size orthotopic liver graft for liver transplantation in chil-

dren. Surgery 1984; 95:367-70.

14. Yan JQ, Becker T, Peng CH, Li HW, Klempnauer J. Split liver transplantation : a reliable approach to expand donor pool. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2005; 4:339-45.
15. Fox IJ, Chowdhury JR. Hepatocyte transplantation. Am J Transplant 2004; 4 Suppl 6:7-13.
16. Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. Hepatology 2005; 41:1-26.
17. Pirsch JD, Sollinger HW, Smith C. Kidney and pancreas transplantation in diabetic patients. In: Danovitch GM, editor. Handbook of kidney transplantation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 390-413.

Transplant Immunology
(ภาวะภูมิคุ้มกันและการปลูกถ่ายอวัยวะ)

โสภณ จิรสิริธรรม

การผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะหมายถึงการผ่าตัดนำเอาอวัยวะจากผู้บริจาคมาผ่าตัดใส่ให้กับผู้รับ เพื่อให้อวัยวะนั้นสามารถทำหน้าที่สามารถรักษาชีวิตของผู้รับอวัยวะอย่างมีประสิทธิภาพ ปัจจุบันการปลูกถ่ายอวัยวะนับเป็นการรักษาที่ได้มาตรฐานของวงการแพทย์ โดยใช้สำหรับรักษาผู้ป่วยที่ป่วยเป็นโรคอวัยวะสำคัญของร่างกายไม่ทำงาน ซึ่งได้แก่ ภาวะไตวาย ตับวาย หัวใจวาย เป็นต้น โดยผลการรักษานั้นประสบความสำเร็จอย่างสูงจนเป็นที่ยอมรับของวงการแพทย์และประชาชนทั่วไป

นับตั้งแต่ Murray และคณะ ได้ทำการปลูกถ่ายไตสำเร็จในปี ค.ศ. 1954[1,2] จนถึงจนปัจจุบันได้มีการพัฒนาการปลูกถ่ายอวัยวะจนเกิดความก้าวหน้าเป็นอย่างมาก การพัฒนาเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ ได้แก่ ความเข้าใจในเรื่อง Transplant Immunology การใช้ยากดภูมิคุ้มกันตลอดจนการเตรียมคนไข้และการดูแลคนไข้หลังการผ่าตัด ดังนั้น เรื่อง Transplant Immunology จึงเป็นหัวใจสำคัญของการพัฒนาในวงการปลูกถ่ายอวัยวะ

Transplant immunology หมายถึงความรู้พื้นฐานด้าน immunology สำหรับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ ถือเป็นความรู้ที่มีความจำเป็นสำหรับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ มีบทบาทสำคัญในการพัฒนาการปลูกถ่ายอวัยวะจนประสบความสำเร็จได้ในปัจจุบัน transplant immunology มีสาระครอบคลุมหัวข้อดังต่อไปนี้

1. Graft
2. MHC (Major Histocompatibility Complex) และ HLA (Human Leukocyte Antigen)

3. Rejection

4. Immunosuppression

1. Graft หมายถึงอวัยวะหรือเนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่ถูกนำจากที่หนึ่งไปใส่หรือปลูกถ่ายในที่ใหม่อีกที่หนึ่ง เพื่อให้ทำงานตามหน้าที่ของ graft นั้นอย่างมีประสิทธิภาพ ถ้าเป็นอวัยวะ จะต้องมีการต่อหลอดเลือด แบ่งชนิดของ graft ดังนี้

● Autograft (Autogenous Graft) หมายถึง graft ที่ถูกนำจากที่หนึ่งไปปลูกถ่ายยังอีกที่หนึ่งของร่างกายของสัตว์หรือคนคนเดียวกัน เช่น การผ่าตัดทำ skin graft, การผ่าตัดนำ great saphenous vein ไปทำ bypass หลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft) หรือการผ่าตัด autorenal transplantation ในการรักษา renal artery stenosis ซึ่ง graft ชนิดนี้จะไม่มีปัญหาเรื่อง immunology เข้ามาเกี่ยวข้องด้วย เพราะเป็นของร่างกายเดิม

● Isograft (Isogeneic หรือ Syngeneic Graft) หมายถึง graft ที่ผ่าตัดปลูกถ่ายระหว่างคู่ฝาแฝดที่เป็น identical twin ดังเช่นการผ่าตัดปลูกถ่ายไตรายแรกของโลก ซึ่งปลูกถ่ายระหว่าง monozygotic identical twin ซึ่งจะประสบผลสำเร็จอย่างสูง เพราะผู้บริจาคและผู้รับมีพันธุกรรมที่เหมือนกันทุกประการ แต่ในเชิงการรักษาทั่วไป ผู้ป่วยมักไม่มีคู่แฝดจึงไม่สามารถนำมาใช้ได้ในการรักษาผู้ป่วยทั่วไป

● Allograft (Allogeneic Graft) หมายถึง graft ที่นำมาปลูกถ่ายระหว่างสัตว์หรือคนที่อยู่ใน species เดียวกัน และไม่ใช่คู่แฝด ปัจจุบันการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะทั้งหลายส่วนใหญ่ จัดอยู่ใน graft กลุ่มนี้ ไม่ว่า graft นั้นจะได้จากผู้บริจาคที่เสียชีวิตแล้วหรือยังมีชีวิตอยู่ก็ตาม รายละเอียดของ transplant immunology มักจะนำความรู้จากการศึกษาใน graft ชนิดนี้

● Xenograft (Xenogeneic Graft) หมายถึง graft ที่นำมาปลูกถ่ายระหว่างสัตว์ต่าง species กัน เช่น นำไต หัวใจ หรือตับจากสัตว์ชนิดหนึ่งมาปลูกถ่ายใส่ในสัตว์อีกชนิดหนึ่ง คน ในอนาคต วงการแพทย์หวังว่าสามารถนำอวัยวะจากสัตว์เช่น สุกร มาปลูกถ่ายให้คนสำเร็จ ซึ่งปัจจุบันยังไม่ประสบผลสำเร็จ จึงถือเป็นการผ่าตัดในขั้นทดลองอยู่ เป็น graft ที่มนุษย์พยายามศึกษาค้นคว้าให้สำเร็จ เพราะปัจจุบันปัญหาที่สำคัญที่สุดของวงการปลูกถ่ายอวัยวะ คือ การขาดแคลนผู้บริจาค จึงมีอวัยวะที่จะนำมาปลูกถ่ายไม่เพียง

พอ ถ้า xenograft ประสบผลสำเร็จมนุษย์ก็จะสามารถนำอวัยวะจากสัตว์ที่เพาะพันธุ์ได้ในระยะเวลาสั้น เช่น สุกร มาใช้ปลูกถ่ายในมนุษย์ โดยมีปริมาณอวัยวะที่เพียงพอต่อความต้องการได้

2. MHC (Major Histocompatibility Complex)

การที่สัตว์แต่ละตัวหรือคนแต่ละคนไม่สามารถรับเนื้อเยื่อหรืออวัยวะจากสัตว์หรือคนคนอื่นได้ ทั้งๆ ที่อยู่ใน species เดียวกัน และมีกลุ่มเลือดเดียวกัน ก็เพราะว่าร่างกายของคนมีระดับภูมิต้านทาน (immune system) ที่จะสร้างปฏิกิริยาปฏิเสธต่อต้านอวัยวะหรือเนื้อเยื่อใหม่ ที่แปลกปลอมเข้ามาในร่างกาย ปฏิกิริยาต่อต้านซึ่งเกิดขึ้นโดยระบบภูมิต้านทานนี้เรียกว่า ปฏิกิริยาปฏิเสธการปลูกถ่าย (rejection) และเนื้อเยื่อส่วนที่สามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยา rejection นั้นเป็นกลุ่ม antigen ที่เกิดจากกลุ่มยีนส์ MHC (Major Histocompatibility Complex) ดังนั้น MHC ก็คือกลุ่มของ polymorphic genes ใน chromosome region ที่มีหน้าที่สร้าง antigen เฉพาะเจาะจงตัวเอง MHC จะมีในสัตว์ทุกชนิด แต่ละชนิดก็จะมี MHC บน chromosome ตำแหน่งแตกต่างกันไป สำหรับในมนุษย์ MHC จะอยู่บน short arm ของ chromosome คู่ที่ 6 มีหน้าที่สร้าง antigen ซึ่งมีชื่อเรียกว่า HLA (human leucocyte antigen)

HLA คือกลุ่ม antigen ที่อยู่บน cell membrane สร้างขึ้นมาจาก code บน MHC เหตุที่เรียก HLA (human leucocyte antigen) ก็เพราะการศึกษาหา HLA นั้นศึกษามาจาก leucocyte ของคน การตรวจหา HLA ตรวจได้ 2 วิธี วิธีแรกตรวจโดยใช้ serology method โดยใช้ antigen specific antisera HLA ที่ตรวจได้ด้วยวิธีแรกนี้เรียกว่า Class I antigen วิธีที่สอง ตรวจได้โดยการดู reactivity ของ lymphocyte ต่อ lymphocyte HLA ที่ตรวจได้โดยวิธีที่สองนี้เรียกว่า Class II antigen

HLA ในคนสามารถแบ่งตามโครงสร้าง วิธีการตรวจและการกระจายตามเนื้อเยื่อต่างชนิดกัน ออกเป็น 2 class ได้แก่

Class I antigen ซึ่งได้แก่ HLA-A, HLA-B, HLA-C พบได้ในเซลล์ทุกชนิดที่มี nucleus มีชื่อเรียกว่า “The classic histocompatibility antigen” antigen ที่พบได้ในเซลล์ที่มี class I คือ CD 8

Class II antigen ได้แก่ HLA-D, HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP พบ

ได้ใน B-lymphocyte activated T-cell, macrophage, dendritic cells antigen ที่พบได้ในเซลล์ที่มี class II คือ CD 4

การปลูกถ่ายอวัยวะที่มีความแตกต่างกันของ HLA ระหว่างผู้ให้และผู้รับจะทำให้เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธการปลูกถ่าย (rejection) HLA แต่ละชนิดนั้น นอกจากจะกระจายแตกต่างกันออกไปตามชนิดของเซลล์แล้ว ยังมีความแตกต่างในด้านปริมาณในแต่ละอวัยวะด้วย นอกจากนั้น HLA แต่ละชนิดยังสามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยา rejection ได้มากน้อยต่างกันไป กล่าวคือ HLA-DR มีบทบาทความสำคัญในการกระตุ้นให้เกิด rejection มากกว่า HLA-B ซึ่งจะมากกว่า HLA-A ตามลำดับ โดยที่ HLA-C นั้นแทบจะไม่มีความสามารถในการกระตุ้นเลย ดังเช่นในการปลูกถ่ายไตนั้น จะพิจารณาเฉพาะ HLA-DR, HLA-B, HLA-C เท่านั้น HLA แต่ละตำแหน่งจะมีตัวเลขอยู่ หนึ่งคู่ โดยแต่ละคู่จะได้รับการถ่ายทอดมาจากพ่อและแม่คนละหนึ่งข้าง ดังนั้น HLA ของทุกคนจะมีลักษณะหรือตัวเลขเหมือนพ่อครึ่งหนึ่ง เหมือนแม่ครึ่งหนึ่ง และเหมือนลูกครึ่งหนึ่งเสมอ

HLA นอกจากมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธการปลูกถ่าย (rejection) แล้ว ยังมีผลต่อการอยู่รอดของอวัยวะที่ปลูกถ่ายโดยเฉพาะไตในระยะยาวด้วย กล่าวคือการปลูกถ่ายไตของผู้บริจาคที่มี HLA เหมือนกับผู้รับ ไตจะอยู่รอดทำงานได้นานกว่าคู่ปลูกถ่ายที่มี HLA ไม่เหมือนกัน

3. ปฏิกิริยาปฏิเสธการปลูกถ่าย (rejection)

หมายถึง ปฏิกิริยาทางอิมมูโนโลยีที่เกิดขึ้นในผู้รับบริจาคอวัยวะ ซึ่งจะปฏิเสธและต่อต้านอวัยวะ หรือเนื้อเยื่อที่ได้รับการปลูกถ่าย กลไกของการเกิด rejection เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในด้านเซลล์ (CMIR) มากกว่าระบบ humoral หรือ antibody system แต่เดิม rejection แบ่งได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่

3.1 Hyperacute Rejection

3.2 Acute Rejection

3.3 Chronic Rejection

3.1 Hyperacute Rejection เป็น rejection ที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วรุนแรง โดยมากมักเกิดขึ้นภายในนาทีหรือชั่วโมงหลังการปลูกถ่าย โดยมากจะไม่เกิน 24 ชั่วโมงหลังจากการปลูกถ่ายอวัยวะเข้าไป สาเหตุสำคัญเกิดขึ้นจากการที่ผู้รับบริจาคมีภูมิคุ้มกัน

ต่อต้านอวัยวะที่ปลูกถ่ายเข้าไปอยู่ก่อนแล้ว ภูมิต้านทานดังกล่าวนี้เกิดจากประการแรก มี natural antibody และประการที่สองมี preformed antibody ในกรณี natural antibody เช่นในกรณี ABO blood group incompatibility คือกรณีปลูกถ่ายไตระหว่างผู้บริจาคและผู้รับที่มีกรุ๊ปเลือดไม่ตรงกัน และเข้ากันไม่ได้ (เช่น กรุ๊ป A ให้ กรุ๊ป B หรือ B ให้กรุ๊ป O) ในกรณีการเกิด preformed antibody นั้น ผู้รับบริจาคจะมี preformed antibody ต่อ donor antigen อยู่ก่อนแล้ว preformed antibody เหล่านี้เกิดขึ้นได้จาก

ก. ผู้รับบริจาคเคยได้รับบริจาคเลือดมาก่อน

ข. ผู้รับบริจาคนั้นเคยรับการปลูกถ่ายไตมาก่อน

ค. ผู้รับบริจาคนั้นเคยตั้งครรภ์ และคลอดบุตรมาก่อน

ง. เกิดขึ้นเองโดยธรรมชาติ เช่น ในกรณีร่างกายตอบสนองต่อเชื้อไวรัส

Rejection ชนิดนี้ ปัจจุบันจะไม่เกิดขึ้นเพราะก่อนปลูกถ่ายไตทุกครั้งจะต้องมีการทำ lymphocyte crossmatch ถ้าเกิด positive ก็เป็นข้อบ่งชี้ว่าร่างกายผู้รับบริจาคมี antibody ถ้าปลูกถ่ายต่อไปจะเกิด hyperacute rejection ก็ไม่ควรปลูกถ่ายไตในกรณีนั้น ดังนั้น ปัจจุบันถ้าเกิด hyperacute rejection จะเกิดจากความเผลอเรอ ผิดพลาดของการ crossmatch เมื่อเกิด hyperacute rejection แล้ว ไตที่ปลูกถ่ายเข้าไปใหม่จะบวมโตขึ้น สีไตจะเปลี่ยนเป็นสีแดงเข้มหรือม่วงคล้ำ แทนที่จะเป็นสีชมพูหรือส้มเข้ม ในทาง histology จะพบเม็ดเลือดแดงคั่งในหลอดเลือดในไต engorgement ของ glomerular arteriole และ microthrombosis ตามด้วย hemorrhage เข้าไปใน interstitial tissue เซลล์ที่พบแทรกเข้ามาในเนื้อไต ส่วนใหญ่จะเป็น polymorphocyte nuclear cells จากนั้นจะเกิด tubular necrosis, fibrinoid necrosis, cortial necrosis, และ graft infarction ในที่สุด เมื่อเกิด rejection ชนิดนี้ขึ้นแล้วไม่มีวิธีการรักษาใดๆ ที่ได้ผล นอกจากต้องรีบผ่าตัดนำ kidney graft นั้นออกโดยเร็ว

3.2 Acute rejection: คือ rejection ที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน โดยใช้เวลาปรากฏอาการเป็นวัน เป็น rejection ที่พบได้บ่อย มักเกิดขึ้นในช่วงสัปดาห์ที่ 2 หลังการปลูกถ่ายไต ถ้าเกิดขึ้นภายในสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายไต มักเรียกว่า accelerated acute rejection

Acute rejection เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นได้ ถึงแม้มีการ matching ที่ดี

หรือ HLA เหมือนกัน ร่วมกับการทำ crossmatch ที่ไม่เกิดปฏิกิริยาก็ตาม อัตราการเกิดและความรุนแรงของ acute rejection จะแตกต่างกันไป ขึ้นกับ immunosuppression ที่ใช้ เช่น ในระยะแรกที่เริ่มมีการใช้ immunosuppression คือใช้ azathiaprine ร่วมกับ steroid จะมีอัตราการเกิด acute rejection สูงถึงร้อยละ 40[3] แต่ในช่วงที่ใช้ยา cyclosporine จะมีอัตราเกิด acute rejection ร้อยละ 5-35[4] ปัจจุบัน ผลจากการใช้ immunosuppression ที่มีประสิทธิภาพมาก ทำให้อัตราเกิด acute rejection ลดลงเหลือไม่ถึงร้อยละ 10

เมื่อเกิด acute rejection ขึ้น ไตจะมีพยาธิสภาพบวมแดง โดยที่ microscopic จะพบ interstial edema ร่วมกับมี mononuclear cell infiltration ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะเป็น lymphocytes และ lymphoblast เซลล์จะมาเกาะตามหลอดเลือด และท่อไต ทำให้ท่อไตอักเสบหรือ tubulitis ในระยะหลังเซลล์ที่เข้ามา นอกจาก lymphocyte แล้วยังมี macrophage, plasma cell และ eosinophils ในกรณีที่รุนแรงจะพบ interstitial hemorrhage ร่วมด้วย pathogenesis ของ acute rejection เกิดจากลไก 2 ลักษณะคือ

- Cellular rejection ซึ่งเป็นลักษณะส่วนใหญ่ มี interstitial change มี edema และ tubulitis ร่วมกับการมี mononuclear cell infiltration
- Humoral rejection หรือ acute vascular rejection ซึ่งเป็นลักษณะส่วนน้อย แสดงให้เห็นในรูป glomerular and vascular damage

ปัจจุบันมีการแบ่งความรุนแรงของ acute rejection ตามพยาธิสภาพของ acute rejection โดยหลัก Banff Classification of Acute Rejection เป็น 3 ชนิด[5] ได้แก่

Grade I : มี tubulitis

Grade II : มี arteritis

Grade III : มี fibrinoid necrosis หรือ transmural arteritis

อาการทางคลินิกของ acute rejection มักปรากฏระหว่างสัปดาห์ที่ 2 ถึง 6 หลังการปลูกถ่ายไต แต่ก็อาจปรากฏก่อนหน้า 2 สัปดาห์ หรือหลังปลูกถ่ายไตนับ 10 ปีก็ได้ และยังอาจปรากฏเกิดร่วมกับพยาธิสภาพอื่นเช่น acute tubular necrosis (ATN), cyclosporine nephrotoxicity หรือ chronic rejection ก็ได้ acute rejection จะมีอาการสำคัญแสดงให้เห็นดังนี้

ก. Acute deterioration of graft function ในกรณีการปลูกถ่ายไตที่เกิด acute rejection จะพบว่า serum creatinine เพิ่มสูงขึ้น โดยมากมักเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 25 ของ serum creatinine พื้นฐานของคนนั้น ต่อมาจะมีปัสสาวะลดลง อาจมีอาการขาบวม ตัวบวม และอาการทาง uremia

ข. Graft swelling and tenderness ตรวจพบบริเวณท้องน้อยที่ปลูกถ่ายไตจะบวมแดงร้อน ซึ่งเป็นอาการแสดงของการอักเสบ แต่อาการนี้อาจวินิจฉัยสับสนกับภาวะการณ์ติดเชื้อเช่น acute pyelonephritis ได้

ค. มีไข้ พบได้บ้างแต่ไม่บ่อย และที่สำคัญต้องแยกจากผู้ป่วยที่เกิดอาการติดเชื้อ ดังนั้นผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตเมื่อมีไข้ขึ้นต้องคำนึงถึงการติดเชื้อก่อนที่จะพิจารณาว่าเป็น acute rejection จนกว่าจะมีหลักฐานพิสูจน์ชัดเจน

การสืบค้นเพื่อยืนยันการวินิจฉัย acute rejection มีหลายวิธีเช่น ultrasonography, CT scan, renal scan, fine needle aspiration biopsy โดยที่มีวิธีวินิจฉัยที่แน่นอนที่สุดคือ renal graft biopsy ซึ่งพยาธิสภาพที่เห็นจะแบ่งได้เป็น Banff 07 Classification

การรักษา acute rejection มี 3 วิธี

1. Steroid pulse ได้แก่ การให้ Methylprednisolone ขนาด 500-1000 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน ซึ่งจะได้ผลประมาณ 75%[6]

Steroid ในปริมาณที่สูงจะออกฤทธิ์ต่อต้านการอักเสบ (antiinflammation) ด้วยการป้องกันการปล่อย IL-1 จากเซลล์ macrophage, ป้องกันการปล่อย IL-2 จาก T-helper cells และหยุดยั้ง tumor necrosis factor alpha (TNF2) และ eicosanoids

2. Polyclonal antibody ซึ่งได้แก่ Antithymocyte globulin (ATG) ซึ่งจะไปทำลาย circulating T-cell ได้ผลสำเร็จประมาณร้อยละ 84-87[7,8]

3. Monoclonal antibody OKT3 ซึ่งจะจับ antigen receptor complex CD3 ป้องกันการกระตุ้นโดย antigen ได้ผลการรักษาดีประมาณร้อยละ 96[9] และยังสามารถใช้ในการ rescue การเกิด acute rejection ที่รักษาด้วย high dose steroid แล้วไม่ได้ผล (steroid resistant acute rejection)

นอกจากนี้ยังมีการรายงานว่าสามารถใช้ Tacrolimus ซึ่งเป็น immunosuppres-

sion ที่มีฤทธิ์รุนแรง มารักษา steroid resistant acute rejection ได้ผลดีด้วยเช่นกัน[10]

3.3 Chronic rejection หมายถึง rejection ที่เกิดขึ้นหลังจากการปลูกถ่ายไตเป็นเดือนหรือเป็นปี โดยมากมักเกินกว่า 3 เดือนขึ้นไป อาจจัดได้ว่าเป็นส่วนหนึ่งของ chronic allograft nephropathy (CAN) สาเหตุการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่สันนิษฐานว่าเกิดจากบทบาทของ minor histocompatibility complex ทำให้เกิด low grade deposition ของ Ag-Ab complex ร่วมกับ low grade T-cell reaction

Chronic rejection จะมีพยาธิสภาพคล้าย chronic ischemia ซึ่งจะปรากฏให้เห็นทั้งใน glomerula, vascular และ interstitial tissue เป็นลักษณะ arterial intimal fibrosis การหนาตัวของ glomerular basement membrane, tubular atrophy และ interstial fibrosis พยาธิสภาพของ glomerular และหลอดเลือด จะเป็นพยาธิสภาพที่สำคัญที่สุดของ chronic rejection

ผู้ป่วยที่มี chronic rejection จะมีอาการช้าๆ คือ serum creatinine จะค่อยๆ สูงขึ้น ความดันโลหิตสูงขึ้น และมี proteinuria จนในที่สุดไตก็จะเสื่อมลงจนผู้ป่วยมีอาการ uremia เป็นไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่ได้ผลสำเร็จ chronic rejection ที่เป็นมากแล้ว แต่ถ้าเป็น chronic rejection ที่เริ่มเป็นอาจชะลอ หรือหยุดยั้งได้ด้วยการให้ยา immunosuppression ถึง Mycophenolate mofetil (MMF) ร่วมกับการลดหรือไม่ลด cyclosporine[11,12] แต่ถ้าเป็นจนไตเสื่อมมากแล้วก็ต้องนำผู้ป่วยกลับมา chronic hemodialysis แล้วรอ kidney retransplantation อีกครั้ง

ปัจจุบัน chronic rejection ถือเป็นส่วนหนึ่งของ chronic allograft dysfunction (CAD) ซึ่งหมายถึงภาวะที่อวัยวะที่ปลูกถ่ายค่อยๆ ทำงานเสื่อมถอยลดลง พบได้ในทุกอวัยวะที่ทำการปลูกถ่าย ถ้าเป็นไตจะเรียก chronic allograft nephropathy (CAN) โดยมีพยาธิสภาพเป็น tubular atrophy และ interstitial fibrosis ปัจจุบันอาจเรียกภาวะเช่นนี้ว่า TA/IF ตามพยาธิสภาพที่พบ ปัจจัยที่ทำให้เกิด CAN นั้น มีทั้ง immunological และ nonimmunological ได้แก่

Immune mediated mechanism of CAN

- HLA mismatch
- Acute rejection : episode and severity

- Preforem humoral antibody
- Immunosuppression
- Compliance
- CMV infection

Non-immune mediated mechanism of CAN

- Donor source : age, primary renal disease
- Reduced renal mass : pediatric kidney
- Nephrotoxicity drug
- Ischemic - reperfusion injury
- Hyperlipidemia
- Hypertension

เมื่อเกิด CAN แล้ว ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพ แต่สามารถปรับเปลี่ยนยา immunosuppression เพื่อชะลอการเสื่อมของไตได้ เช่น การลดขนาด หรือ หยุดยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor (CNI) แล้วเปลี่ยนเป็นยาในกลุ่ม mTOR inhibitor เช่น Sirolimus

4. การกดภูมิต้านทาน (Immunosuppression)

หมายถึงการกดภูมิต้านทานของร่างกายผู้รับบริจาคไต เพื่อไม่ให้มีปฏิกิริยาปฏิเสธการปลูกถ่ายไต แต่เดิมมีการใช้กรรมวิธีหลายประการเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ข้อนี้ เช่น การฉายรังสีทำลายระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย การผ่าตัดระบายท่อ thoracic duct เพื่อระบาย T-cell ในระบบท่อน้ำเหลือง แต่ปัจจุบันการกดภูมิต้านทานนั้นใช้อยู่เพียงวิธีเดียวคือ chemical หรือ pharmacological immunosuppression คือการใช้ยาในการกดภูมิต้านทาน การใช้ยาเพื่อ immunosuppression นี้ทำได้ 3 ลักษณะคือ

- Induction therapy
- Maintenance immunosuppression
- Treatment of acute rejection

1. Induction Therapy หมายถึงการกดภูมิต้านทานอย่างมากก่อนหรือระหว่างการปลูกถ่าย ตลอดจนระยะแรกระยะสั้นหลังการปลูกถ่ายไตเท่านั้น เพื่อลดอัตราการเกิด

acute rejection ซึ่งมักมีอัตราการเกิดสูงในระยะแรก ยาที่ใช้เพื่อ induction ปัจจุบันได้แก่

- anti IL-2 receptor : เป็นกลุ่ม Anti CD-25 antibodies ได้แก่ Basiliximab, Daclizumab
- polyclonal antibody:- ATG, Thymoglobulin
- monoclonal antibody:-Alemtuzumab (Humanized Anti-CD52), OKT3.
- high dose steroid

ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านสูง แต่เนื่องจากยาดังกล่าวมีราคาแพง ประกอบกับยังมีผลข้างเคียงรุนแรง จึงมักเลือกใช้เฉพาะในรายที่จำเป็นซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม high risk patient เช่นกลุ่ม retransplantation, highly sensitized patient, marginal donor

2. Maintenance Immunosuppression หมายถึงยากดภูมิต้านทานที่จำเป็นต้องให้ผู้ป่วยตลอดไป หรือป้องกันการเกิด acute rejection ซึ่งได้แก่

ก. Azathioprine

ข. Steroid

ค. Cyclosporine

ง. Tacrolimus

จ. Mycophenolate mofetil

ฉ. Sirolimus

ก. Azathioprine

เป็นยาตัวแรกที่นำมาใช้กดภูมิต้านทานในการปลูกถ่ายอวัยวะ ออกฤทธิ์โดยการที่เป็น Purine analogue จึงเข้าแทนที่ Purine จนยับยั้งการสร้าง DNA, RNA, ทำให้เซลล์ไม่สามารถแบ่งตัวแม้ถูกกระตุ้น จึงสามารถป้องกันการเกิด acute rejection แต่มีผลข้างเคียงหลายประการดังนี้

- Bone marrow depression (wbc > rbc >platlets)
- Megaloblastic anemia
- Hepatic dysfunction

- Alopecia
- Pancreatitis

ปัจจุบัน azathioprine ยังคงใช้ร่วมกับยากดภูมิต้านทานตัวอื่น แต่ใช้น้อยลง เนื่องจากประสิทธิภาพสู้ยาใหม่ๆ ไม่ได้ อีกทั้งภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายซึ่งได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งจะเกิดอย่างรุแรงเมื่อใช้ azathioprine ร่วมกับยาตัวอื่น เช่น allopurinol ข้อดีคือราคาถูก

ข. Steroid

เป็นยาที่ทั้งกดภูมิคุ้มกันและลดปฏิกิริยาอักเสบได้ด้วย โดยการลดการสร้างการหลั่ง interleukin หลายตัวได้แก่ IL-1, IL-2, IL-6, IL-3, IL-4, interferon γ (IFN-γ) และ tumor necrosis factor TNFα แต่เนื่องจาก steroid มีผลข้างเคียงมากโดยเฉพาะเมื่อใช้ปริมาณสูงเป็นเวลานาน จึงไม่อาจใช้ steroid เพียงลำพังเพื่อกดภูมิคุ้มกัน ปัจจุบันจึงใช้ steroid ปริมาณมากเฉพาะช่วงแรกสั้นๆ และใช้ steroid ปริมาณน้อยเป็น maintenance immunosuppression ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น ซึ่งในระยะยาวก็ยังพบผลข้างเคียงได้เช่นเดียวกัน ผลข้างเคียงจากการใช้ steroid มีดังนี้

- Infection
- Diabetes mellitus
- Peptic ulcer
- Osteoporosis
- Cataract
- Poor wound healing
- Growth retardation

ปัจจุบันบางสถาบันมีแนวโน้มที่จะหยุด steroid แล้วใช้ยา immunosuppression ตัวอื่นที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่าแทน

ค. Cyclosporine (CyA) เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่นิยมใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน โดยใช้ในรูปแบบล่าสุดคือ microemulsion form Cyclosporine เป็นสาร cyclic decapeptide สกัดจากเชื้อรา ใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันอย่างมีประสิทธิภาพมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2521 โดย Calne[13] CyA ออกฤทธิ์โดยการหยุดยั้ง calcineurin phosphatase ทำให้ไม่

สามารถสร้าง interleukin 2 (IL-2) จาก activated T-cells ได้ จึงไม่มี IL-2 ไปกระตุ้น T-cell ตัวอื่นให้ active ตาม การที่ CyA ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในการหยุดยั้ง activated T-cell นั้น ทำให้ผลการกดภูมิคุ้มกันมีประสิทธิ์ภาพสูง สามารถลดอัตราการเกิด acute rejection ได้ดีกว่า[14] อีกทั้งไม่ได้มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันระบบอื่นของร่างกาย จึงทำให้ผู้ใช้ยังคงมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโรคได้

ข้อเสียของยา CyA คือมี nephrotoxicity โดยเฉพาะถ้ารับยาปริมาณมากจะทำให้เกิด graft dysfunction, renal tubular acidosis, hyperkalemia ได้ ดังนั้นการใช้ยา CyA จึงต้องมีการตรวจระดับยาในเลือดให้อยู่ในช่วงที่ออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันอย่างปลอดภัย

ผู้ป่วยที่ใช้ยา CyA นั้น เมื่อเกิด acute rejection ขึ้นจะมีอาการไม่ชัดเจน โดยมากมีแต่การตรวจพบการเพิ่มค่าขึ้นของ serum creatinine เท่านั้น โดยที่ไม่มีอาการปวด บวม แดง ร้อน หรือการอักเสบแสดงให้เห็น ดังนั้นบางครั้งจึงเป็นการยากที่จะวินิจฉัยระหว่าง acute rejection หรือ CyA nephrotoxicity จนกว่าจะทำ biopsy หรือวินิจฉัยด้วยการลองรักษาดู

ปัจจุบันยา CyA มักนิยมให้ในรูปกินโดยให้เริ่มต้นด้วยขนาด 10 มก/กก/วัน และเจาะเลือดตรวจดูระดับยา โดยสามารถตรวจระดับยาทั้งระดับก่อนกินยา (C0) หรือระดับยาหลังกินยาได้ 2 ชั่วโมง (C2) โดยปรับให้ C0 อยู่ระหว่าง 250-300 μg/L ในเดือนแรกและระหว่าง 150-250 μg/L ในระหว่างเดือนที่ 2 ถึง 6 จากนั้นรักษาระดับยาอยู่ระหว่าง 100-200 μg/L จนสิ้นปีที่หนึ่ง ในระยะยาวจะให้ระดับยาอยู่ที่ประมาณ 100 μg/L ตลอดไป ถึงแม้ว่า CyA เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีประสิทธิภาพดี แต่ก็ยังคงนิยมใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นเช่น azathioprine หรือ Mycophenolate mofetil, ร่วมกับ steroid ที่มีขนาดต่ำ เรียกรวมว่าเป็น triple immunosuppression regimen เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพร่วมกับลดผลข้างเคียงซึ่งพบว่าได้ผลดีมาก[15,16] ผลข้างเคียงของการใช้ยา cyclosporine มีดังนี้

- Nephrotoxicity
- Hypertension
- Gingival hypertrophy

- Hirsutism
- Fine tremor

ง. Tacrolimus

Tacrolimus เป็น macrolide antibiotic สกัดจากเชื้อรา ออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน โดยการหยุดยั้ง calcineurin ในกระบวนการสร้าง IL-2 คล้าย CyA แต่มีฤทธิ์กดรุนแรงกว่าถึง 100 เท่า[17] ดังนั้นนอกจากจะใช้เป็น maintenance immunosuppression ได้แล้ว ยังสามารถใช้เป็นยารักษา acute rejection ได้ แบบ rescue therapy สำหรับ steroid resistance acute rejection อีกด้วย[10] ผลข้างเคียงของ Tacrotimus คือ

- Nephrotoxicity
- Glucose metabolism - Diabetes mellitus
- Neurotoxicity

จ. Mycophenolate mofetil (MMF) หรือในรูป active form คือ Mycophenolic acid (MPA) ออกฤทธิ์ที่เอ็นไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งใช้ในการสังเคราะห์ Guanosine nucleotide จึงสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของ T-cell หลังได้รับการกระตุ้นเมื่อนำ MMF มาใช้ร่วมกับ cyclosporine และ steroid สามารถลดอัตราการเกิด acute rejection จาก 40.8% ลงเหลือ 19.8% (สำหรับ MM 2 กรัม/วัน) และ 16.5% (สำหรับ MMF 3 กรัม/วัน)[3] ผลข้างเคียงของ MMF ได้แก่

- Gastrointestinal disturbance
- Leucopenia
- Infection:- CMV
- Post-transplant malignancy

ฉ. Rapamycin เป็น macrolide antibiotics ที่สกัดได้จากเชื้อรา ออกฤทธิ์โดยการจับตัวกับ immunophillin ที่ชื่อ FKBP (FK binding protein) แล้วยับยั้ง signal transduction ไม่เกิดการแบ่งตัวของ T-cell Rapamycin จะมีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันมากกว่า CyA 10-100 เท่า[19] และจะออกฤทธิ์เสริมกันเมื่อใช้ร่วมกัน โดยสามารถลดอัตราการเกิด

acute rejection ลดลงเหลือ 12%[20] ผลข้างเคียงของ Rapamycin ได้แก่

- Myelodepression
- Hyperlipidemia

สรุป

ดังนั้น การปลูกถ่ายอวัยวะให้สำเร็จทั้งในระยะสั้นและระยะยาวนั้น นอกจากจะต้องใช้เทคนิคการผ่าตัดที่เชี่ยวชาญพิถีพิถันถูกต้องแล้ว ยังต้องอาศัยความรู้ความเข้าใจของ transplant immunology และการใช้ยา immunosuppression ที่ถูกต้องและเหมาะสมตั้งแต่เริ่มต้นการปลูกถ่ายอวัยวะและในระยะยาว

เอกสารอ้างอิง

1. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. Ann Surg 1958; 148:343.
2. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, et al. Study of transplant immunity after total body irradiation : clinic and experimental investigation. Surgery 1960; 48:272.
3. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients : a pooled efficacy analysis of three randomized double-blind, clinical studies in prevention of rejection. The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups. Transplantation 1997; 63:39.
4. Najarian JS, Fryd DS, Strand M, et al. A single institution, randomized, prospective trial of cyclosporine versus azathioprine for immunosuppression in renal allograft recipients. Ann Surg 1985; 201:142-57.
5. Solez K, Covin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology : Updates and Future Directions. Am J Transplantation 2008; 8:753-60.
6. Mazzuechi E, Lucen AM, Nahas WC, et al. Histologic outcome of acute cellular rejection in kidney transplantation after treatment with methyl prednisolone. Transplantation 1999; 67:430-44.
7. Gaber AO, First MR, Tesi R, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of thymoglobulin versus ATGAM in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. Transplantation 1998; 66:29-37.

8. Hoitsma AJ, Van Lier HJ, Reekers P, et al. Improve patient and graft survival after treatment of acute rejection of cadaveric renal allografts with rabbit antithymocytes globulin. Transplantation 1985; 39:274-9.
9. Thistlewaite JR, Gaber AO, Haag BW, et al. OKT3 treatment of steroid resistant renal allograft rejection. Transplantation 1987; 43:176-9.
10. Woodle ES, Thistlewaite JR, Gordon JH. For the tacrolimus kidney transplantation rescue study group. Tacrolimus therapy for refractory acute renal allograft rejection : a prospective multicenter trial. Transplant Proc 1996; 28:3163-4.
11. Weir RM, Anderson L, Fink CJ, et al. A normal approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. Transplantation 1997; 64:1706.
12. Jirasiritham S, Sumethkul V, Mavichak V. The treatment of chronic rejection with mycophenolate mofetil vs Azathioprine in kidney transplantation. Transplant Proc 2000; 32;2040.
13. Calne RY, White DG, Thiru S, et al. Cyclosporine A. In patients receiving renal allograft from cadaveric donors. Lancet 1978; 2:1323-7.
14. The Canadian Multicenter Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. N Engl J Med 1986; 314:129.
15. Fries D, Hiesse C, Santelli G, et al. Triple therapy with low dose cyclosporine, azathioprine, and steroid : longterm results of a randomized study in cadaveric donor renal transplantation. Transplant Proc 1988; 20(3):130.
16. Pontialli C, Tarantino A, Montaznino G et al. A randomized trial comparing triple-drug and double-drug therapy in renal transplantation. Transplantation 1988; 45:913-8.
17. Goto T, Kino T, Hatanaka H, et al. Discovery of FK506, a novel immunosuppresant isolated from streptomyces Tsukubaensis. Transplant Proc 1987; 19(56):4-8.
18. Halloran P, Mathew TH, Tomlanovich S, et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients : a pools efficacy analysis of three randomized, double blind clinical study in the prevention of rejection. Transplantation 1997; 63:39.
19. Kahan B, Gibbon S, Tejpal N, et al. Synergistic interaction of cyclosporine and Rapamycin to inhibit immune performances of normal human peripheral blood lymphocytes in vitro. Transplantation 1991; 51:232.
20. Kahan BD, Julian BA, Pescovitz MD, et al. Sirolimus reduces the incidence of acute rejection episode despite lower cyclosporine doses in caucasian recipients of mismatched primary renal allografts : a phase II trial. Transplantation 1999; 68:1526.

Wound Healing and Wound Care

ชุมพล ว่องวานิช

Wound healing คือ กระบวนการทางธรรมชาติของร่างกายเพื่อการซ่อมแซม (regeneration) dermal และ epidermal tissue ที่ได้รับการบาดเจ็บ การเกิดบาดแผล (wound) เป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการซ่อมแซมอันประกอบด้วยขั้นตอนย่อยๆ ที่ซับซ้อนของกระบวนการทางชีวเคมีระหว่าง cells และ mediators ที่มีการคาบเกี่ยวหรือทับซ้อนกัน (overlapping) ระหว่างขั้นตอนย่อยๆ ของ กระบวนการซ่อมแซม[1]

ขอบเขตของบทความนี้ครอบคลุมวัตถุประสงค์ดังต่อไปนี้

1. Tissue injury and response
2. Wound healing phases
3. Modes of wound healing
4. Abnormal wound healing
5. Wound care
6. Chronic ulcers

Tissue Injury and Response

การสูญเสีย skin integrity จากการบาดเจ็บหรือจากการผ่าตัดก่อให้เกิด immediate healing response ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 2 ขั้นตอน ได้แก่

1. Hemostasis
2. Tissue repair (wound healing phase)

Hemostasis

Hemostasis ประกอบการตอบสนอง (response) 3 ประการ คือ

1. Vasoconstriction Response เพื่อการห้ามเลือด โดยทันทีที่มีการฉีกขาดของหลอดเลือด ruptured cell membrane จะหลั่ง inflammatory factors เช่น thromboxane A2 และ prostaglandins 2-alpha ก่อให้เกิด spasm ของ arteries, arterioles และ capillaries เพื่อหยุดการสูญเสียเลือด กระบวนการนี้เกิดขึ้นภายใน 5-10 นาทีหลังการเกิดบาดแผล

2. Platelet Response เป็นการก่อตัวของ platelet plug โดยเมื่อเริ่มมีการฉีกขาดของ endothelium ของหลอดเลือดจนเกิด exposure ของ collagen fibers จากนั้นเกร็ดเลือดจะเริ่มมาเกาะกับ collagen fibers ภายในผนังหลอดเลือด และมีการเกาะกันเองของเกร็ดเลือด ทำให้เกิดการก่อตัวของ platelet plug จาก platelet aggregation อันเป็นต้นกำเนิดของการเกิด blood clot ที่ประกอบด้วย platelets, collagen, fibronectin และ thrombin ซึ่งปัจจัยเหล่านี้เริ่มต้น inflammatory response โดยการหลั่ง extracellular matrix (ECM) proteins, cytokines รวมถึง growth factors ที่มีผลต่อเร่งอัตราการแบ่งตัวของเซล[2] (ดังที่ได้สรุปไว้ในตารางที่ 1) และ fibrin clot จะทำหน้าที่เป็น scaffold ที่จะดึง acute inflammatory cells เข้ามาในบริเวณบาดแผล (เช่น neutrophils, monocytes, fibroblasts, endothelial cells)[3] ซึ่งเซลเหล่านี้จะทำหน้าที่ควบคุมความเข้มข้นของ cytokines และ growth factors[4] รวมถึง proinflammatory factors เช่น serotonin, bradykinin, prostaglandins, prostacyclins, thromboxane และ histamine ทำให้มีการดึงดูด platelets เข้ามารวมตัวมากขึ้นเป็นการเพิ่มขนาดของ platelet plug ให้ใหญ่ขึ้น นอกจากนี้ยังเพิ่ม cell proliferation, cell migration และก่อให้เกิด vasodilation ในช่วงเวลาต่อมา

3. Biochemical Response เป็นการก่อตัวของ blood clot โดยผ่านกระบวนการextrinsic clotting pathway, intrinsic clotting pathway, clot retraction และ fibrinolysis ซึ่งในขั้นตอนของ clot retraction ที่มีการหดตัวของลิ่มเลือดส่งผลให้มีการดึงขอบแต่ละด้านของบาดแผลเข้ามาใกล้ชิดกัน ส่วนในขั้นตอนของ fibrin-

ตารางที่ 1 ตารางสรุป Inflammatory Cytokines*

Cytokine	Cell of Origin	Function
EGF	Platelets, macrophages	Mitogenic for keratinocytes and fibroblasts, stimulates keratinocyte migration
FGF	Macrophages, mast cells, T lymphocytes, Endothelial cells	Chemotactic and mitogenic for fibroblasts and keratinocytes, stimulates angiogenesis
IFNs	Lymphocytes, fibroblasts	Activate macrophages, inhibit fibroblast proliferation
ILs (1, 2, 6, and 8)	Macrophages, mast cells, keratinocytes, lymphocytes	IL-1: induces fever and adrenocorticotrophic hormone release; enhances TNF-alpha and IFN-gamma, activates granulocyte and endothelial cell; and stimulates hematopoiesis IL-2: activates macrophages, T cells, natural killer cells, and lymphokine-activated killer cells; stimulates differentiation of activated B cells; stimulates proliferation of activated B and T cells; and induces fever IL-6: induces fever and enhances release of acute-phase reactants by the liver IL-8: enhances neutrophil adherence, chemotaxis, and granule release
KGF	Fibroblasts	Stimulates keratinocyte migration, differentiation, and proliferation
PDGF	Platelets, macrophages, endothelial cells	Cell chemotaxis, mitogenic for fibroblasts, stimulates angiogenesis, stimulates wound contraction
TGF- alpha	Macrophages, T lymphocytes, keratinocytes	Mitogenic for keratinocytes and fibroblasts, stimulates keratinocyte migration
TGF- beta	Platelets, T lymphocytes, macrophages, Endothelial cells, keratinocytes	Cell chemotaxis stimulates angiogenesis and fibroplasia
Thromboxane A2	Destroyed wound cells	Potent vasoconstrictor
TNF	Macrophages, mast cells, T lymphocytes	Activates macrophages, mitogenic for fibroblasts, stimulates angiogenesis

EGF, epidermal growth factor; FGF, fibroblast growth factor; IFN, interferon; IL, interleukin; KGF, keratinocyte growth factor; PDGF, platelet-derived growth factor; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor.
*From Henry G., and Garner W. Inflammatory mediators in wound healing. Surg Clin. North Am 2003;83: 483. and Lawrence W., and Diegelmann R. Growth factors in wound healing. (Clin Dermatol 1994;12:157.)

olysis ลิ่มเลือดที่ถูกละลายไปก็จะถูกแทนที่โดย granulation tissue และ collagen ตามลำดับ

Tissue Repair (Wound Healing Phase)

Tissue repair หรือ wound healing phase เป็นกระบวนการที่ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน ได้แก่

1. Inflammatory phase
2. Proliferative phase (Reconstruction phase)
3. Maturation and remodeling phase[5,6]

Wound Healing Phases

Inflammatory Phase (Day 0 - day 6)

ขั้นตอนนี้เริ่มต้นตั้งแต่การเกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อซึ่งก่อให้เกิดปฏิกิริยาการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction), clotting cascade และการรวมกลุ่มของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) เพื่อให้เกิด local hemostasis และตามมาด้วยภาวะ local wound ischemia ซึ่งส่งผลให้เกิดการหลั่ง histamine และ vasoactive substances อันก่อให้เกิด vasodilation ของเนื้อเยื่อที่อยู่ข้างเคียง ในระยะนี้จะตรวจพบ swelling, erythema, heat และ throbbing sensation บริเวณรอบบาดแผล

Chemotaxis เริ่มต้นขึ้นทันทีหลังจาก clot formation โดยเซลชนิดแรกที่ตอบสนองต่อ inflammatory response คือ neutrophils ที่ถูกดึงเข้ามาในบริเวณเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บ โดย inflammatory mediators ต่างๆ เช่น interleukin (IL)-1, tumor necrotic factor (TNF)-alpha, transforming growth factor (TGF)-beta, platelet factor-4 (PF4) ร่วมกับ bacterial products[7,8]

Defence response ของร่างกายในการต่อต้าน pathogens ในระยะเริ่มต้นนี้เป็นหน้าที่ของ neutrophils ซึ่งเป็น predominant cells ในแผลในช่วงเวลา 3 วันแรกหลังจากที่เนื้อเยื่อได้รับการบาดเจ็บ โดย neutrophils จะปลดปล่อย proteolytic enzymes เพื่อย่อยสลาย bacteria และ nonviable tissue ต่อมา จะมี leukocytes และ mono-

cytes (ซึ่งจะทำการเปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็น macrophages เมื่อเข้ามาในบริเวณบาดแผล โดยเฉพาะในช่วงวันที่ 2-3 หลังการบาดเจ็บ) ตามเข้ามาในบริเวณบาดแผลมากขึ้น หลังจากที่ neutrophils ฆ่า pathogenic bacteria และหลั่งสาร protease เพื่อย่อยสลาย damaged tissue แล้ว neutrophils เองจะเกิด apoptosis และถูกกลืนกิน (engulfed) และถูกทำลาย (degraded) โดย macrophages

Macrophages เป็นเซลที่มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อกระบวนการ wound healing เนื่องจาก macrophage หลั่ง enzymes และ cytokines ที่สำคัญหลายชนิด อาทิ

1. Collagenase ซึ่งทำหน้าที่กำจัดเนื้อตายในบาดแผล
2. Interleukins (ILs) และ TNF เพื่อกระตุ้น fibroblasts (มีหน้าที่สร้าง collagen) และกระตุ้นกระบวนการ angiogenesis
3. TGF เพื่อกระตุ้น keratinocytes

Proliferative Phase (Day 4 - day 14)

ขั้นตอนนี้ประกอบด้วยกระบวนการ angiogenesis, epithelialization, fibroplasia and granulation tissue formation, collagen deposition และ wound contraction[9]

Angiogenesis (neovascularization) คือ การสร้าง new vascular network อันเกิดจาก fibroblast proliferation ร่วมกับ endothelial cell migration เข้าไปในบาดแผล ทำให้เนื้อเยื่อมีสีแดงของ capillaries เกิดขึ้นใหม่ในบาดแผล โดยการกระตุ้นของ TNF-alpha

Epithelialization กระบวนการ chemotaxis และ epithelial proliferation ที่ได้รับการกระตุ้นโดย TGF-alpha และ epidermal growth factor (EGF) ที่หลั่งมาจาก macrophages และ platelets ที่ถูกกระตุ้น ก่อให้เกิด migration และ ตามมาด้วย proliferation (ในช่วงเวลาถัดมา) ของ basal keratinocytes บน granulated wound bed จากขอบโดยรอบของบาดแผล (ในกรณีที่ basement membrane ถูกทำลาย) หรือจาก dermal skin appendages อันได้แก่ hair follicles, sweat glands หรือ sebaceous glands ในบาดแผล (ในกรณีที่ basement membrane ยังไม่ถูกทำลาย)[10,11]

นอกจาก epithelialization จะเกิดจากการถูกกระตุ้นโดย growth factors แล้ว

ยังถูกกระตุ้นโดย cytokines ทางอ้อม โดยที่ IL-1 และ TNF-alpha กระตุ้น keratinocyte growth factors (KGF) gene expression ใน fibroblasts ซึ่งต่อมา fibroblasts หลั่ง KGF-1, KGF-2 และ IL-6 ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้น keratinocytes ที่อยู่บริเวณข้างเคียงให้ migrate ไปยังบาดแผล กระตุ้นการเกิด proliferation และ differentiation ของ keratinocytes ให้เปลี่ยนไปเป็น epidermis[12,13]

ลักษณะของ epithelialization ที่สังเกตได้จะเห็นเป็น thin translucent film บนบาดแผล นอกจากนี้ยังพบว่า new epithelial cells ค่อยๆ ก่อตัวเป็นแผ่นจากขอบบาดแผลแล้วค่อยๆ เข้าไปแทนที่ keratinocytes ที่ migrateไปก่อน

Fibroplasia and granulation tissue formation เกิดขึ้นพร้อมๆ กับ angiogenesis โดยที่ fibroblasts เริ่มเข้ามาในบาดแผล (proliferation and migration) ภายในวันที่ 2-5 หลังจากที่เนื้อเยื่อได้รับการบาดเจ็บ โดยจะเพิ่มจำนวนสูงสุดในช่วงสัปดาห์ที่ 1-2 หลังจากที่เนื้อเยื่อได้รับการบาดเจ็บ และเป็นช่วงเวลาที่ fibroblasts หลั่งและเกาะยึดกับ extracellular collagen (ซึ่งเป็น major component ของ acute wound connective tissue ที่ให้ tensile strength กับบาดแผล) โดยการกระตุ้นของ PDGF และ EGF ที่หลั่งมาจาก macrophages และ platelets ที่ถูกกระตุ้น กระบวนการfibroplasia สิ้นสุดที่สัปดาห์ที่ 3-4 หลังจากที่เกิดบาดแผล

Granulation tissue formation เริ่มต้นภายในวันที่ 2-5 หลังจากที่เกิดบาดแผลจนกระทั่ง wound defect ถูกเติมเต็ม องค์ประกอบของ granulation tissue ได้แก่ new blood vessels, fibroblasts, inflammatory cells, endothelial cells, myofibroblasts และ new provisional extracellular matrix (ECM) ซึ่ง provisional ECM ประกอบด้วย fibronectin, collagen, proteoglycans และ glycoaminoglycans14 นอกจากนี้ growth factors (เช่น PDGF และ TGF-beta) และ fibronectin ยังช่วยเสริม proliferation, migration to wound bed และ production of ECM molecules โดย fibroblasts ความล้มเหลวของกระบวนการสร้าง granulation tissue ก่อให้เกิด chronically unhealed wound

Collagen deposition เริ่มเกิดขึ้นในวันที่ 2-3 หลังจากที่เกิดบาดแผล โดยที่อัตราสูงสุดของ collagen deposit อยู่ในช่วงสัปดาห์ที่ 3-4 หลังจากที่เกิดบาดแผล และ

การผลิต collagen จะคงที่ต่อไปอีก 2-4 สัปดาห์จนกระทั่งอัตราการสร้าง (โดย fibroblasts) และอัตราการทำลาย (โดย collagenases) อยู่ในสมดุล ท้ายที่สุด fibroblasts จะเริ่มเกิด apoptosis ในช่วงสุดท้ายของ granulation phase ทำให้จำนวน cells ใน granulation tissue ลดลง แต่มี collagen เป็นส่วนประกอบหลักในอัตราส่วนที่เพิ่มขึ้น

Wound contraction คือ ความพยายามในการดึงให้ขอบแผลเข้ามาใกล้กันมากขึ้นเพื่อลด surface area ของบาดแผล และลดความต้องการ tissue replacement กระบวนการนี้เกิดขึ้นโดยการทำงานของ myofibroblasts ที่เปลี่ยนรูปมาจาก wound fibroblasts โดยการกระตุ้นของ TGF-beta-1 ที่หลั่งมาจาก macrophages[15-17]

Maturation and Remodeling Phase (Day 8 - year 1)

วัตถุประสงค์หลักของขั้นตอนนี้คือการเพิ่ม tensile strength ของบาดแผล โดย collagen ที่ถูกผลิตขึ้นใน reconstruction phase มีการจัดเรียงตัวอย่างไม่เป็นระเบียบ (disorganized) และมี tensile strength ต่ำ จะค่อยๆ ได้รับการแทนที่ด้วย collagen ที่ถูกผลิตขึ้นใน maturation phase ซึ่งมีการจัดเรียงตัวอย่างมีระเบียบ (organized) มากกว่า ส่งผลให้เกิดการเพิ่ม tensile strength ให้กับบาดแผลมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการลด vascularity และขนาดของแผลเป็น (scar) อีกด้วย ดังนั้นหากมีความบกพร่องของ matrix deposition จากอาหารหรือความเจ็บป่วย ก็จะส่งผลต่อความแข็งแรงของบาดแผล (wound strength) และหากมีการสังเคราะห์ collagen มากจนเกินความจำเป็นก็จะก่อให้เกิด hypertrophic scars หรือ keloid ตามมาได้

Collagen ที่พบใน granulation tissue ของบาดแผลมีลักษณะที่แตกต่างจากที่พบในเนื้อเยื่อปกติ โดย granulation tissue collagen มีปริมาณ hydroxylation และ glycosylation ของ lysine residues มากกว่า ขณะที่มีการเพิ่มมากขึ้นของ glycosylation สัมพันธ์กับขนาดที่บางลงของ collagen fiber[18] จึงทำให้ความแข็งแรงของบาดแผลมีน้อยกว่าเนื้อเยื่อปกติตามหลักการของ positive correlation ระหว่าง collagen fiber thickness กับ tensile strength[2] นอกจากนี้ความการจัดเรียงตัวของ collagen fibers ในบาดแผล (จนกระทั่งที่ระยะเวลา 1 ปีหลังการบาดเจ็บ) ไม่เคยกลับมาเรียงตัวเป็นระเบียบท่ากับของเนื้อเยื่อปกติ และความแข็งแรง (tensile strength) ของบาดแผลก็ไม่เคยกลับ

มาเป็นปกติ (100%) เมื่อเปรียบเทียบกับของเนื้อเยื่อก่อนได้รับบาดเจ็บ โดยพบ tensile strength ของบาดแผล 3%, 30% และ 80% ที่ระยะเวลา 1 สัปดาห์, 3 สัปดาห์ และ 3 เดือน (หรือยาวนานกว่า) หลังได้รับการบาดเจ็บตามลำดับ[19]

Modes of Wound Healing

วิธีการหายของบาดแผลแบ่งออกได้ดังนี้

1. Primary intention เป็นการดึงขอบของบาดแผลเข้ามาชิดกันด้วย sutures, clips หรือ tapes นิยมใช้วิธีนี้กับบาดแผลที่มี minimal tissue loss และวิธีนี้ก่อให้เกิดแผลเป็นเพียงเล็กน้อย

2. Secondary intention เป็นการปล่อยให้บาดแผลหายเองตามธรรมชาติ ตามกระบวนการของ granulation, contraction และ epithelialization โดยวิธีนี้จะยืดระยะเวลาการหายของแผล และมักก่อให้เกิดแผลเป็นขนาดใหญ่

3. Tertiary intention (Delay primary intention) คือ การรอทำความสะอาดบาดแผลประมาณ 4-5 วันก่อนทำการเย็บปิดบาดแผล (primary closure) ใช้ในกรณีบาดแผลติดเชื้อหรือบาดแผลที่ปนเปื้อนด้วยสิ่งแปลกปลอม (foreign bodies) ปริมาณมาก

4. Skin graft การวาง skin graft จะช่วงเร่งอัตราการหายของแผล และลดอัตราเสี่ยงต่อบาดแผลอักเสบติดเชื้อ โดยความหนาของ graft ที่ใช้อาจเป็นชนิด partial thickness หรือชนิด full thickness และหากแบ่งชนิดตามที่มาของเนื้อเยื่อของ skin graft จะแบ่งออกได้เป็น autograft, allograft, xenograft และ culture epidermis

- Autograft คือ surgical relocation ของผิวหนังจากที่แห่งหนึ่งไปวางบนบาดแผลในคนๆ เดียวกัน โดยที่แผลที่ถูกนำผิวหนังออกมา (donor site) จะถูกปล่อยให้แผลหายเองด้วยวิธี secondary intention
- Allograft คือ การปลูกถ่ายผิวหนังจากคนหนึ่งสู่อีกคนหนึ่ง
- Xenograft เป็นการปลูกถ่ายผิวหนังข้าม species เช่น จากสัตว์สู่คน
- Cultured epidermis คือ cultivation of epidermis จาก epithelial cells ปริมาณน้อยๆ ที่ได้มาจากร่างกายของ donor หรือ recipient โดย cell ดังกล่าวจะถูกเพาะพันธ์ (cultivated) เพื่อสร้าง epidermis ในห้องทดลองทางวิทยาศาสตร์ ก่อน

นำกลับไปวางที่ recipients

5. Flaps คือ surgical relocation ของ tissue จากส่วนหนึ่งของร่างกายไปยังอีกส่วนหนึ่งของร่างกายเพื่อที่จะปิด primary defect ขณะเดียวกับที่สร้าง secondary defect ที่ใหม่ที่ต้องการการปิดโดยการวาง skin graft หรือ การเย็บปิดโดยตรง (primary closure) การแบ่งชนิดของ flaps ตามลักษณะของเนื้อเยื่อที่ถูกย้าย (transferred) ไป จะแบ่งออกเป็น

- Skin flaps (cutaneous flaps) มีเนื้อเยื่อซึ่งประกอบด้วย skin และ superficial fascia
- Composite tissue flaps มีเนื้อเยื่อหลายชนิดรวมกันซึ่งประกอบด้วยเนื้อเยื่อที่มีชั้นความลึกต่ำกว่าชั้น skin และชั้น superficial fascia โดยจะเรียกตามชนิดของเนื้อเยื่อที่เป็นส่วนประกอบของ flaps เช่น fasciocutaneous flap, myocutaneous flap และ osteomyocutaneous flap เป็นต้น

นอกจากนี้ flaps ยังอาจถูกแบ่งออกตามลักษณะการเตรียมหลอดเลือดที่มาเลี้ยง flaps โดยจะถูกแบ่งออกเป็น

- Free flap เป็น relocation ของ skin และ subcutaneous tissue โดยมีการต่อ anastomosis ของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยง segment ของ flap นั้น
- Pedicle flap คือ surgical transfer ของ skin และ subcutaneous tissue ไปยังอีกส่วนหนึ่งของร่างกาย โดยเลือดที่ไปเลี้ยง flaps ได้รับมาจาก vascular pedicle ที่ยังติดกับร่างกายที่ตำแหน่งของ doner site

Abnormal Wound Healing

Abnormal wound healing หมายถึงกระบวนการหายของบาดแผลที่เบี่ยงเบนหรือผิดไปจาก normal wound healing และ remodeling process

Abnormalities ของ wound healing ก่อให้เกิด cosmetic หรือ functional deformities และส่งผลกระทบต่อ recovery, rehabilitation และ quality of life ของผู้ป่วย Abnormal wound healing ที่พบบ่อย ได้แก่ hypergranulation, hypertrophic scar, keloid และ scar contracture

Hypergranulation

Hypergranulation คือ granulation tissue ที่เจริญขึ้นพ้น (project beyond) ผิวของบาดแผล (wound surface) hypergranulation จะขัดขวางการเกิด epithelialization

Hypergranulation tissue อาจมีลักษณะนิ่ม และเปราะบาง ซึ่งพบได้บริเวณแผลผ่าตัด หรือบริเวณรอบๆรู percutaneous tube และ device หรือมีลักษณะแข็ง ซึ่งพบได้บริเวณ leg ulcers และบางครั้งอาจพบ hypergranulation ได้ใน malignant ulcer บางชนิด ดังนั้นจึงควรทำการส่งตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) เมื่อสงสัยภาวะ malignancy หรือในกรณีที่มีการเกิด hypergranulation tissue ซ้ำหลังการตัดออก (removal)

การกำจัด hypergranulation tissue ควรกระทำเมื่อ มีการล่าช้าของ epithelialization หรือเมื่อ wound healing ถูกขัดขวางในช่วง maturation และ remodeling phase

การกำจัด hypergranulation อาจทำได้หลายวิธี ดังต่อไปนี้

1. Surgical wound debridement
2. Pressure application ด้วย foam dressing ร่วมกับ compression bandaging
3. Dressing ด้วย hypertonic saline
4. Caustic agent ด้วย silver nitrate แต่อาจก่อให้เกิด discomfort และ necrosis
5. Topical corticosteroids

Hypertrophic Scar

Hypertrophic scar เป็นการเกิด overabundant deposition ของ collagen ใน healed skin wound และมีลักษณะของ red raised firm scar ที่มักก่อให้เกิดอาการคันร่วมด้วย

Hypertrophic scar ถูกจำกัดอยู่ในขอบเขตของบาดแผลดั้งเดิม (original wound boundary) ในขณะที่ keloid เจริญเติบโตพ้นขอบเขตของบาดแผลดั้งเดิม แม้ว่าทั้ง hypertrophic scar และ keloid เกิดจากการขาดสมดุลระหว่างการสังเคราะห์และการสลาย collagen

Hypertrophic scar เกิดขึ้นตามหลังแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวก (burn) หรือเกิดตามหลังการบาดเจ็บ (trauma) ในระยะแรกและมักจะหดหายไปเอง (spontaneous regression) ในที่สุด

Hypertrophic scar ตอบสนองเป็นอย่างดีต่อการรักษาโดยใช้ pressure management โดยการใช้ compression bandaging หรือ pressure garment

Keloid

Keloid คือ fibrous growth อันเนื่องมาการตอบสนองที่ผิดปกติของ connective tissue ที่มีต่อการบาดเจ็บ (เช่น การสัก (tattoo) การฉีกขาด (laceration) การฉีดยา (injection) การอักเสบ การผ่าตัด ไฟไหม้น้ำร้อนลวก หรือบางครั้งอาจเกิดขึ้นเอง ดังได้กล่าวแล้วข้างต้นว่า keloid เกิดจาก overabundant deposition ของ collagen ใน healed skin wound เช่นเดียวกับ hypertrophic scar แต่มักจะมีลักษณะของ grotesque tumorous scar ที่มีการเจริญเติบโตพ้นขอบเขตของบาดแผลดั้งเดิม ซึ่งมักเกิดกับคนที่มีผิวสีคล้ำ (darkly pigmented people) และผู้ที่เกิดในครอบครัวที่มีประวัติการเกิด keloid บริเวณที่มักพบการเกิด keloid ได้แก่ ศีรษะ คอ ลำตัวส่วนบน และ แขน keloid มักจะไม่หดหายไปเองแต่มักจะเกิดขึ้นซ้ำหลังจากถูกกำจัดออกจากร่างกาย

การรักษา keloid มีได้หลายวิธี อาทิ

1. Excision โดยวิธีการผ่าตัดแบบดั้งเดิม หรือโดยวิธีการใช้ Laser
2. Intralesion corticosteroid injection
3. Pressure garment หรือ compression bandaging
4. Radiation therapy

ในกรณีที่สงสัย malignancy ใน keloid ที่เกิดขึ้นในระยะเวลายาวนาน อาจต้องพิจารณาการตัดการส่งตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) และการตรวจพิเศษอื่นๆ เพิ่มเติม

Contracture

Wound contracture เป็นกระบวนการที่สำคัญกระบวนการหนึ่งสำหรับ wound healing ในขณะที่ scar contracture คือ abnormal wound healing ซึ่งก่อให้เกิด cosmetic และ functional deformity ตามมาได้

Wound contraction เกิดขึ้นพร้อมกับการก่อตัวของ granulation tissue การเกิด contraction เป็นการดึงขอบของบาดแผลให้เข้ามาใกล้กัน เป็นการลดขนาดของ wound surface และปริมาณของ scar tissue ที่จะมาเติมเต็มบาดแผล wound contraction เกิดขึ้นจาก myofibroblast activity ที่ขึ้นกับอิทธิพลของ flexibility และ mobility ของเนื้อเยื่อที่อยู่ข้างเคียง contraction เกิดขึ้นได้ง่ายใน loose subcutaneous tissue เช่น บริเวณผิวหนังหน้าท้อง ในขณะที่ถูกยับยั้งในบริเวณที่วางอยู่บนกระดูก เช่น บริเวณหนังศีรษะ หรือ บริเวณหน้าแข้ง เป็นต้น

Scar contracture เกิดขึ้นตามหลังการบาดเจ็บที่มีต่อ skin, subcutaneous tissue, muscle, bone, tendon หรือ nerve การป้องกัน cosmetic และ functional deformity ที่เกิดตามมาหลัง scar contracture สามารถทำได้โดย

1. Splinting
2. Gentle exercise
3. Full-thickness skin graft
4. Pressure garment
5. Transverse incision ตามแนว joint crease แทน longitudinal incision

Wound Care

การจัดการบาดแผลช่วยส่งเสริม (promote) การหายของบาดแผล และป้องกันการเปลี่ยนกระบวนการการหายของบาดแผลจาก acute wound healing ไปเป็น chronic wound healing การจัดการบาดแผลแบ่งเป็น

1. General care ได้แก่ การหาสาเหตุของการเกิดบาดแผลหรือแผลเรื้อรังเพื่อเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม และป้องกันการเกิดซ้ำของบาดแผลหรือแผลเรื้อรัง

นอกจากนี้ยังรวมถึงการควบคุมความเจ็บปวดอันเนื่องมาจากบาดแผลหรือแผลเรื้อรัง

2. Specific care (local wound care) เป็นการจัดการเฉพาะที่กับบาดแผลหรือแผลเรื้อรัง โดยต้องจัดการกับปัจจัย 3 ประการ ได้แก่

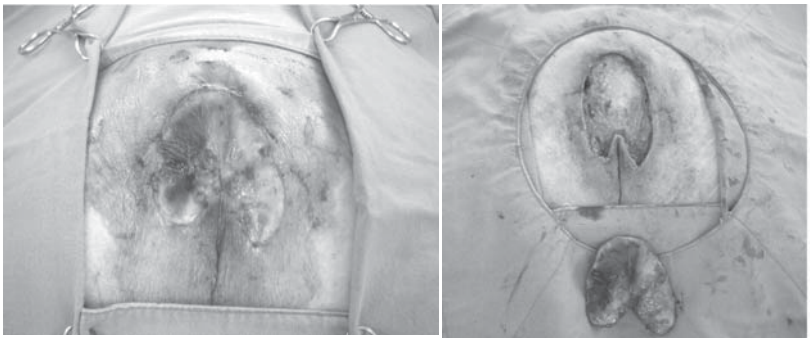
1) การกำจัดเนื้อตายในบาดแผล (Wound debridement)

2) การควบคุมสารคัดหลั่ง (Exudate control) จะกล่าวต่อไปใน autolytic debridement

3) การจัดการการติดเชื้อ (Management of infection) จะไม่ขอกล่าวรายละเอียดในที่นี้

การกำจัดเนื้อตายในบาดแผล (Wound debridement) มี 5 วิธีหลัก ได้แก่

1. Surgical or Sharp Debridement เป็นวิธีการที่เร็วและง่ายในการกำกัด eschar และ devitalized tissues โดยจะเลือกใช้วิธีนี้ในกรณีที่มีบาดแผลขนาดใหญ่ บาดแผลที่มีการติดเชื้อ และ แผลเบาหวานเรื้อรังที่มี hyperkeratosis callus ที่ขอบของแผล (ดังรูปที่ 1) ข้อจำกัดของวิธีการนี้ คือ ก่อให้เกิดความเจ็บปวด การเสียเลือด และการทำลายเนื้อเยื่อปกติที่อยู่บริเวณใกล้เคียงกับเนื้อเยื่อที่ถูกกำจัดออกไป นอกจากนี้ยังต้องระมัดระวังการพิจารณาเลือกใช้วิธีการนี้ในการรักษาแผลขาดเลือด (ischemic ulcers) และในผู้ป่วยที่มีภาวะ coagulation defect



รูปที่ 1 แสดงแผลกดทับ (Pressure sore) ก่อน (ซ้าย) และ หลัง (ขวา) ได้รับการรักษาโดย surgical debridement ซึ่งเป็นวิธีการที่เร็วและง่ายในการกำกัด eschar และ devitalized tissues

2. Mechanical Debridement การกำจัดเนื้อตายด้วยวิธีการนี้ยังสามารถกระทำได้หลายรูปแบบ อาทิ

- Wet to dry dressing เป็น non-selective technique ในการกำจัดเนื้อตายให้หลุดลอกออกมาพร้อม dressing เป็นวิธีการที่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บหรือหลุดลอกของ new granulation tissue หรือ freshly formed epithelial tissue ซึ่งเป็นอาจขัดขวางกระบวนการ wound healing ได้ และยังก่อให้เกิดความเจ็บปวด และเกิดเลือดออกจากบาดแผลได้

- Osmotic debridement เป็นวิธีการดูดซึม exudates พร้อมๆ กับ bacteria และ dead tissues ที่อยู่ในบาดแผล โดยทั่วไปต้องการการทำความสะอาดแผลวันละครั้ง ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ประเภทนี้ได้แก่ Dextranomer (เช่น Debrisan®) และ hypertonic saline gels (เช่น Mesalt®, Hypergel®) ข้อเสียของวิธีนี้ คือก่อให้เกิดความเจ็บปวด และการระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อปกติที่อยู่รอบๆ บาดแผล

- Pulsatile pressure cleansing (hydrojet debridement) คือการชะล้างเนื้อตายออกจากบาดแผลโดยการใช้แรงดันสารน้ำ ซึ่งมีให้เลือกใช้ทั้ง high pressure system (เช่น Versajet®, Debritom®) และ low pressure system (เช่น Jetox®, Surgislav®) โดยที่ผลิตภัณฑ์แต่ละชนิดใช้ fluid ในการทำความสะอาดแผลต่างกันไป

- Negative pressure therapy (NPT) คือการสร้างภาวะ negative pressure บนบาดแผล โดยการวาง polyurethane foam ที่ปิดสนิทด้วย adhesive film ไว้บนแผล โดยที่ closed system ที่สร้างขึ้นนี้จะถูกเชื่อมต่อกับเครื่องสูบลม (pump) โดยผ่านทางสายยาง (tube) NPT มีประสิทธิภาพในการดูดซึม exudates และส่งเสริมการสร้าง granulation tissue นอกจากนี้ยังช่วยประหยัดเวลาในการทำความสะอาดแผลโดยไม่จำเป็นต้องเปลี่ยน wound dressing ทุกวัน โดยทั่วไปมักเลือกใช้ NPT ต่อจากการทำ surgical หรือ mechanical debridement ในบาดแผลที่เกิดจากการบาดเจ็บ (traumatic wounds) หรือ แผลเรื้อรัง เช่น แผลกดทับในผู้ป่วยที่มีภาวะ paraplegia ส่วนข้อห้ามในการใช้ NPT ได้แก่ แผลที่มีการอักเสบติดเชื้อของกระดูก (osteitis) และ แผลมะเร็ง (cancer) ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ NPT ได้แก่ Info® V.A.C. และ Acti® V.A.C. เป็นต้น

3. Enzymatic Debridement คือ การนำ exogenous enzymes มาใช้ย่อย

สลายเนื้อตายในบาดแผล วิธีการนี้แม้ว่าจะให้ผลการรักษาช้ากว่าการทำ surgical debridement หากแต่อาจเป็นทางเลือกที่ดีวิธีหนึ่งในการรักษา non-infected and non-complicated wounds โดยต้องเปลี่ยน dressing (gauze ชุบ enzyme ที่เลือกใช้) ทุกๆ วัน วันละ 2-3 ครั้ง ซึ่ง enzymes มีให้เลือกใช้หลายชนิด ได้แก่

- Collagenase (เช่น Iruxol®, Santyl®)
- Fibrinolysin and deoxyribonuclease ± cloromycetin (เช่น Elase®)
- Papain (เช่น Panafyl®) ± urea (เช่น Gladase®, Accuzyme®)
- Debridase ซึ่งเป็น bromilaine ที่มีความเข้มข้นสูง

ก่อนการใช้การรักษาด้วยวิธีนี้จำเป็นต้องใช้ scapel กรีดลงไปตลอดความลึกของแผ่นเนื้อตาย หรือที่เรียกว่า cross-hatching เพื่อเป็นการเปิดทางให้ enzymatic agents สามารถทะลุทะลวงเข้าไปในบาดแผลได้รวดเร็วขึ้น ข้อเสียของวิธีการนี้ คือ ผู้ป่วยอาจมีความรู้สึกเจ็บปวดหรือแสบแผล (burning sensation) เป็นระยะเวลาสั้น ๆ ทันทีที่ enzymatic agents ถูกใส่ในบาดแผล

4. Biological Debridement (Maggot Therapy) คือ การนำตัวหนอนของแมลงวัน (ชนิดของหนอนแมลงวันที่นำมาใช้ คือ Lucila Sericata) มาใส่ไว้ในแผลแล้วทำการปิดปากแผลและเนื้อเยื่อที่อยู่รอบด้วยแผ่น hydrocolloid เพื่อให้หนอนเหล่านี้ช่วยกำจัดเนื้อตายที่อยู่ภายในแผล โดยการหลั่ง proteolytic enzyme (ได้แก่ collagenase ซึ่งทำหน้าที่ hydrolyze denature protein) calcium salt และ antimicrobial agents นอกจากนี้ยังก่อให้เกิด mechanical irritation จาก movement chewing และยังช่วยลดจำนวน bacteria ที่อยู่ในแผลอีกด้วย ตัวหนอนเหล่านี้ช่วยส่งเสริม wound healing โดยกระตุ้นให้มีการสร้าง serous exudate เพิ่มขึ้น ช่วยลดปริมาณ bacteria ในแผล และช่วยเสริมสร้าง granulation tissue

Maggot therapy มีที่ใช้ในแผลที่มี local chronic infection, osteitis, burns และ acute infections นอกจากนี้ยังอาจพิจารณาใช้ maggots ในบาดแผลที่มี narrow, deep และ irregular edge แทนการใช้ sharp debridement

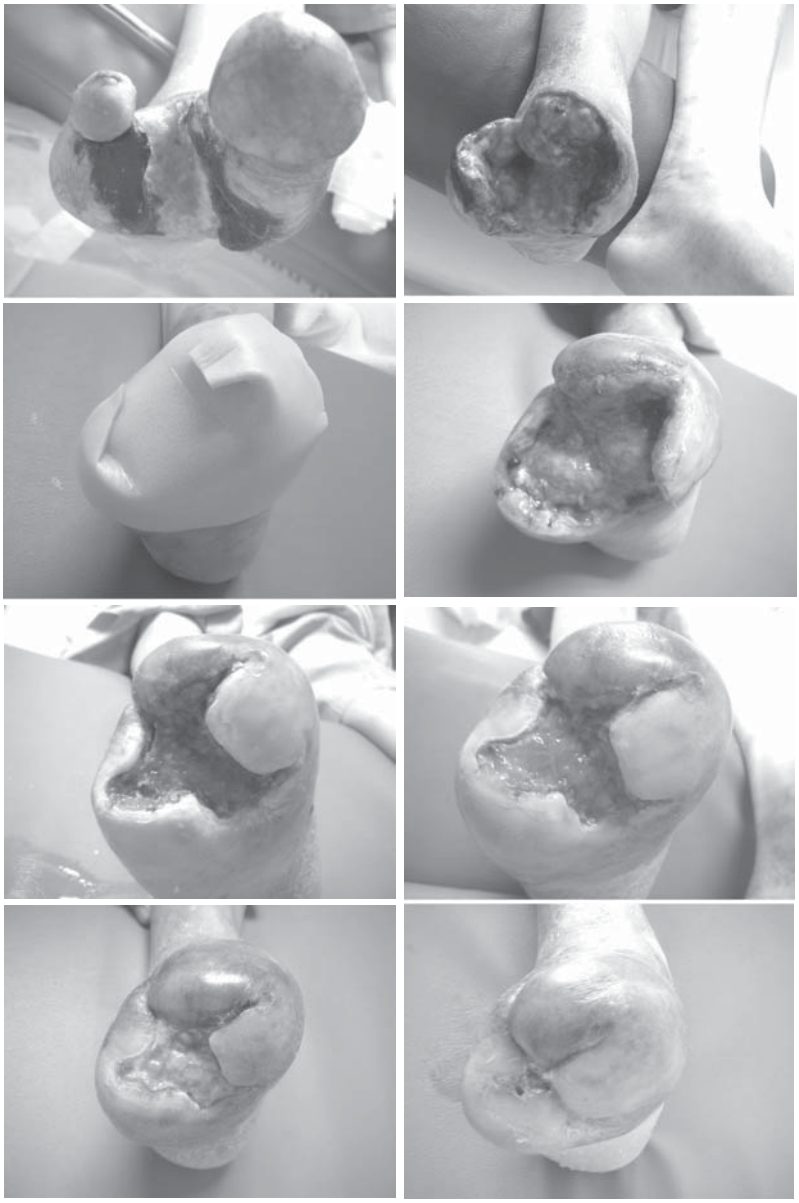
5. Autolytic Debridement เป็น selective method ที่ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด แต่ให้ผลการรักษาช้ากว่าการทำ surgical debridement โดยอาศัยหลักการ

ของการย่อยสลายเนื้อตายด้วย endogenous digestive enzymes ที่สร้างขึ้นเองโดยร่างกาย และการทำงานของ macrophages ใน moist environment ที่ถูกสร้างขึ้นจาก occlusive dressing เช่น hydrocolloids และ foams หรือ non-occlusive dressing เช่น algenates, hydrofibers และ hydrogels

Hydrocolloids เป็น modern dressing ที่ได้รับความนิยมสูงสุดในกลุ่มนี้ โดยส่วนประกอบหลักของ hydrocolloids ได้แก่ gel-forming agent (Sodium-carboxy-methyl-cellulosis (CMC) gelatin) ร่วมกับ elastomer ซึ่งยึดติดกับ carrier (เช่น polyurethane foams หรือ films) ควรพิจารณาใช้ hydrocolloids กับแผลที่มี low to moderate exudates ใน clean, granulating, superficial wound ที่มี intact surrounding skin ข้อเสียของ hydrocolloids คือ อาจมีการรั่วซึมของ exudate ที่ถูกกักขังไว้ใต้แผ่น hydrocolloid ที่มากเกินไปก่อให้เกิด surrounding skin maceration และ กลิ่นอันไม่พึงประสงค์ (malodor) จึงต้องทำการเปลี่ยน hydrocolloid dressing ทุกๆ 3-7 วัน ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ hydrocolloids ได้แก่ DuoDERM®, Aquacel®, Cutinova hydro®, Urgotul® และ Algoplaque® เป็นต้น (ตัวอย่างการใช้ hydrocolloid ในการรักษาบาดแผล แสดงไว้ในรูปที่ 2)

Foams ทำหน้าที่ดูดซึมและกักเก็บ exudate ในแนว vertical เพื่อรักษาความชุ่มชื้นระหว่างบาดแผล และ foams ส่วนใหญ่ของ foams ประกอบขึ้นจาก polyurethane sheet ที่ถูกห่อหุ้มด้วย non-adherent hydrophilic semi-permeable membrane ที่ยอมให้มีการซึมผ่านของอากาศ ข้อดีของ foams เมื่อเปรียบเทียบกับ hydrocolloids คือ มีการรั่วซึมของ exudate นอก dressing และ สร้าง malodor น้อยกว่า จึงไม่ควรนำ foams มาใช้กับ dry necrotic wounds ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ foams ได้แก่ Allervyn®, Urgocell®, Lyofoam® และ Biatain® เป็นต้น

Calcium Algenates เป็น natural polysaccharides ที่ผลิตขึ้นจากสาหร่ายสีน้ำตาล (brown seaweed) ซึ่งมี manuronic acid และ guluronic acid + CMC เนื่องจาก algenates มี absorption capacities สูงมาก จึงถูกนำมาใช้เพื่อทำหน้าที่ดูดซับ serum, wound exudate และ body fluids ที่มี sodium เป็นองค์ประกอบให้มารวมตัวกับ algenates ในรูปของ sodium algenate hydrogel เพื่อช่วยรักษาสภาวะชุ่ม



รูปที่ 2 แสดงการใช้ Hydrocolloid ร่วมกับการใช้ gel ในการรักษา transmetatarsal amputation wound หลังการผ่าตัดจนบาดแผลหาย

ชื้นให้กับบาดแผล มีส่วนช่วย healing process โดยการเร่ง inflammatory phase ให้เข้าสู่ proliferative phase นอกจากนี้ manuronic acid ยังช่วยในกระบวนการ autolytic debridement และ guluronic acid ยังให้ fiber integrity จึงเหมาะที่จะนำ algenates มาใช้กับบาดแผลที่มี exudate มาก และบาดแผลที่มีลักษณะเป็นโพรง (sinus) อีกทั้ง calcium ions ใน calcium algenates ยังช่วยในกระบวนการ hemostasis ด้วย ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ algenates ได้แก่ Urgosorb®, Kaltostat® และ Sorbsan® เป็นต้น

Hydrofibers เป็น non-woven sodium CMC spun ในรูปของ fibers ที่มีคุณสมบัติเช่นเดียวกับ algenates คือ ดูดซับน้ำเข้ามาอยู่ใน fibers ได้มาก ยกเว้นแต่ขาดฤทธิ์ของ hemostasis จึงเหมาะสมในการนำมาใช้กับ high exudate wounds นอกจากนี้การดูดซึมของเหลวในแนว vertical ของ hydrofibers ยังช่วยปกป้อง surrounding tissue จาก peri-wound skin maceration อีกด้วย การเปลี่ยน wound dressing อาจรอได้นานถึง 7 วัน ขึ้นกับปริมาณ exudate และความอิ่มตัว (saturation) ของแผ่น hydrofibers ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ hydrofibers เช่น Aquacel® เป็นต้น

Hydrogels เป็น colloid ชนิดหนึ่งที่ประกอบด้วย insoluble polymers ที่ขยายตัวได้ในน้ำ และเป็น dressing ชนิดที่อุ้มน้ำไว้ได้มาก ช่วยให้ความชุ่มชื้นกับบาดแผล จึงเหมาะในการนำมาใช้กับ low to moderately exudating wounds (ซึ่งต้องการการเปลี่ยน dressing ทุกๆ 1-3 วัน) และ slough และ necrotic wounds ที่ไม่ใช่ infected wounds (ซึ่งต้องการการเปลี่ยน dressing ทุกๆ วัน) ตัวอย่างของผลิตภัณฑ์ hydrogels ได้แก่ IntraSiteGel®, DuoDERMGel®, AskinaGel® และ Urgohydrogel® เป็นต้น

แผลเรื้อรัง (Chronic Ulcer)

แผลเรื้อรังแบ่งเป็น 8 ชนิด ได้แก่

1. แผลหลอดเลือดดำคั่ง (Venous ulcer)
2. แผลขาดเลือด (Ischemic ulcer)
3. แผลเส้นประสาทเสื่อม (Neurophatic ulcer)
4. แผลเบาหวาน (Diabetic ulcer)
5. แผลติดเชื้อ (Infectious ulcer) เช่น แผลติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และ

เชื้อโรคเรื้อน เป็นต้น

6. แผลที่เกิดจากโรคทางโลหิตวิทยา (Hematologic ulcer) เช่น โรคธาลัสซีเมีย โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง polycythemia และ sickle cell anemia เป็นต้น

7. แผลมะเร็ง (Malignant ulcer) เช่น squamous cell carcinoma, Kaposis sarcoma และ secondary metastasis เป็นต้น

8. แผลชนิดอื่นๆ (Miscellaneous) เช่น แผลจากการแพ้ยา แผลผื่นสัมผัส แผลที่เกิดจากโรค gout, pyoderma gangrenosum และแผลขาดวิตามิน บี 12

ในที่นี้จะขอกล่าวถึงเพียง แผลหลอดเลือดดำคั่ง (venous ulcer) แผลขาดเลือด (ischemic ulcer) และแผลปลายประสาทเสื่อม (neuropathic ulcer) เท่านั้น เนื่องจากแผลทั้ง 3 ชนิดเป็นแผลเรื้อรังที่ขาที่พบได้บ่อยที่สุด

แผลหลอดเลือดดำคั่งเรื้อรัง (Chronic Venous Ulcer)

แผลหลอดเลือดดำคั่งเรื้อรัง (chronic venous ulcer) เป็นแผลเรื้อรังที่ขาทีชนิดที่พบได้บ่อยที่สุดสูงถึง 80-90% ของแผลเรื้อรังที่ขาทั้งหมด[20] ดังนั้นจึงเป็นปัญหาสาธารณสุขในแง่ของปริมาณ (high volume)

พยาธิสรีรวิทยาของแผลหลอดเลือดดำคั่งเรื้อรังเกี่ยวข้องกับปัจจัยหลัก 3 ประการ ได้แก่ การไหลย้อนกลับของเลือดในหลอดเลือดดำเนื่องมาจากแรงโน้มถ่วง (gravitational reflux) ความดันภายในขา (compartment pressure) และ การจับและการกระตุ้นเม็ดเลือดขาว (leucocyte trapping and activation)

Gravitational reflux เกิดจากการบกพร่องในการป้องกันเลือดไหลย้อนกลับ ซึ่งเป็นหน้าที่ของลิ้นของหลอดเลือดดำในขณะที่เดิน ทำให้ระยะเวลาในการ refilling of calf veins สั้นลงหลังการหดตัวของกล้ามเนื้อ ภาวะดังกล่าวนี้เพิ่มความดันของหลอดเลือดดำที่น่องให้สูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง[21] ความดันชนิดนี้ คือ ambulatory venous hypertension เป็นผลของน้ำหนักของลำเลือดภายในหลอดเลือดดำจากหัวใจห้องขวาบน (right atrium) ส่งผ่านหลอดเลือดดำที่ปราศจากลิ้นกั้นของช่องท้องและช่องเชิงกรานลงไปยังหลอดเลือดดำที่ขาที่มีความบกพร่องของลิ้นกั้น เชื่อว่าก่อให้เกิด capillary dilatation และ การรั่วออกจากหลอดเลือดของเม็ดเลือดแดง plasma และplasma proteins

Compartment pressure เป็นผลจากการที่ superficial veins, venules และ reticular veins ต้องรองรับความดันที่เพิ่มสูงขึ้นในช่วงที่กล้ามเนื้อน่องหดตัวผ่าน Incompetent perforator valves ก่อให้เกิดหลอดเลือดดำขอด (varicose veins) และ ขาบวม[22]

Leucocyte trapping and activation เริ่มต้นจากการกระตุ้น endothelial cells โดย hypoxia หรือสาเหตุอื่น เป็นผลให้เกิด adherence of leucocytes[23] ซึ่งตามมาด้วยการปลดปล่อย oxygen free radicals และ toxic products อื่นๆ เช่น elastase, tumor necrosis factor และ collagenase ซึ่งทำลายเนื้อเยื่อที่อยู่รอบๆ จนก่อให้เกิดแผลหลอดเลือดดำเลือดคั่ง (venous ulcer) ในที่สุด[24]

อาการทางคลินิกของแผลหลอดเลือดดำเลือดคั่ง ได้แก่ การเกิดแผลเรื้อรังที่ข้อเท้า โดยเฉพาะตำแหน่งที่อยู่เหนือต่อตาตุ่มด้านในที่มีชื่อเรียกว่า “Gaiter area” ซึ่งเป็นตำแหน่งที่สัมพันธ์กับตำแหน่งของ medial calf perforator ที่อยู่ต่ำที่สุด (ดังรูปที่ 3) นอกจากนี้ยังอาจพบอาการเท้าบวม ขาบวม ผิวหนังอักเสบ (dermatitis) มีน้ำเหลืองไหล (eczema) ผิวหนังมีสีดำคล้ำ (hyperpigmentation) และผิวหนังด้านแข็งสีขาวซีดของ lipodermatosclerosis

การวินิจฉัยโรคแผลหลอดเลือดดำเลือดคั่งเรื้อรัง อาศัยอาการทางคลินิกที่ได้

รูปที่ 3 แสดงแผลหลอดเลือดดำเลือดคั่ง (Venous ulcer) ที่พบบ่อยบริเวณข้อเท้าเหนือต่อ medial malleolus ที่เรียกว่า “Gaiter area”

กล่าวไว้แล้วข้างต้นร่วมกับการตรวจพิเศษอีก 2 ชนิด อันได้แก่ continuous wave Doppler ultrasonography และ duplex Doppler ultrasonography

Continuous wave Doppler ultrasonography พร้อมหัวตรวจที่มีความถี่ 8.0 ถึง 10 MHz ใช้ตรวจ venous patency และ competency ของ femoral vein, popliteal vein, posterior tibial vein ที่อยู่หลัง medial malleolus และ anterior tibial vein และตรวจ venous reflux ของ great saphenous vein (ตลอดความยาวขาโดยเริ่มจาก junction บริเวณขาหนีบ) lesser saphenous vein (โดยเริ่มจาก junction บริเวณ popliteal fossa) และ perforating veins การตรวจอาจต้องมีการตรวจในท่านอนและท่ายืน และต้องให้ผู้ป่วยหายใจลึกๆ บีบน่องของผู้ป่วย และการทำ Valsalva manoeuvre ร่วมด้วย

Duplex Doppler ultrasonography ซึ่งประกอบด้วย B-mode ultrasound scanning และ pulsed Doppler flow detector เพื่อประเมินทั้งกายวิภาคและหน้าที่ของหลอดเลือดดำที่ขาว่ามีการอุดตันหรือการไหลย้อนกลับของเลือดที่บริเวณใดของหลอดเลือดดำ

การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคแผลหลอดเลือดดำเลือดคั่งเรื้อรัง ได้แก่

1. Compression
2. Local wound care
3. Surgery

การพันขาด้วย four layer elastic bandage หรือ การสวมใส่ graduated compression stocking ที่สร้างความดันเวลาสวมใส่ประมาณ 30 ถึง 40 ม.ม. ปรอท เพื่อเป็นการลด venous pressure ภายใน calf compartment เป็นวิธีการรักษาหลักของการเกิดแผลหลอดเลือดดำเลือดคั่งเรื้อรังที่ขา อีกทั้งยังเป็นวิธีป้องกันการเกิดแผลซ้ำ ข้อควรระวังก่อนการเริ่มให้การรักษาด้วยวิธี compression คือ การตรวจชีพจรที่ข้อเท้า หากคลำชีพจรที่ข้อเท้าข้างเดียวกับแผลไม่ได้ ควรหลีกเลี่ยงการรักษาด้วยวิธี compression และ ควรส่งปรึกษาศัลยแพทย์หลอดเลือดเพื่อประเมินความรุนแรงของการขาดเลือดและพิจารณาแผนการรักษาแผลของขาข้างนั้น

การทำความสะอาดแผลอย่างสม่ำเสมอร่วมกับการให้ยาปฏิชีวนะในกรณีที่เกิด local infection ส่วน topical agent ที่นิยมใช้ใส่ในแผลหลอดเลือดดำเลือดคั่งเรื้อรัง ได้แก่

ผลิตภัณฑ์ที่มีเกลือเงินเป็นส่วนประกอบ เพื่อช่วยเสริมสร้างการหายของแผล เช่น silver sulfadiazine cream และ crystalline silver หรืออาจจะใช้ antimicrobial free product เช่น petroleum gauze ก็ได้ แต่สิ่งที่สำคัญสิ่งหนึ่งที่ต้องคอยระมัดระวังคือการควบคุมปริมาณน้ำเหลืองที่ออกมาจากแผล เนื่องจากอาจเกิดภาวะ skin maceration ทำให้ผิวหนังปกติรอบแผลเกิดการเปื่อยได้ ปัญหานี้สามารถป้องกันและแก้ไขโดยการเปลี่ยนผ้าปิดแผลบ่อยขึ้นหรือใช้ผลิตภัณฑ์ที่สามารถดูดซับน้ำเหลือง

การผ่าตัดรักษาแผลหลอดเลือดดำเลือดคั่งเรื้อรัง ได้แก่

1. Superficial venous stripping and venous avulsion เมื่อผู้ป่วยมี primary varicose veins ที่เกิดจาก sapheno-femoral และ sapheno-popliteal incompetence

2. Endovenous therapy เป็นวิธีทำลาย varicose veins โดยใช้พลังงานความร้อนจาก Laser หรือ radiofrequency ผ่านทาง catheter ซึ่งถูกสวนภายใน venous lumen ภายใต้ ultrasound guidance

3. Subfascial perforating vein interruption เมื่อผู้ป่วยมี perforating vein incompetence

4. Skin graft และ/หรือ free flap coverage เพื่อช่วยเร่งการหายของแผลให้เร็วขึ้น

5. Venous valve reconstruction, venous valve transfer หรือ venous bypass เมื่อแผลหลอดเลือดดำเลือดคั่งเรื้อรังของผู้ป่วยเกิดจาก long term sequele ของ deep venous thrombosis ไม่สามารถหายได้ทั้งที่ได้รับการรักษาด้วย compression และได้รับความร่วมมือเป็นอย่างดีจากผู้ป่วย

การพยากรณ์โรค แผลหลอดเลือดดำเลือดคั่งเรื้อรังเกือบทั้งหมดตอบสนองต่อการรักษาด้วยการรักษาด้วย compression ปัญหาของการไม่หายของแผลหรือการเกิดแผลซ้ำเกิดจากการขาดความร่วมมือ (compliance) จากผู้ป่วย ดังนั้นจึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องให้ความรู้และสุขศึกษากับผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเกิดซ้ำของแผลชนิดนี้อันนำมาซึ่งการสูญเสียทางเศรษฐกิจอย่างมาก เช่น ค่าใช้จ่าย เวลา และ แรงงานที่ต้องเสียไปกับการรักษาแผลชนิดนี้

แผลขาดเลือด (Ischemic Ulcer)

แผลขาดเลือด (ischemic ulcer) เป็นแผลที่ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการถูกตัดขา หรือเสียชีวิตสูงหากผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้องและทันท่วงที จึงเป็นปัญหาสาธารณสุขในแง่ของความเสี่ยง (high risk)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดแผลขาดเลือด ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ การสูบบุหรี่ โรคเบาหวาน โรคไขมันในหลอดเลือดสูง โรคความดันโลหิตสูง และ hyperhomocysteinemia

พยาธิสรีรวิทยาของแผลขาดเลือดค่อนข้างตรงไปตรงมา กล่าวคือการเกิดแผลที่เกิดขึ้นเองหรือเกิดจากการบาดเจ็บซึ่งไม่สามารถหายได้เองเนื่องจากเนื้อเยื่อบริเวณบาดแผลขาดออกซิเจนและสารอาหารจากการที่ไม่มีเลือดมาเลี้ยงเพียงพอ

ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอาจให้ประวัติของขากระเผลก (intermittent claudication) หรือ ischemic rest pain นำมาก่อนที่จะเกิดแผลขาดเลือด

ตำแหน่งแผลขาขาดเลือดที่พบได้บ่อย ได้แก่ บริเวณปลายนิ้วเท้า และบริเวณที่รองรับน้ำหนักหรือถูกกดทับ เช่น บริเวณส้นเท้า บริเวณฝ่าเท้าบริเวณใต้ head of 1st, 2nd และ 5th metatarsal bone บริเวณตาตุ่มด้านนอก และบริเวณหน้าแข้ง (ดังรูปที่ 4)

แผลขาขาดเลือดมักจะมีอาการเจ็บและปวดแผลอย่างมาก ขณะดึงผ้าปิดแผลออกเพื่อทำความสะอาดแผล ขอบของแผลมักมีลักษณะที่เรียกว่า “punch-out” หรือ “square-cut” ซึ่งขอบแผลมักมีสีม่วงอมเทา เนื่องจากเนื้อเยื่อรอบๆ แผลไม่สามารถช่วยให้เกิดการหายของแผลได้ ก้นแผลมักมีสีซีดและแผลอาจลึกลงไปจนกระทั่งเห็นกระดูก ข้อ และเอ็น บางครั้งอาจพบน้ำเหลืองหรือหนองไหลออกจากแผลได้

นอกจากนี้ยังอาจพบอาการปลายเท้าซีดเย็น ความรู้สึกลดน้อยลง และขาลีบ ที่สำคัญที่สุด คือ การตรวจคลำชีพจรพบว่าชีพจรบริเวณข้อเท้า (dorsalis pedis pulse และ posterior tibial pulse) คลำไม่ได้หรือได้เบากว่าปกติเมื่อเทียบกับชีพจรที่ขาฝั่งตรงข้าม หรือชีพจรที่แขนข้างที่ปกติ

การวินิจฉัยโรคแผลขาขาดเลือด อาศัยอาการทางคลินิกที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น ร่วมกับการตรวจพิเศษอีก 3 ชนิด อันได้แก่ ankle-brachial pressure index (ABI), segmental arterial pressure และ lower limb artery imaging

รูปที่ 4 แสดงแผลขาดเลือด (Ischemic ulcer) ตามบริเวณที่พบได้บ่อย ได้แก่ บริเวณปลายนิ้วเท้า (ซ้ายบน) ฝ่าเท้าบริเวณใต้ head of metatarsal bone (ขวาบน) บริเวณส้นเท้า (ซ้ายล่าง) และบริเวณหน้าแข้ง (ขวาล่าง)

Ankle-brachial pressure index (ABI) คือ ค่าที่ได้จากการคำนวณอัตราส่วนระหว่างความดันโลหิตของหลอดเลือดแดงส่วนปลายของขาบริเวณข้อเท้า (dorsalis pedis arterial pressure หรือ posterior tibial arterial pressure) กับความดันโลหิตของหลอดเลือดส่วนปลายของแขน (brachial arterial pressure) ซึ่งค่าปกติของ ABI คือ 0.91 ถึง 1.30 แต่ในผู้ป่วยที่มีแผลขาขาดเลือดมักจะพบค่า ABI ต่ำกว่า 0.4 ส่วนกรณีของผู้ป่วยเบาหวานหรือผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่มีค่า ABI ที่สูงกว่า 1.30 เนื่องจากหลอดเลือดแดงไม่สามารถถูกกดโดย blood pressure cuff ได้เพราะ calcification ของหลอดเลือดแดง ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อประเมินความรุนแรงของการขาดเลือด

โดยการส่งตรวจ toe-brachial pressure index หรือ pulse volume recording

Segmental arterial pressure เป็นการประเมินคุณภาพของความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดงส่วนปลายที่แขน และขา โดยดูจากลักษณะของคลื่นของการขยายตัวและหดตัวของหลอดเลือดแดง (arterial waveform) ขณะทำการวัดความดันโลหิตของหลอดเลือดส่วนปลายของขาเป็นช่วงๆ คือที่ระดับของ femoral artery, popliteal artery, dorsalis pedis artery และ posterior tibial artery โดยนำค่าที่ได้ไปเปรียบเทียบกับค่าที่ตรวจได้ของ brachial artery

Lower limb artery imaging จะส่งตรวจในกรณีที่พิจารณาให้การรักษาเพื่อทำการเพิ่มเลือดไปเลี้ยงขาข้างที่ขาดเลือด (revascularization)เท่านั้น lower limb artery imaging ที่เป็นที่นิยมส่งตรวจในปัจจุบัน ได้แก่ conventional angiography ซึ่งถือเป็น gold standard imaging ในปัจจุบัน หรือ computerized tomographic angiography (CTA) ซึ่งเป็น investigation of choice ของสาขาศัลยศาสตร์หลอดเลือด และ magnetic resonance angiography (MRA) ในกรณีที่ผู้ป่วยมี renal impairment

การรักษาผู้ป่วยโรคแผลขาขาดเลือด ได้แก่

1. การกำจัดเนื้อเยื่อที่มีการติดเชื้อขั้นรุนแรง เช่นเป็นฝีหนอง หรือมีการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยการผ่าตัด debridement, toe amputation หรือ ankle/knee disarticulation เพื่อควบคุมการติดเชื้อให้อยู่ในวงจำกัด ก่อนที่จะทำการเพิ่มเลือดไปเลี้ยงขาข้างที่ขาดเลือด

2. การเพิ่มเลือดไปเลี้ยงขาข้างที่ขาดเลือด (revascularization) ด้วยวิธี endovascular intervention ได้แก่ การถ่างขยายหลอดเลือดแดงที่ตีบหรือตันด้วยบอลลูนทางรูเจาะหลอดเลือดแดงผ่านทางผิวหนัง (percutaneous balloon angioplasty) และ/หรือ การสอดขดลวดค้ำยัน (stenting) หรือ ด้วยวิธี surgical bypass grafting

3. การละลดเลิกปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดแดงเสื่อม (atherosclerotic risk factor modification) และการการปรับปรุงรูปแบบการดำรงชีวิต (lifestyle modification) เพื่อป้องกันการเกิดซ้ำของแผลขาขาดเลือด เช่น การสูบบุหรี่ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ควบคุมระดับไขมันในกระแสเลือด และการควบคุมระดับความดันโลหิต เป็นต้น

การพยากรณ์โรค ส่วนใหญ่แผลขาดเลือดมักจะหายได้ภายหลังจากการเพิ่มเลือดไปเลี้ยงขาข้างที่เกิดแผลได้สำเร็จ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยยังคงมีความเสี่ยงต่อการเกิดขาดเลือดขึ้นอีกที่ขาข้างเดียวกัน หรือเกิดขึ้นกับขาอีกข้างได้ จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องนัดผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษาและมารับการคลำชีพจรที่ข้อเท้าเป็นระยะอย่างต่อเนื่อง

แผลปลายประสาทเสื่อม (Neuropathic Ulcer)

แผลปลายประสาทเสื่อม (neuropathic ulcer) มักเกิดขึ้นที่เท้าหรือขาของผู้ป่วยที่มีภาวะ peripheral neuropathy อันเนื่องมาจากโรคเบาหวาน โรคเรื้อน หรือความผิดปกติทางระบบประสาทอื่นๆ เช่น spina bifida, syringomyelia และ peripheral nerve injury เป็นต้น

พยาธิสรีรวิทยาของแผลปลายประสาทเสื่อมในผู้ป่วยโรคเบาหวานเริ่มจากการที่มีระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานโดยที่ไม่สามารถควบคุมได้ก่อให้เกิด macrovascular, microvascular และ neuropathic complications ซึ่ง neuropathy ที่เกิดขึ้นอาจเป็นการเกิดร่วมกันของทั้ง peripheral (sensory และ motor) neuropathy และ autonomic neuropathy

การปราศจากความรู้สึก (sensory loss) ของเท้าและขาทำให้กลไกป้องกันตัวเองของร่างกายสูญเสียไป จึงทำให้เท้าและขามีความเสี่ยงต่อการบาดเจ็บเนื่องจาก mechanical, thermal และ chemical trauma มากกว่าในคนปกติ และยังส่งผลให้การวินิจฉัยแผลปลายประสาทเสื่อมที่มีการติดเชื้อเป็นไปอย่างล่าช้า ทำให้การติดเชื้อรุนแรงและลุกลามไปมากจนถึงขั้นที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการตัดขาหรือเสียชีวิตในผู้ป่วยบางราย

Motor neuropathy ก่อให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อฝ่าเท้า และทำให้ลักษณะของฝ่าเท้าผิดรูป เช่น claw toe, cavus foot และ equinovarus deformity ผลคือจุดรับน้ำหนักของฝ่าเท้าจะเปลี่ยนไปจากจุดรับน้ำหนักปกติและก่อให้เกิด neuropathic ulcer ที่จุดรับน้ำหนักใหม่

Autonomic neuropathy จะลดปริมาณเหงื่อจนเท้าแห้งและเกิดผิวหนังแตกแห้งและ ในผู้ป่วยบางรายอาจมี hyperkeratosis ของผิวหนังซึ่งมักจะตามมาด้วยการติดเชื้อและเกิดแผลได้ในเวลาต่อมา นอกจากนี้ autonomic neuropathy อาจก่อให้เกิด

autosympathectomy affect กล่าวคือ เกิดการเพิ่มเลือดไปเลี้ยงที่กระดูก และเกิด bone demineralization จนเกิด charcot osteoarthropathy

อาการทางคลินิกของแผลปลายประสาทเสื่อม ได้แก่ การเกิดแผลเรื้อรังที่เท้าซึ่งเป็นจุดรับน้ำหนัก ร่วมกับอาการและอาการแสดงของ peripheral (sensory และ motor) neuropathy และ autonomic neuropathy ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้น ทั้งนี้ยังจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคจากแผลเรื้อรังที่ขาที่พบบ่อยอีก 2 ชนิด คือ แผลหลอดเลือดดำคั่ง และ แผลขาดเลือด โดยมีหลักง่ายๆ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2

ลักษณะของ classic diabetic neuropathic ulcer จะพบแผลบริเวณใต้ฝ่าเท้าข้างที่ปราศจากความรู้สึก แผลที่เกิดขึ้นเป็นผลของการเกิด repetitive stress แผลดังกล่าวจะมีลักษณะที่เรียกว่า “punch-out lesion” ร่วมกับ callus formation ที่จะพบ pressure necrosis อยู่ข้างใต้หากทำการ undermine ผิวหนังบริเวณที่เป็น callus (ดังรูปที่ 5)

การตรวจเพิ่มเติมได้แก่ การตรวจการสูญเสียการรับรู้ความรู้สึกที่เท้าด้วยการใช้ 10 gram monofilament การตรวจการสูญเสียการรับรู้การสั่นสะเทือนด้วย tuning fork และการถ่ายภาพรังสีของเท้าเพื่อตรวจหา charcot’s deformity, fracture และ osteomyelitis

ตารางที่ 2 แสดงการจำแนกชนิดของแผลเรื้อรังที่ขาที่พบบ่อย[25]

ชนิดของแผล	ตำแหน่ง	อาการปวดแผล	ลักษณะเฉพาะของแผล
แผลหลอดเลือดดำคั่ง (Venous ulcer)	ข้อเท้าและ ตาตุ่ม	น้อย	- ก้นแผลมีสีแดงสด - ขอบแผลมี sloping
แผลขาดเลือด (Ischemic ulcer)	ปลายนิ้วเท้า ใต้ฝ่าเท้า ส้นเท้า ตาตุ่มด้านนอก และหน้าแข้ง	รุนแรง	- ก้นแผลมีสีม่วงอมเทา - แผลเป็นแบบ “punch-out” หรือ “square-cut” - คลำชีพจรที่ข้อเท้าเบาลง/ไม่ได้
แผลปลายประสาทเสื่อม (Neuropathic ulcer)	ส้นเท้า	ไม่ปวด	- ก้นแผลลึก ขอบแผลแข็ง - ความรู้สึกที่เท้าลดลง

รูปที่ 5 แสดงแผลปลายประสาทเสื่อม (Neuropathic ulcer) บริเวณที่พบได้บ่อย ได้แก่ ฝ่าเท้าบริเวณใต้ head of metatarsal bone (ซ้ายบน) บริเวณส้นเท้า (ขวาบน) และบริเวณปลายนิ้วเท้า (ซ้ายล่าง) และอาจพบแผลขนาดใหญ่ใต้ฝ่าเท้าในผู้ป่วยที่มี severe neuropathy (ขวาล่าง)

การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคแผลปลายประสาทเสื่อม มีดังนี้

1. การดูแลแผล (wound management) ได้แก่ wound debridement, infection control และ promotion of healing

2. หลีกเลี่ยงการกดทับ (off-load pressure) และแก้ไขท่าเดินที่ผิดปกติโดยใช้ orthotic modified shoes หรือ prosthesis และ contact cast หรือ removable walking cast

3. สวมแต่รองเท้าที่เหมาะสม (proper shoe wear) และมีขนาดที่พอดีกับ

ขนาดของเท้า โดยหลีกเลี่ยงการสวมรองเท้าแตะที่เปิดหัวรองเท้า เพื่อป้องกันการเกิดแผลซ้ำ

4. ทำการตัดเล็บและตัด callus ออกอย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ เพื่อป้องกันการเกิดแผลซ้ำ

การพยากรณ์โรค แผลปลายประสาทเสื่อมมักจะสนองต่อการรักษาด้วยการรักษาด้วยการ off-load pressure เช่นเดียวกับแผลหลอดเลือดดำคั่งปัญหาการไม่หายของแผลหรือการเกิดแผลซ้ำของแผลปลายประสาทเสื่อมมักเป็นผลมาจากจากการขาดความร่วมมือ (compliance) จากผู้ป่วย ดังนั้นจึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องให้ความรู้และสุขศึกษากับผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเกิดซ้ำของแผลชนิดนี้

แผลเรื้อรังที่ขาเป็นปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งในเวชปฏิบัติเนื่องจากเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย แผลเรื้อรังที่ขาที่พบได้บ่อยที่สุด 3 ชนิด ได้แก่ แผลหลอดเลือดดำคั่งเรื้อรัง แผลขาดเลือด และแผลปลายประสาทเสื่อม แผลเรื้อรังที่ขาบางชนิดก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการสูญเสียขาหรือชีวิต (แผลขาดเลือด) และเกิดซ้ำได้บ่อย (แผลหลอดเลือดดำคั่งและแผลปลายประสาทเสื่อม) จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ผู้ที่เกี่ยวของกับการรักษา ต้องให้การวินิจฉัยสาเหตุที่ทำให้เกิดแผลได้ถูกต้อง เพื่อให้การรักษาและการป้องกันการเกิดซ้ำของแผลได้อย่างเหมาะสม

สรุป

ศัลยแพทย์ แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป พยาบาลและบุคลากรทางการแพทย์ จำเป็นต้องมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ wound healing และ wound care เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาบาดแผล (wounds) และแผลเรื้อรัง (chronic ulcers) โดยการจัดการสภาพแวดล้อมให้ส่งเสริมการหายของแผลให้เป็นไปตาม normal wound healing และป้องกันปัจจัยที่ขัดขวางหรือส่งผลให้เกิดความล่าช้าในกระบวนการ wound healing

เอกสารอ้างอิง

1. Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. Am J Surg 1998; 176:26S-38S.

2. Witte M, Barbul A. General principles of wound healing. Surg Clin North Am 1997; 77:509.
3. Kurkinen M, Vaheri A, Roberts, P, et al. Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. Lab Invest 1980; 43:47.
4. Martin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration. Science 1997; 276:75.
5. Serhan C, Chiang N. Novel endogenous small molecules as the checkpoint controllers in inflammation and resolution entrée for resolemics. Rheum Dis Clin North Am 2004; 30:69.
6. Schilling J. Wound healing. Surg Clin North Am 1976; 56:859.
7. Pohlman T, Stanness K, Beatty P, et al. An endothelial cell surface factor(s) induced in vitro by lipopolysaccharide, interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha increases neutrophil adherence by a CDw18-dependent mechanism. J Immunol 1986; 136:4548.
8. Bevilacqua M, Pober J, Wheeler M, et al. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. J Clin Invest 76; 1985:2003.
9. Midwood KS, Williams LV, Schwarzbauer JE. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix. Intern J Biochem and Cell Biol 2004; 36:10331-7.
10. Lawrence W, Diegelmann R. Growth factors in wound healing. Clin Dermatol 1994; 12:157.
11. Grotendorst G, Soma Y, Takehara K, et al. EGF and TGF-alpha are potent chemoattractants for endothelial cells and EGF-like peptides are present at sites of tissue regeneration. J Cell Physiol 1989; 139:617.
12. Smola H, Thiekotter G, Fusenig N. Mutual induction of growth factor gene expression in by epidermal dermal cell interaction. J Cell Biol 1993; 122:417.
13. Xia Y, Zhao Y, Marcus J, et al. Effects of keratinocyte growth factor-2 (KGF-2) on wound healing in an ischemia impaired rabbit ear model and on scar formation. J Pathol 1999; 188: 431.
14. Pierce G, Mustoe T, Altrock B, et al. Role of platelet derived growth factor in wound healing. J Cell Biochem 1991; 45:319.
15. Regan M, Kirk S, Wasserkrug H, et al. The wound environment as a regulator of fibroblast phenotype. J Surg Res 1991; 50:442.
16. Ehrlich H, Krummel T. Regulation of wound healing from a connective tissue perspective. Wound Repair Regen 1996; 4:203.
17. Desmouliere A, Geinoz A, Gabbiani F, et al. Transforming growth factor-beta 1 induces alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. J Cell Biol 1993; 122:103.
18. Forrest L. Current concepts in soft connective tissue wound healing. Br J Surg 1983; 70:133.
19. Sabiston D. Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice, 15th ed. St. Louis, Mo.: Saunders 1997. p. 209.
20. Philips TJ, Dover JS. Leg ulcers. J Am Acad Dermatol 1991; 25:965-87.

21. Payne SPK, London NJM, Newland CJ, Thrush AJ, Barrie WW, Bell PRF. Ambulatory venous pressure correlation with skin condition and role in identifying surgically correctable disease. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996; 11:195-200.
22. Arnoldi CC. Venous pressure in patient with valvular incompetence of the veins of the lower limb. Acta Chir Scand 1966; 132:427-30.
23. Sarin S, Andaz A, Shields DA, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Neutrophil activation in venous disease. J Vasc Surg 1993; 17:444.
24. Bauersachs J, Fleming I, Busse R. Pathophysiology of chronic venous insufficiency. Phlebology 1996; 11:16-22.
25. ชุมพล ว่องวานิช. การดูแลรักษาแผลเรื้อรังที่ขา (Practical Management in Chronic Leg Ulcer). ใน: วิมลลักษณ์ สนั่นศิลป์, อัจฉรา สัมบุญณานนท์, วณิชา ชื่นกองแก้ว และคณะ, บรรณาธิการ. ประชุมวิชาการศิริราช ประจำปี 2550 (ครั้งที่ 46). กรุงเทพฯ: พี.เอ.ลิฟวิ่ง; 2550. หน้า 617-28.

แผลเป็นชนิดนูนและคีลอยด์
(Hypertrophic Scars and Keloids)

บุญชัย ทวีรัตนศิลป์

บาดแผลที่เกิดขึ้นที่ผิวหนัง เมื่อบาดแผลนั้นหายสนิทแล้วจะกลายเป็นแผลเป็น แต่ในบางครั้งเกิดมีความผิดปรกติในขั้นตอนการหายของแผล มีกระบวนการหายที่มากเกินไปเกิดเป็นแผลเป็นนูน (hypertrophic scars) หรือ แผลเป็นคีลอยด์ (keloid scars) ซึ่งแผลเป็นทั้งสองชนิดนั้น

นอกจากจะไม่สวยงามแล้ว ในบางครั้งยังทำให้เกิดการหดรั้งของเนื้อเยื่อ (scar contracture) ทำให้เกิดความพิการผิดรูป สูญเสียการทำงานของข้อต่อ และในบางรายยังก่อให้เกิดอาการคันหรือเจ็บได้อีกด้วย ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยและให้การรักษาได้ถูกต้องจึงมีความสำคัญ นอกจากนี้การวินิจฉัยแยกระหว่าง แผลเป็นนูน (hypertrophic scars) กับแผลเป็นคีลอยด์ (keloid scars) นั้นมีความสำคัญเนื่องจากแผลเป็นดังกล่าวมีลักษณะแตกต่างกันทั้งในการดำเนินโรคและแนวทางการรักษา

อุบัติการณ์[1]

อุบัติการณ์ที่แท้จริงไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แผลเป็นทั้ง 2 ชนิดพบบ่อยในคนผิวสีดำ โดยที่อัตราส่วนการเกิดแผลเป็นดังกล่าวระหว่างคนผิวขาวกับคนผิวดำเท่ากับ 1:3.5 ถึง 1:15 แผลเป็นทั้ง 2 ชนิดพบได้ทุกช่วงอายุ แต่พบบ่อยกว่าในช่วงอายุ 10-30 ปี เพศไม่มีผลต่ออัตราการเกิดแผลเป็นทั้ง 2 ชนิด ยังไม่พบลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่ชัดเจน มีรายงานว่าแผลเป็นทั้ง 2 ชนิดพบบ่อยในช่วงวัยรุ่นและระหว่างตั้งครรภ์ ทำให้เชื่อว่าสัมพันธ์กับฮอร์โมนเพศ บริเวณที่พบแผลเป็นนูนได้บ่อยคือ บริเวณข้อต่อต่างๆ บริเวณที่

พบแผลเป็นคีลอยด์ได้บ่อยคือ ติ่งหู หัวไหล่ กลางอก และแผ่นหลัง บริเวณที่พบแผลเป็นคีลอยด์ได้น้อยคือ เปลือกตา อวัยวะเพศ ฝ่ามือ ฝ่าเท้า

สาเหตุและพยาธิกำเนิด

กลไกที่แท้จริงที่ทำให้เกิดแผลเป็นนูนหรือแผลเป็นคีลอยด์นั้น ยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากการขาดความสมดุลระหว่างการสร้าง extracellular matrix (ECM) โดยเฉพาะคอลลาเจน และการสลาย extracellular matrix[1] ทำให้มีการเจริญมากเกินไปของเนื้อเยื่อแผลเป็น สาเหตุที่แท้จริงก็ยังไม่ทราบแน่ชัด โดยสาเหตุที่มีการศึกษา[2] ได้แก่

1) Cytokines, growth factors and inflammatory mediators เช่น TGF-β, CTGF, PDGF, IGF-1, VEGF, ECGF, PAI-1, PGE2

2) Keloid fibroblast metabolic activity

3) Mechanical strain and focal adhesion complexes

4) Aberrant anabolic wound healing processes

5) Abnormal regulation of apoptosis secondary to gene mutations เช่น p53, p63, p73

6) Keloid epithelial-mesenchymal signaling

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาสาเหตุทาง genetic อื่นๆ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของ Expression of Bcl-2, c-jun และ c-fos proto-oncogenes ในเนื้อเยื่อแผลเป็น[3] เป็นต้น

การวินิจฉัยแยกระหว่างแผลเป็นนูนกับแผลเป็นคีลอยด์

ความแตกต่างทางคลินิก

การวินิจฉัยแยกโรคที่สำคัญที่สุดคือลักษณะทางคลินิก โดยแผลเป็นนูนจะเกิดขึ้นที่บาดแผลและไม่เจริญออกนอกขอบเขตของแผลเดิม แต่แผลเป็นคีลอยด์จะเกิดขึ้นที่บาดแผลแต่สามารถจะเจริญออกไปนอกขอบเขตของบาดแผล เข้าไปยังเนื้อเยื่อผิวหนังปรกติได้ นอกจากนี้ยังมีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกันอีก ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะความแตกต่างทางคลินิกระหว่างแผลเป็นนูนกับคีลอยด์

	Hypertrophic Scars	**Keloid**
Borders	Remains within original wound	Grows beyond original wound
Onset	Often develops weeks after surgery	May develop months following injury
Contractures	Present	Absent
Regression	Often partial within 1-2 years	Infrequent
Pruritis/erythema	Present	Present
Extent of scar	Related to initial depth of tissue injury	Can far surpass initial extent of tissue injury
Response to Surgery	Well, especially with adjunctive therapy	Poor, often worsening

ดัดแปลงจาก: *Rahban SR, Garner WL. Fibroproliferative scars. Clin Plast Surg 2003;30(1):77-89.*[1]

ความแตกต่างทางด้าน Histology

ลักษณะทาง histology ที่เด่นชัดและจำเพาะของคีลอยด์ คือ the presence of large, broad, closely arranged collagen fibers composed of numerous fibrils (keloidal collagen)[4] แต่ลักษณะดังกล่าวมีโอกาสพบเพียง 55%[5] และพบมีการเพิ่มขึ้นของ mast cells ในแผลเป็นทั้ง 2 ชนิดเมื่อเทียบกับผิวหนังปรกติ[6] นอกจากนี้ความแตกต่างทาง histology อื่น ๆ ของเนื้อเยื่อแผลเป็นทั้ง 2 ชนิด ดังตารางที่ 2

ความแตกต่างทางด้าน Biochemistry

Andrew Burd และ Lin Huang[7] ได้รายงานความผิดปรกติของ fibroblast ในเนื้อเยื่อแผลเป็นทั้ง 2 ชนิด ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ลักษณะความแตกต่างทาง Histology ระหว่างแผลเป็นนูนกับคีลอยด์

	Hypertrophic Scars	Keloids
Connective tissue	Increased	Increased
Collagen structure	Flatter and less distinct bundles, fine fibers	Larger fibers with closely packed fibrils
Orientation of fibers	Wavy, but parallel to epidermis	Random to epidermis
Myofibroblast	Present	
Absent		
β- Smooth muscle actin	Present	Absent
Density of blood vessels	Increased	Increased
Number of cells	Increased	Increased

ดัดแปลงจาก: *Rahban SR, Garner WL. Fibroproliferative scars. Clin Plast Surg 2003; 30(1):77-89.*[1]

ตารางที่ 3 ความผิดปรกติของ Fibroblast ในเนื้อเยื่อแผลเป็นทั้ง 2 ชนิด

	Hypertrophic Scar Fibroblast	Keloid Scar Fibroblasts
Proliferation rate	Normal	Increase
MMP-2	Increase	Increase
MMP-9	Decrease	Decrease
Collagen synthesis	Increase	Increase
Decorin synthesis	Decrease	Increase
Versican synthesis	Increase	Increase
Biglycan synthesis	Increase	Increase
Elastin synthesis	Normal	Increase
TGF-β production	Increase	Increase

ดัดแปลงจาก: *Burd A, Huang L. Hypertrophic Response and Keloid Diathesis: Two Very Different Forms of Scar. Plast Reconstr Surg 2005;116(7):150e-57e.*[7]

นอกจากนี้ยังมีการตรวจพบความแตกต่างทาง biochemistry อื่น ดังได้แสดงไว้ในตารางที่ 4

การรักษา

การจำแนกแผลเป็นทั้ง 2 ชนิดมีความสำคัญต่อการรักษา เนื่องจากแผลเป็นนูนส่วนใหญ่ดีขึ้นเองและตอบสนองต่อการรักษาได้ดี ในขณะที่แผลเป็นคีลอยด์นั้นไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา และมีโอกาสเป็นซ้ำสูง ได้จำแนกการจัดการเป็น 2 ส่วนคือการป้องกันและการรักษา

ตารางที่ 4 ลักษณะความแตกต่างทาง Biochemistry ระหว่างแผลเป็นนูนกับคีลอยด์

Biochemical Alteration	Observation
Propyl hydroxylase	Activity : Keloid > HTS > Normal
Total collagen	Synthesis : Keloid > HTS > Normal
	Cross-linking : Normal > Keloid
Collagen Type I	Content : Keloid > Normal
Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)	Levels : Keloid > Normal
Chondroitin-4-sulfate	Content : Keloid, HTS > Normal
Glycosaminoglycans	Content : HTS > Normal
Fibrinonectin	Synthesis : Keloid > Normal
	Receptor expression : Keloid > Normal
Elastin	Synthesis : Keloid > Normal
Hyaluronic acid	Degradation : Normal > HTS
Apoptosis	Normal > Keloid
Transforming growth factor-β (TGF-β)	Type 1 and 2 : Keloid > Normal
	Type 3 : Keloid = Normal
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Content : Keloid (keratinocytes) > Normal

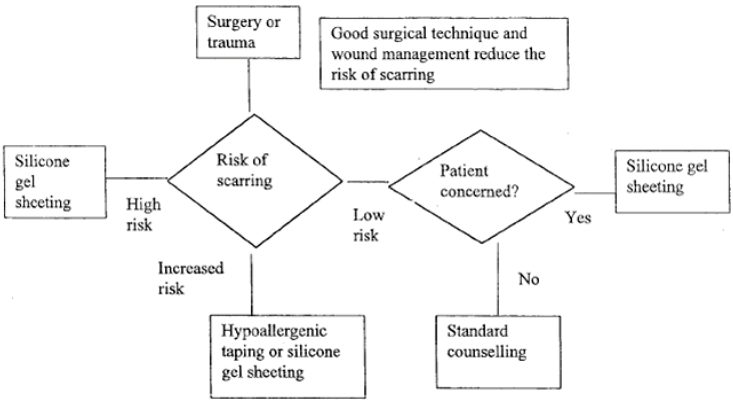
ดัดแปลงจาก: *Broughton G, Rohrich RJ. Wounds and Scars. Selected Reading in Plastic Surgery. 2005;10:24-33.*[8]

การป้องกัน

การป้องกันเป็นสิ่งที่สำคัญกว่าการรักษา โดยที่การผ่าตัดด้วยเทคนิคที่ดีมีการบาดเจ็บต่อเนื้อเยื่อน้อย และการดูแลแผลที่ดีทำให้แผลหายในเวลาสั้นที่สุด คือสิ่งสำคัญที่จะทำให้เกิดแผลเป็นน้อย ในกรณีการป้องกันแผลเป็นนูนหลังผ่าตัดให้พิจารณาดูว่าเป็นกลุ่มเสี่ยงสูง เช่น เคยมีประวัติแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์มาก่อน แผลผ่าตัดอยู่ในบริเวณที่มีโอกาสเป็นคีลอยด์สูง กลุ่มเสี่ยงสูงเหล่านี้ ให้พิจารณาใช้แผ่นซิลิโคนปิดแผลช่วยลดการเกิดเป็นแผลเป็นนูน แต่ถ้าเป็นกลุ่มความเสี่ยงน้อยก็ให้ดูแลแผลตามปรกติ Mustoe และคณะ[9] ได้ทำการทบทวนและแนะนำแนวทางการป้องกันแผลเป็นไว้ ดังรูปที่ 1

การรักษา

เนื่องจากการรักษาอย่างใดอย่างหนึ่งนั้นมักได้ผลไม่ดี จึงมักใช้หลายวิธีร่วมกัน (Multimodal therapy) ในการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแผลเป็นคีลอยด์ โดยมีวิธี



ดัดแปลงจาก: *Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs R, Ramelet A, Shakespeare PG, et al. International clinical recommendations on scar management. Plast Reconstr Surg 2002;110(2): 560-571.*[9]

รูปที่ 1 แนวทางการป้องกันการเกิดแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์

การรักษาต่างๆ ดังตารางที่ 5

การผ่าตัด (Surgical Excision)

การผ่าตัดอย่างเดียวมีโอกาสเป็นซ้ำสูง 55-100%[2] จึงมักใช้ร่วมกับวิธีอื่น เช่น intralesional steroid injections, radiation, pressure dressings, silicone gel sheeting การผ่าตัดด้วยวิธี intramarginal scar excision ยังได้ผลไม่แน่นอน ดังนั้น จึงยังคงแนะนำผ่าตัดแบบ complete excision ซึ่งสามารถทำได้หลายรูปแบบขึ้นกับตำแหน่งและขนาด

การฉายแสงรังสี (Radiation)

การฉายแสงรังสีพื้นผิวขนาดต่ำ สามารถใช้เป็นการรักษาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับการผ่าตัดได้ การฉายรังสีผิวหนังหลังผ่าตัดทำให้ได้ผลการรักษาดีขึ้น ได้ผลสำเร็จ 65-99%[11] นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้รังสีรักษาในแบบ interstitial radiation, single fraction radiation, teletherapy radiation และ brachytherapy

ตารางที่ 5 วิธีการรักษา Hypertrophic Scars และ Keloids

1. Surgical Excision
2. Radiation
   - 2.1 Superficial X-rays
   - 2.2 Electron beam therapy
   - 2.3 Interstitial radiotherapy
3. Pressure Garment
4. Intralesional Steroid Injections
5. Cryotherapy
6. Silicone Gel Dressing
7. Laser

ดัดแปลงจาก: *Mutalik S. Treatment of keloids and hypertrophic scars. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005;71(1):3-7.*[10]

การใช้อุปกรณ์ Pressure Garment

เป็นวิธีที่ใช้บ่อยกับแผลเป็นนูนที่เกิดหลังจากแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวก สามารถลดขนาดแผลเป็นได้ 60-85% สามารถใช้ร่วมกับการผ่าตัดทำให้ได้ผลประสบความสำเร็จมากขึ้น 90-100%[12] กลไกที่ออกฤทธิ์เชื่อว่ามีผลทำให้เกิด local tissue hypoxia ลด cellular metabolism ทำให้ลดการเพิ่มจำนวนของ fibroblast และลดการสร้างคอลลาเจน

การฉีดยา Corticosteroids

Intralesional steroid injections สามารถใช้เป็นการรักษาหลักอย่างเดียว หรือใช้ร่วมกับการรักษาวิธีอื่น การฉีดยา steroid เพียงอย่างเดียว มีโอกาสตอบสนอง 50-100% และมีโอกาสเป็นซ้ำ 9-50%[12]

การฉีดยาร่วมกับการผ่าตัด มีโอกาสเป็นซ้ำ 0-100% โดยเฉลี่ย 50%[12] ในแผลเป็นที่เป็นมานานแล้วมักไม่ค่อยตอบสนอง คือไม่ยุบลง แต่ทำให้อาการคันหรือเจ็บลดลงได้ กลไกการออกฤทธิ์ของยายังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่ามีผลยับยั้งการปล่อย mediator ต่างๆ ของ macrophage และลดการสร้างคอลลาเจนได้

การใช้ Cryotherapy

เป็นการทำลายเนื้อแผลเป็น และมีผลต่อแผลเป็นในระยะต่อมาด้วย มีรายงานการรักษาได้ผล 73%[2] ทำให้แผลเป็นแบนลงได้

การใช้ Silicone Gel Dressing

ทำให้แผลเป็นนูนลดขนาดลงและนุ่มลง ได้ผล 79-90%[2] กลไกการออกฤทธิ์ไม่ทราบแน่ชัด

การใช้ Laser

มีหลายชนิดที่นำมารักษาแผลเป็น ปัจจุบันมีการใช้ vascular-specific pulsed dye laser (585 nm) รักษาแผลเป็นนูนได้ผล 57-83%[8]

ยาชนิดอื่นที่มีผู้นำมาทดลองใช้รักษาแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์[2,11,12] ได้แก่ 5-fluorouracil, bleomycin, calcium channel blockers, imiquimod, retinoids เป็นต้น ซึ่งยังมีรายงานออกมาไม่มาก และต้องการศึกษาเพิ่มเติม

Mustoe และคณะ[9] ได้ทบทวนและสรุปแนวทางการเลือกวิธีการรักษาแผล

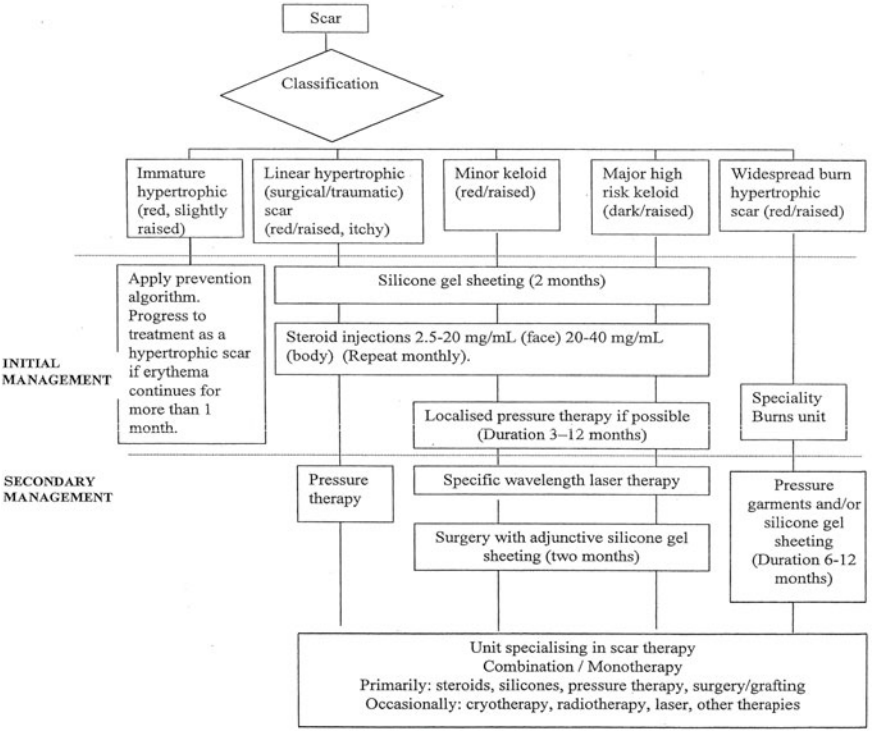
เป็นทั้ง 2 ชนิด (รูปที่ 2)

แนวทางการรักษาในอนาคต[1]

เนื่องจากผลการรักษาข้างต้นยังไม่เป็นที่น่าพอใจ จึงได้มีการพยายามค้นคว้าวิธีการรักษาใหม่ ที่น่าสนใจคือ

INFs

พบว่า Interferons หลายตัวมีผลยับยั้งการเจริญของเนื้อแผลเป็น มีหลายรายงานได้นำมาทดลองใช้ทางคลินิกได้ผลเป็นที่น่าพอใจ



ดัดแปลงจาก: *Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs R, Ramelet A, Shakespeare PG, et al. International clinical recommendations on scar management. Plast Reconstr Surg 2002;110(2): 560-571.*[9]

รูปที่ 2 แนวทางการเลือกวิธีการรักษาแผลเป็นนูนหรือคีลอยด์

TGF-β

TGF-β มีผลต่อแผลเป็นดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ TGF-β จึงเป็นแนวทางใหม่ที่กำลังเป็นที่สนใจค้นคว้าในการรักษาแผลเป็น

สรุป

แผลเป็นที่ผิดปรกติมี 2 ชนิดหลัก คือ แผลเป็นนูนและแผลเป็นคีลอยด์ ทั้ง 2 ชนิดมีความแตกต่างกันทั้งลักษณะทางคลินิก และ Histochemitry การวินิจฉัยแยกระหว่างแผลเป็นทั้ง 2 ชนิดมีความสำคัญ มีผลต่อการเลือกวิธีการรักษา เพราะแผลเป็นนูนนั้นสามารถดีขึ้นได้เองและตอบสนองต่อการรักษาดี ในขณะที่แผลเป็นคีลอยด์นั้นดื้อต่อการรักษาและกลับเป็นซ้ำได้บ่อย

เอกสารอ้างอิง

1. Rahban SR, Garner WL. Fibroproliferative scars. Clin Plast Surg 2003; 30:77-89.
2. Butler PD, Longaker MT, Yang GP. Current Progress in Keloid Research and Treatment. J Am Coll Surg 2008; 206:731-41.
3. Teofolia P, Barduagnia S, Ribuffob M, Campanellac A, De Pita'a O, Puddua P. Expression of Bcl-2, p53, c-jun and c-fos protooncogenes in keloids and hypertrophic scars. J Dermatol Sci 1999; 22:31-37.
4. Ehrlich HP, Desmouliere A, Diegelmann RF, Cohen IK, Compton CC, Garner WL, et al. Morphological and immunochemical differences between keloid and hypertrophic scar. Am J Pathol 1994; 145:105-113.
5. Lee JY, Yang C, Chao S, Wong T. Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. Am J Dermatopathol 2004; 26:379-84.
6. Sasaki A, Mueller R, Xi G, Sipe R, Buck D, Hollinger J. Mast cells: an unexpected finding in the modulation of cutaneous wound repair by charged beads. Plast Reconstr Surg 2003; 111:1446-53.
7. Burd A, Huang L. Hypertrophic response and keloid diathesis: two very different forms of scar. Plast Reconstr Surg 2005; 116:150e-57e.
8. Broughton G, Rohrich RJ. Wounds and scars. Selected Reading in Plastic Surgery 2005; 10:24-33.
9. Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs R, Ramelet A, Shakespeare PG, et al. International clinical recommendations on scar management. Plast Reconstr Surg 2002; 110:560-571.

10. Mutalik S. Treatment of keloids and hypertrophic scars. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005; 71:3-7.
11. Slemp AE, Kirschner RE. Keloids and scars: a review of keloids and scars, their pathogenesis, risk factors, and management. Curr Opin Pediatr 2006; 18:396-402.
12. Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J, Kon M. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. Plast Reconstr Surg 1999; 104:1435-58.

สรีรวิทยาของลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

ไพบูลย์ จิวะไพศาลพงศ์

จุดประสงค์

เพื่อให้ทราบหน้าที่ของลำไส้ใหญ่และทวารหนัก โดยสัมพันธ์กับกายวิภาคและสรีรวิทยาของอวัยวะนี้ รวมทั้งความสัมพันธ์กับการเกิดโรคด้วย เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่าการเกิดความผิดปกติจากการขับถ่ายอุจจาระทั้งท้องผูก ท้องเสีย กลั้นอุจจาระไม่ได้ ถ่ายอุจจาระไม่ออก หรือไม่สะดวก ล้วนมีต้นเหตุมาจากของโรคทางลำไส้ใหญ่และทวารหนัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคทางทวารหนักที่พบบ่อย เช่น hemorrhoid, anal fissure, anal abscess และ fistula, rectal prolapse รวมทั้ง anorectal cancer การทราบบทบาทหน้าที่ของลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายอุจจาระ การควบคุมการขับถ่ายอุจจาระย่อมจะทำให้เข้าใจ และวางแผนการแก้ไขต้นเหตุของโรคทางทวารหนักที่พบบ่อยได้อย่างถูกต้อง รวมทั้งรักษาโรคเหล่านี้อย่างได้ผล

1. บทบาทหน้าที่ของลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

Colon

ลำไส้ใหญ่มีหน้าที่ดูดซึมสารน้ำและแร่ธาตุของกากอาหารที่เหลือส่งเข้ามาจาก ileum ซึ่งจะมีลักษณะเป็นของเหลวจำนวนมาก colon จะทำหน้าที่ absorption ทำให้อุจจาระเป็นก้อนและส่งต่อไปยัง rectum โดย colonic motility (colonic transit) เพื่อให้การดูแลและขับถ่ายออกได้สะดวก

Colonic Absorption

โดยทั่วไป colon จะรับ intestinal content จากลำไส้เล็กราว 1,000-1,500 มล.ต่อวัน ซึ่งจะดูดซึมน้ำเกือบหมดโดยเหลือขับถ่ายทิ้งพร้อมอุจจาระในราว 100-150 มล.ต่อวัน ซึ่งการดูดซึมนี้อาจจะมากได้ถึงวันละ 5 ลิตร ส่วนการดูดซึมแร่ธาตุก็มีปริมาณมากเช่นกัน โดยดูดซึม sodium ราว 400 mEq ต่อวัน จากจำนวน sodium ใน ileal effluent ที่มี 200 mEq/L จะดูดซึมเหลือทิ้งไปกับอุจจาระราว 25-50 mEq/L แต่การดูดซึม sodium นี้เป็น active transport โดยใช้พลังงานของ glutamine, glucose หรือ ketone body ที่ได้จากการ oxidized n-butyrate แต่ n-butyrate จะได้จากการย่อยสลายอาหารโดย bacteria ดังนั้นการให้ broad spectrum antibiotic จะทำลาย bacteria มีผลให้ colonic epithelium ขาดพลังงาน ทำให้มีผลต่อการดูดซึมน้ำและ sodium น้อยลง bacteria เหล่านี้ยัง ferment อาหารให้ short chain fatty acid (SCFA) ซึ่งมีบทบาทหน้าที่เป็นแหล่งพลังงานหลักของ colonic mucosa และยังช่วยกระตุ้นการไหลเวียนของเลือด การสร้าง mucosa ใหม่ และควบคุม intraluminal pH สำหรับ bacteria นอกจากนี้ bacteria ยังสลาย protein และ urea ได้ ammonia ที่ดูดซึมไปที่ตับ การให้ antibiotic หรือการลด pH (สวนด้วย lactulose) จะลดระดับการดูดซึม ammonia ส่วนแร่ธาตุตัวอื่น ได้แก่ potassium จะดูดซึมด้วยกระบวนการ passive diffusion และ chloride จะดูดซึมด้วยกระบวนการ active diffusion ด้วยการแลกเปลี่ยนกับ HCO_3^-

นอกจากนี้ลำไส้ใหญ่ยังช่วยดูดซึม bile acids ที่เหลือจากการดูดซึมของ ileum เป็นการควบคุม enterohepatic circulation ถ้า bile acid มีมากเกินความสามารถที่ลำไส้ใหญ่จะดูดซึม bile acid นี้จะถูก deconjugate โดย colonic bacteria ซึ่ง deconjugate bile acid นี้จะไปรบกวนการดูดซึมน้ำและ sodium ทำให้เกิด secretory หรือ choleretic diarrhea ซึ่งจะพบได้หลังทำผ่าตัด right half colectomy และอาการจะรุนแรงมากขึ้น ถ้าความยาวของ ileum ถูกตัดมากด้วย ประกอบกับลำไส้ใหญ่ด้านขวาจะทำหน้าที่ดูดซึมมากกว่าด้านซ้าย[1]

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึม ได้แก่ ปริมาณ ส่วนประกอบ และอัตราการไหลผ่านของกากอาหาร ซึ่งนำหลักการนี้มาใช้ใน bowel preparation ด้วย whole gut irrigation

Colonic motility

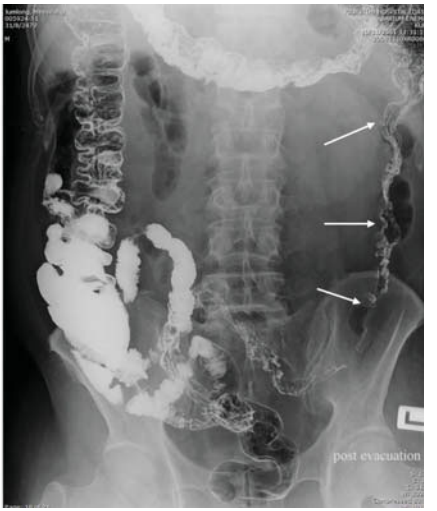
การเคลื่อนไหว peristalsis ของลำไส้ใหญ่แตกต่างจากลำไส้เล็กที่มีการบีบตัวเป็นจังหวะ บีบให้ content เคลื่อนที่ไปเรื่อยๆ แต่ของลำไส้ใหญ่การบีบตัวไม่แน่นอน บางครั้งแรง บางครั้งถี่ และการบีบให้ content เคลื่อนที่ย้อนไปมา เพื่อทำให้การดูดซึมน้ำแร่ธาตุทำได้ดีขึ้นเนื่องจากไม่มี villi ที่เพิ่มพื้นที่ผิวการดูดซึม บางครั้งการบีบตัวจะรุนแรงซึ่งจะเกี่ยวข้องกับการถ่ายอุจจาระ

Colonic motility ควบคุมด้วย autonomic nervous system (ANS) โดย parasymapathetic ผ่านทาง vagus nerve สำหรับ right colon, pelvic nerve (S2-4) สำหรับ left colon, rectum, anus ซึ่ง nerve fiber จะจัดเรียงตัวเป็น plexus อยู่ในชั้นต่างๆ ได้แก่ subserosa, myenteric (Auerbach), submucosa (Meissner) และ mucosal plexuses ซึ่ง myenteric plexus มีกระจายทั่วไป แต่จะอยู่หนาแน่นบริเวณ tenia coli ส่วน sympathetic nerve fibers มาจาก superior mesenteric ganglia (T7-12) สำหรับ right colon และ inferior mesenteric ganglia (L5) สำหรับลำไส้ส่วนที่เหลือ มาตาม perivascular plexuses โดยที่ parasympathetic ทำหน้าที่เพิ่มการบีบตัว peristalsis ในขณะที่ sympathetic ทำหน้าที่ลด peristalsis โดยมีรูปแบบ peristalsis อยู่ 3 รูปแบบคือ

1. Right colon จะเป็น antiperistaltic หรือ retropulsive การบีบตัวของ colon ย้อนไปยัง cecum มีผลให้กากอาหารเคลื่อนที่ไปข้างหน้าช้าลง เพื่อช่วยในการดูดซึม

2. Left colon จะเป็นแบบ tonic contraction แบบ segmental peristalsis เพื่อทำให้กากอาหารเป็นท่อนๆ การบีบตัวนี้เป็นสาเหตุของ diverticulosis

3. Mass peristalsis (รูปที่ 1) มีลักษณะการบีบตัวของ left colon (descending, sigmoid colon) พร้อมกันเป็นระยะหรือช่วงยาว ได้ยาวถึง 1/3 ของความยาว colon ทั้งหมด (left colon) เพื่อให้กากอาหารไหลออกจากลำไส้ซีกซ้ายทั้งหมดในคราวเดียวเข้าสู่ rectum ทำให้ rectum มีแรงดันที่สูงอย่างรวดเร็วจนถึงระดับ threshold เกิดการปวดท้องถ่ายอุจจาระ โดย mass peristalsis นี้จะพบในบางช่วงเวลา โดยเฉพาะหลังตื่นนอนและหลังอาหาร ดังนั้นคนจะรู้สึกปวดถ่ายอุจจาระเมื่อตื่นนอนในตอนเช้าและหลัง



รูปที่ 1 ลักษณะ Mass peristalsis

อาหาร การถ่ายอุจจาระในช่วงดังกล่าวจะไม่ต้องออกแรงเบ่งถ่ายอุจจาระมาก ซึ่ง mass peristalsis นี้เป็นกระบวนการอย่างหนึ่งในการควบคุมและลดแรงดันในช่องท้องเพื่อให้สามารถกินอาหารได้และลดอาการแน่นเสียดท้องกรณีที่กินอาหารมาก Colon จะมีการเคลื่อนไหวเพิ่มขึ้นในระหว่างอาหารและจะมากประมาณ 15 นาทีหลังอาหาร[2] โดยจะมีการบีบตัวที่ sigmoid colon แรงกว่า transverse colon ซึ่งปฏิกิริยานี้เรียกว่า gastrocolic reflex

Rectum

Rectum คือส่วนที่อยู่ระหว่าง sigmoid colon กับ anus มีขนาดยาวประมาณ 12 -15 ซม.[3] กว้าง 8-10 ซม.โดยมีลักษณะแตกต่างจาก colon คือไม่มี tenia coli, epiploic appendices หรือ mesentery ที่ชัดเจน ซึ่งตำแหน่งของ rectum จะแตกต่างกันระหว่าง anatomist และ surgeon โดยที่ศัลยแพทย์จะถือว่า rectum เริ่มที่ sacral promontory และไปสิ้นสุดที่ anorectal ring[4] (คือตำแหน่งที่ puborectalis ดึง rectum ไปด้านหน้าทำให้เกิด anorectal angulation) แต่สำหรับ anatomist ถือว่าส่วนบนของ rectum จะเริ่มที่ sacral segment 3 คือตำแหน่งที่ tenia coli มารวมกัน และสิ้นสุด

dentate line โดยที่ rectum จะมี superior rectal artery (superior hemorrhoidal artery) จาก inferior mesenteric artery มาเลี้ยงเป็นส่วนใหญ่ มี nerve supply ด้วย sympathetic nerve จาก inferior mesenteric plexus ทำให้กล้ามเนื้อของ rectum คลายตัว เกิดอาการท้องผูก แต่ parasympathetic nerve จาก sacral plexus จะกระตุ้นการบีบตัวของ rectum และรับ sensory function ของ stretch receptor ที่อยู่ผนัง rectum และรอบ rectum (levator ani, pelvic floor muscle) รับผิดชอบ rectoanal inhibitory reflex แม้ทำ proctocolectomy และ ileal pouch anal anastomosis (IPAA) ก็ยังรับรู้ความรู้สึกนี้ได้ ส่วน visceral pain ไปทั้งทาง sympathetic และ parasympathetic fiber ถ้าเส้นประสาทนี้เสียจะรับรู้น้อยลง เกิดอาการท้องผูก

Rectum มีหน้าที่เป็นที่เก็บอุจจาระและกำจัดออกไปเมื่อมีปริมาณมาก โดยอาศัยความสามารถ adaptive compliance (receptive relaxation) เพื่อเก็บอุจจาระให้มีปริมาณมากและมี stretch receptor ที่ผนัง rectum และโดยรอบทำให้ทราบปริมาณอุจจาระ รวมทั้งทำให้เกิด rectoanal inhibition reflex, sampling reflex ทำให้ทราบชนิดของอุจจาระ เพื่อวางแผนการกำจัดออกไป (stool expulsion) โดยมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการขับถ่ายอุจจาระ ได้แก่

1. Rectal Compliance (Capacity or Tone)

ความจุของ rectum มีปริมาณมากเนื่องจากขนาดใหญ่และที่สำคัญคือมี receptive relaxation คือความสามารถของการปรับแรงดันใน rectum ให้ลดลงและคงที่เมื่อมี content เข้ามาเพิ่มขึ้น โดยอาศัยกล้ามเนื้อของ rectum ที่มีความยืดหยุ่น (compliance) นั่นคือเมื่อมี content เข้ามาใน rectum จะทำให้แรงดันใน rectum ampulla จะเพิ่มขึ้น ต่อมากล้ามเนื้อของ rectum ampulla จะเกิดการคลายตัวโดยใช้เวลาราว 1 - 2 นาที ทำให้แรงดันลดลงเท่าก่อนมี content เข้ามา เป็นกระบวนการปรับแรงดันภายใน rectum ไม่ให้สูงจนเกิดอาการปวดท้องถ่ายอุจจาระในขณะที่ปริมาณอุจจาระมีน้อย ทำให้สามารถเก็บสะสมอุจจาระได้มาก จนมีปริมาณอุจจาระมากถึงระดับ threshold แล้ว stretch receptor ที่อยู่ในและด้านนอก rectum จะส่งสัญญาณไปตาม parasympathetic nerve ให้เกิดกระบวนการ defecation ต่อไป โดยระดับ threshold นี้ จะเริ่มรู้สึกเมื่อมีปริมาณ 11- 68 ml ปริมาณที่เริ่มรู้สึกปวดอยู่ที่ 200 ml และปริมาณสูงสุดคือ 220 - 510 ml[5] ซึ่งค่า

mean rectal compliance อยู่ระหว่าง 4-14 cm H_2O ส่วนใหญ่แล้ว rectum จะสามารถรับปริมาณได้ราว 300 ml โดยที่ความดันใน rectum เพิ่มไม่มาก ไม่เกิดอาการปวดท้องถ่ายอุจจาระ นอกจากนี้แล้วแรงดันที่เกิดจาก solid และ gas จะต่างกัน โดย gas จะมีแรงดันต่ำกว่า ทำให้สามารถรับรู้ได้ว่าเป็นลมเพื่อการบริหารจัดการต่อไป[6]

2. Rectoanal Inhibitory Reflex (RAIR)

เป็นกระบวนการเพื่อการรับรู้ชนิดของอุจจาระ เพื่อพิจารณาว่าจะถ่ายอุจจาระหรือการกลั้นอุจจาระเพื่อสะสมใน rectum โดยเมื่อมีอุจจาระเข้ามาทำให้ rectum มีแรงดันสูงขึ้นเกิด rectal dilatation จะกระตุ้น stretch receptor ที่ผนังหรือโดยรอบ rectum เกิดการส่งกระแสไปยังเส้นประสาทรับรู้ ซึ่งส่วนหนึ่งส่งสัญญาณไปยังสมองให้รับรู้ว่าปวดท้องถ่ายอุจจาระโดยสมองส่วนที่รับรู้อาการปวดถ่ายอุจจาระอยู่ที่ superior frontal gyrus และ anterior cingulated gyrus และสัญญาณอีกส่วนหนึ่งไปที่ sacral plexus จะเกิด reflex relaxation (RAIR) คือสั่งการให้กล้ามเนื้อ puborectalis, และ internal anal sphincter ให้คลายตัว แต่ external sphincter จะหดรัดตัวเพื่อป้องกันไม่ให้อุจจาระออกมา (รูปที่ 2) และเกิด sampling reflex ตามมา ทำให้ทราบชนิดของอุจจาระ เมื่อ rectum เกิด adaptive compliance ลดแรงดัน reflex นี้ก็จะหยุด reflex นี้จะหายไปถ้า spinal cord หยุดทำงานทั้งจาก anesthesia หรือ spinal shock

3. Sampling Reflex

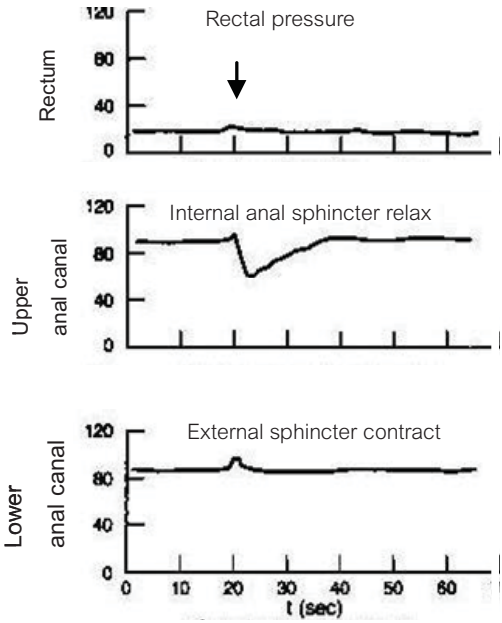
เป็นกระบวนการรับรู้ชนิดของอุจจาระ โดยผลจาก RAIR จะทำให้ rectal content ลงมาสัมผัสกับ sensory receptor ใน upper anal canal ซึ่งจะประเมินว่า rectal content เป็นอย่างไร เป็นลม น้ำหรือก้อนอุจจาระ เพื่อให้สมองรับรู้จะได้วางแผนดำเนินการอย่างไรต่อไป

4. Stool Expulsion

เมื่อสมองรับรู้ว่ามีปริมาณอุจจาระมากหรืออุจจาระเป็นน้ำ จะเริ่มการถ่ายอุจจาระ (รายละเอียดใน defecation)

Anus

ทวารหนักเป็นส่วนปลายของทางเดินอาหาร เป็นทางผ่านออกของอุจจาระ โดย anal



การตอบสนองของ rectoanal inhibitory reflex ประกอบด้วย

1. rectal muscular contraction เพิ่มแรงดัน rectal pressure
2. internal anal sphincter เกิด relaxation ลด anal pressure เกิดรับรู้ชนิดอุจจาระ
3. external anal sphincter มี contraction เพิ่ม

รูปที่ 2 ลักษณะ maanometry ของ RAIR

orifice มีลักษณะเป็นรูรูปยาวทางด้าน antero-posterior ส่วน anal canal จะมีกล้ามเนื้อหูรูดและ anal cushions ทำหน้าที่ในการควบคุมหรือกลั้นอุจจาระไม่ให้อุจจาระไหลออกไปได้ การควบคุมกระบวนการถ่ายอุจจาระโดยกล้ามเนื้อรอบปากทวารหนัก puborectalis, internal anal sphincter, external anal sphincter จะมีการหดรัดตัวหรือมีแรงตึงตัวตลอดเวลาเพื่อปิดปากทวารหนัก ทำให้เกิด anorectal angulation, anal canal ยาวขึ้น anal pressure สูงกว่าใน rectum และเสริมการปิดด้วย anal cushion ที่โป่งขยาย ทำให้ปิดได้แน่นหนาจนลมก็รั่วซึมออกมาไม่ได้ มีผลให้ปริมาณอุจจาระถูกขังอยู่ใน rectum ได้มาก จนเมื่อมีปริมาณมากหรือความดันใน rectum สูงถึงระดับ

ก็จะเกิดกระบวนการถ่ายอุจจาระ กล้ามเนื้อเหล่านี้จะคลายตัวเปิด anal canal ให้อุจจาระออกมา โดยมี external anal sphincter ทำหน้าที่เป็นส่วนที่หดรัดตัวหรือกลั้นอุจจาระเมื่อสภาวะไม่เหมาะสม การทำงานนี้อยู่ใต้การควบคุมของจิตใจ

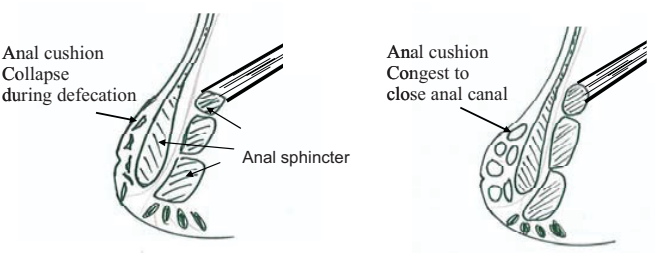
ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายอุจจาระ

1. Anal Cushion *(hemorrhoid cushion)* คือ mucosa, submucosa บริเวณ anal canal ที่จัดเรียงตัวหนาขึ้นเป็น cushion ซึ่ง cushion นี้ มีอยู่ใน 3 ตำแหน่ง คือ left lateral, right anterior, right posterior โดยที่ cushion จะประกอบด้วย dilated submucosal hemorrhoidal venous plexus และ arterial supply อยู่ใน stroma ของ connective tissue โดยที่มี small multiple arteriovenous anastomosis ระหว่าง arterial supply และ venous plexus ซึ่ง support โดย Trietz's ligament ถ้าเกิดการฉีกขาดของ ligament นี้จะทำให้ prolapse internal hemorhoid ในรายที่ท้องผูกหรือมีการเบ่งถ่ายอุจจาระมากหรือนาน อาจจะทำให้หลอดเลือดใน anal cushion เกิดการฉีกขาด โดยเลือดที่ออกนี้จะเป็น arterial blood

ในภาวะปกติ anal cushions จะบานหรือพองออกเพื่อปิด anal canal และจะยุบตัวลงเมื่อเกิดการถ่ายอุจจาระ anal cushions การทำงานจะทำให้ปิด anal canal ได้แน่นช่วยเสริมการกลั้นลม (รูปที่ 3) ดังนั้นในการทำผ่าตัด conventional hemorrhoidectomy หลังผ่าตัดผู้ป่วยมักจะมีอาการ gas incontinence

2. Anorectal Angle

เป็นกระบวนการที่สำคัญกระบวนการหนึ่งในการควบคุมการถ่ายอุจจาระ (โดย



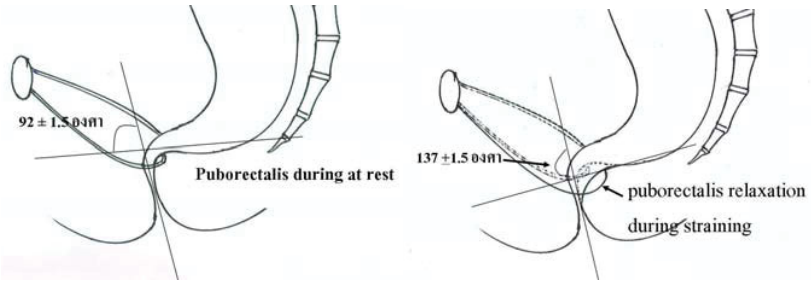
รูปที่ 3 ลักษณะการทำงานของ anal cushion

เฉพาะ solid stool) การเกิด anorectal angle เกิดจาก puborectalis ที่มีรูปร่างเป็น sling เกาะยึด pubic bone ด้านหลังแล้วคล้องที่ตำแหน่ง anorectal junction ดึงไปด้านหน้าและยกขึ้นบน จึงเกิดเป็น anorectal angle ซึ่งเมื่อนอนตะแคงซ้ายจะทำมุมเฉลี่ยราว 102 ± 18 องศา (means ± SD) ในท่ายืนมุมจะเปลี่ยนเล็กน้อย เมื่อลุกนั่งมุมจะกว้างออกเป็น 119 ± 17 องศา เมื่อให้กล้ามเนื้อหดรัดตัวร่วมกับการเพิ่มแรงดันในท้อง (valsava maneuver) จะทำให้มุมเปลี่ยนไปอยู่ระหว่าง 81 ± 19 และ 87 ± 23 องศา,[7] ในการทำงานปกติของ puborectalis จะสามารถกลั้นอุจจาระที่เป็น solid stool ได้[8] เมื่อจะถ่ายอุจจาระ การนั่งงอตะโพก 90 องศาจะทำให้มุมของ anorectal angle มากกว่า 110 องศา ร่วมกับการเบ่งแล้วกล้ามเนื้อ puborectalis และ external anal sphincter จะคลายตัว[9] อุจจาระจะผ่านออกไปได้ โดยทั่วไปเมื่ออยู่ในภาวะปกติ (rest) anorectal angle จะราว 92 ± 1.5 องศา และเมื่อเบ่งถ่ายอุจจาระ (straining) angle จะเป็น 137 ± 1.5 องศา[10] (รูปที่ 4)

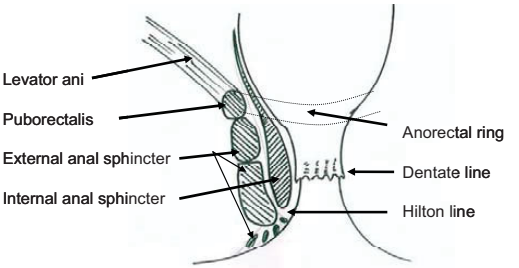
3. Anal Sphincter Muscles

เป็นส่วนที่สำคัญที่สุดในการควบคุมหรือการกลั้นอุจจาระ ซึ่งมีกล้ามเนื้อหลายมัดได้แก่ puborectalis, levator ani, internal anal sphincter, external anal sphincters (รูปที่ 5)

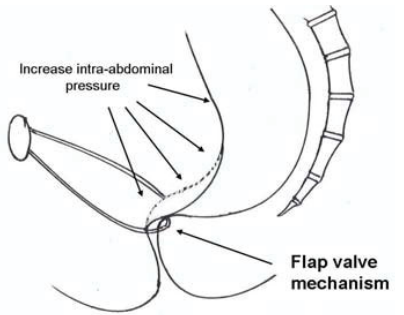
● **Puborectalis Muscle** อยู่เหนือต่อ deep external anal sphincter ซึ่งจะคลำได้จากการ digital rectal examination ที่ตำแหน่ง anorectal ring คลำได้



รูปที่ 4 ลักษณะ anorectal angle ในระหว่างพัก และเบ่งถ่ายอุจจาระ



รูปที่ 5 ลักษณะ Anatomy ของ anal sphincter muscles



รูปที่ 6 ลักษณะ flap valve mechanism

เป็นสันขอบทางด้านหลังก่อนที่ rectum จะโค้งไปด้านหลังตามแนวของ sacrum ปัจจุบันถือว่า puborectalis ทำหน้าที่เป็นกล้ามเนื้อหูรูด แต่ levator ani ทำหน้าที่เป็นที่กั้นอวัยวะภายในช่องเชิงกรานไม่ให้ออกมา (diaphragm) โดยที่การหดรัดตัวของ puborectalis sling และ levator ani จะดึงให้ anorectal ring ไปด้านหน้าและขึ้นด้านบนทำให้เกิด anorectal angulation (voluntary control) รวมทั้งทำให้ anal canal ยาวขึ้น[11] ทำให้กลั้นอุจจาระได้ดี และในขณะเดียวกันจะทำให้ anterior wall ของ rectum จะปิดด้านบนของ anal canal เหมือนเป็น flap valve mechanism ซึ่งเมื่อออกแรงเบ่งหรือยกของ[12] แรงดันจะทำให้ anterior rectal wall ปิดแน่นขึ้น (รูปที่ 6) ป้องกันอุจจาระไม่ให้เล็ดออกมา แต่ปัจจุบันไม่ค่อยกล่าวถึงเพราะเชื่อว่า continence เป็นผลจาก anal sphincter

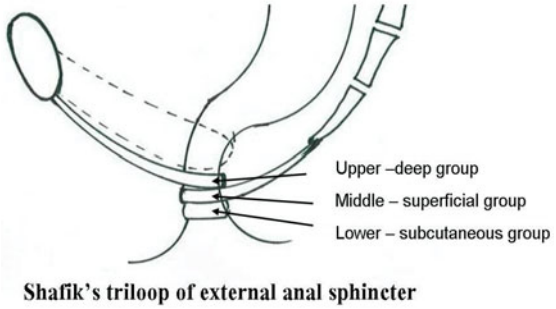
มากกว่าเพราะมี anal pressure มากกว่า intra-rectal pressure

● **Internal Anal Sphincter (IAS)** เป็น smooth muscle อยู่ที่บริเวณปากทวารหนัก เกิดจากการหนาตัวของ circular muscle ของลำไส้ใหญ่ โดยมีความยาวราว 3-4 ซม. และหนาเพียง 0.5 ซม. และขอบล่างสุดอยู่ห่างจาก dentate line ราว 1-1.5 ซม.[4] ซึ่งจะคลำได้ขอบแยกจาก external anal sphincter เรียก Hilton's line เป็นตำแหน่งสำคัญของการทำ internal anal sphincterotomy ในการผ่าตัดรักษา chronic anal fissure Internal anal sphincter จะทำหน้าที่หดรัดตัวตลอดเวลา (involuntary tonic contraction) เพื่อให้ปากทวารปิด โดย resting tone นี้จะเป็นของ IAS เป็นส่วนใหญ่ถึง 85%[13] และจะตอบสนองต่อ rectoanal inhibitory reflex เมื่อเกิด rectal distention เพื่อให้ได้ sampling reflex ที่มีผลต่อการกลั้นหรือควบคุมอุจจาระ

● **External Anal Sphincter (EAS)** จะเป็นกลุ่มของกล้ามเนื้อลาย (striated muscle) มี 3 มัดได้แก่ deep, superficial and subcutaneous groups โดยที่ deep group จะเชื่อมต่อกับ puborectalis และแยกจากกันไม่ชัดเจน Shafik[14] เสนอว่ากล้ามเนื้อ external anal sphincter จะประกอบเข้าเกิดเป็น tri-loop system เพื่อทำหน้าที่ในการกลั้นอุจจาระ (รูปที่ 7) ปัจจุบันยังเป็นข้อโต้แย้งกันอยู่

การทำงานของกล้ามเนื้อนี้จะเป็นใน 2 ลักษณะ คือ

● voluntary control สั่งการได้คือ กล้ามเนื้อมัดนี้สมองสามารถสั่งให้หดรัดตัวเพื่อกลั้นอุจจาระเมื่อปวดท้องถ่ายอุจจาระได้นาน 50 วินาที[15] หลังจากนั้นจะ fatique อ่อน



รูปที่ 7 ลักษณะ Tri-loop System

แรงลงจนอาจจะกลั้นไม่ได้

● Involuntary control กล้ามเนื้อจะหดรัดตัวเพื่อสร้าง resting tone ปิดปากทวารหนักตลอดเวลา (constant tonus) ซึ่งเป็นมัดหนึ่งของกล้ามเนื้อลาย (cricopharyngeus, paraspinous muscles, levator ani) ที่มี tone ตลอดเวลาโดย low sacral reflex และมีส่วนราว 15% ของ anal resting tone และแรงตึงตัวจะลดลงในเวลาหลับ แต่จะมีการหดรัดตัวเพิ่มขึ้นเมื่อเกิดการออกแรงเบ่ง เช่น การไอ[16] เรียก "anal reflex" ซึ่งเป็น reflex เพื่อป้องกันการถ่ายอุจจาระโดยไม่ตั้งใจเมื่อเกิด perianal stimulation หรือการเปลี่ยนท่าหรือมีแรงดันในช่องท้องเพิ่มขึ้น reflex นี้ควบคุมโดย pudendal nerve โดยจะสั่งการให้ external anal sphincter เกิดการหดรัดตัวเพิ่มขึ้นเมื่อมีการกระตุ้นดังกล่าว แต่ถ้าเบ่งถ่ายอุจจาระแล้ว กล้ามเนื้อนี้จะไม่หดรัดตัว

Nerve supply ของ anal canal

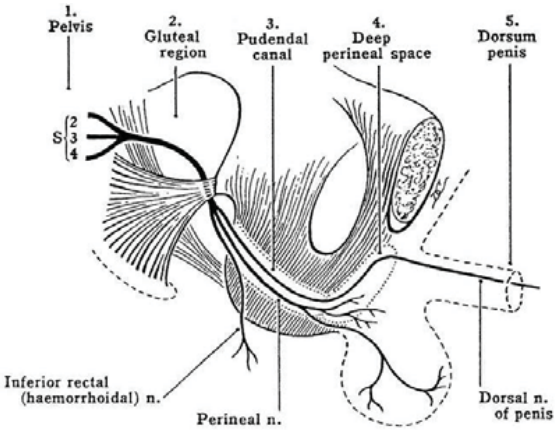
Internal anal sphincter motor supply โดย sympathetic nerve (excitatory) จาก L5 (inferior hypogastric nerves) เป็น postganglionic fibers มาตาม hypogastric nerves ทั้ง 2 เส้น และ parasympathetic nerve (inhibitory) จาก S2, S3, S4 แรงตึงตัวหรือ resting tone นี้จะควบคุมทั้ง sympathetic และ parasympathetic nerves แต่ส่วนใหญ่จาก sympathetic nerve

การคลายตัวเกิดจาก intramural (intrinsic) reflex เรียก recto anal inhibitory reflex ซึ่งควบคุมโดย noncholinergic และ nonadrenergic n. คือเมื่อ rectum มีการยืดขยาย จะมีผลทำให้ internal anal sphincter มีการคลายตัว เพื่อให้มี sampling reflex

External anal sphincter motor supply โดย inferior rectal branch of pudendal nerve S2, S3 และ perineal branch S4 ซึ่ง fiber เหล่านี้จะมี cross over กันใน spinal cord ทำให้การตัด pudendal nerve ข้างเดียวไม่มีผลต่อ sphincter

Puborectalis muscle motor supply ด้วย pudendal nerve จากด้านล่าง และ pelvic branch ของ S3, S4

Levator ani ส่วนที่อยู่ด้าน pelvic cavity เลี้ยงด้วย sacral roots ของ S2, S3, S4 ส่วนทางด้านล่าง inferior surface เลี้ยงด้วย perineal branch ของ pudendal



รูปที่ 8 ลักษณะ pudendal nerve[3]

nerve

การตัด sacral segment 4 ไม่มีผลต่อ continence แต่ถ้าตัด sacral segment 3 การกลั้นยังคงอยู่ แต่การควบคุมไม่สมบูรณ์ ถ้าไม่ต้องการให้เกิด fecal incontinence ต้องทำการสวนทุก 1-2 วัน[17]

- **Sensory Supply**

ในส่วนของ upper anal canal จะมีเส้นประสาทมากมายทั้ง free and organized sensory nerve endings โดย organized nerve endings ประกอบด้วย Meissner's corpuscles (touch), Krause's bulbs (cold), Golgi-Mazzoni bodies (pressure), และ genital corpuscles (friction) โดยส่งไปตาม inferior rectal branch ของ pudendal nerve และมีส่วนสำคัญในการควบคุมการกลั้นอุจจาระ[18]

2. บทบาทของ colon rectum และ anus ในกระบวนการเก็บและถ่ายอุจจาระรวมถึงการควบคุมหรือการกลั้นอุจจาระ

2.1 Storage function ของ rectum และ anus

จากการที่มี colonic motility นำกากอาหารเข้ามายัง rectum ทำให้แรงดันใน rectum สูงขึ้นเกิด rectal dilatation จะไปกระตุ้น stretch receptor ที่ผนัง rectum

และโดยรอบ rectum จะกระตุ้น anal sphincter โดยเฉพาะ external anal sphincter หดรัดตัวเพื่อกลั้นไม่ให้อุจจาระไหลออกมา และมีการรายงานให้สมองทราบ ส่วน rectum จะเกิด adaptive relaxation เพื่อเก็บสะสมอุจจาระ จนเมื่อ rectum คลายตัวลดแรงดันลงได้ อาการปวดถ่ายอุจจาระก็จะหายไป การเก็บสะสมจะดำเนินไปจนปริมาณอุจจาระที่เก็บสะสมมากจนถึงระดับที่ต้องกำจัดออก แรงดันใน rectum จะสูงตลอดเพราะไม่เกิด adaptive relaxation ก็จะเกิดอาการปวดท้องถ่ายอุจจาระ

2.2 Defecation กระบวนการถ่ายอุจจาระ ประกอบด้วย

1. การที่ colon ขับเคลื่อนกากอาหารไปยัง rectum จนมีปริมาณมาก โดย :colonic absorption and secretion, colonic transit / motility, stool content and volume

2. Rectum ซึ่งเป็นที่เก็บกากอาหาร จะมีกระขบวนการรับรู้ปริมาณและชนิดของกากอาหาร ก็จะขับออกโดย : stretch receptor, rectoanal inhibitory reflex, sampling reflex

3. Anus ซึ่งเป็นทางผ่านออกของอุจจาระ ส่วนที่ทำหน้าที่ปิดปากทวารหนัก (continence) ก็จะคลายตัวออกให้อุจจาระไหลออกไปได้โดย : anal sphincter, anorectal angle, anal cushions, neural control

Mechanism of Defecation ประกอบด้วย 2 กระบวนการย่อย คือกระบวนการรับรู้ปริมาณและชนิดของอุจจาระ เพื่อวางแผนว่าจะถ่ายอุจจาระหรือไม่ ถ้าพร้อมก็จะเกิดกระบวนการ fecal expulsion

2.2.1 Rectal perception กระบวนการรับรู้

เมื่อกากอาหารจาก colonic motility ถูกส่งเข้ามายัง rectum เมื่อมีปริมาณมากถึงระดับที่ต้องถ่ายอุจจาระแล้ว จะเกิด rectal dilatation มีแรงดันสูงขึ้นกระตุ้น stretch receptor ที่ผนัง rectum และรอบข้างรับรู้และส่งสัญญาณออกไปยังสมองให้รับรู้ว่าปวดท้องถ่ายอุจจาระ และสัญญาณอีกส่วนหนึ่งไปที่ sacral plexus จะเกิด reflex relaxation (rectoanal inhibitory reflex) คือสั่งการให้กล้ามเนื้อ puborectalis และ internal anal sphincter ให้คลายตัว แต่ external sphincter จะหดรัดตัวเพื่อป้องกันไม่ให้อุจจาระออกมา ผลจาก reflex นี้จะทำให้ rectal content ลงมาสัมผัสกับ sensory re-

ceptor ใน upper anal canal ซึ่งจะทำให้ทราบว่า rectal content เป็นลม น้ำหรือก้อนอุจจาระ (sampling reflex) เพื่อให้สมองทราบจะได้วางแผนดำเนินการอย่างไรต่อไป โดยถ้าอุจจาระมีลักษณะ

- ของเหลว (liquid stool) ซึ่งการกลั้น liquid stool ไม่ดีนัก แม้ไม่ได้ท้องเสีย สมองจะสั่งการให้ต้องหาห้องสุขาเพื่อถ่ายอุจจาระออกไป ให้หมดความกังวลใจ ลดปัญหาอุจจาระราด (fecal incontinence)
- ลม (gas) สมองมักจะสั่งการให้ผายลมออกไป เมื่อสถานที่เหมาะสมก็พอคือปลอดจากคนหรือที่ลมโกรก แต่บางครั้งการผายลมอาจจะมีการผายลมออกมาโดยไม่รู้สึกตัวหรือขณะเผลอได้ ถ้าสมองมีเรื่องอื่นที่ต้องคิดหรือใส่ใจมาก เนื่องจากร่างกายถือว่าไม่ใช่เรื่องสำคัญมาก
- ก้อน (solid stool) ส่วนมากจะพอทราบได้ว่ามีปริมาณมากหรือไม่จากแรงดันและความถี่ของ rectal contraction เมื่อรู้สึกว่าจะเป็นปัญหา สมองก็จะสั่งการให้หาห้องสุขาเพื่อถ่ายอุจจาระออกไป

2.2.2 Fecal expulsion

เมื่อต้องการถ่ายอุจจาระก็จะเริ่มโดยการเข้าห้องสุขานั่งบนโถส้วมหรือชักโครก การนั่งจะทำให้แก้มก้นบานออก ทำให้ exposed anus และ anorectal angle ตรงขึ้น จากนั้นก็เริ่มการเบ่งถ่ายอุจจาระโดยมีการปิด glottis เกร็งกล้ามเนื้อหน้าท้องและ diapharagm จะเคลื่อนต่ำลงเพื่อเพิ่มแรงดันในช่องท้องและแรงดันใน rectum จะทำให้เพิ่มการคลายตัวของ puborectalis และ internal anal sphincter (rectoanal inhibitory reflex) ร่วมกับสมองสั่งให้ external anal sphincter คลายตัว เมื่อออกแรงเบ่งเพิ่มขึ้นจะทำให้ puborectalis คลายตัวมากขึ้น anorectal angle ตรงมากขึ้น กล้ามเนื้อในเชิงกรานเกิดการคลายตัวทำให้ pelvic floor เลื่อนต่ำลง มีผลให้ลำไส้ใหญ่ rectum ปรับรูปร่างเป็นรูปกรวยมีแนวตรงมากขึ้นอีก (anorectal angle open) อุจจาระจะถูกดันลงมาและดันให้ internal anal sphincter, external anal sphincter ยืดออก มีช่องทางให้อุจจาระไหลผ่าน anus ออกไป การถ่ายอุจจาระนี้จะใช้เวลานานมากน้อยขึ้นกับนิสัยการขับถ่ายเป็นสำคัญ บางคนชอบนั่งถ่ายอุจจาระนาน แม้ว่าจะถ่ายอุจจาระออกไปหมดแล้ว ซึ่งจะมีผลให้เกิดโรค โดยเฉพาะ hemorrhoid เพราะจะเกิดการเบ่งถ่ายอยู่นาน

เมื่อการถ่ายอุจจาระสิ้นสุด หยุดการเบ่งถ่ายอุจจาระ anal sphincter ก็จะหดรัดตัวปิดทวารหนัก เกิด anorectal angle กล้ามเนื้อท้องคลายตัวแรงดันในช่องท้องกลับคืนสู่ปกติ pelvic floor muscle contract เลื่อนกลับคืนสู่ตำแหน่งเดิม เกิด anorectal angulation และ ปิด rectum ป้องกันอุจจาระเคลื่อนออกมา

ในรายที่เป็นลม (gas) กระบวนการระบายลม (ผายลม) จะแตกต่างจากการถ่ายอุจจาระ โดยการรับรู้นี้เป็นทั้ง conscious และ subconscious ร่างกายก็จะดำเนินการออกแรงเบ่งให้แรงดันใน rectum และ anal canal เพิ่มขึ้น ในขณะที่มีการเคลื่อนที่ของ pelvic floor ยกตัวขึ้น anorectal angle เป็นมุมแหลมมากขึ้น และ external sphincter หดรัดตัวเพิ่มเพื่อป้องกันไม่ให้อุจจาระไหลออกมาด้วย การระบายลมนี้อาจจะเกิดโดยความตั้งใจ รู้ตัวหรือในขณะที่เผลอ และแม้แต่ในเวลาหลับก็เกิดได้ แสดงให้เห็นว่าการรับรู้ชนิดของอุจจาระและการควบคุมการถ่ายอุจจาระมีส่วนที่เป็น subconscious process ด้วย แต่ส่วนใหญ่สมองจะรับรู้และสั่งการเอง ส่วนน้อยที่เผลอผายลมออกมาไม่รู้ตัว

กรณีที่ไม่พร้อม หรือไม่เหมาะสม ซึ่งสามารถที่จะกลั้นอุจจาระโดยการเกร็งกล้ามเนื้อ external anal sphincter และ puborectalis เพื่อทำการปิดปากทวารและดึง perineum ขึ้นทำให้การกลั้นได้ดีขึ้น ทำให้มีเวลาในการเดินทางไปห้องน้ำ โดยถ้า colonic motility และ rectal peristalsis ไม่มาก ไม่ถี่ อาการปวดก็จะห่างเป็นช่วงๆ ยกเว้นในกรณีท้องเสียจะมี peristalsis มากร่วมกับ liquid stool อาจจะทำให้กลั้นไม่อยู่เกิดอุจจาระราดได้

อนึ่งชนิดของอุจจาระมีผลต่อความยากง่ายของการถ่าย คืออุจจาระที่เป็น semisolid จะขับถ่ายได้ง่ายกว่า solid หรือ liquid stool ดังนั้นในการควบคุม fecal incontinence ประการแรกควรจะต้องปรับ stool consistency และ volume

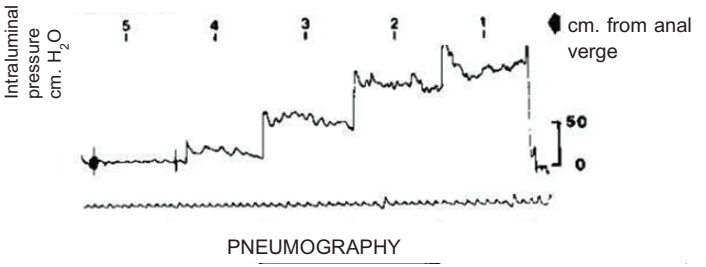
หมายเหตุ ให้ระวังในบางรายที่กลั้นอุจจาระเป็นประจำ จะทำให้ rectal wall สูญเสียแรงตึงตัว (loss tone) จนสูญเสียการรับรู้ไปหรือรับรู้น้อยลงจนมีอุจจาระจำนวนมากใน rectum (rectal dyschezia) ทำให้คนนั้นไม่รู้สึกปวดถ่ายอุจจาระ เป็นปัญหาทำให้เกิดอาการท้องผูก เกิดเป็นปัญหาเรื้อรังต่อไป (จึงมักจะแนะนำไม่ให้กลั้นอุจจาระนานจนหายปวดบ่อยๆ)

2.3 Continence (การกลั้นหรือควบคุมอุจจาระ)

Mechanism of Continence

ในภาวะปกติ กล้ามเนื้อหูรูดทั้ง puborectalis, internal anal sphincter และ external anal sphincter จะมีแรงตึงตัวทำให้เกิดการหดรัดและปิดปากทวารหนัก ร่วมกับ anal cushions ขยายใหญ่ขึ้นเพื่อให้ปิดปากทวารหนักได้สนิทไม่ให้น้ำ ลมหรือก้อนอุจจาระไหลออกมาซึ่งจะทำงานตลอดเวลาทั้งในภาวะตื่นรู้สึกตัวและภาวะที่เผลอไม่รู้ตัวและในขณะหลับ ทำให้สามารถอยู่ในสังคมได้ ไม่มีอุจจาระไหลเปรอะเปื้อน[19] โดยที่ puborectalis จะทำให้เกิด anorectal angulation กลั้นอุจจาระที่เป็นก้อนได้ดี และมี anal sphincter ทั้ง internal และ external sphincter จะมีแรงตึงตัว (resting pressure) สร้างแรงดัน anal pressure ได้ 90 cm H_2O หรือ 40-80 mmHg[20] สูงกว่า intra-rectal pressure (6 cm H_2O)[21] อุจจาระจะไม่ไหลออกมา ซึ่งแรงตึงตัวนี้จะเป็นผลส่วนใหญ่จาก IAS 75-80% ที่เหลือเป็น EAS โดยมีแรงตึงตัวรวมกันสูงสุด 90 cmH_2O[22] และสูงที่สุดที่ระยะ 1-2 ซม. (1.5 cm) เหนือ anal verge (รูปที่ 9) ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เกิด anal fissure ในรายที่มี hypertonia ของ internal anal sphincter และการหดรัดของ anal sphincter จะทำให้ anal canal มีความยาวมากขึ้นช่วยในการควบคุมอุจจาระด้วย (maximum resting anal pressure ในเพศชาย 70-120 cm H_2O และในเพศหญิง 60-100 cm H_2O[23])

เมื่อ colonic motility บีบตัวนำ content เข้ามาใน rectum มาก จน rectal dilatation และเพิ่ม rectal pressure จะกระตุ้น stretch receptor ทำให้สมองรับรู้การปวดท้องถ่ายอุจจาระร่วมกับการเกิด rectoanal inhibitory reflex, sampling reflex ทำให้รับทราบชนิดของอุจจาระด้วย เมื่อสภาวะไม่พร้อม กล้ามเนื้อ anal sphincter ทั้ง 2 มัดจะทำการขมิบ ได้ squeeze pressure ที่สูง และสูงได้นานราว 3 นาที แต่ระดับแรงดันที่มากสุด (maximum squeeze pressure) จะไม่นานเกิน 1 นาที เนื่องจาก EAS จะอ่อนแรง (fatigue) ซึ่งหดรัดตัวได้ราว 50 วินาทีนั่นคือกลั้นได้นานไม่เกิน 1 นาที ถ้า rectal content ไม่มากจะเกิด accommodation ลดแรงดันทำให้หายปวด แต่ถ้า rectal content มากและไม่มีการเพิ่ม rectal content อีกประกอบกับเป็น solid stool ก็จะกลั้นได้นานพอไปห้องสุขาได้ แต่ถ้าเป็น liquid stool หรือมี content เพิ่มเร็วอย่างในรายท้องเสีย การกลั้นอาจจะได้เพียงเท่าที่ external anal sphincter หดรัดได้ (50 วินาที) จากนั้นถ้า



รูปที่ 9 ลักษณะ maanometry ของ anal canal[3]

ยังเข้าห้องสุขาไม่ทันก็อาจจะเกิดอุจจาระราดได้ โดยที่แรงดัน squeeze pressure ในเพศชายจะสูงกว่าเพศหญิง คือ 183 ต่อ 102 mmHg แต่ maximal basal pressure ใกล้เคียงกันคือ 68 ต่อ 63 mmHg

ปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมหรือกลั้นอุจจาระ

การควบคุมหรือการกลั้นอุจจาระ (continence) ต้องอาศัยหลายปัจจัยทั้งของ colon, rectum, anus เพื่อให้สามารถทำหน้าที่ได้ดี โดย

1. Colon มี colonic transit ที่ปกติ มี absorption ที่ปกติทำให้ stool volume and consistency เป็นก้อน ไม่เหลวและมีปริมาณมาก

2. Rectum มี compliance ที่ดี มี adaptive compliance สามารถรับปริมาณอุจจาระได้มากร่วมกับการทำงานของ rectoanal inhibitory reflex, sampling reflex ปกติ

3. Anus มี nerve supply ที่ดี มี anal sphincter ที่มี resting tone ปกติ anal canal ที่ยาวขึ้น puborectalis ทำให้เกิด anal angulation และปิดท้ายด้วย anal cushions ที่พองตัวปิดปลายปากทวาร

4. Neurosensory และ neuromotor impulses ที่ดี

ทั้งหมดนี้จะทำให้สามารถทำการควบคุมการกลั้นอุจจาระได้ ทำให้คนสามารถดำรงชีพในสังคมได้อย่างสะดวก มีความสุข ทั้งในเวลารู้ตัวและไม่รู้ตัว ถ้าเกิดมีความผิดปกติในปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ ย่อมมีผล incontinence ได้แก่

● Colon ในรายที่ท้องเสียจะมี colonic transit ที่สั้น colon จะดูดซึมไม่ทัน ทำให้อุจจาระเหลวเป็นน้ำและบีบตัวบ่อย เคลื่อนเข้า rectum บ่อย ทำให้แรงดันสูงถี่ จึงเกิดปวดท้องถ่ายอุจจาระบ่อย ร่วมกับอุจจาระเหลวจะทำให้เกิด fecal incontinence

● Rectum ในรายที่ได้รับ radiation จะทำให้ rectal compliance เสียความจุต่ำ content เหลว และเส้นประสาทอาจจะได้รับความเสียหายจากการผ่าตัดหรือการฉายรังสี ทำให้ถ่ายอุจจาระบ่อยและมักจะเหลวทำให้เกิด fecal incontinence

● Anus และ nerve supply ถ้ากล้ามเนื้อหูรูดหรือเส้นประสาทเสียหายทั้งจากโรค การผ่าตัด การฉายรังสี ย่อมทำให้การกลั้นอุจจาระทำไม่ได้ เกิด fecal incontinence

สรุป

กระบวนการถ่ายอุจจาระและการควบคุมหรือการกลั้นการถ่ายอุจจาระนี้เป็นบทบาทหน้าที่ของ colon, rectum และ anus ซึ่งจะต้องอาศัยการทำงานของทุกส่วนเพื่อให้สามารถควบคุมการถ่ายอุจจาระได้ ซึ่งประกอบด้วย colonic transit ความจุของ rectum กระบวนการปิดปากทวารทั้งจากการหดรัดตัวของกล้ามเนื้อปากทวาร จาก puborectalis ทำให้เกิด anorectal angle จาก resting tone ของ internal และ external anal sphincter ระบบประสาทที่ควบคุมโดยเฉพาะ pelvic plexus และ reflex ต่างๆ การพองตัวของ anal cushions รวมทั้งจำนวนและชนิดของอุจจาระ จะมีส่วนทำให้สามารถควบคุมการถ่ายอุจจาระให้อยู่ในสังคมได้อย่างมีความสุข เมื่อเกิดความผิดปกติในปัจจัยต่างๆ ดังกล่าว จะเกิดปัญหา fecal incontinence และ common anal diseases

หนังสืออ่านเพิ่มเติม

1. Schouten WR, Gordon PH. Physiology in : Gordon PH, Nivatvongs S, editors. Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus 3rd ed, New York : Informa Healthcare USA. Inc; 2007. p. 29-64.

2. Sweeney JF. Colonic Anatomy and physiology. In : Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, Maier RV, Upchurch GR, Editors. Greenfield's Surgery: Scientific principles and practice. 4th ed. Philadelphia, USA. : Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1063-9.
3. Stocchi L, Nyam DCNK, Pemberton JH. The anatomy and physiology of the rectum and anus including applied anatomy. In : Zuidema GD, Yeo CJ, editors. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 5th ed., WB. Saunders Company; 2002. Volume 4 p. 332-56.
4. Bullard KM, Rothenberger DA. Colon, rectum, and anus. In : Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, editors. Schwartz principle of surgery. 8th ed. New York : McGraw-Hill; 2005. p. 1055-66.
5. Fry RD, Mahmoud N, Maron DJ, Ross HM, Rombeau. Physiology of the colon. In : Townsend CMJ, editor. Sabiston textbook of surgery, 18th ed. Saunders; 2007.
6. Rolandelli RH, Roslyn JJ. Anal incontinence. In : Corman ML. Colon and Rectal Surgery, 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 347-74.
7. Ashley SW. Benign disorder of anorectum. In : Zinner MJ, editor. Maingot's abdominal operations. 11th ed. McGraw-Hill Companies; 2007.

เอกสารอ้างอิง

1. Pemberton JH, Phillips SF. Colonic absorption. Perspect Colon Rectal Surg 1988; 1:89-103.
2. Medeiros JA, Pontes FA, Mesquita OA. Is colonic electrical activity a similar phenomena to small-bowel electrical activity?. Dis Colon Rectum 1997; 40:93-9.
3. Heald RJ, Moran BJ. Embryology and anatomy of the rectum. Semin Surg Oncol 1998; 15:66-71.
4. Goligher JC. Surgery of the anus, rectum and colon. 5th ed. London: Bailliere Tindall 1984.
5. Rasmussen OO. Anorectal function. Dis Colon Rectum 1994; 37:386-403.
6. Goligher JC, Hughes ESR. Sensibility of the rectum and colon: Its role in the mechanisms of continence. Lancet 1951; 1:543-7.
7. Barkel DC, Pemberton JH, Pezim ME, et al. Scintigraphic assessment of the anorectal angle in health and after ileal pouchanal anastomosis. Ann Surg 1988; 208:42-9.
8. Varma KK, Stephens D. Neuromuscular reflexes of rectal continence. Aust NZ J Surg 1972; 41:263-72.
9. Kerremans R. Morphological and physiological aspects of anal continence and defecation. Brussels: Arscia, Ultgavin; 1969.
10. Mahieu P, Pringot J, Bodart P, Defecography I. Description of a new procedure and results in normal patients. Gastrointest Radiol 1984; 9:247-51.
11. Parks AG, Porter NH, Melzak J. Experimental study of the reflex mechanism controlling the muscles of the pelvic floor. Dis Colon Rectum 1962; 5:407-14.

12. Park AG, Porter NH, Harcastle J. The syndrome of the descending perineum. Proc R Soc Med 1966; 59:477-82.
13. Speakman CT, Kamm MA. The internal anal sphincter: new insights into faecal incontinence. Gut 1991; 32:345-6.
14. Shafik A. A new concept of the anatomy of the anal sphincter mechanism and the physiology of defecation: the external anal sphincter: a triple-loop system. Invest Urol 1975; 12:412-9.
15. Schuster MM, Hookman P, Hendrix TR, et al. Simultaneous manometric recording of internal and external anal sphincteric reflexes. Bull Johns Hopkins Hosp 1965; 116:79-88.
16. Floyd WF, Walls EW. Electromyography of the sphincter ani externus in man. J Physiol 1953; 122:599-609.
17. Locario Sa, Eng K, Ranson JHC. Abdominosacral approach for retrorectal gumors. Ann Surg 1980; 181:555-8.
18. Miller R, Bartolo DCC, Cervero F, et al. Anorectal sampling: a comparison of normal and incontinent patients. Br J Surg 1988; 75:44-7.
19. Pemberton JH, Kelly KA. Achieving enteric continence: principles and applications. Mayo Clin Proc 1986; 61:586-99.
20. Felt-Bersma RJF, Gort G, Meuwissen SGM. Normal value in anal manometry and rectal sensation: a problem of range. Hepatogastroenterology 1991; 38:444-9.
21. Ferrara A, Pemberton JH, Hanson RB. Preservation of continence after ileoanal anastomosis by the coordination of the ileal pouch and anal canal motor activity. Am J Surg 1992; 163:83-9.
22. Goldberg SM, Gordon PH, Nivatvongs S. Essentials of anorectal surgery. Philadelphia: JB. Lippincott; 1980.
23. Henry MM, Snookd SJ, Barnes PRH, et al. Investigation of disorders of the anorectum and colon. Ann R Coll Surg Engl 1985; 67:355-60.

Principles of Anesthesia

อรวรรณ พงศ์รวีวรรณ

มนุษย์มีความพยายามในการที่จะระงับความรู้สึกจากความเจ็บปวดมาเป็นเวลานานตั้งแต่ครั้งอดีตกาลเพื่อลดความทุกข์ทรมานและทำให้ความเป็นอยู่ดีขึ้น การพัฒนางานการระงับความรู้สึกในระยะแรกจึงมุ่งเน้นการลดความเจ็บปวดทรมานเป็นสำคัญ ในระยะต่อมาจึงพัฒนาไปสู่การทำให้หมดสติ การอำนวยความสะดวกในการผ่าตัดโดยการทำให้กล้ามเนื้อหย่อนตัวที่เรียกว่า balanced anesthesia ซึ่งเป็นเทคนิคที่ใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน เพื่อให้เกิดการหมดสติ ไม่เจ็บปวด กล้ามเนื้อหย่อนตัว และลดรีเฟล็กซ์ที่ไม่พึงประสงค์บางอย่าง นับเป็นเทคนิคที่เป็นที่นิยมแพร่หลายที่สุดในปัจจุบัน

การพัฒนางานการระงับความรู้สึกอย่างเป็นทางการเริ่มตั้งแต่ ค.ศ. 1846 เมื่อ William Thomas Green Morton ทันตแพทย์ชาวอเมริกัน ได้สาธิตการใช้ยาดมสลบ ether ในการระงับความรู้สึกให้แก่ Edward Gibert Abbott ผู้ป่วยที่มี Venous malformation บริเวณลำคอ เพื่อทำการผ่าตัดผูกหลอดเลือดที่ Massachusetts General Hospital ได้สำเร็จ[1] นับเป็นการสาธิตอย่างเป็นทางการที่สำเร็จเป็นครั้งแรกของโลก คำว่า anesthesia มีรากศัพท์มาจาภาษากรีกคำว่า an และ aesthesia มีความหมายว่า การหมดความรู้สึก (without feeling) ผู้ให้คำนิยามคือ Oliver Wendell Holmes[2]

Types of Anesthesia

การระงับความรู้สึก แบ่งได้เป็น 3 ระดับใหญ่ๆ ด้วยกัน ได้แก่

1. General Anesthesia หมายถึง การระงับความรู้สึกโดยที่ผู้ป่วยหมดสติ (reversible state of unconsciousness) และไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นจากภายนอก

โดยมีการสูญเสียการควบคุมรีเฟล็กซ์ไปบางส่วนหรือทั้งหมด ในภาวะนี้ผู้ป่วยมักเสียกลไกในการควบคุมการเปิดโล่งของทางเดินหายใจและมักมีปัญหา upper airway obstruction ที่ต้องการการดูแลโดยการเปิดทางเดินหายใจร่วมด้วย

2. Regional Anesthesia หมายถึง การให้การระงับความรู้สึกเฉพาะบางส่วนโดยที่ไม่มีผลต่อระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วยได้ epidural anesthesia, spinal anesthesia, caudal anesthesia, brachial plexus block, topical anesthesia เป็นต้น

3. Monitored Anesthesia Care (MAC) หมายถึง การให้การดูแลผู้ป่วยที่มารับการทำหัตถการที่ก่อให้เกิดความเจ็บปวด หรือความกลัวและความวิตกกังวล โดยมีระดับการให้บริการตั้งแต่การไม่ใช้ยา และผู้ป่วยมีภาวะความรู้สึกตัวปกติ หรือลดลงเล็กน้อย (conscious sedation) ไปจนถึงภาวะที่หมดสติ (deep sedation) ในภาวะนี้บุคลากรทางวิสัญญี มีหน้าที่ในการเฝ้าระวัง vital signs เปิดทางเดินหายใจให้โล่ง ให้ยาแก้ปวด ยาลดความวิตกกังวล และให้การดูแลทั่วไปตามความเหมาะสม

ยาที่ใช้สำหรับการระงับความรู้สึก

ยาที่ใช้ในการระงับความรู้สึกอาจแบ่งได้ตามกลไกการออกฤทธิ์และการบริหารยาออกเป็น

1. ยาดมสลบ (Inhalation Agents) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ทำให้หมดสติโดยการสูดดม ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง แบ่งออกเป็นยาดมสลบที่เป็น gas ได้แก่ ไนตรัสออกไซด์และยาดมสลบที่เป็นไอระเหย (vapor) ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันได้แก่ halothane, isoflurane, sevoflurane, desflurane เนื่องจากไนตรัสออกไซด์เป็นยาดมสลบที่มีฤทธิ์อ่อนจึงนิยมใช้ร่วมกับยาดมสลบชนิดไอระเหย การเลือกใช้ยาดมสลบขึ้นอยู่กับคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ของยาดังตารางที่ 1

การเปรียบเทียบความแรงของยาดมสลบดูได้จากค่าความเข้มข้นของยาที่ต่ำที่สุดในถุงลมที่ทำให้ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยความเจ็บปวด (Minimum Alveolar Concentration, MAC) ยาดมสลบที่มีค่า MAC ต่ำจะมีความแรงในการออกฤทธิ์สูง ค่า MAC ของยาดมสลบแสดงดังตารางที่ 2 ความเร็วในการออกฤทธิ์ของยา (onset) ขึ้นกับค่าสัมประสิทธิ์ในการละลายของยาในเลือดเมื่อเทียบกับในถุงลม (blood/gas

ตารางที่ 1 ยาดมสลบ (Inhalation agents)

Charateristics	Nitrous oxide	Halothane	Isoflurane	Sevoflurane	Desflurane
1. Onset	Quick	Slow	Moderate	Quick	Quick
2. Pungency	No	No	Yes	No	Yes
3. Suitable for induction	Yes	Yes	No	Yes	No
4. BP	-	↓↓	↓↓	↓	↓
5. HR	-	↓	↑	-/↑	-
6. Cardiac contractility	-	↓↓	-	-	-
7. Cerebral blood flow/ICP	↑	↑↑	↑	↑	↑
8. Hepatitis	No	Yes	No	No	No
9. Renal toxicity	No	No	No	?	No
10. Potency	Very low	High	Moderate	Low	Low
11. Cost	Low	Low	Moderate	High	High

partition coefficient) โดยยาดมสลบที่มีค่าสัมประสิทธิ์ในการละลายของยาในเลือดเมื่อเทียบกับในถุงลมต่ำ จะเข้าสู่ภาวะสมดุลได้เร็วและทำให้ผู้ป่วยหลับได้เร็ว

1.1 ไนตรัสออกไซด์ (N_2O) เป็นยาดมสลบที่เป็น gas ในอุณหภูมิห้อง มีค่าสัมประสิทธิ์ในการละลายของยาในเลือดเมื่อเทียบกับในถุงลมต่ำเพียง 0.46 จึงออกฤทธิ์ได้เร็ว แต่มีค่า MAC 105% จึงเป็นยาดมสลบที่มีฤทธิ์อ่อน มักต้องใช้ร่วมกับยาดมสลบชนิดไอระเหย N_2O ทำให้มีการเพิ่มความดันของอากาศในที่ปิด (closed space effect) เช่น อากาศใน cuff ของท่อช่วยหายใจ อากาศในหูชั้นกลาง อันเนื่องมาจากการที่ N_2O ละลายในเลือดมากกว่าไนโตรเจน 34 เท่า จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ในกรณีที่ไม่ต้องการให้มีการขยายขนาดของอากาศ เช่น ในการผ่าตัดภาวะลำไส้อุดตัน การผ่าตัด tympanoplasty นอกจากนี้ N_2O ยังทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความดันในกะโหลกศีรษะ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ใน

ตารางที่ 2 Physical characteristics ของยาดมสลบชนิดสูดดม

Agent	Blood/gas partition coefficient	Oil/gas partition coefficient	MAC (in 100% O_2)	MAC (in 70% N_2O)
N_2O	0.47	1.4	105	-
Halothane	2.4	220	0.75	0.29
Isoflurane	1.4	97	1.15	0.50
Sevoflurane	0.6	53	2.1	0.6
Desflurane	0.42	18.7	6.1	2.83

ผู้ป่วยที่มีความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้นอยู่แล้ว N_2O มีฤทธิ์กดการหายใจเพียงเล็กน้อย

1.2 Halothane เป็นยาดมสลบไอระเหยที่อยู่ในสถานะของเหลวและก๊าซในอุณหภูมิห้อง มีค่า MAC 0.75% ไม่ระคายทางเดินหายใจจึงเหมาะสำหรับใช้ทำให้หลับโดยการสูดดม ยามีฤทธิ์กดการทำงานของหัวใจและทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ มีฤทธิ์ทำให้มีการเพิ่มความดันในกะโหลกศีรษะ นอกจากนี้ยังทำให้เกิดภาวะตับอักเสบที่เรียกว่า halothane hepatitis ปัจจุบันจึงนิยมใช้ยาตัวนี้ลดลงเรื่อยๆ

1.3 Isoflurane เป็นยาดมสลบไอระเหย ที่นิยมใช้มากในปัจจุบันเนื่องจากยามีฤทธิ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อย และไม่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบ แต่ยาทำให้มีอาการไอขณะนำสลบและระคายทางเดินหายใจจึงไม่ควรใช้สำหรับทำให้หลับโดยการสูดดม ยามีฤทธิ์ทำให้มีการเพิ่มความดันในกะโหลกศีรษะน้อยกว่า halothane

1.4 Sevoflurane เป็นยาดมสลบไอระเหยที่มีค่าค่าสัมประสิทธิ์ในการละลายของยาในเลือดเมื่อเทียบกับในถุงลมเพียง 0.6 ทำให้ผู้ป่วยหลับเร็ว และไม่ระคายทางเดินหายใจจึงเหมาะสำหรับใช้ทำให้หลับโดยการสูดดม ยามีฤทธิ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อย และไม่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบ แต่ยาอาจทำปฏิกิริยากับ soda lime ในภาวะที่มี flow ของก๊าซต่ำ และอุณหภูมิสูง ทำให้เกิด compound A ซึ่งมีพิษต่อไต

1.5 Desflurane เป็นยาดมสลบไอระเหยที่มีค่าสัมประสิทธิ์ในการละลาย

ของยาในเลือดเมื่อเทียบกับในถุงลมเพียง 0.42 จึงออกฤทธิ์ได้เร็ว แต่ยาทำให้มีอาการไอขณะนำสลบและระคายทางเดินหายใจจึงไม่ควรใช้สำหรับทำให้หลับโดยการสูดดม ยาละลายในไขมันน้อย จึงทำให้ผู้ป่วยตื่นได้เร็วกว่ายาดมสลบชนิดอื่น

2. ยานำสลบชนิดที่บริหารโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous Induction Agents) เป็นยาที่มีฤทธิ์ทำให้หลับ โดยออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง ยานำสลบที่ดีควรออกฤทธิ์ได้เร็ว ไม่ระคายต่อหลอดเลือดขณะบริหารยาและควรหมดฤทธิ์ได้เร็วร่วมกับไม่สะสมในร่างกาย เพื่อให้ง่ายต่อการบริหารยา ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ thiopental, propofol, etomidate, ketamine, midazolam มีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ของยาดังตารางที่ 3

2.1 Thiopental เป็นยากลุ่ม barbiturate ที่ออกฤทธิ์ได้เร็ว และหมดฤทธิ์เร็วจากการที่ยามีการกระจายไปสู่ส่วนอื่นๆ ของร่างกายทำให้ระดับยาในสมองลดลง (redistribution) ผู้ป่วยจึงฟื้นจาการสลบ ยาไม่มีฤทธิ์ระคายหลอดเลือดบริเวณที่ฉีดแต่หากฉีดออกนอกหลอดเลือดอาจทำให้มีการตายของเนื้อเยื่อบริเวณนั้นได้ ยามีฤทธิ์ลดความดันในกะโหลกศีรษะ โดยลด metabolism ของสมองร่วมกับทำให้มีการหดตัวของหลอดเลือดในสมองและระงับชักได้ดีจึงเหมาะที่จะใช้ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดสมอง ยามีฤทธิ์ลดความดันเลือดเล็กน้อย

2.2 Propofol เป็นยากลุ่ม phenol ไม่ละลายในน้ำแต่ละลายในไขมันจึงอยู่ในรูปของยาที่ละลายใน soya bean oil และ glycerol ยาค่อนข้างระคายและทำให้เจ็บบริเวณหลอดเลือดที่ฉีด ซึ่งสามารถลดได้โดยการฉีดยา lidocaine นำไปก่อนเล็กน้อย ยามีฤทธิ์กดการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดทำให้ความดันโลหิตลดลงได้มาก ยาถูกกำจัดได้เร็วในร่างกายจึงทำให้ผู้ป่วยตื่นได้เร็วและไม่มึนงง เหมาะสำหรับใช้ในผู้ป่วยที่เป็น day case ยาไม่มีฤทธิ์สะสมในร่างกายและสามารถใช้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดเพื่อควบคุมการหลับ (total intravenous anesthesia, TIVA) แทนยาดมสลบได้

2.3 Etomidate เป็นยาที่กดการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อย จึงไม่ทำให้ความดันโลหิตลดลงหลังฉีดยา เหมาะที่จะใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคหัวใจ ยามีฤทธิ์กดการสร้าง steroid จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน

2.4 Ketamine เป็นยากลุ่ม phencyclidine มีคุณสมบัติต่างจากยาตัวอื่น

ตารางที่ 3 Intravenous induction Agents

Characteristics	Thiopental	Propofol	Etomidate	Ketamine	Midazolam
1. Dose (mg/kg)	3-6	1.5-2.5	0.2-0.3	1-2	0.2-0.4
2. Onset (sec)	<30	15-45	15-45	45-60	30-90
3. Duration (min)	5-10	5-10	3-12	10-20	10-30
4. HR	↑	0/(	0	↑↑	0
5. BP	↓	↓	0	↑↑	0/↓
6. Respiratory Depression	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓	↓↓
7. ICP	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓
8. Hallucination	-	-	-	+	-
9. Clinical use	Induction Sedation	Induction Maintenance Sedation	Induction	Induction Sedation	Induction Maintenance Sedation

ที่มีฤทธิ์เพิ่มความดันโลหิต และทำให้หัวใจเต้นเร็ว ยายังมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของสมองบางส่วนทำให้ผู้ป่วยมีการเคลื่อนไหวขณะหลับ ส่งเสียงร้อง มี nystagmus และฝันร้าย ยามีฤทธิ์ขยายหลอดลม และเพิ่มความดันในกะโหลกศีรษะ อาการฝันร้ายอาจป้องกันได้บางส่วนโดยการให้ยากลุ่ม benzodiazepine หรือ opioid นำไปก่อน ยายังมีฤทธิ์ระงับปวดและสามารถนำมาใช้ฉีดเข้าช่องเหนือไขสันหลังเพื่อช่วยระงับปวดได้[3,4]

2.5 Midazolam เป็นยากลุ่ม benzodiazepine ที่ละลายน้ำได้ ทำให้หลับและช่วยลดอาการวิตกกังวลได้ดี มีฤทธิ์ทำให้มี amnesia จึงนิยมนำมาใช้เป็นยา premedication และช่วยให้หลับขณะระงับความรู้สึกแบบเฉพาะส่วนมากกว่านำมาใช้นำสลบ เนื่องจากยามีฤทธิ์ยาวเมื่อเทียบกับยา induction agent ตัวอื่น

3. ยากลุ่มอนุพันธ์ของฝิ่น (Opioids) มีฤทธิ์หลักในการระงับปวด โดยออกฤทธิ์ที่ opioid receptor บริเวณ dorsal horn ของไขสันหลัง และบริเวณ periaqueductal gray ของสมองส่วนกลาง การบริหารยากลุ่มนี้ทำได้ทั้งการฉีดเข้าหลอดเลือด ฉีดเข้า

กล้ามเนื้อ ฉีดเข้าช่องเหนือไขสันหลัง และฉีดเข้าช่องน้ำไขสันหลัง ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ morphine, pethidine, fentanyl มีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ของยาดังตารางที่ 4

4. ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (Muscle Relaxants) ออกฤทธิ์บริเวณ acetylcholine receptor ที่บริเวณ neuromuscular junction ทำให้มีการหย่อนตัวของกล้ามเนื้อลาย ประกอบด้วยยากลุ่ม depolarizing ได้แก่ succinylcholine และยากลุ่ม nondepolarizing ได้แก่ pancuronium, vecuronium, atracurium, cisatracurium, rocuronium คุณสมบัติในการออกฤทธิ์ของยา ดังตารางที่ 5

Standard Monitoring

ในปี ค.ศ. 1986 The American Society of Anesthesiologists (ASA)[5] ได้

ตารางที่ 4 Opioids

Characteristics	Morphine	Pethidine	Fentanyl
1. Duration of analgesic effect	1-2 hr	1-2 hr	30-50 min
2. Route of administration	PO, SC, IM, IV, Epidural	PO, SC, IM, IV	IV Epidural, Spinal Transdermal
3. Equivalent potency	1	0.1	75-125
4. Metabolite	Active	Active	Inactive
5. Cardiovascular effects Vasodilatation Bradycardia	Hypotension Tachycardia	Hypotension	Bradycardia
6. Histamine release	Marked	Slight	None
7. Depression of ventilation	Dose dependence	Dose dependence	Dose dependence
8. Side effects			
- Constriction of Sphincter of Oddi	++	+	+
- Rigidity of muscle	-	-	-

ตารางที่ 5 Muscle relaxants

Characteristics	Succinyl-choline	Atracu-nium	Cisatracu-nium	Pancuro-nium	Vecuro-nium	Rocuro-nium
1. Group	Depolarizing	Non-depolarizing	Non-depolarizing	Non-depolarizing	Non-depolarizing	Non-depolarizing
2. Rapid onset	++++	+	+	+	++	+++
3. Duration	+	++	++	++++	+++	+++
4. Histamine Release	Rare	+	0	0	0	0
5. Elimination	Pseudocho-linesterase	Hoffman	Hoffman	Renal (80%) Hepatic (20%)	Hepatic (20%) Renal (80%)	Hepatic (20%) Renal (80%)
6. HR	-	-	-	++	0	+
7. Cost	Low	Moderate	High	Low	Moderate	High

วางเกณฑ์มาตรฐานการเฝ้าระวังผู้ป่วยระหว่างได้รับยาระงับความรู้สึก โดยมาตรฐานนี้ใช้กับการให้ยาระงับความรู้สึกทุกชนิด (general anesthesia, regional anesthesia และ monitored anesthesia care) แต่เนื่องจากอุปกรณ์และเครื่องมือสำหรับเฝ้าระวังผู้ป่วยได้รับยาระงับความรู้สึกมักมีราคาแพง เกณฑ์มาตรฐานข้างต้น จึงควรมีการปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับเศรษฐานะของโรงพยาบาลต่างๆ การเฝ้าระวังประกอบด้วย

1. การวัดความดันเลือด แบ่งเป็น

1.1 Non-invasive (หรือ indirect) blood pressure monitoring

1.2 Invasive (หรือ direct) blood pressure monitoring

1.1 Non-Invasive Blood Pressure Monitoring (NIBP)

แบ่งเป็นชนิดที่ผู้ใช้วัดและอ่านค่าเอง (manual) โดยการใช้ stethoscope และ sphygmomanometer ดังที่รู้จักทั่วไป และชนิดที่เครื่องวัดความดันเลือดด้วยระบบอัตโนมัติ (automatic) ซึ่งจะอธิบายถึงรายละเอียดดังนี้

ตารางที่ 6 เกณฑ์มาตรฐานการเฝ้าระวังผู้ป่วยระหว่างการผ่าตัดของ The American Society of Anesthesiologists (ASA)

Standard I ต้องมีวิสัญญีแพทย์หรือวิสัญญีพยาบาลอยู่ในห้องผ่าตัดกับผู้ป่วยตลอดเวลาของการให้ยาระงับความรู้สึกไม่ว่าจะใช้เทคนิคอะไรก็ตาม

Standard II ระหว่างการให้ยาระงับความรู้สึก ควรประเมินสิ่งต่อไปนี้ตลอดเวลา หรือเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอ

1) Oxygenation เพื่อให้มั่นใจว่ามีความเข้มข้นของออกซิเจนในก๊าซที่หายใจเข้าและในเลือดเพียงพอ จะต้องตรวจสอบ
   - ความเข้มข้นของออกซิเจนของลมหายใจเข้าในกรณีที่ใช้เครื่องยาสลบและมีสัญญาณเตือนภัยเมื่อความเข้มข้นของออกซิเจนลดต่ำกว่าที่กำหนด
   - ความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือดโดยใช้ pulse oximetry และในห้องผ่าตัดควรมีแสงสว่างเพียงพอที่จะสังเกตสีผิวผู้ป่วย
2) Ventilation เพื่อให้มั่นใจว่าการหายใจเพียงพอในระหว่างการให้ยาระงับความรู้สึก จะต้องตรวจสอบ
   - 2.1 การตรวจทางคลินิค โดยสังเกตการเคลื่อนไหวของทรวงอก การฟังเสียงหายใจ สังเกตการณ์เคลื่อนไหวของ reservoir breathing bag รวมทั้งควรวัดปริมาตรและระดับคาร์บอนไดออกไซด์ของลมหายใจออก
   - 2.2 กรณีที่ใส่ท่อหายใจให้ตรวจตำแหน่งท่อหายใจทางคลินิก และควรวัดคาร์บอนไดออกไซด์ในลมหายใจออกเพื่อเป็นการตรวจสอบให้แน่ใจว่าท่อหายใจอยู่ในหลอดคอไม่ใช้ในหลอดอาหาร
   - 2.3 กรณีใช้เครื่องช่วยหายใจ ควรมีสัญญาณเตือนเมื่อมีการหลุดหรือรั่วเกิดขึ้น (disconnection alarm)
3) Circulation เพื่อให้มั่นใจว่ามีเลือดไปเลี้ยงร่างกายเพียงพอ จะต้องตรวจสอบ
   ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจตลอดเวลา
   วัดอัตราเต้นหัวใจหรือชีพจร และความดันเลือด อย่างน้อยทุก 5 นาที
   ตรวจระบบไหลเวียนตลอดเวลาด้วยวิธีการอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้
   - คลำชีพจร
   - ฟังเสียงหัวใจ
   - แรงดันเลือดในหลอดเลือดแดง (intraarterial pressure)
   - Ultrasound peripheral pulse monitoring
   - Pulse plethysmography หรือ oximetry
4) อุณหภูมิกาย เพื่อรักษาระดับอุณหภูมิกายให้เหมาะสม ควรมีเครื่องมือที่พร้อมทำการวัดอุณหภูมิกาย เมื่อคาดว่าหรือสงสัยว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิกายเกิดขึ้น

วิธีการและหลักการ พัน cuff ซึ่งมีสายต่อเข้ากับตัวเครื่องซึ่งทำงานโดยเป่าลมเข้าไปเพิ่มแรงดันใน cuff อาศัยหลักการของ “oscillometry” (การสั่นสะเทือน) ซึ่งเกิดขึ้นเมื่อมีการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดง เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงแรงดันภายใน cuff ที่ค่อยๆ ปล่อยให้ลดลงโดยอัตโนมัติเริ่มอ่านค่า systolic pressure เมื่อเริ่มมีการสั่น mean arterial pressure ตรงตำแหน่งที่มีการสั่นมากที่สุด และ diastolic pressure เมื่อการสั่นหยุดลง

ข้อดี

1. สามารถตั้งค่าเตือนเมื่อค่าความดันเลือดอ่านสูง หรือต่ำเกินกว่าที่กำหนด
2. สะดวก ง่ายต่อการใช้ ทำให้บุคลากรทางวิสัญญีไม่ต้องพะวงกับการวัดความดันเลือด และสามารถทำการดูแลผู้ป่วยอย่างอื่นได้
3. เที่ยงตรงกว่าการวัดชนิด manual เนื่องจาก Korotkoff sound ที่ฟังได้มักมีความแตกต่างกันมากระหว่างผู้ฟังแต่ละคน

ข้อจำกัด

1. ไม่เป็นการวัดอย่างต่อเนื่อง ในกรณีที่ต้องการเฝ้าระวังความดันเลือดผู้ป่วยตลอดเวลาควรใช้ invasive blood pressure monitoring
2. ขนาดของ cuff ที่เล็กเกินไป ทำให้อ่านค่าความดันเลือดสูงเกินความจริง และ cuff ที่ใหญ่เกินไปทำให้เกิดผลตรงกันข้าม cuff ควรมีขนาดกว้าง ประมาณ 1/3 (หรือ 30-40%) ของเส้นรอบวงแขนโดยส่วน air bag หรือถุงลมภายใน cuff ควรสามารถพันได้ประมาณ 2 ใน 3 ส่วนของเส้นรอบวงแขนการพัน cuff ที่ต้นแขนควรพันเหนือ antecubital fossa ประมาณ 2-5 ซม. และถ้าใช้ติดต่อกันนานหรือวัดบ่อย ควรพันรอบแขนด้วยสำลีม้วนเพื่อลดแรงกดโดยตรงที่ผิวหนัง ซึ่งอาจทำให้เกิดจุดเลือดออกที่ผิวหนังได้
3. ผู้ป่วยมี arrhythmia สั่น หรือขยับอาจทำให้อ่านค่าผิดได้

1.2 Invasive Blood Pressure Monitoring (IBP)

เป็นการวัดความดันเลือดโดยตรงจากหลอดเลือดแดง

วิธีการและหลักการ ใส่เข็มสอดไว้ในหลอดเลือดแดง (arterial catheterization) และต่อสายเข้ากับ transducer ซึ่งเป็นตัวแปลพลังงานกลจากแรงดันเลือดเป็นพลังงานไฟฟ้า

ส่งผ่านเข้าอุปกรณ์อ่านค่าออกมาเป็นตัวเลขรวมทั้งมี waveform ด้วย ทำให้วัดความดันเลือดได้ตลอดเวลา และได้ค่าที่ถูกต้องหลอดเลือดแดงที่นิยมใช้มากที่สุดคือ radial artery เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่สอดเข็มได้ง่าย และมี collateral flow จาก ulnar artery หลอดเลือดแดง brachial, femoral และ dorsalis pedis เป็นตำแหน่งที่ได้รับความนิยมรองลงมา

ข้อบ่งชี้ของ Arterial Catheterization

1. กรณีที่ต้องการเจาะ arterial blood gas บ่อยๆ เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะการหายใจล้มเหลว

2. กรณีที่ต้องการเฝ้าระวังความดันเลือดอย่างต่อเนื่อง ได้แก่

- การผ่าตัดใหญ่ที่อาจมีการเสียเลือดมาก หรือมีโอกาสเกิด hemodynamic instability ได้ เช่น การผ่าตัดหลอดเลือดใหญ่ การผ่าตัดสมอง การผ่าตัดหัวใจและปอด

- ผู้ป่วยวิกฤต และ Shock

- ในกรณีที่ใช้เทคนิค induced hypotension เพื่อลดการเสียเลือดระหว่างผ่าตัดใหญ่ เช่น การผ่าตัดแก้ไข scoliosis

3. ไม่สามารถวัดความดันเลือดโดยวิธี non-invasive ได้ เช่น ผู้ป่วยที่อ้วนมาก ผู้ป่วย severe burn

ภาวะแทรกซ้อน

1. การขาดเลือดเนื่องจาก arterial wall damage และ arterial thrombosis

2. Embolism

3. Disconnection และ hemorrhage

4. การติดเชื้อ

ข้อจำกัด

1. การวัดให้ได้ค่าที่ถูกต้อง ควรปรับให้ transducer อยู่ในแนวระดับความสูงเดียวกับ left ventricle (ที่ระดับ midaxillary line ขณะที่ผู้ป่วยนอนราบ) ถ้าระดับของ transducer ต่ำกว่าหัวใจความดันที่วัดได้จะสูงกว่าความเป็นจริงและในทางตรงกันข้าม

ถ้าระดับของ transducer อยู่สูงกว่าหัวใจ ความดันที่วัดได้จะต่ำกว่าความเป็นจริง

2. ถ้ามีฟองอากาศหรือก้อนเลือดอยู่ในสายหรือใน transducer หรือมีการหลวมของจุดเชื่อมต่างๆ จะทำให้ความดันเลือดที่วัดได้ต่ำกว่าความเป็นจริง

2. Central Venous Pressure (CVP)[6,7]

เป็นการวัดความดันของหลอดเลือดดำส่วนกลาง ซึ่งได้แก่ superior vena cava (SVC), inferior vena cave (IVC) หรือ right atrium (RA)

วิธีการและหลักการ สอดเข็มไว้ในหลอดเลือดดำใหญ่ เช่น internal jugular vein, subclavian vein, femoral vein หรือสอดสายที่หลอดเลือดดำใหญ่ให้ปลายสายอยู่ที่ SVC, IVC หรือ RA ต่อสายเข้ากับ transducer อ่านค่าเป็นตัวเลข โดยใช้หลักการของ direct pressure monitoring เช่นเดียวกับ invasive blood pressure monitoring ตำแหน่งที่นิยมใส่ ได้แก่ internal jugular vein เนื่องจากใส่ได้ง่าย และแนวของหลอดเลือดตรงเข้าที่ SVC และ right subclavian vein และ femoral vein เป็นตำแหน่งที่นิยมรองลงมา

ข้อบ่งชี้

การวัด CVP มักมีจุดประสงค์เพื่อการประเมิน intravascular volume เนื่องจากปริมาณเลือดส่วนใหญ่จะอยู่ใน venous system โดยค่านี้จะแสดงถึง prelood ของ right ventricle

การสอดสายเข้าหลอดเลือดดำใหญ่ (central venous catheterization) นอกจากจะมีจุดประสงค์เพื่อวัด CVP แล้วยังมีข้อบ่งชี้อื่นด้วย ได้แก่

1. เป็นทางให้สารน้ำและเลือดอย่างรวดเร็ว ในกรณีไม่สามารถเปิดหลอดเลือดที่หลอดเลือดดำส่วนปลายได้

2. เป็นทางให้สารอาหาร total parenteral nutrition หรือยาบางอย่างที่ทำให้เกิด pheblitis ได้ง่าย เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำส่วนปลาย

3. สำหรับการทำ plasmaphoresis หรือ hemodialysis

4. เป็นทางสำหรับใส่ pulmonary artery catheter และ pacing wire

5. เป็นทางสำหรับดูดฟองอากาศในกรณีที่เกิด air embolism ขณะผ่าตัดด้วยท่านั่ง

ข้อห้าม

1. ภาวะติดเชื้อบริเวณที่สอดเข็มหรือสาย
2. มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดอย่างมาก

ภาวะแทรกซ้อน

1. Pneumothorax และ hemothorax
2. Air embolism
3. Hemorrhage
4. Infection
5. Venous thrombosis
6. Dysrhythmias
7. Injury ต่อเส้นประสาทและหลอดเลือดแดงใกล้เคียง

ข้อจำกัด

CVP มีความสัมพันธ์โดยตรงกับความดันใน right atrium และ right ventricular end diastolic pressure (RVEDP) เช่น ถ้า CVP มีค่าต่ำแสดงว่าร่างกายอยู่ในภาวะพร่องน้ำ และถ้า CVP สูงบอกได้ว่าหัวใจซีกขวาวายหรือมีภาวะน้ำเกิน ในคนปกติที่ไม่มีโรคปอดและโรคหัวใจ ค่า RVEDP สัมพันธ์โดยตรงกับ left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) แต่ในผู้ป่วยที่มีโรคปอดและโรคหัวใจความสัมพันธ์ดังกล่าวจะหายไป ดังนั้น ค่า CVP จึงไม่สามารถบ่งถึง preload ของหัวใจข้างซ้ายหรือ LVEDP ได้ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะต้องใส่ pulmonary artery catheter (Swan-Ganz catheter) เพื่อวัดค่าความดันของหัวใจข้างซ้ายแทน

3. Pulse Oximetry[6,8-10]

เป็นการวัด hemoglobin oxygen saturation (SpO_2) ของเลือดแดง ซึ่งคือค่า percent ของ oxyhemoglobin/oxyhemoglobin+deoxyhemoglobin

วิธีการและหลักการใช้ probe ซึ่งมีสายต่อกับตัวเครื่องหนีบที่ปลายนิ้ว (นิยมมากที่สุด) ติ่งหู หรือปลายจมูก จอภาพของเครื่องอ่านผลเป็นเปอร์เซ็นต์ และส่วนใหญ่จะมี waveform ของ pulse flow (เรียกว่า plethysmograph) และตัวเลขแสดงอัตราชีพจร เครื่อง pulse flow ใช้หลักการของการดูดซับแสงที่ต่างกันของ oxyhemoglobin และ

deoxyhemoglobin โดยใช้แสงที่มีความยาวคลื่น 2 ช่วง คือ สีแดง (ความยาวคลื่น 660 nm) และ infrared (ความยาวคลื่น 940 nm) ส่องออกจาก probe ด้านหนึ่งผ่านเนื้อเยื่อที่มีการไหลของเลือด probe อีกด้านหนึ่งทำหน้าที่เป็น detector วัดการดูดซับในช่วงที่มี pulsatile flow ของเลือดแดง (systole) เทียบกับช่วงที่ไม่มี pulsatile flow (diastole) แล้วแปลงสัญญาณเป็นคลื่นไฟฟ้าแสดงออกมาเป็นกราฟ และตัวเลข

ข้อดี

1. ใช้ง่าย สะดวก และ non-invasive
2. แสดงค่าได้รวดเร็วและต่อเนื่อง
3. ความผิดพลาดมีน้อย
4. สามารถใช้ได้ทั้งในห้องผ่าตัด ห้องพักฟื้น หออภิบาล และระหว่างย้ายผู้ป่วย

ข้อจำกัด

ค่า O_2 saturation ที่อ่านได้อาจคลาดเคลื่อนได้จากปัจจัยหลายประการ ได้แก่

1. มี hemoglobin ชนิดอื่น เช่น carboxyhemoglobin, methemoglobin ซึ่งจะมีการดูดซับแสงใกล้เคียงกับ oxyhemoglobin เครื่องจึงอ่านค่าออกมาผิดจากความเป็นจริง
2. ภาวะ poor peripheral perfusion เช่น ภาวะ hypovolemia, low cardiac output
3. ภาวะ vasoconstriction เช่น hypothermia ขณะได้รับยา vasoconstrictor ขนาดสูง
4. ผู้ป่วยมีโรคของหลอดเลือดแดง เช่น ภาวะ vasculitis
5. การขยับหรือเคลื่อนไหว
6. การรบกวนจากการใช้เครื่องจี้ไฟฟ้า (electrocautery)
7. ผู้ป่วยมีภาวะการเต้นของชีพจรผิดปกติ เช่น ภาวะ arrhythmia
8. ยาทาเล็บโดยเฉพาะสีม่วง
9. Intravenous dye เช่น methylene blue, indocyanine green, isosulphan blue

10. การรบกวนจากแสงสว่างรอบนอก probe ที่มากเกินไป

11. คลื่นสนามแม่เหล็ก เช่น ระหว่างตรวจ MRI (magnetic resonance imaging)

4. Capnograph[8-11]

เป็นการวัดความดันของคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) ในลมหายใจ ที่เปลี่ยนแปลงตามจังหวะการหายใจ แสดงเป็นกราฟ (capnogram) และแสดงตัวเลขความดันของ CO_2 เมื่อสิ้นสุดการหายใจออก (end-tidal CO_2, $ETCO_2$)

วิธีการและหลักการ: ต่อ connector พิเศษจากเครื่อง capnograph เข้าที่ระหว่างท่อช่วยหายใจกับ breathing system จาก connector นั้นจะมีสายดูดก๊าซ (ประมาณ 100 มล./นาที) ไปที่เครื่องเพื่อวัดค่าความดันของ CO_2 อย่างต่อเนื่อง (ชนิด side stream) หรือ เครื่องสามารถวัดค่าความดันของ CO_2 ได้โดยตรงเมื่อลมหายใจผ่าน connector โดยไม่ต้องดูดก๊าซไปที่ตัวเครื่อง (ชนิด mainstream) ทั้งสองชนิดทำงานโดยอาศัยหลักการตรวจวัดความสามารถในการดูดซับแสง infrared ของ CO_2 ในแต่ละ 1 รอบของการหายใจโดยในช่วงหายใจเข้ากราฟจะอยู่ที่ศูนย์ เนื่องจากไม่มี CO_2 ในลมหายใจเข้า ลมหายใจออกในช่วงแรกจะตรวจไม่พบ CO_2 เพราะเป็นอากาศจากบริเวณ dead space ต่อมาจะตรวจได้ CO_2 เพิ่มสูงขึ้นทันที และคงอยู่เป็น plateau ชันขึ้นเล็กน้อยและสูงสุดเมื่อสิ้นสุดการหายใจออก ซึ่งเป็นค่า $ETCO_2$ หลังจากนั้นกราฟจะกลับเป็นศูนย์ใหม่ เมื่อถึงจังหวะการหายใจเข้าครั้งต่อไป

ประโยชน์

1. ใช้ประมาณค่า arterial CO_2 ($PaCO_2$) โดยค่า $ETCO_2$ แสดงถึงค่า alveolar CO_2 ($PACO_2$) ซึ่งมักจะใกล้เคียงกับ $PACO_2$ โดยทั่วไปค่า $ETCO_2$ จะน้อยกว่า $PACO_2$ ประมาณ 3-5 มม.ปรอท โดยความแตกต่างนี้อาจมากขึ้น ถ้าตำแหน่งที่วัดอยู่ห่างจากผู้ป่วยมาก มีภาวะ ventilation /perfusion (V/Q) mismatch มาก เช่น ภาวะ low cardiac output, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) หรือ pulmonary embolism การวัดค่า $ETCO_2$ เพื่อประเมินค่า $PaCO_2$ โดยใช้เครื่อง capnograph มีข้อดีกว่าการวัดค่า $PaCO_2$ จากการเจาะ arterial blood gas เนื่องจาก non-invasive ได้ผล

รวดเร็วทันที สามารถทำได้อย่างต่อเนื่อง

2. ใช้แสดงว่าท่อหายใจอยู่ในหลอดคอ โดยจะมี CO_2 ออกมาจากท่อหายใจในจังหวะการหายใจออก แต่ถ้าท่อหายใจอยู่ในหลอดอาหาร (esophageal intubation) จะไม่มี CO_2 ออกมา ประโยชน์อันนี้มีความสำคัญอย่างมากเนื่องจาก esophageal intubation เป็นสาเหตุสำคัญของการตายหรือภาวะสมองตายที่เกิดจากการให้ยาระงับความรู้สึก

3. ลักษณะที่ผิดปกติของ capnograph แสดงถึงภาวะผิดปกติต่างๆ ได้ เช่น ความผิดปกติของ breathing circuit การหมดอายุของ soda lime การ disconnect ของท่อหายใจ

4. ใช้ในการตรวจสอบภาวะ air embolism ระหว่างผู้ป่วยไดรับการผ่าตัดโดยใช้ท่านั่ง โดยค่า CO_2 จะลดลงทันทีเมื่อเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ขึ้น

ข้อจำกัด

1. ถ้าอัตราหายใจเร็วกว่า 30 ครั้ง/นาที ค่า $ETCO_2$ ที่อ่านได้จะต่ำกว่าที่ควรเป็น

2. ผู้ป่วยที่มี C/Q mismatch มากๆ ดังกล่าวข้างต้น

3. ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ cardiac arrest หรือ severe bronchospasm โดยจะไม่มี CO_2 ออกมาจากท่อหายใจแม้ว่าท่อหายใจจะอยู่ในหลอดคออย่างเหมาะสม

5. การเฝ้าระวังอื่นๆ[8,9]

อุณหภูมิกาย : ระหว่างผ่าตัดและได้รับยาระงับความรู้สึกอุณหภูมิกายของผู้ป่วยมักลดลงเนื่องจากการสูญเสียความร้อนจากหลายปัจจัย ก่อให้เกิดภาวะ hypothermia ได้ การวัดอุณหภูมิกายจึงมีความสำคัญและสามารถทำได้โดยการใช้ thermister หรือ thermocouple วัดที่ตำแหน่งต่างๆ ของร่างกาย การวัด core temperature (tympanic membrane, pulmonary artery, distal esophagus และ nasopharynx) มีจุดประสงค์เพื่อตรวจสอบภาวะอุณหภูมิกายต่ำระหว่างผ่าตัด ป้องกันการให้ความอบอุ่นแก่ผู้ป่วยมากเกินไป (overheating) และเพื่อตรวจสอบว่าเกิดภาวะ malignant hyperthermia หรือไม่ การวัดอุณหภูมิของผิวหนังช่วยในการประเมิน vasomotor tone ของหลอดเลือดแดงส่วนปลายโดยผู้ป่วยที่มีภาวะ vasoconstriction จะมีอุณหภูมิของผิวหนังต่ำกว่า core temperature มาก

Neuromuscular function : ในกรณีที่ใช้ยาหย่อนกล้ามเนื้อระหว่างให้ยาระงับความรู้สึก ควรใช้ peripheral nerve stimulator เพื่อประเมินระดับความหย่อนกล้ามเนื้อ

Renal function : การเฝ้าระวังปริมาณและลักษณะของปัสสาวะมีประโยชน์ในการประเมินปริมาณเลือดไหลเวียน การทำงานของไต และการตรวจพบภาวะผิดปกติอื่นๆ เช่น hemoglobinuria

สรุป

ศัลยแพทย์จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีความรู้ความเข้าใจในหลักการระงับความรู้สึกและความเจ็บปวดระหว่างการผ่าตัด ทั้งนี้เพื่อก่อให้เกิดความเข้าใจอันดี และการร่วมมือกันอย่างมีประสิทธิภาพระหว่างวิสัญญีแพทย์และศัลยแพทย์อันจะก่อเกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Vandam LD. History of anesthetic practice. In : Miller RD, editor. Anesthesia. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1-14.
2. Yeutis SM, Hirsch NP, Smith GB, eds. Anesthesia A-Z An Encyclopaedia of Principles and Practice Oxford: Bulterworth-Heine Mann; 1996. p. 17.
3. Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, et al. Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration Anesth. Analg 1997; 84:560-3.
4. Wong CS, Lu CC, Cherng CH, Ho ST. Pre-emptive analgesia with ketamine, morphine and epidural lidocaine prior to total knee replacement. Can J Anaesth 1997; 44:31-7.
5. Appendix 1 : Standard for basic anesthetic monitoring. In : Stoclting RK, Miller RD, eds. Basics of Anesthesia. 3rd d. New York : Churchill Livingstone; 1994. p. 497-8.
6. อังคณา เหลืองนทีเทพ. Monitoring. ใน: ฐิติมา ชินะโชติ, แสงโสม ปิรยะวราภรณ์, ธารทิพย์ ประณุทนรพาล, นุชสโรช เพ็ชญไพศิษฎ์, พุฑฒิพรรณี วรกิจโภคาทร; บรรณาธิการ. วิสัญญีพื้นฐาน. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ : พี.เอ.ลีฟวิ่ง; 2541. p. 121-34.
7. Mark JB, Slaughter TF, Reves JG. Cardiovascular monitoring. In : Miller RD, editor. Anesthesia. 5th ed. Pennsylvania : Churchill Livingstone; 2000. p. 1177-206.
8. Patient monitors. In : Morgan GE, Mikhail MS, editors, Clinical anesthesiology. 2nd ed. Connecticut : Appleton & Lange; 1996. p. 73-108.

9. Monitoring. In : Stoelting RK, Miller RD, editors. Basics of anestheisa. 3rd ed. New York : Churchill Livingstone; 1994. p. 201-15.
10. Good ML. Utilizatin and limitation of non invasive monitoring. In : ASA annual refresher course lectures. Pennsylvania : Lippincott-Raven; 1997; 2551; 1-7.
11. Moon RE, Camporesi EM. Respiratory monitoring. In : Miller RD, editor. Anesthesia. 5th ed. Pennsylvania : Churchill Livingstone; 2000. p. 1255-95.

ภาคผนวก

(ฉบับร่าง)
หลักสูตรวิทยาศาสตร์พื้นฐานทางศัลยศาสตร์
ราชวิทยาลัยศัลยแพทย์แห่งประเทศไทย
พุทธศักราช 2551

วัตถุประสงค์ของหลักสูตร (Curriculum Objectives)

1. The development of a sense of responsibility to patients, staff and community
2. The understanding of basic sciences relevant to the practice of surgery as in the current syllabus or as redefined from time to time
3. The application of these basic sciences to clinical surgery
4. The acquisition of appropriate basic surgical skills
5. The development of appropriate interpersonal and communication skills
6. Competency in clinical assessment and the use of diagnostic modalities
7. Sufficient maturity to enter Advanced Surgical Training

ลักษณะและองค์ประกอบของหลักสูตร

แบ่งออกเป็น 5 modules ดังต่อไปนี้

1. Emergency surgery
2. Anatomy and pathology
3. Physiologic change and patient assessment
4. Surgical immunology, transplantation and oncology
5. General considerations

ในแต่ละ module แสดงรายละเอียดตาม categories, objectives, content, references, learning techniques, evaluation

MODULE 1

Emergency Surgery

1.1 Principle Management of Trauma

Contents

1. Pathophysiology of shock and cardiovascular system
2. Hypothermia and heat exhaustion
3. Pathogenesis and physiology of compartment syndrome
4. Mechanism and pattern of injuries
5. Cellular response to radiation injuries
6. Immunization related to trauma
7. Metabolic response to injuries
8. Neuropathology and neurophysiology of CNS injuries
9. Pathogenesis of rhabdomyolysis
10. Pathophysiology of tension pneumothorax
11. Pathophysiology of cardiac tamponade
12. Near drowning; Respiratory pathophysiology

Objectives

1. Describe the anatomy, and physiology of all body systems affected by trauma, including the initial functional evaluation of the:
   a. Central nervous system
   b. Cardiovascular system
   c. Pulmonary system
   d. Gastrointestinal system
   e. Genitourinary system
   f. Extremity function
   g. Nutritional status
2. Review the anatomy, physiology, and pathology applicable to the general management of trauma patients, including:
   a. Central nervous system
   b. Musculoskeletal system
   c. Hand and forearm
   d. Ear, nose, and throat

e. Ophthalmology

3. Outline the basic techniques of evaluation and resuscitation of trauma patients using the American College of Surgeons (ACS) Advanced Trauma Life Support (ATLS) protocol.

4. Specify the trauma services needed for initial evaluation and resuscitation in the hospital setting. Categorize appropriate pre-hospital or emergency medicine system levels of care.

5. Discuss wound care management in the emergency department and other settings. Outline the management of the following drains and tubes: nasogastric tube (NGT), urinary bladder catheter, chest tube (CT), central venous line (CVL), arterial line (AL).

6. Explain the characteristics of basic surgical skill, including:
   a. Sterile technique
   b. Incisions
   c. Wound closures
   d. Knot tying
   e. Handling of tissues
   f. Selection and use of operating instruments
   g. Universal precautions

7. Discuss the management of trauma involving the musculoskeletal system, including the need for casts, splints, and traction.

8. Summarize basic critical care management principles.

9. Analyze pharmacological support for trauma, resuscitation, and intensive care unit patients.

10. Identify the management principles for a trauma patient in the intensive care unit.

11. Outline the factors associated with rehabilitation as they apply to initial and early patient care.

12. Discuss the indications for, and the provision of, nutritional support for elderly patients sustaining trauma.

13. Outline the indications for such basic surgical procedures as:
   a. Laparotomy
   b. Debridement of injured tissues
   c. Ultrasound
   d. Medical antishock trousers (MAST)

e. HARE traction splint
f. Splinting
g. Diagnostic peritoneal lavage
h. Thoracotomy and thoracostomy
i. Hemorrhage control

14. Discuss the primary causes and mechanisms of injury in the following list that contribute to making trauma the fifth leading cause of death in those aged 65 and older:

a. Falls
b. Motor vehicle crashes
c. Pedestrian injuries
d. Burns
e. Domestic abuse

Reference

1. Cameron JL (ed). Trauma and emergency care. Current Surgical Therapy (7th ed). St. Louis: Mosby, 2001.
2. Cheatham ML. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. In: Nelson LD (ed). New Horizons: New Advances in the Care of Critically Injured Patients. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, Spring 1999;96-115.
3. Current Therapy of Trauma (4th ed). St.Louis, MO: Mosby, 1999;92-96.
4. Hoyt DB, Potenza BM, Cryer HG, et al. Trauma. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds), Surgery: Scientific Principles and Practice (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;267-422.
5. MacKersie RC, Campbell AR, Cammarano WB. Principles of critical care. In: Feliciano DV, Moore EE, Mattox KL. Trauma (4th ed). Stamford CT: Appleton and Lange, 2000;1231-1266.
6. Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. In: Hirshberg A, Mattox KL (eds). Damage Control Surgery. Surg Clin of N Amer 1997;77:761-778.
7. Rozycki GS, Ballard RB. Ultrasound in initial trauma evaluation. In: Trunkey DD, Lewis FR (eds). Current Therapy of Trauma (4th ed). St.Louis, MO: Mosby, 1999;144-150.

8. Sanders AB. (ed). Emergency Care of the Elder Person. St. Louis: Beverly Cracom Publications, 1996.
9. Sheridan RL, Tompkins RG. Burns. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds), Surgery: Scientific Principles and Practice (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;422-438.

1.2 Initial Management of Thermal Injuries

Contents

1. Inhalation effect
2. Physiologic change from Fluid loss
3. Cardiologic effect from electrical burn
4. Metabolic assessment and energy expenditure calculation

Objectives

1. Review the epidemiology, prevention, and socioeconomic and psychologic effects of burns.

2. Describe the histologic and functional anatomy of the skin, adnexa, and subcutaneous tissues.

3. Outline the physics and dynamics of thermal injury and the progression of tissue damage.

4. Assess the appearance of the burn wound in relation to its depth, bacteriologic condition, healing potential, and requirement for intervention.

5. Review the criteria for adequate evaluation of a burned patient, including historical aspects of the type of burn and subjective physical findings.

6. Discuss an initial treatment plan for stabilization and fluid resuscitation of a burned patient based on the above evaluation.

7. Describe the clinical factors necessitating immediate intervention to preserve life, limb, and function (PS of compartment syndrome).

8. Outline the principles of burn shock, immunologic alteration, and bacteriologic pathology of burned skin.

9. Define the “Rule of Nines” as it relates to total body surface area of the burn.

10. Describe the relationship between burn depth and the degree of the burn.

11. Review the basic principles and controversies concerning the management of the burn wound, and describe a clinical plan for its care.

12. Analyze the principles of systemic and local antibacterial agents in the burn wound.

13. Explain the special circumstances created by electrical, chemical, and inhalation burn injury, and apply their relation to the management.

14. Describe the pathology and management of inhalation injury, noting its relation to mortality, morbidity, and time course of patient recovery.

15. Explain the etiology and treatment of carbon monoxide poisoning.

16. Discuss the physics and pathology of the electrical burn and its relation to associated organ injury, including:

a. Current
b. Entrance and exit wounds
c. Deep tissue involvement
d. Neurological injury
e. Vascular problems
f. Rhabdomyolysis

17. Review the indications for and contributions of physical and occupational therapy.

18. Describe the anatomy of the hand in relation to the specialized requirements of management and rehabilitation of the burned hand.

19. Describe the indications, techniques for harvest, application, immobilization, and care of split- and full- thickness skin grafts.

20. Explain the principles of wound contracture, and report desirable and harmful effects of contracture on:

a. Initial management of the burn victim
b. Closure of the burn wound
c. Rehabilitation of the burn patient

21. Describe and explain the following terms:

a. Compartment syndromes
b. Burn eschar contraction
c. Fasciotomy and escharotomy incisions and techniques

22. Summarize the treatment of chemical burns to include pathology, sources, decontamination, and management.

23. Review and analyze the special circumstances, management, and rehabilitation of burns in the pediatric patient.

24. Describe the indications for, and basic techniques of, plastic and reconstructive intervention in the burn wound to alleviate:

a. Scar contracture
b. Underlying joint contracture
c. Hypertrophic scar

Reference

1. Chung KC, Wilkins EG, Rees RS, et al. Skin and subcutaneous tissue review in general surgery. In: O'Leary JP (ed). The Physiologic Basis of Surgery (2nd ed). Baltimore: Williams and Wilkins, 1996;561-580.
2. Goodwin CW, Finkelstein JL, Madden MR. Burns. In: Schwartz SI (ed)., Principles of Surgery (6th ed). New York: McGraw-Hill, Inc., 1994;225-278.
3. Jordan BS, Harrington DT. Management of the burn wound, burn management. Nursing Clin of N Amer 1997;32(2):251-273.
4. Kokoska ER, Wainwright DI, Parks DH. Pathophysiology of thermal injury. In: Miller TA (ed), Modern Surgical Care: Physiologic Foundations and Clinical Applications (2nd ed). St. Louis: Quality Medical Publishing, Inc., 1998;1313-1336.
5. Sheridan RL, Tompkins RG. Burns. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds), Surgery: Scientific Principles and Practice (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;422-438.

1.3 Shock: Differential Diagnosis and Resuscitation Management

Contents

1. Pathophysiology of shock
2. Type of shock
3. Molecular and cellular response to shock
4. Immunologic change (Innate and acquired)
5. Leucocyte endothelials interaction
6. Free radical formation

7. Endocrine response
8. Bacterial translocation
9. Innovation in shock therapy
10. Fluid resuscitation

Objectives

1. Define shock, categorize it based upon type, explain the etiology and pathophysiology of each type of shock:
   a. Cardiogenic
   b. Hypovolemic
   c. Distributive (septic, anaphylactic, neurogenic, and adrenal insufficiency mediated)
   d. Obstructive (cardiac tamponade, tension pneumothorax, pulmonary embolus)
2. Summarize the clinical presentation and hemodynamic parameters associated with each type of shock using clinical terms, such as heart rate, respiratory rate, and blood pressure and filling pressures.
3. Propose an algorithm for diagnosing and initiating treatment for each shock type.
   a. Cardiogenic
   b. Hypovolemic
   c. Distributive (septic, anaphylactic, neurogenic, and adrenal insufficiency mediated)
   d. Obstructive (cardiac tamponade, tension pneumothorax, pulmonary embolus)
4. Discuss the pathophysiology, including the mechanism of arrest, for each of the following situations:
   a. Acute myocardial infarction
   b. Acute dysrhythmia
   c. Congestive heart failure
   d. Hypovolemic shock (blood loss, dehydration)
   e. Burns
   f. Hemorrhagic shock (non-traumatic)
   g. Septic shock
   h. Anaphylactic shock (envenomation, drug related)
   i. Acute adrenal insufficiency

j. Penetrating or blunt trauma
   (1) Tension pneumothorax
   (2) Pericardial tamponade
   (3) Hemorrhagic shock
k. Hypothermia
l. Substance abuse
m. Electrical injury
n. Suffocation
o. Acute stroke

5. Explain the indications for and the pharmacokinetics of each of the following drugs:
   a. Lidocaine
   b. Digoxin
   c. Metoprolol
   d. Diltiazem
   e. Pronestyl
   f. Amiodarone
   g. Dopamine
   h. Dobutamine
   i. Adenosine (Adenocard®)
   j. Vasopressin
   k. Nitroglycerin
   l. Amrinone
   m. Milrinone
   n. Levophed
   o. Phenylephrine
   p. Epinephrine

6. Summarize the indication and appropriate technique for cardiac support, pressors, and Circulatory Assist Devices (IABP, LVAD, RVAD).

7. Outline the signs and symptoms of acute airway obstruction and define the appropriate intervention in adult and pediatric patients.

8. Outline the surgical housestaff role on the “code team.”

9. Explain the physiological impact of mechanically assisted ventilation on the cardiovascular/respiratory system.

10. Analyze methods for initiating and maintaining ventilator/ wean-

ing support.

11. Describe the indications and potential complications for the following surgical interventions:

a. Bag mask ventilation, endotracheal intubation (oral and nasal)
b. Cricothyrotomy
c. Thoracostomy tube
d. Central venous catheter
e. Peripheral vein cutdown
f. Arterial line
g. Pulmonary artery catheter
h. Diagnostic peritoneal lavage (DPL)
i. Resuscitative thoracotomy
j. Pericardiocentesis
k. Thoracentesis
l. Ultrasound
m. Wound exploration

12. Review the importance of serial physical examinations, hemodynamic monitoring, and serial laboratory evaluations, including urine output and lactic acidosis, in assessing patient response to specific resuscitation treatment.

13. Outline the clinical and laboratory indications for transfusion of the following blood products:

a. Packed red cells
b. Fresh frozen plasma
c. Platelets
d. Cryoprecipitate
e. Whole blood
f. Specific clotting factor concentrates (VIII, IX, XII)
g. Recombinant erythropoietin

14. Analyze the potential complications from use of the above products.

15. Older patients represent a special population, presenting key differences in emergency situations. Analyze and use examples to describe the significance of the following characteristics that are more frequent in the older patient:

a. Vague, imprecise symptoms
b. Atypical disease presentation
c. Co-morbidity
d. Polypharmacy (multiple organ specific physician input)
e. Possibility of cognitive impairment
f. Diagnostic tests with different normal values (age adjustments for normal values)
g. Likelihood of decreased functional reserve
h. Inadequate social support systems

16. Describe the role and indications (if any) for the following products in acute resuscitation:
a. Recombinant activated protein C
b. Hespan and similar products
c. Albumin

17. Assess the indications, guidelines, and potential complications of the following cardiovascular drugs:
a. Dopamine
b. Dobutamine
c. Phenylephrine
d. Vasopressin
e. Epinephrine
f. Norepinephrine
g. Amrinone
h. Nitroglycerine
i. Esmolol
j. Nipride
k. Diltiazem

18. Analyze and explain factors involved in blood pressure overestimation in the older patient (pseudohypertension, arteriosclerosis, arm size cuff discrepancies).

Reference

1. Bartlett RH. Critical care. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds), Surgery: Scientific Principles and Practice (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;215-

242.
2. Cameron JL (ed). Surgical critical care. Current Surgical Therapy (6th ed). St. Louis: Mosby, 1998;1099-1157.
3. Greenburg AG, Simms HH. Pathophysiology of shock. In: Miller TA (ed), Modern Surgical Care: Physiologic Foundations and Clinical Applications (2nd ed). St. Louis: Quality Medical Publishing, Inc., 1998;197-219.
4. Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH. Principles of Critical Care (2nd ed). New York: McGraw-Hill, 1998;1-1767.
5. Hoyt DB, Potenza BM, Cryer HG, et al. Trauma. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds), Surgery: Scientific Principles and Practice (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;267-422.
6. Jurusz DJ, Gilmore JY. Shock and hypoperfusion states. In: O'Leary JP (ed), The Physiologic Basis of Surgery (2nd ed). Baltimore: Williams and Wilkins, 1996;84-99.
7. Maier RV. Postoperative respiratory failure. In: Cameron JL (ed), Current Surgical Therapy (6th ed). St. Louis: Mosby, 1998;1103-1108.
8. Maier RV. Shock. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds), Surgery: Scientific Principles and Practice (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;182-214.
9. Bartlett RH. Critical care. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds), Surgery: Scientific Principles and Practice (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;215-242.
10. Cameron JL (ed). Surgical critical care. Current Surgical Therapy (6th ed). St. Louis: Mosby, 1998;1099-1157.
11. Greenburg AG, Simms HH. Pathophysiology of shock. In: Miller TA (ed), Modern Surgical Care: Physiologic Foundations and Clinical Applications (2nd ed). St. Louis: Quality Medical Publishing, Inc., 1998;197-219.
12. Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH. Principles of Critical Care (2nd ed). New York: McGraw-Hill, 1998;1-1767.
13. Hoyt DB, Potenza BM, Cryer HG, et al. Trauma. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds), Surgery: Scientific Principles and Practice (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-

Raven, 1997;267-422.
14. Jurusz DJ, Gilmore JY. Shock and hypoperfusion states. In: O'Leary JP (ed), The Physiologic Basis of Surgery (2nd ed). Baltimore: Williams and Wilkins, 1996;84-99.
15. Maier RV. Postoperative respiratory failure. In: Cameron JL (ed), Current Surgical Therapy (6th ed). St. Louis: Mosby, 1998;1103-1108.
16. Maier RV. Shock. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds), Surgery: Scientific Principles and Practice (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;182-214.

1.4 Acute Respiratory Failure

Contents

1. Definition
2. Cause and pathophysiology
3. Blood gas interpretation
4. Mechanical ventilator setting
5. Pathogenesis and physiology of ARDS

Objectives

1. To define acute respiratory failure condition by clinical assessment and arterial blood gas interpretation.

2. To describe and differentiate cause of respiratory failure (Hypoxemia and hypercarbia) with pathophysiological approach.

3. To interpret and differentiate cause of respiratory failure by the blood gas result with the use of the alveolar arterial (A-a)PO_2 gradient, response to a fraction of O_2 in inspired air of 100% and other tools such as nuclear scanning and echocardiography and echocardiography.

4. To be able to set the mechanical ventilator properly and choose the appropriate mode, PEEP, Inspiratory to expiratory ratio and FiO_2.

5. To detect and mange the patient with respiratory complication from mechanical ventilator.

6. To define cause and manage properly of perioperative life threatening respiratory problems.

7. To define definition, etiology, pathology, pathogenesis of acute respiratory distress syndrome and pulmonary edema.

Reference

1. Irwin and Rippe's Intensive care medicine, Fifth edition (2003). Lipincott Williams and Wilkins (Chaper 46 and 47)
2. หนังสือคู่มือการอบรมระยะสั้น ประจำปี 2549 สมาคมเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทย Best Practice in Critical Care.
   Section VI Peri-operative Life Threatening Conditions.
   Section XIV. Mechanical Ventilator; the Basics
   Section XV. Complicated problems in Mechanical Ventilation.

Acute Cardiopulmonary Resuscitation

Contents

1. Pathophysiology of cardiac and pulmonary arrest
2. Pharmacologic properties of common drug used in CPR
3. CPR guideline
4. Physiologic change after cardiopulmonary resuscitation
5. EKG interpretation during CPR

Objectives

1. To describe the cardiac and pulmonary arrest and the chain of survival (Part 3 in CPR 2005)

2. To describe and perform adult basic life support (Part 4 in CPR 2005)

3. To describe and perform Electrical therapies properly in cardiopulmonary arrest patient (Part 5 in CPR 2005)

   3.1 Automated external defibrillators

   3.2 Defibrillation by monophasic or biphasic machine

   3.3 Cardioversion

   3.4 Pacing

4. To understand and describe the proper adjuncts for airway control and ventilation (Part 7.1 in CPR 2005)

   4.1 Bag mask ventilation

   4.2 Airway adjuncts

   4.3 Advance airways and monitoring

5. To understand and perform advance cardiac life support properly (Part 7.2 in CPR 2005)

6. To describe the monitoring and medications before, during and after arrest (Part 7.4 in CPR 2005)

6.1 Assessment of hemodynamics

6.2 Assessment of respiratory gases

6.3 Medications for cardiovascular support : epinephrine, vasopressin, norepinephrine, dopamine, dobutamine, Inodilators (Inamrinone and Milrinone), calcium, digitalis, nitroglycerin, sodium nitroprusside, sodium bicarbonate, diuretic)

7. To describe and perform proper postresuscitation support (Part 7.5 in CPR 2005)

8. Interpretation of malignant arrhythmia during cardiopulmonary resuscitation and management properly. (Part 7.2 in CPR 2005)

8.1 Ventricular fibrillation/ Pulseless ventricular tachycardia

8.2 Asystole and pulseless electrical activity (PEA)

Reference

1. The 2005 AHA Guidelines for CPR and ECC Special supplement to Circulation. 2005 volume 112 (This special supplement to Circulation is freely available at http://www.circulationaha.org)
2. หนังสือคู่มือการอบรมระยะสั้น ประจำปี 2549 สมาคมเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทย Best Practice in Critical Care. Section V CPR: A practical Way to the Best Practice.

MODULE 2

Anatomy and Pathology

Categories

2.1 Skin and Adnexal Structures
2.2 Musculoskeletal system
2.3 Peripheral nervous system
2.4 Central nervous system
2.5 Urinary system
2.6 Reproductive system
2.7 Respiratory system
2.8 Cardiovascular system
2.9 Arterial Venous and Lymphatic system
2.10 Gastrointestinal
2.11 Hepatobiliary and pancreas
2.12 Endocrine
2.13 Hematopoietic system

Contents

1.1 Appreciate the location and relations of the component structures of the human body of general significance to the practice of Surgery.

1.2 Be able to recognise the appearance under light microscopy of the tissues and organs of the human body, for the purpose of distinguishing normal from pathological structure.

1.3 Appreciate how at the cellular and tissue level individual tissues and organs are designed to subserve their physiological functions.

1.4 Appreciate how the structure of viscera is designed to subserve their physiological functions.

1.5 Appreciate the function of the bones, muscles, joints, nerves and vessels of the human body.

1.6 Appreciate how the anatomy of structures in the human body relates to the pathology of those structures and their relations with respect to the production of clinical signs and symptoms.

1.7 Understand the embryological basis of developmental abnormalities of surgical importance, namely:

a. The abnormal shape and location of organs,
b. The ectopic location of functioning tissues,
c. The aberrant course of vessels or other structure that may give rise to clinical signs and symptoms or that may:
d. Constitute a hazard in the conduct of surgery,
e. Surgically reparable congenital abnormalities.

1.8 State, identify (in patients and in dissected specimens and in photographs, radiographs and other facsimiles thereof), and distinguish correct from incorrect descriptions of the surface anatomy, morphology, relations, cellular and intra-cellular structure of the following structure or systems and their components:

a. The eye
b. The inner ear
c. The middle ear
d. The external auditory meatus
e. The respiratory tract and lungs
f. The gastrointestinal tract including the mouth, salivary glands, liver, biliary system and pancreas
g. The reticulo-endothelial system
h. The urinary tract
i. The male and female reproductive tracts and their associated glands
j. The heart and pericardium
k. The pituitary, thyroid, parathyroid, and adrenal glands.
l. Explicitly excluded from this objective are the cartilages of the nose and pinna, and the structure of teeth.

1.9 For each of the structures and systems listed in Specific Objective 1.8, state, explain and recognise, and distinguish correct from incorrect descriptions of, how their morphological features are related to or subserve their functions, and how their morphological features are related to manifestations of disorders and diseases of those structures or systems.

1.10 State, identify (in patients and in dissected specimens and in photographs, radiographs and other facsimiles thereof), and distinguish correct from incorrect descriptions of the course, surface anatomy, relations and distribution of:

a. The primary, secondary, tertiary and quaternary branches of the aorta,
b. The primary branches of the cervical, brachial, lumbar and lumbosacral plexuses,
c. The intercostal nerves and vessels,
d. The inferior and superior venae cavae and their primary, secondary, tertiary and quaternary tributaries,
e. The thoracic duct
f. The ophthalmic artery,
g. The cranial nerves,
h. The sympathetic trunk (including its segmental distribution).

1.11 For each of the structures listed under Specific Objective A10, state and explain, recognise and distinguish correct from incorrect descriptions of, how their morphological features relate to the manifestations of diseases or disorders that may involve these structures, and how their features relate to the practice of surgery on and around these structures.

1.12 State, recognise and distinguish correct from incorrect descriptions of what can be demonstrated by electron microscopy and light microscopy of tissues and cells of the human body.

1.13 State, recognise in photomicrographs and facsimiles thereof, and distinguish correct from incorrect descriptions of, the electron microscopic appearance and morphology of the following components of an archetypical human cell: the membrane, the nucleus and nuclear envelope, and cytoplasmic organelles.

1.14 For each of the structures listed in Specific Objective 1.13, state and distinguish correct from incorrect descriptions of the functions of each of these structures.

1.15 State, identify in patients and in dissected specimens and in photographs or other facsimiles thereof, and distinguish correct from incorrect descriptions of, plus state, recognise in photomicrographs and facsimiles thereof, and distinguish correct from incorrect descriptions of, the characteristic and distinguishing features, as seen by electron microscopy or light microscopy, of the following tissues:

a. Bone,
b. Fibrous connective tissue,

c. Fibrocartilage, elastic and hyaline cartilage,
d. Synovium, peritoneum, pleura and pericardium,
e. Blood cells and haemopoietic tissues,
f. Cardiac, smooth and skeletal muscle,
g. Peripheral nerves and their ganglia,
h. Adipose tissue,
i. Skin,
j. Blood vessels and lymphatics,

1.16 For all cells and tissues listed under Specific Objective A15, state and distinguish correct from incorrect descriptions of how their microscopic structure relates to or subserves their function.

1.17 State, identify in patients and in dissected specimens and in photographs and other facsimiles thereof, and distinguish correct from incorrect descriptions of the components, location and clinical significance of arterial anastomoses of the orbit, shoulder, elbow, thigh, knee, hand, foot, chest wall and thoracic cavity, abdominal wall, thigh, pelvis, perineum and gastro-intestinal tract.

1.18 State, identify in patients and in dissected specimens and in photographs and other facsimiles thereof, and distinguish correct from incorrect descriptions of the components, location and clinical significance of portal-systemic anastomoses and venous anastomoses that circumvent the internal jugular vein, the superior vena cava and the inferior vena cava.

1.19 State, identify in specimens and in photographs, radiographs and other facsimiles thereof, and distinguish correct from incorrect descriptions of the bones of the skull, their named parts, their articulations, the foramina, canals and other spaces they contain, and the structures that pass through those foramina, canals and spaces.

1.20 State, identify in patients and in dissected specimens and in photographs, radiographs and other facsimiles thereof, and distinguish correct from incorrect descriptions of the location, attachment, relations, actions and functions of the skeletal muscles of the human body.

1.21 State, identify in patients and in dissected specimens and in photographs, radiographs and other facsimiles thereof, and distinguish correct from incorrect descriptions of

a. The bones of the human body and their named features, in-

cluding epiphyses,

b. The ossification of the hip, femur and elbow,

c. The shape and components of the joints of the human body,

d. The primary attachments, disposition and relations of the named ligaments of the axial and appendicular skeletons and jaw, (as named in the latest edition of the Nomina Anatomica),

e. The component parts of the ligaments of the knee, elbow and ankle,

f. The disposition and attachments of the deep fasciae of the arm, forearm, hand, thigh, leg, back and neck,

g. The location and attachments of the retinacula of the limbs,

h. The location and extent of the most common patterns of the synovial sheaths of the wrist, hand ankle and foot.

Explicitly excluded from this objective are:

a. The ossification of bones other than those specified,

b. The component parts of the ligaments of the shoulder, wrist, hand and foot,

c. The detailed structure of the intra-articular, capsular and related components of the interphalangeal, metacarpophalangeal, metatarsophalangeal, carpometacarpal, tarsometatarsal, intercarpal and intertarsal joints,

d. The structure and disposition of the pulleys of the fibrous flexor sheaths,

e. The fascial compartments of the foot.

1.22 For each of the structures listed under Specific Objective 1.21, state and explain, recognise and distinguish correct from incorrect descriptions of, how their structure subserves their functions and how it relates to the manifestations of diseases and disorders involving these structures.8

1.23 State and distinguish correct from incorrect descriptions of the three primary germinal layers of the embryonic disc and their ultimate derivatives.

1.24 State, explain, recognise in patients and in dissected specimens and in photographs, radiographs and in facsimiles thereof, and distinguish correct from incorrect descriptions of the following conditions and their embryological basis:

a. The ectopic location of glandular organs and tissues,
b. The malposition of viscera,
c. The duplication of viscera,
d. Anomalies of the aorta and its primary branches,
e. Aberrant arteries of the kidney and liver,
f. Atresia of the gastrointestinal tract,
g. Imperforate anus,
h. Tracheo-oesophageal fistula,
i. Fistulae between the alimentary, urinary and genital tracts,
j. Meckel's diverticulum,
k. Cysts of the mesonephric and paramesonephric ducts and their remnants,
l. Spina bifida and cystic defects of the spinal cord and dural sac,
m. Cleft lip and cleft palate,
n. Hypospadias,
o. Septal defects of the heart,
p. Transposition of the great vessels,
q. Exomphalos,
r. Normal and abnormal channels in the diaphragm,
s. Abnormal size or shape of the genitalia.

Explicitly excluded from these objectives are:

a. The histogenesis of the central nervous system and special sense organs - the ear, eye and nose,
b. The development of the limbs and their bones, joints, muscles nerves and vessels,
c. Intra-uterine growth of the embryo and foetus,
d. The structure of the placenta,
e. The formation of the blastocyst and implantation,
f. The development of the neurocranium and viscerocranium,
g. The embryonic and post-natal development of teeth.

1.25 Describe, identify in dissected specimens and in photographs, radiographs and facsimiles thereof, and distinguish correct from incorrect descriptions of:

a. The topographical features of the brainstem and spinal cord,

b. The lobes of the cerebral hemispheres,
c. The central sulcus, precentral and postcentral gyri, the parieto-occipital sulcus and calcarine sulcus,
d. The cortical areas responsible for motor control, sensation, vision, hearing and eye movements,
e. The light microscope appearance of typical neocortex,
f. The macrostructure and relations of the basal ganglia,
g. The topographical anatomy of the thalamus, metathalamus, hypothalamus and epithalamus,
h. The topographical anatomy of the limbic system,
i. The location and functions of the nuclei and central connections of the cranial nerves,
j. The course and distribution of the anterior, middle and posterior cerebral, basilar and vertebral arteries and their primary branches,
k. The structure, disposition and connections of the dural venous sinuses,
l. Explicitly excluded from this objective is the internal venous drainage of the central nervous system.

1.26 In terms of the nuclei, tracts and nerves involved, state and distinguish correct from incorrect descriptions of, and apply to the solution of clinical problems, the neural pathways and connections responsible for

a. Vision
b. Hearing
c. Balance
d. Taste
e. Salivation
f. Nociception
g. Touch
h. Vibration
i. Proprioception
j. The blink reflex
k. The gag reflex
l. Head-turning
m. Conjugate gaze
n. Optokinetic pursuit

Explicitly excluded from this objective are

a. The neural networks of the retina
b. The inner ear and the central connections of the vestibular and cochlear nerves
c. The olfactory tract

1.27 State, distinguish correct from incorrect descriptions of, and apply to the solution of clinical problems, the origin, disposition and connections of

a. The pyramidal tract
b. The medial, lateral and dorsal reticulospinal tracts
c. The lateral and medial vestibulospinal tracts
d. The tectospinal tract

1.28 State, distinguish correct from incorrect descriptions of, and apply to the solution of clinical problems, the connections, pathways and functions of the cortical, spinal and vestibular loops of the cerebellum.

1.29 State, distinguish correct from incorrect descriptions of, and identify in dissected specimens and in photographs and facsimiles of specimens, the microscopic and macroscopic structure, attachments, relations, blood supply and nerve supply of the meninges of the skull and spinal cord.

2.1. Extrapolate from normal structure and function, together with a knowledge of hereditary and environmental influences, how the body is affected by these with the production of any combination of consequences which are essentially:

a. Passive and degenerative and/or
b. Reactive and/or
c. Neoplastic;

2.2. Understand the molecular biological bases and the structural/functional manifestations of these processes in general and in particular in common disease processes; understand the principles of statistical analysis in biology

Objectives by Categories

2.1 Skin and Adnexal Structures

1. To know Normal anatomy, histopathology and physiology of skin
2. To know Physiology of sweat gland and other skin appendage

3. To know Skin crease pattern
4. To understand Blood supply of skin

2.2 Musculoskeletal system
1. To know Surface anatomy related to skin incision
2. To know Physiology of Bone formation and metabolism
3. To know Physiology of muscle

2.3 Peripheral nervous system
1. To classify Degree of nerve injuries
2. To know Nerve regeneration
3. To know Anatomy and physiology of peripheral nerve ending

2.4 Central nervous system
1. To understand Pathophysiology of intracranial pressure
2. To understand Motor and sensory control
3. To understand Autonomous nervous system
4. Can explain CSF Physiology and pathway
5. To understand Brain function related to vital organ

2.5 Urinary system
1. To explain Excretory function and physiology
2. To understand Endocrine function (renin- angiotensin)
3. Can explain the Normal urination system

2.6 Reproductive system
1. To understand Normal cycle of menstruation
2. To know Embryology of urogenital system
3. To know Anatomy of urethra

2.7 Respiratory system
1. To understand Respiratory mechanism
2. To know Anatomy of respiratory system
3. Can explain Ventilation and perfusion physiology

2.8 Cardiovascular system
1. To know Anatomy of heart chamber and valve
2. To know Cardiac function
3. Can interpret Basic EKG
4. To explain Physiologic AV shunt

2.9 Arterial Venous and Lymphatic system
1. To explain Arterial supply and venous drainage

2. To know Normal lymphatic drainage and composition

2.10 Gastrointestinal

1. Can classify Abdominal cavity fluid
2. To know Composition of GI secretion
3. To understand Physiology of GI absorption
4. To understand Physiology of GI digestion
5. To understand Physiology of excretion
6. To know GI tract hormone

2.11 Hepatobiliary and pancreas

1. To understand Liver function
2. To understand Pancreatic function
3. To explain Enterohepatic circulation (portal system, hepatic system)
4. To know biliary system (intra and extrahepatic)

2.12 Endocrine

1. To understand Stress hormone and its function
2. To know Carbohydrate and lipid metabolism and control
3. To understand Pituitary and adrenal axis

2.13 Hematopoietic system

1. To understand Physiology and anatomy of spleen
2. To understand Physiology of hematopoietic system

Reference

1. Skandalakis' Surgical Anatomy 2004
2. Schwartz 8th edition
3. Gray Anatomy
4. Robbins: Pathologic Basis of Disease 5th ed. (WB Saunders).

MODULE 3

Physiologic Change and Patient Assessment

Categories

1. Wound Healing
2. The body's response to surgery
3. Fluid electrolyte and acid-base homeostasis
4. Nutritional support
5. Hemostasis and transfusion therapy

3.1 Wound Healing

Objectives

1. Understanding tissue injury and response.
2. To describe wound healing phases
3. To describe abnormal wound healing
4. Differentiate hypertrophic scars and keloids

Contents

1. To describe and understanding tissue injury and response of body to these insult as well as differentiate among of primary, secondary and tertiary repair.

2. To describe of four phase of wound healing phases

a. To understand the role of immuno-inflammatory response (PMN, Macrophages and lymphocyte) and cytokine in inflammatory phase of wound healing.

b. To describe the processes of angiogenesis, fibroplasias, epithelization and extracellular matrix formation including collagen structure, elastic fiber, glycoaminoglycans and proteoglycans in proliferative phase as well as the important role of cytokines response in each stage.

c. To describe the important role and pathogenesis of wound contraction in maturational phase.

3. To describe abnormal wound healing and factors that inhibit wound healing and chronic nonhealing wound.

4. To differentiate between hypertrpphic scars and keloids.

Reference

1. Sabiston Textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Pracitce. 17th edition. Chapter 8 Wound Healing.

3.2 The Body's Response to Surgery

1. Demonstrate an understanding of the metabolic basis of substrate utilization and the disease states caused by specific alterations in intermediary metabolism.

2. Demonstrate the ability to apply this understanding of metabolism by integrating it with direct application to the management of patients.

Section 1: Energy

1. Describe the principles of energy conversion to mechanical work and the efficiency of energy conversion and thermal balance.

2. Define basic energy units such as the calorie and the kilocalorie.

3. Discuss the routes of heat loss and their relationship to energy balance.

4. Relate oxygen consumption and carbon dioxide production to thermogenesis, energy production, and measurement of energy balance by indirect calorimetry.

5. Explain the respiratory quotient, its usefulness in determining substrate utilization patterns, and its relationship to respiratory function.

6. Define basal and resting metabolic rates and their relationship to body weight, size, age, and sex.

7. Predict daily energy requirements using metabolic rate equations.

8. Discuss the effects of ambient temperature, injury, burn, infection, pain, fear, anxiety, and starvation on energy requirements.

9. Integrate the above knowledge with prediction equations to estimate metabolic demands of critically-ill patients (e.g., the Harris-Benedict Equation).

10. Discuss how different substrates (carbohydrates, fats, and proteins) contribute to specific disease processes.

Section 2: Temperature and Fuel Homeostasis

1. Describe how the brain controls body temperature and alters temperature set point in response to stress and other factors.
2. Describe the mediators that influence temperature set point and the febrile response; explain their relation to changes in oxygen consumption.
3. Explain the differences between endogenous, exogenous, and bacterial pyrogens. Summarize their relation to post-traumatic fever and other disease processes resulting in fever.

Section 3: Hormonal Control of Body Fuels

1. Identify the hormones responsible for storage and mobilization of energy. Describe their effects.
2. Explain the metabolic effects of glucagon and insulin on protein, fat, and carbohydrate metabolism.
3. Explain the effects of catecholamine release during stress and the results of these effects on metabolism of glucose, fat, and protein as well as heat production.
4. Summarize the causes of negative nitrogen balance following injury, and explain the role of glucocorticoids on protein metabolism.
5. Discuss the systemic effects of corticosteroids on the body's response to injury and infection.
6. Describe the function of growth hormone and thyroid hormone as anabolic or catabolic mediators.

Section 4: Intermediary Metabolism

1. Explain the processes involved in carbohydrate metabolism, including glycogen synthesis and degradation, glycolysis, and gluconeogenesis.
2. Summarize the following metabolic processes:
   a. Protein synthesis and degradation
   b. Role of alanine and glutamate in deamination
   c. Urea cycle
3. Explain the metabolism of lipids, including:
   a. Synthesis
   b. Catabolism
   c. Formation of ketone bodies

d. Role of the tricarboxylic acid cycle

4. Describe the role of macrophages and cytokines in response to stress and metabolism.

5. Summarize the metabolic responses to short-term starvation that maintain euglycemia.

6. Identify the changes in fuel oxidation and substrate utilization that occur during fasting.

7. Describe the alanine and Cori cycles, and relate them to alterations in renal, hepatic, and cardiopulmonary function during adaptation to long-term starvation.

8. Explain the routes of nitrogen loss during starvation, injury and infection. Describe the effects of glucose, fat, and protein on nitrogen metabolism in these situations.

9. Describe the changes in body composition that occur with:

a. Bed rest

b. Complicated and uncomplicated operations

c. Trauma

d. Sepsis

10. Explain how protein metabolism is affected by hormonal regulators. Summarize its relationship to oxygen consumption, temperature regulation, and energy balance.

11. Summarize the hormonal regulation of gluconeogenesis after trauma and during critical illness.

12. Describe the caloric contribution of endogenous substrates, and analyze the association between tissue loss and weight loss.

13. Compare the differences between the alterations in intermediary metabolism occurring with hypothermia and intense exercise with those in trauma, infection, and prolonged critical illness.

Section 5: Implications for the Elderly Patient

1. Describe the changes in calorie requirements, basal metabolic rate, and fat stores in elderly patients.

2. Discuss impaired glucose tolerance and renal excretion in the elderly patient.

3. Name specific vitamin and mineral deficiencies in older people and their causes and effects.

4. Describe the problem with decreased total body water and its impact in the elderly patient.

5. What is the prevalence and cause of protein-calorie malnutrition in the geriatric population; what is the impact on abdominal surgery?

6. How does the temperature set point differ in elderly patients, and how does the presentation of peritonitis differ?

Reference

1. Amaral JF, Caldwell MD. Metabolic response to starvation, stress, and sepsis. In: Miller TA (ed), Modern Surgical Care: Physiologic Foundations and Clinical Applications (2nd ed). St. Louis: Quality Medical Publishing, Inc., 1998;1-37.
2. Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR. Critical Care (3rd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven Co., 1997.
3. Rosenthal RA, Andersen DK. Physiologic considerations in the elderly surgical patient. In: Miller TA (ed), Modern Surgical Care: Physiologic Foundations and Clinical Applications (2nd ed). St. Louis: Quality Medical Publishing, Inc., 1998;1362-1384.
4. Souba WW, Austen WG, Jr., Nutrition and metabolism. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds), Surgery: Scientific Principles and Practice (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;42-66.

3.3 Fluid Electrolyte and Acid-Base Homeostasis

Fluid and Electrolyte Homeostasis

1. Demonstrate an understanding of normal fluid and electrolyte homeostasis.

2. Demonstrate the ability to maintain homeostasis by recognizing and correcting fluid and electrolyte derangements.

Acid- Base Homeostasis

1. Demonstrate an understanding of the biochemistry and physiology of acid-base homeostasis.

2. Demonstrate the ability to diagnose and effectively treat complex disorders of acid-base balance.

Fluid and Electrolyte Homeostasis

1. Describe body water volumes and distribution.

2. Indicate the normal electrolyte distribution of cell water and extracellular fluid to include the following:

a. Sodium
b. Potassium
c. Chloride
d. Bicarbonate
e. Calcium
f. Magnesium
g. Phosphate

3. Outline the normal electrolyte content of body fluids such as blood, extracellular fluid (ECF), urine, saliva, gastric juice, bile, and pancreatic fluid.

4. Identify water and electrolyte changes in response to various stress situations such as:

a. Diseases, including trauma and burns
b. Operative therapy
c. Non-operative therapy

5. Analyze water and electrolyte disorders affecting the hospitalized elderly by discussing the etiology and treatment of such conditions as:

a. Water overload
b. Plasma volume depletion
c. Changes in serum sodium levels
d. Changes in serum potassium levels

6. Describe the role of the following hormones in fluid and electrolyte homeostasis:

a. Vasopressin (ADH)
b. Renin
c. Angiotensin
d. Aldosterone
e. Steroids
f. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)

7. Apply the physiology of water and sodium imbalance to the following:

a. Salt and water depletion (depletion of extracellular fluid volume [ECFV])
b. Salt and water excess (expansion of ECFV)
c. Hyponatremia (hypo-osmolarity)
d. Hypernatremia (hyperosmolarity)

8. Explain the treatment for water and sodium imbalance, including the use of and complications from diuretics and fluid restrictions.

9. Summarize normal potassium physiology, the causes and consequences of depletion and excess, and the treatment for potassium imbalance.

10. Discuss the complexities of calcium, phosphorus, and magnesium excesses and deficiencies in such situations as:

a. Metastatic breast cancer
b. Hepatic failure
c. Hyperparathyroidism
d. Milk-alkali syndrome
e. Eclampsia

11. Illustrate treatments for high or low calcium, phosphorus, and magnesium in the instances listed directly above.

12. Discuss the changes that affect water and sodium regulation, related to patient age and renal maturity, to include:

a. Concentrating ability
b. ADH secretion
c. Ability to conserve sodium
d. Secretion of atrial natriuretic peptide

13. Outline the pathophysiology of fluid and electrolyte problems in cardiac, aortic, and peripheral revascularization, including reperfusion injury.

Acid- Base Homeostasis

1. Explain hydrogen ion biochemistry and physiology to include:
   a. The Henderson-Hasselbalch equation
      (1) Ventilatory component (pCO_2)
      (2) Renal component (HCO_3-)
   b. Hydrogen ion production and disposal
   c. Buffering systems
      (1) Acute (bicarbonate)
      (2) Chronic (bone, renal, and pulmonary)

2. Relate the biochemistry of membrane gas exchange using the example of gases exchanging over the alveolar/capillary interface.

3. Explain the physiology of hydrogen ion production and renal ex-

cretion of hydrogen ions.

4. Describe renal bicarbonate reabsorption and regeneration.

5. Summarize the contributions of the skeleton, kidneys, and lungs in maintaining a normal pH.

6. Classify metabolic acidosis, including "anion gap" and hyperchloremic acidosis.

7. Identify specific causes of metabolic acidosis.

8. Given values for pH, pCO_2, and HCO_3-, distinguish between compensated and uncompensated metabolic acidosis, respiratory acidosis, metabolic alkalosis, respiratory alkalosis, and mixed abnormalities; derive a differential diagnosis for each.

9. Explain age-associated changes that may occur in certain respiratory and renal regulatory processes that are known to maintain normal pH. How does aging affect:

a. Ability to hyperventilate in response to acute metabolic acidosis

b. The kidney's response to an acid load (Describe recovery of the blood pH.)

10. List disorders, common in elderly patients, that contribute to acid-base disturbances. Explain the mechanisms that can lead to acid-base disturbances associated with:

a. Heart failure
b. Anemia
c. Sepsis
d. Renal disease
e. Pulmonary disease
f. Diabetes mellitus

11. Identify specific acid-base disturbances in elderly patients caused by such frequently used drugs as:

a. Salicylates
b. Diuretics
c. Laxatives

12. Relate metabolic alkalosis to the following:

a. Chloride-responsive alkalosis
b. Chloride-resistant alkalosis

c. Paradoxic aciduria

13. Predict the importance of primary diseases and their complications to the evaluation of patient risk for:

a. Shock

b. Bowel obstruction

c. Sepsis

14. Analyze the acid-base problem and its cause in specific clinical situations, and determine an appropriate course of therapy for the following conditions:

a. "Medical" problems such as:

(1) Diabetic ketoacidosis (4) Renal insufficiency

(2) Lactic acidosis (5) Respiratory failure

(3) Renal tubular acidosis

b. "Surgical" problems such as:

(1) Pyloric stenosis

(2) Gastric outlet obstruction

(3) Fistulas

(4) Ureteroileal conduit

(5) Shock

15. Why are disturbances of acid-base balance common in elderly patients? Explain by discussing the implications of:

a. Impaired homeostatic mechanisms

b. High prevalence of drug use and disease

16. Summarize the adverse effects of acid-base disturbances on the following body systems:

a. Central nervous system / intracranial pressure

b. Renal physiology

c. Pulmonary physiology

Reference

1. Brandt MM, Bessey PQ. Electrolyte disorders. In: Cameron JL (ed), Current Surgical Therapy (6th ed). St. Louis: Mosby, 1998;1115-1121.
2. Fabri PJ. Fluid and electrolyte physiology and pathophysiology. In: Miller TA (ed), Modern Surgical Care: Physiologic Foundations and Clinical Applications (2nd ed). St. Louis: Quality Medical Publishing,

Inc., 1998;38-53.
3. Fenves AZ, Emmett M. Fluids and electrolytes. In: O'Leary JP (ed), The Physiologic Basis of Surgery (2nd ed). Baltimore: Williams and Wilkins, 1996;75-83.
4. Glynn L, Meyer A. Fluid and electrolyte therapy. In: Cameron JL (ed), Current Surg Therap (6th ed). St. Louis:Mosby, 1998;1057-1062.
5. Wait R, Kahng KU, Dresner LS. Fluids and electrolytes and acid-base balance. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds), Surgery: Scientific Principles and Practice (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

3.4 Nutritional Support

Objectives

1. Demonstrate a working knowledge of the methods of nutritional assessment and routes of nutritional support.

2. Demonstrate an understanding of the metabolic consequences of surgical disease and the need for nutritional support.

3. Demonstrate an understanding of the unique nutritional concerns for specific clinical conditions.

Contents

1. Discuss risk factors contributing to malnutrition in the hospitalized patient, including:

   a. Low nutritional reserve
   b. Extensive preoperative studies
   c. Lack of oral (PO) intake secondary to underlying disease
   d. High stress conditions

2. Summarize the characteristics of the indicators for nutritional assessment, including:

   a. Weight loss greater than 10% of body weight
   b. Serum albumin less than 3.4 gm/dl
   c. Impaired immunologic response: anergic response and total lymphocyte count (TLC) less than 1,500/cc
   d. Specific physical signs

3. Analyze methods of nutritional assessment using:

   a. Pertinent history

b. Anthropomorphic measurements
c. Laboratory measurements
d. Immunologic measurements

4. Analyze and be prepared to explain potential problems associated with primary nutritional problems affecting older people, including:
a. Protein-energy undernutrition
b. Vitamin deficiencies
c. Trace mineral deficiencies
d. Obesity

5. Explain methods of calculating energy requirements, including:
a. Simple estimate (resting: 20 kcal/kg-d; moderate stress: 30 kcal/kg-d; severe stress: 40 kcal/kg-d)
b. Harris-Benedict Equation
c. Nitrogen balance
d. Basal metabolic cart

6. Analyze the metabolic responses to starvation and stress/trauma.

7. Provide general guidelines for determining nutritional composition:
a. Non-protein calorie to protein ratio
b. Protein requirements
c. Carbohydrate/fat balance
d. Ventilation issues (effect on respiratory quotient)

8. Summarize factors that can lead to problems in elderly patients, resulting from effects of mild vitamin deficiencies, especially in those institutionalized elderly patients that are associated with:
a. Cognitive impairment
b. Poor wound healing
c. Anemia
d. Bruising
e. Increased risk of infections
f. Increased risk of developing certain cancers

9. Discuss the indications, contraindications, and benefits of enteral feedings: describe sites of delivery and potential complications and their treatment.

10. Discuss the indications, contraindications, and disadvantages of

parenteral feeding; describe the details of initiating total parenteral nutrition (TPN), monitoring delivery, and managing potential complications.

11. Summarize content and rationale for special formulations used in patients with:
    a. Congestive heart failure
    b. Liver failure
    c. Renal failure
    d. Respiratory failure
    e. Glucose intolerance
12. Explain recent advances in surgical nutrition, including:
    a. Role of glutamine
    b. Role of arginine
    c. Growth factors
    d. Omega-3 fatty acids
13. Analyze the potential implications of nutritional deficiencies in certain disease states, and define the role of nutritional components in preventing acquired and malignant disease.
14. The following examples are conditions that can result from protein-energy undernutrition. Discuss the significance of each to the elderly surgical patient:
    a. Cognitive dysfunction
    b. Decreased muscle strength
    c. Pressure sores
    d. Altered thyroid function

Reference

1. Bower RH. Nutrition support in the surgical patient. In: Cameron JL (ed), Current Surgical Therapy (6th ed). St. Louis: Mosby, 1998;1062-1067.
2. Buechter KJ, Byers PM. Nutrition and metabolism. In: O'Leary JP (ed), The Physiologic Basis of Surgery (2nd ed). Baltimore: Williams and Wilkins, 1996;100-117.
3. Goldstein R. Nutrition and aging. In: Adkins RB, Jr., Scott HW, Jr. (eds), Surgical Care for the Elderly (2nd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998;117-130.
4. Sax HC. Nutrition support in the critically ill. In: Cameron JL (ed), Current Surgical Therapy (6th ed). St. Louis: Mosby, 1998;1143-1045.
5. Souba WW, Austen WG, Jr., Nutrition and metabolism. In: Greenfield LJ, Mulholland M, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KD (eds), Surgery: Scientific Principles and Practice

3.5 Hemostasis and Transfusion Therapy

Objectives

1. Demonstrate knowledge of the physiology of hematopoiesis and the cellular constituents of blood.

2. Demonstrate an understanding of how common hematologic disorders affect the surgical patient.

3. Demonstrate an understanding of the normal and abnormal mechanisms of hemostasis, coagulation, and fibrinolysis.

4. Demonstrate a familiarity with hypercoagulable states and their implications for care of surgical patients.

5. Demonstrate an understanding of transfusion therapy, its indications, and potential complications.

Contents

Section One: Blood Physiology

1. Describe the fundamental components of hematopoiesis, including the development of lymphocytes and hematopoietic cells from multipotent cells.

2. Discuss the structure, function, production, and degradation of hemoglobin.

3. Discuss the structure, function, lifespan, metabolic activity, and degradation of red blood cells (RBC's).

4. Outline and compare the common congenital and acquired anemias, such as those associated with:

   a. Decreased RBC production

   b. Excessive RBC destruction, including hemoglobinopathies

5. Briefly discuss polycythemia and implications for surgical patients.

6. Describe hemoglobin S disease (sickle cell disease), and understand the implications of this and related disorders for surgical management.

7. Discuss the fundamental roles of the following in inflammation, immune response, and infection:

   a. Granulocytes (polymorphonuclear leukocytes [PMN's], basophils, eosinophils)

   b. Lymphocytes

   c. Monocytes

8. Discuss platelet production and physiology, and relate these to common problems such as autoimmune thrombocytopenia (ITP).

9. Discuss the effect of common drugs on hemostasis.

Section Two: Hemostasis, Coagulation, and Fibrinolysis

1. Discuss the phases of normal hemostasis, including:

a. Primary hemostasis (vasoconstriction and platelet aggregation/activation)

b. Secondary hemostasis (activation of the coagulation cascade and formation of a fibrin clot).

2. Categorize the fundamental cellular and molecular events involved in platelet activation.

3. Identify and describe the endogenous procoagulants and anticoagulants in blood.

4. Diagram the intrinsic, extrinsic, and common coagulation pathways and their sites of activation.

5. Describe and explain the delicate interaction of the following forces in the control of coagulation:

a. Blood flow
b. Endothelium
c. Thrombomodulin
d. Fibrinolysis

6. Discuss indications for and methods of conducting common tests of coagulation and hemostasis, such as:

a. Partial-thromboplastin time (APTT)
b. Prothrombin time (INR)
c. Thrombin time
d. Bleeding time
e. Platelet aggregation studies

7. Indicate the mode of action and site of action for the following common drugs affecting blood clotting:

a. Heparin
b. Coumadin
c. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's)

8. Identify congenital coagulopathies and summarize considerations made in the diagnosis and management in patients with these disorders undergoing elective surgery.

9. Identify and discuss pathophysiology and the management of common acquired disorders of coagulation (coagulopathies) associated with stress, trauma, surgery, and co-morbid disease, including:

a. Disseminated intravascular coagulation (DIC)
b. Dilutional thrombocytopenia
c. Mechanical circulation
d. Vitamin K deficiency
e. Uremia
f. Liver failure
g. Hypothermia

10. Differentiate between the features, diagnosis, and management of the known hypercoagulable states, including:

a. Protein C deficiency
b. Protein S deficiency
c. Antithrombin III deficiency
d. Antiplatelet antibody production
e. Factor V Leiden

11. Discuss various aspects of pharmacologic therapy to modify hemostasis, including:

a. Agents which affect platelet function
b. Heparin
c. Coumarin-type drugs
d. Hirudin
e. Epsilon aminocaproic acid and other antifibrinolytic agents

12. Describe methods to reverse or modify the activities of heparin and coumarin-type drugs.

13. Discuss management of the anticoagulated patient referred for elective surgery.

14. Discuss fibrinolytic therapy, indications and complications.

Section Three: Transfusion Therapy

1. Discuss the clinical and economic rationale for blood component transfusion therapy.

2. Briefly describe the method of preparing, handling, and use of additives for the following blood components:

a. RBC's
d. Cryoprecipitate

b. Platelets (PLT's)
c. Fresh frozen plasma (FFP)
e. Granulocytes
f. Factor concentrates

3. Point out the indications for blood component transfusion at your hospital consistent with.

1. Understand the elements of informed consent for blood transfusion.

2. Discuss factors that influence the decision to transfuse.

4. Explain the principles of blood typing and transfusion therapy, including indications and complications to include the following:

a. Major and minor blood group antigens and their laboratory evaluation

b. Blood components and indications for transfusion

c. Risks of transfusion, diagnosis, and therapy of transfusion complications

d. Indications for and methods of autotransfusion and autologous blood donation

e. Complications resulting from blood transfusion, including relative risk of viral infections

5. Explain the significance of the following:

a. Major and minor blood group antigens

b. Role of autoantibodies

c. Difference between blood screening, typing, and compatibility testing

6. Discuss cardinal features of the following immediate transfusion reactions, including their diagnosis and management:

a. Febrile

b. Allergic

c. Hemolytic

7. Assess the incidence and risk of transfusion-related infections such as:

a. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)

b. Cytomegalovirus (CMV)

c. Hepatitis

8. Define the methods, indications, and benefits of autologous blood donation.

9. Illustrate the application of erythropoietin, granulocyte-colony stimu-

lating factor, and similar agents to the surgical patient with co-morbid disease.

10. Explain the mechanics, application, and limitations of intraoperative autotransfusion.

11. Describe indications for DDAVP in patients with coagulation disorders.

Reference

1. Bell WR, Braverman PE. Abnormal operative and postoperative bleeding. In: Cameron JL (ed), Current Surgical Therapy (6th ed). St. Louis: Mosby, 1998;1086-1091.
2. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. (eds). Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice (4th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
3. Jackson MR, Clagett GP. Hemostasis and thrombosis in the surgical patient. In: Miller TA (ed), Modern Surgical Care: Physiologic Foundations and Clinical Applications (2nd ed). St. Louis: Quality Medical Publishing, Inc., 1998;173-196.
4. Scott-Conner CEH, Rock WA, Jr, Spence R, et al. Hemostasis, thrombosis, hematopoiesis, and blood transfusion. In: O'Leary JP, Capote LR (eds). The Physiologic Basis of Surgery (3rd ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.

MODULE 4

Surgical Immunology, Organ Transplantation and Oncology

Categories

4.1 Surgical immunology

4.2 Organ transplantation

4.3 Oncology

4.1 Surgical Immunology

Objectives

1. Understanding of general immunological principles and their application to surgical practice.

2. Understanding of the principles of care for patients with abnormal immune function who are undergoing general surgery procedures.

3. Understanding of the emerging field of molecular biology and the novel immune therapies having potential application to clinical surgery.

Contents

Section One: General Immunologic Principles

1. Describe the basic concepts of the human immune system, including:

   a. Cells involved in host defense

   b. Central roles of lymphocytes and macrophages

   c. Their derivation from pluripotent stem cells

2. Summarize the major activities of the macrophage, its products of secretion, and its role as the antigen-presenting cell (APC).

3. Describe the ontogeny, function, and role in cellular immunity and graft rejection of the T-lymphocyte; demonstrate understanding of the T-cell receptor and its interaction with the human leukocyte antigen (HLA) complex.

4. Summarize the events in T-cell activation, including the roles of CD4+ and CD8+ cells and the release of involved interleukins.

5. Explain the development, differentiation, and function of B-lymphocytes in the formation of antibodies; outline and describe the functional

anatomy of an immunoglobulin molecule.

6. Describe the immune functions of the spleen, liver, thymus, and bone marrow; summarize the impact of their manipulation on the immune system.

7. Describe immunological changes which occur in the elderly patient compared to a younger patient.

Section Two: Defenses Against Infection

1. Describe the resident flora, mechanical barriers, local hormones, and chemicals of the epithelium in the following tracts involved in the body's defenses against infection:
   a. Gastrointestinal
   b. Respiratory
   c. Genitourinary
2. Describe the body's response to infection when:
   a. There has been no prior antigenic contact
   b. There has been prior contact
      (1) Passive and active immunization
      (2) T-cell memory activation
3. Explain the therapeutic and prophylactic roles of intravenous immunoglobulin and viral vaccines.
4. Distinguish between several known congenital and acquired immunodeficiency states, including sepsis and severe burns.
5. Describe tests of cellular immune integrity, including skin and laboratory tests of lymphocyte function.

Section Three: Clinical Immunology

1. Describe the mechanism of action and potential side effects of current immunosuppressive agents; state the rationale for their use and timing in transplantation and in other medical applications:
   a. Prednisone
   b. Cyclosporine
   c. Azathioprine
   d. Tacrolimus (FK5O6)
   e. Mycophenolatemofetil (RS6144)
   f. Monoclonal antibody (Moab) use for induction
2. Differentiate between agents used to treat acute transplant rejec-

tion:

a. Steroids
b. Radiation therapy
c. Poly- and mono- clonal antibodies

3. Summarize the role and preparation of monoclonal antibodies in the treatment of neoplastic lesions. Describe their application to clinical pathology and diagnostic and therapeutic oncology. Describe side effects and their treatment.

4. Explain the preparation, quality control, and application of polyclonal antibodies. Describe side effects and their treatment.

5. Outline an approach to the management of infection in immunocompromised patients resulting from:

a. Iatrogenic immunosuppression secondary to drugs
b. Natural immune deficiency states
c. Impaired immunity secondary to cancer

6. Formulate a plan for management of immunosuppression in patients with severe surgical morbidity or complications.

Section Four: Trends in Immunology and Molecular Biology

1. Recognize new and investigational immunosuppressive drugs used for nontransplant medical conditions.

2. Summarize the current rationale and clinical status of novel oncologic treatments using biologic modifiers and immunomodulation; analyze their potential limitations and side effects.

3. Explain the manipulation of gene transplantation and describe several clinical applications currently being investigated.

4. Discuss the growing importance of molecular biology and the basic techniques of recombinant DNA technology to investigate problems in immunology, oncology, and pathology.

5. Explain the significance of transgenic animals, their creation, and potential application to experimental and clinical transplantation.

Reference

1. Ivan Roitt. Immunology 5th ed.London:Mosby, January 1998 G.Sir Nossal, Andrew P.Zbar et al. Immunology for Surgeons. 1st ed. London; Springer, March 2002

2. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunobiology. 6th ed. New York: Garland Science, June 2004 . Ivan Roitt. Immunology 5th ed.London:Mosby, January 1998
3. Darla K Granger, Michele A Domenick. Transplantation Immunology and Immunosuppression. In: R Daniel Beauchamp BME, Kennth L Mattox, ed. Sabiston textbook of surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2004:665-98.
4. Jonathan S Bromberg and John C Magee. Transplant Immunology. In: Michael W Mulholland KDL, Gerard M Doherty, Ronald V Maier, Gilbert R Upchurch, ed. Greenfield's Surgery scientific principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Willians and Wilkins 2006:531-62.

4.2 Organ Transplantation

Objectives

1. Understanding of the history of clinical transplantation and interpret the guidelines for preparing patients for organ transplantation.

2. Understanding of the fundamental immunologic principles governing organ transplantation and immunosuppression.

3. Understanding of the potential metabolic, physiologic, and malignant side effects of immunosuppressants.

Contents

Section One: Background/Preparation

1. Demonstrate a working knowledge of the history and evolution of clinical transplantation, including:

   a. Early vascular surgery
   b. Concept of tolerance
   c. First successful organ transplants
   d. Introduction of immunosuppressive agents

2. Describe the anatomic and biologic terms associated with organ transplantation, donor and recipient relationships, and grafting between species.

3. Explain the human leukocyte antigen (HLA) complex, including its genetic location and composition, pattern of inheritance, and the difference between Class I and II antigens of the major histocompatability com-

plex (MHC). Consider these aspects:

a. Serological determination HLA
b. Molecular methods of HLA
c. Crossmatching

4. Discuss the role of tissue typing in the identification and preparation of patients for organ transplantation to include:

a. Natural, pre-formed antibodies
b. Acquired antibodies
c. The role of panel reactive antibody (PRA)(sensitization)
d. The effect of tissue typing compatibility on graft survival

7. Define the criteria for organ and tissue donation; apply these criteria to critically ill patients.

8. Explain the clinical definition of brain death, including a discussion of the available laboratory and radiologic studies to support the clinical criteria.

Section Two: Clinical Transplantation

1. Discuss the current method for the allocation of organs for transplantation, including consideration of the need, availability, and philosophical biases surrounding organ donation. (Be prepared to utilize the algorithm for assigning organs based on the results of HLA typing, PRA, blood type, age, and time-waiting.)

2. Analyze and outline the indications for kidney, pancreas, heart, and lung transplant; relate the relative frequency of these operations as well as rates of patient and graft survival.

3. Describe the mechanism of action and side effects of the following immunosuppressive drugs:

a. Azathioprine
b. Prednisone
c. Anti-lymphocyte globulin
d. Cyclosporine
e. Anti-T3 monoclonal antibody
f. Tacrolimus (FK506)
g. Anti IL-2R Moab
h. Mycophenolate mofetil
i. Rapamycin

4. Analyze the short- and long- term risks of chronic immunosuppression:
   a. Opportunistic infections
   b. Cardiovascular problems
   c. Autoimmune diseases
   d. Lymphoproliferative disease
   e. Rejection
5. Evaluate the diagnostic maneuvers to detect hyperacute, acute, and chronic organ rejection.

Reference

1. Darla K Granger, Michele A Domenick. Transplantation Immunology and Immunosuppression. In: R Daniel Beauchamp BME, Kennth L Mattox, ed. Sabiston textbook of surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2004:665-98.
2. James F Markmann, Kenneth L Brayman. Transplantation of Abdominal Organs. In: R Daniel Beauchamp BME, Kennth L Mattox, ed. Sabiston textbook of surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2004:699-758.
3. Abhinav Humar and David Dunn. Transplantation. In: F Charles Brunicardi. DKA, Timothy R Billar., David L Dunn., John G Hunter., Raphael E Pollock., ed. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York: McGraw Hill 2005:295-333.
4. Jonathan S Bromberg and John C Magee. Transplant Immunology. In: Michael W Mulholland KDL, Gerard M Doherty, Ronald V Maier, Gilbert R Upchurch, ed. Greenfield's Surgery scientific principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Willians and Wilkins 2006:531-62.

4.3 Surgical Oncology

Objectives

1. Understanding of the biology, pathology, diagnosis, treatment, and prognosis of neoplastic diseases.
2. Demonstrate proficiency in diagnosis, preparation, operative treat-

ment, and total management of the cancer patient, including long-term follow-up care.

3. Understand surgical options of curative and palliative care for cancer patients.

4. Understand the network of community resources and their functions, available to patients at end of life.

Contents

1. Discuss frequency/death rates of the top five benign and malignant neoplasms in men, women, and children.

2. Describe trends of increasing, decreasing, and high incidence for certain solid neoplasms.

3. Explain the implications of the heterogeneous cellular makeup of most solid neoplasms with reference to clinical behavior and response to adjuvant treatment.

4. Discuss the mechanisms of cellular apoptosis and the potential feasibility for therapeutic applications.

5. Identify genetic factors associated with neoplastic disease in regard to known proto-oncogenes.

6. Define current theories of carcinogenesis.

7. Summarize the tenets of tumor biology, including the biochemical events of invasion and metastasis; describe the natural history of these lesions.

8. Identify and differentiate between the diagnostic features of benign versus malignant neoplasms (gross and microscopic).

9. Predict patterns of presentation of malignant neoplasms.

10. Describe the characteristics of the various staging systems and explain their use in evaluating malignant neoplasms.

11. Outline the appropriate usage of tumor markers, tumor excretory metabolites, and diagnostic cytologic techniques.

12. Describe the principles of surgical technique for operative procedures designed for cure of malignant diseases and their application to endoscopic operative techniques.

13. Summarize the nutritional requirements for cancer patients, and describe how they differ from those recommended for a healthy patient.

14. Describe indications for curative versus palliative treatment, and

formulate therapeutic plans for each approach.

15. Outline the status of the current predominant investigative work in cancer immunotherapy.

16. Explain the rationale for the use of heat shock proteins in conjunction with immunology.

17. Summarize current techniques of genetic screening for cancer.

18. Describe the biologic rationale, mechanisms, and current status of gene therapy for malignancy.

19. Describe the enzymatic determinants of prognosis for epithelial derived cancers and their biologic sources.

20. Apply clinical screening for common malignancies. Recognize typical presentations and clinical manifestations for different types of neoplasms.

21. Describe the stimuli for and the biologic events in angiogenesis and the potential therapeutic implications thereof.

22. Discuss the known facts relative to tumor suppressive genes and the implications of mutations.

23. Compare each applicable treatment modality to the prognosis for tumors within the scope of general surgery.

24. Apply post-treatment screening/surveillance for common malignancies.

25. Discuss the known facts relative to tumor recurrence after local resection of a primary lesion of the breast and colon with regard to survival.

26. Identify margins of resection and how this relates to local recurrence.

27. Explain the fundamental principles of radiation oncology and detail its application as a primary therapy for the treatment of selected benign and malignant lesions.

28. Summarize the indications and appropriate modalities for adjuvant therapy within the scope of general surgery, including chemotherapy, radiation therapy, immunotherapy, and gene therapy.

Reference

1. Peter S. Goedegebuure. Tumour Biology and Tumour Markers. In: R Daniel Beauchamp BME, Kennth L Mattox, ed. Sabiston textbook of

surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2004:759-80.

2. Funda Meric.Bernstam and Raphael E.Pollock. Oncology. In: F Charles Brunicardi. DKA, Timothy R Billar., David L Dunn., John G Hunter., Raphael E Pollock., ed. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York: McGraw Hill 2005:249-95.
3. Steven K.Libutti. Cancer. In: Michael W Mulholland KDL, Gerard M Doherty, Ronald V Maier, Gilbert R Upchurch, ed. Greenfield's Surgery scientific principles and practice. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Willians and Wilkins 2006:292-317.
4. Girgis A, Sanson-Fisher W. Breaking bad news: consensus guidelines for medical practitioners. J Clin Oncol 1997;13:2449-56.
5. Baile W, Lenzi R, Kudelka A, et al. Communicating bad news: outcome of a workshop for oncologists. J Cancer Educ 1997;12:166-73.
6. Web reference:

   http://www.cancer.gov/cancer_information

   http://www.cancer.org

   http://www.surgonc.org

MODULE 5

General Consideration

Categories

5.1 Principal of Perioperative Management

5.2 Suture and suture materials

5.3 Surgical Complications

5.4 Surgical infection and antibiotics

5.5 Surgical access: incisions, and the management of wounds

5.6 Operating theatres and equipment

5.7 Minimal access surgery

5.8 Statistical concepts: a tool for evidence-based practice and literature appraisals

5.1 Principal of Perioperative Management

Objectives

1. known principal of specific organ system assessment
2. known of classification of American society of Anesthesiologist
3. known of preoperative cardiac risk (Goldman's criteria)
4. known of Metabolic equivalents METs
5. known of Child-Pugh Scoring system
6. known of guideline in Red blood cell transfusion for acute blood loss
7. known of classification risk in surgical patient for thromboembolism prophylaxis
8. known of recommendation for perioperative anti-coagulantion in patients taking oral anticoagulants
9. known wounds classification
10. known of pre operative concern and recommendation for eight herbal medicine
11. known of potential causes of intraoperative instability and management
12. known principal of hemostasis and wound closure
13. known of basic principal of surgical device and energy source

14. known of basic principal of pain and pain control

Contents

1. ASA classification
2. Cardiac risk index (Goldman's criteria) and classification risk
3. Mean in each of metabolic equivalents
4. Child Pugh classification
5. Indication for red blood cell transfusion for acute blood loss
6. Definition of risk level of thromboembolism and preventive strategy
7. Wound classification
8. Potential causes of intraoperative instability and management
9. Principal of hemostatis and wound closure
10. Basic principal of pain and pain control

Reference

1. Sabiston Textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Pracitce. 17th edition. Chapter 10 Principal of preoperative and operative surgery.

5.2 Suture and Suturing Material

Objectives

1. To know the difference between absorbable and non-absorbable suture
2. To describe the principle of suture selection.
3. Type of wound closures.

Contents

1. To define the difference between absorbable and non-absorbable suture, monofilament and multifilament by The United States Pharmacopeia (USP) classification and standardization of suture material.
2. To describe the raw material, property and tensile strength of frequently used suture.
3. To describe the principle of suture selection by considering the anatomic site of suturing.
4. To describe the type of wound closures and gastrointestinal su-

turing.

Reference

1. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. Fifth edition; Volume 2, Chapter 24 and 25.

5.3 Surgical Complications

Objectives

Prompt and accurarte diagnosis, as well as effective treatment of surgical complications is one of the most important elements of surgical practice, general surgical complications are the pathologic processes that affect patients after a surgical procedure, may not be related to the disease for which the surgery was done, and they may or may not be direct results the surgery. Overview of general surgical complication includes discussion of etiology, pathology, diagnosis(clinical, laboratory, investigations, imaging), disease management (conservative, surgical), prevention, outcome, auditing, medico-legal implications and ethical problems. As Professor Owen Wangensteen, one of the greatest academic surgeons of the 20th century said " Your are a true surgeon from the moment you are able to deal with your complication" but it is certain that the best a approach to surgical complication is to prevent it from occuring.

Contents

These so called general surgical complications are divided into 3 categories:

Local Complications

Haematoma, wound
Haemorrhage, wound/anatamosis
Persistent drainage from wound

Surgical Site Infection

Wound dehiscence/ evisceration
Urinary tract infection
Systemic Complications
Arrhythmia
Embolus

Thrombosis, venous
Myocardial infarction
Atelectasis/ Pneumonia
Ileus
Malnutrition
Renal failure

Miscellaneous Complications

Drug reaction
Transfusion reaction
Mental status changes

References

Quatation by ศ.นพ. ธนพล ไหมแพง

5.4 Surgical Infection and Antibiotics

Objectives

1. Understand the pathogenesis and laboratory aspects of microbial infections, as related to the practice of surgery in general.

2. Understand the principles behind the scientific use of selected antimicrobial agents as relates to the prevention (prophylaxis) and treatment of surgically related microbial diseases.

Contents

1. Demonstrate an understanding of:

a. The body's normal microbial flora including situations which may influence its composition and number, and its potential role in disease.

b. The role and importance of the body's normal defence mechanisms (mucocutaneous surfaces, humoral and cellular) in the prevention, containment and resolution of microbial diseases.

c. Microbe(s) commonly associated with infections of relevance to surgery.

d. Microbial virulence as this relates to the pathogenesis of infections caused by bacteria, fungi, viruses and parasites important in the practice of surgery. The significant microbes are:

(a) Bacteria :

Staphylococcus aureus, S. epidermidis;
Streptococcus pyogenes, St. pneumoniae, 'St. milleri' (St. anginosus);
Enterococcus faecalis, Ent. faecium;
Escherichia coli and related coliforms;
Pseudomonas aeruginosa;
Compylobacter jejuni;
Helicobacter pylori,
Mycobacterium tuberculosis, M. avium intracellulare;
Bacteroides fragilis and non-fragilis species of this group,
Clostridium perfringens, Cl. difficile, Cl. tetani.
Peptostreptococci

(b) Fungi :
Candida albicans and related species;
Aspergillus fumigatus;
Pneumocystis carinii.

(c) Viruses
Human immunodeficiency virus (HIV);
Hepatitis B and C viruses;
The herpes group;
Papilloma viruses.

e. The principles behind blood culture, direct microscopy and antibiotic sensitivity testing techniques.

f. The principles and methods of sterilisation, and the practical use of disinfectants.

2. Demonstrate an understanding of:

a. The mode of action and mechanisms (including genetic basis) of resistance to antibacterial agents

b. The properties and uses in surgery of the following antibiotics or groups of antibacterial agents - beta-lactams; aminoglycosides; quinolones; metronidazole, clindamycin and other anti-anaerobe agents; vancomycin; fusidic acid; and rifampicin.

c. The rationale behind, and uses of antimicrobials in surgical prophylaxis.

d. Antifungal agents (amphotericin B and its various formula-

tions, fluconazole, flucytosine) and their use in the treatment and prophylaxis of candida infections

e. Prophylactic regimens directed towards the prevention of viral diseases (eg. AIDS, hepatitis) following accidental exposure to blood and/or blood products.

References

1. R Daniel Beauchamp BME, Kennth L Mattox, ed. Sabiston textbook of surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2004.
2. F Charles Brunicardi. DKA, Timothy R Billar., David L Dunn., John G Hunter., Raphael E Pollock., ed. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York: McGraw Hill 2005.

5.5 Surgical Access: Incisions, and the Management of Wounds

Objectives

1. Satisfactorily select the appropriate position of patients related to surgical procedures.
2. Satisfactorily select the appropriate skin incision.
3. Satisfactorily manage and close surgical wounds (skin, subcutaneous tissue, fascia, wound irrigation and debridement, simple wound drainage).
4. Select and use surgical instruments appropriately.

Contents

1. Describe the physiological process of normal wound healing, including the healing relationship to basic science in terms of anatomy, microbiology, physiology, immunology, molecular biology and biochemistry.
2. Explain the process of wound healing affected by the following factors:
   a. Nutrition
   b. Pathologic metabolic states (i.e. diabetes mellitus)
   c. Hematologic status
   d. Radiation
   e. Immune response
   f. Growth factors

g. Super oxide radical formation
h. Pharmacologic manipulation
i. Infection/sepsis
j. Chemotherapy
k. Trauma

3. Describe the phases of normal wound healing, including:
a. Inflammation
b. Proliferation
c. Remodeling
d. Epithelialization
e. Contracture/contraction

4. Discuss the pathophysiology of delayed wound healing due to infection, tissue damage, and host defenses.

5. Differentiate between the pathophysiology and consequences of thermal, chemical, and electrical burns.

6. Discuss the principles of aseptic technique in uncomplicated cases related to the following procedures:
a. Incision making
b. Debridement
c. Wound closures
d. Dressings, splints, and casts

7. Describe the common chemical agents which are classically discussed in relation to burns and their antidotes.

8. Explain the principles of wound care as they relate to:
a. Debridement
b. Traumatic wounds
c. Burn wounds
d. Chronic wounds
e. High-pressure injection injury
f. Medication infiltration

9. Summarize the principles of wound protection and subsequent healing using:
a. Dressings
(1) Occlusive
(2) Non-occlusive
(3) Alginates
(4) Casting

b. Other wound dressing materials

(1) Collodium
(2) Petroleum gauze
(3) Xeroform
(4) Scarlet Red
(5) Dakin's solution
(6) Acetic acid solution
(7) Silvadene, sulfamylon
(8) Iodine, Bacitracin

c. The concept of "moist wound healing"

d. Adjunctive therapies: hyperbaric oxygen, electrical stimulation, vacuum assisted wound management, pulse irrigation

10. Discuss potential problems in complicated wound healing, including such challenges as snake, animal, insect, and human bites; electric burns; deep space infections of the hand; penetrating wounds; and radiation.

11. Define and describe the causes of postoperative wound complications such as:

a. Dehiscence
b. Evisceration
c. Fasciitis and abscess formation

12. Discuss the concept of the reconstructive ladder.

13. Describe the microbiology of gangrene and necrotizing fasciitis.

14. Explain the principles associated with the selection of appropriate incisions applying surgical anatomy to include:

a. Blood supply
b. Lines of tension
c. Access
d. Strength
e. Cosmesis/aesthetics

15. Describe the rationale for selection of appropriate wound closure and reconstruction as it relates to wound healing in:

a. Primary and delayed primary closure
b. Secondary healing
c. Skin graft, split and full thickness
d. Local flaps
e. Regional flaps
f. Microvascular flaps
g. Composite grafts

16. Assess the properties and uses of different types of suture mate-

rial, including those that are absorbable and non-absorbable.

17. Analyze the therapeutic options for treatment of abnormal or delayed wound healing because of:

a. Host resistance
b. Infection
c. Diabetes mellitus
d. Radiation
e. Ischemia

18. Discuss treatment choices for the following wound healing problems:

a. Dehiscence
b. Infection
c. Hernia

19. Identify the resources needed to assist with wound healing outside the hospital and outline methods for resource acquisition to include home health care and equipment rental.

20. Describe the use of pressure relief devices and beds to prevent pressure ulcerations.

21. Differentiate between fetal wound healing and adult wound healing.

22. Discuss the possible applications of fetal wound healing.

References

1. R Daniel Beauchamp BME, Kennth L Mattox, ed. Sabiston textbook of surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2004.
2. F Charles Brunicardi. DKA, Timothy R Billar., David L Dunn., John G Hunter., Raphael E Pollock., ed. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York: McGraw Hill 2005.

5.6 Operating Theatre and Equipment

Objectives

1. To understand and set-up surgical equipments for operating theatre.

2. To understand ventilation, operating room management and re-

lated issues.

3. To use simple instruments appropriately.

Contents

1. Equipments for surgery (i.e. lighting, retractors, tissue and vessel sealing instruments)
2. Basic operating room management
3. Infection control in operating room

References

1. R Daniel Beauchamp BME, Kennth L Mattox, ed. Sabiston textbook of surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2004.
2. F Charles Brunicardi. DKA, Timothy R Billar., David L Dunn., John G Hunter., Raphael E Pollock., ed. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York: McGraw Hill 2005.

5.7 Minimal Access Surgery

Objectives

1. To understand and set-up equipment stack for minimally invasive surgery.
2. To use simple laparoscopic instruments appropriately. (i.e. video camera, ports, gas, tissue and vessel sealing instruments).
3. To understand basic laparoscopic instrument control (i.e. dexterity, loss of tactile sensation, paradoxical movement).
4. To recognize standard laparoscopic procedures.

Contents

Section One: Overview

1. Differentiate between conventional open and scope-assisted surgery, including:
   a. Anesthetic considerations
   b. Effects of pneumoperitoneum
   c. Cardiovascular stability
   d. Need for team participation
   e. Differences in patient outcome
2. Discuss the physical limitations imposed on the user participat-

ing in minimal access surgery, including:

a. Surgeon fatigue and diminished proficiency over time
b. Two-dimensional perspective
c. Visual limitations of scope and monitoring equipment
d. Crucial importance of patient position and cannula position for optimum exposure

3. Understand strategies to offset the difficulties suggested in #2 above, including:

a. Proper alignment of eye-camera-instrument axes
b. Efficient biomechanics
c. Effective use of assistants
d. Appropriate use of other advanced technologies such as endoscopic ultrasound

4. Analyze the factors affecting the decision to select a minimal access approach (as opposed to an open surgical approach) for a particular clinical problem.

5. Explain the concept of the learning curve, and discuss the need for quality control in the education and evaluation of surgical housestaff in developing proficiency in minimal access surgery.

6. Explain the mechanics and principles for safe and effective use of the following equipment/procedures:

a. Cautery (monopolar and bipolar)
b. Ultrasonic shears
c. Laser
d. Telescopic direction (straight and angled laparoscope)
e. Insulation technique and hazards
f. Maintaining visualization of operative field
g. Dissecting and knot tying

7. Discuss appropriate anesthetic management for minimal access (MA) techniques for surgery involving the abdomen, thorax, and joints and soft tissue spaces.

8. Summarize areas of current investigation in MIS, including:

a. Virtual reality
b. Use of robots/robotics
c. Three-dimensional imaging systems

d. Dissection techniques for soft tissues

9. Summarize protocols for appropriate cleaning, sterilization, maintenance, and handling of MA equipment.

10. Discuss the potential economic impact of increased utilization of operating room time, advanced equipment, and disposable instruments on health care costs.

Section Two: Basic Laparoscopic Skills

1. Discuss techniques for gaining access to the abdomen, including:
   a. Veress needle
   b. Open (Hassan cannula)
   c. Direct visualization trocars

2. Describe the sequence of steps involved in establishing a pneumoperitoneum, including:
   a. Selection of first puncture site
   b. Initial entry via Veress needle or Hassan cannula
   c. Tests to confirm entry into peritoneum
   d. Initial insufflation
   e. Initial exploration of abdomen
   f. Placement of additional trocars

3. Discuss indications for and limitations of diagnostic laparoscopy, as well as pros and cons of this diagnostic technique compared with other diagnostic modalities such as CT scan or ultrasound.

4. Discuss recognition and management of complications, including major vascular injury, massive Carbon dioxide embolus, or visceral injury.

5. List contraindications for laparoscopic surgery, and be able to explain why these conditions are considered relative or absolute contraindications.

References

1. R Daniel Beauchamp BME, Kennth L Mattox, ed. Sabiston textbook of surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2004.
2. F Charles Brunicardi. DKA, Timothy R Billar., David L Dunn., John G Hunter., Raphael E Pollock., ed. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York: McGraw Hill 2005.

5.8 Statistical Concepts: a Tool for Evidence-Based Practice and Literature Appraisals

Objectives

1. To understand basic statistical concepts
2. To understand evidence-based surgical practice
3. To understand literature searching and appraisals

Contents

1. Basic statistical concepts
2. Evidence-based medicine in surgical practice
3. Literature searching, database and appraisals

References

1. R Daniel Beauchamp BME, Kennth L Mattox, ed. Sabiston textbook of surgery. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2004.
2. F Charles Brunicardi. DKA, Timothy R Billar., David L Dunn., John G Hunter., Raphael E Pollock., ed. Schwartz's principles of surgery. 8th ed. New York: McGraw Hill 2005.

Index

A

ABO compatible 644
Absorption 718
Acetylation 502
Acticoat 403, 406
Activated partial thromboplastin time (aPTT) 450
Acute intravascular hemolysis 482
Acute rejection 664
Adaptive immune system 546
Adenine 493
Adenomatous polyposis coli 578
Adulterants 427
Aerterial cheterizaiton 748
Allograft catheterization 661, 682
Alpha-fetoprotein 604
Amaurosis fugax 452
Ambiguity 495
American joint committee on cancer 597
American society of anesthesiologists 746
Ammonia 718
Amsterdam criteria 580
Anal cushion 724
Anal sphincter 725
Anaphylactic reactions 483
Angiogenesis 679
Ankle-brachial pressure index 697, 698
Annealing 511
Anorectal angle 724
Anorectal ring 720
Anthracycline therapy 566
Antibody 496
Antidote 403
Antigen presenting cell 547, 560
Anti-sense 495, 536
Antithrombin deficiency 455
Anus 722
Apoptosis 524, 537, 707, 710
Aquacel 403, 406
Arachidonic acid 448
Arterial thrombosis 452
Aspirin 463
Ataxia telangiectasia 616
Atherosclerotic plaque 453
Autograft 661
Autolytic debridement 689
Autonomic nervous system 719
Azathioprine 649, 669

B

Bacille calmet-guerin 558
Bacterial contamination 483
Ballistic 440
Banked whole blood 470
Barium enema 594
Biologic dressing 416
Biological debridement 689
Biomarker 504
Blast injury 424, 425, 426, 430
Blast wave 429
Blast wind 429

Bleeding time 440
Blisters 402, 403
Blunt abdomen 434
Brachytherapy 613
Brain death 624
BRCA 490
BRCA1 576
BRCA2 576
Bronchoscope 408
Burn wound 394

C

CA 15-3 604
CA 19-9 604
CA 27-29 604
Calcineurin inhibitor 646, 647
Calcium algenates 690
Caloric stimulation 628
Cancer diagnosis 595
Cancer genetics 573
Cancer risk 590
Cancer screening 593
Cancer staging 597
Cancer vaccines 559
Capnography 752
Carbon monoxide 407
Carboxyhemoglobin 408
Carcinoemobryonic antigen 604
Carcinogens 583
Cardiac arrhythmias 411
Cell culture 517
Cell cycle 616
Cell transfection n517
Cellulitis 404
Central venous pressure 749
Cerebral concussion 434
Chemical burn 409
Chemical carcinogens 583, 585
Chemokine 548
Chemotaxis 678
Child-Turcote-Pugh score 652
Chronic allograft dysfunction 667
Chronic allograft nephropathy 667
Chronic rejection 667
Chronic ulcer 692
Chronic venous ulcer 693
Cilostazol 464
Cloning 535
Clotting time 450
Codon 500, 533, 534
Collagen 680
Collagenase 679
Colon 717
Colonic motility 719
Comatose 628
Complementary DNA 533
Complementary RNA 522
Continence 733
Continuous positive airway pressure (CPAP) 436
Contracture 686
Corticosteroids 713
Coumadin 460, 461
Cowden disease 581, 582
Cross match 643
Crush injury 435
Cryoprecipitate 497
Cryotherapy 713
Cultivation of epidermis 682
Cyclooxygenase 448
Cyclophosphamide 566
Cyclosporine 548, 647, 670
Cytochrome P-450 647
Cytokines 677, 707
Cytoplasm 499
Cytosine 493
Cytotoxic T lymphocytes 550

D

Debridement 687
Deep vein thrombosis 453
Defecation 730

Deflagration 428, 435
Delayed hemolytic reaction 486
Denaturation 506, 510
Dendritic cell 547, 553, 560
Deoxyribonucleic acid 492, 529, 531
Dermis 393
Desflurane 740
Desmopressin acetate 637
Diabetes insipidus 636
DNA chip 516
DNA cloning 541
DNA hybridization 505
DNA probe 507
DNA replication 494
DNA sequence 495
DNA sequencing 542
Doll's head phenomenon 628
Domino liver transplantation 651
Double strand RNA 522
Doxorubicin 566
Drosophila 523
Dyschezia 732

E

Effective resuscitation 469
Elastin 710
Electrical burn 409, 410
Electroencephalography 626
Electrogencephalogram 625
Electromagnetic radiation 612
Electron 614
Electrophoresis 504, 508, 538
Electroporation 505, 518
Elongation factors 500
Enzymatic debridement 688
Epidermis 393
Eschar 404
Etomidate 743
Exon 535
Exons 496
Explosive incident 439
Expulsion 722, 731
External anal sphincter 727
Extracellular matrix 676
Extrinsic pathway 448

F

Familial adenomatous polyposis 578
Fecal occult blood 594
Fentanyl 744
Fibrin degradation product 449
Fibrinolysis 447, 448, 451
Fibrinonectin 710
Fibroblast 709
Fibroplasia 680
Flail chest 388
Flaps 683
Foams 690
Fractionation 613, 616
Frameshift mutation 495
Free flap 683
Fresh frozen plasma 476
Fresh whole blood 471
Fume poisoning 435

G

Gaiter area 694
Gene expression 496
Gene knockout 518, 520
Gene therapy 563
Gene 533
General anesthesia 738
Genes 574, 575
Genetic fingerprint 510
Genomics 503
Glomerular filtration rate 641
Glycosaminoglycans 710
Graft 660, 661
Gravitational reflux 693
Growth factors 394, 707
Guanine 493

H

Halothane 740
Helix 503
Hematochezia 434
Hemodialysis 641
Hemoptysis 436, 446, 676
Heparin 456
Hepatocyte transplantation 652
HER-2 563
HER2/cerbB2 553
Hereditary breast-ovarian cancer syndrome 576
Hereditary cancers 573
Hereditary nonpolyposis colorectal cancer 579
High-order explosive 425, 429
Hilton's line 727
HLA human leukocyte antigen 660
HLA mismatch 644
HLA antigens 643
Homeodomain motif 503
Hospital emergency incident command system: HEICS 440
Human genome project 490, 503, 505
Human leukocyte antigen 474
Hyaluronic acid 710
Hybridization 507
Hydrocolloids 690
Hydrofibers 692
Hydrogels 692
Hydrogen cyanide 407
Hyperacute rejection 663
Hyperbaric oxygen 438
Hypercoagulable state 454, 455
Hypergranulation 684
Hypertrophic scar 684, 706, 708, 712

I

Image guide radiation therapy 622
Immune evasion 554
Immunotherapy 556
Immunoblot 514
Immunoprecipitation 514, 515
Immunosuppression 668
Immunotherapy 557, 565
Implantation 613
Imuran 649
In situ hybridisation 542
Induction agents 742
Inflammatory mediators 707
Inhalation agents 739, 740
Inhalation injury 407
Innate immune system 546
INR-internation normalized ratio 451
Integra 416, 417
Interferons 714
Internal anal sphincter 727
Intrinsic pathway 448
Intron 496, 535
Invasive blood pressure monitoring 747
Isoflurane 740
Isograft 661

J

Jackson's classification 399

K

Keloid 685, 706, 708, 712
Ketamine 743
Kidney transplantation 641

L

Lactulose 718
Laser 713
Leukocyte-reduced red blood cell concentrates 471
Levator ani 726, 728
LHA (human leucoocyte antigen) 662
Liver transplantation 649
Low-order explosive 425, 426, 435
Lymphatic mapping 608

Lymphoid infiltrates 550
Lymphoplasmacytic infiltration 552
Lynch syndrome 579

M

Macrophages 679
Maggot therapy 689
Major histocompatibility complex 660
Makesif 427
Mammogram 590
Mass casualty 439
Massive hemothorax 389
Maturation 678, 681
Mechanical debridement 688
Medullary thyroid carcinoma 581
Melanoma 600
Mepiform 416
Methylation 502
MHC (major histocompatibility complex) 662
Microarray 515, 516, 504, 543
Microsatellite instability 580
Midazolam 743
Missense mutation 495
Mitosis 494
MMAC1 581
Model of end stage liver disease (MELD) Score 652
Monitored anesthesia care 739
Morphine 744
Mould therapy 613
MUC1 563, 564
Mucopolysaccharide 457
Multidisciplinary approach 604
Multiple endocrine nepolasia 581
Muscle relaxants 744
Mutation 535, 573
Mycophenolate mofetil 649

N

Neodermis 418
Neuropathic ulcer 700
Neurosensory 393
Nitrocellulose 508
Nitrous oxide 740
Non-invasive blood pressure monitoring 745
Nonsense mutation 495
Northern blot hybridization 510
Northern blot 541
Nucleotides 492

O

Oculocephalic reflex 628
Oliguria 402
Oncogenes 573, 589
Oncogenic viruses 587
Open pneumothorax 388
Opioids 743
Organ donor 635
Overtriage 384

P

Packed red cell 471
Paclitaxel 566
Pancreas transplantation 655
Panel reactive antibodies 643
Parathyroid adenoma 581
Parkland formula 401
Pedicle flap 683
Pentose 493
Peristalsis 719
Peritoneal dialysis 641
Pethidine 744
Pheochromocytoma 581
Phenotype 520
Phosphodiesterase 493
Phospholipid 448
Phosphoric acid 493
Phosphorylation 502
Photon 614
Physical carcinogens 584

Pinprick test 397
Plasma 476
Plasmid 504
Plasminogen activator inhibitor 710
Plasminogen activator inhibitor-1 466
Plasminogen 449
Plastelet concentrates 472
Platelet adhesion 447
Platelet aggregation 447
Platelet refractoriness 473
Platelet 472
Point mutation 495
Polymerase chain reaction (PCR) 490, 510, 541
Polymorphism 536
Polypeptide 497
Pooled-leukocyte poor platelet concentrate 473
Positive-pressure ventilation 436
Postate-specific antigen 604
Poststorage filter 472
Post-transfusion purpura 486
Pressure garment 416, 713
Prestorage filter 471
Primary intention 682
Primer 511
Promoter 499
Propofol 743
Propyl hydroxylase 710
Prostacyclin 448
Protein C deficiency 454
Protein C 456
Protein S 456
Proteomics 504, 543
Prothrombin time (PT) 450
PTEN 580, 581
Puborectalis 720, 725, 728
Pulmonary edema 407
Pulse oximetry 750
Purine 493
Purpura fulminans 456
Pyrimidine 493

R

Radiation 586, 712
Radiobiology 613
Rahabilitation 387
Rapamycin 672
Reading frame 500
Reassortment 616
Receptor 496
Recombinant DNA 490, 504, 518
Rectal compliance 721
Rectoanal inhibitory reflex 722
Rectum 720
Red cell 471
Reflexes 625
Regional anesthesia 739
Regional lymph node basin 607
Regulatory cytokines 550
Rejection 663
Remodeling 678, 681
Renaturation 506
Repopulation 616
Repressors 503
Restriction endonucleases 535
Restriction fragment length polymorphism (RFLP) 510, 537, 542
Resuscitation 387
RET gene 581
Retroperitoneal hematoma 433
Retroviruses 589
Ribonucleic acid 493, 529, 531
Ribose 493
Ribosomes 502
RNA interference 522
RNA splicing 499
Rule of nines 399

S

Sacral promontory 720
Scar contracture 395, 396

Scar 415
Secondary degree burn 394
Secondary intention 682
Segmental arterial pressure 697, 699
Sense 495, 536
Sentinel lymph node 608
Septic shock 483
Severe combined immunodefficiency syndrome 616
Sevoflurane 740
Sharp debridement 687
Short chain fatty acid 718
Shrapnel 427
Sigma factors 499
Sigmoidoscopy 594
Silver sulfadiazine 403
Single donor platelet concentrate (SDP) 473
Single nucleotide polymorphisms 503
Skin graft 397, 682
Skin substitutes 416
Small interfering RNA (siRNA) 523
Smoke inhalation 401
SNPs 503
Sodium dodecyle sulfate-polyacrylamide (SDS-PAGE) 515
Southern blot hybridization 508, 541
Split liver transplantation 651
Sporadic 530
Statin 453
Steroid 646, 670
Streptokinase 465, 466

T

T cell receptor (TCR) 550
Tacrolimus 648, 672
Tanscription 498
TATA boxes 502
Teletherapy 613
Telomerase 562
Tension pneumothorax 388, 430
Tertiary intention 682
TGF-β 715
Thermoregulation 393
Thiopental 743
Third degree burn 396
Thoracostomy 436, 465
Thrombin inhibitors 462
Thrombosis 451, 452
Thrombotic thrombocytopenic purpura 476
Thromboxane A2 448
Thrombus 447
Thymine 493
Tissue typing 643
TNM staging 598
Total intravenous anesthesia 742
Transcription factors 503
Transcription 496, 499, 630
Transfectio 518
Transformation 505
Transforming growth factor-TGF-β 710
Transfusion reactions 479
Transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD) 487
Transfusion-associated lung injury 484
Transfusion-transmissible infections 469
Transgenic mice 518, 519, 520
Translation 499, 500, 530, 534
Transtuzumab 565
Triage 384
Tubigrip 416
Tumor marker 599
Tumor suppressor genes 573
Tumor-associated antigens 549
Tumor-infiltrating lymphocytes 553
Tumour associated antigen 559, 562
Tumour immunotherapy 561
Tumour vaccine 557, 563, 564

U

Ubiquitination 502

Unfractionated heparin (UFH) 457
Union Internationale Contre Cancer 597
Urgotul 403, 406

V

Vascular endothelial growth factor 710
Vasopressin 637
Vector 504, 539
Viral carcinogens 587
Virchow's traid 451
Viroid 493

W

Warfarin 460
Western blot 541
White butterfly sign 432

X

Xenograft 661, 682
Xenotransplantation 651
Xeroderma pigmentosum 616