

แนวเวชปฏิบัติ
การดูแลรักษาภาวะน้ำดีคั่งในทารก

Pthaigastro.org

คำนำ

ภาวะน้ำตาลคั่งในทารก แม้ว่าจะพบได้ไม่บ่อยมาก แต่ยังเป็นปัญหาสำคัญในทางเวชปฏิบัติ เนื่องจากการวินิจฉัยสาเหตุที่ล่าช้า อาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อน จนอาจเสียชีวิตได้ในที่สุด ในขณะเดียวกัน การส่งตรวจค้นเพื่อวินิจฉัยที่มากเกินความจำเป็นก็อาจไม่เป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย ดังนั้น เพื่อให้ทารกที่มีน้ำตาลคั่งได้รับการวินิจฉัยและดูแลรักษาอย่างเหมาะสม ทางชมรมโรคทางเดินอาหารและตับในเด็กแห่งประเทศไทย โดยการสนับสนุนจากราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย จึงได้จัดทำแนวเวชปฏิบัติการดูแลรักษาภาวะน้ำตาลคั่งในทารกขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้แพทย์ทั่วไปและกุมารแพทย์ทั่วไปสามารถให้การวินิจฉัยภาวะน้ำตาลคั่งในทารก สามารถแยกแยะภาวะฉุกเฉินที่ต้องการการรักษาเร่งด่วน ทราบแนวทางสืบค้นหาสาเหตุและสามารถสืบค้นหาสาเหตุในเบื้องต้นและสามารถให้การดูแลรักษาในกรณีที่ไม่ซับซ้อน ตลอดจนสามารถส่งต่อได้อย่างเหมาะสม

แนวเวชปฏิบัตินี้มีข้อสรุปที่เป็นหลักสำคัญนำไปใช้ปฏิบัติอยู่ 2 ส่วนคือ แนวทางการประเมินผู้ป่วยเพื่อวินิจฉัยและการดูแลรักษา โดยจะเสริมความรู้พื้นฐานที่เกี่ยวข้องและการทบทวนวรรณกรรมต่างๆ เพื่อให้เกิดความเข้าใจถึงแนวคิดและที่มาของข้อสรุปดังกล่าว อีกทั้งรายละเอียดบางอย่างได้เพิ่มไว้ในภาคผนวกสำหรับผู้สนใจสามารถอ่านเพิ่มเติมได้

แนวเวชปฏิบัตินี้ได้นำเสนอฉบับร่างในที่ประชุมวิชาการประจำปีราชวิทยาลัยกุมารเวชศาสตร์ เพื่อรับฟังข้อคิดเห็นจากกุมารแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 24 ต.ค. 2556 และยังสามารถส่งไปยังกุมารศัลยแพทย์ กุมารแพทย์ทารกแรกเกิด กุมารแพทย์โภชนาวิทยา และแพทย์สาขาอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง ทางชมรมฯ ได้นำข้อคิดเห็นเสนอแนะทั้งหมดมาปรับเปลี่ยนให้เหมาะสม เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดและผู้ปฏิบัติสามารถนำไปใช้ได้จริง จึงใคร่ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนช่วยให้การจัดทำแนวเวชปฏิบัตินี้ให้สำเร็จลุล่วงด้วยดี และขอขอบคุณราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย ที่ได้ให้การสนับสนุนการจัดทำเป็นอย่างดี

อนึ่ง แนวเวชปฏิบัตินี้เป็นเพียงแนวทางสำหรับแพทย์ทั่วไปและกุมารแพทย์ทั่วไปในการดูแลรักษาภาวะน้ำตาลคั่งในทารก แต่ในทางปฏิบัติ แพทย์อาจปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับสถานการณ์และขีดความสามารถของสถานพยาบาลแต่ละระดับตามดุลยพินิจและวิจารณญาณของแพทย์ผู้ดูแล

ชมรมโรคทางเดินอาหารและตับในเด็กแห่งประเทศไทย

เมย. 2557

คณะกรรมการ

	ศาสตราจารย์เกียรติคุณวันดี วราวิทย์	ที่ปรึกษา
	ศาสตราจารย์คลินิกจิราศรี วัชรตูลย์	ที่ปรึกษา
	ศาสตราจารย์ยง ภู่วรรณ	ที่ปรึกษา
	รองศาสตราจารย์บุษบา วิวัฒน์เวคิน	ที่ปรึกษา
1.	รองศาสตราจารย์สุพร ตริพงษ์ภรณ์	ประธาน
2.	รองศาสตราจารย์เพ็ญศรี ไควสุวรรณ	รองประธาน
3.	รองศาสตราจารย์พรพิมล พัวประดิษฐ์	กรรมการ
4.	รองศาสตราจารย์ประพันธ์ อ่านเป็รื่อง	กรรมการ
5.	แพทย์หญิงนิยะดา วิทยาศัย	กรรมการ
6.	นายแพทย์นิพัทธ์ สีมาขจร	กรรมการ
7.	รองศาสตราจารย์สงวนศักดิ์ ฤกษ์สุภผล	กรรมการ
8.	รองศาสตราจารย์เสกสิต โอสถากุล	กรรมการ
9.	รองศาสตราจารย์ณัฐพงษ์ อัครผล	กรรมการ
10.	รองศาสตราจารย์วรุช จงศรีสวัสดิ์	กรรมการ
11.	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ศุภระวรรณ อินทรขาว	กรรมการ
12.	แพทย์หญิงศิริลักษณ์ เจนนุวัต	กรรมการ
13.	แพทย์หญิงธิติมา เงินมาก	กรรมการ
14.	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (พิเศษ) ภิเชก ยิ้มแย้ม	กรรมการ
15.	ผู้ช่วยศาสตราจารย์นภอร ภาวิจิตร	กรรมการและเลขานุการ
16.	แพทย์หญิงอลิสรา ดำรงมณี	กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ

คุณภาพหรือน้ำหนักของหลักฐานที่นำมาใช้พิจารณา (Level Evidence)

- ระดับที่ 1 หลักฐานที่ได้จากงานวิจัยที่เป็น systematic review ของ randomized controlled trials ที่อย่างน้อย 1 รายงาน
- ระดับที่ 2 หลักฐานที่ได้จากงานวิจัยที่เป็น randomized controlled trial อย่างน้อย 1 งานวิจัย
- ระดับที่ 3 หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น non-randomized controlled trials, single group pre-post, cohort, case-control studies
- ระดับที่ 4 หลักฐานที่ได้จากการศึกษาที่เป็น nonexperimental studies, descriptive studies
- ระดับที่ 5 หลักฐานที่เป็น expert opinion หรือ จฉันทมติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญ

ระดับคำแนะนำสำหรับการปฏิบัติ (Grade of Recommendation)

- ระดับ A คำแนะนำจากหลักฐานระดับที่ 1 แนวทางปฏิบัตินี้แนะนำให้นำไปใช้อย่างมาก (strongly recommended)
- ระดับ B คำแนะนำจากหลักฐานระดับที่ 2 แนวทางปฏิบัตินี้แนะนำให้นำไปใช้ (recommended)
- ระดับ C คำแนะนำจากหลักฐานระดับที่ 3 แนวทางปฏิบัตินี้ให้พิจารณำไปใช้ตามความเหมาะสม (optional)
- ระดับ D คำแนะนำจากหลักฐานระดับที่ 4, 5 แนวทางปฏิบัตินี้อาจพิจารณำไปใช้

แนวเวชปฏิบัติการดูแลรักษาภาวะน้ำดีคั่งในทารก

คำนิยาม^{1,2}

ภาวะน้ำดีคั่งในทารก (neonatal cholestatic jaundice, neonatal cholestasis) หมายถึง ภาวะตัวเหลืองที่เกิดในทารกอายุ 12 สัปดาห์แรก ซึ่งเกิดจากน้ำดีไม่สามารถระบายออกจากตับได้ตามปกติ โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยจากระดับบิลิรูบิน คือ

- ระดับ direct bilirubin มากกว่า 1 มก./ดล. กรณีที่ total bilirubin น้อยกว่า 5 มก./ดล. หรือ
- ระดับ direct bilirubin มากกว่าร้อยละ 20 ของ total bilirubin กรณีที่ total bilirubin มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./ดล.

ความชุกและอุบัติการณ์

จากข้อมูลในต่างประเทศ ภาวะน้ำดีคั่งในทารกพบได้ประมาณ 1:2500 ทารกเกิดมีชีพ^{1,2}

สาเหตุและอาการทางคลินิก

ภาวะน้ำดีคั่งในทารกเกิดจากหลายสาเหตุ¹⁻³ ดังแสดงในตารางที่ 1 สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia, BA) และโรคตับอักเสบในทารกโดยไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic neonatal hepatitis, INH)⁴⁻¹⁰ (ตารางที่ 2) ถึงแม้ว่าภาวะน้ำดีคั่งในทารกมีหลายสาเหตุ แต่อาการที่ทำให้ผู้ดูแลพาทารกมาพบแพทย์มักจะคล้ายกัน ได้แก่ อาการตัวเหลือง ปัสสาวะสีเข้ม และอุจจาระสีซีด^{1,2} แต่ในบางสาเหตุ เช่น ภาวะตับอักเสบในทารกโดยไม่ทราบสาเหตุ อุจจาระอาจจะซีดหรือไม่ก็ได้¹ อาการอื่นๆ ที่อาจพบร่วมได้แก่ ซึม ชัก ไม่ดูดนม เลือดออกง่าย เป็นต้น ภาวะน้ำดีคั่งจากตับอักเสบในทารกโดยไม่ทราบสาเหตุมักจะหายเองได้¹¹ ในขณะที่บางโรคมีความรุนแรงจนทำให้เสียชีวิตในเวลารวดเร็ว เช่น การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด¹² บางโรคมีการดำเนินโรคที่รุนแรงจนเกิดภาวะตับแข็งและอาจเสียชีวิตได้ เช่น โรคท่อน้ำดีตีบตัน เป็นต้น รายละเอียดโรคที่สำคัญได้แสดงในภาคผนวกที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะน้ำดีคั่งในทารกสามารถแบ่งเป็นกลุ่มโรค ดังนี้¹

- โรคความผิดปกติของทางเดินน้ำดี
 - Biliary atresia
 - Choledochal cyst
 - Cholelithiasis
 - Inspissated bile plug syndrome
 - Non-syndromic paucity of bile ducts
 - Caroli disease
 - Neonatal sclerosing cholangitis
- ตับอักเสบในทารกโดยไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic neonatal hepatitis)
- โรคติดเชื้อ
 - TORCHs (toxoplasma, rubella, CMV, herpes simplex, syphilis)
 - ไวรัส (HIV, adenovirus, Coxsackie, Hepatitis B virus, Parvovirus B 19, etc)
 - แบคทีเรีย (sepsis, UTI)
- โรคต่อมไร้ท่อ
 - Hypothyroidism
 - Panhypopituitarism
- โรคตับเมแทบอลิก
 - Tyrosinemia
 - Galactosemia
 - Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD)
 - Hereditary fructose intolerance
 - Inborn error of bile acid metabolism
 - Glycogen storage disease type 4
- โรคตับพันธุกรรม
 - Alagille syndrome
 - Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)
 - Alpha-1-antitrypsin deficiency
 - Niemann Pick type C
 - Gaucher disease
 - Mitochondrial disorders
 - Peroxisomal disease
 - Cystic fibrosis
- อื่นๆ
 - Total parenteral nutrition (TPN)
 - Drug
 - Neonatal hemochromatosis
 - Trisomy 21, 13, 18
 - Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
 - Shock, heart failure
 - Neonatal lupus erythematosus

CMV, cytomegalovirus; HIV, human immunodeficiency virus; UTI, urinary tract infection

ตารางที่ 2. ความชุกของสาเหตุของภาวะน้ำดีคั่งในทารก

ผู้วิจัย /สถานที่	จำนวน ผู้ป่วย (ราย)	สาเหตุ				
		BA	INH	Choledochal cyst	Metabolic/genetic	อื่น ๆ
Mieli-Vergani G, et al. ⁴ King's College Hospital, UK	1086	34.7%	30.5%	3.1%	Alpha-1-antitrypsin deficiency 17.4%, Alagille syndrome 5.6%	hepatitis of infancy 8.6%,
Stormon MO, et al. Sydney, Australia ⁵	205	20%	25%	-	23%,	TPN-related cholestasis 20%, bile duct hypoplasia 3%
Phuapradit P, et al. ⁶ Ramathibodi Hospital, Thailand	100	40%	55%	-	-	HBV infection 2%, congenital syphilis 2%, sepsis 1%
Osatakul S, et al. ⁷ Songklanagarind Hospital, Thailand	52	67.3%	25%	-	1.9%	congenital syphilis 3.8%, malaria 1.9%
Aanpreung P, et al. ⁸ Siriraj Hospital, Thailand	252	22%	23%	5.6%,	-	TPN-related cholestasis 18.3%, infection 9.9%, endocrine 6%

BA, biliary atresia; INH, idiopathic neonatal hepatitis; TPN, total parenteral nutrition

การประเมินผู้ป่วยและการตรวจวินิจฉัย

1. การประเมินทั่วไป

แพทย์ควรประเมินอาการทั่วไปของทารกกว่า มีอาการหนักที่ต้องการการดูแลรักษาอย่างฉุกเฉินหรือไม่ ได้แก่ ไข้ ซึม ชัก ไมกินนม อาเจียน เลือดออกผิดปกติ เป็นต้น ซึ่งอาการดังกล่าวควรคิดถึงภาวะติดเชื้อหรือตับวายเฉียบพลัน โรคตับเมแทบอลิก (เช่น galactosemia, tyrosinemia¹⁻³ เป็นต้น) โรคต่อมไร้ท่อ (เช่น panhypopituitarism, hypothyroidism)¹³ หากมีอาการดังกล่าว ควรรีบให้การดูแลรักษาเบื้องต้น และพิจารณาส่งต่อผู้เชี่ยวชาญตามความเหมาะสม

2. การซักประวัติ¹⁻³ ควรถามประวัติอายุที่เริ่มมีอาการเหลือง อุจจาระสีซีด ปัสสาวะสีเข้ม อาการร่วม นอกเหนือจากตัวเหลืองตาเหลือง เช่น ท้องเสีย อาเจียน ซึม ชัก เป็นต้น การได้รับยาหรืออาหารทางหลอดเลือดดำ¹⁴ ตลอดจนประวัติการตั้งครรภ์ การคลอด และความเจ็บป่วยช่วงทารกแรกเกิด ประวัติการแต่งงานในเครือญาติ โรคตับในครอบครัว ประวัติของผู้ป่วยจะช่วยบ่งชี้การวินิจฉัยแยกโรคต่างๆ (ตารางที่ 3)

3. การตรวจร่างกาย¹⁻³ ควรตรวจ น้ำหนัก ความยาว ขนาดศีรษะ หน้าตาผิดปกติ (dysmorphic features) ตรวจท้องมาน ขนาดตับ ม้าม เลือดออกตามผิวหนังหรืออวัยวะอื่นๆ ตลอดจนตรวจอวัยวะเพศ ตรวจตา ตรวจหัวใจ หากพบความผิดปกติอาจช่วยบ่งชี้การวินิจฉัยแยกโรค (ตารางที่ 4)

4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

4.1 การตรวจพื้นฐาน ผลการตรวจอาจช่วยบ่งชี้การวินิจฉัยแยกโรค (ตารางที่ 5)^{1,2,15,16}

- Complete blood count (CBC)
- การตรวจปัสสาวะ (urinalysis)
- การทำงานของตับ (liver function test)
- การแข็งตัวของเลือด ได้แก่ prothrombin time (PT) และ INR
- การตรวจระดับน้ำตาลในเลือด
- เพาะเชื้อในเลือดและปัสสาวะในทารกที่มีอาการสงสัยการติดเชื้อหรือทารกที่อาการหนักหรือมีไข้

4.2. การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง ควรส่งตรวจในทารกทุกรายที่มีภาวะน้ำดีคั่ง สามารถให้การวินิจฉัยบางโรค เช่น โรคท่อน้ำดีโป่งพอง นิ่วในท่อน้ำดีหรือตะกอนนิ่ว (bile sludge) ก้อนเนื้องอก เช่น hemangioma เป็นต้น

ลักษณะที่ช่วยบ่งชี้ถึงโรคท่อน้ำดีตีบตัน ได้แก่ การตรวจไม่พบถุงน้ำดี มีความไวและความจำเพาะประมาณร้อยละ 70¹⁸ การตรวจพบถุงน้ำดีก็ยังไม่สามารถแยกโรคท่อน้ำดีตีบตันออกไปได้ การตรวจพบ triangular cord sign ซึ่งเป็นแถบของพังผืดบริเวณ portal vein ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน จากรายงานการศึกษาพบมีความไวร้อยละ 83-100 และมีความจำเพาะร้อยละ 98-100^{1,19-22} โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อพบร่วมกับการตรวจพบขนาดถุงน้ำดีเล็กผิดปกติ (ความยาวน้อยกว่า 15 มม.)²⁰ แต่ข้อจำกัดของการตรวจอัลตราซาวด์ คือ เป็นการตรวจที่ต้องอาศัยความชำนาญเฉพาะของผู้ตรวจ ความแม่นยำในการวินิจฉัยจึงขึ้นกับผู้ตรวจ

4.3 การตรวจ reducing sugar ในปัสสาวะ โดยใช้น้ำยา Benedict ซึ่งหาได้ตามห้องปฏิบัติการทั่วไปหรือวิธีอื่นๆ ในกรณีสงสัยโรคตับเมแทบอลิก หากได้ผลบวกให้ตรวจดูว่าน้ำตาลนั้นๆ เป็นกลูโคสหรือไม่ หากไม่ใช่กลูโคสแสดงว่าเป็นน้ำตาลกาแลคโทส ควรสงสัยโรค galactosemia หรือ neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD)¹⁷ หรืออาจเป็นน้ำตาลฟรุกโทส ในกรณีทารกกินอาหารที่มีน้ำตาลซูโครสหรือฟรุกโทส ควรคิดถึงโรค hereditary fructose intolerance

4.4 พิจารณาตรวจเลือดดูการทำหน้าที่ของต่อมไทรอยด์ ได้แก่ free thyroxine (T4) และTSH ในกรณีที่มีอาการทางคลินิกสงสัยภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์และ panhypopituitarism หรือในกรณีที่ยังไม่สามารถตัดภาวะดังกล่าวออกไปได้ซึ่งบางครั้งอาการทางคลินิกอาจจะไม่ชัดเจนและอาศัยผลการตรวจ T4 และTSH ช่วยในการวินิจฉัย

4.5 การตรวจทางรังสีตามโรคที่สงสัย เช่น ถ่ายภาพรังสีกระดูกสันหลังในรายสงสัย Alagille syndrome ถ่ายภาพรังสีศีรษะหรือ อัลตราซาวด์สมองในผู้ป่วยที่ศีรษะเล็กและสงสัยการติดเชื้อ CMV²³ เป็นต้น

4.6 การตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อแต่กำเนิด การพิจารณาเลือกตรวจขึ้นกับโรคที่สงสัยจากอาการทางคลินิกและขึ้นกับขีดความสามารถตามแต่ละสถาบัน ได้แก่

การตรวจ serum immunoglobulin (Ig) M ต่อ cytomegalovirus (CMV), toxoplasma, rubella^{23,24} การวินิจฉัยการติดเชื้อ CMV แต่กำเนิดโดยการตรวจ IgM ในเลือดภายในอายุ 3 สัปดาห์แรกมีความจำเพาะสูงร้อยละ 100 แต่มีความไวต่ำเพียงร้อยละ 20-70²⁴ การตรวจ CMV PCR ในปัสสาวะมีความไวและความจำเพาะสูงมากกว่าร้อยละ 99²⁴⁻²⁶ การวินิจฉัยการติดเชื้อ herpes simplex โดยการตรวจ PCR ในเลือด น้ำไขสันหลังหรือจากตุ่ม vesicle ให้ผลแม่นยำกว่าการตรวจ serum IgM โดยมีความไวและความจำเพาะร้อยละ 95 และ 100 ตามลำดับ^{23,24} ในกรณีสงสัยติดเชื้อ syphilis ควรส่งเลือดตรวจ VDRL ในมารดาและทารก²³

ส่วนการตรวจ TORCH serology โดยรวมนั้นได้ประโยชน์น้อยจึงไม่แนะนำให้ส่งตรวจ²⁴ การตรวจเลือดหาภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี ซี ไม่ควรส่งตรวจทุกราย ควรตรวจเฉพาะในรายที่มารดามีประวัติตรวจพบการติดเชื้อไวรัส เอ บี และซีในขณะตั้งครรภ์¹³

5. การตรวจค้นวินิจฉัยในระดับ tertiary care

5.1 Hepatobiliary scintigraphy

โดยใช้สาร diisopropyl iminodiacetic acid (DISIDA) จับกับ Technitium (Tc) 99 ฉีดทางหลอดเลือดดำ โดยทั่วไปสารไอโซโทปจะถูกขับออกมาในถุงน้ำดีและลำไส้เล็กภายใน 30 นาที หากตรวจไม่พบสารไอโซโทปในลำไส้ภายใน 24 ชั่วโมง บ่งชี้ถึงการอุดตันในทางเดินน้ำดี จึงมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน^{1,27,28} รายงาน systematic review พบว่าการตรวจนี้มีความไวในการแยกโรคท่อน้ำดีตีบตันกับภาวะตับอักเสบบในทารกได้ร้อยละ 98 แต่มีความจำเพาะเพียงร้อยละ 70 และพบว่ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยโรคตับอักเสบบในทารกตรวจไม่พบมีการขับสารไอโซโทปในลำไส้เล็ก²⁹ ประโยชน์ที่ชัดเจนของการตรวจนี้คือ หากพบว่าสารไอโซโทปสามารถขับออกมาในลำไส้ได้ จะแยกโรคท่อน้ำดีตีบตันออกไปได้ หากผู้ป่วยได้รับการตรวจ liver biopsy แล้วเข้าได้กับโรคท่อน้ำดีตีบตัน ไม่มีความจำเป็นต้องทำ hepatobiliary scintigraphy อีก^{1,2}

การให้กิน phenobarbital 5 มก./กก./วัน เป็นเวลา 5 วันก่อนการตรวจ อาจจะช่วยให้การตรวจ hepatobiliary scintigraphy แม่นยำ^{28,30} แต่มีข้อเสียคือทำให้การตรวจวินิจฉัยล่าช้า³¹ ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยอายุใกล้ 60 วัน

อาจไม่จำเป็นต้องให้ phenobarbital ก่อนทำ scintigraphy

5.2. การเจาะชิ้นเนื้อตับเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา (percutaneous liver biopsy)

เป็นการตรวจที่มีประโยชน์มาก มีความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน^{1,32,33} ข้อมูลในต่างประเทศพบว่า มีความไวร้อยละ 89-99 ความจำเพาะร้อยละ 83-98^{1,33} แต่ต้องอาศัยความชำนาญของพยาธิแพทย์ในการอ่านผลทางพยาธิวิทยา และการเจาะชิ้นเนื้อตับต้องทำโดยผู้มีความชำนาญในการทำหัตถการนี้

ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่บ่งชี้ถึงโรคท่อน้ำดีตีบตัน³⁴ ได้แก่ bile duct proliferation มี bile plug ในท่อน้ำดีขนาดเล็ก มีพังผืดที่ portal tract ร่วมกับการไม่พบพังผืดที่ sinusoids อย่างไรก็ตาม การตรวจชิ้นเนื้อตับก่อนอายุ 6 สัปดาห์ อาจจะไม่พบลักษณะจำเพาะดังกล่าว หากยังไม่ได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอนอาจต้องตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยาซ้ำ

ลักษณะทางพยาธิวิทยาในภาวะตับอักเสบในทารกโดยไม่ทราบสาเหตุ³⁴ ได้แก่ เซลล์ตับบวม อาจพบมี bile pigment เซลล์ตับมีการเปลี่ยนเป็น multinucleated giant cell และอาจพบการตายของเซลล์ตับเป็นหย่อมๆ

นอกจากนี้ประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคอื่นๆ เช่น ท่อน้ำดีขนาดเล็กในตับมีจำนวนน้อย บ่งชี้ถึง Alagille syndrome หรือ non-syndromic bile duct paucity หากตรวจพบ viral inclusion ช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัส CMV และ herpes simplex หากพบ steatosis บ่งชี้ถึงโรคตับเมแทบอลิก ฯลฯ

5.3 Intraoperative cholangiography (IOC) เป็นการตรวจจำเพาะเพื่อวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน ทำโดยศัลยแพทย์ก่อนที่จะทำผ่าตัด hepatic portoenterostomy (Kasai's operation) ในช่วงเวลาเดียวกัน³⁵ เนื่องจากการตรวจนี้ค่อนข้าง invasive จึงควรมีผลการตรวจอื่นๆ ที่ช่วยบ่งชี้ว่าเป็นโรคท่อน้ำดีตีบตันมาก่อน

5.4 การตรวจทางด้านโรคตับเมแทบอลิกและพันธุกรรม^{13,36} พิจารณาส่งตรวจในกรณีสงสัยโรคตับเมแทบอลิก และโรคตับพันธุกรรม (รายละเอียดแสดงในภาคผนวกที่ 2)

5.4.1 Plasma amino acid ช่วยในการวินิจฉัยโรค organic acidemia, urea cycle defect, NICCD

5.4.2 Urine organic acids ช่วยในการวินิจฉัยโรค organic acidemia, urea cycle defect

5.4.3 Urine succinylacetone เป็นการตรวจวินิจฉัยโรค tyrosinemia

5.4.4 Mutation analysis ในปัจจุบันประเทศไทยมีการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนเพื่อวินิจฉัยโรค Alagille syndrome, NICCD, tyrosinemia, galactosemia, glycogen storage disease ฯลฯ

5.5 การตรวจอื่นๆ

ได้แก่ endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน³⁷ ในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดในด้านความแม่นยำของการตรวจ

ตารางที่ 3: แนวทางการวินิจฉัยแยกโรคจากการชักประวัติ

ประวัติ	โรคที่บ่งชี้
อาการเหลืองหรือโรคตับในครอบครัว	โรคตับเมแทบอลิก, โรคตับพันธุกรรม (เช่น Alagille syndrome)
การแต่งงานในเครือญาติ	โรคตับเมแทบอลิก โรคตับพันธุกรรม
ประวัติเคยมีเม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) จากหมู่เลือด ABO หรือ Rh ไม่เข้ากัน	Inspissated bile plug syndrome
การติดเชื้อของมารดาาระหว่างตั้งครรภ์	การติดเชื้อในครรภ์กลุ่ม TORCH และซิฟิลิส
มารดามีประวัติตัวเหลืองแบบน้ำดีคั่งระหว่างตั้งครรภ์	PFIC type 3
น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าอายุครรภ์ (SGA)	การติดเชื้อในครรภ์กลุ่ม TORCH และซิฟิลิส
ประวัติการติดเชื้อ เช่น UTI, sepsis	ภาวะตัวเหลืองจากการติดเชื้อแบคทีเรีย
อาเจียน ท้องเสีย	โรคตับเมแทบอลิก เช่น galactosemia ภาวะตัวเหลืองจากการติดเชื้อแบคทีเรีย
ซีมี ดูนมไม่ดี	โรคตับเมแทบอลิก (เช่น organic acidemia, urea cycle defect, MSUD), panhypopituitarism, ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิด ภาวะตัวเหลืองจากการติดเชื้อแบคทีเรีย
ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ	Total parenteral nutrition-associated cholestasis

PFIC, progressive familial intrahepatic cholestasis; TORCH, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes; SGA, small for gestational age;

UTI, urinary tract infection; MSUD, maple syrup urine disease

ตารางที่ 4: แนวทางการวินิจฉัยแยกโรคจากการตรวจร่างกาย

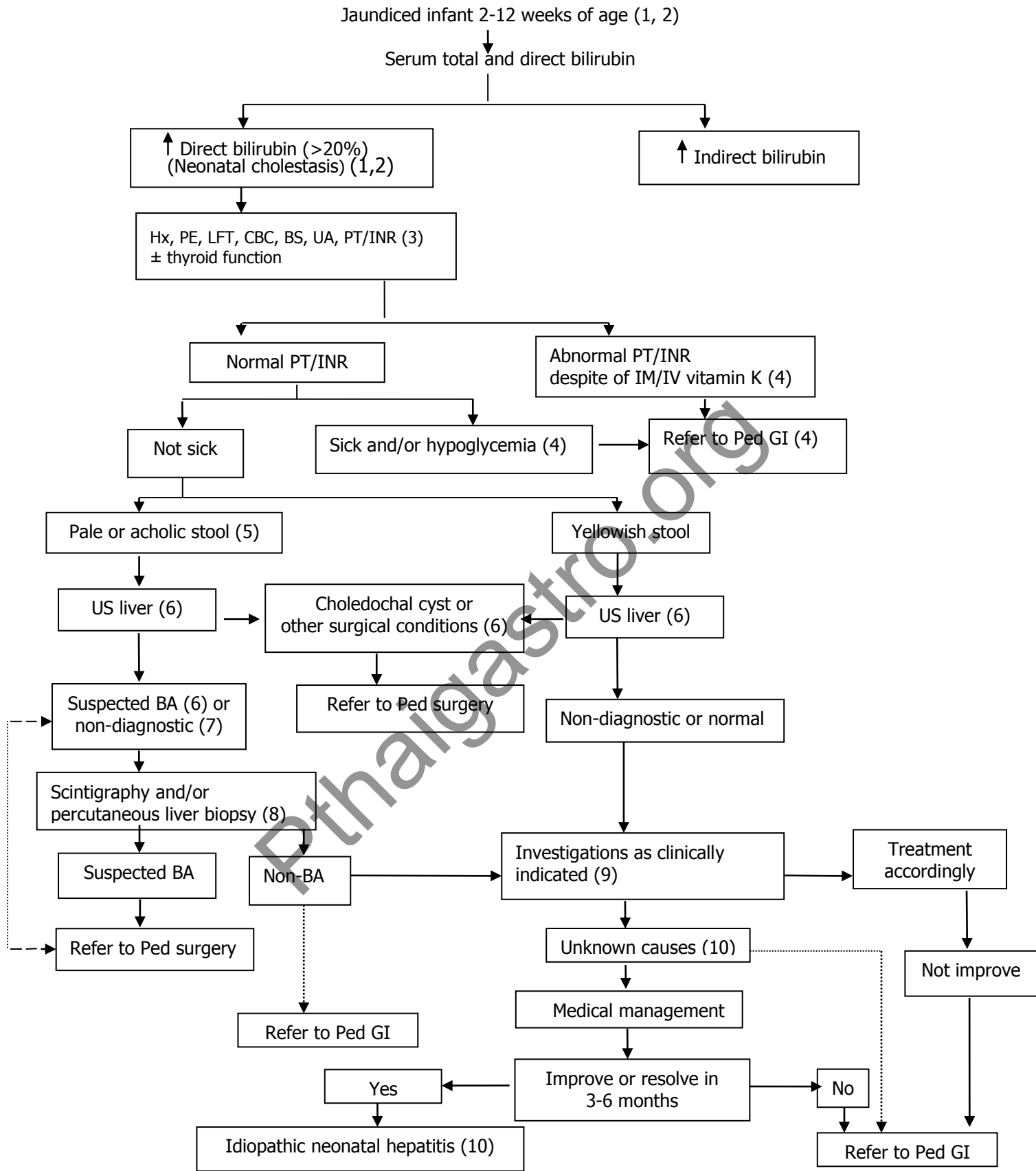
การตรวจร่างกาย	โรคที่บ่งชี้
น้ำหนักน้อย, การเจริญเติบโตช้า	โรคตับเมแทบอลิก การติดเชื้อในครรภ์กลุ่ม TORCH
Dysmorphic features	Alagille syndrome, ความผิดปกติโครโมโซมต่างๆ
การตรวจตา	
- Chorioretinitis	CMV, toxoplasmosis
- Cataract	Rubella, galactosemia
- Posterior embryotoxon	Alagille syndrome
ศีรษะเล็ก	CMV, rubella, toxoplasmosis
หัวใจผิดปกติ	
- Peripheral pulmonic stenosis	Alagille syndrome
- Dextrocardia	โรคท่อน้ำดีตีบตัน (ชนิด embryonic)
- PDA, septal defect	การติดเชื้อในครรภ์กลุ่ม TORCH
- Septal defect	Panhypopituitarism
องคชาติเล็ก (micropenis), midline defect (เช่น ปากแหว่ง เพดานโหว่ เพดานสูง)	Panhypopituitarism

CMV, cytomegalovirus; PDA, patent ductus arteriosus, TORCH, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes

ตารางที่ 5: แนวทางการวินิจฉัยแยกโรคจากการทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

การตรวจ	ผลการตรวจ	โรคที่บ่งชี้
Complete blood count	เกล็ดเลือดต่ำหรือเม็ดเลือดขาวต่ำ	การติดเชื้อไวรัส (เช่น CMV, parvovirus B19), hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)
Urinalysis	-เม็ดเลือดขาวหรือแบคทีเรีย -น้ำตาลในปัสสาวะ	-การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ -ภาวะน้ำตาลคั่งจากสาเหตุใดก็ได้
Liver function test	- Alkaline phosphatase และ GGT สูงมาก - GGT ต่ำหรือปกติ - Albumin ต่ำ	- ภาวะอุดกั้นทางเดินน้ำดี - PFIC type 1,2 และ inborn error of bile acid metabolism -โรคตับขั้นรุนแรง
Coagulogram	Prothrombin time ยาวผิดปกติหรือ INR > 1.5 และ ไม่สามารถแก้ไขด้วยการฉีดวิตามิน K	ภาวะตับวายเฉียบพลัน โรคตับขั้นรุนแรง
Blood sugar	น้ำตาลต่ำในเลือด	โรคตับเมแทบอลิก โรคตับขั้นรุนแรง panhypopituitarism
Urine reducing sugar	ได้ผลบวก โดยที่การตรวจกลูโคสได้ผลลบ (แสดงถึงน้ำตาลกาแลกโทสหรือน้ำตาลฟรุกโทส)	โรคตับเมแทบอลิก (galactosemia, NICCD, hereditary fructose intolerance)

CMV, cytomegalovirus; PFIC, progressive familial intrahepatic cholestasis NICCD, neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency



Hx, history taking; PE, physical examination; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; US, ultrasonography; BA, biliary atresia

หมายเหตุ: คำอธิบายแผนภูมิแต่ละข้อในหน้าถัดไป

Recommendation แนวทางการตรวจวินิจฉัย

1. ทารกที่ควรสงสัยภาวะน้ำดีคั่ง (neonatal cholestasis หรือ cholestatic jaundice) คือ ทารกที่มีอาการตัวเหลืองร่วมกับปัสสาวะสีเข้ม อุจจาระมักจะสีเหลืองอ่อนหรือซีด (II, B) แต่อุจจาระอาจมีสีเหลืองปกติได้
2. ทารกที่กินนมแม่ หากมีอาการตัวเหลืองนานเกินอายุ 3 สัปดาห์ และทารกกินนมผสมหากเหลืองนานเกินอายุ 2 สัปดาห์ ให้เจาะเลือดตรวจ total bilirubin และ direct bilirubin เพื่อดูว่าเป็นตัวเหลืองชนิดใด (V,D)
การวินิจฉัย neonatal cholestasis คือ direct bilirubin มากกว่า 1 มก./ดล. หาก total bilirubin น้อยกว่า 5 มก./ดล. หรือ ระดับ direct bilirubin มากกว่าร้อยละ 20 ของ total bilirubin หาก total bilirubin มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./ดล.
3. ทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่งต้องตรวจหาสาเหตุทุกราย ควรประเมินโดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ได้แก่ CBC, urinalysis, liver function test, prothrombin time, blood sugar (หรือ dextrostix) (ตารางที่ 3,4,5) (II, B) ควรเพาะเชื้อในเลือดและปัสสาวะในทารกที่มีอาการสงสัย การติดเชื้อหรือทารกที่อาการหนัก มีไข้ ซึม ไม่กินนม พิจารณาตรวจ thyroid function ในกรณีไม่สามารถตัดภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์หรือ panhypopituitarism พิจารณาตรวจ urine reducing sugar หากสงสัยโรคตับเมแทบอลิกบางชนิด
4. 4.1 ผู้ป่วยที่มีค่า PT ยาวผิดปกติหรือ INR มากกว่า 1.5 และไม่สามารถแก้ไขด้วยการฉีด vitamin K ควรคิดถึงภาวะตับวายเฉียบพลันหรือโรคตับเมแทบอลิก ควรรับส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อตรวจวินิจฉัยโดยเร็ว (II, B)
4.2 ผู้ป่วยที่อาการหนัก มีไข้ ซึม ชัก หรือมีน้ำตาลต่ำในเลือดอาจเกิดจากภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย เช่น ติดเชื้อในกระแสเลือด หากสงสัยภาวะนี้ควรรับรักษาด้วยยาปฏิชีวนะหลังจากตรวจเพาะเชื้อ หากอาการไม่ดีขึ้นควรพิจารณาส่งต่อ
4.3 สาเหตุอื่นๆ ได้แก่ โรคตับเมแทบอลิก โรคตับรุนแรงหรือภาวะตับวายเฉียบพลัน panhypopituitarism ควรรับส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเพื่อตรวจวินิจฉัยโดยเร็ว (II, B)
5. ทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่งร่วมกับอุจจาระสีซีดทุกราย ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยแยกโรคท่อน้ำดีตีบตันออกไป ก่อนอายุ 2 เดือน
6. การตรวจ ultrasonography ควรทำทุกรายทั้งในผู้ป่วยที่มีอุจจาระซีดหรืออุจจาระเหลืองปกติ (II, B) ช่วยวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีโป่งพอง นิ้วในทางเดินน้ำดีหรือก้อนเนื้องอก ฯลฯ หากพบควรส่งต่อศัลยแพทย์เด็ก
ผลการตรวจ ultrasonography ที่บ่งชี้โรคท่อน้ำดีตีบตัน ได้แก่ triangular cord sign (II,B) ถุงน้ำดีมีขนาดเล็กหรือตรวจไม่พบถุงน้ำดี ควรส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค ได้แก่ hepatobiliary scintigraphy หรือ percutaneous liver biopsy หรือในกรณีที่ส่งตรวจเพิ่มเติมไม่ได้ ควรส่งปรึกษาศัลยแพทย์เด็ก
7. ผู้ป่วยที่อุจจาระซีดทุกราย แม้ผล ultrasonography ไม่พบลักษณะบ่งชี้โรคท่อน้ำดีตีบตัน (ตามข้อ 6) ก็ยังไม่สามารถตัดการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน ควรส่งตรวจเพิ่มเติมคือ hepatobiliary scintigraphy และ/หรือ percutaneous liver biopsy (II, B)

8. 8.1 ผล liver biopsy หากพบมี bile duct proliferation มีความแม่นยำในการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน (II, B) หากผลการตรวจชิ้นเนื้อตับสามารถวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตันได้ ก็ไม่มีความจำเป็นต้องทำ hepatobiliary scintigraphy
- 8.2 ผล hepatobiliary scintigraphy หากไม่มีการขับสารไอโซโทปออกมาในลำไส้ สนับสนุนการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน แต่อาจจะพบในโรคสาเหตุอื่นๆ ก็ได้ หากมีการขับสารไอโซโทปออกมาในลำไส้เล็ก แสดงว่าไม่ใช่โรคท่อน้ำดีตีบตัน (I, A)
- หากผลการตรวจข้อใดข้อหนึ่งเข้าได้กับโรคท่อน้ำดีตีบตันหรือยังไม่สามารถตัดโรคท่อน้ำดีตีบตันออกไปได้ ควรส่งต่อศัลยแพทย์เด็กเพื่อทำ intraoperative cholangiography (IOC) ซึ่งเป็นการวินิจฉัยที่แม่นยำที่สุดและศัลยแพทย์สามารถทำ liver biopsy และการผ่าตัดเพื่อการรักษาในขั้นตอนเดียวกันหากผล IOC ยืนยันการวินิจฉัยโรคท่อน้ำดีตีบตัน
9. 9.1 ในกรณีที่ผลการตรวจค้นไม่บ่งชี้ถึงโรคท่อน้ำดีตีบตันหรือทารกมีอุจจาระเหลืองซึ่งไม่เข้ากับโรคท่อน้ำดีตีบตัน ควรเลือกตรวจค้นตามโรคที่สงสัยจากอาการทางคลินิก
- 9.2 หากอาการทางคลินิกบ่งชี้ถึงการติดเชื้อในครรภ์ ให้ส่งตรวจเลือดหรือปัสสาวะเพื่อตรวจหาการติดเชื้อจำเพาะเจาะจง (รายละเอียดหน้า 9) ไม่แนะนำให้ส่งตรวจ TORCH titer (III, C)
- 9.3 หากผู้ป่วยได้รับอาหารทางหลอดเลือดอยู่ ควรให้การรักษาแบบ TPN-associated cholestasis (ดูภาคผนวก) โดยยังไม่จำเป็นต้องตรวจค้นเพิ่มเติมในเบื้องต้น
10. หากผู้ป่วยไม่มีอาการบ่งชี้โรคใด พิจารณาให้การรักษาระดับประคองและติดตาม หากอาการเหลืองดีขึ้นหรือหายเองได้ในอายุ 3-6 เดือน น่าจะเป็น idiopathic neonatal hepatitis หากภาวะตัวเหลืองไม่ดีขึ้นภายในอายุ 3-6 เดือน ควรส่งต่อแพทย์โรคทางเดินอาหารเด็กเพื่อตรวจหาสาเหตุอื่นๆ
- ในทารกที่อุจจาระเหลืองในระยะแรก แต่อุจจาระซีดลงในระยะเวลาต่อมา พิจารณาตรวจค้นหาโรคท่อน้ำดีตีบตันตามอาการบ่งชี้ทางคลินิก

การรักษาภาวะน้ำดีคั่งในทารก

1. การรักษาเฉพาะ

1.1 การผ่าตัด ใช้ในกรณีการอุดตันท่อน้ำดีนอกตับ เช่น choledochal cyst โรคท่อน้ำดีตีบตัน เป็นต้น โดยที่โรคท่อน้ำดีตีบตันควรทำผ่าตัด hepatic portoenterostomy (Kasai's operation) ภายในอายุ 60 วัน³⁵

1.2 การรักษาโดยปรับเปลี่ยนอาหาร มีความสำคัญในโรคตับเมแทบอลิก^{11,36} เช่น tyrosinemia, galactosemia, hereditary fructose intolerance เป็นต้น

1.3 การรักษาด้วยยา เช่น ยา NTBC ใน tyrosinemia^{11,36} การให้ยา ganciclovir ในกรณีการติดเชื้อ CMV แต่กำเนิดยังไม่มีข้อสรุปถึงข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน เนื่องจากภาวะตับอักเสบจากการติดเชื้อ CMV ส่วนใหญ่จะหายเองได้ แนะนำให้รักษาเมื่อมีอาการระบบประสาทร่วมด้วยหรือมีโรคตับที่รุนแรง²⁶ เช่น มีค่า PT ยาวผิดปกติ เป็นต้น

2. การรักษาประคับประคอง

เมื่อผู้ป่วยมีภาวะน้ำดีคั่งเรื้อรัง ผลที่ตามมาคือ มีการคั่งของสารที่ไม่สามารถขับออกทางน้ำดี เช่น กรดน้ำดี โคลเลสเตอรอล ทองแดง ฯลฯ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรดน้ำดี ทำให้มีการทำลายเซลล์ตับ เกิด portal inflammation และพังผืดตามมา^{38,39} ผลของภาวะน้ำดีคั่งที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือ ปัญหาทุพโภชนาการจากการย่อยไขมันบกพร่อง และการดูดซึมสารอาหารอื่นๆ บกพร่อง ทำให้การเจริญเติบโตล่าช้าและขาดวิตามินเกลือแร่ต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งวิตามินที่ละลายในไขมันและสังกะสี⁴⁰⁻⁴⁴ และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น เลือดออกในสมองจากการขาดวิตามิน เค⁴³ ภาวะซีดและอาการทางระบบประสาทจากการขาดวิตามิน อี⁴⁴ เป็นต้น

หลักการรักษาประคับประคอง คือ

2.1 การให้โภชนบำบัดที่เหมาะสม มีความสำคัญมากเพื่อป้องกันภาวะทุพโภชนาการและการขาดวิตามินเกลือแร่ต่างๆ^{2,40,41} ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำดีคั่งเรื้อรังควรได้รับไขมันในรูปแบบ medium chain triglyceride (MCT) โดยมีสัดส่วนร้อยละ 30-50 ของไขมัน (ตัวอย่างนมที่มี MCT เช่น Pregestimil, Panenteral เป็นต้น) ปริมาณ linoleic acid ที่น้อยที่สุดในการป้องกันการขาดกรดไขมันจำเป็นคือร้อยละ 3 ของพลังงาน (ซึ่งเทียบได้กับการได้รับ long chain triglyceride ในนมหรืออาหารอย่างน้อยร้อยละ 6 ของความต้องการพลังงานต่อวัน)⁴⁵ นอกจากนี้ ควรให้พลังงานสูงกว่าความต้องการในเด็กปกติ ควรเพิ่มพลังงานร้อยละ 30 ของความต้องการปกติ (RDA) โดยคิดจาก weight for height ที่เปอร์เซ็นต์ไทล์ 50 และสามารถให้โปรตีนในขนาดสูงถึง 2-4 กรัม/กก./วัน^{40,41,46} ยกเว้นในรายที่มี hepatic encephalopathy การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่า การให้ branched-chain amino acid ในผู้ป่วยโรคตับแข็งสามารถลดการเกิด hepatic encephalopathy⁴⁷ แต่ยังไม่มีการศึกษายืนยันในเด็ก นอกจากนี้ควรได้รับการเสริมวิตามินที่ละลายในไขมัน (ตารางที่ 6) และวิตามินละลายในน้ำด้วย^{2,40,41}

2.2. ลดการคั่งของกรดน้ำดีและสารต่างๆ ที่อยู่ในเซลล์ตับ เช่น การให้ยา ursodeoxycholic acid (UDCA) อาจมีประโยชน์ โดยกลไกของยาคือ กระตุ้นให้มีการเปลี่ยนกรดน้ำดีที่เป็นพิษต่อตับให้อยู่ในรูปละลายน้ำได้ดีขึ้น และมีพิษต่อตับลดลง กระตุ้นการขับกรดน้ำดีออกจากตับ ป้องกันภยันตรายต่อเซลล์เยื่อบุทางเดินน้ำดี (cholangiocyte) รวมทั้งป้องกันการตายของเซลล์ตับ^{39,48} การศึกษาแบบ RCT และ non-RCT พบว่าช่วยให้เอนไซม์ตับดีขึ้นใน TPN-associated cholestasis⁴⁹⁻⁵¹ ในผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตันหลังผ่าตัด portoenterostomy ได้สำเร็จ การให้ยา UDCA ช่วยทำให้เอนไซม์ตับดีขึ้น เมื่อเทียบกับช่วงหยุดยาในผู้ป่วยคนเดียวกัน⁵² และทำให้การ

เจริญเติบโตดีขึ้น⁵³ นอกจากนี้อาจมีประโยชน์ในภาวะน้ำดีคั่งจากสาเหตุต่างๆ เช่น PFIC, Alagille syndrome, idiopathic neonatal hepatitis และภาวะท่อน้ำดีถูกทำลายจากยา ฯลฯ⁵⁴⁻⁵⁹ แต่การศึกษาส่วนใหญ่ไม่มีกลุ่มควบคุม

2.3 **การรักษาตามอาการ** เช่น อาการคัน ยาที่ช่วยลดอาการคันรุนแรงในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง ได้แก่ ursodeoxycholic acid, cholestyramine, rifampicin, phenobarbital⁵⁹⁻⁶³

3. **การรักษาภาวะแทรกซ้อนของ portal hypertension** ซึ่งเป็นผลจากโรคตับน้ำดีคั่งเรื้อรัง ซึ่งจะไม่กล่าวในแนวเวชปฏิบัตินี้

4. **Adjuvant therapy** ในโรคท่อน้ำดีตีบตันหลังการผ่าตัด portoenterostomy มีการศึกษาถึงการให้ยาเสริมเพื่อช่วยลดการอักเสบของท่อน้ำดี เช่น corticosteroid ซึ่งขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ในแต่ละการศึกษายังแตกต่างกันและผลการศึกษาที่มีความแตกต่างกัน⁶⁴⁻⁶⁹ จากการศึกษาแบบ meta-analysis ไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างกลุ่มที่ได้ และไม่ได้ steroids⁷⁰

การให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการเกิดท่อน้ำดีอักเสบซ้ำๆ (recurrent cholangitis) หลังการผ่าตัด portoenterostomy เนื่องจากศึกษามีน้อย จึงยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดว่าการให้ยาปฏิชีวนะช่วยลดอัตราการเกิดท่อน้ำดีอักเสบซ้ำๆ ได้ บางสถาบันแนะนำให้กินยาปฏิชีวนะขนาดต่ำๆ สลับทุก 8-12 สัปดาห์ ได้แก่ amoxicillin cephalixin, trimethoprim เป็นเวลา 1 ปี⁷¹ มีรายงานการศึกษาการให้ trimethoprim-sulfamethoxazole หรือ neomycin หลังจากผู้ป่วยเป็นท่อน้ำดีอักเสบ 1 ครั้ง จนอายุครบ 3 ปี⁷² พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดได้ผลดีในการป้องกันท่อน้ำดีอักเสบซ้ำเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะป้องกัน

Recommendation การรักษาทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง

- ข้อ 1. ทารกที่เป็นโรคท่อน้ำดีตีบตัน ควรได้รับการผ่าตัดแก้ไข โดย portoenterostomy ภายในอายุไม่เกิน 60 วัน (II, B)
- ข้อ 2. ทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่งเรื้อรัง แนะนำให้การดูแลด้านโภชนาการ ดังนี้
- 4.1 เพิ่มพลังงานร้อยละ 30 ของความต้องการปกติ (RDA) โดยคิดจาก weight for height ที่เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50 (III, C)
 - 4.2 โปรตีน 2-4 กรัม/กก./วัน (III, C)
 - 4.3 ไขมัน MCT ร้อยละ 30 – 50 ของไขมันทั้งหมด (III, C) และให้ linoleic acid อย่างน้อยร้อยละ 3 ของพลังงานเพื่อป้องกันการขาดกรดไขมันจำเป็น (IV, D)
 - 4.4 วิตามินที่ละลายในไขมันในแต่ละวันตามตารางที่ 6 (III, D)
 - 4.5 วิตามินที่ละลายในน้ำ 1-2 เท่าของความต้องการปกติ (IV, D)
 - 4.6 ให้แร่ธาตุสังกะสี ในผู้ป่วยที่มีการเจริญเติบโตช้าหรือได้ยาขับปัสสาวะ โดยให้ elemental zinc 1-3 มก./กก./วัน (IV, D)
- ข้อ 3. พิจารณาให้ยา ursodeoxycholic acid (ขนาดยา 15-20 มก./กก./วัน) ในภาวะน้ำดีคั่งเรื้อรังในทารก ซึ่งอาจมีประโยชน์ใน TPN-associated cholestasis (II, B) ภาวะน้ำดีคั่งจากยา (IV, D) และ idiopathic neonatal hepatitis (III, C) โรคท่อน้ำดีตีบตัน หลังผ่าตัด portoenterostomy (III, C)
- ข้อ 4. ทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่งเรื้อรังหากมีอาการคัน พิจารณาให้ ursodeoxycholic acid (III, C) หรือพิจารณาให้ยาอื่นๆ เช่น phenobarbital ชนิดกิน 2-5 มก./กก./วัน (IV, D) เป็นต้น
- ข้อ 5. การรักษาที่ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมและยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดด้านผลการรักษา ได้แก่ การใช้ corticosteroid เพื่อลดการอักเสบของท่อน้ำดีในผู้ป่วยที่เป็นโรคท่อน้ำดีตีบตัน หลังผ่าตัด portoenterostomy และการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันท่อน้ำดีอักเสบซ้ำๆ (IV, D)

ตารางที่ 6 ขนาดวิตามินละลายในไขมันที่แนะนำในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง^{2,40,41}

วิตามิน	ขนาด	Monitoring*
A	5,000 – 25,000 IU (water-miscible)/วัน	Plasma retinol หรือ retinol-binding protein
D	Ergocalciferol (D ₂) 800-5,000 units/วัน <u>หรือ</u> Cholecalciferol (D ₃) 3-5 ไมโครกรัม/กก./วัน	Plasma 25-hydroxy-vitamin D
E	Alpha-tocopherol 25-50 IU/กก./วัน (เพิ่มได้ถึง 200 IU/กก./วัน หากยังมีภาวะขาดวิตามิน E) <u>หรือ</u> D- α -Tocopherol-polyethelene glycol 1000 succinate (TPGS) 15-25 IU/กก./วัน	Plasma vitamin E:total lipids ratio (mg/g)
K	2.5 มก. กิน 2 ครั้งต่อสัปดาห์ (ยาชนิดตำรับกิน) <u>หรือ</u> 2-5 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 2-4 สัปดาห์	Prothrombin time

* ในกรณีที่สามารถส่งตรวจได้

Pthaigastro.org

การพยากรณ์โรค (Prognosis)

การพยากรณ์โรคน้ำดีคั่งในทารกนั้น ขึ้นอยู่กับสาเหตุ อายุที่วินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสม สำหรับโรคท่อน้ำดีตีบตันที่ได้รับการผ่าตัด portoenterostomy ก่อนอายุ 60 วัน พบว่า จะมีการระบายของน้ำดีหลังผ่าตัดเป็นไปด้วยดี แต่ถ้าผ่าตัดล่าช้าเมื่ออายุเกิน 90 วันไปแล้ว ผลการผ่าตัดจะประสบความสำเร็จลดลงเหลือร้อยละ 20-30⁷³

จากการศึกษาระยะยาวในผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตันในประเทศต่างๆ พบว่า อัตรารอดชีวิตที่ 4 ปี หลังทำผ่าตัด portoenterostomy โดยไม่ต้องรับการปลูกถ่ายตับ ประมาณร้อยละ 37-59⁷⁴⁻⁷⁹ อัตรารอดชีวิตที่ 5 ปีหลังทำผ่าตัด portoenterostomy ในสหราชอาณาจักร คือร้อยละ 90 โดยผู้ป่วยที่รอดชีวิตประมาณครึ่งหนึ่งต้องรับการปลูกถ่ายตับ⁷⁶ การติดตามระยะยาวพบว่าที่ 10 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 25-40 มีชีวิตรอด โดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับ⁷⁴⁻⁷⁷ ดังนั้นจึงควรติดตามผู้ป่วยเหล่านี้หลังผ่าตัดต่อเนื่องในระยะยาวแม้ว่าจะหายเหลืองแล้วก็ตาม

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคไม่ดี^{74,75,77} ได้แก่ การทำผ่าตัด portoenterostomy หลังอายุ 60 วัน การไม่หายจากภาวะเหลืองหลังผ่าตัด การมีท่อน้ำดีอักเสบซ้ำๆ การมีความพิการแต่กำเนิดอื่นร่วมด้วย และประสบการณ์ของศัลยแพทย์

ผู้ป่วยที่มีการระบายของน้ำดีไม่ดีหลังจากผ่าตัด portoenterostomy จะไม่หายเหลืองและเกือบทั้งหมดจะเสียชีวิตในอายุ 3 ปีหากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ⁷⁴ ดังนั้นควรพิจารณาส่งต่อเพื่อการปลูกถ่ายตับ โรคท่อน้ำดีตีบตันเป็นข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับในเด็กที่พบบ่อยที่สุดคือประมาณร้อยละ 70 ในเด็กปลูกถ่ายตับที่อายุน้อยกว่า 2 ปี ปัจจุบันอัตราการรอดของผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่ 5 และ 10 ปีสูงถึงร้อยละ 80-85⁸⁰⁻⁸² โดยผู้ป่วยต้องกินยากดภูมิคุ้มกันไปตลอดชีวิต

ข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับในทารกที่มีภาวะน้ำดีคั่ง⁸³ ได้แก่

1. มีผลการตรวจวินิจฉัยที่บ่งว่าอยู่ในภาวะตับวายเรื้อรังระยะท้าย ได้แก่
 - ระดับบิลิรูบินมากกว่า 9 มก./ดล.
 - ระดับ prothrombin time มากกว่าค่าปกติ 5 วินาที หรือ INR > 1.4
 - มีภาวะอัลบูมินต่ำในเลือด (น้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล.)
2. มีภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็งที่รุนแรง เช่น ท้องมานรุนแรง มีเลือดออกจากหลอดเลือดขดที่หลอดเลือดอาหารบ่อยๆ แม้จะได้รับการรักษาโดยการส่องกล้องแล้ว เป็นต้น
3. มีภาวะเลี้ยงไม่โต แม้ได้รับการรักษาทางโภชนาการอย่างเต็มที่
4. มีอาการคันตามตัวที่รุนแรงแม้รักษาด้วยยาอย่างเต็มที่ (intractable pruritus)

References:

1. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:115-28.
2. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr* 2011;170:279-84.
3. Neonatal Cholestasis. Suchy FJ. *Pediatr Rev* 2004;25:388.
4. Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: a 20 year perspective. *Gut* 1991;Suppl:S123-8.
5. Stormon MO, Dorney SFA, Kamath KR, O'Loughlin EV, Gaskin KJ. The changing pattern of diagnosis of infantile cholestasis. *J Paediatr Child Health* 2001;37:47-50.
6. Phuapradit P, Udompanich O, Karanes S, Numhom S, Pipatanagul S, Varavithya W. 100 cases of infantile obstructive cholangiopathy at Ramathibodi Hospital. *Ramathidodi Med J* 1984;7:125-32.
7. Osatakul S, Mo-suwan L, Patrapinyokul S. Neonatal cholestasis at Songklanagarind Hospital. *Songkla Med J* 1989;7:6-12.
8. Aanpreung P, Laohapansang M, Ruangtrakool R, Kimhan J. Neonatal cholestasis in Thai infants. *J Med Assoc Thai* 2005;88 Suppl 8:S9-15.
9. Wonsawasdi L, Khatiyapong V, Singhavejsakul J, Rankakulnuwat P, Ukarapol N. Infantile cholestasis syndrome at Chiang Mai University Hospital from 1994-1998. *Chiang Mai Med Bull* 2003;42:17-23.
10. Kosuwan P, Aremite S, Sutra S. Neonatal cholestasis. *Srinagarind Med J* 2001;16:25
11. Roberts EA. Neonatal hepatitis syndrome. *Semin Neonatol* 2003;8:357-74.
12. Khalil S, Shah D, Faridi MM, Kumar A, Mishra K. Prevalence and outcome of hepatobiliary dysfunction in neonatal septicemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:218-22.
13. Gönç EN, Kandemir N, Andiran N, Ozön A, Yordam N. Cholestatic hepatitis as a result of severe cortisol deficiency in early infancy: report of two cases and review of literature. *Turk J Pediatr* 2006;48:376-9.
14. Koseesirikul P, Chotinaruemol S, Ukarapol N. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in newborn infants. *Pediatr Int* 2012;54:434-6.
15. Neuberger P, Hamprecht K, Vochem M, Maschmann J, Speer CP, Jahn G, et al. Case control study and neonatal outcome of human milk transmitted cytomegalovirus infection in premature infants. *J Pediatr* 2006;148:326-31.
16. Treepongkaruna S, Gaensan A, Pienvichit P, Luksan O, Knisely AS, Sornmayura P, Jirsa M. Novel *ABCB11* mutations in a Thai infant with progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol* 2009;15:4339-42.

17. Treepongkaruna S, Jitraruch S, Kodcharin P, Charoenpipop D, Suwannarat P, Pienvichit P, Kobayashi K, Wattanasirichaigoon D. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: prevalence and SLC25A13 mutations among Thai infants. *BMC Gastroenterol* 2012;12:141.
18. Kanegawa K, Akasaka Y, Kitamura E, Nishiyama S, Muraji T, Nishijama E, et al. Sonographic diagnosis of biliary atresia in pediatric patients using the "triangular cord" sign versus gallbladder length and contraction. *Arch J Radiol* 2003;181:1387-90.
19. Choi SO, Park WH, Lee HJ. Ultrasonographic 'triangular cord': the most definitive finding for noninvasive diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8:12-6.
20. Tan Kendrick AP, Phua KB, Subramaniam R, Goh ASW, Ooi BC, Tan CE. Making the diagnosis of biliary atresia using the triangular cord sign and gallbladder length. *Pediatr Radiol* 2000;30:69-73.
21. Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, El Koofy NM, El-Karaksky HM, Abdek-Kahlk MK, et al. Evaluation of triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. *Pediatrics* 2001;108:416-20.
22. Park WH, Choi SO, Lee HJ. The ultrasonographic 'triangular cord' coupled with gallbladder images in the diagnostic prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 1999;34:1706-10.
23. Benchimol EI, Walsh CM, Ling SC. Early diagnosis of neonatal cholestasis: Test at 2 weeks. *Can Fam Physician* 2009;55:1184-92.
24. De Jong EP, Vossen ACTM, Walther F, Lopriore E. How to use neonatal TORCH screening. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98:93-8.
25. De Vries JJC, van der Eijk AA, Wolthers KC, Rusman LG, Pas SD, Molenkaamp R, et al. Real-time PCR versus viral culture as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2012;53:167-70.
26. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* 2011; 87:723-8.
27. Mussa GC, Silvestro L, Barberis L, Operti B, Mussa F. Neonatal hepatic cholestasis with particular regard for the use of radioisotopes in its diagnosis. *Minerva Pediatr.*1991;43:357-70.
28. Kianifar HR, Tehrani S, Shojaei P, Adinehpour Z, Sadeghi R, Kakhki VR, et al. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature. *Pediatr Radiol* 2013;43:905-19.
29. Gilmour SM, Hershekop M, Reifen R, Gilday D, Roberts EA. Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. *J Nucl Med* 1997;38:1279-82.
30. Majd M, Reba RC, Altman RP. Effect of phenobarbital on ^{99m}Tc-IDA scintigraphy in the evaluation of neonatal jaundice. *Semin Nucl Med* 1981;11:194-204.
31. Charearnrad P, Chongsrisawat V, Tepmongkol S, Poovorawan Y. The effect of phenobarbital on

- the accuracy of technetium-99m diisopropyl iminodiacetic acid hepatobiliary scintigraphy in differentiating biliary atresia from neonatal hepatitis syndrome. *J Med Assoc Thai*. 2003;86 Suppl 2:S189-94.
32. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, Hsu HC, Su CT, Kao CL, Lee CY. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:121-7.
 33. Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, Ueno CM, Porta G, Maksoud JG, Gayotto LC. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistic ground. *Mod Pathol* 1997;10:793-9.
 34. Russo P, Magee JC, Boitnott J, Bove KE, Ragunathan T, Finegold M, et al. Design and validation of the Biliary Atresia Consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:357-62.
 35. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet* 2009;374:1704-13
 36. ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล. Metabolic liver diseases. ใน: สุพร ตริพงษ์กรอุมา, เพ็ญศรี โควสุวรรณ, นิพัทธ์ สีมหาขจร, เสกสิต โอสธากุล, หมอกร ภาวิจิตร, บรรณานิการ. *Pediatric gastrointestinal and liver emergencies*. กรุงเทพฯ: บียอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์ 2556. หน้า 284-303.
 37. Peng SS, Li YW, Chang MH, Ni YH, Su CT. Magnetic resonance cholangiography for evaluation of cholestatic jaundice in neonate and infants. *J Med Formos Med Assoc* 1998;97:698-703.
 38. Paumgartner G, Pusch T. Medical treatment of cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2008;12:53-80.
 39. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:67-81.
 40. Novy MA, Schwarz KB. Nutritional considerations and management of the child with liver disease. *Nutrition* 1997;13:177-84.
 41. Sultan MI, Leon CDG, Biank VF. Role of nutrition in pediatric chronic liver disease. *Nutr Clin Pract* 2011;26:401-8.
 42. Suita S, Ikeda K, Doki T, Naito K, Handa N, Matsuo S, Ohgami H. Zinc status and its relations to growth retardation in children with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1987;22:401-5.
 43. Alatas FS, Hayashida M, matsuuru T, Saeki I, Taguchi T. Intracranial hemorrhage associated with vitamin K deficiency bleeding in patients with biliary atresia: focus on long-term outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:552-7.
 44. Roongpraiwan R, Suthutvoravut U, Feungpean B, Phuapradit P. Effect of oral vitamin E supplementation in children with cholestasis. *J Med Assoc Thai* 2002;85 Suppl 4: S1199-205.
 45. Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation. *FAO Food Nutr Pap* 2010;91:1-166.
 46. Charlton CP, Buchanan E, Holden CE, Preece MA, Green A, Booth IW, Tarlow MJ. Intensive enteral feeding in advanced cirrhosis: reversal of malnutrition without precipitating of hepatic

- encephalopathy. *Arch Dis Child* 1992;67:603-7.
47. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral branched-chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in asystematic review with meta-analyses of randomized controlled trials. *J Nutr* 2013; 143: 1263-8.
 48. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *J Hepatol* 2001;35:134–46.
 49. Gokmen T, Oguz SS, Bozdog S, Erdeve O, Uras N, Dilmen U. A controlled trial of erythromycin and UDCA in premature infants during parenteral nutrition in minimizing feeding intolerance and liver function abnormalities. *J Perinatol* 2012;32:123-8.
 50. Cowles RA, Ventura KA, Martinez M, Lobritto SJ, Harren PA, Brodlie S, et al. Reversal of intestinal failure-associated liver disease in infants and children on parenteral nutrition: experience with 93 patients at a referral center for intestinal rehabilitation. *J Pediatr Surg* 2010;45:84-7.
 51. San Luis VA, Btaiche IF. Ursodiol in patients with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Ann Pharmacother* 2007;41:1867-72.
 52. Willot S, Uhlen S, Michaud L, Briand G, Bonnevalle M, Sfeir R, Gottrand F. Effects of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics* 2008;122:e1236
 53. Dinler G, Koçak N, Yüce A, Gürakan F, Ozen H. Ursodeoxycholic acid therapy in children with cholestatic liver disease. *Turk J Pediatr* 1999;41:91-8.
 54. Ullrich D, Rating D, Schote W, Hanefeld F, Bircher J. Treatment with ursodeoxycholic acid renders children with biliary atresia suitable for liver transplantation. *Lancet* 1987;2:1324.
 55. Kotb MA. Ursodeoxycholic acid in neonatal hepatitis and infantile paucity of intrahepatic bile ducts: review of a historical cohort. *Dig Dis Sci* 2009;54:2231-41.
 56. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997;25:519-23.
 57. Narkewicz MR, Smith D, Gregory C, Lear JL, Osberg I, Sokol RJ. Effect of ursodeoxycholic acid therapy on hepatic function in children with intrahepatic cholestatic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:49-55.
 58. Smith LA, Ignacio JR, Winesett MP, Kaiser GC, Lacson AG, Gilbert-Barness E, et al. Vanishing bile duct syndrome: amoxicillin clavulanic acid associated intra-hepatic cholestasis responsive to ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:469–73.
 59. Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:573-89.
 60. Cies JJ, Giamalis JN. Treatment of cholestatic pruritus in children. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1157-62.

61. Gregorio GV, Ball CS, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Effect of rifampicin in the treatment of pruritus in hepatic cholestasis. *Arch Dis Child* 1993;69:141-3.
62. Cyamon HA, Andres JM, lafrate RP. Rifampicin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1990;98:1013-6.
63. Stiehl A, Thaler MM, Admirand WH. The effect of phenobarbital on bilir salts and bilirubin in patients with intrahepatic and extrahepatic cholestasis. *N Engl J Med* 1972;286:858-61.
64. Escobar MA, Jay CL, Brooks RM, West KW, Rescorla FJ, Molleston JP, et al. Effect of corticosteroid therapy on outcomes in biliary atresia after Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2006;41:99-103.
65. Davenport M, Stringer MD, Tizzard SA, McClean P, Mieli-Vergani G, Hadzic N. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Hepatology* 2007;46:1821-27.
66. Stringer MD, Davison SM, Rajwal SR, McClean P. Kasai portoenterostomy: 12-year experience with a novel adjuvant therapy regimen. *J Pediatr Surg* 2007;42:1324-28.
67. Chung HY, Wong KKY, Lan LCL, Tam PWH. Evaluation of a standardized protocol in the use of steroids after Kasai operation. *Pediatr Surg Int* 2008;24:1001-4.
68. Suzuki T, Hashimoto T, Kondo S, Sato Y, Hussein MH. Evaluating patients' outcome post-Kasai operation: a 19-year experience with modification of the hepatic portoenterostomy and applying a novel steroid therapy regimen. *Pediatr Surg Int* 2010;26:825-30.
69. Meyers RL, Book LS, O'Gorman MA, Jackson WD, Black RE, Johnson DG, et al. High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2003;38:406-11.
70. Sarkhy A, Schreiber RA, Milner R, Barker CC. Does adjuvant steroid therapy improve the outcome of biliary atresia? A systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol* 2011;25:440-4.
71. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Arch Dis Child* 2007;92:1132-35.
72. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, Ni YH, Hsu HY, Lai HS, et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg* 2003;38:590-3.
73. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP. Late referral for biliary atresia--missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989;1:421-3.
74. de Vries W, de Langen ZJ, Groen H, Scheenstra R, Peeters PM, Hulscher JB, Verkade HJ; Netherlands Study Group of Biliary Atresia and Registry (NeSBAR). Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008. *J Pediatr*. 2012;160:638-644.e2.

75. Hung PY, Chen CC, Chen WJ, Lai HS, Hsu WM, Lee PH, et al. Long-Term prognosis of patients with biliary atresia: A 25 year summary. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2006;42:190-5.
76. Davenport M, de Ville de Goyet J, Stringer MD, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004;363:1354-7.
77. Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N, Kelly DA. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg* 2011;46:1689-94.
78. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR, Alvarez F, Smith L, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr* 2007;151:659-65.
79. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K. Five- and Ten- year survival rate for biliary atresia: A report from the Japanese biliary atresia registry. *J Pediatr Surg* 2003;38:997-1000.
80. Ng VL, Fecteau A, Shepherd R, Magee J, Bucuvalas J, Alonso E, et al. Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a North American multicenter registry. *Pediatrics* 2008;122:e1128-35.
81. Oh SH, Kim KY, Kim DY, Lee YJ, Rhee KW, Jang JY, et al. Long-term outcome of pediatric living donor liver transplantation at a single institution. *Pediatr Transplant* 2010;10:870-8.
82. Fouquet V, Alves A, Branchereau S, Grabar S, Debray D, Jacquemin E, et al. Long-term outcome of pediatric liver transplantation for biliary atresia: a 10-year follow-up in a single center. *Liver Transpl* 2005;11:152-60.
83. Kelly DA, Mayer D. Liver transplantation. In: Kelly DA, editor. *Disease of the liver and biliary system in children*. 3rd eds. Oxford:Wiley-Blackwell; 2008. P 503-30.

ภาคผนวก 1

โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia)^{1,2}

เป็นโรคที่มีการอุดตันอันเกิดจากการอักเสบและการทำลายของท่อน้ำดีทั้งในและนอกตับของทารก ความผิดปกติลักษณะนี้ไม่พบในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ หากไม่ได้รับการรักษาจะทำให้เกิดภาวะตับแข็งและผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายในอายุ 2 ปี

โรคท่อน้ำดีตีบตัน พบ 1 ต่อ 5,000-15,000 ทารกเกิดมีชีพ มี 2 แบบคือ embryonic form (พบร้อยละ 10-20) และ perinatal form (พบร้อยละ 80-90) สาเหตุการเกิดโรคยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีสมมติฐานว่าน่าจะเกิดจากหลายปัจจัย ซึ่งนำไปสู่การตีบตันของท่อน้ำดี ปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้อง ได้แก่ genetic predisposition การติดเชื้อ การอักเสบ และการได้รับสารพิษ

อาการแสดง ชนิด perinatal form มีอาการตัวเหลืองตั้งแต่อายุ 2-3 สัปดาห์ อุจจาระสีซีด ตรวจพบตับโต อาจพบม้ามโตร่วมด้วย พยาธิสภาพที่ทำให้ท่อน้ำดีตีบตันเกิดขึ้นภายหลังเกิดหรือเกิดในช่วง perinatal period ส่วนชนิด embryonic form ทารกมีอาการตัวเหลืองตั้งแต่เกิด พบความผิดปกติแต่กำเนิดอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น preduodenal portal vein, intestinal malrotation, biliary atresia splenic malformation syndrome (polysplenia, asplenia), situs inversus, absence of an inferior vena cava และ congenital heart disease โดยเชื่อว่าพยาธิสภาพนี้เริ่มในระยะ embryonic phase อาจพบความผิดปกติร่วมกับมารดาที่เป็นเบาหวาน

การรักษา โดยการผ่าตัด portoenterostomy คือการนำส่วนของลำไส้ไปต่อที่ porta hepatis ซึ่งยังคงเหลือ microscopic biliary ductules เพื่อช่วยระบายน้ำดีออกจากตับ การผ่าตัดควรทำก่อนอายุ 8 สัปดาห์ เนื่องจากผลการรักษาดีกว่าการผ่าตัดเมื่ออายุเกิน 12 สัปดาห์อย่างชัดเจน หากการผ่าตัดไม่ได้ผล จะทำให้เกิดตับแข็งตามมา ซึ่งจำเป็นต้องรับการปลูกถ่ายตับ

โรคท่อน้ำดีโป่งพอง (choledochal cyst)^{2,3}

เป็นความผิดปกติที่มีการโป่งพองของท่อน้ำดีที่เป็นแต่กำเนิด และทำให้เกิดการอุดตันการระบายน้ำดีออกจากตับ ถ้าไม่ได้รับการวินิจฉัยและแก้ไข น้ำดีที่คั่งค้างจะทำลายตับ เกิดพังผืดและในที่สุดเกิดตับแข็งและ portal hypertension พบมากในเพศหญิง พบได้ทั้งในทารกและเด็กโต ทารกมักมาด้วยอาการตัวเหลือง อุจจาระซีด ส่วนในเด็กโตอาการได้แก่ ตัวเหลือง ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน และมีก้อนในท้อง

การรักษา คือ การผ่าตัดท่อน้ำดีที่โป่งพองออก และทำทางระบายน้ำดี (hepaticojejunostomy) ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่ ท่อน้ำดีอักเสบ ท่อน้ำดีแตก และนิ่วในท่อน้ำดี ในระยะยาวถ้าไม่ได้รับการผ่าตัดออก จะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ถุงน้ำดีอักเสบเรื้อรัง และมะเร็งของท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma)

ภาวะตับอักเสบในทารก (neonatal hepatitis)⁴⁻⁸

เป็นภาวะตับอักเสบในทารกอายุน้อยกว่า 3 เดือน ทารกมีอาการตัวเหลือง ตับโต โดยที่อุจจาระอาจซีดหรือไม่ซีดก็ได้ เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ภาวะติดเชื้อ โรคทางเมแทบอลิซึม รวมถึงกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุชัดเจน (idiopathic neonatal hepatitis, INH) ในปัจจุบัน สามารถตรวจหาสาเหตุของตับอักเสบในทารกได้มากขึ้น โดยเฉพาะการติดเชื้อและโรคทางพันธุกรรม จึงทำให้อุบัติการณ์ของ INH ในทารกลดลงจากเดิมร้อยละ 65 เป็นร้อยละ 15 ภาวะตับอักเสบกลุ่มนี้จะมีลักษณะทางพยาธิวิทยาคล้ายคลึงกันคือ เซลล์ตับมี ballooning degeneration พบ multinucleated giant cells โดยโครงสร้างบริเวณ zonal distribution ปกติ

การวินิจฉัยภาวะ INH โดยการตรวจไม่พบสาเหตุอื่นๆ ของตับอักเสบ ไม่มีการรักษาเฉพาะ เน้นการรักษาภาวะน้ำดีคั่ง ส่วนใหญ่หายเองได้ในอายุ 3-6 เดือน

กลุ่มโรคติดเชื้อ

การติดเชื้อไวรัส

การติดเชื้อเกิดขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์หรือระหว่างคลอด (congenital infection) เชื้อที่พบบ่อย ได้แก่ rubella, cytomegalovirus, herpes simplex เป็นต้น โดยทารกกลุ่มนี้มักจะมีอาการและอาการแสดงอื่นร่วมด้วยนอกเหนือจากอาการเหลืองและตับโต

- การติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV)

ทารกส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ ในรายที่มีอาการจะพบการคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักน้อยกว่าอายุครรภ์ ศีรษะเล็ก เกล็ดเลือดต่ำและมีจุดเลือดออกตามตัว หูหนวก chorioretinitis, periventricular calcification การรักษา โดยส่วนใหญ่ตับอักเสบจากการติดเชื้อนี้มักจะหายได้เอง และในปัจจุบันข้อบ่งชี้ในการให้ยาต้านไวรัสยังไม่ชัดเจน ให้การรักษาเมื่อมีอาการระบบประสาทร่วมด้วยหรือมีโรคตับที่รุนแรง

- การติดเชื้อ herpes simplex

มักพบมีศีรษะเล็กและมีผื่นตามผิวหนัง เยื่อぶ (vesicular หรือ purpuric lesions) นอกจากนี้ยังพบอาการทางระบบประสาท (ชักและสมองอักเสบ) รวมถึงภาวะเลือดออกผิดปกติ ซึ่งการติดเชื้อนี้ถ้าไม่ได้รับการรักษาส่วนใหญ่จะเสียชีวิตหรือมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ยาที่แนะนำให้ใช้รักษาในทารกได้แก่ acyclovir

- การติดเชื้อ rubella

พบความผิดปกติของตา (cataract, microphthalmia, glaucoma, chorioretinitis) ความผิดปกติของหัวใจ (PDA, VSD, PS) รวมถึงระบบประสาท (microcephaly, meningoencephalitis) และมีผื่นที่ผิวหนัง (blueberry muffin, purpura) การรักษาเป็นแบบประคับประคองตามอาการโดยยังไม่มีการใช้ยาต้านไวรัสในโรคนี้

- เชื้อไวรัสอื่นๆ ที่อาจพบได้ เช่น parvovirus B19, varicella zoster

ส่วนกลุ่มไวรัสตับอักเสบ (A,B,C,D,E) เป็นสาเหตุของตับอักเสบน้อยมาก ยกเว้นในทารกที่มารดาเป็นพาหะหรือติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ทารกที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ มักเกิดเป็นการติดเชื้อเรื้อรัง

การติดเชื้อแบคทีเรีย

การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดทำให้เกิดน้ำดีคั่งจากที่อกซิมของแบคทีเรีย เชื้อก่อโรคพบได้ทั้งแกรมบวกและแกรมลบ แต่พบในแกรมลบได้บ่อยกว่าโดยเฉพาะ *Escherichia coli* นอกจากนี้ยังพบตับอักเสบนานาชาติที่มีการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ โดยมักพบในช่วง 2-8 สัปดาห์หลังคลอด

การติดเชื้อซิฟิลิสแต่กำเนิด มักมีอาการร่วมอื่นๆ ได้แก่ คลอดก่อนกำหนด hydrops fetalis, osteomyelitis, periostitis, nasal discharge ปอดอักเสบ ต่อม้ำเหลืองโตทั้งตัว และมีผื่นที่ผิวหนังและเยื่อเมือก โดยความรุนแรงของอาการมีตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงรุนแรง การรักษาโดยให้ยา penicillin นอกจากนี้เชื้อแบคทีเรียที่มีภาวะตับอักเสบรวมด้วย ได้แก่ การติดเชื้อวัณโรคและ *Listeria* ซึ่งพบอุบัติการณ์น้อยมาก

การติดเชื้อโปรโตซัว *Toxoplasma gondii*

ทารกที่ติดเชื้อจะมีอาการเพียงร้อยละ 10-25 ได้แก่ ศีรษะเล็กหรือศีรษะโตในรายที่มี obstructive hydrocephalus, chorioretinitis, intracranial calcification, meningoencephalitis, ตับม้ามโต แต่อาการตัวเหลืองอาจไม่พบในทุกราย ทารกที่ติดเชื้อต้องได้รับการรักษาทุกรายโดยใช้ยา pyrimethamine sulfadiazine และ leucovorin เป็นเวลา 1 ปี

โรคตับเมแทบอลิกและพันธุกรรม

Galactosemia^{9,10}

เป็นโรคทางพันธุกรรม ถ่ายทอดแบบ autosomal recessive พบน้อย มีอุบัติการณ์ประมาณ 1:47,000 แต่หากวินิจฉัยได้ช้าอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต เกิดจากขาดเอนไซม์ที่สำคัญในขบวนการ galactose metabolism ที่เปลี่ยนกาแลคโทสเป็นกลูโคส ได้แก่ galactokinase, galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) และ galactose-1,4-epimerase น้ำตาลกาแลคโทส ต้องถูกเปลี่ยนเป็นกลูโคสก่อน เพื่อนำไปใช้ให้พลังงานแก่ร่างกาย การขาดเอนไซม์ GALT จะมีอาการรุนแรงที่สุดจัดเป็น classical galactosemia

อาการเกิดได้ตั้งแต่วัยแรกๆ ของชีวิต หลังจากได้นมที่มีน้ำตาลกาแลคโทส ในเด็กทารกที่ขาดเอนไซม์ GALT จะมีการคั่งของกาแลคโทส galactose -1-phosphate และ galactitol ซึ่งจะทำอันตรายต่อตับ ทำให้การทำงานของตับบกพร่องและมีอาการตัวเหลือง การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

เลี้ยงไม่โต ซึม ดิถเชื้อ *E. coli* ในกระแสเลือด เกิดต่อกระจก ความผิดปกติของระบบประสาทเช่น ataxia, tremor, apraxia, และความบกพร่องทางสติปัญญา

การวินิจฉัยเบื้องต้นทำได้โดยการตรวจปัสสาวะเพื่อหา reducing substances หรือ galactitol และยืนยันการวินิจฉัยโดยตรวจการทำงานของเอนไซม์ GALT ในเม็ดเลือดแดง หรือตรวจการกลายพันธุ์ของยีน

การรักษา โดยงดอาหารหรือนมที่มีน้ำตาลแลคโทสและกาแลคโทสไปตลอดชีวิต

Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD)¹⁰⁻¹²

เป็นโรคทางพันธุกรรม พบอุบัติการณ์ในไทยประมาณ 1:50,000 อาการในวัยทารก ได้แก่ ตัวเหลืองชนิดน้ำดีคั่ง ตับโต น้ำตาลต่ำในเลือด อาจตรวจพบ reducing substances ในปัสสาวะ (galactosuria) การตรวจ plasma amino acid อาจพบความผิดปกติ อาการเหลืองส่วนใหญ่หายได้เองในขวบปีแรก ทำให้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น INH มีรายงานทารกบางรายที่ภาวะน้ำดีคั่งไม่หาย แต่รุนแรงขึ้นถึงตับวายจนต้องปลูกถ่ายตับ ทารกที่หายแล้วจะมีระยะโรคสงบหรืออาจมีปัญหาตัวเล็กเติบโตช้า ซึ่งเมื่อโตขึ้นอาจไม่มีอาการอีกเลยหรืออาจมีอาการของ citrullinemia type II (CTLN2) โดยมีอาการซึม ซัก ไม่รู้ตัว สมอมนม น้ำ แอมโมเนียในเลือดสูง ตับวายเฉียบพลัน มักเสียชีวิตหากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ

สาเหตุเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *SLC25A13* ซึ่งควบคุมการสร้างโปรตีน aspartate-glutamate carrier isoform 2 ที่ผนังเมมเบรนของไมโทคอนเดรีย และทำหน้าที่ช่วยในการขนส่งแลกเปลี่ยนเอา aspartate ออกจากไมโทคอนเดรีย และนำ glutamate เข้ามาแทน ซึ่งกรดอะมิโนสองชนิดนี้มีบทบาทสำคัญในขบวนการเมแทบอลิซึมหลายชนิดในร่างกาย เช่น วงจรยูเรีย เมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตและกาแลคโทส การสลายกรดไขมัน เป็นต้น

การวินิจฉัยที่แน่นอนคือการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน การรักษาทำโดยงดอาหารและนมที่มีแลคโทส จน galactosuria หายไป ผู้ป่วยกว่าร้อยละ 90 มักหายได้เองภายในอายุ 1 ปี ในระยะยาวให้รักษาด้วยการปรับอาหารให้เหมาะสม คือ หลีกเลี่ยงอาหารคาร์โบไฮเดรตสูง การให้ยา arginine hydrochloride และ sodium pyruvate อาจช่วยป้องกันไม่ให้เกิดอาการของ CTLN2 ในเวลาต่อมาได้

Tyrosinemia¹²⁻¹⁵

เป็นความผิดปกติของขบวนการเมแทบอลิซึมของกรดอะมิโน tyrosine มี 3 ชนิด ชนิดที่มีความสำคัญ คือ tyrosinemia type I พบประมาณ 1:100,000 เกิดจากกลายพันธุ์ของยีน *fumarylacetoacetate hydrolase (FAH)* ทำให้ขาดเอนไซม์ FAH ซึ่งเป็นเอนไซม์ขั้นสุดท้ายของกระบวนการกำจัด tyrosine

มักมีอาการตั้งแต่วัยทารกก่อนอายุ 6 เดือน ถ้าไม่ได้รับการรักษาจะเสียชีวิต อาการทางตับจะรุนแรงก่อให้เกิดภาวะตับวาย อาการทางไตชนิด renal tubular acidosis และความผิดปกติระบบประสาท ในผู้ป่วยที่มีอาการหลังอายุ 6 เดือน จะมีการดำเนินโรคเป็นลักษณะเรื้อรัง มักมาด้วยอาการโรคตับเรื้อรัง Fanconi-like renal syndrome, rickets และการเจริญเติบโตช้า อาจมีอาการปวดและ

ผิดปกติทางระบบประสาทรุนแรงเป็นครั้งๆ คล้ายโรค porphyria ความบกพร่องของการแข็งตัวของเลือด มักจะผิดปกติรุนแรง และจะตรวจพบค่า α fetoprotein ขึ้นสูงโดยเฉลี่ย 160,000 นาโนกรัม/มล.

การวินิจฉัยคือ ตรวจพบ succinylacetone ในปัสสาวะ และ ยืนยันด้วยการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน

การรักษา ให้อาหารที่มีกรดอะมิโน phenylalanine และ tyrosine ต่ำ ร่วมกับให้ยา NTBC ยับยั้งเอนไซม์ 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase เพื่อป้องกันการเกิด fumarylacetoacetate จาก tyrosine ถ้าไม่ตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าวต้องรักษาโดยการปลูกถ่ายตับ

Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia)^{16,17}

เป็นโรคทางพันธุกรรม ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant เกิดจากความผิดปกติใน Notch signaling pathway มีการกลายพันธุ์ของ ยีน *JAG1* และส่วนน้อยมีการกลายพันธุ์ของยีน *NOTCH2* พบประมาณ 1:70,000 ทารกเกิดมีชีพ อาการแสดงเกิดจากความผิดปกติในระบบต่างๆ ผู้ป่วยจะมีอาการเหลืองแบบน้ำดีคั่ง เนื่องจากมีการลดลงหรือหายไปของท่อน้ำดีในตับ อาการทางหัวใจจะพบ peripheral pulmonary artery stenosis กระดูกพบ butterfly vertebrae ตรวจตาจะพบ posterior embryotoxon และความผิดปกติใน anterior chamber ลักษณะหน้าตาจำเพาะได้แก่ หน้าผากโหนก ตาลีกลีและห่างจากกัน คางแหลมยื่น จมูกมีลักษณะ bulbous tip การวินิจฉัยอาศัยอาการแสดงและลักษณะความผิดปกติดังกล่าว ร่วมกับการตรวจชิ้นเนื้อตับพบการลดลงหรือหายไปของท่อน้ำดีในตับ หรืออาจจะตรวจดูความผิดปกติของยีน *JAG1* และ *NOTCH2*

การรักษา ไม่มีการรักษาเฉพาะ เน้นการรักษาภาวะน้ำดีคั่งและความผิดปกติของหัวใจ การผ่าตัด portoenterostomy ไม่มีประโยชน์ การดำเนินโรคนั้นอยู่กับอวัยวะที่มีความผิดปกติโดยเฉพาะตับและหัวใจ หากโรคตับดำเนินไปสู่ภาวะตับแข็งก็จะต้องรักษาโดยการปลูกถ่ายตับ

โรคต่อมไร้ท่อ

Panhypopituitarism¹⁸⁻²⁰

คือการขาดฮอร์โมนไทรอยด์และคอร์ติซอล มักพบร่วมกับ midline defects เช่น ไม่มี septum pellucidum, septo-optic dysplasia, cleft lip หรือ cleft palate ฮอร์โมนดังกล่าวมีผลต่อการหลั่งน้ำดีชนิด bile acid independent ทำให้มีตัวเหลืองแบบน้ำดีคั่ง และน้ำตาลต่ำในเลือด ตรวจร่างกายพบ hypotonia, umbilical hernia, nystagmus และกระหม่อมหน้ากว้าง โรคหัวใจชนิด septal defect ในทารกเพศชาย อาจพบ micropenis ได้

ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิด (congenital hypothyroidism)^{21,22}

ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แต่กำเนิดมักเป็น primary hypothyroidism เกิดจาก thyroid dysgenesis ผู้ป่วยมีอาการตัวเหลืองแบบน้ำดีคั่งตั้งแต่วัยแรกเกิด ร่วมกับอาการของภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ ได้แก่ ท้องผูก ว่างซึม หลับมาก ร้องเสียงแหบ กินน้อยกว่าปกติ hypotonia, umbilical hernia,

skin mottling, กระหม่อมกว้าง ลิ้นโต ท้องอืด ผิวแห้ง hoarse cry, slow deep tendon reflex และ อุณหภูมิกายต่ำ การรักษา คือ ให้ฮอร์โมนไทรอยด์

ประมาณร้อยละ 20 ของทารกที่เป็นภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนแต่กำเนิด จะมีอาการตัวเหลือง แบบ indirect hyperbilirubinemia เกิดจากเอนไซม์ hepatic glucuronyl transferase ยังไม่ทำงานเต็มที่

สาเหตุจากยาและสารอาหารทางหลอดเลือดดำ

Total parenteral nutrition-associated cholestasis²³⁻²⁷

ภาวะน้ำดีคั่งจากการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ มักเกิดใน 2 สัปดาห์หลังจากให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ โดยมีไขมันสะสมในตับ น้ำดีคั่ง มีการอุดตันท่อน้ำดีและเกิดตับแข็งตามมา ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะนี้ ได้แก่ ทารกเกิดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อย เพศชาย มีโรคตับอยู่ก่อน มีโรคทางเดินอาหาร เช่น short bowel syndrome, gastroschisis ภาวะแบคทีเรียเจริญเติบโตมากเกินไปในลำไส้เล็ก การติดเชื้อในกระแสเลือด และ endotoxemia การไม่ได้รับประทานอาหาร การให้สารอาหารทางหลอดเลือดเป็นระยะเวลานาน และการขาดสารอาหารบางชนิดในอาหารทางหลอดเลือด เช่น carnitine, taurine และ choline เป็นต้น

ถ้าสามารถหยุด TPN ได้ อาการทางตับจะดีขึ้นเมื่อหยุดการให้สารอาหารทางหลอดเลือดแล้ว ประมาณ 1-6 เดือน แต่ถ้าไม่หยุดให้ TPN โรคตับจะดำเนินต่อไปจนเกิดตับแข็ง

การรักษาประกอบด้วยพยายามเริ่มให้สารอาหารทาง enteral ลดระยะเวลาการให้สารอาหารทางหลอดเลือด การรักษาและป้องกันภาวะแบคทีเรียเจริญเติบโตมากเกินไปในลำไส้เล็ก การดูแลสายสวนหลอดเลือดดำโดยวิธีปราศจากเชื้อเพื่อป้องกันการติดเชื้อในกระแสเลือด การเติม taurine, cysteine และ choline อาจช่วยลดการบาดเจ็บต่อเซลล์ตับ การให้ยา ursodeoxycholic acid 15-20 มก./กก./วัน จะช่วยเพิ่มการไหลของน้ำดีและลดการตกตะกอนของน้ำดี การศึกษาเร็วๆ นี้พบว่า การให้กรดไขมันชนิด omega 3 ในสารอาหารทางหลอดเลือดช่วยป้องกันและทำให้ภาวะน้ำดีคั่งจากการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำดีขึ้น

Drug induced cholestasis²⁸

พบได้ค่อนข้างบ่อย ยาหลายชนิดก่อให้เกิดภาวะน้ำดีคั่ง โดยมีผลต่อการส่งผ่านของน้ำดีที่เซลล์ตับและท่อน้ำดี พยาธิสภาพมีได้หลายอย่าง ได้แก่ bland cholestasis, cholestatic hepatitis, cholangiolitis และ vanishing bile duct syndrome (ตารางที่ 1.1) ทำให้มีอาการตัวเหลือง คัน หรือ อาจจะมีอาการคล้ายตับอักเสบเฉียบพลันจากไวรัส

ตารางที่ 1.1 ยาที่เป็นสาเหตุของภาวะน้ำดีคั่งแบ่งเป็นกลุ่มตามพยาธิสภาพของตับ

Bland cholestasis	Cholestatic hepatitis	Cholangiolitis	Vanishing bile duct syndrome
Anabolic steroids	Amoxicillin-clavulanic acid	Amoxicillin-clavulanic acid	Amoxicillin-clavulanic acid
Azathioprine	Azithromycin	Ampicillin	Ampicillin
Cyclosporine	Dicloxacillin	Azathioprine	Cimetidine
	Erythromycin	Clindamycin	Ciprofloxacin
	Griseofulvin	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Clindamycin
	Itraconazole		Cyproheptadine
	Ketoconazole		Erythromycin
	Norfloxacin		Ibuprofen
	NSAIDs		Trimethoprim-sulfamethoxazole
	Ofloxacin		
	Trimethoprim-sulfamethoxazole		

References

- Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. Lancet 2009;374:1704-13.
- Mieli-Vergani G, Hadzic N, Kay M. Biliary atresia and neonatal disorders of the bile ducts. In: Wyllie R, Hyams JS, editors. Pediatric gastrointestinal and liver disease. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 741-51.
- Singhavejsakul J, Ukarapol N. Choledochal cysts in children: epidemiology and outcomes. World J Surg. 2008;32:1385-8.
- Balistreri WF, Bezera JA. Whatever happened to Neonatal hepatitis? Clin Liver Dis 2006;10:27-53.
- Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. Semin Perinatol 2004;28:348-355.
- Vancikova Z, Kucerova T, Pelikan L, Zikmundova L, Priglova M. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: to treat or not to treat with ganciclovir. J Peadiatr Child Health 2004;40:444-8
- Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early Hum Dev 2011; 87:723-8.
- Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmots G. Toxoplasmosis. In: J Remington, G Klein, C Wilson, C Baker, editors. Infectious disease of the fetus and newborn infant, 6th ed., WB Saunders:Philadelphia. 2006. p. 947-1091.

9. Mayatepek E, Hoffmann B, Meissner T. Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Pract Clin Gastroenterol* 2010;24:607-18.
10. Treepongkaruna S, Jitraruch S, Kodcharin P, Charoenpipop D, Suwannarat P, Pienvichit P, Kobayashi K, Wattanasirichaigoon D. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: prevalence and SLC25A13 mutations among Thai infants. *BMC Gastroenterol* 2012;12:141.
11. Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab.* 2010;100 Suppl 1:S59-64.
12. ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล. Metabolic liver diseases. ใน: สุพร ตริพงษ์ภักฐณา, เพ็ญศรี โค้วสุวรรณ, นิพัทธ์ สี่มาขจร, เสกสิต โอสธากุล, นภอร ภาวิจิตร, บรรณานิการ. *Pediatric gastrointestinal and liver emergencies.* กรุงเทพฯ: บียอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์ 2556. หน้า 284-303.
13. Murray KF, Scott CR. Amino acid metabolism. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 4th ed. Ontario: BC Decker; 2004. p 1275-78.
14. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinemia type1 by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992;340:813-7.
15. Jitraruch S, Treepongkaruna S, Teeraratkul S, Wattanasirichaigoon D, Leelaudomlpi S, Sornmayura P, Viengteerawat S, Sriphojanart S. Long-term outcome of living donor liver transplantation in a Thai boy with hereditary tyrosinemia type I: A case report. *J Med Assoc Thai* 2011;94:1276-80.
16. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2012;20:251-7
17. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *J Med Genet* 1997;34:152-7
18. Kaufman FR, Costin G, Thomas DW, Sinatra FR, Roe TF, Neustein HB. Neonatal cholestasis and hypopituitarism. *Arch Dis Child* 1984;59:787-9.
19. Braslavsky D, Keselman A, Chiesa A, Bergada I. Diagnosis of congenital endocrinological disease in newborns with prolonged jaundice and hypoglycemia. *Ann Pediatr (Barc)* 2012;76:120-6.
20. Machado MK, Bernardini A, Giachetto G. Neonatal cholestasis and hypoglycemia like form of congenital hypopituitarism presentation. *Arch Argent Pediatr* 2011;109:e59-61.
21. Van Steenberghe W, Fevery J, De Vos R, Leyten R, Heirwegh KP, De Groote J. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin: I. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the hepatic transport of bilirubin mono-and diconjugates in the Wistar rat. *Hepatology* 1989;9:314-21.
22. Gartner LM, Arias IM. Hormonal control of hepatic bilirubin transport and conjugation. *Am J Physiol* 1972;222:1091-9.
23. Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:9-22.
24. Guqlielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, Fregnan S, Leoqrando G, Guqlielmi A, et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2008;12:97-110.

25. Koseesirikul P, Chotinaruemol S, Ukarapol N. Incidence and risk factors of parenteral nutrition-associated liver disease in newborn infants. *Pediatr Int* 2012;54:434-6.
26. Kelly DA. Intestinal failure-associated liver disease: What do we know today? *Gastroenterology* 2006;130(2Suppl1):S70-7.
27. Chung PH, Wong KK, Wong RM, Tsoi NS, Chan KL, Tam PK. Clinical experience in managing pediatric patients with ultra-short bowel syndrome using omega-3 fatty acid. *Eur J Pediatr Surg* 2010;20:139-42.
28. Levy C, Lindor KD. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2003;7:311-30.

Pthaigastro.org

ภาคผนวก 2

การตรวจโรคตับเมแทบอลิกและพันธุกรรม

จากข้อมูลในปัจจุบัน รพ.ที่สามารถส่งตรวจ ได้แก่

การตรวจ	โรงพยาบาลที่มีบริการ
Plasma amino acid	รพ.จุฬาลงกรณ์ รพ.รามธิบดี รพ.ศิริราช
Urine organic acid และ succinylacetone	รพ.จุฬาลงกรณ์ รพ.รามธิบดี รพ.ศิริราช
การตรวจการกลายพันธุ์ของยีนสำหรับโรคตับ - Alagille syndrome - NICCD และ citrullinemia - Galactosemia - Glycogen storage disease	- รพ.รามธิบดี - รพ.รามธิบดี และ รพ.จุฬาลงกรณ์ - รพ.จุฬาลงกรณ์ - รพ.ศิริราช

วิธีการเก็บเลือดและปัสสาวะ¹

1. การตรวจ plasma amino acid

เก็บเลือด 2-3 มล. กลั้ว heparin 0.2 ml ส่งทั้ง syringe ภายในเวลา 1 ชั่วโมง (หากส่งจาก รพ.อื่นให้ปั่นแยก plasma และแช่ในน้ำแข็ง นำส่งห้องปฏิบัติการภายใน 8 ชม. หากต้องการเก็บไว้นานกว่านั้นให้เก็บไว้ที่ตู้เย็น -20°C ไว้ก่อน)

2. การตรวจ organic acid และ succinylacetone ในปัสสาวะ

วิธีการเก็บตัวอย่าง เก็บปัสสาวะใสในขวดที่ปลอดเชื้อ 3-5 มล. ส่งภายในเวลา 1 ชั่วโมง หรือแช่แข็งทันที หากเป็นสิ่งส่งตรวจจาก รพ.อื่นๆ ให้แช่ในน้ำแข็ง นำส่งห้องปฏิบัติการภายใน 8 ชม. หากต้องการเก็บไว้นานกว่านั้นให้เก็บไว้ที่ตู้เย็น - 20°C ไว้ก่อน และให้แช่ในน้ำแข็งขณะนำส่งห้องปฏิบัติการ

3. การตรวจเลือดหาการกลายพันธุ์ของยีน

เก็บเลือด 3-5 มล. ในหลอด sterile ที่ใส่ EDTA โดยผสมให้เข้ากันเพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดและปิดฝาให้สนิท สามารถเก็บในอุณหภูมิห้องได้และนำส่งโดยไม่ต้องแช่ในน้ำแข็ง

Reference

- ดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล. Metabolic liver diseases. ใน: สุพร ตรีพงษ์ภรณ์, เพ็ญศรี โควสุวรรณ, นิพัทธ์ สีมาขจร, เสกสิต โอสธากุล, นภอร ภาวิจิตร, บรรณาธิการ. Pediatric gastrointestinal and liver emergencies. กรุงเทพฯ: บียอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์ 2556. หน้า 284-303.