

ความสัมพันธ์ของระดับโปรคอลลาเจน - ทรี - เปปไทด์ในเลือด  
กับระดับความรุนแรงของหลอดเลือดดำโป่งพองที่หลอดเลือดอาหาร  
ในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันภายหลังทำผ่าตัดค้ำไซ



นายประเสริฐ เสถียรกิจการชัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2542  
ISBN 974-333-960-4  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM PROCOLLAGEN -III -PEPTIDE  
AND SEVERITY OF ESOPHAGEAL VARICES  
IN BILIARY ATRESIA AFTER KASAI OPERATION



Prasert Sathienkijakarnchai

A Thesis Submitted in Partial Fullfilment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Programme in Pediatrics

Department of Pediatrics

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University


Academic Year 1999

ISBN 974-333-960-4

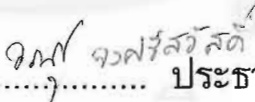
หัวข้อวิทยานิพนธ์ ความสัมพันธ์ของระดับโปรคอลลาเจน-ทรี- เปปไทด์  
ในเลือดกับระดับความรุนแรงของหลอดเลือดดำโป่ง  
พองที่หลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน  
ภายหลังทำผ่าตัดดคาไซ

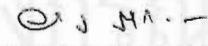
โดย นายประเสริฐ เสถียรกิจการชัย  
ภาควิชา กุมารเวชศาสตร์  
อาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์นายแพทย์ยง ภู่วรรณ

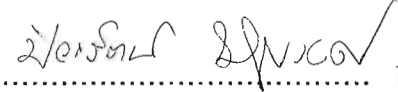
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้วิทยานิพนธ์  
ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรมหาบัณฑิต

  
..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(อาจารย์แพทย์หญิงวรรณุช จงศรีสวัสดิ์)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ยง ภู่วรรณ)

  
..... กรรมการ  
(ศาสตราจารย์ปิยะรัตน์ โตสุโขวงศ์)

ประเสริฐ เสถียรกิจการชัย: ความสัมพันธ์ของระดับโปรคอลลาเจน - ทรี - เปปไทด์ ในเลือดกับระดับความรุนแรงของหลอดเลือดดำโป่งพองที่หลอดอาหารในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันภายหลังผ่าตัดคาสาย (relationship between serum procollagen- III - peptide and severity of esophageal varices in biliary atresia after Kasai operation) อาจารย์ที่ปรึกษา: ศ.นพ. ยง ภูววรรณ 28 หน้า . ISBN 974-333-960-4

วัตถุประสงค์: เพื่อให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของระดับ serum PIIIP กับระดับความรุนแรงของ esophageal varices ในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันภายหลังทำ Kasai operation

รูปแบบการวิจัย: การวิจัย ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง

สถานที่ศึกษา: หอผู้ป่วยใน ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประชากร: ผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันที่ได้รับการทำ Kasai operation อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี ที่เข้ารับการตรวจ esophagoscopy ในโรงพยาบาล ในแผนกกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเดือนมิถุนายน 2542 ถึง กุมภาพันธ์ 2543 จำนวน 29 ราย และกลุ่ม control 26 ราย

วิธีการศึกษา: ตรวจทางห้องปฏิบัติการหา serum PIIIP โดยใช้วิธี radioimmunoassays จากชุดตรวจสำเร็จรูป และตรวจหลอดอาหารโดยการส่องกล้อง หลังจากนั้นนำข้อมูล serum PIIIP เทียบกับระดับความรุนแรงของ esophageal varices ของกลุ่มตัวอย่าง (ตาม Paquet's classification) แล้วแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มตามความรุนแรงของ esophageal varices เป็นกลุ่มที่ 1 (n=15) ประกอบด้วย esophageal varices grade 0 กลุ่มที่ 2 (n=8) ประกอบด้วย esophageal varices grade 1 และ 2 กลุ่มที่ 3 (n=6) ประกอบด้วย grade 3 และ 4 แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยใช้อัตราส่วน ร้อยละ ดูความสัมพันธ์โดยวิธี ANOVA และ Multiple comparison test (Duncan test) ค่า  $p < 0.05$  ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา: กลุ่มที่ 3, serum PIIIP (2.86 1.26 U/ml) จะสูงกว่ากลุ่มที่ 2, serum PIIIP (1.49 0.41 U/ml) อย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.05$ ) โดยที่พบว่า serum PIIIP ของกลุ่มที่ 2 จะมากกว่ากลุ่มที่ 1 (1.25 0.28 U/ml) และกลุ่ม control (1.17 0.23 U/ml) ตามลำดับแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

บทสรุป: ระดับของ serum PIIIP เพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของ esophageal varices ในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันหลังผ่าตัด Kasai operation และสามารถนำมาใช้เป็นตัวติดตามความรุนแรงของเลือดออกจากทางเดินอาหารในระยะยาวของผู้ป่วยได้

ภาควิชา กุมารเวชศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา กุมารเวชศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา 2542

**Prasert sathienkijakarnchai:** Relationship between serum procollagen - III - peptide and severity of esophageal varices in biliary atresia after Kasai operation. Thesis adviser: Prof Yong Poovorawan, MD., 28 pp. ISBN 974-333-960-4

**Objective:** To study relationship between serum procollagen - III - peptide and severity of esophageal varices in biliary atresia after Kasai operation

**Design:** Cross-sectional analytical study


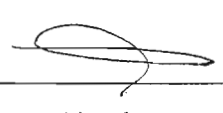
**Setting:** Pediatric in-patient ward, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok.

**Patients:** Children below 15 years of age who had biliary atresia after Kasai operation were admitted at the Pediatric ward, King Chulalongkorn Memorial Hospital during June 1999 to February 2000 (n=29) and healthy children as control group (n=26)

**Method:** serum PIIIP was determined by radioimmunoassays and esophageal varices were determined by esophagoscopy. The patients were classified on the basis of the severity of esophageal varices (Paquet's classification) into three outcome groups. Group 1 (n=15) had grade 0 esophageal varices, group 2 (n=8) had grade 1 esophageal varices and group 3 (n=6) had grade 3,4 esophageal varices. The categorical data were analysed for statistical significance ( $p < .05$ ) by mean value, standard deviation, ANOVA and Multiple comparison test (Duncan test)

**Result:** In group 3, serum PIIIP (2.86 ± 1.27 U/ml) was significantly higher than in group 2 (PIIIP 1.49 ± 0.41 U/ml) ( $p < .05$ ). There was increase level in serum PIIIP in group 2 compared with group 1 (PIIIP 1.25 ± 0.28 U/ml) and group 1 compared with control group (PIIIP 1.17 ± 0.23 U/ml) but no significant difference ( $p > .05$ )

**Conclusion:** Concentration of serum PIIIP parallels the severity of esophageal varices in biliary atresia after Kasai operation, it may be useful for monitoring the risk of bleeding from rupture esophageal varices

ภาควิชา กุมารเวชศาสตร์      ลายมือชื่อนิสิต   
 สาขาวิชา กุมารเวชศาสตร์      ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา   
 ปีการศึกษา 2542

## กิตติกรรมประกาศ



ฉ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงรัชณี เชนศิริวัฒนา หัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ที่กรุณาให้ทำการศึกษาค้นคว้าตลอดจนอนุญาตให้นำเสนอรายงานนี้

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์ยง ภู่วรรณ หน่วยระบบทางเดินอาหาร ที่อนุญาตให้ศึกษาผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตันที่มารักษาและให้คำแนะนำในการศึกษาค้นคว้านี้

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่เวชระเบียน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่กรุณาช่วยค้นรายงานและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ในหน่วยปฏิบัติการวิจัยไวรัสตับอักเสบกongทุนสนับสนุนการวิจัยแห่งประเทศไทย ที่ได้สนับสนุนงบประมาณในส่วนของเมธีวิจัยอาวุโส ศาสตราจารย์นายแพทย์ยง ภู่วรรณ ในการเสริมสร้างกลุ่มวิจัย

สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และบูรพาจารย์ทุกท่าน ที่เป็นหลัก เป็นกำลัง และเป็นพลังใจ ให้กับผู้พิมพ์เสมอ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตารางและแผนภูมิ.....	ซ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
1.1ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2สมมติฐานของการวิจัย.....	4
1.3วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
2 ปรัชญาและทฤษฎีการวิจัย.....	5
3 รูปแบบของการวิจัย.....	9
3.1 ประชากรและตัวอย่าง.....	9
3.2 การสังเกตและการวัด.....	9
3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	9
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	10
4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	12
4.1 ข้อมูลทั่วไป.....	12
4.2 ข้อมูลความสัมพันธ์.....	13
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	21
รายการอ้างอิง.....	25
ภาคผนวก.....	27
ประวัติผู้วิจัย.....	28

## สารบัญตารางและแผนภูมิ

	หน้า
ภาพแสดงการเกิด fibrogenesis.....	2
ภาพแสดง grading of esophageal varices.....	3
ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่นำมาศึกษา.....	12
ตารางที่ 2 แสดงอายุที่ได้รับการผ่าตัดแยกตามกลุ่มเหลืองหรือ ไม่เหลือง	13
กราฟที่ 1 แสดงข้อมูลระดับ PIIP ที่ช่วงอายุต่าง ๆ ของ Control...	14
กราฟที่ 2 แสดงข้อมูลระดับ PIIP เพศชาย ของ Control.....	15
กราฟที่ 3 แสดงข้อมูลระดับ PIIP เพศหญิง ของ Control.....	16
กราฟที่ 4 แสดงข้อมูลระดับ PIIP ที่ช่วงอายุต่างๆของผู้ป่วย.....	17
กราฟที่ 5 แสดงข้อมูลระดับ PIIP เพศชาย ของผู้ป่วย.....	18
กราฟที่ 6 แสดงข้อมูลระดับ PIIP เพศหญิง ของผู้ป่วย.....	19
แผนภูมิแท่ง แสดงข้อมูลระดับ PIIP ของผู้ป่วยและ Control.....	20



# บทที่ 1

## บทนำ (Introduction)



### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา (Background and Rationale)

โรคท่อน้ำดีตีบตัน<sup>1</sup> ( biliary atresia )เป็นความพิการที่เกิดขึ้นกับท่อน้ำดีทำให้มีการตีบตันแล้วมีการทำลายเซลล์ตับ ทำให้เกิดตับแข็ง และเสียชีวิตในที่สุด ถ้าไม่ได้ผ่าตัดแก้ไขก่อนอายุ 2 เดือน โรคนี้พบได้บ่อยพอสมควร ข้อมูลที่ผ่านมาพบว่าอุบัติการณ์ในประเทศอังกฤษ<sup>2</sup> ประมาณ 1 : 12,200 ในสหรัฐอเมริกา<sup>3</sup> ประมาณ 0.73:เด็กเกิดมีชีพ 10,000 คน ไม่มีความแตกต่างในอุบัติการณ์ของคนตะวันตกและเอเชีย สำหรับประเทศไทย อุบัติการณ์ที่แท้จริง ยังไม่ทราบแน่ สาเหตุในปัจจุบันยังไม่ทราบ แต่เชื่อว่าเป็นความพิการที่เกิดขึ้นหลังคลอดโดยสาเหตุที่อาจเป็นไปได้คือ การอักเสบที่เกิดขึ้นกับท่อน้ำดี เชื้อไวรัส Reovirus 3 , Rotavirus type C สารพิษ เช่น Lithocholic acid , sporidesmin ความผิดปกติในรูปร่างท่อน้ำดี การขาดเลือดไปเลี้ยงท่อน้ำดี พยาธิสภาพของตับขึ้นกับอายุของทารก เยื่อพังผืดจะเพิ่มขึ้นจากบริเวณ portal tracts และถ้าไม่ได้รับการผ่าตัดแก้ไข เยื่อพังผืดจะเพิ่มขึ้นจนกลายเป็นตับแข็งไปในที่สุดโดยที่พบว่า ถึงแม้ได้รับการทำ Kasai operation และได้ผลดี โดยทำให้ผู้ป่วยหายเหลืองและดีขึ้น แต่ยังคงพบว่าผู้ป่วยส่วนมาก เมื่อมีอายุ 2 ปี ประมาณ 3 ใน 4 จะเกิดอาการแทรกซ้อน portal hypertension โดยมี varices เกิดขึ้นที่หลอดอาหาร และ แสดงอาการเลือดออก ในปัจจุบัน จะรักษาด้วย sclerotherapy แทนการผ่าตัด หรือ ตัดเส้นเลือด

พยาธิสรีรวิทยาในการเกิดเยื่อพังผืด<sup>4</sup> โดยปกติแล้วเกิดจากสาเหตุได้หลายอย่าง เช่น alcohol , chronic viral infection , metabolic liver disease ซึ่งการเกิด fibrosis นั้นเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ connective tissue โดยในระหว่างการเกิด fibrogenesis จะมีการเพิ่มขึ้นของ extracellular matrix protein ใน perisinusoidal และ periportal space โดยhepatocytes และ nonparenchymal cells จะเป็นแหล่งสะสมของ matrix และมีการกระตุ้น hepatic stellate cell เป็น transitional cell และเปลี่ยนไปเป็น myofibroblast like cell ซึ่งจะมียบทบาทสำคัญในการเกิด fibrogenesis (ตามรูป)

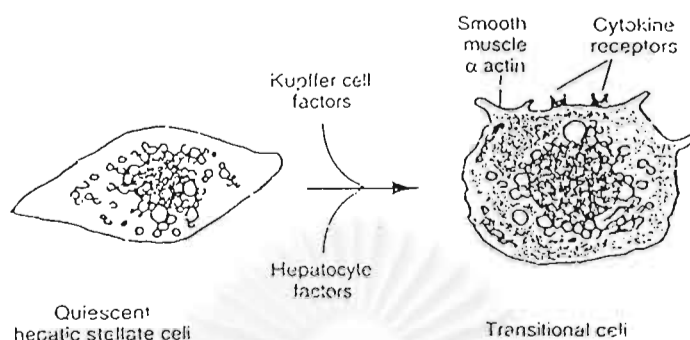


Fig. 1. Initiation of hepatic stellate cell activation.

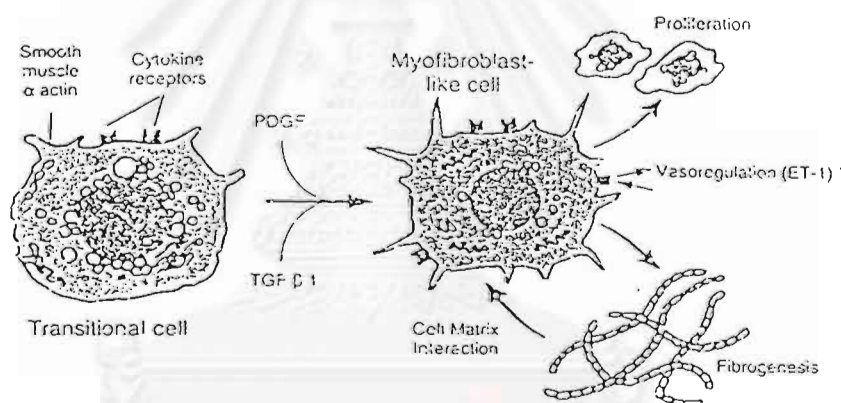
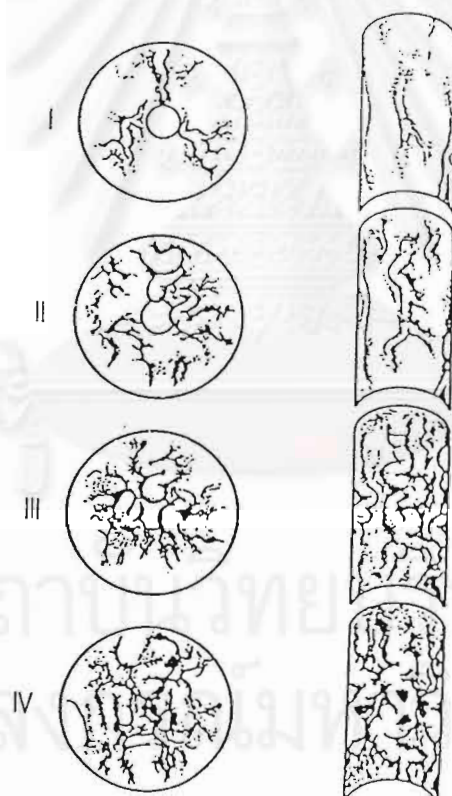


Fig. 2. Perpetuation of hepatic stellate cell activation. PDGF=Platelet-derived growth factor; TGF=transforming growth factor.

ซึ่งพบว่าในขณะที่มี fibrogenesis จะมีการเพิ่มขึ้นของ Type I (C-I) และ Type III (C-III) collagen โดยปกติ collagen level จะมีค่าคงที่ ยกเว้นในช่วงที่มี active fibrosis จะมีการเพิ่มขึ้นของ C-III เป็นปริมาณมาก โดยเฉพาะในช่วงแรก ปกติแล้ว collagen จะไม่ละลายแต่ถ้าเป็น procollagen ซึ่งเป็น precursor ของ collagens จะมี carboxy และ amino terminal ซึ่งทำให้สามารถละลายได้ จึงสามารถตรวจพบในเลือดได้ เมื่อมีพังผืดเกิดมากขึ้นเรื่อยๆ จะกลายเป็นตับแข็ง และมีภาวะ portal hypertension ในที่สุด ซึ่งผู้ป่วยจะมาแสดงด้วยอาการสำคัญ คือ esophageal varices และจะมีเลือดออกจากหลอดอาหารได้ในภายหลัง

ซึ่ง esophageal varices สามารถแบ่ง ได้เป็น 4 grade (ตาม Paquet)<sup>6</sup>

- grade I      small varices without luminal prolapse.
- grade II      moderate sized varices showing luminal prolapse with minimal obscuring of the gastroesophageal junction
- grade III    large varices showing luminal prolapse substantially occurring the gastroesophageal junction
- grade IV    very large varices completely obscuring the gastroesophageal junction



ด้วยสมมติฐานที่ว่าความรุนแรงของการเกิด esophageal varices น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดพังผืดในตับ (fibrogenesis) จึงได้ทำการศึกษาวิจัยถึงความสัมพันธ์ของระดับ procollagen - III - peptide กับระดับความรุนแรงของ esophageal varices ในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันภายหลังทำ Kasai operation

โดยสรุปแล้วโรคท่อน้ำดีตีบตัน ถ้าไม่ได้รับการรักษาโดยผ่าตัด ส่วนมากร้อยละ 95 จะเสียชีวิตก่อนอายุได้ 2 ปี ในรายที่ผ่าตัด ผลการรักษาขึ้นกับ อายุ ชนิดของการตีบตัน ความรุนแรงของพังผืดในตับ อาการแทรกซ้อน หลังการผ่าตัด มีการประเมินว่า ผู้ป่วย 1 ใน 3 จะไม่ประสบผลสำเร็จจากการผ่าตัด โดย 2 ใน 3 ที่ประสบผลสำเร็จจากการผ่าตัด พบว่า 1 ใน 3 จะมีความผิดปกติของตับคงอยู่ และอีก 1 ใน 3 จะมีชีวิต ได้ปกติเมื่ออายุ 10 ปี การเปลี่ยนตับจึงเป็นวิธีที่ใช้สำหรับผู้ป่วยที่ผ่าตัด Kasai operation ไม่ได้ผล

#### 1.2 สมมติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

ระดับของ procollagen - III - peptide ในซีรัมของผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันตันภายหลังทำผ่าตัด Kasai operation จะสูงขึ้นตามความรุนแรงของ esophageal varices

#### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

เพื่อให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของระดับ procollagen - III - peptide กับระดับความรุนแรงของ esophageal varices ในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันภายหลังทำผ่าตัด Kasai operation

#### 1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application)

ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของระดับ procollagen - III - peptide กับระดับความรุนแรงของ esophageal varices ในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### ปริทรรศน์วรรณกรรม

#### (Review Literatures)

การศึกษาอุบัติการ (prevalence) biliary atresia ในต่างประเทศ

Yoon p. และคณะ<sup>3</sup>ศึกษาในปี 1997 ในสหรัฐอเมริกา พบว่ามีผู้ป่วยเด็ก biliary atresia 0.73 ต่อ เด็กเกิดมีชีวิต 10,000 คน และพบว่า ในช่วงเดือน ธันวาคม ถึง มีนาคม มีอุบัติเหตุมากกว่าช่วงอื่น ถึงสามเท่า และถ้าเทียบกันระหว่าง เชื้อชาติ จะพบว่าเป็นเด็กผิวขาว 0.44 คน ต่อเด็กเกิดมีชีวิต 10,000 คน เด็กที่ไม่ใช่ผิวขาว 0.96 คน ต่อเด็กเกิดมีชีวิต 10,000 คน ซึ่งพบว่าอุบัติการของเด็กผิวขาวมีน้อยกว่า และถ้าเทียบ ในเด็ก term และ low birth weight พบว่า เด็ก term อุบัติการ 0.75 คน ในเด็กเกิดมีชีวิต 10,000 คน และ low birth weight อุบัติการ 2.62 คนในเด็กเกิดมีชีวิต 10,000 คน

Mouhib F. และคณะ<sup>7</sup> ศึกษาในปี 1996 ในสหรัฐอเมริกา พบว่าอุบัติการการเกิด biliary atresia ไม่มีความแตกต่าง ในระหว่างเดือน หรือ ฤดูกาล ในเด็กรัฐมิชิแกน ซึ่งแปลได้ว่า สาเหตุการเกิด biliary atresia อาจไม่เกี่ยวข้องกับ สาเหตุภายนอก เช่น virus infection การศึกษาเกี่ยวกับ ภาวะแทรกซ้อนระยะยาว ของ biliary atresia

Suruga K. และคณะ<sup>8</sup> ศึกษาในปี 1984 ในญี่ปุ่น พบว่า ผู้ป่วยเด็กท่อน้ำดีตีบตัน 35 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยดูที่ระยะ 3 เดือน หลังผ่าตัด ว่ายังเหลือง หรือไม่เหลือง พบว่า กลุ่มที่ยังเหลือง จะมี severe liver fibrosis และ degeneration ของ hepatic bile ducts มากกว่า กลุ่มที่ไม่เหลือง และพบว่า ถ้าหลังผ่าตัด มี ascending cholangitis จะทำให้ มี postoperative persistent jaundice

Tagge D. และคณะ<sup>9</sup>ศึกษาระหว่างปี 1974-1987 ในสหรัฐอเมริกาพบว่า อายุเฉลี่ยในการวินิจฉัย คือ 8.8 สัปดาห์ มีรอดชีวิตหลังผ่าตัด 47 % และในจำนวนนั้น 15 คน(94%) ตัวยายเหลือง และพบว่า อัตราการรอด ไม่ขึ้นกับ อายุที่รับการผ่าตัด ขนาดของ ductal remnants หรือการใช้ external biliary vent แต่ ถ้ามีbile flow ดี จะเป็นตัวบอกถึง พยากรณ์โรคหลังผ่าตัดน่าจะดี

Karrer F. และคณะ<sup>10</sup>ศึกษาในปี 1996 โดยเก็บรวบรวมข้อมูล ผู้ป่วยเด็กท่อน้ำดีตีบตัน ในระยะเวลา 10 ปี ในสหรัฐอเมริกา เป็นจำนวน 104 คน พบว่า

6 คน ที่ไม่ได้ทำการผ่าตัด portoenterostomy เสียชีวิตทั้งหมด

98 คน ที่ได้ทำการผ่าตัด portoenterostomy พบว่า

63 คน เสียชีวิต ( mean age = 27 เดือน )

35 คน รอดชีวิต โดย

- 10 คน ต้องมาทำ liver transplant

- 23 คน มีอายุ >10 ปี

- 2 ใน 3 มี portal hypertension เช่น variceal bleeding ,hypersplenism

or ascites

- 19คน ไม่เหลือง เลย และมี normal liver synthetic function

Kasai M.และคณะ<sup>11</sup> ศึกษาในปี 1974 - 1978 ในญี่ปุ่น พบว่าผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน 31 คน ที่ได้รับการผ่าตัด พบว่า 70 % ของผู้ป่วยจะมี portal vein pressure > 200 มิลลิเมตรน้ำ โดยมักจะพบที่อายุระหว่าง 2-4 เดือน โดยจะพบว่า มีอุบัติการณ์ portal hypertension สูงมากขึ้น ในกลุ่มที่มี postoperative cholangitis

Lilly J. และคณะ<sup>12</sup> ศึกษาในปี 1984 ในสหรัฐอเมริกา พบว่า ผู้ป่วย ท่อน้ำดีตีบตัน ที่ได้รับการผ่าตัด Kasai operation 47 คน จะมี 11 คน ( 23 % ) ที่มี major variceal hemorrhage โดยมักจะเริ่มเกิดขึ้นครั้งแรกที่อายุเฉลี่ย 40.4 เดือน โดยที่ อาการของ portal hypertension มีความสัมพันธ์น้อยมากกับ liver function

#### การศึกษาเกี่ยวกับ collagenและสารชนิดต่างๆใน biliary atresia

Sosaki F. และคณะ<sup>13</sup> ในปี คศ 1992 ได้ศึกษา laminin และ procollagen - III - peptide ในผู้ป่วย biliary atresia 12 คน พบว่า ก่อนผ่าตัด PIIIP มีค่าสูง ทั้งหมด แต่หลังผ่าตัดแล้ว ในกลุ่มที่ไม่มีอาการเหลือง 3 คน มีอยู่ 2 คน ที่ PIIIP อยู่ใน ค่าปกติ และในกลุ่มที่ยังเหลืองอยู่ 9 คน พบว่า มี 3 คน ที่ PIIIP ก็อยู่ในค่าปกติเช่นกัน

Shirahase I. และคณะ<sup>14</sup> ในปีคศ. 1993 ได้ศึกษาระดับ serum type IV collagen ของผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน โดยดูช่วงก่อนและหลังปลูกถ่ายตับพบว่าระดับของ serum type IV collagen สามารถบอกถึงระดับการสังเคราะห์ collagen ของตับว่ามากน้อยเพียงใดและยังสามารถใช้ monitor ผู้ป่วย biliary atresia หลังปลูกถ่ายตับ

Trivedi P. และคณะ<sup>15</sup> ในปีคศ. 1995 ได้ศึกษาหา hyaluronic acid (HA) , amino - terminal propeptide type III procollagen ( PIII NP ) ,carboxy - terminal amine- terminal propeptides of type I procollagen ( PICP , PINP )ในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน 24 คน พบว่า serum HA มีค่าสูงขึ้น 200 ( ซึ่งวัดดูก่อนผ่าตัด) พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้จะเสียชีวิต หรือต้อง

ทำ liver transplant ภายใน อายุ 5 ปี ( positive predictive value = 80%) และพบว่ามีเพียง PIHNP ที่อาจมีความสัมพันธ์กับ clinical ได้ สรุปว่า serum HA น่าจะมีประโยชน์ในการตรวจหา early stage ของ severe liver fibrosis เพื่อพิจารณาทำ liver transplant

Ito E. และคณะ<sup>16</sup> ในปี ค.ศ. 1995 ได้ศึกษาย้อนหลังหาอัตราส่วนของ bilirubin disconjugate ( BDC ) ในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันหลังผ่าตัด Kasai operation ใน 1 เดือน โดยแบ่งเด็กออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม good prognostic ( total bilirubin equal or below 1.0 mg/dl ) และ กลุ่ม poor prognostic พบว่ากลุ่ม good prognostic จะมีค่า BDC สูงกว่ากลุ่ม poor prognostic สรุปได้ว่า BDC น่าจะใช้เป็น เป็นตัวบอพยากรณ์โรค หลังผ่าตัด Kasai operation ได้

Endo M. และคณะ<sup>17</sup> ในปี ค.ศ. 1995 ได้ศึกษาย้อนหลังเพื่อที่จะหาค่าที่จะใช้พยากรณ์โรคผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันหลังผ่าตัด Kasai operation โดยศึกษาในผู้ป่วย 37 คน โดยแบ่งเป็น 32 คนหายเหลืองหลังผ่าตัด 5 คนยังเหลืองหลังผ่าตัด และคิดหาค่า biliary atresia prognostic index ( BAPI ) โดยคำนวณจากระดับสารต่าง ๆ ในร่างกายในเด็ก พบว่าถ้า BAPI < 25 ผู้ป่วยจะประสบความสำเร็จหลังผ่าตัดโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับอีก แต่ถ้า BAPI > 75 การผ่าตัดจะไม่ประสบความสำเร็จต้องมาทำปลูกถ่ายตับต่อไป

Kobayashi H. และคณะ<sup>18</sup> ในปี ค.ศ. 1997 ได้ศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน 15 คน ผู้ป่วย neonatal hepatitis 3 คน และคนปกติ 6 คน โดยเอ็กซันเนื่องจาก liver biopsy มาหา antibodies ต่อ MHC Class II antigen และ macrophage-associated antigens ( CD68 ) ด้วยวิธี H&E และ Masson's trichome stain พบว่า HLA-DR antigens และ CD68 antigens แทบจะไม่พบเลยในกลุ่มคนปกติ พบได้น้อยในกลุ่มผู้ป่วย neonatal hepatitis และผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน 5 คน ใน 7 คนที่ได้รับการผ่าตัด Kasai operation แล้วสำเร็จ และจะพบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน 8 คน ที่ได้รับการผ่าตัด Kasai operation แล้วไม่สำเร็จและ 2 คนใน 7 คนที่ได้รับการผ่าตัด Kasai operation แล้วสำเร็จ สรุปได้ว่าค่าของ MHC Class II antigen และ CD68 antigens มีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรค และอาจใช้เป็น prognostic factor ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

Minnick KE. และคณะ<sup>19</sup> ในปี ค.ศ. 1998 ได้ศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน 7 คน neonatal hyperbilirubinemia 2 คน และกลุ่ม control 3 คน โดยตรวจหาค่า sICAM-1 เทียบกับ standard liver function test พบว่าค่า sICAM-1 มีค่าสูงในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันเมื่อเทียบกับกลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญและพบว่า sICAM- 1 ไม่สัมพันธ์กับค่าของ

standard liver function test สรุปได้ว่า ภาวะของโรคท่อน้ำดีตีบตันน่าจะเกี่ยวข้องกับกลไกทาง immuno แต่ไม่ได้บอกถึงภาวะความรุนแรงของโรค

Kobayashi H. และคณะ<sup>20</sup> ในปี ค.ศ. 1998 ได้ศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน 19 คนที่ได้รับการผ่าตัด Kasai operation แล้ว โดยหาค่า plasma endothelin เทียบกับ liver function test และภาวะ portal hypertension โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม A 9 คน ( unfavorable outcome ) และ กลุ่ม B 10 คน ( favorable outcome ) พบว่า ระดับ plasma endothelin ในผู้ป่วยกลุ่ม B จะสูงกว่า กลุ่ม A และกลุ่ม A จะสูงกว่ากลุ่ม control สรุปได้ว่า plasma endothelin จะสูงขึ้นในภาวะที่มี biliary cirrhosis และอาจใช้เป็นค่าในการติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

Kobayashi H. และคณะ<sup>21</sup> ในปี ค.ศ. 1998 ได้ศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันหลังทำ Kasai operation 33 คน และเด็กปกติ 20 คน โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามความรุนแรงของ liver function test เป็น good , moderte , severe และตรวจหา PIIP และ type IV collagen พบว่าในกลุ่ม liver function test ที่เป็น good , moderate , severe จะมี PIIP และ type IV collagen สูงขึ้นตามลำดับแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ



# บทที่ 3

## รูปแบบของการวิจัย

### (Research Design)

การวิจัย ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross - sectional analytical study)

#### ระเบียบวิธีการวิจัย ( Research Methodology )

##### ก. ประชากร ( Population ) และตัวอย่าง ( Sample )

ผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันที่ได้รับการทำ Kasai operation อายุน้อยกว่า 15 ปี ที่เข้ารับการตรวจส่องกล้องในโรงพยาบาล ในแผนกกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเดือน มิถุนายน 2542 ถึง กุมภาพันธ์ 2543 โดยคาดว่าจะมีจำนวนตัวอย่าง ประมาณ 30 ราย

##### ข. การสังเกตและการวัด ( Observation & Measurement )

###### ตัวแปรในการวิจัย

Procollagen - III - peptide

Esophageal varices

###### เครื่องมือที่ใช้ในการวัดแปร

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- Procollagen - III - peptide

- Esophageal varices

###### เครื่องมือที่ใช้ในการวัดตัวแปร

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- Procollagen - III - peptide ตรวจโดยใช้วิธี radioimmunoassays ใช้ชุดตรวจสำเร็จรูปของ RIA-gnost PIIP (CIS bio international , France)

การตรวจทางส่องกล้อง

- แพทย์ประจำภาควิชาศัลยศาสตร์ และกุมารเวชศาสตร์เชี่ยวชาญทางด้านทางเดินอาหารเป็นผู้ตรวจและบรรยายลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง

##### ค. การรวบรวมข้อมูล ( Data Collection )

ผู้วิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูลประวัติและผลการตรวจ esophagoscopy ซึ่งบันทึกโดยแพทย์ผู้ตรวจตลอดจนการตรวจหาระดับprocollagen-III- peptide โดยวิธี radioimmunoassays ของกลุ่มตัวอย่าง (ผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน ที่ได้รับการทำ Kasai operation แล้ว)

ระดับ procollagen - III - peptide โดยวิธี radioimmunoassays ของกลุ่มตัวอย่าง ( ผู้ป่วยเด็ก โรคท่อน้ำดีตีบตัน ที่ได้รับการ Kasai operation แล้ว ) และกลุ่ม control

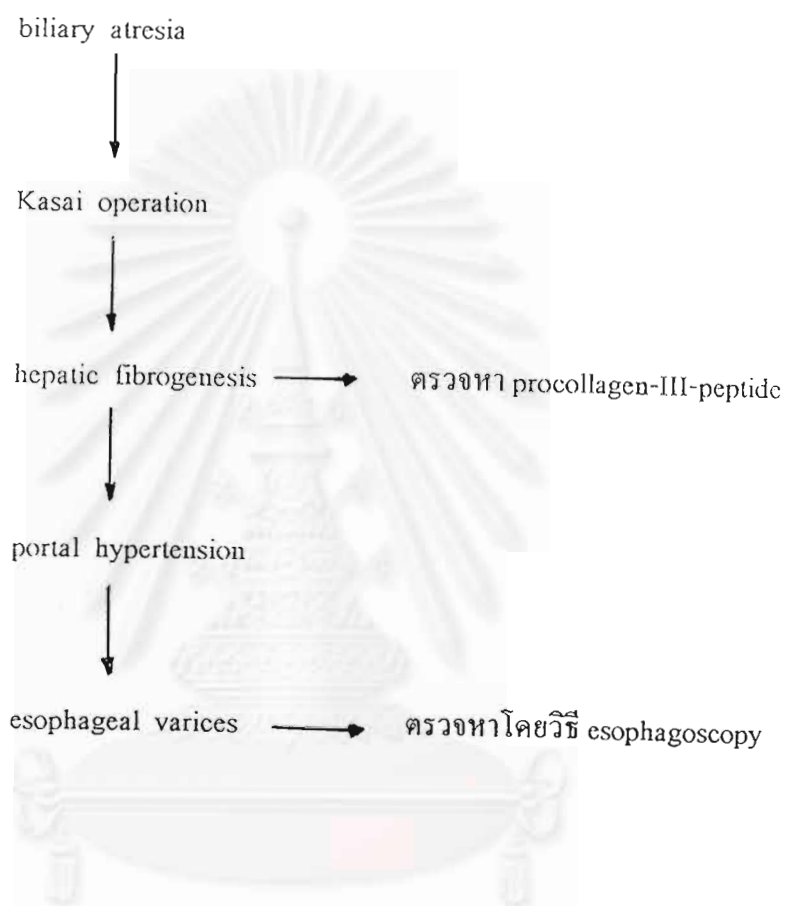
ระดับความรุนแรงของ esophageal varices	จำนวน (คน)	ระดับของ PHIP ( U/ml)
no varices		
Grade I,II		
Grade III,IV		
กลุ่ม control		

#### ง.การวิเคราะห์ข้อมูล ( Data analysis )

วิเคราะห์ข้อมูลผลการตรวจหา procollagen - III - peptide เทียบกับระดับความรุนแรงของ esophageal varices ของกลุ่มตัวอย่าง ( ผู้ป่วยเด็ก โรคท่อน้ำดีตีบตันที่ได้รับทำ Kasai operation แล้ว ) โดยใช้อัตราส่วนและร้อยละ และดูความสัมพันธ์โดยวิธี ANOVA และ Multiple comparison test (Duncan test)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4  
ผลการวิเคราะห์ข้อมูลศึกษา  
(Result)

4.1 ข้อมูลทั่วไป

การศึกษาครั้งนี้ ได้ทำการวัดระดับสาร procollagen - III - peptide ในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน ภายหลังผ่าตัด Kasai operation ที่มาติดตามและรักษาที่หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือน มิถุนายน 2542 ถึงเดือน กุมภาพันธ์ 2543 รวมเป็นเวลาทั้งสิ้น 9 เดือน

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา ครั้งนี้มีทั้งหมด 29 ราย เป็นเพศชาย 12 ราย เพศหญิง 17 ราย อัตราส่วน ชาย : หญิง = 1: 1.4 อายุน้อยที่สุด คือ 1 ปี 3 เดือน อายุมากที่สุดคือ 14 ปี mean age +/- sd = 3.905 +/- 3.107 ปี

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตัน ภายหลังผ่าตัด Kasai operation จำแนกตามช่วงอายุและเพศ

ช่วงอายุ(ปี)	ชาย(คน)	หญิง(คน)	รวม(คน)	ร้อยละ
0-2	3	3	6	21
2-5	6	10	16	55
5-10	3	2	5	17
>10	0	2	2	7

ตารางที่ 2 อายุของผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันขณะที่ได้รับการผ่าตัดทำ Kasai operation จำแนกตามกลุ่มเหลือง และไม่เหลือง หลังผ่าตัด

อายุ(วัน)	จำนวนผู้ป่วย(คน)		รวม(คน)	ร้อยละ
	กลุ่มเหลือง	กลุ่มไม่เหลือง		
< 60 วัน	3 (25%)	9 (75%)	12	41
> 60 วัน	5 (30%)	12 (70%)	17	59

หมายเหตุ :-

- กลุ่มเหลือง ( Jaundice group ) คือผู้ป่วยที่ visible Jaundice หรือ / และ total bilirubin > 2 มก %

จากจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 29 ราย พบว่า 21 ราย ไม่มีภาวะตัวเหลือง อีก 8 ราย มีภาวะตัวเหลือง เมื่อแยกตามช่วงอายุ ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด Kasai operation อัตราการหายเหลืองเป็นดังตารางที่ 2

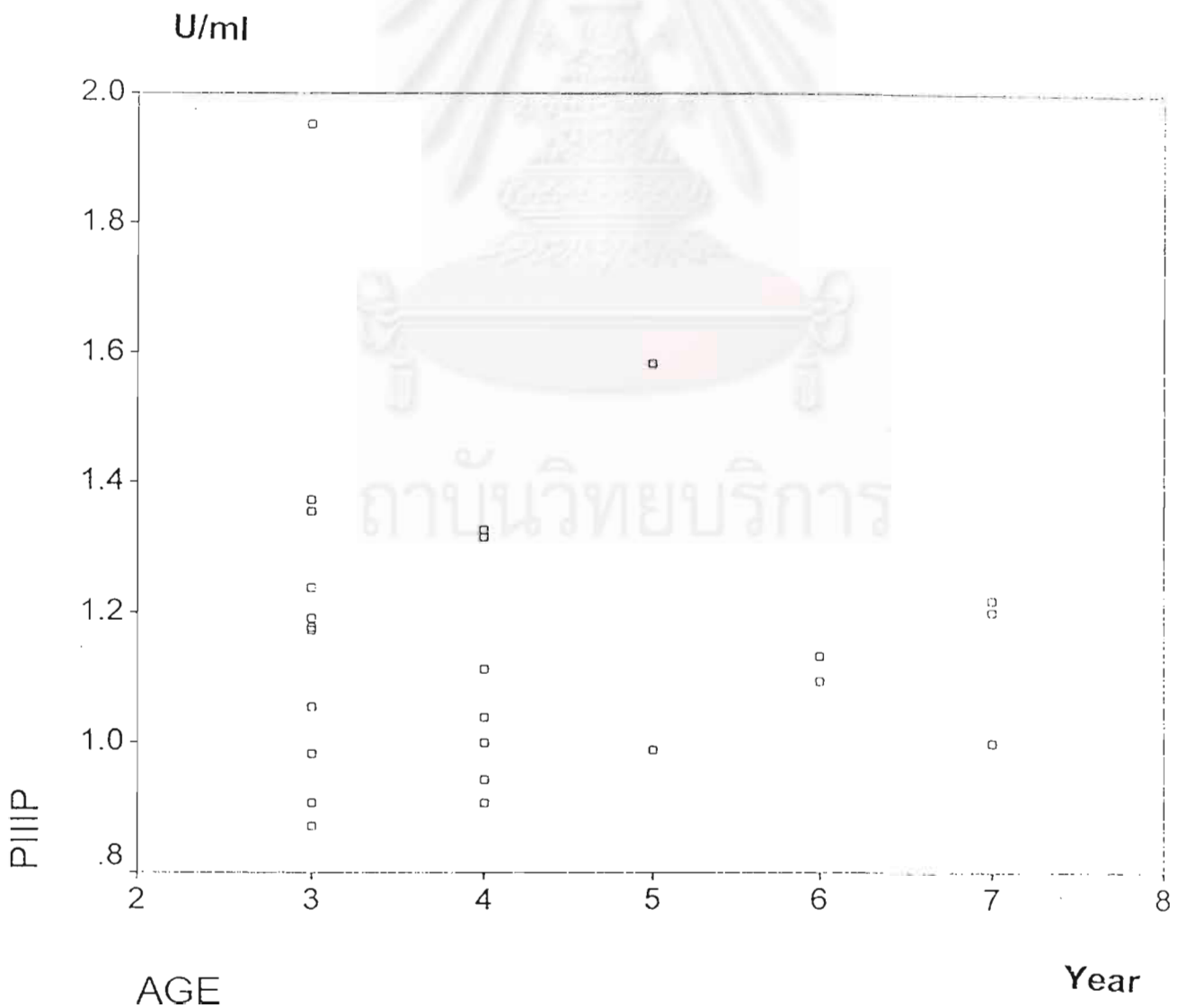
4.2 ข้อมูล ความสัมพันธ์ของระดับ procollagen - III - peptide กับระดับความรุนแรงของหลอดเลือดดำโป่งพองที่หลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันภายหลังจากผ่าตัด Kasai operation

ได้เก็บข้อมูลประวัติ และผลการตรวจ esophagoscopy ซึ่งบันทึกโดยแพทย์ผู้ตรวจ ตลอดจนผลการตรวจหาระดับ procollagen - III - peptide โดยวิธี radioimmunoassay ของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตัน ภายหลังจากการผ่าตัด Kasai operation ตั้งแต่เดือน มิถุนายน 2542 ถึงเดือน กุมภาพันธ์ 2543 ซึ่งมาติดตามการรักษาที่หน่วยโรกระบบทางเดินอาหาร แผนกผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

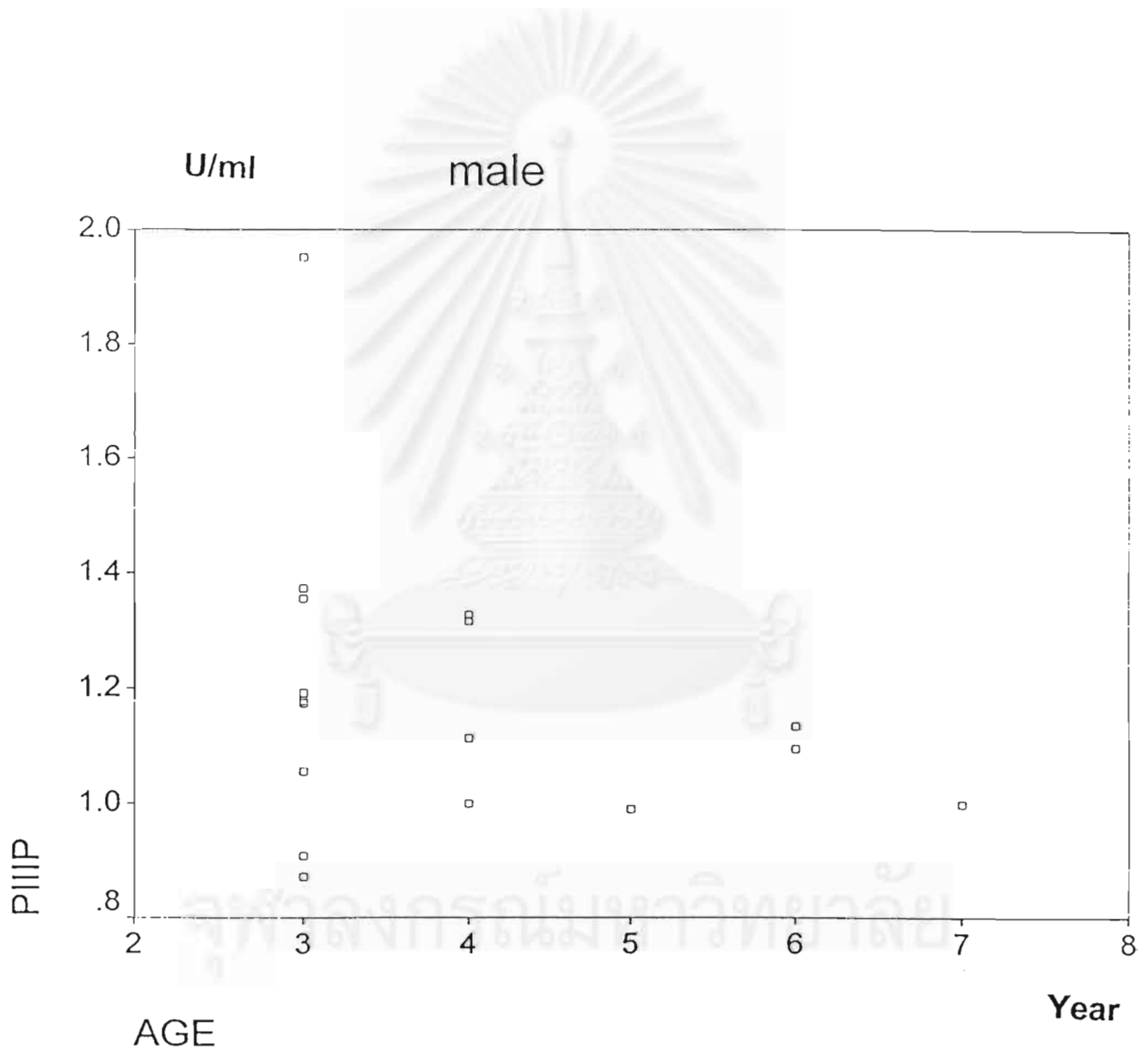
โดยได้ศึกษาข้อมูลเป็นแบบ cross - sectional analytical study เป็นข้อมูลผลการตรวจ esophagoscope และระดับ procollagen - III - peptide ของผู้ป่วยแต่ละราย ในเวลานั้น แบ่งตามระดับความรุนแรงของหลอดเลือดดำโป่งพองที่หลอดอาหาร หลังผ่าตัด Kasai operation

4.21 ผลการศึกษาข้อมูลระดับ procollagen - III - peptide ใน กลุ่ม Control 26 คน อายุตั้งแต่ 3 ปี - 7 ปี mean age $\pm$  sd = 4.115  $\pm$  1.395 ปี

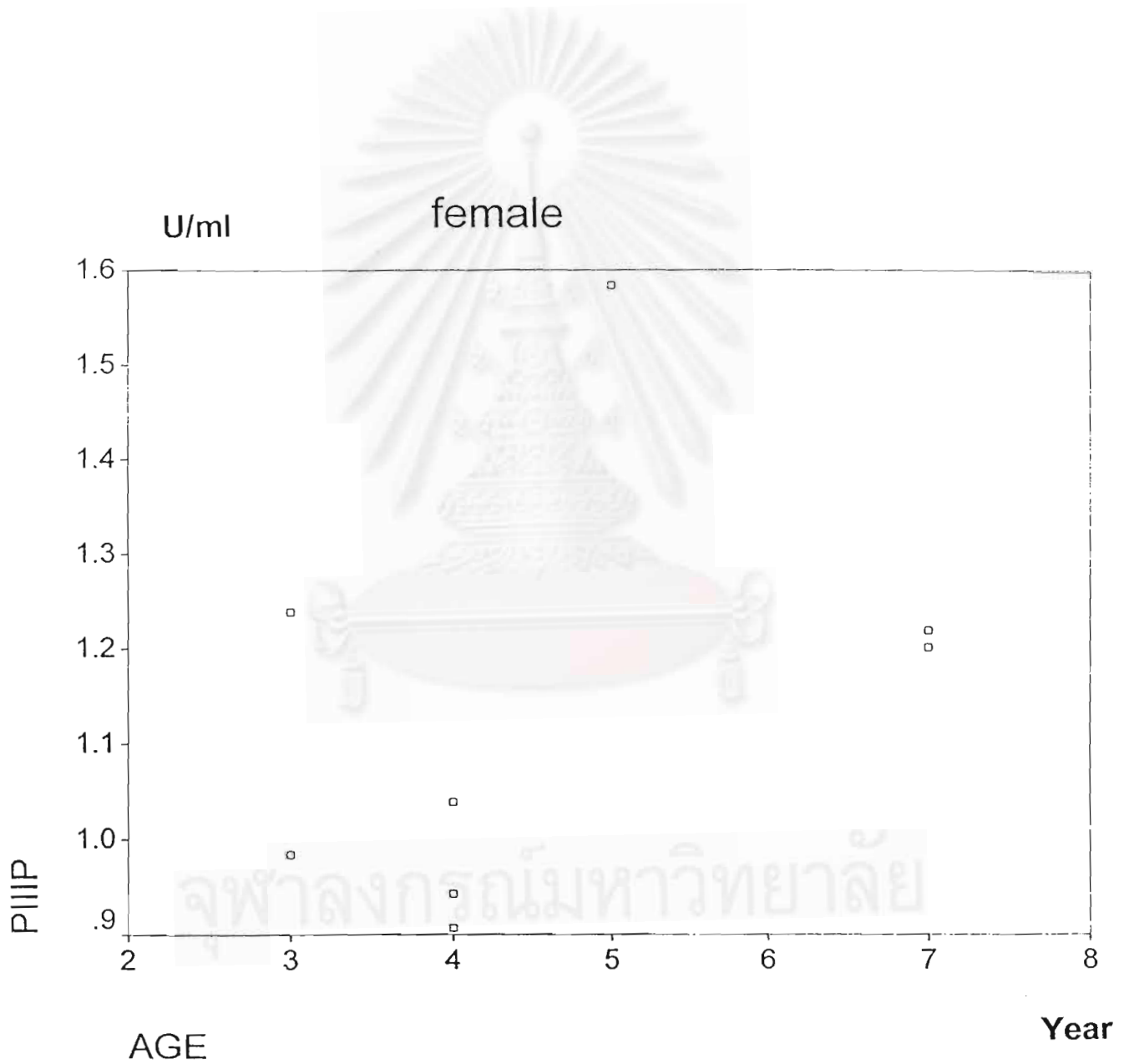
4.211) กลุ่ม Control จำนวน 26 ราย  
แสดงข้อมูล ระดับ procollagen - III - peptide ที่ช่วงอายุต่างๆ ดังกราฟที่ 1



4.212) กลุ่ม Control ที่เป็นเพศชาย จำนวน 16 ราย  
แสดงข้อมูล ระดับ procollagen - III - peptide ที่ช่วงอายุต่างๆ ดังกราฟที่ 2



4.213 ) กลุ่ม Control ที่เป็นเพศหญิง จำนวน 13 ราย  
แสดงข้อมูล ระดับ procollagen - III - peptide ที่ช่วงอายุต่างๆ ดังกราฟที่ 3

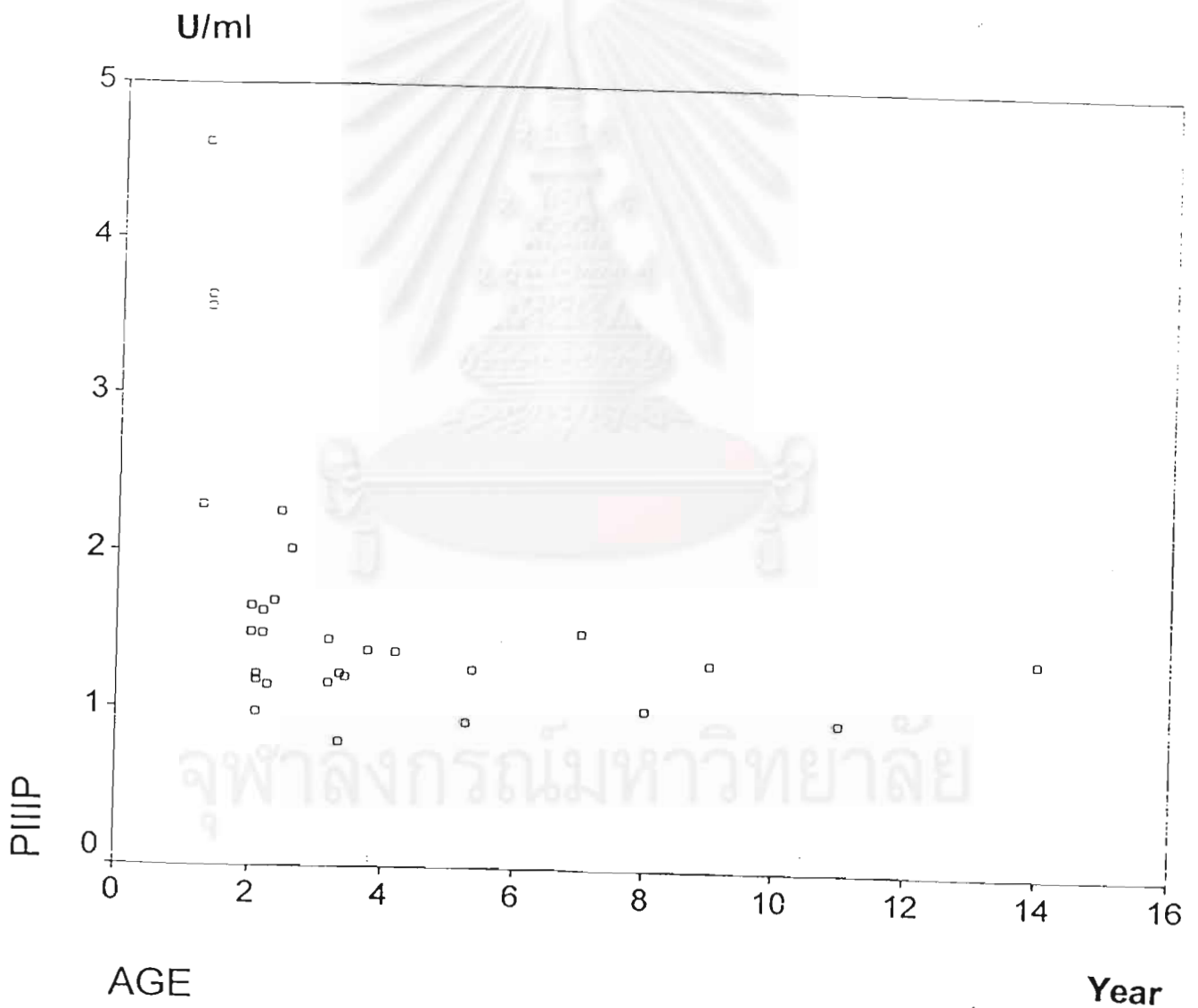




ผลการศึกษาข้อมูลระดับ Procollagen - III - Peptide ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน ภายหลังจากผ่าตัด Kasai operation ที่ระดับความรุนแรงของหลอดเลือดดำโป่งพองที่หลอดอาหารต่าง ๆ กัน

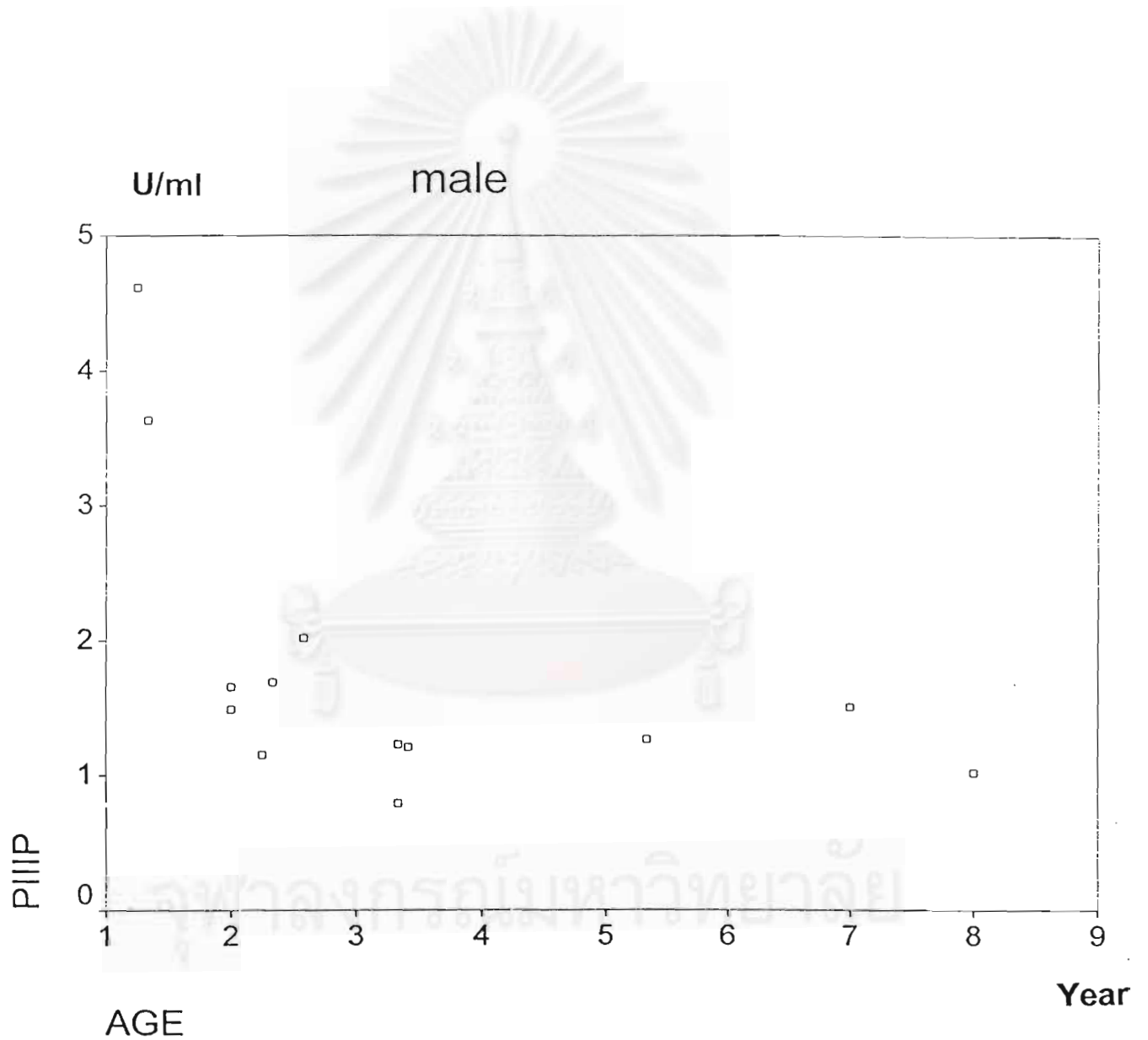
4.214) กลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน 29 ราย

แสดงข้อมูลระดับ procollagen - III - peptide ตามลำดับอายุ ดังกราฟที่ 4



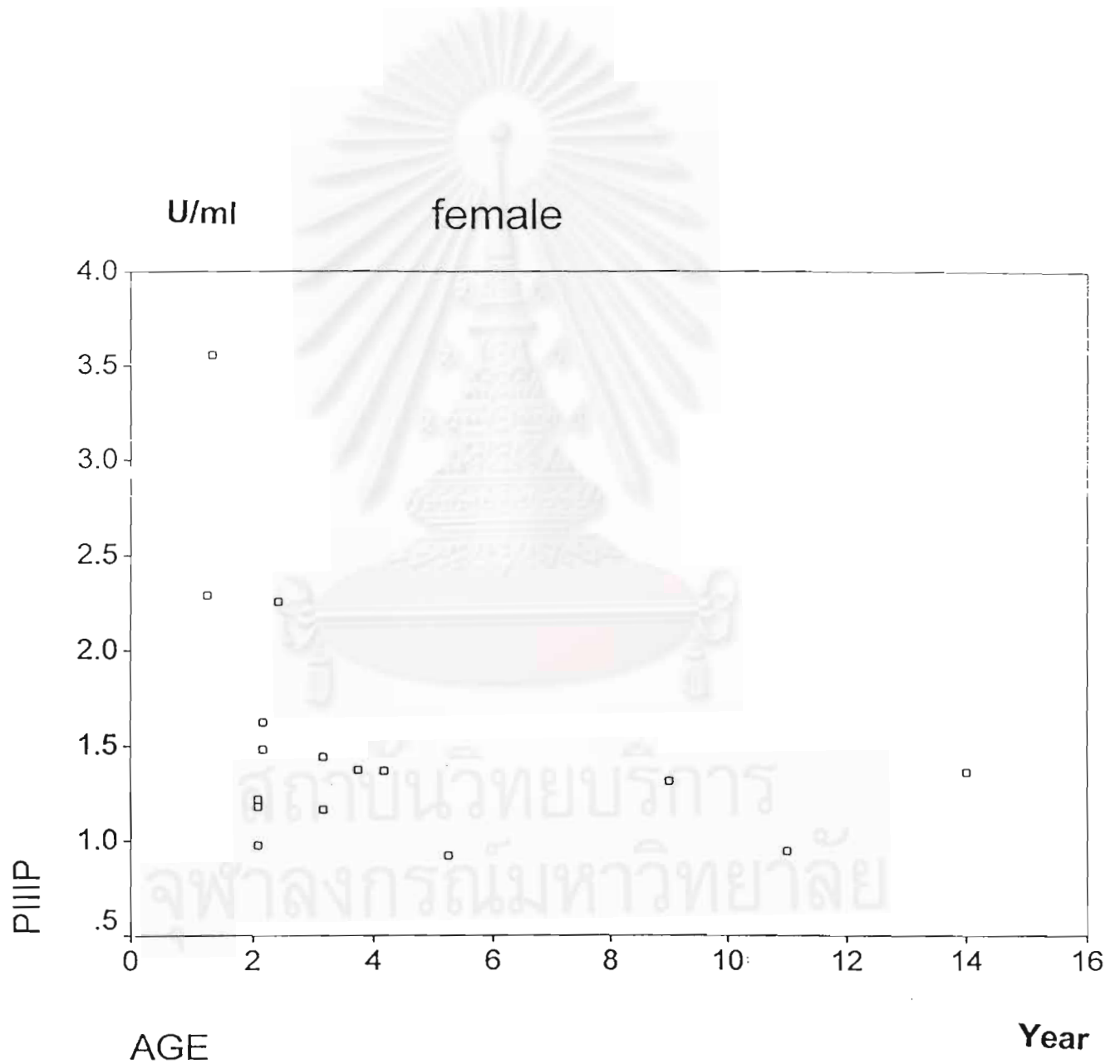
4.215 ) กลุ่มผู้ป่วย ชาย จำนวน 12 ราย

แสดงข้อมูลระดับ Procollagen - III - Peptide ตามลำดับอายุ ดังกราฟที่ 5

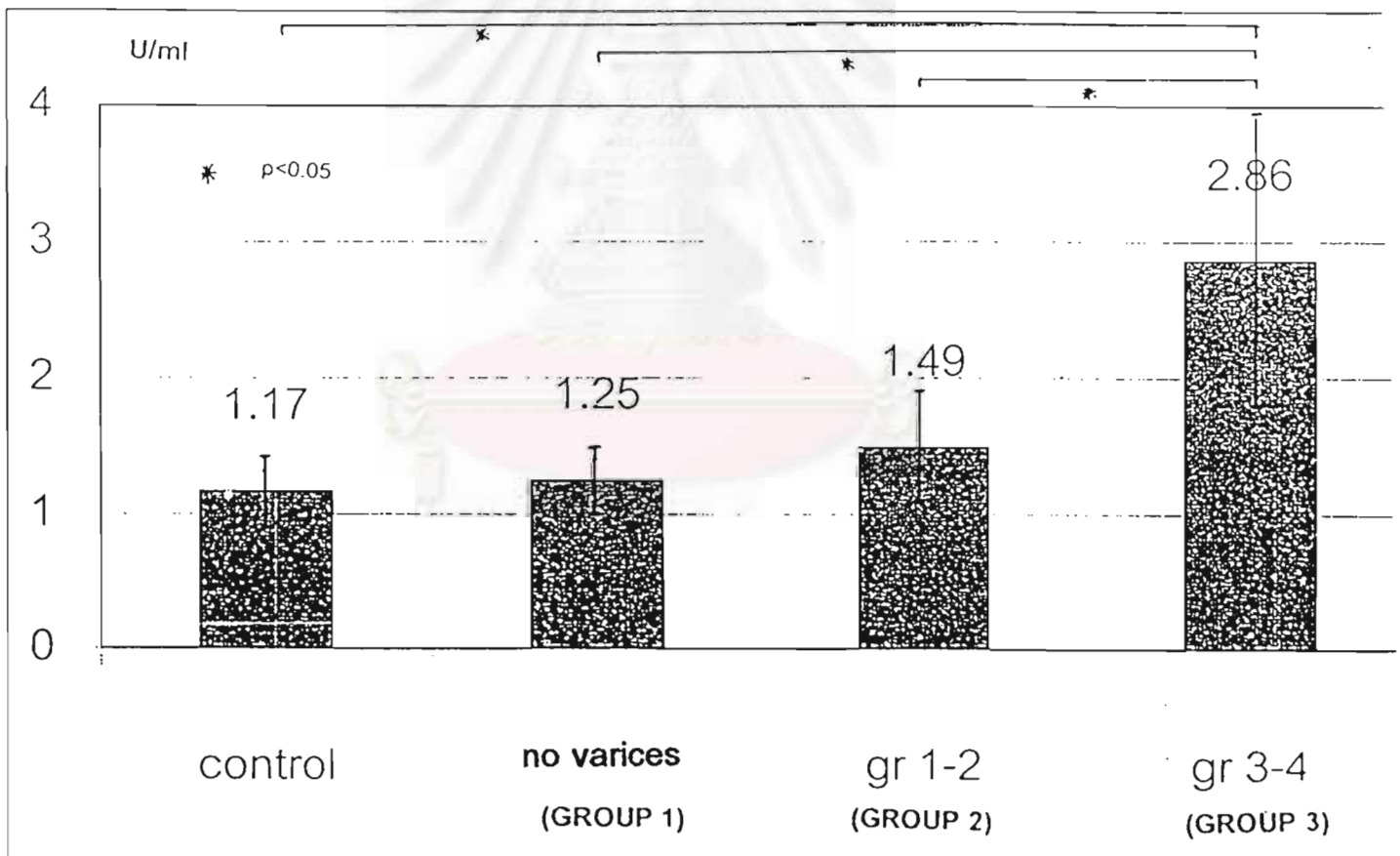


4.216) กลุ่มผู้ป่วยหญิง จำนวน 17 ราย

แสดงข้อมูลระดับ procollagen - III - peptide ตามลำดับอายุ ดังกราฟที่ 6



4.217) กลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด จำนวน 29 ราย และกลุ่ม Control จำนวน 26 ราย  
แสดงข้อมูลระดับ procollagen - III - peptide ตามความรุนแรงของหลอดเลือด  
ดำโป่งพองที่หลอดเลือดอาหารต่างๆกัน ดังแผนภูมิแท่ง ข้างล่าง



## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

โรคท่อน้ำดีตีบตัน ปัจจุบันเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของปัญหา Chronic cholestasis ในเด็ก และเป็นข้อบ่งชี้ลำดับที่ 1 ในการทำการปลูกถ่ายตับ เนื่องจากผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตันหลังทำผ่าตัด Kasai operation มีเพียงร้อยละ 30 เท่านั้นที่ประสบผลสำเร็จระยะยาว ส่วนอีกร้อยละ 70 ตับยังคงมีความผิดปกติ และต้องทำการปลูกถ่ายตับต่อไป ซึ่งในกลุ่มที่ตับยังคงมีความผิดปกติ พบว่า ถ้าติดตามต่อไป มักจะมีภาวะแทรกซ้อนจากหลอดเลือดดำโป่งพองในหลอดอาหาร ซึ่งจะทำให้เลือดออกทางระบบทางเดินอาหารรุนแรงได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงจำเป็นต้องมาตรวจด้วย esophagoscopy เป็นประจำเพื่อจะได้ค้นหาความผิดปกติของหลอดเลือดดำโป่งพองในหลอดอาหาร จะได้รับการรักษาและให้การดูแลที่ถูกต้อง

การศึกษานี้ มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับ procollagen - III - peptide กับระดับความรุนแรงของหลอดเลือดดำโป่งพองที่หลอดอาหารในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน หลังทำผ่าตัด Kasai operation ที่มารับการรักษาที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทราบมาก่อนหน้านี้ว่า ถ้ามีภาวะตับแข็ง จะพบระดับ procollagen - III - peptide สูงขึ้น โดยใช้การศึกษาแบบ cross - sectional analytical study

#### 1. ข้อมูลทั่วไป

จำนวนผู้ป่วยที่เข้าการศึกษานี้ จำนวนทั้งสิ้น 29 ราย

เพศ : พบว่าเป็น เพศชาย 12 ราย เพศหญิง 17 ราย

อัตราส่วน เพศชาย : เพศหญิง = 1: 1.4

พบว่าในโรคท่อน้ำดีตีบตัน อุบัติการณ์การเกิดไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องเพศ เพศชาย และหญิงเป็นได้เท่าๆกัน ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลในต่างประเทศ<sup>22</sup>

อายุ : อายุของผู้ป่วยในการศึกษานี้ น้อยสุดคือ 1 ปี 3 เดือน สูงสุดคือ 14 ปี

จำนวนผู้ป่วยช่วงอายุ 0-2 ปี คิดเป็นร้อยละ 21, อายุ 2-5 ปี คิดเป็นร้อยละ 55, อายุ 5-10 ปี คิดเป็นร้อยละ 17 อายุ > 10 ปี คิดเป็นร้อยละ 7

ผู้ป่วยในกลุ่มอายุ 0 - 2 ปี มีการนัดมา admit เพื่อทำ esophagoscopy น้อย ที่ admit ส่วนใหญ่เพราะเริ่มมีอาการอาเจียนเป็นเลือดแล้ว

ผู้ป่วยในกลุ่มอายุ 2 - 5 ปี มีการนัดมา admit เพื่อทำ esophagoscopy มาก เพราะถึงแม้ผู้ป่วยจะไม่มีอาการอะไร แต่จากข้อมูลเดิม พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเริ่มมี หลอดเลือดดำโป่งพอง เมื่ออายุ > 2 ปี จึงต้องนัดมาตรวจเพื่อเป็นการคัดกรองเป็นส่วนใหญ่

ผู้ป่วยในกลุ่ม อายุ 5-10 ปี และ > 10 ปี จะนัดมา admit เพื่อทำ esophgoscopy น้อยลงเนื่องจาก ถ้าตรวจแต่แรกพบว่าปกติแล้วมักจะอยู่ในกลุ่มที่ปกติ จึงนัดมาตรวจห่างขึ้น

### อายุของผู้ป่วยขณะที่ได้รับการทำ Kasai operation

พบว่าผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตันที่มารับการรักษาที่ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในรายงานนี้ 29 ราย ได้รับการผ่าตัด Kasai operation เมื่ออายุน้อยกว่า 60 วัน มีร้อยละ 41 และเมื่ออายุ > 60 วัน มีร้อยละ 59

จากการศึกษา ของ ศาสตราจารย์นายแพทย์ ยง ภู่วรรณ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ซึ่งได้ศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตันใน โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ในปี 2536 เกี่ยวกับอายุของผู้ป่วยโรคท่อน้ำดีตีบตันที่เข้ามารับการรักษาซ้ำ โดยพบว่ามีจำนวนมากพบมารักษาหลังอายุ 4 เดือน เนื่องจากโรคท่อน้ำดีตีบตันในทารกเป็นโรคที่รักษาได้ ถ้าได้รับการวินิจฉัยตรวจหาสาเหตุของอาการตัวเหลืองในเด็กทารกได้เร็ว จึงควรมีการให้ความรู้เกี่ยวกับอาการตัวเหลืองในเด็กทารก ซึ่งมีอาการตัวเหลืองนานเกินกว่า 2 สัปดาห์ ให้ผู้ปกครอง แพทย์ทั่วไป และเจ้าหน้าที่สาธารณสุขที่ดูแลเด็กทารก ได้ตระหนักถึงความสำคัญของการวินิจฉัยค้นหาสาเหตุ การส่งต่อมาเพื่อการวินิจฉัยในโรงพยาบาลที่มีความพร้อมในการวินิจฉัยและรักษา เพื่อการผ่าตัด Kasai operation ได้เร็วก่อนอายุ 60 วัน ผลการรักษาจะได้ดีขึ้น แต่จากการเก็บรวบรวมข้อมูลในครั้งนี้ พบว่าในปัจจุบันสามารถทำได้รวดเร็วขึ้น ทำให้สามารถผ่าตัดได้ก่อนอายุ 60 วัน ทำได้มากขึ้น โดยพบว่ากลุ่มที่ผ่าตัดก่อนอายุ 60 วัน ยังเหลือหลังผ่าตัด 3 ใน 12 คน คิดเป็นร้อยละ 25 ซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่มที่ผ่าตัดหลังอายุ 60 วันพบว่ายังเหลือหลังผ่าตัด 5 ใน 17 คน คิดเป็นร้อยละ 30 ทำให้ค้านกับความรู้เดิมที่ทราบมาก่อนหน้านี้ว่าผ่าตัดก่อนอายุ 60 วันจะได้ผลดีกว่า ซึ่งตรงนี้ตรงกับ Tagge D.c และคณะที่เคยศึกษาไว้ แต่คงต้องเก็บรวบรวมข้อมูลให้มากขึ้นเพื่อการศึกษาต่อไป

**ความสัมพันธ์ของระดับ procollagen - III - peptide กับระดับความรุนแรงของหลอดเลือดดำโป่งพองที่หลอดอาหารในผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันภายหลังผ่าตัด Kasai operation**

procollagen - III - peptide<sup>23,24</sup> ถูกสังเคราะห์ขึ้นใน fibroblast ซึ่งเป็น precursor ของcollagen typeIIIซึ่งโดยทั่วไปค่าprocollagen-III-peptideที่สูงขึ้นจะบ่งบอกถึงร่างกายกำลังมีการสังเคราะห์ collagen มากขึ้น ในภาวะปกติระดับของ procollagen - III - peptide จะสูง

สุดในเด็กแรกเกิด และค่าจะค่อย ๆ ลดลงเมื่ออายุมากขึ้น และจะลดลงมาสู่ค่าปกติเมื่ออายุ 20 ปี และจะพบว่ามีความสูงขึ้นอีกครั้งในผู้หญิงที่ตั้งครรภ์และจะกลับมาสู่ระดับปกติหลังคลอดได้ 8 สัปดาห์ ในภาวะที่ผิดปกติ พบว่าจะมีความสูงขึ้นเมื่อตับมีพยาธิสภาพ อาทิเช่น chronic active hepatitis ,ภาวะที่ตับมี fibrosis และ cirrhosis<sup>25</sup> ยังมีพยาธิสภาพรุนแรงขึ้น ค่าของ procollagen - III - peptide ก็จะมีสูงขึ้นไป ในกรณีอื่น ๆ ที่อาจทำให้ค่าสูงขึ้นไป เช่น pulmonary fibrosis , rheumatic disorders , myocardial infarction , acromegaly , multiple trauma เพราะฉะนั้นการแปลผล ระดับของ procollagen - III - peptide จึงต้องระวังโดยเฉพาะในเด็ก เพราะค่าจะค่อนข้างสูงอยู่แล้ว อาจทำให้คิดว่ามีพยาธิสภาพได้

จากกราฟที่ 1 , 2 , 3 , 4 ,5 , 6 กลุ่ม control 26 รายและกลุ่มตัวอย่าง 29 ราย แสดงข้อมูลระดับ procollagen - III - peptide ที่ช่วงอายุต่าง ๆ พบว่ายิ่งอายุมากขึ้น ระดับของ procollagen - III - peptide จะมีแนวโน้มลดลง แต่เมื่อแยกเป็นเพศหญิงและเพศชาย พบว่าในกลุ่ม control ที่เป็นเพศหญิงค่าที่ได้ไม่เป็นไปตามข้อมูลรวมซึ่งตรงจำนวนข้อมูลยังน้อยไป คงต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป และในกลุ่มตัวอย่างโดยเฉพาะช่วงอายุน้อยจะพบค่าบางค่าสูงขึ้นไปมากตรงนั้นเนื่องจากมีพยาธิสภาพที่ตับ เมื่อเทียบกับกลุ่มตัวอย่างในช่วงอายุน้อย แต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้เลือกช่วงอายุของกลุ่ม control และ กลุ่มตัวอย่างในช่วงอายุเดียวกันจึงอาจจะเปรียบเทียบกันไม่ได้ชัดเจนว่าในกลุ่มตัวอย่างค่าที่สูงนั้นเป็นผลจากการที่มีอายุน้อยร่วมด้วยหรือไม่ แต่จากการศึกษาที่ผ่านมา<sup>25</sup> พบว่าแม้ในเด็กช่วงอายุน้อยจะมีระดับ procollagen - III - peptide สูงแต่จะพบว่าในช่วงอายุเดียวกันถ้ามีภาวะ hepatic fibrosis จะมีระดับ procollagen - III - peptide สูงขึ้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

จากกราฟที่ 7 กลุ่ม control 26 ราย และกลุ่มตัวอย่าง 29 ราย แสดงข้อมูลระดับ procollagen - III - peptide ตามความรุนแรงของหลอดเลือดดำโป่งพองที่หลอดอาหารต่าง ๆ กัน พบว่า กลุ่มที่ 3 ซึ่งมีภาวะหลอดเลือดดำโป่งพองรุนแรงสุด จะมีค่า serum PIIIP สูงกว่ากลุ่มอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าในกลุ่มอื่น ๆ ถ้ามีภาวะหลอดเลือดดำโป่งพองรุนแรงกว่า จะมีค่า serum PIIIP สูงกว่าแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

จากตรงนี้สรุปได้ว่ายังมีภาวะหลอดเลือดดำโป่งพองรุนแรงขึ้น ค่าของ serum PIIIP จะยิ่งสูงขึ้นแต่จะสูงขึ้นชัดเจนในระยะที่เป็นมากแล้ว<sup>21</sup> ซึ่งตรงนี้อาจจะบอกได้ว่า serum PIIIP ไม่เหมาะที่จะเป็น early detectionของภาวะ fibrosis ในผู้ป่วย biliary atresia after Kasai operation แต่ในอนาคตอาจใช้เป็นการติดตามระยะยาวของผู้ป่วยกลุ่มนี้เพราะค่านี้จะมีความมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีความรุนแรงของเลือดออกจากทางเดินอาหารมากขึ้น

### ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษารั้งแรกในประชากรเด็กของประเทศไทย ซึ่งขนาดของประชากรที่ศึกษาที่ได้นั้นถูกจำกัดด้วยระยะเวลาทำให้อาจจะไม่สามารถแสดงให้เห็นข้อมูลที่มีความสำคัญทางสถิติได้อย่างชัดเจน ดังนั้นในอนาคตถ้ามีการเก็บข้อมูลให้มากขึ้นอาจสามารถใช้ระดับ procollagen - III -peptide เป็นข้อมูลอ้างอิงในการติดตามผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันทางคลินิกได้



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## รายการอ้างอิง

1. ยง ภู่วรรณ ท่อน้ำดีตีบตัน ตำรากุมารเวชศาสตร์ เล่ม 2 ใน: สำหรับ จิตตินันท์  
บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ; สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร, กรกฎาคม 2539; 824-9
2. ยง ภู่วรรณ ท่อน้ำดีตีบตัน. โรคที่รักษาได้ วารสารกุมารเวชศาสตร์ 2536; 32: 71-5
3. Yoon P, Breese J, Olney R, James L, Khoury M. Epidemiology of Biliary atresia: A  
Population - based study. **Pediatrics** 1997; 99: 376-382
4. Strobel D, Hahn E. Pathogenesis of Liver Fibrogenesis. **Digestion** 1997; 58: 37-38
5. Galambos M, Collins D, Galambos J. A Radioimmunoassay Procedure for Type III  
Procollagen: Its Use in the Detection of Hepatic Fibrosis. **Hepatology** 1985; 5: 38-42
6. Paquet K.J. Prophylactic Endoscopic Sclosing Treatment of the esophageal Wall in  
Varices - A Prospective Controlled Randomized Trial. **Endoscopy** 1982; 14: 4: 4-5
7. Ayas M, Hillemeier C, Olson A. Lack of evidence for seasonal variation in  
extrahepatic biliary atresia during infancy. **J Clin Gastroenterol** 1996; 22: 2924
8. Suruga K, Miyano T, Arai T, Ogawa T, Sasaki K, Deguchi E. A study of patients  
with long - term bile flow after hepatic portoenterostomy for biliary atresia. **J Ped  
Surg** 1985; 20: 252-5
9. Tagge D, Tagge E, Drongowski R, Oldham K, Coran A. A long - term experience  
with biliary atresia. **Ann. Surg** 1991; 214: 590-8
10. Karrer F, Price M, Bensard D, Sokol R, Narkewicz M, Smith D, Lilly J. Long - term  
results with the Kasai operation for biliary atresia. **Arch Surg** 1996; 131: 493-6
11. Kasai m, Okamoto a, Ohi R, Yabe K, Matsumara Y. Changes of portal vein  
pressure and intrahepatic blood vessels after surgery for biliary atresia.  
**J Ped Surg** 1981; 16: 152-9
12. Lilly J, Stellin G, Variceal Hemorrhage in Biliary Atresia. **J Ped Surg** 1981; 16: 152-9
13. Sosaki F, Hata Y, Hamada h. Takahashi H, Uchino J. Laminin and procollagen - III  
- peptide as a serum marker for hepatic fibrosis in congenital biliary atresia. **J  
Ped Surg** 1992; 27: 700-3
14. Shirahase I, Ooshima A. Tanaka K. Yamabe h. Inomata Y, Ozawa K.  
Immunohistochemical demonstration of collagen types III and IV and  
myofibroblasts in the liver of patients with biliary atresia **J Ped Surg** 1994; 29(5)  
: 639-44

15. Trivedi P, Dhawan A, Risteli L, Mirza M, Cheeseman P, Mowat AP. Prognostic value of serum hyaluronic acid and type I and type III procollagen propeptides in extrahepatic biliary atresia. **Pediatr Res** 1995;38:568-73
16. Ito E, Ando H, Ito K, Ishiguro Y, Ito T. The prognostic significance of biliary bilirubin conjugates in biliary atresia. **Eur J Ped Surg** 1995;5(5):271-3
17. Endo M, Masuyama H, Watanabe K, Hagane K, Ikawa H, Yokohama J, Kitajima M. Calculation of biliary atresia prognostic index using a multivariate linear model. **J Ped Surg** 1995;30(11):1575-9
18. Kobayashi H, Puri P, O'Brian DS, Miyano T. Hepatic overexpression of MHC class II antigens and macrophage-associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis. **J Ped Surg** 1997;32(4):590-3
19. Minnick KE, Kreisberg R, Dillon PW. Soluble ICAM-1 (sICAM-1) in biliary atresia and its relationship to disease activity. **J Surg Res** 1998;76(1):53-6
20. Kobayashi H, Miyano T, Horikoshi K, Orihata K, Watanabe S, Futagawa S. Clinical significance of plasma endothelin levels in patients with biliary atresia. **Ped Surg Int** 1998;13(7):491-3
21. Kobayashi H, Miyano T, Horikoshi K, Tokita A. Prognostic Value of Serum Procollagen-III-peptide and type IV collagen in patients with biliary atresia. **J Ped Surg** 1998;33:112-4
22. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Prolonged obstructive jaundice including calculous and noncalculous gallbladder conditions. In: Craven L, ed. **Pediatr Clin Gastroenterol** Mosby-Year Book 1995:636-52
23. Risteli L, Niemi S, Trivedi P, Maentausta O, Mowat AP, Risteli L. Rapid equilibrium radioimmunoassay for the Amino-Terminal Propeptide of Human Type III procollagen. **Clin Chem** 1988;34/1:715-18
24. Nakano H, Nakabayashi H, Okamoto Y, Kawayashi T, Seko S, Fukuda Y. Serum levels of aminoterminal type III procollagen peptide in normal subjects and hepatic fibrosis. **Gastroenterol Jpn** 1985;20:573-76
25. Galambos M, Collins D, Galambos J. A radioimmunoassay procedure for type III procollagen: its use in the Detection of Hepatic fibrosis. **Hepatology** 1985;5/1:3842



## ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ใบยินยอมของผู้ปกครองในการรักษา

เนื่องด้วยในปัจจุบันมีผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตันที่ได้รับการผ่าตัดท่อน้ำดีตีบตันประสบความสำเร็จเป็นจำนวนมาก สามารถมีชีวิตที่ดีและยืนยาวขึ้น แต่กระนั้นก็ตามพบว่าจะมีผู้ป่วย 3 ใน 4 ที่ผ่าตัดประสบความสำเร็จ จะมีภาวะแทรกซ้อนเป็นหลอดเลือดดำโป่งพองในหลอดอาหารและทำให้มีเลือดออกจากทางเดินอาหารได้ ซึ่งในปัจจุบันผู้ป่วยเหล่านี้จะต้องได้รับการส่องกล้องดูหลอดอาหารและถ้าพบว่าหลอดเลือดผิดปกติก็จะรักษาโดยการฉีดหลอดเลือดที่ผิดปกติให้ฝ่อไป ซึ่งบางครั้งกว่าจะรู้สึกสายเกินไป จึงเป็นที่มาของโครงการวิจัยนี้ที่จะพยายามหาสารในเลือดที่ใช้เป็นตัวบอกว่าน่าจะเริ่มมีความผิดปกติของหลอดเลือดแล้ว สารนั้นก็คือ Procollagen - III - peptide โดยจะทำการเก็บเลือดจากผู้ป่วยปริมาณ 3 cc ในช่วงที่ผู้ป่วยต้องเข้ารับการตรวจสอบกล้องที่โรงพยาบาล ซึ่งอยู่ในช่วงขั้นตอนการรักษาอยู่แล้ว

ข้าพเจ้าได้อ่านและเข้าใจข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ตลอดจนผู้ทำการศึกษาค้นคว้าได้ตอบคำถามจนเป็นที่พอใจ ข้าพเจ้ายินยอมโดยสมัครใจให้บุตรของข้าพเจ้าเข้าร่วมการศึกษานี้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีอิสระที่จะยุติการเข้าร่วมการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้และบุตรของข้าพเจ้าจะยังได้รับการดูแลรักษาอย่างดีที่สุดจากแพทย์

ชื่อผู้ปกครอง.....มีความสัมพันธ์เป็น.....ของผู้ป่วย

ชื่อผู้ป่วย.....

ลงชื่อ.....ผู้อนุญาต

(.....)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

ประวัติย่อผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นาย ประเสริฐ เสถียรกิจการชัย

วันเดือนปี เกิด 24 พฤศจิกายน 2514

ที่อยู่ 10/52 หมู่บ้านเจริญ ซอยโชคชัย 4 แขวงลาดพร้าว  
เขต ลาดพร้าว กรุงเทพฯ 10230

การศึกษา

ระดับประถมศึกษา พ.ศ. 2523 - 2525 โรงเรียนแม่พระฟาติมา  
พ.ศ. 2525 - 2528 โรงเรียนลาดพร้าวพิทยา  
ประกาศนียบัตรประถมศึกษา

ระดับมัธยมศึกษาตอนต้น พ.ศ. 2528 - 2530 โรงเรียนบดินทรเดชา  
( สิงห์ สิงหเสนี )  
ประกาศนียบัตร มัธยมศึกษาตอนต้น

ระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย พ.ศ. 2530 - 2531 โรงเรียนบดินทรเดชา  
( สิงห์ สิงหเสนี )  
ประกาศนียบัตร มัธยมศึกษาตอนปลาย

ระดับอุดมศึกษา พ.ศ. 2532 - 2537 คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิต

แพทย์ประจำบ้าน พ.ศ. 2541 - 2542 ภาควิชากุมารเวชศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การทำงาน

แพทย์ใช้ทุนรุ่นที่ 23 พ.ศ. 2538-2539 โรงพยาบาลอ่างทอง  
พ.ศ. 2539-2540 โรงพยาบาลแสวงหา  
จังหวัดอ่างทอง  
พ.ศ. 2540 - 2541 โรงพยาบาลวิเศษชัยชาญ  
จังหวัดอ่างทอง



ใบอนุญาตประกอบวิชาชีพเวชกรรม เลขที่ 20378