

การใช้ระดับเอนไซม์ amylase ในกระแสเลือดที่ 2 ชั่วโมง
หลังทำหัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดีร่วมกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก
เพื่อทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการ

Combination of Two-hour Post-ERCP Serum Amylase Levels
with Clinical Risk Factors for Predict Pancreatitis after Procedure

พงศกร ศรีจันทร์, พ.บ.*

Pongsakorn Srichan, M.D.*

*กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

*Department of Surgery, Surin Hospital, Surin Province, Thailand, 32000

Corresponding author.Email Address: ash.pongsa@gmail.com

Received: 3 August 2020. Revised: 4 August 2020. Accepted: 11 August 2020

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : ตับอ่อนอักเสบเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยของการทำหัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดี การวินิจฉัยภาวะนี้โดยอาศัยลักษณะทางคลินิกขาดความน่าเชื่อถือและล่าช้า
- วัตถุประสงค์** : เพื่อประเมินการใช้ระดับเอนไซม์ amylase ในกระแสเลือดที่ 2 ชั่วโมงหลังทำหัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดีร่วมกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกมาทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการ
- วิธีการศึกษา** : การศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินน้ำดีทั้งหมด 355 ครั้ง ระหว่าง เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2560 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2562 ระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงถูกนำมาวิเคราะห์หาค่าจุดตัดและทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบโดยการคำนวณพื้นที่ใต้กราฟ receiver operator characteristic (ROC)
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วย 41 รายเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการคิดเป็นร้อยละ 11.5 ผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอ่อนอักเสบมีระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมง สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะนี้ (421 vs 104 IU/L, $p < 0.001$) ค่าจุดตัดของระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงคือ 124 IU/L มีค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC ร้อยละ 81.7 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดตับอ่อนอักเสบจากการวิเคราะห์หลายตัวแปรที่มีนัยสำคัญ คือ ระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมง >124 IU/L (Odd ratio, OR 14.78, 95%CI 5.66–38.59, $p < 0.0001$) การใช้ระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงร่วมกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกเพิ่มคุณค่าการทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบเทียบกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกอย่างเดียว (Area under ROC, AUC 84.9% VS 68.2%, $p < 0.0001$)
- สรุป** : ระดับเอนไซม์ amylase ในกระแสเลือดที่ 2 ชั่วโมงหลังทำหัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดีร่วมกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกมีความน่าเชื่อถือในการทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการ
- คำสำคัญ** : ระดับเอนไซม์ amylase, ภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดี, การทำนาย

ABSTRACT

- Background** : Pancreatitis is the most common adverse event of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Clinical risk factors are not reliable for early detect post-ERCP pancreatitis (PEP).
- Objective** : To assess 2 hour post-ERCP serum amylase levels combine with clinical risk factors for predict PEP.
- Methods** : A total of 355 ERCP procedures were enrolled in this study from February 2017 to December 2019. The receiver operator curve (ROC) analysis was used to determine the cutoff level of 2 hour serum amylase and predicted PEP.
- Results** : PEP occurred in 41 patients (11.5%) 2 hour serum amylase levels was higher in patients with PEP (421 vs 104 IU/L, $P < 0.001$). The cutoff level of 2 hour serum amylase was 124 IU/L with area under ROC curve (AUC) 81.7%. By multivariate analysis, significant risk factors was 2 hour serum amylase > 124 IU/L (Odd ratio, OR 14.78, 95%CI 5.66 – 38.59, $P < 0.0001$). The AUC for predict PEP was significantly increase when using 2 hour serum amylase combine with clinical risk factors compare with clinical risk factors alone (AUC 84.9% VS 68.2%, $P < 0.0001$).
- Conclusion** : Combination of 2 hour post-ERCP serum amylase levels with clinical risk factors is a reliable test for predict PEP
- Keywords** : Serum amylase, Post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, Predict

Med J Srisaket Surin Buriram Hosp 2020;35(2): 471-479

หลักการและเหตุผล

หัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดี (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) ถือเป็นมาตรฐานในการรักษาโรคทางเดินน้ำดีและตับอ่อน⁽¹⁾ ภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดี (Post-ERCP pancreatitis, PEP) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยและมีความรุนแรงถึงแก่ชีวิต มีรายงานอุบัติการณ์ตั้งแต่ร้อยละ 3.5–9.7 อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 0.7⁽²⁻⁵⁾ หลายการศึกษาที่ผ่านมาได้รายงานปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนนี้ แบ่งเป็นปัจจัยที่เกี่ยวกับผู้ป่วย ได้แก่ เพศหญิง มีประวัติตับอ่อนอักเสบ เคยเกิดตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการ สงสัยภาวะ

sphincter of Oddi dysfunction อายุน้อยและระดับ serum bilirubin ปกติ ปัจจัยที่เกี่ยวกับหัตถการ ได้แก่ การใส่ลวดนำยาใช้เวลามากกว่า 10 นาที การขยายหลอดท่อน้ำดีด้วยบอลลูน การใส่ลวดนำเข้าท่อตับอ่อน การตัดเปิดท่อตับอ่อนและฉีดสีตรวจท่อตับอ่อน⁽⁴⁻⁹⁾ การวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบโดยอาศัยลักษณะทางคลินิกขาดความน่าเชื่อถือและล่าช้า⁽¹⁰⁾ จึงมีการใช้ระดับเอนไซม์ amylase ในกระแสเลือดมาทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบ แต่ยังคงมีความแตกต่างกันในแง่ระยะเวลาเจาะเลือดตรวจที่ 2,4,6,8 ชั่วโมงหลังทำหัตถการและค่าจุดตัดของระดับเอนไซม์ amylase ตั้งแต่มากกว่า 2 เท่าจนถึง 5 เท่าของค่าปกติสูงสุด⁽¹⁰⁻¹⁸⁾ พบว่าการใช้เอนไซม์

amylase มีความน่าเชื่อถือในการทำนายโดยมีค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC สูงมากกว่าร้อยละ 90^(18,19) นอกจากนี้มีการสร้างโมเดลจากลักษณะทางคลินิก 4 ข้อและหัตถการ 2 ข้อคำนวณคะแนนเพื่อทำนายภาวะแทรกซ้อน⁽²⁰⁾ ปัจจุบันการทำ ERCP สามารถทำหัตถการแบบผู้ป่วยนอกได้ ผู้วิจัยต้องการศึกษาระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงเพื่อใช้ทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบได้เร็ว มีผลในการตัดสินใจจ่ายผู้ป่วยได้อย่างปลอดภัยและหามาตรการป้องกันผู้ป่วยที่คาดว่าจะเกิดภาวะนี้อย่างเหมาะสม

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินถึงการใช้ระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงหลังทำหัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดีร่วมกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกเพื่อทำนายการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการ

วิธีการศึกษา

การศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (Prospective cohort study) ในผู้ป่วยที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินน้ำดีระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ.2560 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2562 กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ ข้อบ่งชี้ในการทำหัตถการ คือ นิ่วในท่อน้ำดี ติดเชื้อในท่อน้ำดี มะเร็งทางเดินน้ำดีและตับอ่อน ท่อน้ำดีอุดตันและการบาดเจ็บของท่อน้ำดี ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอ่อนอักเสบหรือเคยผ่าตัดที่ทำให้กายวิภาคของทางเดินอาหารเปลี่ยนแปลงไม่สามารถทำหัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดีได้จะถูกคัดออก การส่องกล้องทางเดินน้ำดีทำตามขั้นตอนมาตรฐานผู้ป่วยจะได้รับคำอธิบายและลงนามให้ความยินยอม ก่อนทำหัตถการผู้ป่วยต้องงดยาต้านการแข็งตัวของเลือด 7 วัน หัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดีทำภายใต้การดมยาสลบ (general anesthesia) ทุกราย ผู้ป่วยต้องงดน้ำและอาหาร 6 ชั่วโมงก่อนทำ จัดท่าตะแคงซ้ายกึ่งคว่ำและให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อก่อนส่องกล้อง ยาที่ใช้ คือ 3rd generation cephalosporin หรือ quinolone กล้องส่องทางเดิน

น้ำดีเป็น side-view duodenoscopy (TJF-Q180V: Olympus Co. Tokyo, Japan และ ED580XT: Fujifilm Co. Tokyo, Japan) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการบีบตัวของลำไส้มากจะได้รับยา hyoscine butylbromide (Buscopan) ก่อนการใส่ลวดนำเข้าท่อน้ำดี ผู้ป่วยไม่ได้รับยา NSIADs หรือใส่ท่อระบายตับอ่อนเพื่อป้องกันภาวะตับอ่อนอักเสบ การใส่ลวดนำใช้เทคนิค wire guide cannulation ภายหลังทำหัตถการ 2 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดตรวจระดับเอนไซม์ amylase (ค่าปกติ 22-80 IU/L) และสังเกตอาการปวดท้อง หลังจากนั้น 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจระดับเอนไซม์ amylase อีกครั้งเพื่อวินิจฉัยภาวะตับอ่อนอักเสบตามเกณฑ์⁽⁶⁾ หัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดีทำโดยผู้วิจัยคนเดียว ซึ่งผ่านการอบรมได้รับอนุมัติบัตรและมีประสบการณ์ทำหัตถการนี้ 150 รายต่อปี งานวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสุรินทร์

นิยามศัพท์

ภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดี (PEP) วินิจฉัยตามเกณฑ์ของ Cotton และคณะ⁽⁶⁾ คือ มีอาการปวดท้องเข้าได้กับตับอ่อนอักเสบร่วมกับ serum amylase สูงมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติในระยะเวลามากกว่า 24 ชั่วโมงหลังทำหัตถการ แบ่งความรุนแรงตามระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลได้แก่ รุนแรงน้อยนอนโรงพยาบาล 2-3 วัน รุนแรงปานกลางนอนโรงพยาบาล 4-10 วัน รุนแรงมากนอนมากกว่า 10 วัน หรือมีภาวะแทรกซ้อน เช่น hemorrhagic pancreatitis, phlegmon, pseudocyst, infection หรือได้รับการทำหัตถการผ่าตัดเพื่อรักษา

ระยะเวลาในการใส่ลวดนำเข้าท่อน้ำดี (Cannulation time) นับตั้งแต่การตั้งกล้องวางตำแหน่งหูดท่อน้ำดี (Ampulla of Vater) ที่เหมาะสมจนกระทั่งใส่ลวดนำเข้าท่อน้ำดีได้สำเร็จ

การใส่ลวดนำเข้าท่อน้ำดียาก (Difficult cannulation) หมายถึง ระยะเวลาในการใส่ลวดนำเข้า

ท่อน้ำดีมากกว่า 10 นาทีขึ้นไปและการใส่ลวดนำเข้าท่อน้ำดีไม่สำเร็จ (Failure to cannulation)

การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก ได้แก่ เพศ อายุ ข้อบ่งชี้ในการทำหัตถการ ประวัติเคยเป็นตับอ่อนอักเสบมาก่อนและระดับ total bilirubin

ข้อมูลของการทำหัตถการ ได้แก่ ระยะเวลาในการใส่ลวดนำ การใส่ลวดนำได้สำเร็จ การใส่ลวดนำหรือฉีดสีเข้าท่อน้ำดีก่อน ชนิดของการเปิดหลอดท่อน้ำดีและหัตถการที่ทำ

ข้อมูลภาวะแทรกซ้อนหลังทำหัตถการและระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมง

ข้อมูลทั้งหมดถูกรวบรวมในแบบฟอร์มและบันทึกในโปรแกรม Excel

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม Stata version 15.1 (Statacorp LLC, Texas, USA) ตัวแปรชนิดแจกแจงนับนำเสนอในรูปแบบความถี่และร้อยละ การเปรียบเทียบ 2 กลุ่มใช้สถิติวิเคราะห์ Fisher's exact test ส่วนตัวแปรต่อเนื่องนำเสนอในรูปแบบค่าเฉลี่ย

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเปรียบเทียบกลุ่มที่เกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ (PEP) กับกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะนี้ (Non PEP)

ERCP procedure	PEP (n=41)	Non PEP(n=314)	p-value
Female	24 (58.5%)	153 (48.7%)	0.250
Age, mean (95% CI)	64.5 (60.3 - 68.7)	65.2 (63.6-66.9)	0.738
Indication			0.737
Choledocholithiasis	23 (56.1%)	199 (63.4%)	
Cholangitis	9 (21.9%)	56 (17.8%)	
Malignancy	4 (9.8%)	23 (7.3%)	
Others	5 (12.2%)	36 (11.5%)	
History of pancreatitis/PEP	2 (4.9%)	27 (8.6%)	0.555
Total bilirubin level (mg/dL), mean (95% CI)	2.9 (1.3-4.6)	3.2 (2.6-3.9)	0.715
Cannulation time (min), mean (95%CI)	8 (5.3-10)	4 (3.2-4.5)	0.004

(mean±SD) ยกเว้นตัวแปรชนิด nonparametric ใช้ค่ามัธยฐาน (median, range) และใช้สถิติ t-test เปรียบเทียบ 2 กลุ่ม การหาจุดตัดระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงใช้การวิเคราะห์พื้นที่ใต้กราฟ ROC การคำนวณแอมป์ต่อของปัจจัยเสี่ยงใช้การวิเคราะห์ถดถอยพหุ logistic โดยถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า p-value ≤ 0.05

ผลการศึกษา

จำนวนหัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดีทั้งหมด 355 ครั้ง ผู้ป่วยเป็นเพศหญิง 177 ราย (ร้อยละ 49.9) มีอายุเฉลี่ย 65 ปี (14-92 ปี) ภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการเกิดในผู้ป่วย 41 ราย (ร้อยละ 11.5) มีผู้ป่วยเสียชีวิต 1 ราย (ร้อยละ 0.3) เกิดจากภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรงร่วมกับลำไส้เล็กส่วนต้นรั่ว ข้อบ่งชี้ในการทำหัตถการส่วนใหญ่เป็นนิ่วในท่อน้ำดี 222 ราย (ร้อยละ 62.5) ในการทำหัตถการสามารถใส่ลวดนำสำเร็จ 322 ราย (ร้อยละ 90.7) ผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการมีระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่พบภาวะนี้ (421 IU/L VS 104 IU/L, p<0.001) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเปรียบเทียบกลุ่มที่เกิดภาวะตับอ่อนอักเสบ (PEP) กับกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะนี้ (Non PEP) (ต่อ)

ERCP procedure	PEP (n=41)	Non PEP(n=314)	p-value
Failed cannulation	4(9.8%)	29(9.2%)	1.000
Difficult cannulation	15(36.6%)	48(16.0%)	0.004
Pancreatic duct cannulation	17(41.5%)	52(16.8%)	0.001
Type of sphincterotomy (n=272)			0.010
EST*	17(47.2%)	151(64%)	
Precutsphincterotomy	12(33.3%)	29(12.3%)	
EST*+ EPBD [†]	7(19.4%)	56(23.7%)	
ERCP and related procedure (n=330)			0.615
Cholangiogram	10(27.0%)	59(20.1%)	
Stone removal	18(48.7%)	134(45.7%)	
Stent insertion	9(24.3%)	92(31.4%)	
Biliary biopsy	0(0%)	8(2.7%)	
2 hr amylase level (IU/L), mean (95%CI)	421(322.5–519.5)	104(95.6–112.3)	<0.001

* EST: endoscopic sphincterotomy

[†] EPBD :endoscopic papillary balloon dilatation

ค่าจุดตัดของระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 หรือ 1.5 เท่าของค่าปกติสูงสุด ได้ค่าความไวร้อยละ 85.4 ชั่วโมง ในการทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบ คือ 124 IU/L ค่าความแม่นยำที่ได้กราฟ ROC ได้ร้อยละ 81.7 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ค่าจุดตัดของระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงและพื้นที่ใต้กราฟ ROC

Amylase level (IU/L)	Sensitivity	Specificity	PPV [*]	NPV [†]	LR [‡]	AUC [§]
81–124 (1.5xNormal)	95.1%	43.6%	18.1%	98.6%	1.7	69.4%
> 124 (>1.5xNormal)	85.4%	78.0%	33.7%	97.6%	3.9	81.7%
> 160 (>2xNormal)	73.3%	87.3%	42.9%	96.1%	5.7	80.2%
> 240 (>3xNormal)	68.3%	95.2%	65.1%	95.8%	14.3	81.7%

*PPV: positive predictive value

[†]NPV: negative predictive value

[‡]LR: Likelihood ratio

[§]AUC: Area under ROC curve

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดตับอ่อนอักเสบจากการวิเคราะห์หัตถแปรเดี่ยว (univariate analysis) ที่มีนัยสำคัญ คือ การใส่ลวดนำเข้าท่อน้ำดียาก (OR 3.02, $p=0.002$) การใส่ลวดนำเข้าท่อตับอ่อน (OR 3.5, $p<0.001$) การตัดเปิดท่อน้ำดีก่อนใส่ลวดนำ (OR 3.67, $p=0.002$) และระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมง

มากกว่า 124 IU/L (OR 20.71, $p<0.001$) เมื่อคุมตัวแปรอื่นจากการวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) พบว่าระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงมากกว่า 124 IU/L เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญในการทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการ (OR 14.78, 95% CI 5.66 – 38.59, $p<0.0001$) (ตารางที่ 3)

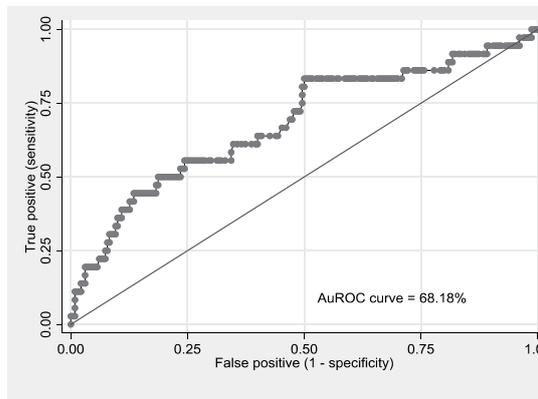
ตารางที่ 3 Univariate and multivariate analysis of pancreatitis predictors

Predictors	Crude Odds ratio	p-value	Adjusted Odds ratio	95% CI	p-value
Female	1.48	0.240	1.68	0.71-3.99	0.234
Age	0.99	0.758	1.00	0.97-1.03	0.764
History of pancreatitis/PEP	0.55	0.420	0.78	0.13-4.66	0.792
Normal bilirubin level	0.89	0.718	0.73	0.31-1.75	0.494
Difficult cannulation	3.02	0.002	2.00	0.59-6.71	0.260
Pancreatic duct cannulation	3.50	<0.001	1.41	0.54-3.77	0.481
Type of sphincterotomy					
Precut	3.67	0.002	1.43	0.37-5.52	0.598
EST+EPBD	1.11	0.826	1.18	0.41-3.42	0.747
2 hr serum amylase>124 IU/L	20.71	<0.001	14.78	5.66-38.59	<0.001

การใช้ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกเพื่อทำนายภาวะตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการ ค่าพหุคูณค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC ได้ร้อยละ 68.2 เมื่อใช้ระดับเอนไซม์ amylase ในกระแสเลือดที่ 2 ชั่วโมงร่วมกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก

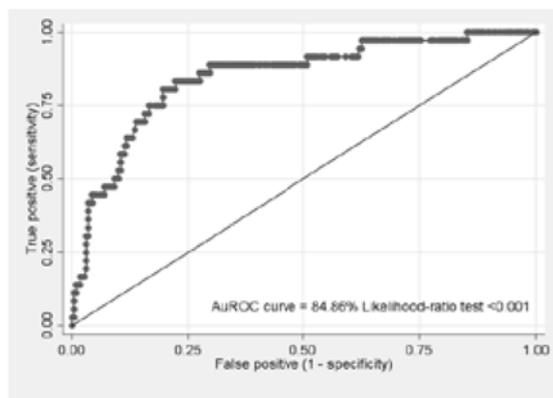
จะคำนวณค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC ได้เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 84.9 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Likelihood-ratio test, $p<0.0001$) ดังรูป

A. Clinical predictors



กราฟ A แสดง AUC ของปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก

B. Clinical predictors add 2 hr serum amylase



กราฟ B แสดง AUC ของปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกร่วมกับระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมง >124 IU/L

อภิปรายผล

จากการศึกษานี้พบว่าเมื่อปฏิบัติการณ์ระดับอ่อนแอหลังทำ ERCP ที่ค่อนข้างสูง เมื่อเปรียบเทียบกับหลายงานวิจัยก่อนหน้านี้⁽²⁻⁵⁾ เนื่องมาจากที่โรงพยาบาลไม่ได้มียาสำหรับป้องกันและไม่มีท่อระบายระดับอ่อนแอตามแนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันภาวะ PEP ของสมาคมส่องกล้องทางเดินอาหารทั้งอเมริกา (ASGE)⁽⁴⁾ และยุโรป (ESGE)⁽⁵⁾ ที่แนะนำให้ใช้ยาต้านการอักเสบ (NSAIDs) สอดทางทวารหนักหรือใส่ท่อระบายระดับอ่อนแอหรือให้สารน้ำชนิด Ringer lactate ปริมาณมากระหว่างทำหัตถการในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ซึ่งปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะนี้แบ่งออกเป็น ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วยและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับหัตถการ ในการศึกษาี้ เพศ อายุ ประวัติเคยเป็นระดับอ่อนแออีกเสบมาก่อน หรือระดับ bilirubin ที่ปกติไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มต่างจากงานวิจัยของ Dumonceau และคณะ⁽⁵⁾ รายงานปัจจัยเสี่ยงภาวะ PEP ในเพศหญิง อายุ น้อย มีประวัติระดับอ่อนแออีกเสบมาก่อน เนื่องมาจากรายงานกลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้ น้อย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติระดับอ่อนแออีกเสบมาก่อน หรือระดับอ่อนแออีกเสบหลังทำหัตถการ ผู้ป่วยมีการกระจายตัวช่วงอายุไม่เท่ากันส่วนใหญ่ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปีมีจำนวนน้อย ทำให้แยกความแตกต่างระหว่างกลุ่มไม่ได้ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับหัตถการคือ ระยะเวลาในการใส่ลวดนำมากกว่า 10 นาที การใส่ลวดนำเข้าท่อน้ำดียาก การใส่ลวดนำเข้าท่อตับอ่อน การตัดเปิดหลอดก่อนใส่ลวดนำมีความเสี่ยงต่อการเกิดระดับอ่อนแออีกเสบคล้ายกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้⁽⁷⁻⁹⁾ เป็นผลมาจากการพยายามใส่ลวดนำเข้าท่อน้ำดีหลายครั้งใช้เวลานานทำให้บาดเจ็บที่หลอด เกิดการบวมขัดขวางการไหลของน้ำดีระดับอ่อนแอหรือเพิ่มความดันในท่อตับอ่อนเกิดการอักเสบตามมาแต่การใส่ลวดนำเข้าท่อน้ำดียากมีความแตกต่างของนิยาม ล่าสุดใช้จำนวนครั้งของความพยายามใส่ลวดนำเข้าท่อน้ำดีมากกว่า 5 ครั้งหรือใช้เวลาใส่ลวดนำมากกว่า 5 นาทีหรือใส่ลวดนำเข้าท่อตับอ่อนมากกว่า 2 ครั้ง⁽⁵⁾ ซึ่งต่างจากการศึกษานี้ที่นับเวลาการใส่ลวดนำมากกว่า 10 นาทีหรือพยายามใส่แล้วไม่สำเร็จ การทำนายภาวะระดับอ่อนแออีกเสบโดยใช้ระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2

ชั่วโมงหลังทำหัตถการ มีการศึกษาของ LaFerla และคณะ⁽¹¹⁾ พบความสัมพันธ์ของการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงมากกว่า 1,200 IU/L ในผู้ป่วยที่เกิด PEP เช่นเดียวกับการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่เกิด PEP ระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงสูงมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด มีค่าจุดตัดคือ 124 IU/L หรือประมาณ 1.5 เท่าของค่าปกติสูงสุด มีความไวร้อยละ 85.4 และพื้นที่ใต้กราฟ ROC ร้อยละ 81.7 แต่การศึกษาของ Testoni และคณะ^(13,14) พบว่า การตรวจระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงมีความไวต่ำร้อยละ 23.1 ถ้าตรวจที่ 8 ชั่วโมงมีความไวสูงร้อยละ 76.9 แต่ไม่เหมาะในทางปฏิบัติ จึงแนะนำให้ตรวจระดับเอนไซม์ amylase ที่ 4 ชั่วโมง Thomas และคณะ⁽¹⁵⁾ จึงศึกษาการตรวจระดับเอนไซม์ amylase ที่ 4 ชั่วโมง พบว่าเป็นการตรวจที่น่าเชื่อถือในการทำนายภาวะระดับอ่อนแออีกเสบ โดยมีค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC ร้อยละ 96 ให้คุณค่าในการทำนายสูงกว่าการตรวจระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงของการศึกษานี้ ซึ่งสอดคล้องตามพยาธิกำเนิดของระดับอ่อนแออีกเสบที่จะมีระดับเอนไซม์ amylase เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาจนถึง 24 ชั่วโมง ดังนั้น การศึกษานี้ต้องการเพิ่มคุณค่าของการทำนายภาวะ PEP จึงใช้ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกที่มีนัยสำคัญจากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว ได้แก่ ระยะเวลาในการใส่ลวดนำมากกว่า 10 นาที การใส่ลวดนำเข้าท่อน้ำดียาก การใส่ลวดนำเข้าท่อตับอ่อน การตัดเปิดหลอดก่อนใส่ลวดนำร่วมกับระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมงมากกว่า 124 IU/L พบว่ามีค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับใช้ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกอย่างเดียว (AUC 84.9% VS 68.2%, $p < 0.0001$) ถือว่ามีความน่าเชื่อถือเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับการศึกษาของ Hayashi และคณะ⁽¹⁸⁾ ใช้ระดับเอนไซม์ amylase ร่วมกับระยะเวลาใส่ลวดนำมากกว่า 13 นาทีช่วยทำนายภาวะ PEP มีค่าพื้นที่ใต้กราฟ ROC ร้อยละ 93 มีหลายการศึกษา^(12,15,18) สนับสนุนการใช้ระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2-4 ชั่วโมง ถ้ามีค่าน้อยกว่า 1.5 เท่าของค่าปกติสูงสุดมี NPV สูงร้อยละ 97-100 ใช้คัดแยกผู้ป่วยที่จะเกิดระดับอ่อนแออีกเสบออกได้ สามารถจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านได้ปลอดภัยเช่นเดียวกับการ

ศึกษานี้ พบว่าระดับเอนไซม์ amylase ที่ 2 ชั่วโมง น้อยกว่า 124 IU/L มี NPV ร้อยละ 98.6 ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ กลุ่มประชากรตัวอย่างจำนวนน้อย อาจไม่ครอบคลุมกลุ่มความเสี่ยงสูงทำให้ไม่พบปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกที่มีความสำคัญบางตัวแปรมาใช้ทำนายภาวะ PEP ในการศึกษาต่อไปข้างหน้าอาจพิจารณาทำการศึกษาร่วมหลายสถาบันเพื่อเพิ่มจำนวนกลุ่มประชากร และตรวจสอบความน่าเชื่อถือ (external validation) โดยมีการคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงและใช้มาตรการป้องกันภาวะ PEP ตามแนวทางปฏิบัติแล้วสร้างโมเดลหรือคะแนน เพื่อใช้ทำนายต่อไป การศึกษานี้มีการใช้กล้อง Olympus ช่วง พ.ศ. 2559 – 2561 กล้องมีการชำระอยู่ระหว่างจัดซ่อม จึงได้ใช้กล้อง Fujifilm ช่วงหลัง ซึ่งกล้องทั้ง 2 บริษัทเป็นกล้องของโรงพยาบาลสุรินทร์ จัดซื้อมาให้บริการผู้ป่วย ผู้วิจัยไม่มี conflict of interest ในการเลือกใช้กล้องส่องทางเดินน้ำดี

สรุป

ระดับเอนไซม์ amylase ในกระแสเลือดที่ 2 ชั่วโมงหลังทำหัตถการส่องกล้องทางเดินน้ำดีร่วมกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิกมีความน่าเชื่อถือในการทำนายการเกิดตับอ่อนอักเสบหลังทำหัตถการ

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงโดยได้รับการสนับสนุนของทีมงานส่องกล้องโรงพยาบาลสุรินทร์, คุณนิรินธน์ ช่อมะลิ, คุณทาริกา บำรุงราษฎร์, คุณรุจิรา โสภากและคุณปรัชญา ปานทอง

เอกสารอ้างอิง

1. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, Fleischer D, Hecht GA, Loehrer PJ Sr, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. *Gastrointest Endosc* 2002;56(6):803-9.
2. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102(8):1781-8.
3. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, Elmunzer BJ, Kim KJ, Lennon AM, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2015;81(1):143-149.e9.
4. ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, Acosta RD, Agrawal D, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017;85(1):32-47.
5. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, Mariani A, Meister T, Deviere J, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy* 2014;46(9):799-815.
6. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991;37(3):383-93.
7. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54(4):425-34.
8. Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003;35(10):830-4.

9. Cotton PB, Garrow DA, Gallagher J, Romagnuolo J. Risk factors for complications after ERCP: a multivariate analysis of 11,497 procedures over 12 years. *Gastrointest Endosc* 2009;70(1):80-8.
10. Testoni PA, Bagnolo F, Caporuscio S, Lella F. Serum amylase measured four hours after endoscopic sphincterotomy is a reliable predictor of postprocedure pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(5):1235-41.
11. LaFerla G, Gordon S, Archibald M, Murray WR. Hyperamylasaemia and acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Pancreas* 1986;1(2):160-3.
12. Gottlieb K, Sherman S, Pezzi J, Esber E, Lehman GA. Early recognition of post-ERCP pancreatitis by clinical assessment and serum pancreatic enzymes. *Am J Gastroenterol* 1996;91(8):1553-7.
13. Testoni PA, Caporuscio S, Bagnolo F, Lella F. Twenty-four-hour serum amylase predicting pancreatic reaction after endoscopic sphincterotomy. *Endoscopy* 1999;31(2):131-6.
14. Testoni PA, Bagnolo F. Pain at 24 hours associated with amylase levels greater than 5 times the upper normal limit as the most reliable indicator of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001;53(1):33-9.
15. Thomas PR, Sengupta S. Prediction of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography by the 4-h post procedure amylase level. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(8):923-6.
16. Christoforidis E, Goulimaris I, Kanellos I, Tsalis K, Demetriades C, Betsis D. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasemia: patient-related and operative risk factors. *Endoscopy* 2002;34(4):286-92.
17. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Horaguchi J, Takasawa O, et al. Relationship between post-ERCP pancreatitis and the change of serum amylase level after the procedure. *World J Gastroenterol* 2007;13(28):3855-60.
18. Hayashi S, Nishida T, Shimakoshi H, Shimoda A, Amano T, Sugimoto A, et al. Combination of two-hour post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography amylase levels and cannulation times is useful for predicting post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *World J Gastrointest Endosc* 2016;8(20):777-84.
19. Lee YK, Yang MJ, Kim SS, Noh CK, Cho HJ, Lim SG, et al. Prediction of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis Using 4-Hour Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Serum Amylase and Lipase Levels. *J Korean Med Sci* 2017;32(11):1814-9.
20. Jeurnink SM, Siersema PD, Steyerberg EW, Dees J, Poley JW, Haringsma J, et al. Predictors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prognostic model for early discharge. *Surg Endosc* 2011;25(9):2892-900.