



Case 2-2550

ผศ.นพ.สพด ปุญญถาวร, พญ.จิตติพร นภาพระสิทธิ์

ผู้ป่วยหญิงไทย สมรส อายุ 47 ปี อาชีพแม่บ้าน
ที่อยู่ จ.กรุงเทพฯ

อาการสำคัญ

ได้รับการเรียกมาทำ liver transplantation

ประวัติ

2 ปีก่อนมารพ. มีอาการเป็นเลือด ตรวจพบมี HBV infection
ทำ ultrasound abdomen มี liver cirrhosis with hypersplenism ทำ
esophagogastrosocopy พบ esophageal varices ทำ EVL ตรวจ HBV
DNA ได้ 11 ล้าน เริ่มให้ zefix (100mg) 1x1, aldactone 50 mg 1x1,
มี platelet ต่ำ ตลอด ไม่เหลือง

1 ปีครึ่งก่อนมารพ. เริ่มมีอาการท้องโตแน่นท้อง ตรวจพบ
ascites เหลืองมากขึ้น ได้ lasix (40) 1x1 มีปัญหาท้องโตขึ้นเรื่อยๆ
ต้องมา admit เพื่อเจาะน้ำออก เข้า transplantation clinic diagnosis
decompensate liver cirrhosis

ครั้งนี้ได้รับการเรียกมาทำ liver transplantation รู้สึกตัวดี
ปัสสาวะออกค่อนข้างน้อย

ประวัติอดีต

4 เดือนก่อน มีอาการสับสน วินิจฉัย hepatic encephalopathy
with azotemia

ไม่ดื่มสุรา ไม่สูบบุหรี่ ไม่เคยติดยาเสพติด

ปฏิเสธ เบาหวาน, ความดันโลหิตสูง

physical exam

general appearance: a woman of her age,

good concious E4 V5 M6

vital sign: BP 123/84 mmHg RR 20 /min

HR 108 /min BT 37°c

HEENT: mild pale, no jaundice

No cervical node was palpable

Heart: normal s1s2, no murmur

Lung: clear

Abdomen: umbilical hernia, mark distend

Ascites positive

No hepatomegaly, splenic dullness positive

Skin & extremities: spider nevi +ve

Palmar erythema +ve

Pitting edema both leg

No flapping tremor

Lab

1. CBC: Hb 11.4 Hct 34.1% WBC 8,800 PMN 87.8 lo
11.1 Plt 43,000

2. PT 20.1 / 11.8 INR 1.6

3. BUN 36/ Cr 1.1 TB 6.5 DB 3.9 ALK 83 SGOT 37
SGPT 24 ALB 2.4

4. Na 127 K 4.4 HCO3 24 Cl 95

Operation: liver transplantation

Operation time 13 hr

Colloid 5000 cc, crystalloid 800 cc

PRC 12u, FFP 14 u, PLt 20 u

Post op day 2 ผู้ป่วย ซึมลง E2 Vt M4 rt lung decrease breath
sound lower lung drain 1000 cc bloody discharge

Lab: INR 3.3 SGOT 4730 SGPT 2772 Alk 123

ผล liver biopsy acute graft rejection

การดูแลผู้ป่วย หลังการผ่าตัด liver transplantation

ระบบการหายใจ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถถอดท่อช่วยหายใจได้ ภายใน 24 ชม.
หลังการผ่าตัด แต่บางครั้งผู้ป่วยอาจต้องใช้เครื่องช่วยหายใจนาน
กว่าปกติ โดยเฉพาะในรายที่มี delay graft function, severe pleural
effusion, pulmonary infiltration, diaphragmatic dysfunction หรือ
paralysis

ระบบการแข็งตัวของเลือด

ความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด (coagulopathy) เป็น
markers ที่มีความไวต่อภาวะ hepatic dysfunction ซึ่งการแก้ไขโดย
ให้ exogenous factor เป็นสิ่งที่ควรหลีกเลี่ยงหากไม่มีภาวะ active
bleeding

ค่าที่ใช้ตรวจดูได้จากค่า INR, prothrombin time, PTT,
coagulation factor V, VII

ในรายที่ทำการปลูกถ่ายตับประสบความสำเร็จ Coagulation
จะกลับมาเป็นปกติใน 48 ชม. ถ้ายังผิดปกติจะบ่งบอกถึงภาวะ
graft failure ที่อาจต้องการ retransplantation

ระบบไต

ภาวะ renal insufficiency จนถึงขั้น dialysis เป็นภาวะที่พบ
ได้บ่อยครั้ง เกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น มีการทำงานของไตผิดปกติมาก่อน, Hepatorenal syndrome, intraoperative blood loss, hypotension และเกิด acute tubular necrosis ตามมา หรือเกิดภาวะ





drug induced nephrotoxicity โดยเฉพาะ cyclosporine หรือ FK506, liver function ที่ไม่ดีอยู่แล้ว, sepsis

Mental status

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะตื่นภายในเวลาเป็นชั่วโมง หลังการทำ transplantation ในขณะที่ผู้ป่วย fulminant hepatic failure อาจใช้เวลา 1-3 วันกว่าที่ neurological status กลับมาสู่ปกติ และควรใช้ narcotic/sedative ให้น้อยที่สุด

ภาวะ confusion, seizure มักจะ related กับ metabolic disturbance โดยเฉพาะภาวะแอมเนียเซียมต่ำ หรืออาจเกิดจาก cyclosporine และ FK 506

ยา immunosuppression

1. cyclosporine

การใช้ cyclosporine เริ่มในปลายปี 1978 ซึ่งเพิ่ม 1 year graft survival จาก 30 เป็น 70 % ออกฤทธิ์โดยจับกับ specific cell protein, cyclophilin สามารถให้ได้ทั้งทาง oral และ intravenous ปรับจนได้ level 300 – 400 ng/ml ในช่วงแรกหลังผ่าตัด

cyclosporine A เป็น lipid soluble และดูดซึมทางน้ำดี ทำให้รักษาระดับยาได้ยาก ควรตรวจ cyclosporine level ทุกวันในช่วง immediate post operation นอกจากนี้ cyclosporine ยังทำปฏิกิริยากับยาหลายชนิด เช่น antibiotic และ calcium channel blocker

ผลข้างเคียงของยาที่สำคัญได้แก่ renal dysfunction, hypotension, ติดเชื้อง่ายขึ้น, malignancy (lymphoproliferative disease), hypertrichosis, tremor, headache, gum hyperplasia ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้ไม่บ่อยนัก ได้แก่ สับสน, วุ่นวาย, ชัก, การได้ยินผิดปกติ, เบื่ออาหาร, ท้องเสีย, คลื่นไส้ อาเจียน, ปวดท้องและ gynecomastia

2. FK- 506 (Tacolimus, prograf)

Toxicity and efficacy คล้ายกับ cyclosporine แต่มีรายงานว่าสามารถลด incidence ของ rejection ได้เล็กน้อย แต่ยังไม่มีความชัดเจนว่าสามารถเพิ่ม graft survival ได้

3. corticosteroid

ผู้ป่วยทุกรายได้รับ methylprednisolone ก่อนผ่าตัด ซึ่งมี protocol หลายแบบ เช่นที่ Toronto university ให้ solumedrol 500 mg ก่อนผ่าตัด จากนั้นลดเหลือ 0.3 mg/kg/day ผลข้างเคียงที่พบได้คือ เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อทั้งแบคทีเรียและเชื้อรา, น้ำตาลในเลือดสูง, แผลหายช้า

4. Antilymphocyte product

มีทั้งกลุ่มที่เป็น monoclonal เช่น OKT3 หรือ polyclonal เช่น ALG, RATS, ATG โดยมีวัตถุประสงค์ในการให้เพื่อป้องกัน rejection โดยลดจำนวน lymphocyte ซึ่งการใช้ยาเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะการติดเชื้อ CMV และยังคงมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ lymphoproliferative disorder

ผลข้างเคียงของ OKT3 เนื่องจากมีการหลั่ง TNF และ IL-1 ทำให้มีอาการไข้ต่ำๆ ไปจนถึง life threatening pulmonary edema หรือ circulatory collapse ได้ ใน liver transplantation ยากลุ่มนี้จะใช้เพื่อรักษาภาวะ refractory rejection

ในประเทศไทย มี Basiliximab (simulect) เป็น monoclonal antibody ต่อ T lymphocyte ใช้ในผู้ป่วยบางราย

New immunosuppressive agents

1. Mycophenolate (Mofetil, cellcept)

T และ B cell ถูกสร้างขึ้นโดยผ่าน purine synthesis เป็นหลัก mycophenolate จะยับยั้งกระบวนการนี้ซึ่งทำให้ กดการสร้าง T และ B cell โดยมี effect กับ major organ อื่น น้อยมาก

ยานี้ลดการเกิด acute rejection ใน renal transplantation ได้ถึง 50% ขณะนี้เริ่มมีการทดลองใช้ยาใน liver transplantation

2. Rapamycin

เป็นยาที่มีลักษณะคล้ายกับ FK506 ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการหลั่ง IL-2 ที่ตำแหน่งหลังจาก gene transcription ทำให้มีฤทธิ์ synergistic กับ cyclosporine ได้ ขณะนี้ การให้ยาอยู่ใน phase I trial

ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยหลังการผ่าตัด

1. primary non function ของ graft (PNF) อุบัติการณ์พบได้ 2-10% อาการที่ทำให้คิดถึงภาวะนี้ คือ coagulopathy ที่ผิดปกติมากขึ้นเรื่อยๆ โดยไม่สามารถ correct ได้ ระดับความรู้สึกตัวแย่งลงและมี acidosis เพิ่มขึ้น สาเหตุยังไม่ทราบชัดเจน การรักษาคือการทำ urgent retransplantation ส่วนในรายที่มีอาการไม่รุนแรงมากอาจรักษาได้ด้วยยาให้ prostaglandinE1 และ/หรือ N-acetylcysteine

2. vascular thrombosis ส่วนใหญ่เกิดจาก surgical technical problem การทำ thrombectomy ของ portal vein และ hepatic artery อาจได้ผลในบางราย แต่ส่วนใหญ่ต้องทำ retransplantation

3. bile duct problem เกิด 10-30% ของ case การเกิด leak ในช่วงแรกอาจเป็นผลมาจาก ischemic, sepsis หรือมี severe rejection

4. acute allograft rejection เกิดได้ 40-60% มักเกิดในช่วง 3 เดือนแรกหลังจากทำ liver transplantation คิดถึงภาวะนี้ในผู้ป่วยที่มี liver enzyme สูงขึ้น ซึ่งอาจสูงแบบ hepatocellular (AST สูงขึ้น) หรือ cholestasis (bilirubin และ alkaline phosphatase สูงขึ้น) ส่วนอาการไข้ กดเจ็บบริเวณ right upper quadrant เป็น late sign ที่ไม่ควรใช้เพื่อการวินิจฉัย การตรวจยืนยันคือการทำ liver biopsy ผล histological finding จะพบ periportal inflammation ล้อมรอบด้วย mononuclear cell และ eosinophil, bile duct injury และ endophlebitis มักจะ response กับการรักษาด้วย high dose steroid ถ้าไม่ตอบสนองอาจให้ antithymocyte globulin 7-14 วัน เร็วๆนี้มีการใช้





FK-506 ซึ่งได้ผลดีในผู้ป่วยบางรายที่มี refractory rejection ที่ไม่ตอบสนองต่อ steroid และ OKT3 การที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ immunosuppressive therapy อาจเกิดจาก chronic rejection ทำให้มี Biliary cirrhosis และต้องทำ retransplantation ซึ่งเกิดได้ประมาณ 10%

5. infection เป็นสาเหตุการตายส่วนใหญ่ของผู้ป่วย transplantation ในช่วง early post operation เชื้อก่อโรคมักเป็น nonopportunistic bacterial infection ที่มาจากแผลติดเชื้อและ Intraabdominal infection ส่วน opportunistic bacterial infection มักเกิด 1-4 เดือนหรือมากกว่าหลังทำ operation ส่วน viral

infection มักจะเกิดหลังจากผ่าตัด 6 สัปดาห์ขึ้นไป ที่สำคัญคือ CMV infection เกิดได้ 30% โดยอาการที่พบ คือ ไข้สูง ปวดตามข้อ เบื่ออาหาร การตรวจยืนยันการวินิจฉัยทำโดย ส่ง viral antigen assay และทำ liver biopsy การรักษาคือ ลด dose immunosuppressive drug ลงร่วมกับให้ antiviral drug เช่น gancyclovir หรือ CMV immunoglobulin virus อื่นๆ ที่พบได้ เช่น Herpes, Epstein barr virus, Varicellar Zoster และ adenovirus การติดเชื้อรา พบได้ 20% แต่มีอัตราตายสูงถึง 20-100%

