

## โรคตับและการตั้งครรภ์

สมชาย เหลืองจาร์ \*  
พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์\*\*

Luangjaru S, Tangkijvanich P. Liver disease unique to pregnancy. Chula Med J 1999 Nov; 43(11): 821-37

*The pregnant state is associated with physiologic changes in hepatic function that may cause uncertainty regarding the presence or absence of liver disease. In general, any form of liver disease can occur in the pregnant woman and the stage of pregnancy at which the liver disease first becomes manifest may be helpful in narrowing down the differential diagnosis. In this article, we review briefly the major physiologic changes in liver function that develop during pregnancy. We also emphasize the conditions unique to pregnancy, including hyperemesis gravidarum, intrahepatic cholestasis of pregnancy, acute fatty liver of pregnancy, HELLP syndrome and toxemia of pregnancy. The treatment of some of these conditions may require early termination of pregnancy. However, the desire of early delivery must be balance against the degree of fetal maturation as well as the severity of the syndrome.*

**Key words:** *Pregnancy, Liver disease.*

Reprint request : Luangjaru S, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. July 15, 1999.

\* ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\*ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การตั้งครรภ์เป็นภาวะหนึ่งของผู้หญิงที่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของอวัยวะต่างๆ ของร่างกายรวมทั้งตับ โดยการเปลี่ยนแปลงต่างๆ เหล่านี้เป็นการปรับตัวอย่างปกติรองรับการที่มีทารกอยู่ในครรภ์ แต่ในบางครั้งอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงที่ผิดไปจากธรรมชาติซึ่งก่อให้เกิดปัญหาตามมาได้

### การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างและการทำงานของตับระหว่างการตั้งครรภ์<sup>(1-4)</sup>

ระหว่างการตั้งครรภ์ปกติมีการเปลี่ยนแปลงของตับ ดังนี้

1. โครงสร้างของตับเกี่ยวกับขนาดและลักษณะภายนอกของตับระหว่างการตั้งครรภ์จะไม่มีเปลี่ยนแปลง
2. มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณเลือดในระบบไหลเวียนของร่างกายร้อยละ 40-50, เพิ่ม cardiac stroke volume และ cardiac output และมีการลดลงของ peripheral vascular resistance
3. ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนของตับ (hepatic blood flow) ซึ่งตรวจด้วยวิธี BSP clearance (Bromsulphalein) หรือ I<sup>125</sup> denatured albumin
4. มีการลดลงของระดับโปรตีนอัลบูมินในเลือดร้อยละ 10-60 เนื่องจากปริมาณเลือดที่เพิ่มขึ้นและการลดการสร้างโปรตีนจากตับรวมทั้งมีการลดลงของ antithrombin III และ haptoglobin แต่ค่า prothrombin time จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ
5. มีการเพิ่มขึ้นของโปรตีนในเลือดอื่น ๆ เช่น ceruloplasmin, fibrinogen, thyroxin binding globulin, corticosteroids binding globulin และ transferrin
6. มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันในเลือดโดยที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับไตรกรีเซอไรด์ ซึ่งอาจสูงถึงร้อยละ 300 และระดับคอเลสเตอรอลเพิ่มขึ้นร้อยละ 25-60 รวมทั้งมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณไขมันในเนื้อตับ โดยการเปลี่ยนแปลงนี้อาจเป็นผลจากการลดลงของ lipoprotein lipase activity มีผลทำให้มีการเพิ่ม LDL และ VLDL
7. มีการลดลงของการทำงานของ cytochrome P450 ซึ่งมีผลต่อขบวนการเปลี่ยนแปลงและกำจัดยา

8. ในน้ำดีจะมีปริมาณเกลือน้ำดี (bile salt) ปกติแต่มีการเพิ่มขึ้นของ phospholipids (glycocholate, taurocholate และ chenodeoxycholate) โดยอาจสูง 2-3 เท่าของค่าปกติ ซึ่งมีผลทำให้ความอืดตัวของน้ำดีมีมากขึ้น รวมทั้งผลของ progesterone ทำให้การบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบในท่อน้ำดีและถุงน้ำดีลดลง จึงมีโอกาสเกิด biliary sludge และ gallstone เพิ่มขึ้น

9. การเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของตับ (ดังตารางที่ 1)

9.1 ระดับของ total bilirubin ไม่มีการเปลี่ยนแปลงหรืออาจเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยจากการลดลงของ organic transport โดยเชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดจากผลของ estrogen ซึ่งทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ pregnanediol และ 5- $\beta$ -pregnane-3- $\alpha$ -20- $\beta$ -diol ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการทำงานของ (competitive inhibitor) ของเอนไซม์ UDP-glucuronyl transferase

9.2 มีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase โดยเฉพาะในช่วง 4 เดือนสุดท้ายของการตั้งครรภ์ซึ่งส่วนใหญ่มาจากรก (placenta alkaline phosphatase) แต่ปริมาณมักไม่สูงกว่า 2-4 เท่าของหญิงที่ไม่ตั้งครรภ์ โดยที่จะกลับเป็นปกติภายใน 3 สัปดาห์หลังคลอด ถ้าระดับ alkaline phosphatase ลดลงในช่วงระยะหลัง ๆ ของการตั้งครรภ์ (late pregnancy) ต้องระวังว่าอาจเกิดปัญหาการตายของทารกในครรภ์

9.3 มีการลดลงเพียงเล็กน้อยของระดับเอนไซม์ gamma glutamyl transpeptidase (GGT) แต่ระดับของ 5' nucleotidase อาจไม่เปลี่ยนแปลงและเพิ่มขึ้น

9.4 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ aminotransferase ในเลือด

นอกจากนี้ ในระหว่างการตั้งครรภ์อาจมีการเปลี่ยนแปลงบางอย่างทางผิวหนังซึ่งอาจทำให้เข้าใจว่ามีความผิดปกติของตับอยู่เดิมเช่น มีการเพิ่มจำนวนของ spider nevi โดยเริ่มตั้งแต่อายุครรภ์ 2 เดือนและจะพบมากที่สุดเมื่อการตั้งครรภ์ครบกำหนด

ตารางที่ 1. การเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของตับระหว่างตั้งครรภ์<sup>(4)</sup>

| การตรวจทางห้องปฏิบัติการ         | การเปลี่ยนแปลง       | ไตรมาสที่มีการเปลี่ยนแปลงมากที่สุด |
|----------------------------------|----------------------|------------------------------------|
| Albumin                          | ลดลง 10-60%          | ไตรมาสที่สอง                       |
| Gamma globulin                   | ปกติหรือลดลงเล็กน้อย | ไตรมาสที่สาม                       |
| Fibrinogen                       | เพิ่มขึ้น 50%        | ไตรมาสที่สอง                       |
| Transferrin                      | เพิ่มขึ้น            | ไตรมาสที่สาม                       |
| Bilirubin                        | ปกติ                 | ไตรมาสที่สาม                       |
| Alkaline phosphatase             | เพิ่มขึ้น 2-4 เท่า   | ไตรมาสที่สาม                       |
| Aspartate aminotransferase (AST) | ปกติ                 | -                                  |
| Alanine aminotransferase (ALT)   | ปกติ                 | -                                  |
| Gamma glutamyl transpeptidase    | ปกติหรือลดลงเล็กน้อย | ไตรมาสที่สาม                       |
| Cholesterol                      | เพิ่มขึ้น 2 เท่า     | ไตรมาสที่สาม                       |
| Triglyceride                     | เพิ่มขึ้น 2-3 เท่า   | ไตรมาสที่สาม                       |
| Prothrombin time                 | ปกติ                 | -                                  |
| Ceruloplasmin                    | เพิ่มขึ้น            | ไตรมาสที่สาม                       |

ระหว่างตั้งครรภ์ปกติจะมีการเปลี่ยนแปลงของระบบโลหิตวิทยาโดยมีการเพิ่มระดับ thrombin-antithrombin complexes, fibrin degradation products (FDP) และ D-dimer จากการเพิ่มของการสร้างของ thrombin และมี secondary fibrinolysis เพิ่มขึ้น ทำให้มีโอกาสเกิดการอุดตันของเส้นเลือดขนาดเล็ก ๆ (microvascular thrombosis) โดยเฉพาะกรณีที่มีการกระตุ้นเกร็ดเลือดหรือมีการบาดเจ็บของ endothelium ของเส้นเลือดร่วมด้วย<sup>(5)</sup>

หลักการในการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่มีความผิดปกติของตับ

1. การซักประวัติ

ลักษณะของอาการและระยะเวลาที่เริ่มมีอาการผิดปกติที่สัมพันธ์กับอายุครรภ์เป็นข้อมูลสำคัญที่ช่วยในการบอกถึงสาเหตุของความผิดปกติของตับ เช่น

1.1 อาการคลื่นไส้อาเจียนที่รุนแรงโดยเฉพาะในระหว่างไตรมาสแรก (1<sup>st</sup> trimester) เป็นลักษณะของภาวะแพ้ท้องอย่างรุนแรง (hyperemesis gravidarum)

1.2 อาการปวดศีรษะและบวมอาจบ่งชี้ว่ามีปัญหา

ครรภ์เป็นพิษ (toxemia of pregnancy)

1.3 ถ้ามีอาการคันเริ่มบริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า ต่อมากระจายไปทั้งตัวและมีอาการตัวเหลืองตาเหลืองตามมาเป็นลักษณะของ intrahepatic cholestasis of pregnancy

1.4 อาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่หรือชายโครงขวา ในช่วงใกล้คลอดต้องนึกถึงภาวะ acute fatty liver of pregnancy หรือ hepatic rupture

1.5 อาการปวดท้องที่รุนแรงบริเวณด้านขวาส่วนบนไม่ว่าจะมีไข้หรือไม่ก็ตาม ควรนึกถึงนิ่วในถุงน้ำดีหรือภาวะถุงน้ำดีอักเสบ (gallstones หรือ acute cholecystitis)

การซักประวัติอาการหรือความผิดปกติของตับในการตั้งครรภ์ครั้งก่อน ๆ อาจช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ นอกจากนี้ประวัติการใช้ยาคุมกำเนิด การรับประทานยาหรือฉีดยาการได้รับเลือดก่อนหน้านี้อาจมีผลต่อการวินิจฉัยประวัติเคยเป็นตับอักเสบหรือมีความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของตับรวมทั้งประวัติของโรคเบาหวานอาจช่วยในการวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรคเหมือนกับผู้ที่ไม่ตั้งครรภ์

2. การตรวจร่างกาย

ลักษณะที่พบบางอย่างซึ่งบ่งว่ามีความผิดปกติของตับในผู้ที่ไม่ได้ตั้งครรภ์อาจพบได้ในผู้ที่ตั้งครรภ์ปกติเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาเช่น spider nevi, palmar erythema อย่างไรก็ตามอาการบางอย่าง เช่น ตัวเหลืองตาเหลือง ตับโตหรือเจ็บตับ hepatic friction rub หรือ bruit ม้ามโต อาการคันและ murphy's sign จะไม่พบในการตั้งครรภ์ที่ปกติ

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทางรังสีวิทยา

ผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีโรคตับในระหว่างการตั้งครรภ์ ควรตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้

CBC และการดูลักษณะของเม็ดเลือดแดง (RBC morphology), prothrombin time, ระดับของน้ำตาล glucose, กรดยูริก, electrolytes, aminotransferases (AST/ALT), bilirubin, alkaline phosphatase และ lactic dehydrogenase ซึ่งช่วยทำให้การวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนบางอย่างในผู้ตั้งครรภ์ได้เร็วขึ้น

การตรวจด้วยอัลตราซาวด์ (ultrasonography) ใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ตั้งครรภ์และยังช่วยในการวินิจฉัยโรคหรือภาวะของตับและระบบทางเดินน้ำดีบางอย่างได้ เช่น นิ่วในถุงน้ำดีหรือถุงน้ำดีอักเสบ แต่กรณีที่ตรวจแล้วผลปกติอาจไม่สามารถแยกโรคบางอย่างออกไปได้ ส่วนการทำ computerized tomography (CT scan) จะให้ข้อมูลที่ดีกว่าและละเอียดกว่าอัลตราซาวด์ แต่มีข้อจำกัดคือทารกอาจได้รับรังสีที่มากเกินไป ส่วนการทำ magnetic resonance maging (MRI) <sup>(4)</sup> ยังคงไม่มีข้อสรุปเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการวินิจฉัยโรคและความปลอดภัยต่อทารก

ความผิดปกติของตับในระหว่างการตั้งครรภ์

ภาวะหรือโรคบางอย่างที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่ทำให้เกิดดีซ่านหรือทำให้ผลการตรวจการทำงานของตับผิดปกติในผู้ตั้งครรภ์ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. ภาวะหรือโรคบางอย่างที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่ทำให้เกิดดีซ่าน หรือทำให้ผลการตรวจการทำงานของตับผิดปกติในผู้ตั้งครรภ์

| ระยะของการตั้งครรภ์ | การวินิจฉัยแยกโรค  |
|---------------------|--|
| ไตรมาสแรก           | Hyperemesis gravidarum, Gallstones, Drug induced hepatitis |
| ไตรมาสที่สอง        | Intrahepatic cholestasis of pregnancy*                     |
|                     | Intrahepatic cholestasis of pregnancy                      |
|                     | Gallstones, Viral hepatitis, Drug induced hepatitis        |
|                     | Preeclampsia /Eclampsia*                                   |
| ไตรมาสที่สาม        | HELLP syndrome   |
|                     | Intrahepatic cholestasis of pregnancy                      |
|                     | Preeclampsia/Eclampsia                                     |
|                     | HELLP syndrome, Acute fatty liver of pregnancy             |
|                     | Hepatic rupture, Gallstones                                |
|                     | Viral hepatitis, Drug induced hepatitis                    |

\*พบได้ไม่บ่อยในช่วงไตรมาสนั้น ๆ ของการตั้งครรภ์

โดยทั่วไปแบ่งความผิดปกติของตับในระหว่างการตั้งครรภ์เป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ตามสาเหตุที่เกี่ยวข้องได้ดังนี้

1. ความผิดปกติของตับที่เกิดขึ้นเฉพาะกับผู้ที่ตั้งครรภ์
2. ความผิดปกติของตับที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์ เช่น ความผิดปกติของระบบทางเดินน้ำดี, เนื่องจากของตับและ Budd Chiari Syndrome เป็นต้น
3. ความผิดปกติของตับที่พบได้ทั่ว ๆ ไปไม่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์เลย เช่น ตับอักเสบจากไวรัส, ความผิดปกติของตับที่เกิดจากสุราหรือตับแข็ง

ในที่นี้จะขอล่าเฉพาะความผิดปกติของตับที่เกิดขึ้นเฉพาะกับผู้ที่ตั้งครรภ์ที่สำคัญ ได้แก่

1. ความผิดปกติของตับในภาวะแพ้ท้องอย่างรุนแรง (hyperemesis gravidarum)
2. ภาวะน้ำดีคั่งในตับในผู้ที่ตั้งครรภ์ (intrahepatic cholestasis of pregnancy)
3. ภาวะไขมันเกาะตับอย่างเฉียบพลันในผู้ที่ตั้งครรภ์ (acute fatty liver of pregnancy)
4. ความผิดปกติของตับที่เกี่ยวข้องกับภาวะครรภ์เป็นพิษ (liver diseases related Toxemia of pregnancy)

#### Hyperemesis gravidarum<sup>(1,3)</sup>

ภาวะคลื่นไส้อาเจียนในหญิงที่ตั้งครรภ์สามารถพบได้บ่อยถึงร้อยละ 50-70 โดยมีอาการไม่รุนแรงและสามารถหายได้เองเมื่อมีอายุครรภ์ที่มากขึ้น แต่ในบางรายอาการอาจรุนแรงและก่อปัญหาตามมาได้<sup>(6)</sup>

นิยามของ hyperemesis gravidarum เป็นภาวะที่มีการแพ้ท้องอย่างรุนแรงโดยเฉพาะมีการคลื่นไส้อาเจียนอย่างมาก ซึ่งมีผลทำให้เกิดการขาดสารน้ำและเกลือแร่โดยเฉพาะโพแทสเซียมและโซเดียม อาจเกิดภาวะ hypochloremic metabolic alkalosis และ ketonuria รวมทั้งเกิดภาวะขาดสารอาหารและผู้ป่วยมักต้องได้รับการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล

อุบัติการณ์ พบได้ประมาณร้อยละ 10 -33 ของการตั้งครรภ์ ส่วนความผิดปกติของการทำงานของตับจะพบ

ได้ร้อยละ 10 - 23<sup>(7)</sup> มักพบในช่วงแรก ๆ ของการตั้งครรภ์ (ไตรมาสแรก) โดยมักพบใน 1-3 สัปดาห์หลังมีอาการอาเจียนที่รุนแรงและมักเป็นในมารดาที่มีอายุน้อยกว่า 25 ปี น้ำหนักมาก ตั้งครรภ์แฝดหรือครรภ์แรก ส่วนใหญ่อาการเหล่านี้มักจะหายไปหลังการตั้งครรภ์เกิน 28 สัปดาห์

สาเหตุ ไม่ทราบกลไกที่แน่นอน เชื่อว่าจากการเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนบางอย่าง เช่น estrogen, HCG และ thyroxine โดยมีภาวะทางจิตใจเป็นปัจจัยเสริมแล้วก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับจากการขาดสารน้ำและภาวะขาดสารอาหาร

ลักษณะทางคลินิก ความผิดปกติของการทำงานของตับพบได้ร้อยละ 10-23 และภาวะดีซ่านพบได้ร้อยละ 10-13 โดยที่ภาวะดีซ่านและอาการคันจะเป็นอาการนำที่สำคัญของผู้ป่วย อาจมีการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของ total bilirubin แต่มักไม่สูงกว่า 4 มก % (ค่าเฉลี่ย 1.7 มก. %) มีการเพิ่มปานกลางของระดับ transaminase 2-3 เท่า แต่ไม่สูงกว่า 800 IU/ml. และมีการเพิ่มของ alkaline phosphatase เพียงเล็กน้อย

ลักษณะทางพยาธิวิทยา ตรวจพบไขมันและน้ำดีในเซลล์ตับโดยที่ไม่มีการตายของเซลล์ตับ (moderate deposits of fat in large vacuoles, particularly in centrilobular hepatocytes, bile in centrilobular area without necrosis)

การรักษา รักษาตามอาการในเรื่องการคลื่นไส้ อาเจียน ให้วิตามินโดยเฉพาะวิตามินบีหนึ่งและการให้สารน้ำและเกลือแร่ทดแทน ปัญหาความผิดปกติของตับจะดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 2-3 วันหลังจากนั้น

#### ยาใหม่ ๆ ที่ได้รับการศึกษาที่ผ่านมา

Ondansetron (5 HT antagonist) เป็นยาแก้ อาเจียนตัวใหม่ที่มักใช้ร่วมกับผู้ป่วยมะเร็งที่ต้องได้รับยาเคมีบำบัด ในกรณีที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการตั้งครรภ์ข้อมูลส่วนใหญ่สรุปว่าไม่มีประโยชน์ที่ชัดเจน<sup>(8,9)</sup> ในการรักษาภาวะนี้ โดยเฉพาะจากการศึกษาของ Sullivan CA และคณะ<sup>(9)</sup> ซึ่งทำการศึกษาแบบ double blind randomized controlled trial

ในผู้ป่วย 15 รายสรุปว่าผลไม่ได้ดีกว่ายาอื่น ๆ ที่ใช้อยู่ทั่วไป การศึกษาส่วนใหญ่พบว่ายานี้มีความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์มารดา

Corticosteroids มีหลายการศึกษาพบว่าได้ผลดี โดยที่อาการคลื่นไส้อาเจียนลดลงอย่างมากและรวดเร็วหลังได้ยา การศึกษาที่ผ่านมา ได้แก่

Taylor R<sup>(10)</sup> ได้ศึกษาการให้ hydrocortisone ขนาดสูงทางเส้นเลือดในผู้ป่วย hyperemesis gravidarum 7 ราย ซึ่งพบว่าอาการคลื่นไส้อาเจียนดีขึ้นภายใน 3 ชั่วโมง หลังจากนั้นให้ยา prednisolone ในขนาด 45 มก./วัน ต่อแล้วลดขนาดลงเหลือประมาณ 15 มก./วัน โดยต้องให้นาน 6-20 สัปดาห์

Safari HR และคณะ<sup>(11-12)</sup> ได้ศึกษาแบบ double blind randomized controlled trial ในผู้ป่วย 50 รายด้วยการให้ methylprednisolone รับประทานในขนาด 16 มก. 3 ครั้งต่อวัน อาการมักดีขึ้นภายใน 2 วันและลดปริมาณยาลงจนหยุดยาได้ภายใน 2 สัปดาห์

การดำเนินโรค อาจมีภาวะแทรกซ้อนเพียงเล็กน้อยและไม่เกิดภาวะตับวาย แต่อาจเกิดซ้ำได้อีกในการตั้งครรภ์ถัดมา ภาวะนี้ไม่เพิ่มโอกาสเสี่ยงของความผิดปกติของทารกในครรภ์รวมทั้งการคลอดก่อนกำหนด<sup>(13)</sup>

#### Intrahepatic cholestasis of pregnancy

นิยาม เป็นความผิดปกติที่มีการคั่งของน้ำดีในตับ ในขณะที่ตั้งครรภ์

อุบัติการณ์ พบได้ร้อยละ 0.1-6 ซึ่งพบได้บ่อยในแถบสแกนดิเนเวียและซีลีซึ่งพบได้ร้อยละ 6 ของผู้ที่ตั้งครรภ์ ในคนไทยยังไม่มียังมีข้อมูล ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 70 พบในช่วงหลังของการตั้งครรภ์ (3<sup>rd</sup> trimester)

สาเหตุ ไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าเกิดจากตับไวต่อ cholestatic effect ของ estrogen<sup>(14)</sup>

ลักษณะทางคลินิก อาการนำหลักคืออาการคัน ซึ่งพบได้ร้อยละ 100 โดยที่อาการคันมักเริ่มที่ฝ่ามือฝ่าเท้า ก่อนที่จะลามไปทั่วตัวและคันมากโดยเฉพาะกลางคืน มีรายงานว่าบางรายคันมากถึงขั้นคิดฆ่าตัวตาย พบอาการ

ดีซ่านได้เพียงร้อยละ 25 และมักเกิดตามหลังอาการคัน ประมาณ 2-4 สัปดาห์ อาการอื่น ๆ ได้แก่ คลื่นไส้อาเจียน, ปวดท้อง พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีประวัติคันหรือดีซ่าน หลังจากได้รับยาคุมกำเนิดมาก่อน การตรวจร่างกายส่วนใหญ่มักพบรอยเกาบนผิวหนังจากการคัน ตับไม่โตและแต่ไม่มีรายงานการเกิดตับวาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า total bilirubin เพิ่มขึ้นร้อยละ 25 (ช่วงตั้งแต่ 0.4-8.4 มก.% ค่าเฉลี่ย 3 มก.%) alkaline phosphatase เพิ่มขึ้นร้อยละ 70 (ค่าเฉลี่ย 2.6 เท่าและค่าสูงสุด 12.5 เท่า) ระดับ transaminases เพิ่มขึ้นร้อยละ 50-60 (ค่าเฉลี่ย 2-3 เท่าและอาจสูงถึง 10-15 เท่าได้)

ลักษณะทางพยาธิวิทยา พบ centrilobular cholestasis, canaliculi containing bile plugs และ bile pigment in hepatocytes แต่มักไม่มีการอักเสบและการตายของเซลล์ตับ (no inflammation และ hepatocellular necrosis)

การรักษา ถือว่าเป็นการตั้งครรภ์ที่เป็นกลุ่มเสี่ยง (high risk of pregnancy) และต้องติดตามทารกในครรภ์อย่างใกล้ชิด การรักษาตามอาการโดยเฉพาะอาการคัน ได้แก่

Cholestyramine จับกับ bile acid และ organic ion แต่มีข้อเสียในกรณีที่ทำให้เกิดอาการปวดศีรษะที่ผิดปกติของไขมันและวิตามินซึ่งละลายในไขมัน

Hypnotic drugs ช่วยเสริมเพื่อลดอาการคันและทำให้ผู้ป่วยพักผ่อนได้

Phenobarb กระตุ้น cytochrome P450 และเพิ่ม bile salt flow แต่ไม่ควรให้ในระยะใกล้คลอดเพราะอาจเกิดการหายใจของทารกได้

Ursodeoxycholic acid (UDCA)<sup>(15-19)</sup> ขนาด 15 มก./กก./วัน จะลดอาการและทำให้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดีขึ้น เชื่อว่า UDCA ทำให้การขับของ bile acid ดีขึ้น<sup>(17)</sup> ตัวอย่างการศึกษาในระยะ 3 ปีที่ผ่านมา ได้แก่

Brites D และคณะ<sup>(18)</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 15 ราย โดยใช้ UDCA 14 มก./กก เทียบกับกลุ่มควบคุมจำนวน 20 รายพบว่า UDCA ทำให้ผู้ป่วยมีอาการและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดีขึ้น

Palma J และคณะ<sup>(19)</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 24 ราย โดยใช้ UDCA 1 กรัม/วัน พบว่า UDCA ทำให้ผู้ป่วยมีอาการและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมและมีความปลอดภัยสูงทั้งมารดาและทารกที่อยู่ในครรภ์

Dexamethasone มีผลลดการสร้างของ estrogen จากรก ซึ่งจะช่วยลดอาการคันและทำให้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติดีขึ้น

S-adenosyl-L-methionine (SAME) เป็น methylates phospholipid ซึ่งเป็นยาตัวใหม่ที่กำลังมีการศึกษา มีผลด้าน cholestatic effect ของ estrogen โดยมีบางการศึกษาพบว่าทำให้อาการและผลทางห้องปฏิบัติการดีขึ้น แต่บางการศึกษาพบว่าไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใด ๆ

การดำเนินโรค โดยทั่วไปมักมีอาการมากขึ้นเรื่อย ๆ จนคลอด หลังคลอดอาการคันจะหายไปอย่างรวดเร็วภายใน 24 - 48 ชั่วโมงและอาการเหลืองจะหายไปภายใน 1-2 สัปดาห์หลังคลอด ส่วนการเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการและลักษณะทางพยาธิวิทยาจะดีขึ้นช้ากว่า ซึ่งอาจใช้เวลาหลายสัปดาห์หรือหลายเดือนหลังคลอด มีโอกาสเกิดอีกในการตั้งครรภ์ถัดมาร้อยละ 60 -70

ผลต่อมารดาและทารก ไม่มีผลต่อมารดามากนักแต่ในกรณีที่ซ้ำจากการศึกษาของ Leevy CB และคณะ<sup>(20)</sup> ในผู้ป่วย 14 รายพบว่าอาจทำให้เกิด periportal fibrosis และตับแข็ง (cirrhosis) ตามมาได้ ส่วนผลต่อทารก จากการศึกษาของ Rioseoco AJ และคณะ<sup>(21)</sup> ในผู้ป่วย 320 รายที่ประเทศชิลี ในระยะเวลา 2 ปีพบว่าอาจทำให้เกิดปัญหาการคลอดก่อนกำหนด (premature labor) และทารกเสียชีวิต (neonatal death) ได้ร้อยละ 11 และมี meconium staining ได้ขณะคลอดร้อยละ 35

#### Acute fatty liver of pregnancy ( AFLP )

นิยาม ภาวะไขมันเกาะตับอย่างเฉียบพลันในผู้ที่ตั้งครรภ์

อุบัติการณ์ พบได้น้อยมาก โดยมีรายงานน้อยกว่า 200 รายจาก 33 รายงานทั่วโลกตั้งแต่ปี ค.ศ. 1955-1986

และจากรายงานของ Los Angeles พบ 1 ใน 13,000 ของการคลอด พบในระยะหลังของการตั้งครรภ์ (3<sup>rd</sup> trimester) โดยเฉพาะขณะมารดามีอายุครรภ์ 35 สัปดาห์ และอาจพบหลังคลอดได้เช่นกัน ปัจจัยเสี่ยงของภาวะนี้จากการศึกษา meta - analysis ในผู้ป่วย 111 รายพบว่า ทารกชาย ท้องแรก<sup>(22)</sup> หรือท้องแฝด<sup>(23)</sup> มีโอกาสเสี่ยงร้อยละ 76, 42 และ 13 ตามลำดับ

สาเหตุ ยังไม่ทราบชัดเจน เชื่อว่าเกิดจากความผิดปกติของ lipid metabolism ที่เกี่ยวกับ  $\beta$  -oxidation<sup>(24)</sup> ใน mitochondria โดยเฉพาะในส่วนเกี่ยวกับการทำงานของเอ็นไซม์ 3 hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase โดยอาจมีปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมด้วย มีการศึกษาพบว่าในหญิงตั้งครรภ์ที่มีการขาดของเอ็นไซม์ long chain 3 hydroxy-acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD deficiency) จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะนี้รวมทั้ง toxemia of pregnancy & HELLP syndrome<sup>(25-27)</sup>

Mitochondrial  $\beta$  -oxidation of long chain fatty acids เป็นกลไกที่สร้างพลังงานที่สำคัญสำหรับกล้ามเนื้อหัวใจ ในกรณีที่มีความผิดปกติเกิดขึ้นเช่นขาดน้ำย่อยในขบวนการนี้จะทำให้เกิด sudden unexplained death in childhood, acute encephalopathy, skeletal myopathy หรือ cardiomyopathy มีการศึกษาของ Sims HF และคณะ<sup>(28)</sup> พบว่า LCHAD deficiency เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ  $\alpha$  subunit ของโปรตีนบนโครโมโซมในตำแหน่งที่ 1528 โดยมีการเปลี่ยนแปลงจาก G เป็น C (G1528 C) จากการศึกษาของ Tyni T และคณะ<sup>(26)</sup> พบว่าในผู้ป่วยที่มีปัญหา acute fatty liver of pregnancy หรือ toxemia of pregnancy หรือ HELLP คลอดบุตรที่มี LCHAD deficiency สูงถึงร้อยละ 30 และจากการศึกษาของ Treem WR และคณะ<sup>(27)</sup> พบว่าในเด็กที่มีลักษณะเข้าได้กับภาวะ LCHAD deficiency เมื่อศึกษาย้อนหลังไปดูพบว่ามารดาบางคนมีปัญหา acute fatty liver หรือ toxemia of pregnancy หรือ HELLP

ลักษณะทางคลินิก (ตารางที่ 3) อาการนำมักไม่เฉพาะเจาะจง โดยมักมีอาการปวดศีรษะ ปวดเมื่อย อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียนและอึดอัดแน่นท้อง ในรายที่เป็น

ตารางที่ 3. ลักษณะทางคลินิกและความผิดปกติของการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย acute fatty liver of pregnancy จำนวน 111 ราย

| Meta-analysis : จากผู้ป่วยจำนวน 111 คน<br>ที่เป็น acute fatty liver of pregnancy |                  | ค่าที่ผิดปกติ |                          |
|--|------------------|---------------|--------------------------|
|  | ความถี่ (ร้อยละ) | ค่าเฉลี่ย     | พิสัย                    |
| <b>ลักษณะทางคลินิก</b>   |                  |               |                          |
| - คลื่นไส้และอาเจียน   | 8                | -             | -                        |
| - ปวดท้องหรือจุกแน่นท้อง   | 62               | -             | -                        |
| - Encephalopathy   | 72               | -             | -                        |
| - ดีซ่าน   | 98               | -             | -                        |
| - อากาบวม  | 39               | -             | -                        |
| - น้ำตาลในเลือดต่ำ   | 25               | -             | -                        |
| - ท้องมาน  | 50               | -             | -                        |
| <b>ความผิดปกตินอกตับ<br/>(Extrahepatic manifestations)</b>                       |                  |               |                          |
| - เลือดออกในทางเดินอาหาร   | 42               | -             | -                        |
| - Coagulopathy ( DIC )   | 56               | -             | -                        |
| - ไตทำงานผิดปกติ   | 76               | -             | -                        |
| - ตับอ่อนอักเสบ  | 27               | -             | -                        |
| <b>การตรวจทางห้องปฏิบัติการ</b>  |                  |               |                          |
| - ลักษณะของเม็ดเลือดแดง  | 50               | -             | -                        |
| - จำนวนเกร็ดเลือด  | 86               | -             | 5,000 - 121,000          |
| - Prothrombin time   | 92               | 22 วินาที     | ค่าปกติ - 24 วินาที      |
| - ระดับของ Antithrombin III  | 100              | ร้อยละ 11     | ค่าปกติคือ 80 - 100%     |
| - Bilirubin  | 98               | 15 มก/ดล      | 1.8 - 36 มก/ดล           |
| - Alkaline phosphatase   | 100              | 4.4 เท่า      | สูงกว่าปกติจนถึง 10 เท่า |
| - SGOT   | 100              | 258 IU/L      | 87 - 1,300 IU/L          |
| - SGPT   | 98               | 228 IU/L      | 44 - 800 IU/L            |
| - Serum uric acid  | 81               | -             | สูงถึง 18.5 มก/ดล        |
| - Serum creatinine   | 75               | 30 มก/ดล      | สูงถึง 6.6 มก/ดล         |

รุนแรงจะมีอาการซึ่งเกิดจากการทำงานของตับล้มเหลว โดยเฉพาะ coagulopathy หรือ encephalopathy หรือ hypoglycemia ร่วมกับไตวายใน 1 - 2 สัปดาห์ถัดมา ร้อยละ 20 - 40 อาจมีอาการนำคล้าย preeclampsia การตรวจร่างกายในระยะแรกอาจพบความผิดปกติเพียง

เล็กน้อยเช่น เจ็บบริเวณใต้ชายโครงขวาและเมื่อโรคเป็นมากขึ้นจะพบมีดีซ่าน ชีมลง บวมและมีท้องมาน (ascites) มีการเพิ่มขึ้นของ transaminase ได้บ่อยแต่ระดับมักไม่เกิน 500 U/L. และร้อยละ 80 มี hyperuricemia จากความผิดปกติของ renal tubular function นอกจากนี้อาจมี



coagulopathy เกิดจากการลดลงของปริมาณ clotting factors ร่วมกับการลดลงของเกร็ดเลือดและการเกิด disseminated intravascular coagulopathy (DIC) (29) ภาวะ DIC จะมีลักษณะของเม็ดเลือดแดงเป็นแบบ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) ร่วมกับเกร็ดเลือดต่ำและมีค่าของ PT และ PTT นานกว่าปกติ การศึกษาด้วยอัลตราซาวด์หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จะพบว่ามีลักษณะของไขมันเกาะตับ (fatty liver) แต่การตรวจทางรังสีปกติก็ไม่สามารถบอกได้ว่าไม่ใช่ภาวะนี้ มีการศึกษาของ Usta IM และคณะ<sup>(30)</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 14 รายพบว่าเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในภาวะนี้มีผลลบลง (false negative) ได้ถึงร้อยละ 70

**ลักษณะทางพยาธิวิทยา** พบ microvesicular fat infiltration of centrilobular hepatocytes โดยที่ lobular architecture ของเซลล์ตับยังดีแต่บวมโดยเฉพาะการย้อมด้วย Oil red O staining และมี inflammatory cells อยู่เพียงเล็กน้อยโดยเฉพาะ mononuclear cell และ lymphocyte คล้ายที่พบใน Reye's syndrome, Jamica vomiting sickness, valproic acid หรือ tetracycline hepatotoxicity จากการศึกษาของ Reye H และคณะ<sup>(31)</sup> โดยทำการศึกษาชิ้นเนื้อตับด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบอิเล็กตรอนพบว่าส่วนใหญ่มี megamitochondria with paracrystalline inclusion ในเซลล์ตับ

**การรักษา** ไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจง ควรต้องรีบทำให้สิ้นสุดการตั้งครรภ์ (termination of pregnancy) โดยเร็ว

**การดำเนินโรค** ในรายที่รุนแรงอาจมีตับวายเฉียบพลัน (fulminant hepatic failure) และภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น สมอบบวม (cerebral edema) เลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal hemorrhage) ไตวาย (renal failure) และการติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) โดยที่ในระยะหลังคลอดการทำงานของตับจะดีขึ้นภายใน 1-6 สัปดาห์ ในการติดตามระยะยาวพบว่าผลทางห้องปฏิบัติการของการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ, ลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับดีขึ้นโดยไม่มีลักษณะที่บ่งถึงโรคตับเรื้อรัง

และสามารถเกิดซ้ำได้แต่พบน้อยมาก<sup>(32-33)</sup>

จากการศึกษาของ Hamid SS และคณะ<sup>(34)</sup> พบว่าในหญิงตั้งครรภ์ที่มีปัญหาตับวายเฉียบพลัน ลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่สามารถแยกได้ระหว่างภาวะ acute fatty liver of pregnancy และ acute viral hepatitis E

**ผลต่อมารดาและทารก** ผลต่อมารดาเกี่ยวข้องกับภาวะ DIC ส่วนผลต่อทารก จากการศึกษาของ Rege H และคณะ<sup>(31)</sup> พบว่ามีอัตราตายสูงถึงร้อยละ 58 ซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะรกขาดเลือด (placental infarction และ insufficiency) เกิดการคลอดก่อนกำหนดและ fetal asphyxia เป็นต้น

#### Toxemia of pregnancy

**นิยาม** การตั้งครรภ์พิษเป็นภาวะที่มีผลต่ออวัยวะหลายอย่างเช่น ไต ระบบเลือด ตับและสมอง โดยที่ตับไม่ใช่อวัยวะหลักในการเกิดอาการแต่สามารถพบปัญหาของตับได้โดยมีอาการตั้งแต่ตับอักเสบเพียงเล็กน้อย (mild hepatocellular necrosis) จนถึง hepatic rupture

**อุบัติการณ์** ร้อยละ 0.5-1 ของการตั้งครรภ์ โดยมีปัจจัยเสี่ยงได้แก่ ท้องแรก เมาหวาน ความดันโลหิตสูง อายุ น้อย ประวัติครอบครัวของ preeclampsia/ eclampsia และการมี lupus anticoagulant ให้ผลบวกในเลือด

**สาเหตุ** ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับกระบวนการกระตุ้นของ endothelial cell<sup>(35)</sup> แล้วทำให้เกิด vasoconstriction ตามมาจากความไม่สมดุลของสารที่ทำให้เส้นเลือดหดและขยายตัว แล้วเกิดผลต่อเนื่องตามมาหลายอย่าง ดังรูปที่ 1

**ลักษณะทางคลินิก** มักมีอาการ pre-eclampsia ครบ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง, มีไข่ขาวในปัสสาวะและ บวม โดยมักมีปัญหาคความดันโลหิตสูงก่อนอาการอื่น ๆ และไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของความดันโลหิตสูงและไข่ขาวที่ออกมาในปัสสาวะ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการทางตับที่เด่นชัดมักจะพบเพียงความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ยกเว้นในบางรายมีอาการและความผิดปกติที่รุนแรงซึ่งมีลักษณะเฉพาะ 2 แบบได้แก่ HELLP syndrome หรือ/และ

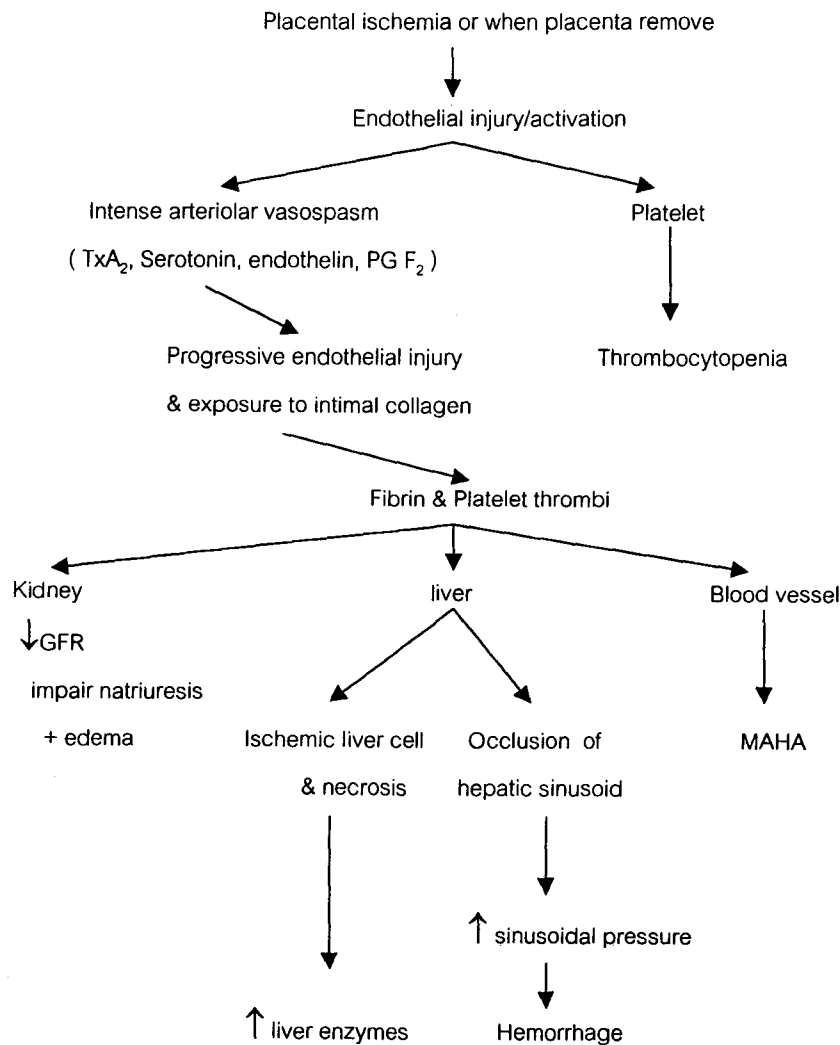
acute hepatic hemorrhage and rupture

ลักษณะทางพยาธิวิทยา พบลักษณะของ diffuse deposition of fibrin ตาม sinusoids และอาจพบใน portal tract capillary, hepatic arterioles และ portal vein อาจพบมี periportal and portal tract hemorrhage & ischemic necrosis จากการศึกษาของ Dani R และคณะ<sup>(36)</sup> ได้ศึกษาลักษณะทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วย 10 ราย พบมี fatty infiltration ในตับและมี subcapsular liver

hemorrhage ร่วมด้วยถึงร้อยละ 100

การรักษา ให้การรักษาตามอาการ ในกรณีที่รุนแรงอาจต้องให้การรักษาประคับประคองอื่น ๆ ร่วมด้วยกับการทำให้เกิดการสิ้นสุดการตั้งครรภ์ (termination of pregnancy)

การดำเนินโรค ไม่รุนแรงโดยจากการศึกษาของ Makkonen N และคณะ<sup>(37)</sup> พบว่าร้อยละ 50 ป่วยหาได้รั้และความดันที่สูงจะกลับมาสู่ภาวะปกติใน 1 สัปดาห์หลังการคลอด



PG F<sub>2</sub> : Prostaglandin F<sub>2</sub>    TxA<sub>2</sub> : Thromboxane A<sub>2</sub>    GFR : glomerular filtration rate  
MAHA : microangiopathic hemolytic anemia

รูปที่ 1. แสดงกลไกการเกิด Liver disease related Toxemia of pregnancy

ผลต่อมารดาและทารก สัมพันธ์กับอวัยวะต่าง ๆ ที่ทำงานล้มเหลว โดยเฉพาะอาการทางสมองเป็นต้นเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ส่วนผลต่อทารกทำให้เกิดการคลอดก่อนกำหนด การเจริญเติบโตช้าในครรภ์และน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่าปกติ

#### HELLP Syndrome

มีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ.1982 โดย Louis Weinstein เป็นกลุ่มอาการเฉพาะของความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการซึ่งเกี่ยวเนื่องกับตับซึ่งความรุนแรงอยู่ระหว่าง preeclampsia และ eclampsia มีรายงานว่าอาจพบร่วมกับ acute fatty liver of pregnancy ได้กลุ่มอาการนี้ประกอบด้วย

- HEL-LP = Hemolysis (Microangiopathic Hemolytic Anemia : MAHA)
- Elevated Liver enzymes อาจสูงถึง 4,000 U/L.
- Low Platelets

อุบัติการณ์ พบร้อยละ 0.2-0.6 ของการตั้งครรภ์<sup>(35)</sup> และร้อยละ 5-10 ของ pre-eclampsia<sup>(6,38,39)</sup> พบได้บ่อยในท้องหลังหรือมารดามีอายุมาก ร้อยละ 75 จะมีอาการในระยะก่อนคลอดโดยเฉพาะช่วงไตรมาสที่ 3 โดยเฉพาะอายุครรภ์ 27-36 สัปดาห์<sup>(5)</sup> และร้อยละ 25 จะมีอาการในระยะหลังคลอด โดยเฉพาะใน 48 ชั่วโมงหลังคลอด<sup>(5,40)</sup>

อาการทางคลินิก (ตารางที่ 4) มีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะและมักมีอาการ pre-eclampsia นำมาก่อน ในบางรายไม่มีอาการนำก็ได้ อาการมักเกิดอย่างรวดเร็วโดยไม่มีอาการเตือนล่วงหน้ามาก่อนจึงมีผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำให้มีการตรวจรอกในหญิงตั้งครรภ์ทุกรายที่มีภาวะ pre-eclampsia โดยเฉพาะในรายที่มีอาการปวดท้องร่วมด้วย ผู้ป่วยบางรายอาจมีการมองเห็นผิดปกติจาก posterior leukoencephalopathy ซึ่งสัมพันธ์กับความดันโลหิตสูงที่รุนแรง<sup>(41)</sup>

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการพบมากที่สุดในระยะ 1-2 วันหลังคลอดและต่อมาดีขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยที่ภาวะ DIC คล้ายที่พบใน acute fatty liver of pregnancy

จะพบได้น้อยกว่า แต่จะพบลักษณะของ MAHA เด่นร่วมกับเกร็ดเลือดต่ำโดยที่มี PT และ PTT ยาวกว่าปกติไม่มาก

จากการศึกษาของ Osmer's RG และคณะ<sup>(42)</sup> ได้ศึกษาผู้ป่วย pre-eclampsia 14 ราย, ผู้ป่วย HELLP 11 รายและหญิงตั้งครรภ์ปกติ 109 รายเปรียบเทียบกัน พบว่าสาร hyaluronic acid สูงในกลุ่ม HELLP และ pre-eclampsia มากกว่าหญิงตั้งครรภ์ปกติอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจนำมาใช้ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคได้

ลักษณะทางพยาธิวิทยา คล้ายลักษณะทางพยาธิวิทยาใน acute fatty liver of pregnancy แต่จากการศึกษาของ Halim A และคณะ<sup>(43)</sup> พบว่าลักษณะที่ช่วยแยกแยะระหว่าง HELLP และ acute fatty liver of pregnancy คือใน HELLP จะมีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด PMN อยู่มาก โดยเฉพาะที่ periportal area และเมื่อย้อมชิ้นเนื้อด้วย immunostaining จะพบผลบวกต่อ TNF  $\alpha$  และ neutrophil elastase antibody ซึ่งบ่งว่า เกิดจาก cytokine และ neutrophil mediated liver injury

การรักษา ควรเฝ้าติดตามมารดาอย่างใกล้ชิดและตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับปริมาณเกร็ดเลือด ทำ coagulogram เพื่อตรวจรอกภาวะ DIC และการทำงานของตับเป็นระยะ ๆ รวมทั้งเฝ้าติดตามทารกและประเมินประสิทธิภาพการทำงานของปอดทารกเพื่อให้มีการดำเนินการคลอดอย่างเหมาะสม การรักษาความดันโลหิตที่สูงด้วยการใช้ MgSO<sub>4</sub> หรือยาลดความดันอื่น ๆ รวมทั้งควบคุมภาวะสมดุลของสารน้ำและเกลือแร่ ส่วนการให้เกร็ดเลือดยังไม่มีข้อมูลถึงประโยชน์ที่แน่ชัด การให้ steroids อาจจะช่วยเพิ่ม fetal lung maturity จากการศึกษารายของ Yalcin OT และคณะ<sup>(44)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย HELLP 30 รายโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ๆ ละ 15 รายให้และไม่ให้ dexamethasone ในขนาด 30 มิลลิกรัมทางเส้นเลือดดำหลังคลอดภายใน 36 ชั่วโมงพบว่า dexamethasone จะช่วยเร่งการฟื้นตัวของมารดาและลดจำนวนวันที่ต้องอยู่โรงพยาบาลหลังคลอด การทำ plasma exchange ใช้เฉพาะในรายที่รุนแรงหรือหลังคลอด 72 ชั่วโมงแล้วความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการยังไม่ดีขึ้น<sup>(5,41)</sup> โดยเฉพาะถ้ามีเกร็ดเลือดต่ำอย่างมาก

ตารางที่ 4. ลักษณะทางคลินิกและความผิดปกติของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในผู้ป่วย HELLP syndrome จำนวน 293 ราย

| Meta-analysis : จากผู้ป่วยจำนวน 293 คน<br>ที่เป็น HELLP syndrome |                  | ค่าที่ผิดปกติ |                   |
|--|------------------|---------------|-------------------|
|  | ความถี่ (ร้อยละ) | ค่าเฉลี่ย     | พิสัย             |
| <b>ลักษณะทางคลินิก</b>   |                  |               |                   |
| - ความดันโลหิตสูง  | 92               | -             | -                 |
| - Proteinuria  | 83               | -             | -                 |
| - คลื่นไส้และอาเจียน   | 36               | -             | -                 |
| - ปวดท้องใต้ชายโครงขวา   | 81               | -             | -                 |
| - ปวดศีรษะ   | 57               | -             | -                 |
| - อาการบวม   | 61               | -             | -                 |
| - กดเจ็บที่ตับ   | 100              | -             | -                 |
| - ท้องมาน ( ส่วนใหญ่ตรวจพบ<br>เมื่อทำ cesarean section )         | 65               | -             | -                 |
| <b>การตรวจทางห้องปฏิบัติการ</b>                                  |                  |               |                   |
| - MAHA   | 89.5             | -             | -                 |
| - เกล็ดเลือดต่ำ  | 95               | -             | 12,000 - 100,000  |
| - Fibrinogen   | 16               | ลดลง          | -                 |
| - Fibrin degradation product                                     | 42               | เพิ่มขึ้น     | -                 |
| - Prothrombin time   | 13               | เพิ่มขึ้น     | -                 |
| - Partial prothrombin time                                       | 13               | เพิ่มขึ้น     | -                 |
| - Bilirubin  | 42               | -             | 1.4 - 19 มก/ดล    |
| - SGOT   | 99               | 434 IU/L      | ปกติ - 2,300 IU/L |
| - SGPT   | 100              | 239 IU/L      | 49 - 702 IU/L     |
| - Azotemia   | 50-100           | -             | -                 |

มีการเพิ่มขึ้นของ LDH หรือมีการแย่งลงของการทำงานของไต ตับหรือสมอง

การดำเนินโรค คล้ายกลุ่ม toxemia of pregnancy<sup>(37)</sup>

ผลต่อมารดาและทารก ในมารดามีโอกาสเสียชีวิตร้อยละ 2.4<sup>(5)</sup> แต่ในทารกจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงและมีการเจริญเติบโตผิดปกติในครรภ์สูงจากรกขาดเลือดไปเลี้ยง (placental insufficiency) และ fetal asphyxia

การวินิจฉัยแยกโรค กลุ่มอาการ HELLP นี้เป็นความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการเป็นหลัก ดังนั้นจึงต้องมีการวินิจฉัยแยกโรคที่คล้ายคลึงกันหรือมีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการใกล้เคียงกันออกไปซึ่งได้แก่ กลุ่มอาการ thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) หรือ hemolytic uremic syndrome (HUS), acute fatty liver of pregnancy (AFLP) และตับอักเสบจากเชื้อไวรัสต่าง ๆ โดย

อาจใช้ลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการช่วยแยกโรคดังตารางที่ 5 และ 6

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย 5 อย่าง ได้แก่ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA), เกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia), ทำงานของไตบกพร่อง (renal insufficiency), ภาวะไข้ (fever) และการทำงานของระบบประสาทผิดปกติ (neurological abnormalities) วินิจฉัยโดยอาศัยลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยที่กลุ่มอาการนี้สามารถพบได้ทั้งผู้ที่ตั้งครรภ์และผู้ป่วยทั่ว ๆ ไป

Hepatic hemorrhage & rupture

อุบัติการณ์ พบได้น้อยมากมีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1844 โดย Abercrombie พบว่าร้อยละ 80-90 สัมพันธ์กับภาวะ pre-eclampsia/ eclampsia และบางรายมี

HELLP ร่วมด้วย มักพบในระยะใกล้คลอดแต่อาจพบภายใน 48 ชั่วโมงหลังคลอดได้

อาการทางคลินิก มีอาการปวดท้องใต้ชายโครงขวาเฉียบพลัน โดยที่ร้อยละ 50 จะมีความดันต่ำอย่างรุนแรงใน 2-3 ชั่วโมงถัดมา บางรายความดันต่ำอาจเกิดขึ้นได้ถึง 48 ชั่วโมง

การรักษา ถือว่าเป็นภาวะที่ต้องรีบให้การวินิจฉัยและให้การรักษาอย่างเร่งด่วน โดยอาศัยการผ่าตัดร่วมกับการรักษาตามอาการ Cerwenka H และคณะ<sup>(45)</sup> ได้รายงานการรักษาโดยใช้ collagen fleeces coated with fibrin glue พบว่าได้ผลดี

ผลต่อมารดาและทารก มีโอกาสเสียชีวิตสูงทั้งมารดาและเด็ก ร้อยละ 50-75 และร้อยละ 60 ตามลำดับ การวินิจฉัยภาวะนี้ในระยะแรก ๆ และรีบให้การรักษาจะเพิ่มโอกาสรอดชีวิตของผู้ป่วยและทารก

ตารางที่ 5. ลักษณะทางคลินิกของ HELLP, TTP, HUS และ AFLP

|                                   | HELLP   | TTP  | HUS                              | AFLP   |
|-----------------------------------|---|--|----------------------------------|--|
| <b>ระยะเวลาเริ่มแรก</b>           |   |  |                                  |  |
| ระยะที่พบบ่อย                     | ไตรมาสที่ 3   | ไตรมาสที่ 2 (ร้อยละ 50 อายุครรภ์ < 24 สัปดาห์) อาจพบในไตรมาส 3 | หลังคลอด 48 ชม. อาจถึง 4 สัปดาห์ | ไตรมาสที่ 3 (โดยเฉพาะอายุครรภ์ 35 สัปดาห์)   |
| หลังคลอด (Postpartum)             | ร้อยละ 30 โดยเฉพาะ 1-2 วันแรก   | 10-25%   |                                  |  |
| <b>อาการและอาการแสดง</b>          |   |  |                                  |  |
| - อาการนำ                         | ไม่เจาะจง<br>ความดันสูง,<br>proteinuria, บวม<br>ดีซ่าน ปวดท้อง<br>บริเวณลิ้นปี่ | พบ classic TTP ได้<br>เพียง 50%                                | -                                | ไม่เจาะจง<br>เมื่อโรคเป็นมากขึ้น<br>จะมีดีซ่าน ไข้ สับสน<br>และซีมีลง เลือดออก<br>ทางเดินอาหาร |
| - Preeclampsia                    | +++   | +  | ไม่พบ                            | 20%  |
| - ความดันสูง (ความรุนแรงเล็กน้อย) | ++  | +/-  | +/-                              | + (พบร้อยละ 37)  |
| - Encephalopathy                  | พบไม่บ่อย   | พบได้  | -                                | พบได้บ่อย  |

ตารางที่ 6. ลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการของ HELLP, TTP, HUS, AFLP และ viral hepatitis.

| ความผิดปกติ        | HELLP                        | TTP         | HUS                | AFLP                       | Viral hepatitis |
|--------------------|------------------------------|-------------|--------------------|----------------------------|-----------------|
| <b>Liver</b>       |                              |             |                    |                            |                 |
| -Transaminase      | 3 - 5 เท่า                   | ไม่มีข้อมูล | ไม่มีข้อมูล        | 5 - 10 เท่า                | > 10 เท่า       |
| -Bilirubin (มก/ดล) | < 10 (ส่วนใหญ่เป็น indirect) | ไม่มีข้อมูล | ไม่มีข้อมูล        | > 10                       | ไม่แน่นอน       |
| -AP                | 2-3 เท่า                     |             |                    | 4 - 10 เท่า                | 2 - 3 เท่า      |
| <b>Hematologic</b> |                              |             |                    |                            |                 |
| -MAHA              | ++                           | +++         | +                  | -                          | +/-             |
| -เกร็ดเลือดต่ำ     | +++                          | +++         | ++                 | 5-12x10 <sup>3</sup> (86%) | ส่วนใหญ่ปกติ    |
| -Coagulopathy      | +/-                          | +/-         | +/-                | ++                         | ในกรณี FHF      |
|                    | ส่วนใหญ่ปกติ                 |             |                    |                            |                 |
| -DIC               | +/-                          | +/-         | +/-                | +56%                       | +/-             |
| <b>Renal</b>       |                              |             |                    |                            |                 |
| -Azotemia          | +                            | +/-         | +++<br>(sub-acute) | +(75%)                     | ในกรณี FHF      |
| <b>CNS</b>         |                              |             |                    |                            |                 |
| อื่น ๆ             | ++*/-                        | +++         | +/-                | +                          | ในกรณี FHF      |
|                    | ARDS                         | -           | -                  | Hyperuricemia              | -               |

\*\* สัมพันธ์กับการเกิด acute hypertensive encephalopathy, FHF : Fulminant Hepatic Failure

## สรุป

การวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้หญิงตั้งครรภ์ที่มีปัญหาเกี่ยวกับตับ ควรอาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายที่ละเอียด โดยต้องเน้นถึงอาการและเวลาที่เริ่มมีอาการผิดปกติที่สัมพันธ์กับอายุครรภ์เป็นข้อมูลสำคัญ ร่วมกับมีความเข้าใจเกี่ยวกับลักษณะบางอย่างที่ไม่พบในการตั้งครรภ์ที่ปกติ เช่น อาการตัวเหลืองตาเหลือง ตับโตหรือเจ็บตับ hepatic friction rub หรือ bruit ม้ามโต อาการคันและ murphy's sign เป็นต้น ความผิดปกติบางอย่างไม่รุนแรงและดีขึ้นได้เอง ในขณะที่ความผิดปกติบางอย่างมีความรุนแรงและอาจเป็นอันตรายต่อทั้งมารดาและทารกในครรภ์ ดังนั้นแพทย์ที่เกี่ยวข้องจึงควรมีความเข้าใจถึงภาวะความผิดปกติต่าง ๆ และสามารถให้การรักษาหรือให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง

## อ้างอิง

1. Van Dyke RW. The liver in pregnancy. In: Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology: a Textbook of Liver Disease. Philadelphia: Saunders, 1996: 1734-59
2. Riely CA, Portis MC. Pregnancy related hepatic and gastrointestinal disorders. In : Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management. Philadelphia: Saunders, 1998: 1253-64
3. Riely CA. Liver disease of pregnancy. In: Kaplowitz N, ed. Liver and Biliary Diseases. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 483-93

4. Wolf JL. Liver disease in pregnancy. *Med Clin North Am* 1996 Sep; 80(5): 1167-87
5. McCrae KR, Cines DB. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol* 1997 Apr; 34(2): 148-586
6. Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998 Mar; 27(1): 123-51
7. Riely CA. Hepatic disease in pregnancy. *Am J Med* 1994 Jan; 96(1A): 18S-22S
8. Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT<sub>3</sub> antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996 Nov; 72(853): 688-9
9. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996 May; 174(5): 1565-8
10. Taylor R. Successful management of hyperemesis gravidarum using steroids therapy. *QJM* 1996 Feb; 89(2): 103-7
11. Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, Alsulyman OM, Goodwin TM. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct; 179(4): 921-4
12. Safari HR, Alsulyman OM, Gherman RB, Goodwin TM. Experience with oral methylprednisolone in the treatment of refractory hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1998 May; 178(5): 1054-8
13. Halak M, Tsalamandris K, Dombrowski MP, Isada NB, Pryde PG, Evans MI. Hyperemesis gravidarum. Effects on fetal outcome. *J Reprod Med* 1996 Nov; 41(11): 871-4
14. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998 Apr; 22(2):104-11
15. Floreani A, Paternoster D, Grella V, Sacco S, Gangemi M, Chiaramonte M. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1994 Jan; 101(1): 64-5
16. Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliveira N, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998 May; 28(5): 829-39
17. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjoval J. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acids therapy. *Hepatology* 1997 Dec; 26(6): 1573-9
18. Brites D, Rodrigues CM, Oliveria N, Cardoso M, Graca LM. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998 Jan; 28(1): 91-8
19. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R, Liepins J, Lira F, Sedano M, Silva O. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized double blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997 Dec; 27(6): 1022-8
20. Leevy CB, Koneru B, Klein KM. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1997 Sep; 113(3): 966-72

21. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, Germain AM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Mar; 170(3):890-5
22. Pereira SP, O'Donohue J, Wendon J, Williams R. Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy-related liver disease. *Hepatology* 1997 Nov; 26(5): 1258-62
23. Davidson KM, Simpson LL, Knox TA, D'Alton ME. Acute fatty liver of pregnancy in triplet gestation. *Obstet Gynecol* 1998 May; 91 (5 Pt 2): 806-8
24. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Peritol* 1998 Apr; 22(2): 134-40
25. Treem WR, Shoup ME, Hale DE, Bennett MJ, Rinaldo P, Millington DS, Stanley CA, Riely CA, Hyams JS. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome and long chain 3-hydroxyacyl - coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol* 1996 Nov; 91(11): 2293-300
26. Tyni T, Ekholm E, Pihko H. Pregnancy complications and frequent in long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Mar; 178(3): 603-8
27. Treem WR, Rinaldo P, Hale DE, Stanley CA, Millington DS, Hyams JS, Jackson S, Turnbull DM. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994 Feb; 19(2): 339-45
28. Sims HF, Brackett JC, Powell CK, Treem WR, Hale DE, Bennett MJ, et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 Jan 31; 92(3): 841-5
29. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG, McGehee WG. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Jan; 174(1 Pt 1): 211-6
30. Usta IM, Barton JR, Amon EA, Gonzalez A, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Nov; 171(5): 1342-7
31. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, Donoso S, Smok G, Rosenberg H, Meneses M. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994 Jan; 35(1): 101-6
32. Visconti M, Manes G, Giannattasio F, Uomo G. Recurrence of acute fatty liver of pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 1995 Oct; 21(3): 243-5
33. MacLean MA, Cameron AD, Cumming GP, Murphy K, Mills P, Hilan KJ. Recurrence of acute fatty liver of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1994 May; 101(5): 453-4
34. Hamid SS, Jafri SM, Khan H, Shah H, Abbas Z, Fields H. Fulminant hepatic failure in pregnant women: acute fatty liver or acute viral hepatitis? *J Hepatol* 1996 Jul; 25(1): 20-7
35. Jones SL. HELLP: A cry for laboratory assistance: a comprehensive review of the HELLP syndrome highlighting the role of the laboratory. *Hematopatho Mol Hematol* 1998;



- 11(3-4): 147-71
36. Dani R, Mendes GS, Medeiros J de L, Peret FJ, Nunes A. Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenetic connection with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996 Feb;91(2): 292-4
37. Makkonen N, Harju M, Kirkinen P. Postpartum recovery after severe pre-eclampsia and HELLP-syndrome. *J Perinat Med* 1996; 24(6): 641-9
38. Martin Jr JN, Blake PG, Perry Jr KG. The natural history of HELLP syndrome: Pattern of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1500-13
39. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe reeclampsia - eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986 Sep; 155(3): 501-9
40. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I. Maternal morbidity and mortality in 442 patients with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-6
41. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. *JAMA* 1998 Aug 12; 280(6): 559-62
42. Osmers RG, Schutz E, Diedrich F, Wehry B, Krauss T, Oellerich M, Kuhn W. Increased serum levels of hyaluronic acid in pregnancies complicated by preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Feb; 178(2):341-5
43. Halim A, Kanayama N, El Maradny E, Maehara K, Takahashi A, Nosaka K, Fukuo S, Amamiya A, Kobayashi T, Terao T. Immunohistological study in cases of HELLP syndrome(hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) and acute fatty liver of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41(2): 106-12
44. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1998 May; 61(2): 141-8
45. Cerwenka H, Bacher H, Werkgartner G, El-Shabrawi A, Mischinger HJ. Massive liver hemorrhage and rupture caused by HELLP treated by collagen fleeces coated with fibrin glue. *Eur J Surg* 1998 Sep; 164(9): 709-11