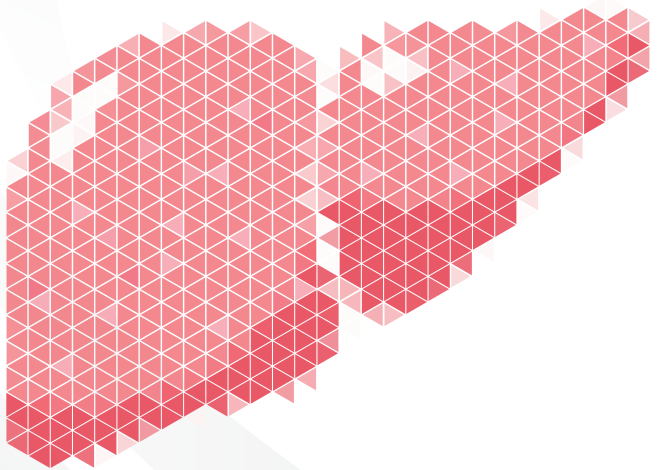




แนวทางปฏิบัติการ ดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

THAI TRANSPLANT CARE (TTC) LIVER



สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย

Thai Transplantation Society

พ.ศ. 2565



**แนวทางปฏิบัติการดูแลรักษา
ผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ
THAI TRANSPLANT CARE (TTC)
LIVER**

**สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย
Thai Transplantation Society**

พ.ศ. 2565



แนวทางปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ THAI TRANSPLANT CARE (TTC) LIVER

บรรณาธิการเรียบเรียง ศ. พญ.สุพร ตริพงษ์ภักดิ์
รศ. พญ.วัฒนา สุทธิไพศาลเจริญ
พญ.ณัฐรักษ์ ชัยจิตวรารัตน์

พิมพ์ครั้งที่ 1 ตุลาคม 2565

จำนวนพิมพ์ 500 เล่ม

จัดทำโดย สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย
สำนักงาน: อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 4
เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่
แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310
โทรศัพท์: 0 2716 6181, 0 2716 6184, 0 2716 6661 ต่อ 4001
โทรสาร: 0 2716 6183
E-mail: webmaster@transplantthai.org
Website: www.transplantthai.org

ISBN: 978-616-92820-4-4

สงวนลิขสิทธิ์

ออกแบบและพิมพ์ที่

บริษัท ปรีนท์แอนด์มอร์ จำกัด

โทร. 06 4592 6359

สารจากนายกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะ แห่งประเทศไทย

หนังสือคู่มือ “แนวทางการปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ” เล่มนี้จัดทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับให้ได้มาตรฐานสากล การปลูกถ่ายอวัยวะเป็นการรักษาทดแทนที่มีประสิทธิภาพสามารถทำให้คนไข้ที่ป่วยเป็นโรคเรื้อรัง อาทิเช่น ตับแข็ง ได้มีโอกาสที่จะกลับไปใช้ชีวิตตามปกติได้อีกครั้งอย่างมีคุณภาพชีวิตที่ดี

ปัญหาที่สำคัญของการปลูกถ่ายอวัยวะในประเทศไทยคือ การขาดแคลนอวัยวะ อัตราการบริจาคมอวัยวะจากผู้เสียชีวิตในประเทศไทยประมาณ 1 – 1.5 / ประชากรล้านคน ซึ่งน้อยกว่าในประเทศอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญ จึงมีความจำเป็นที่ต้องได้รับความร่วมมือ และประสานงานจากหน่วยงาน โรงพยาบาล แพทย์พยาบาล และผู้ประสานงานการปลูกถ่ายอวัยวะทุกแห่งในประเทศไทย ให้ช่วยรณรงค์เพื่อเพิ่มอัตราการบริจาคมอวัยวะ ตลอดจนการจัดวางแนวทางการดูแลผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายอวัยวะรวมทั้งการปลูกถ่ายตับให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

ในนามของนายกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะฯ และคณะกรรมการบริหาร ขอขอบคุณคณะอนุกรรมการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับเป็นอย่างมาก หวังเป็นอย่างยิ่งว่าคู่มือเล่มนี้จะมีประโยชน์แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายตับ เพื่อใช้เป็นแนวทางปฏิบัติที่ถูกต้องและเหมาะสมต่อไป

รศ. นพ.ชลธิป พงศ์สกุล

นายกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย

คำนำ

การปลูกถ่ายตับถือว่าเป็นการรักษามาตรฐานของผู้ป่วยที่มีโรคตับระยะสุดท้าย ซึ่งรวมถึงภาวะตับวายเฉียบพลันหรือโรคตับเรื้อรัง ตลอดจนโรคมะเร็งตับและโรคตับอื่น ๆ ที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีการอื่น ๆ เพื่อให้ผู้ป่วยรอดชีวิต มีตับใหม่ มีชีวิตใหม่ที่มีคุณภาพชีวิตที่ดีและกลับมามีครอบครัวที่สมบูรณ์อีกครั้งหนึ่ง การปลูกถ่ายตับเป็นการรักษาที่ซับซ้อน ต้องอาศัยบุคลากรสหสาขาวิชาชีพที่มีความเชี่ยวชาญเฉพาะและศักยภาพความพร้อมของโรงพยาบาล และจำเป็นต้องได้รับความร่วมมือและความเสียสละของทุก ๆ ฝ่ายตั้งแต่ผู้บริจาคอวัยวะ ผู้ป่วยและครอบครัว ทีมบุคลากรทางการแพทย์สหสาขา ได้แก่ แพทย์ พยาบาล ผู้ประสานงาน บุคลากรด้านการตรวจทางห้องปฏิบัติการและรังสี งานสังคมสงเคราะห์ เป็นต้น ตลอดจนงบประมาณที่รัฐให้การสนับสนุนค่าใช้จ่าย การปลูกถ่ายตับมีค่าใช้จ่ายสูงโดยเฉลี่ยรายละไม่ต่ำกว่า 5 แสนบาท อีกทั้ง ตับบริจาคเป็นอวัยวะที่หายากและมีค่ายิ่งซึ่งได้มาโดยปราศจากการซื้อขาย ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับจึงจำเป็นต้องได้รับการดูแลรักษาหลังการปลูกถ่ายตับเป็นอย่างดี เพื่อให้ตับใหม่ที่ปลูกถ่ายอยู่รอดเป็นระยะเวลานานที่สุด การให้ยากดภูมิคุ้มกันหลังการปลูกถ่ายตับมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง โดยที่ยากดภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่ยังมีราคาสูง จึงมีความจำเป็นที่ต้องเลือกจ่ายยาให้ถูกต้องตามมาตรฐานและให้ผลคุ้มค่า เหมาะสมกับงบประมาณรัฐที่มีจำกัด

ด้วยเล็งเห็นความสำคัญดังกล่าว คณะกรรมการปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยจึงแต่งตั้งให้มีคณะกรรมการจัดทำแนวทางปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ปลูกถ่ายตับ โดยมีวัตถุประสงค์ 1. สร้างแนวทางการดูแลรักษาให้ถูกต้องตามมาตรฐานสากลและคุ้มค่า 2. เป็นแนวทางปฏิบัติของหน่วยงานหรือสถาบันต่าง ๆ ที่มีการปลูกถ่ายตับทั้งในปัจจุบันและอนาคต โดยที่แนวทางการดูแลรักษาผู้ปลูกถ่ายตับฉบับแรกได้ตีพิมพ์ตั้งแต่ พ.ศ. 2557 จึงสมควรที่จะทบทวนและจัดทำแนวทางปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ปลูกถ่ายตับฉบับใหม่ เพื่อให้ทันสมัย และสอดคล้องกับความก้าวหน้าทางวิชาการ และสถานการณ์ในประเทศไทยในปัจจุบัน

แนวทางปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ พ.ศ. 2565 ฉบับนี้ครอบคลุมทั้งการประเมินและการเลือกผู้ป่วยที่จะรับการปลูกถ่ายตับอย่างเหมาะสม การดูแลรักษาผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับทั้งเรื่องยากดภูมิคุ้มกันและการรักษาในด้านอื่น ๆ เหล่านี้ล้วนมีความสำคัญต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยและตับที่ปลูกถ่ายความสำเร็จครั้งนี้เกิดจากความร่วมแรงร่วมใจของคณะอนุกรรมการจัดทำแนวทางปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ซึ่งประกอบไปด้วยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสหสาขาจากสถาบันต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายตับทั้งเด็กและผู้ใหญ่ ได้ร่วมกันจัดสร้างแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยตามหลักวิชาการ เพื่อเป็นแนวทางที่สามารถนำไปใช้ได้ทุกสถาบันที่มีปลูกถ่ายตับทั้งในปัจจุบันและในอนาคต อย่างไรก็ตามในการดูแลรักษาผู้ป่วย ยังคงต้องคำนึงถึงการปรับใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายและสถานะของแต่ละโรงพยาบาล

คณะอนุกรรมการฯ ขอขอบคุณสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะที่สนับสนุนการจัดทำแนวทางปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับฉบับนี้เป็นอย่างยิ่ง และหวังว่าแนวทางปฏิบัติฯ ฉบับนี้จะก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยปลูกถ่ายตับทั้งเด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทย

คณะอนุกรรมการจัดทำแนวทางปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ

กรกฎาคม 2565

รายชื่อคณะกรรมการจัดทำแนวทางปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ พ.ศ. 2565

ศ. พญ.สุพร ตรีพงษ์ภรณ์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี	ประธานอนุกรรมการ
อาจารย์ นพ.กิตติพงศ์ ชัยบุตร กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลราชวิถี	อนุกรรมการ
อาจารย์ นพ.จริง เจริญวิศาล ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	อนุกรรมการ
ผศ. พญ.ฉัตรมณี เลิศอุดมผลวนิช ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี	อนุกรรมการ
รศ. นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี	อนุกรรมการ
ผศ. นพ.ชลศักดิ์ ธีรภัทรพันธุ์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี	อนุกรรมการ
อาจารย์ นพ.ชิตชัย รัตนนุกรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	อนุกรรมการ
ผศ. ดร. นพ.ชุติวชัย ไตวิกัย ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	อนุกรรมการ
อาจารย์ พญ.ณัฐรักษ์ ชัยจิตราชต์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	อนุกรรมการ



ผศ. นพ.ณภัทร อังคัญกุล ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	อนุกรรมการ
ผศ. นพ.ณัฐพล อาภาสุจริตกุล ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี	อนุกรรมการ
รศ. นพ.ธนพงศ์ พันธุ์พิกุล ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี	อนุกรรมการ
อาจารย์ นพ.ธีรวิทย์ ทิพย์วราธรณ์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	อนุกรรมการ
รศ. พญ.นฤมล คล้ายแก้ว ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	อนุกรรมการ
รศ. พญ.นิรมล ตันเต็มทรัพย์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	อนุกรรมการ
รศ. นพ.บัณฑิต นนทสูติ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	อนุกรรมการ
ศ. ดร. นพ.ปิยวัฒน์ โกมลมิศร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	อนุกรรมการ
ผศ. นพ.พงษ์ภพ อินทรประสงค์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี	อนุกรรมการ
รศ. นพ.พัฒนา ศรมยุรา ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี	อนุกรรมการ

อาจารย์ พญ.มณีรัตน์ ชยานุกัทกุล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อนุกรรมการ

ผศ. นพ.เมธี สุธีศานต์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อนุกรรมการ

ผศ. นพ.วรกิตติ ลาภพิเศษพันธุ์

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อนุกรรมการ

รศ. พญ.วรรณช จงศรีสวัสดิ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อนุกรรมการ

รศ. พญ.วัฒนา สุชีไพศาลเจริญ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

อนุกรรมการ

รศ. พญ.ศิวะพร ไชยनुวัติ

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

อนุกรรมการ

ผศ. นพ.สมชัย ลิ้มศรีจำเริญ

ภาควิชาศัลยศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

อนุกรรมการ

รศ. นพ.สันตวิทย์ จันทร์รังสี

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อนุกรรมการ

ศ. พญ.อาภัสณี ไสภณสฤษฎ์สุข

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

อนุกรรมการ และเลขานุการ



สารบัญ

หน้า

อภิธานศัพท์ (Glossary)	10
ข้อบ่งชี้และข้อห้ามการปลูกถ่ายตับ	11
การประเมินผู้ป่วยก่อนปลูกถ่ายตับ	27
การประเมินผู้บริจาคตับที่มีชีวิต	32
ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายตับ	44
Acute and chronic rejection	62
การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีในการปลูกถ่ายตับ	78
แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับก่อนและหลังการปลูกถ่ายตับ	83
การวินิจฉัยและรักษาภาวะแทรกซ้อนโดยวิธีการทางรังสีวิทยา	90
การดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับในระยะยาว	102



อภิธานศัพท์ (Glossary)

ALT	Alanine aminotransferase
AMR	Antibody-mediated rejection
AST	Aspartate aminotransferase
ALP	Alkaline phosphatase
ATG	Antithymocyte globulin
CMV	Cytomegalovirus
CNIs	Calcineurin inhibitors
CT	Computed tomography
CKD	Chronic kidney disease
DSA	Donor-specific antibody
EBV	Epstein-Barr virus
GFR	Glomerular filtration rate
GRWR	Graft to recipient weight ratio
INR	International ratio
IL-2	Interleukin-2
HAV	Hepatitis A virus
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C virus
HLA	Human leukocyte antigen
MELD	Model for end-stage liver disease
MMF	Mycophenolate mofetil
MPA	Mycophenolic acid
MRA	Magnetic resonance angiography
MRCP	Magnetic resonance cholangio-pancreatography
MRI	Magnetic resonance imaging
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
PELD	Pediatric end-stage liver disease
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorders
RAI	Rejection activity index
SIR	Standardized incidence ratio
TCMR	T-cell mediated rejection

ข้อบ่งชี้และข้อห้ามการปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่

โรคสาเหตุของการปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่

โรคตับที่เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยต้องรับการปลูกถ่ายตับ แบ่งตามกลุ่มโรคได้ดังนี้ ภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) ตับแข็ง (cirrhosis) โรคท่อน้ำดีอุดตันเรื้อรัง โรคตับเมแทบอลิก (liver-based metabolic disorders) เนื้องอกและมะเร็งในตับ (liver tumor) และภาวะอื่น ๆ ที่พบไม่บ่อย สาเหตุของแต่ละกลุ่มโรคแสดงในตารางที่ 1¹⁻⁶

ข้อบ่งชี้และเกณฑ์การปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่ แบ่งตามประเภทของโรคตับ

1. ภาวะตับวายเฉียบพลัน (Acute liver failure)¹⁻⁶

อาจพิจารณาใช้เกณฑ์ตาม King's College criteria⁷ ดังแสดงในตารางที่ 2 หรือในผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์ แต่อาการตับวายไม่ดีขึ้นหลังให้การรักษาเต็มที่ โดยเฉพาะถ้ามีอาการทางสมองจากโรคตับ (hepatic encephalopathy) ระดับ III-IV การศึกษาพบว่า การปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตจากร้อยละ 10-20 ไปถึงร้อยละ 75-80 ที่ระยะเวลา 1 ปี และร้อยละ 70 ที่ระยะเวลา 5 ปี³

ตารางที่ 1. โรคสาเหตุของการปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่

กลุ่มโรค	ตัวอย่างสาเหตุ/ภาวะ/โรค
1. ภาวะตับวายเฉียบพลัน	โรคติดเชื้อ : HAV, HBV, Herpes simplex virus ยา : acetaminophen, non-acetaminophen สารพิษ : <i>Amanita phalloides</i> โรคตับเมแทบอลิก : Wilson's disease โรคที่เกี่ยวข้องภูมิคุ้มกัน : autoimmune hepatitis
2. ตับแข็ง	โรคติดเชื้อ : HBV, HCV ตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ โรคตับเมแทบอลิก : ภาวะตับคั่งไขมัน (metabolic associated fatty liver disease) โรคที่เกี่ยวข้องภูมิคุ้มกัน : autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis
3. โรคท่อน้ำดีอุดตันเรื้อรัง	โรคท่อน้ำดีในตับอักเสบและอุดตันปฐมภูมิ (primary biliary cirrhosis) โรคท่อน้ำดีอักเสบแข็งปฐมภูมิ (primary sclerosing cholangitis) โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia)
4. โรคตับเมแทบอลิก	ภาวะเหล็กเกินชนิดปฐมภูมิ (primary hemochromatosis), glycogen storage disease, Wilson's disease, tyrosinemia, primary oxaluria, familial amyloidotic neuropathy
5. เนื้องอกและมะเร็งในตับ	มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) เนื้องอกหลอดเลือดในตับ (hepatic hemangioendothelioma)
6. ภาวะอื่น ๆ ที่พบไม่บ่อย	โรคถุงน้ำจำนวนมากในตับ (polycystic liver disease), choledochal cyst type V (Caroli's disease) ภาวะหลอดเลือดดำที่ออกจากตับอุดตัน (Budd-Chiari syndrome)

HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus

ตารางที่ 2. ข้อบ่งชี้การปลูกถ่ายตับในภาวะตับวายเฉียบพลันตาม King's College criteria

สาเหตุจากพาราเซตามอลเกินขนาด	สาเหตุอื่นที่ไม่ได้เกิดจากพาราเซตามอล
ข้อใดข้อหนึ่งดังนี้ - Arterial pH <7.3 หลังได้สารน้ำทดแทน หรือ - Arterial lactate >3.5 มิลลิโมล/ลิตร ที่ 4 ชม. หรือ arterial lactate >3.0 มิลลิโมล/ลิตร ที่ 12 ชม. หลังได้รับสารน้ำทดแทน หรือ	Prothrombin time (PT) >100 วินาที (INR >6.5) โดยไม่คำนึงถึงระดับของ hepatic encephalopathy หรือ
มีทั้ง 3 ข้อ (เกิดขึ้นภายใน 24 ชม.) ดังต่อไปนี้ - PT >100 วินาที (INR >6.5) - Creatinine >3.4 มก./ดล. - Hepatic encephalopathy ระดับ 3 หรือ 4	มีอย่างน้อย 3 ข้อ ดังต่อไปนี้ - อายุ <10 ปี หรือ >40 ปี - สาเหตุเกิดจาก ไวรัสตับอักเสบที่ไม่ใช่ชนิดเอหรือบี (NANB) ตับอักเสบจากยา - ตาเหลืองนานเกิน 7 วันก่อนเกิด hepatic encephalopathy - PT >50 วินาที (INR >3.5) - Total bilirubin >17.5 มก./ดล.

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงข้อที่ 7

2. ตับแข็งระยะปานกลางและระยะท้าย (Decompensated liver cirrhosis)¹⁻⁶

ผู้ป่วยตับแข็งระยะนี้ควรได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยมีข้อบ่งชี้ดังนี้

2.1 มีตับแข็งอยู่ในระยะ Child-Pugh B **หรือ** C มีค่าคะแนน Model For End-Stage Liver Disease – Sodium (MELD-Na)⁸ มากกว่า 15 **หรือ**

2.2 มีอาการและอาการแสดงถึงภาวะแทรกซ้อนของตับแข็งแม้ว่า MELD-Na score น้อยกว่า 15 (MELD exception criteria) ได้แก่ ท้องมานที่ไม่

ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา หรือมีผลข้างเคียงจากยาการรักษา (refractory ascites) อาการทางสมองจากโรคตับกลับเป็นซ้ำหรือเรื้อรัง (recurrent or chronic hepatic encephalopathy) เลือดออกจากหลอดเลือดชดในหลอดเลือดอาหารเป็นซ้ำ ๆ (recurrent variceal hemorrhage) ภาวะไตวายจากโรคตับแข็ง (hepatorenal syndrome) ภาวะโรคปอดจากตับแข็ง (hepatopulmonary syndrome) ความดันในปอดสูงจากโรคตับแข็ง (portopulmonary hypertension) เป็นต้น

ผู้ป่วยต้องหยุดดื่มแอลกอฮอล์ติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป และในกรณีผู้ป่วยมีประวัติใช้สารเสพติด ต้องหยุดใช้สารเสพติดอย่างน้อย 6 เดือนขึ้นไป

*MELD-Na สามารถคำนวณได้จากเว็บไซต์ - <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/allocation-calculators/meld-calculator/>

3. มะเร็งเซลล์ตับ (Hepatocellular carcinoma)¹⁻⁶

การปลูกถ่ายตับมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และมะเร็งตับอยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม ได้แก่ Milan criteria⁹ และ University of California, San Francisco (UCSF) criteria¹⁰

เกณฑ์ Milan criteria⁹ มีข้อบ่งชี้ดังนี้ พบมะเร็งเซลล์ตับเพียง 1 ก้อน ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของมะเร็งไม่เกิน 5 ซม. หรือกรณีมีมากกว่า 1 ก้อนแต่ไม่เกิน 3 ก้อน ขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางแต่ละก้อนต้องไม่เกิน 3 ซม. โดยไม่มีการกระจายของมะเร็งออกนอกตับหรือไม่กระจายเข้าหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein)

เกณฑ์ UCSF criteria¹⁰ มีข้อบ่งชี้ดังนี้ กรณีพบมะเร็งเซลล์ตับเพียง 1 ก้อน ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของมะเร็งเซลล์ตับน้อยกว่า 6.5 ซม. หรือกรณีมีมากกว่า 1 ก้อนแต่ไม่เกิน 3 ก้อน ขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางแต่ละก้อนต้องไม่เกิน 4.5 ซม. และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางรวมของทุกก้อนน้อยกว่า 8 ซม. โดยไม่มีการกระจายของมะเร็งออกนอกตับหรือไม่กระจายเข้าหลอดเลือดดำพอร์ทัล

การปลูกถ่ายตับในมะเร็งเซลล์ตับตาม Milan criteria มีอัตราการรอดชีวิตภายหลังปลูกถ่ายตับที่ 5 ปีสูงกว่าร้อยละ 70 ในปี พ.ศ. 2564 มีการศึกษาวิเคราะห์

อภิमानเปรียบเทียบเกณฑ์ Milan criteria กับ UCSF criteria ในการพิจารณาปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่เวลา 1, 3 หรือ 5 ปีหลังปลูกถ่ายตับ¹¹

อย่างไรก็ตาม การปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยเซลล์มะเร็งตับควรอยู่ในดุลยพินิจของทีมแพทย์ที่ดูแลการปลูกถ่ายตับในแต่ละสถาบัน

4. มะเร็งท่อน้ำดีและมะเร็งอื่น ๆ ในตับ¹⁻⁶

4.1 มะเร็งท่อน้ำดี

การปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดียังมีข้อโต้แย้งและถกเถียงเนื่องจากมีการกลับเป็นซ้ำสูง มีรายงานการศึกษาทำการรักษามะเร็งท่อน้ำดีที่ไม่สามารถผ่าตัด (unresectable hilar cholangiocarcinoma) ได้ ด้วยการให้เคมีบำบัดและรังสีรักษา (neoadjuvant chemoradiation) ก่อนทำการปลูกถ่ายตับพบว่า สามารถลดการกลับเป็นซ้ำและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้มากขึ้นเมื่อเทียบกับการรักษาเดิม^{12, 13} อย่างไรก็ตาม การปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีควรอยู่ในดุลยพินิจพิจารณาของทีมแพทย์ที่ดูแลการปลูกถ่ายตับในแต่ละสถาบัน

4.2 มะเร็งหรือเนื้องอกอื่น ๆ ในตับ

เนื้องอกและมะเร็งอื่น ๆ ในตับที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดได้ และไม่มีการกระจายออกนอกตับสามารถรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับได้ เช่น fibrolamellar carcinoma, epithelioid hemangioendothelioma, complicated giant hemangioma เป็นต้น

ส่วนมะเร็งอวัยวะอื่นที่แพร่กระจายมายังตับ (liver metastasis) เป็นข้อห้ามในการปลูกถ่ายตับ ยกเว้นในกรณีผู้ป่วยโรคมะเร็ง gastrointestinal neuroendocrine tumor ที่แพร่กระจายมายังตับ อาจพิจารณาทำปลูกถ่ายตับหลังทำการรักษา primary tumor ให้หายขาด (curative R0 resection) และตรวจไม่พบการกระจายไปยังอวัยวะอื่นของร่างกายด้วยภาพถ่ายทางรังสีหรือการทำ octreotide scan อย่างไรก็ตาม การปลูกถ่ายตับในกรณีนี้ควรอยู่ในดุลยพินิจ

พิจารณาของทีมแพทย์ที่ดูแลเรื่องปลูกถ่ายตับในแต่ละสถาบัน

5. โรคตับเมแทบอลิก (Liver-based metabolic disorders) ที่ไม่สามารถรักษาด้วยยาหรือการรักษาวิธีอื่น¹⁻⁶ เช่น primary hemochromatosis, familial amyloidotic neuropathy, primary hyperoxaluria เป็นต้น

6. โรคตับอื่น ๆ ที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดหรือวิธีอื่น¹⁻⁶ เช่น choledochal cyst type V (Caroli's disease) โรคถุงน้ำจำนวนมากในตับ (polycystic liver disease) ภาวะหลอดเลือดดำที่ออกจากตับอุดตันเรื้อรัง (Budd-Chiari syndrome) เป็นต้น จนมีผลต่อการทำงานของตับ โรคท่อน้ำดีอุดตันเรื้อรังที่มีอาการคันมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา (intractable pruritus) ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียคุณภาพชีวิต หรือมีการติดเชื้อทางเดินน้ำดีกลับเป็นซ้ำ เป็นต้น

ข้อห้าม (Contraindication) ของการปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่

Absolute contraindication¹⁻⁶

1. ยังดื่มแอลกอฮอล์เป็นประจำ (ongoing alcohol misuse)
2. ยังมีการใช้สารเสพติดหรือยาผิดกฎหมาย (ongoing illicit substance abuse)
3. ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมได้ (uncontrolled sepsis)
4. เป็นโรค AIDS
5. มีโรคร่วมที่มีผลอย่างรุนแรงต่อร่างกายที่ไม่สามารถรักษาหายได้ ได้แก่ โรคหัวใจ ปอด หรือระบบประสาท เป็นต้น
6. มีกายวิภาคในช่องท้องผิดปกติอย่างมากจนไม่สามารถผ่าตัดปลูกถ่ายตับได้
7. ความผิดปกติทางจิตหรือโรคจิตที่ไม่สามารถควบคุมได้

8. ไม่สามารถให้ความร่วมมือกับการรักษาด้วยการผ่าตัดปลูกถ่ายตับทั้งก่อนและภายหลังผ่าตัด
9. ไม่มีครอบครัว ญาติหรือเพื่อนช่วยเหลือดูแลหลังปลูกถ่ายตับได้อย่างเหมาะสม
10. ภาวะตับวายเฉียบพลันที่มีระดับความดันในสมอง (intracranial pressure) มากกว่า 50 มม.ปรอทต่อเนื่อง หรือมีความดันเลือดไปเลี้ยงสมอง (cerebral perfusion pressure) น้อยกว่า 40 มม.ปรอท หรือมีอาการแสดงและภาพทางรังสีของสมองที่แสดงถึงภาวะ irreversible brain damage
11. มีมะเร็งของอวัยวะอื่นที่ยังไม่หายขาด (extrahepatic malignancy)
12. มีภาวะ severe pulmonary hypertension ซึ่งหมายถึง mean pulmonary arterial pressure (mPAP) >50 มม.ปรอท วัดโดย right heart catheterization ถ้ามี mPAP >35 มม.ปรอท ควรให้การรักษาก่อน mPAP <35 มม.ปรอท จึงผ่าตัดปลูกถ่ายตับได้
13. มะเร็งท่อน้ำดีชนิดในตับ (intrahepatic cholangiocarcinoma)
14. มะเร็ง hemangiosarcoma

Relative contraindication (ขึ้นกับการพิจารณาของแต่ละสถาบัน)¹⁻⁶

1. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี
2. มีประวัติผ่าตัดในช่องท้องหลายครั้ง
3. มีการอุดตันของหลอดเลือดดำในช่องท้องหลายตำแหน่ง (extensive portomesenteric venous thrombosis)
4. ภาวะอ้วนที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 40 กก./ม.² (class 3 obesity)
5. ภาวะติดเชื้อ HIV

ข้อบ่งชี้และข้อห้ามการปลูกถ่ายตับ ในเด็ก (อายุ <18 ปี)

ข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับในเด็ก

โรคที่เป็นสาเหตุของการปลูกถ่ายตับในเด็ก สามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มได้ ดังนี้ คือ โรคตับเรื้อรังระยะสุดท้าย (end-stage liver disease) ซึ่งมีการทำงานของตับลดลงอย่างชัดเจน (significant synthetic dysfunction) ภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) เนื้องอกที่ตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ โรคตับเมแทบอลิก (liver-based metabolic disorders) และสาเหตุอื่น ๆ (ตารางที่ 3)^{16, 17, 19, 20}

ตารางที่ 3. ข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับในเด็ก

กลุ่มโรค	ตัวอย่างสาเหตุ/ภาวะ/โรค
โรคตับเรื้อรังระยะสุดท้าย	ภาวะน้ำดีคั่ง (cholestatic liver disease) - โรคท่อน้ำดีตีบตัน (biliary atresia) - Alagille syndrome - Sclerosing cholangitis - Parenteral nutrition-associated cholestasis - Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)* - Bile acid synthesis defect ตับอักเสบเรื้อรังและตับแข็ง (chronic hepatitis/cirrhosis) - HBV, HCV - Autoimmune liver disease - Cryptogenic cirrhosis - Nonalcoholic steatohepatitis
โรคตับเมแทบอลิก	โรคที่รักษาหายได้ด้วย การปลูกถ่ายตับ (cured by transplantation) - Crigler–Najjar syndrome - Urea cycle defects - Maple syrup urine disease - Wilson’s disease - Primary hyperoxaluria - Familial hypercholesterolemia โรคที่ดีขึ้นจากการปลูกถ่ายตับ แต่ยังคงมีความผิดปกติทางเมแทบอลิกอยู่ - Tyrosinemia type 1 - Phenylketonuria - Methylmalonic acidemia - Propionic acidemia - Glycogen storage disease - Cystic fibrosis - Mitochondrial hepatopathy*

กลุ่มโรค	ตัวอย่างสาเหตุ/ภาวะ/โรค
ภาวะตับวายเฉียบพลัน สาเหตุที่พบบ่อยในทารก สาเหตุที่พบบ่อยในเด็กมากกว่า 1 ปี	- โรคติดเชื้อ : herpes simplex virus, enterovirus, adenovirus - โรคเมแทบอลิก : galactosemia, tyrosinemia, mitochondrial hepatopathy* - โรคที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน : gestational alloimmune liver disease โรคติดเชื้อ : HAV, HBV, herpes simplex viruses ยา : acetaminophen, non-acetaminophen สารพิษ : Amanita phalloides โรคเมแทบอลิก : Wilson's disease, hereditary fructose intolerance โรคที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน : autoimmune hepatitis
เนื้องอกและมะเร็งในตับ	- Hepatoblastoma - มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) - Hemangioendothelioma - Sarcoma
ภาวะอื่น ๆ ที่พบไม่บ่อย	- Budd-Chiari syndrome - Fibropolycystic liver disease - Non-cirrhotic portal hypertension

* การปลูกถ่ายตับใน PFIC type 1 และ mitochondrial hepatopathy ยังมีความเห็นแตกต่างกัน แต่โดยทั่วไปไม่ได้เป็นข้อห้ามในการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

ข้อบ่งชี้และเกณฑ์การปลูกถ่ายตับในเด็ก แบ่งตามประเภทของโรคตับ

1. โรคท่อน้ำดีตีบตัน เป็นสาเหตุของการปลูกถ่ายตับที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก โดยมีข้อบ่งชี้ดังนี้^{14, 15}

1.1 การผ่าตัด Kasai portoenterostomy (KPE) ที่ไม่ประสบผลสำเร็จ ซึ่งหมายถึงไม่มีการไหลของน้ำดี (bile flow) หลังการผ่าตัด โดยประเมินจากค่า total bilirubin (TB) มากกว่า 6 มก./ดล. หลังการผ่าตัดเกิน 3 เดือน แพทย์ควรส่งตัวมาเริ่มทำการประเมินเพื่อการปลูกถ่ายตับ

1.2 หลังการผ่าตัด KPE แม้ว่าจะมี bile flow ได้ แต่เกิดภาวะตับแข็งที่เข้าสู่ระยะท้าย (decompensated cirrhosis)

1.3 ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด KPE เนื่องจากการวินิจฉัยล่าช้า

1.4 มีภาวะแทรกซ้อน ได้แก่

1.4.1 ขาดสารอาหารอย่างรุนแรง ส่งผลให้เกิดปัญหาการเจริญเติบโต (failure to thrive), metabolic bone disease หรือกระดูกหัก

1.4.2 ท่อน้ำดีอักเสบซ้ำ ๆ แม้ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม จนเริ่มมีปัญหาเชื้อดื้อยาหลายชนิด (multidrug-resistant organisms) หรือเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดที่รุนแรง (life-threatening sepsis) หลายครั้ง หรือต้องรับการรักษาในโรงพยาบาลบ่อย ๆ ทำให้คุณภาพชีวิตต่ำ

1.4.3 มีภาวะแทรกซ้อนจากภาวะความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension) หรือตับแข็ง เช่น ท้องมานที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาหรือมีผลข้างเคียงจากยารักษา อาการทางสมองจากโรคตับ (hepatic encephalopathy) กลับเป็นซ้ำหรือเรื้อรัง เลือดออกจากหลอดเลือดขดในหลอดอาหารเป็นซ้ำ ๆ ภาวะไตวายจากโรคตับแข็ง (hepatorenal syndrome) ภาวะโรคปอดในตับแข็ง (hepatopulmonary hypertension) ความดันในปอดสูงจากโรคตับแข็ง (portopulmonary hypertension) เป็นต้น

2. โรคตับเรื้อรังอื่น ๆ ควรพิจารณาทำการปลูกถ่ายตับเมื่อมีอาการหลักฐานที่บ่งชี้ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้¹⁵⁻¹⁷

2.1 การทำงานของตับลดลงจนเข้าสู่ภาวะ decompensated cirrhosis หรือมีค่าของ Pediatric End Stage Liver Disease (PELD) Score ≥ 15 (เด็กที่มีอายุมากกว่า 12 ปี ใช้ MELD-Na)

2.2 มีอาการและอาการแสดงถึงภาวะแทรกซ้อนของตับแข็งหรือภาวะความดันพอร์ทัลสูง แม้ว่า PELD หรือ MELD-Na score น้อยกว่า 15 (PELD exception criteria) ตามข้อ 1.4

2.3 มีภาวะแทรกซ้อนที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต แม้ได้รับการรักษาอย่างเต็มที่ เช่น refractory pruritus เป็นต้น

3. ภาวะตับวายเฉียบพลัน อาจพิจารณาใช้เกณฑ์ King College's criteria (ตารางที่ 2)⁷ ในการพิจารณาการปลูกถ่ายตับในเด็กดังกล่าวข้างต้น อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีเกณฑ์ที่แม่นยำในการพยากรณ์ว่าผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันรายใดจะเสียชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ ดังนั้น การตัดสินใจขึ้นอยู่กับทีมแพทย์ผู้ดูแลร่วมกับทีมแพทย์ปลูกถ่ายตับเป็นหลัก ผู้ป่วยที่มีสาเหตุจาก Wilson's disease อาจใช้ Revised King's College Hospital Wilson's Index¹⁸ โดยที่คะแนนที่ ≥ 11 บ่งบอกว่ามีโอกาเสียชีวิตหากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ (ความไวร้อยละ 93 ความจำเพาะร้อยละ 98) (ตารางที่ 4) การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 10 ปี INR >4 และผู้ป่วยที่ไม่ทราบสาเหตุของตับวายเฉียบพลันมีโอกาเสียชีวิตสูงกว่าร้อยละ 80 หากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ นอกจากนี้ อาจพิจารณาปลูกถ่ายตับในกรณีที่ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคที่แย่งลงโดยมี hepatic encephalopathy ระดับ III ขึ้นไป^{19, 20}

ตารางที่ 4. Revised King's College Hospital Wilson's Index

คะแนน	Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	INR	AST (IU/L)	White cell count ($10^9/\text{L}$)	Albumin (g/L)
0	0-100	0-1.29	0-100	0-6.7	> 45
1	101-150	1.3-1.6	101-150	6.8-8.3	34-44
2	151-200	1.7-1.9	151-300	8.4-10.3	25-33
3	201-300	2.0-2.4	301-400	10.4-15.3	21-24
4	> 301	> 2.5	> 401	> 15.4	<20

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงข้อที่ 18

Bilirubin 1 mg/dL=17.1 $\mu\text{mol/L}$

4. โรคตับเมแทบอลิก มีข้อบ่งชี้คือ ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐาน หรือโรคที่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงหากไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับ รวมทั้งทำให้มีคุณภาพชีวิตที่ต่ำ เช่น urea cycle defect, organic acidemia, hyperoxauria เป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 1 ทั้งนี้การปลูกถ่ายตับในกลุ่ม mitochondrial hepatopathy ยังมีความเห็นขัดแย้งกัน ดังนั้นจึงต้องพิจารณาข้อดีและข้อเสียอย่างละเอียด²¹⁻²³

5. เนื้องอกและมะเร็งในตับ²⁴⁻²⁷

5.1 Hepatoblastoma มีข้อบ่งชี้ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้ หรือมีการกำเริบซ้ำหลังผ่าตัด resection โดยยังไม่มี extrahepatic metastasis ยกเว้นกรณีที่มี pulmonary metastasis ที่ได้รับการรักษาแล้วไม่มี residual pulmonary metastasis ในผู้ป่วยที่วางแผนจะรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ แนะนำให้ใช้ protocol เคมีบำบัดเฉพาะสำหรับการปลูกถ่ายตับตาม ThaiPOG protocol (ThaiPOG-HB-18)²⁷

5.2 มะเร็งเซลล์ตับ ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์ที่ชัดเจนในเด็ก อาจพิจารณาปรับจาก Milan criteria ให้กว้างขึ้นโดยอาจใช้ University of California, San Francisco (UCSF) criteria ทั้งนี้ขึ้นกับการพิจารณาของแต่ละสถาบัน

5.3 เนื้องอกหรือมะเร็งชนิดอื่น ๆ ที่ไม่สามารถรักษาด้วยการผ่าตัดหรือวิธีอื่น ๆ ได้

6. โรคตับอื่น ๆ ที่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อน และไม่สามารถรักษาด้วยวิธีการอื่น ๆ เช่น ภาวะหลอดเลือดดำที่ออกจากตับอุดตัน congenital porto-systemic shunt, choledochal cyst type V (Caroli's disease) เป็นต้น

ข้อห้ามการปลูกถ่ายตับในเด็ก^{14, 16, 17, 20}

1. ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมได้ (uncontrolled sepsis)
2. มะเร็งที่แพร่กระจายนอกตับ ยกเว้น กรณี hepatoblastoma ที่มี isolated pulmonary metastasis ที่รักษาจนไม่มี residual pulmonary metastasis แล้ว
3. มีความผิดปกติที่รุนแรงของอวัยวะสำคัญอื่น ๆ เช่น ไต หัวใจ ปอด ระบบภูมิคุ้มกัน เป็นต้น ที่ไม่สามารถรักษาหายได้
4. Severe multisystem mitochondrial disease
5. โรคหัวใจ หรือโรคปอดรุนแรง ซึ่งวิสัญญีแพทย์และ/หรือแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคปอดหรือโรคหัวใจ ประเมินว่ามีความเสี่ยงสูงในการดมยาและการผ่าตัด รวมถึง severe portopulmonary hypertension (mPAP >50 mmHg วัดโดย right heart catheterization) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา
6. การบาดเจ็บของสมองที่รุนแรงและไม่สามารถฟื้นคืนได้ (irreversible brain injury)
7. ครอบครัวและผู้ปกครองไม่สามารถให้ความร่วมมือกับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับทั้งก่อนและภายหลังผ่าตัด หรือไม่สามารถดูแลต่อเนื่องหลังการปลูกถ่ายตับได้



เอกสารอ้างอิง

1. Murray KF, Carithers RL Jr; AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1407-32.
2. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144-65.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-85.
4. Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: A UK clinical guideline - part 1: pre-operation. *Frontline Gastroenterol* 2020;25;11:375-84.
5. British Association of Liver Study. Guidelines on referral for liver transplant assessment, 2012. [Cited 6 April 2022] Available from: http://odt.nhs.uk/pdf/advisory_group_papers/LAG/referral_for_transplantation.pdf.
6. Clarithers RL. Liver Transplantation. *Liver transplantation* 2000;6:122-35.
7. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
8. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56:1283-90.
9. Mazzaferro V, Regalia E, Doci Ret al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
10. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33:1394-403.
11. Bento de Sousa JH, Calil IL, Tustumi F, et al. Comparison between Milan and UCSF criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021;5; 6:11.
12. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int* 2010;23:692-7.
13. Rana A, Hong JC. Orthotopic liver transplantation in combination with neoadjuvant therapy: a new paradigm in the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:258-65.
14. Sundaram SS, Mack CL, Feldman AG, et al. Biliary atresia: Indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care. *Liver Transpl* 2017;23:96-109
15. Squires RH, Ng V, Romero R, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014;60:362-98

16. Pham YH, Miloh T. Liver Transplantation in Children. *Clin Liver Dis* 2018;22:807-821
17. Kohli R, Cortes M, Heaton ND, et al. Liver transplantation in children: state of the art and future perspectives. *Arch Dis Child* 2018;103:192-198.
18. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11:441-8.
19. Jain V, Dhawan A. Prognostic modeling in pediatric acute liver failure. *Liver Transpl* 2016;22:1418-30
20. Egtesad B, Hashimoto K, Fung J. Liver transplantation in children. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M, editor. Philadelphia, USA: Elsevier; 2021. p. 872-884.
21. McKiernan PJ, Ganoza A, Squires JE, et al. Evolving trends in liver transplant for metabolic liver disease in the United States. *Liver Transpl* 2019;25:911-21.
22. Alharbi H, Priestley J, Wilkins B, et al. Mitochondrial hepatopathies. *Clin Liver Dis* 2021; 18:243-50.
23. Vimalasvaran S, Dhawan A. Liver transplantation for pediatric inherited metabolic liver diseases. *World J Hepatol* 2021;13:1351-66.
24. Pham TA, Gallo AM, Concepcion W, et al. Effect of liver transplant on long-term disease-free survival in children with hepatoblastoma and hepatocellular cancer. *JAMA Surg* 2015;150:1150-8.
25. Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2018;24:3980-99.
26. Baumann U, Adam R, Duvoux C, et al. Survival of children after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2018;24:246-55.
27. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก พ.ศ. 2561 National protocol for the treatment of childhood cancers 2018 สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย. กรุงเทพฯ 2561 หน้า 307.

การประเมินผู้ป่วยก่อนปลูกถ่ายตับ

การประเมินผู้ป่วยก่อนปลูกถ่ายตับสามารถทำได้ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยในหรือผู้ป่วยนอก ขั้นตอนการประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันควรทำให้เสร็จโดยเร็วที่สุด ทีมที่ทำการประเมินผู้ป่วยส่วนใหญ่จะประกอบด้วย อายุรแพทย์หรือกุมารแพทย์เฉพาะทางด้านโรคตับ ศัลยแพทย์ผู้ทำการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ พยาบาลวิชาชีพและผู้ประสานงานที่หน่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (transplant coordinator-TC) วิศวกรแพทย์ นักจิตวิทยาและจิตแพทย์ และในบางกรณีอาจมีนักสังคมสงเคราะห์ร่วมด้วยในการประเมินเพื่อช่วยเหลือในด้านต่าง ๆ ที่ผู้ป่วยอาจมีความต้องการ

จุดประสงค์ของการประเมินผู้ป่วยก่อนปลูกถ่ายตับ มีดังนี้

1. ยืนยันการวินิจฉัยโรคว่าถูกต้อง และผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ เนื่องจากได้รับการรักษาด้วยยาหรือแนวทางอื่นอย่างเต็มที่แล้ว
2. ประเมินความพร้อมของสภาพร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยในการเข้ารับการผ่าตัด และประเมินความพร้อมของครอบครัวหรือผู้ดูแลผู้ป่วย
3. ประเมินว่าผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ
4. ประเมินความเข้าใจของผู้ป่วยและครอบครัวถึงการรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับ

ขั้นตอนการประเมินผู้ป่วยก่อนปลูกถ่ายตับ

1. Medical assessment¹⁻⁴

1.1 การประเมินโรคตับของผู้ป่วยที่ทำให้เกิดภาวะตับแข็งหรือตับวาย รวมถึงการรักษาที่ได้รับในปัจจุบันหรือที่ควรได้รับการรักษาเพิ่มเติม ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคมะเร็งเซลล์ตับ ควรประเมินการรักษาที่ผ่านมาและระยะของโรคอย่างละเอียด อาจจำเป็นต้องมีรังสีแพทย์ หรือแพทย์ทางด้านมะเร็งวิทยาาร่วมรักษาด้วย

1.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ค่าการทำงานของตับ (liver function test) การแข็งตัวของเลือด (prothrombin time (PT)/INR) ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) ค่าการทำงานของไต (BUN, creatinine) หมู่เลือด (ABO typing) ส่งตรวจอุจจาระ (stool exam และ stool parasite) ส่งตรวจปัสสาวะ และอาจส่งตรวจสารเสพติดในบางกรณี เป็นต้น

1.3 ตรวจคัดกรองการติดเชื้อต่าง ๆ ได้แก่ เชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG, anti-HCV), EBV IgG, CMV IgG และตรวจคัดกรองการติดเชื้ออื่น ๆ เช่น เอชไอวี (anti HIV), VDRL, TPHA ในกรณีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี ควรตรวจ HBV viral load และ HCV viral load เพิ่มเติม

1.4 การตรวจสภาพปอดเบื้องต้นด้วยภาพรังสีทรวงอก (chest X ray)

1.5 การตรวจสภาพการทำงานของหัวใจด้วยคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG 12 leads) การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจผ่านทางหน้าอก (transthoracic echocardiography) การวัดออกซิเจน (transcutaneous oxygen saturation) ในทำนังและทำนอนในผู้ป่วยโรคตับแข็งเพื่อคัดกรองภาวะ hepatopulmonary syndrome ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดหัวใจตีบอาจจำเป็นต้องประเมินเพิ่มเติม โดยผู้เชี่ยวชาญอายุรแพทย์หัวใจ

1.6 ส่งตรวจคัดกรองมะเร็งตามความเสี่ยง เพศ และอายุ ได้แก่ มะเร็งปากมดลูก (pap smear) มะเร็งเต้านม (การตรวจแมมโมแกรม) รวมทั้งค่าบ่งชี้ (tumor marker) มะเร็งตับ มะเร็งท่อน้ำดี มะเร็งต่อมลูกหมากในเพศชาย และมะเร็งรังไข่ในเพศหญิง ผู้ป่วยทั่วไปที่อายุไม่เกิน 50 ปี ควรส่งตรวจหาเลือดในอุจจาระ (stool occult blood) เพื่อคัดกรองโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ในผู้ป่วยที่อายุเกิน 50 ปี หรือมีประวัติมะเร็งลำไส้ใหญ่ในครอบครัว ควรพิจารณาส่งกล้องตรวจลำไส้ใหญ่

(colonoscopy)

2. Surgical assessment ศัลยแพทย์ ทีมผ่าตัด อายุรแพทย์/กุมารแพทย์ โรคทางเดินอาหารและตับ และพยาบาลประสานงานร่วมกันประเมินผู้ป่วยและยืนยันถึงข้อบ่งชี้ในการพิจารณาปลูกถ่ายตับ ประวัติการผ่าตัดในอดีตและการรักษาโรคร่วมที่อาจมีผลต่อการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยควรได้รับการทบทวนอย่างละเอียด การประเมินนี้รวมถึงการส่งตรวจอัลตราซาวนด์ดอปเปลอร์ (doppler ultrasonography) เพื่อดูหลอดเลือดดำ หลอดเลือดแดงหรืออาจส่งตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) เพื่อดูขนาดของตับ หลอดเลือดต่าง ๆ และขนาดก้อนเนื้องอกในผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma)

3. ประเมินความเสี่ยงในการดมยาผ่าตัดโดยวิสัญญีแพทย์ อาจมีการตรวจเพิ่มเติมในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการดมยาสลบ เช่น ภาวะความดันในปอดสูงจากตับแข็ง (portopulmonary hypertension) หรือผู้ป่วยมีประวัติภาวะแทรกซ้อนจากการดมยาสลบในอดีต

4. ประเมินสุขภาพช่องปากโดยทันตแพทย์ เพื่อแก้ไขปัญหาฟันหรือรากฟันหรือโรคในช่องปากที่อาจส่งผลการติดเชื้อในอนาคต ถ้าจำเป็นทันตแพทย์อาจพิจารณาถอนฟันผู้ป่วยก่อนเข้ารับการผ่าตัด ในกรณีที่ผู้ป่วยตัววายเฉียบพลันอาจไม่สามารถประเมินสุขภาพในช่องปากได้อย่างละเอียด

5. ประเมินความรู้และความเข้าใจในการเตรียมตัวก่อนผ่าตัด ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ในช่วงระหว่างผ่าตัดและหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ ความสำคัญของการติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอในระยะยาว และการกินยาตามภูมิคุ้มกันและยาอื่น ๆ โดยเคร่งครัด รวมทั้งการประเมินความพร้อมของครอบครัวในการดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับและการมาติดตามการรักษาในระยะยาว

6. ประเมินความพร้อมทางจิตใจของผู้ป่วยและครอบครัว รวมถึงสภาวะในครอบครัวโดยนักจิตวิทยาและจิตแพทย์มีความสำคัญมาก ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาด้านการสูบบุหรี่ ควรแนะนำให้งดสูบบุหรี่อย่างน้อย 4 สัปดาห์

ผู้ป่วยที่มีโรคตับจากการดื่มสุราเรื้อรังหรือผู้ป่วยที่ดื่มสุราเป็นประจำ จะต้องงดดื่มสุราอย่างน้อย 6 เดือนก่อนที่จะพิจารณาให้เข้าลงทะเบียนรอการปลูกถ่ายตับ เพื่อความมั่นใจว่าผู้ป่วยจะไม่กลับไปดื่มสุราหลังผ่าตัด เพราะการทำงานของตับหลังปลูกถ่ายตับจะเสื่อมลงและเกิดภาวะตับแข็งได้ในตับที่ได้รับการปลูกถ่าย

7. ประเมินเรื่องค่าใช้จ่ายทั้งก่อนปลูกถ่ายตับ ระหว่างปลูกถ่ายตับ รวมถึงค่ายากดภูมิคุ้มกัน และค่ายาต่าง ๆ ซึ่งอาจสูงกว่าสิทธิที่เบิกจ่ายได้ในกรณีนี้ นักสังคมสงเคราะห์จะมีบทบาทในการช่วยประสานงานเรื่องค่าใช้จ่าย

ผู้ป่วยที่เข้ารับการประเมินการปลูกถ่ายตับเมื่อขั้นตอนครบสมบูรณ์ จะมีการประชุมพิจารณาความเหมาะสม และข้อบ่งชี้ต่าง ๆ เพื่อนำมาเป็นข้อสรุปในผู้ป่วยรายนั้น ๆ ผู้ป่วยที่เหมาะสมจะเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ จะได้รับการจัดลำดับในรายชื่อผู้รอรับบริจาคอวัยวะตามสถาบันนั้น ๆ ซึ่งจะส่งต่อไปยังศูนย์บริจาคอวัยวะ สภากาชาดไทย ในกรณีที่ผู้ป่วยเลือกการปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคที่มีชีวิตที่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือด จะมีกระบวนการประเมินผู้บริจาคที่มีชีวิต (ดังรายละเอียดในบทการประเมินผู้บริจาคมีชีวิต) กรณีที่ทีมปลูกถ่ายตับประเมินแล้วพบว่าผู้ป่วยไม่เหมาะที่จะเข้ารับการปลูกถ่ายตับ จะมีข้อสรุปถึงเหตุผลและส่งกลับให้แพทย์เจ้าของไข้ทราบ รวมถึงแจ้งผลการประเมินให้ผู้ป่วยและญาติทราบด้วย ในกรณีนี้ TC มีบทบาทสำคัญอย่างยิ่งในการสื่อสารสร้างความเข้าใจระหว่างทีมแพทย์และผู้ป่วย

ข้อพิจารณาเพิ่มเติมในการประเมินก่อนปลูกถ่ายตับในเด็ก

การประเมินก่อนปลูกถ่ายตับในเด็ก มีจุดประสงค์และขั้นตอนการประเมินเช่นเดียวกับผู้ใหญ่ดังกล่าวข้างต้น โดยมีข้อควรพิจารณาเพิ่มเติม⁵ คือ แหล่งที่มาของตับที่ได้รับบริจาค ซึ่งในเด็กเล็กมักเสียชีวิตก่อนที่จะได้รับตับจากผู้บริจาคสมองตาย การปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (living-donor liver transplantation) จึงเป็นทางเลือกสำคัญที่แพทย์ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ดูแลและครอบครัว นอกจากนี้ การประเมินผู้ป่วยเด็ก ควรให้ความสำคัญกับการประเมินการเจริญเติบโตและ

พัฒนาการตามวัย ให้การดูแลภาวะโภชนาการที่เหมาะสม เนื่องจากปัญหาทุพโภชนาการเป็นปัญหาที่พบบ่อยมากในเด็กที่รอการปลูกถ่ายตับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยเด็กโรคท่อน้ำดีตีบตัน จึงจำเป็นต้องให้โภชนบำบัดและเสริมวิตามินที่ละลายในไขมันให้เพียงพอ^{6, 7} ในเด็กบางรายที่มีภาวะทุพโภชนาการรุนแรงอาจจะต้องให้อาหารทางสายให้อาหารร่วมด้วย นอกจากนี้ ควรให้ผู้ป่วยเด็กได้รับวัคซีนป้องกันโรคให้ครบตามเกณฑ์ โดยเฉพาะวัคซีนชนิดเชื้อมีชีวิต เช่น วัคซีนป้องกันหัด หัดเยอรมัน คางทูม สุกใส เป็นต้น ซึ่งผู้ป่วยควรได้รับก่อนการปลูกถ่ายตับ ในเด็กที่ไม่สามารถรอการปลูกถ่ายตับได้นาน แพทย์อาจพิจารณาให้วัคซีนเหล่านี้เร็วขึ้นกว่าตารางการฉีดวัคซีนของเด็กปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Martin P, DiMartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the study of liver diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144–65.
2. British Association of Liver Study. Guidelines on referral for liver transplant assessment, 2012. [Cited 6 April 2022] Available from: http://odt.nhs.uk/pdf/advisory_group_papers/LAG/referral_for_transplantation.pdf.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-485
4. Millson C, Considine A, Cramp M, et al. Adult liver transplantation: A UK clinical guideline-part 1: pre-operation. *Frontline Gastroenterol* 2020; 0:1-10
5. Squires RH, Ng V, Romero R, et al. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Hepatology* 2014;60:362-98.
6. สมาคมกุมารเวชศาสตร์ทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทย. แนวเวชปฏิบัติการดูแลรักษาภาวะน้ำดีคั่งในทารก พ.ศ. 2557 (Cited 6 June 2022). Available from: http://www.pthaigastro.org/Document/mxlr55ujqoqp55t3vjun45neonatal_cholestasis_guideline_final_Apr2014.pdf.
7. Marialena M, Jiri B[†], Girish G, et al. Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69:498-511.

การประเมินผู้บริจาคตับที่มีชีวิต

ในการประเมินผู้บริจาคตับที่มีชีวิต (living liver donor) ทีมแพทย์ผู้ประเมินจะต้องทราบรายละเอียดข้อกำหนดกฎหมายและจริยธรรมที่เกี่ยวข้องกับการประเมินผู้บริจาคตับที่มีชีวิตก่อนที่จะเริ่มดำเนินการประเมินผู้บริจาคตับ และดำเนินการประเมินภายใต้กฎหมายข้อบังคับและมาตรฐานจริยธรรม โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้แน่ใจได้ว่าการบริจาคอวัยวะที่นำไปปลูกถ่ายจะได้ประโยชน์สูงสุด โดยผู้บริจาคตับมีความเสี่ยงน้อยที่สุด ดังนั้น ทีมปลูกถ่ายตับจะต้องทำการประเมินและให้ข้อมูลแก่ผู้บริจาคตับและผู้รับตับ^{1, 2} ดังนี้

1. ตรวจสอบข้อบ่งชี้ทางสุขภาพและความเสี่ยงต่าง ๆ ที่เป็นข้อห้ามการบริจาคตับ โดยใช้แนวทางการตรวจประเมินด้านสุขภาพที่เป็นมาตรฐานที่ได้รับการยอมรับ (evidence-based protocol)

2. ทำการประเมินเป็นไปตามลำดับอย่างเหมาะสม โดยคำนึงถึงความจำเป็น ความปลอดภัยของผู้บริจาคตับ เลือกใช้วิธีการสืบค้นที่มีความเสี่ยงต่ำ และมีกำหนดเวลาที่ใช้ประเมินทั้งหมดไม่เนิ่นนานเกินไป

3. การประเมินผู้บริจาคตับที่มีชีวิตเป็นกระบวนการที่ใช้ทรัพยากรและค่าใช้จ่ายสูง ควรมีขั้นตอนคัดกรองเบื้องต้นที่ให้ประโยชน์สูงสุดโดยมีความเสี่ยงต่ำสุด เพื่อหาผู้ที่เหมาะสมและมีโอกาสสูงที่จะได้รับการผ่าตัดบริจาคตับ และควรลงทะเบียนเพื่อรอรับบริจาคตับจากผู้บริจาคตับสมองตายพร้อมกันไปด้วย

4. ต้องคุ้มครองข้อมูลส่วนบุคคลของผู้บริจาคตับ โดยที่ยังสามารถใช้ข้อมูลเพื่อประโยชน์สูงสุดต่อทั้งผู้บริจาคตับและผู้รับตับ หากเป็นไปได้คณะแพทย์ผู้ประเมินผู้บริจาคตับและผู้รับตับควรเป็นคนละกลุ่ม

5. การประเมินผู้บริจาคตับสำหรับกรณีจำเป็นต้องปลูกถ่ายตับเร่งด่วน

ควรวางแผนหาผู้บริจาคสำรองลำดับที่ 2 เพื่อกรณีที่ผู้บริจาครายแรกไม่สามารถเป็นผู้บริจาคได้ด้วยสาเหตุต่าง ๆ

6. เพื่อให้เกิดความปลอดภัยกับผู้บริจาคและผู้รับตับ การปลูกถ่ายตับโดยใช้ตับจากผู้บริจาคที่มีชีวิต จำเป็นต้องมีการประชุมร่วมกันระหว่างศัลยแพทย์ กุมารแพทย์/อายุรแพทย์โรคตับ รังสีแพทย์ พยาบาลประสานงานปลูกถ่ายตับ นักสังคมสงเคราะห์ และผู้ที่เกี่ยวข้อง

7. สำหรับผู้บริจาคตับที่มีชีวิตที่พบความผิดปกติในขั้นตอนการประเมินสุขภาพ ให้ส่งปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเพื่อทำการตรวจรักษาผู้ป่วยต่อไป

ข้อกำหนดด้านกฎหมายและจริยธรรมที่เกี่ยวข้องกับการประเมินผู้ที่จะบริจาคตับขณะมีชีวิต

ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม พ.ศ. 2560 การประกอบวิชาชีพเวชกรรมเกี่ยวกับการปลูกถ่ายอวัยวะ³ การปลูกถ่ายอวัยวะที่ผู้บริจาคประสงค์จะบริจาคอวัยวะขณะที่ยังมีชีวิต ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมผู้ทำการปลูกถ่ายอวัยวะต้องดำเนินการตามเกณฑ์ต่อไปนี้

1. ผู้บริจาคต้องมีความสัมพันธ์ทางสายโลหิต หรือมีความสัมพันธ์ทางพันธุกรรมที่สามารถพิสูจน์ได้ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ เช่น HLA และ/หรือ DNA หรือ

2. ผู้บริจาคต้องเป็นสามีภรรยาโดยชอบด้วยกฎหมายมาแล้วอย่างน้อยสามปี หรืออยู่กินฉันสามีภรรยาโดยเปิดเผยกับผู้รับอวัยวะมาแล้วอย่างน้อยสามปี กรณีที่มีบุตรร่วมกันโดยสายโลหิตไม่ต้องใช้ระยะเวลาสามปี หากมีปัญหากในการพิสูจน์บุตรร่วมกันให้ใช้ HLA และ/หรือ DNA เป็นเครื่องพิสูจน์ หรือ

3. ผู้บริจาคต้องเป็นผู้ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะทดแทนแล้ว โดยให้บริจาคอวัยวะของตนที่ตัดออกนั้นให้กับสมาชิกาชาดไทยเพื่อจัดสรรให้แก่ผู้อื่น (ในกรณี domino transplantation) เช่น กรณีผู้รับบริจาคมาทั้งหัวใจและปอดพร้อมกัน โดยให้บริจาคหัวใจเดิมของตนให้สมาชิกาชาดไทยเพื่อจัดสรรให้แก่ผู้อื่น เป็นต้น

4. กรณีนอกเหนือจาก (1) (2) และ (3) ให้ศูนย์รับบริจาคอวัยวะ สภากาชาดไทย เป็นผู้พิจารณา และออกระเบียบเพื่อปฏิบัติโดยความเห็นชอบ ของคณะกรรมการแพทยสภา

5. ผู้บริจาคต้องมีสุขภาพสมบูรณ์ เหมาะสมที่จะบริจาคอวัยวะได้

6. ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม ผู้ทำการปลูกถ่ายอวัยวะต้องอธิบายให้ ผู้บริจาคเข้าใจถึงความเสี่ยงที่จะเกิดอันตรายต่าง ๆ แก่ผู้บริจาค ทั้งจากการผ่าตัด หรือหลังการผ่าตัดอวัยวะที่บริจาคออกแล้ว เมื่อผู้บริจาคเข้าใจและเต็มใจที่จะ บริจาคแล้วจึงลงนามแสดงความยินยอมบริจาคอวัยวะไว้เป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent form) ให้แก่ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม

7. ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมผู้ทำการปลูกถ่ายอวัยวะต้องทำหลักฐาน เป็นหนังสือเพื่อแสดงว่า ไม่มีการจ่ายค่าตอบแทนแก่ผู้บริจาคเป็นค่าอวัยวะ

8. ให้ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมผู้ทำการปลูกถ่ายอวัยวะทำรายงาน ตามแบบที่สภากาชาดไทยกำหนด ส่งที่ศูนย์รับบริจาคอวัยวะ สภากาชาดไทย ทั้งนี้ ให้ศูนย์รับบริจาคอวัยวะ สภากาชาดไทย ดำเนินการสรุปรายงานเสนอต่อ แพทยสภาเป็นประจำทุกปี

มาตรฐานจริยธรรมของการปลูกถ่ายอวัยวะของระเบียบสภากาชาดไทยว่า ด้วยศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทยโดยอ้างอิงจากหมวดที่ 6⁴ ดังนี้

เกณฑ์ทั่วไปของการปลูกถ่ายอวัยวะจากผู้บริจาคที่มีชีวิต

1. ผู้บริจาคต้องได้รับคำอธิบายโดยละเอียดถึงขั้นตอนการบริจาคอวัยวะ การทำผ่าตัด และโอกาสเสี่ยงของการผ่าตัดและหลังผ่าตัด ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ ทั้งในปัจจุบันและอนาคต

2. การบริจาคต้องไม่ถูกบังคับหรือได้รับอามิสสินจ้างทั้งทางตรงและ ทางอ้อมไม่ว่าจะเป็นทรัพย์สินหรือผลประโยชน์อื่น ยกเว้น ค่าใช้จ่ายในการ ถนอมรักษาอวัยวะโดยลงนามเป็นลายลักษณ์อักษร

3. ผู้รับบริจาคต้องลงนามเป็นลายลักษณ์อักษรว่าไม่ได้จ่ายเงินหรือให้ผล ประโยชน์ตอบแทนแก่ผู้บริจาคเป็นค่าอวัยวะ

4. การปลูกถ่ายอวัยวะจากผู้บริจาคที่มีชีวิต ผู้รับบริจาคหรือญาติสามารถจ่ายเงินค่าผ่าตัดนำอวัยวะออกหรือค่าใช้จ่ายในการถนอมรักษาอวัยวะ
5. ผู้บริจาคต้องได้รับการตรวจสุขภาพอย่างละเอียดรอบคอบได้มาตรฐาน
6. ผู้บริจาคต้องไม่มีข้อห้ามการบริจาคอวัยวะตามประกาศศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทย
7. ผู้บริจาคมีสิทธิถอดถอนคำยินยอมได้ทุกเมื่อก่อนการผ่าตัดนำอวัยวะออก

กฎหมายและจริยธรรมสำหรับผู้บริจาคตับที่มีชีวิตในกรณีที่ผู้บริจาคหรือผู้รับทั้งสองฝ่ายเป็นชาวต่างชาติ

การปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคตับที่มีชีวิต ในกรณีชาวต่างชาติติดต่อไม่ขัดต่อข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม พ.ศ. 2560 การประกอบวิชาชีพเวชกรรมเกี่ยวกับการปลูกถ่ายอวัยวะ³ รวมทั้งระเบียบของศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภากาชาดไทยที่ประกาศใช้ในช่วงเวลาที่มีการดำเนินการเตรียมผู้บริจาค การผ่าตัดนำตับออกจากผู้บริจาค และการดูแลผู้บริจาคหลังการผ่าตัด

กรณีชาวต่างประเทศต้องดำเนินการเพิ่มเติมดังต่อไปนี้³

1. มีเอกสารการยืนยันความสัมพันธ์ทางสายโลหิต หรือความเป็นสามีภรรยาโดยชอบด้วยกฎหมายมาแล้วอย่างน้อยสามปี หรืออยู่กินฉันสามีภรรยาโดยเปิดเผยกับผู้รับอวัยวะมาแล้วอย่างน้อยสามปี
2. ได้รับการรับรองจากสถานทูตหรือหน่วยงานที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการดำเนินการของบุคคลในสัญชาติของผู้ร้องขอรับการปลูกถ่ายอวัยวะ และได้รับการรับรองด้านความถูกต้องของผู้ออกเอกสารจากกรมการกงสุล กระทรวงการต่างประเทศของประเทศไทย
3. ต้องมีการพิสูจน์ความสัมพันธ์ทางพันธุกรรมโดยวิธีทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ด้วยวิธี HLA และ/หรือ DNA หรือวิธีอื่น ๆ ที่สามารถพิสูจน์ได้ ที่มีความน่าเชื่อถือใกล้เคียงกัน จากสถาบันทางการแพทย์ของรัฐในประเทศไทย

ข้อห้ามโดยทั่วไปของการบริจาคตับจากผู้บริจาคตับที่มีชีวิต¹

1. อายุน้อยกว่า 18 ปี หรืออายุมากกว่า 65 ปี
2. เป็นโรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease) เช่น ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือซี เป็นต้น
3. มีไขมันในตับ (hepatic steatosis) เกินกว่าร้อยละ 20
4. เป็นโรคที่สามารถแพร่ให้กับผู้รับตับได้และยังรักษาไม่หายขาด เช่น โรคติดเชื้อ โรคมะเร็ง เป็นต้น
5. ภาวะวิกลจริตทางเดินน้ำดี หรือหลอดเลือดที่เลี้ยงตับผิดปกติที่มีผลต่อการผ่าตัดบริจาคตับ
6. มีความเสี่ยงสูงต่อการผ่าตัด ได้แก่ morbid obesity (ดัชนีมวลกายมากกว่า 35 กก./ม.²) ภาวะเลือดออกผิดปกติ (bleeding disorders) โรคปอดเรื้อรัง โรคหัวใจ เป็นต้น
7. ติดเชื้อ HIV
8. ติดสุราเรื้อรัง
9. สูบบุหรี่มาก (active smoking)
10. ยังใช้สารเสพติด
11. เป็นโรคจิตเวช
12. ตั้งครรภ์

การประเมินผู้บริจาคตับที่มีชีวิต

การซักประวัติและการตรวจร่างกาย

ผู้บริจาคตับที่มีชีวิตโดยทั่วไปควรมีหมู่เลือดตรงกัน (identical blood group) หรือเข้ากันได้ (compatible blood group) ยกเว้นกรณีที่ไม่สามารถหาผู้บริจาคได้ ผู้บริจาคตับไม่ควรมียาประจำตัวที่อาจส่งผลการบริจาคตับ สำหรับโรคความดันโลหิตสูงที่สามารถควบคุมความดันได้ดีสามารถเป็นผู้บริจาคตับได้ ผู้บริจาคเพศหญิงแนะนำให้คุมกำเนิด ผู้บริจาคตับที่สูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์และ

ใช้สารเสพติด ควรหยุดก่อนผ่าตัดบริจาคตับมาแล้วไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์ในกรณี
ที่ปลูกถ่ายตับแบบไม่เร่งด่วน สำหรับการคัดกรองโรคมะเร็งให้ทำการส่งตรวจ
คัดกรองมะเร็งตามเกณฑ์แต่ละช่วงอายุ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยทั่วไปแบ่งออกเป็นกลุ่ม ดังนี้

1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน ได้แก่ ค่าการทำงานของตับ (liver function test) การแข็งตัวของเลือด (coagulogram) ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood count) ค่าการทำงานของไต (BUN, creatinine) หมู่เลือด (ABO typing) lipid profile, fasting blood glucose หรือ HbA1c การตรวจปัสสาวะ การตรวจอุจจาระรวมทั้ง occult blood การถ่ายภาพรังสีทรวงอก การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram)
2. การตรวจคัดกรองโรคติดเชื้อ ได้แก่ anti-HIV, เชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี (HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs, anti-HCV) CMV IgG, EBV IgG, VDRL, TPHA เป็นต้น
3. ส่งตรวจทางพันธุกรรม ในกรณีผู้บริจาคไม่ใช่ญาติสายตรง เพื่อพิสูจน์ความสัมพันธ์ทางสายโลหิต
4. ส่งตรวจคัดกรองหาสารเสพติด
5. Urine pregnancy test (ในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์) และทำการตรวจซ้ำก่อนวันผ่าตัดบริจาคตับ

ข้อบ่งชี้การเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับในผู้บริจาคที่มีชีวิต

แนวทางพิจารณาเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับในผู้บริจาคตับที่มีชีวิต มีดังต่อไปนี้

1. ดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก./ม.²
2. มีผลตรวจการทำงานของตับผิดปกติ
3. ตรวจพบตับคั่งไขมันจากภาพทางรังสี magnetic resonance imaging

(MRI) มากกว่าร้อยละ 5

4. ผลตรวจ transient elastography with controlled attenuation parameter (CAP) โดยมีค่า CAP score มากกว่า 236 dB/m

5. มีประวัติใช้สารเสพติด

การตรวจทางรังสี

การตรวจทางรังสีเป็นขั้นตอนที่สำคัญมากในการวางแผนการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ การตรวจทางรังสีที่จำเป็นในการประเมินผู้บริจาคตับที่มีชีวิต^{5, 6} มีดังนี้

1. Computed tomography angiography (CTA) upper abdomen with volumetric study เพื่อประเมินรายละเอียดทางกายวิภาคของตับ ลักษณะของตับ กายวิภาคของหลอดเลือดตับ รวมถึงประเมินปริมาตรของตับในด้านต่อไปนี้

1.1 ปริมาตรของตับที่ถูกตัดไปใช้ (liver graft) จะเพียงพอและเหมาะสมกับความต้องการของ recipient หรือไม่ เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ small for size syndrome และ large for size syndrome ในผู้รับตับ โดยใช้สูตรการคำนวณ graft to recipient weight ratio (GRWR)

$$GRWR = \left[\frac{\text{น้ำหนักของ liver graft (หน่วยเป็นกิโลกรัม)}}{\text{น้ำหนักของผู้รับตับ (หน่วยเป็นกิโลกรัม)}} \right] \times 100$$

- ในกรณีผู้รับตับเป็นผู้ใหญ่ : GRWR ควรจะมากกว่าร้อยละ 0.8 หรือมากกว่าร้อยละ 40 ของ standard liver volume ในกรณีที่ GRWR น้อยกว่าร้อยละ 0.8 อาจพิจารณาใช้ตับส่วนดังกล่าวได้ในผู้ป่วยที่ MELD score ต่ำ และอาจต้องทำหัตถการเพื่อลดความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal flow modulation) ร่วมด้วย
- ในกรณีผู้รับตับเป็นเด็ก : GRWR ควรจะอยู่ในช่วงร้อยละ 1-4 โดยทั่วไปมักใช้ค่าร้อยละ 2

1.2 ผู้บริจาค (donor) ต้องเหลือตับในปริมาตรที่เพียงพอ โดยที่ future remnant liver volume ควรมีสัดส่วนเป็นร้อยละ 30 ของปริมาตรตับทั้งหมด

การคำนวณปริมาตรของตับอาจใช้โปรแกรมสำเร็จรูป หรือโปรแกรมที่ใช้การลากเส้นปริมาตรที่สนใจ (region of interest; ROI) โดยที่ศัลยแพทย์ปลูกถ่ายตับควรร่วมวางแผนกับรังสีแพทย์อย่างละเอียด

2. Magnetic resonance imaging (MRI) และ magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) โดยมีวัตถุประสงค์ดังนี้

2.1 เพื่อประเมินกายวิภาคท่อน้ำดีของผู้บริจาค โดยทั่วไปแล้วกายวิภาคของท่อน้ำดีในตับ มีความแปรปรวนได้ถึงร้อยละ 38 ซึ่งจะมีผลกับการตัดสินใจเลือกใช้ตับ เนื่องจากความแปรปรวนทางกายวิภาคบางชนิดอาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของทางเดินน้ำดีหลังผ่าตัดทั้งในผู้บริจาคและผู้รับได้

2.2 เพื่อประเมินลักษณะของเนื้อตับรวมถึงภาวะตับคั่งไขมันหรือเนื้องอกในตับ

การเลือกใช้ lobe หรือ segment ของตับในการปลูกถ่ายตับ

การเลือกใช้ตับกลีบขวา ซ้าย หรือ left lateral segment นั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ น้ำหนักตัวและขนาดช่องท้องของผู้รับ MELD/PELD score และ ความรุนแรงของโรคตับแข็ง และความดันพอร์ทัลสูงของผู้ป่วย โดยใช้ GRWR และ ลักษณะทางกายวิภาคของหลอดเลือดรวมถึงท่อน้ำดีที่ได้ข้อมูลจาก CTA และ MRCP เป็นเกณฑ์พิจารณาสำคัญ โดยทั่วไป การเลือกใช้ lobe หรือ segment ของตับในการปลูกถ่ายตับอาจแบ่งเป็นประเภทต่าง ๆ ดังนี้⁷⁻⁹

1. Monosegment graft คือ การใช้ตับเพียง 1 segment ซึ่งมักจะเป็น segment 2 หรือ 3 สำหรับการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยเด็กที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 5 กิโลกรัม

2. Left lateral segment graft คือ การใช้ตับ left lateral segment (segment 2 และ 3) มักใช้สำหรับการปลูกถ่ายตับให้ผู้ป่วยเด็กเล็ก

3. Left lobe graft คือ การใช้ตับกลีบซ้าย (segment 2, 3 และ 4) ที่มีทั้ง middle hepatic vein และ left hepatic vein ซึ่งในคนเอเชียมักมีน้ำหนักเฉลี่ยประมาณ 395 มล. อาจใช้สำหรับการปลูกถ่ายตับให้ผู้ป่วยเด็กโต หรือผู้ใหญ่ที่น้ำหนักตัวไม่มาก

4. Right lobe without middle hepatic vein (modified right lobe graft) คือการใช้ตับกลีบขวา ที่มีทั้ง right hepatic vein และ branch ของ middle hepatic vein (หลอดเลือด V5 และ V8) ซึ่งในคนเอเชียมักมีน้ำหนักเฉลี่ยประมาณ 854 มล. เหมาะสำหรับการปลูกถ่ายตับให้ผู้ป่วยผู้ใหญ่

5. Right lobe with middle hepatic vein (extended right lobe graft) คือการใช้ตับกลีบขวาที่มีทั้ง right hepatic vein และ middle hepatic vein เหมาะสำหรับการปลูกถ่ายตับให้ผู้ป่วยผู้ใหญ่ ในกรณีที่ผู้บริจาคมีปริมาณตับกลีบซ้ายเหลืออยู่มาก และมีหลอดเลือด hepatic vein ของ segment 4 (V4) เปิดออกสู่ inferior vena cava โดยตรง โดยไม่รวมกับ middle hepatic vein

6. Right posterior section graft คือ การใช้ตับในส่วน posterior section ของตับกลีบขวา เหมาะสำหรับการปลูกถ่ายตับให้ผู้ป่วยผู้ใหญ่ในกรณีที่ผู้บริจาคมีตับกลีบซ้ายขนาดเล็ก และการใช้ posterior section สามารถทำให้ผู้รับตับมี GRWR ที่มากกว่า 0.8

ทั้งนี้ การเลือกใช้ lobe หรือ segment ของตับในการปลูกถ่ายตับ ขึ้นกับดุลยพินิจของทีมนศัลยแพทย์ปลูกถ่ายตับ

แนวทางการตรวจติดตามผู้บริจาคตับที่มีชีวิตหลังผ่าตัดตับ

ในปัจจุบันแนวทางการตรวจติดตามผู้บริจาคตับที่มีชีวิตนั้นยังไม่มีข้อตกลงที่ได้รับการยอมรับและใช้กันเป็นอย่างสากลทั่วโลก ดังนั้นคำแนะนำในการติดตามหลังผ่าตัดในผู้บริจาคตับที่มีชีวิตนั้น จึงมีความแตกต่างกันไปในแต่ละสถาบัน โดยทั่วไป หลักการตรวจติดตามผู้บริจาคที่มีชีวิต มีดังนี้

1. มีการติดตามผู้บริจาคตับที่มีชีวิตอย่างต่อเนื่อง เนื่องจากการตรวจติดตามผู้บริจาคหลังผ่าตัดนั้นมีความสำคัญมากต่อความปลอดภัยของผู้บริจาค

2. ให้ความสำคัญต่อการสร้างความสัมพันธ์ที่ดีระหว่างสถาบันและผู้ป่วยโรคที่มีชีวิต

3. ใช้หลักการตรวจติดตามผู้ป่วยโรคอย่างมีระบบ รวมไปถึงการตรวจติดตามคุณภาพชีวิตด้วย

4. มีแผนการที่พร้อมช่วยเหลือผู้ป่วยโรค โดยเฉพาะในกรณีที่มีภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด หรือภาวะทางจิตใจผิดปกติ (psychological disorder) ที่เกิดขึ้นหลังจากการผ่าตัด

การตรวจติดตามผู้ป่วยโรคตับที่มีชีวิต แบ่งออกเป็น 2 ช่วง ได้แก่

1. การตรวจในช่วงหลังการผ่าตัดก่อนที่จะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (peri-operative monitoring)

2. การตรวจติดตามในระยะยาว หลังจากที่ย้ายออกจากโรงพยาบาล (long-term follow-up)

การตรวจในช่วงหลังการผ่าตัดก่อนที่จะจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล¹⁰⁻¹²

1. การตรวจเลือดในช่วงหลังจากการผ่าตัด เพื่อติดตามการทำงานของตับ และภาวะแทรกซ้อนหลังจากการผ่าตัด เช่น ภาวะตับวายหลังจากผ่าตัด (post-hepatectomy liver failure) เป็นต้น โดยแนะนำให้ตรวจหลังจากการผ่าตัด วันที่ 1, 3 และ 5 ได้แก่ ค่าการทำงานของตับ การแข็งตัวของเลือด และความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด

2. การตรวจหาภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดและทางเดินน้ำดี โดยการตรวจคลื่นความถี่สูงผ่านทางหน้าท้อง (transabdominal ultrasound) หลังผ่าตัด วันที่ 1 และก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล บางสถาบันแนะนำให้ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (CT abdomen multiphase) ก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลเพื่อตรวจหาภาวะแทรกซ้อนที่ไม่มีอาการในระยะแรก เช่น หลอดเลือดดำพอร์ทัลตีบ intra-abdominal collection เป็นต้น โดยแนะนำให้ตรวจในกรณีผู้ป่วยโรคตับกลีบขวา ผู้ป่วยโรคที่มีความแปรปรวนของกายวิภาคหลอดเลือดตับและ

ทางเดินน้ำดี

3. การตรวจติดตามและบันทึกภาวะแทรกซ้อนรวมถึงอัตราการเสียชีวิต

การตรวจติดตามระยะยาวในช่วงหลังจากจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล¹⁰⁻¹²

1. ซักประวัติ ตรวจร่างกาย และควรตรวจติดตามผลเลือดในช่วงหลังจากการผ่าตัด ได้แก่ ค่าการทำงานของตับ การแข็งตัวของเลือด และ ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด รวมถึงตรวจด้วยคลื่นความถี่สูงผ่านทางหน้าท้องที่ 2-4 สัปดาห์, 6 เดือน, 12 เดือนหลังผ่าตัด เพื่อติดตามการทำงานของตับ และภาวะแทรกซ้อนระยะยาวหลังจากการผ่าตัด เช่น ท่อน้ำดีตีบ เป็นต้น หลังจากนั้นพิจารณาตรวจติดตามผู้บริจาคตับอย่างน้อยปีละครั้ง ในกรณีที่ตรวจพบความผิดปกติควรส่งตรวจเพิ่มเติม ได้แก่ CT upper abdomen หรือ MRI & MRCP

2. นอกจากการตรวจติดตามผู้บริจาคตับที่มีชีวิตในทางร่างกาย (physical health) แล้ว จากข้อมูลการตรวจติดตามในระยะยาวหลังผ่าตัด พบว่าผู้บริจาคตับบางคนมีปัญหาทางด้านสภาพจิตใจ (mental health) ด้วย ดังนั้น ในระยะยาวสถาบันที่ทำการปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคมีชีวิต ควรมีการตรวจผู้บริจาคตับในด้านอื่นด้วย ได้แก่ คุณภาพชีวิต (quality of life) และสุขภาวะทางจิต (psycho-social well being)

3. พิจารณาตรวจหาภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดและท่อน้ำดีด้วย CT upper abdomen หรือ MRI & MRCP ที่ 6-12 เดือน เพื่อตรวจหาภาวะแทรกซ้อนระยะยาวที่ไม่มีอาการ เช่น หลอดเลือดดำพอร์ทัลตีบ ท่อน้ำดีตีบ เป็นต้น รวมถึงวัดปริมาตรของตับส่วนที่เหลือหลังจากการผ่าตัดและการโตขึ้น

4. พิจารณาตรวจติดตามการทำงานของตับด้วย indocyanine green retention-15 (ICG R-15) ที่ 12 เดือนหลังผ่าตัดตามความเหมาะสม

5. ตรวจติดตามและบันทึกภาวะแทรกซ้อนรวมถึงอัตราการเสียชีวิต หลังจากการผ่าตัดบริจาคตับทุกปี



เอกสารอ้างอิง

1. Miller CM, Durand F, Heimbach JK, et al. The International Liver Transplant Society guideline on living liver donation. *Transplantation* 2016;100:1238-43.
2. Miller CM, Quintini C, Dhawan A, et al. The International Liver Transplantation Society living donor liver transplant recipient guideline. *Transplantation*. 2017;101:938-44.
3. ราชกิจจานุเบกษา. ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม (ฉบับที่ ๕) พ.ศ. 2560. เล่ม ๑๓๔ ตอนพิเศษ ๗๐ ง. หน้า 26-8.
4. สภาภษาคัดไทย. ระเบียบสภาภษาคัดไทยว่าด้วยศูนย์รับบริจาคอวัยวะสภษาคัดไทย. พ.ศ.2545. [เข้าถึงเมื่อ 1 เมษายน 2565] เข้าถึงได้จาก: https://www.organdonate.in.th/assets/files/method_2545.pdf.
5. Nayman A, Özbek O, Erol S, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography evaluation of intrahepatic bile duct variations with updated classification. *Diagn Interv Radiol* 2016;22:489-494.
6. Leelaudomlapi S, Sugawara Y, Kaneko J, et al. Volumetric analysis of liver segments in 155 living donors. *Liver Transpl* 2002;8:612-4.
7. Lo CM, Fan ST, Liu CL, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using extended right lobe grafts. *Ann Surg* 1997;226:261-9.
8. Lee SG, Park KM, Hwang S, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation at the Asan Medical Center, Korea. *Asian J Surg* 2002;25:277-84.
9. Azouz SM, Diamond IR, Fecteau A. Graft type in pediatric liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:494-8.
10. Udomsin K, Lapisatepun W, Chotirosniramit A, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation: postoperative outcomes and quality of life in liver donors: first report in Thailand. *Transplant Proc* 2019;51:2761-5.
11. Lapisatepun W, Chotirosniramit A, Udomsin K, et al. Around the World: Adult living donor liver transplantation in Thailand. *Transplantation* 2022;106:421-4.
12. Lapisatepun W, Junrungsee S, Chotirosniramit A, et al. Comparative outcomes of pure laparoscopic and open donor right hepatectomy: the first report from a Southeast Asian transplant center. *BMC Surg* 2022;11:22:48.

ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายตับ

หลักการให้ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายตับ

หลักการให้ยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) ในการปลูกถ่ายตับ คือ การปรับสมดุลการกดภูมิคุ้มกันให้เพียงพอเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ rejection แต่ไม่มากเกินไปจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยากดภูมิคุ้มกันหรือเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อ เป็นต้น การเกิดภาวะ rejection จะเกิดได้บ่อยที่สุดในช่วงแรกหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ ในทางตรงข้าม การเกิดภาวะแทรกซ้อนจากยากดภูมิคุ้มกัน มักเกิดในช่วงหลัง ดังนั้น หลักการทั่วไปในการให้ยากดภูมิคุ้มกัน คือ การให้ยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูงในช่วงแรกหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ และค่อย ๆ ลดยาลงจนเหลือยาในระดับที่ต่ำสุดที่เพียงพอไม่ให้เกิดภาวะ rejection¹ โดยการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายตับ สามารถแบ่งระยะของการใช้ยากดภูมิคุ้มกันได้เป็น 2 ระยะ ได้แก่ ระยะ induction และระยะ maintenance

Induction immunosuppression

Induction immunosuppression คือ การให้ยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูงในระหว่างที่ทำการผ่าตัดปลูกถ่ายตับและสัปดาห์แรกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ เพื่อป้องกันการเกิด rejection ในช่วงแรกซึ่งมีโอกาสเกิดได้สูงที่สุด ในปัจจุบัน induction immunosuppression จะรวมถึง antibody induction ได้แก่ lymphocyte nondepleting antibody (IL-2 receptor antibody) หรือ lymphocyte depleting antibody เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่ค่อนข้างทนต่อการเกิด rejection และการเกิด acute cellular rejection อาจไม่มีผลเสียในระยะยาวทั้งต่อตัวผู้ป่วยและต่ออวัยวะ จึงมีการใช้ antibody induction ไม่มากนัก² ข้อมูลจากฐานข้อมูลการปลูกถ่ายตับ

ระดับประเทศของประเทศสหรัฐอเมริกา [United Network for Organ Sharing (UNOS)/Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)] พบว่า ในปี ค.ศ. 2019 มีการใช้ antibody induction เพียงร้อยละ 28 เท่านั้น³ ส่วนข้อมูลในประเทศไทย จากฐานข้อมูลการลงทะเบียนปลูกถ่ายตับของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย ในระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 มีการใช้ antibody induction ในผู้ใหญ่ร้อยละ 32.5⁴ ส่วนในเด็กมีการใช้เพียงร้อยละ 3.6

สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ใน induction ได้แก่

1. Calcineurin inhibitors (CNIs) + antimetabolites + steroids

ในปัจจุบันส่วนใหญ่ใช้ยา 3 ประเภทร่วมกัน ได้แก่ CNIs (นิยมใช้ tacrolimus) และ antimetabolite (เช่น mycophenolate) ร่วมกับ steroids โดยใช้ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำในขนาด 500 ถึง 1,000 มก. ในระหว่างทำผ่าตัดโดยให้หลังจากที่ผ่าตัดตับเก่าออกแล้ว (anhepatic phase) เพราะในระหว่างเลาะตับออกอาจมีการเสียเลือดมาก จึงแนะนำให้ให้ยาเมื่อหยุดเลือดได้แล้ว และค่อย ๆ ลดขนาดยา methylprednisolone ที่ให้ต่อวันลง (taper dose) เช่น 200, 160, 120, 80, 40 มก.ต่อวัน จนปรับเป็น prednisolone ในช่วง maintenance phase ต่อไป

การให้ยา CNIs จะปรับขนาดยาตามระดับยาก่อนกินยา (trough level) (รายละเอียดหน้า 48 และตารางที่ 5) ส่วน antimetabolite ได้แก่ mycophenolate mofetil (MMF) หรือ mycophenolate sodium ในปัจจุบันการตรวจวัดระดับยา mycophenolate ยังทำได้ยาก จึงมักไม่มีการตรวจวัดระดับยา⁶

2. Antibody induction (with delayed CNIs introduction)

การใช้ antibody induction มีข้อบ่งชี้ในบางกรณี ได้แก่⁷

1. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะ hepatorenal syndrome, ภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) ระยะที่ 3 ขึ้นไป หรือผู้ป่วย CKD stage 2 ร่วมกับ

acute kidney injury โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure) หรือกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า model for end-stage liver disease (MELD) score สูง^{8, 9}

2. ผู้ที่ได้รับบริจาคจาก extended criteria donor

นอกจากนี้ ยังอาจพิจารณาใช้ในกรณีต่อไปนี้

1. ป้องกันการเกิดผลข้างเคียงทางระบบประสาทของ CNIs เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะ coma จาก hepatic encephalopathy ที่รุนแรง

2. มีภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิด rejection เช่น ผล crossmatch เป็นบวก หรือ ตรวจพบ donor-specific antibody เป็นต้น

Antibody ที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ IL-2 receptor antibody (ปัจจุบันมีเพียงชนิดเดียวคือ basiliximab) และ lymphocyte depleting antibody ได้แก่ thymoglobulin และ anti-thymocyte globulin (**ตารางที่ 5**)

ในกรณีที่ใช้ antibody induction เพื่อลดผลข้างเคียงทางไต แนะนำให้ใช้ CNIs ขนาดต่ำกว่าปกติ และ/หรือ เริ่มใช้ CNIs หลังผ่าตัดระยะหนึ่ง (delayed introduction of CNIs) ซึ่งสามารถเริ่ม CNIs หลังผ่าตัดได้นานถึง 5-7 วัน

3. Delayed CNIs introduction without antibody induction

มีการศึกษาที่ใช้สูตรที่เริ่ม CNIs ช้า โดยที่ไม่ต้องใช้ antibody induction ร่วมด้วย โดยให้ antimetabolites ร่วมกับ methylprednisolone ตั้งแต่ผ่าตัด และเริ่ม CNIs ที่ 48-72 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ซึ่งพบว่าอัตราการเกิด rejection ไม่เพิ่มขึ้น และสามารถลดภาวะแทรกซ้อนทางไตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁰

4. CNIs + steroids

ในบางกรณี อาจเลือกให้ยากดภูมิคุ้มกันเพียงสองชนิด คือ CNIs และ steroids ในช่วง induction อย่างไรก็ตาม การใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพียงสองชนิด อาจต้องใช้ CNIs ในขนาดที่สูงขึ้นและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก CNIs ได้มากขึ้น

Maintenance immunosuppression

หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับส่วนใหญ่มีการใช้ steroids ขนาดสูงในช่วงแรก ต่อมาจึงค่อย ๆ ลดขนาดยาและชนิดยาลงตามลำดับ จนหยุดยา steroids ภายใน 3-6 เดือน¹¹ หลังจากนั้นอาจใช้ยาเพียงชนิดเดียว (monotherapy) โดยใช้ CNIs เป็นยาหลัก ซึ่งพบว่ามากกว่าร้อยละ 35 สามารถใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพียงชนิดเดียวก็เพียงพอ¹² ส่วนที่เหลือมักใช้ยา 2 ชนิด (double therapy) คือ CNIs ร่วมกับยากลุ่ม antimetabolite หรือยากลุ่ม mammalian target of rapamycin inhibitor (mTOR inhibitor)

CNIs เป็นยาหลักที่ใช้ในช่วง maintenance และ CNIs ที่ใช้มากที่สุด คือ tacrolimus จากฐานข้อมูลการลงทะเบียนปลูกถ่ายตับของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย ในระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563⁴ พบการใช้ยากลุ่ม CNIs ถึงร้อยละ 80 ส่วนยากลุ่ม antimetabolites ทั้ง MMF และ enteric-coated mycophenolate sodium ก็เป็นยาที่ใช้บ่อยในช่วง maintenance เช่นกัน โดยใช้ร้อยละ 55⁴ ส่วนยากลุ่ม mTOR inhibitors เช่น sirolimus และ everolimus ยังมีการใช้ไม่มากนัก ส่วนใหญ่ไม่นิยมใช้ตั้งแต่ระยะแรกหลังผ่าตัด เนื่องจากมีค่าเตือนเรื่องอัตราการเกิด hepatic artery thrombosis ที่สูงกว่าปกติ ถ้ามีการใช้ตั้งแต่ระยะแรกหลังผ่าตัด¹³ และมักปรับมาใช้ในกรณีที่มีผลข้างเคียงทางไตจาก CNIs จากฐานข้อมูลการลงทะเบียนปลูกถ่ายตับของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย ในระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563 พบว่า มีการใช้ยากลุ่ม mTOR inhibitor เพียงร้อยละ 17.8 เท่านั้น⁴ ส่วนในเด็กมีการใช้ยานี้เพียงร้อยละ 1.4

การเลือกชนิดของ CNIs มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง tacrolimus กับ cyclosporine จากการศึกษา meta-analysis ในผู้ใหญ่พบว่า tacrolimus ช่วยลดอัตราการตาย การสูญเสียตับ และ acute rejection ได้มากกว่า cyclosporine¹⁴ ทำให้ tacrolimus เป็นที่นิยมใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันภายหลังปลูกถ่ายตับ โดยสามารถใช้เพียงชนิดเดียว (monotherapy) หรือใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น เช่น antimetabolite หรือ mTOR inhibitors เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากยา CNIs ในขนาดสูง ส่วน

cyclosporine พิจารณาใช้ในกรณีที่มีผลข้างเคียงหรือปัญหาจากการใช้ยา tacrolimus เช่น neurotoxicity, severe alopecia เป็นต้น⁷

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับการปลูกถ่ายตับโดยทั่วไป

สูตรยากดภูมิคุ้มกันในการผ่าตัดปลูกถ่ายตับโดยทั่วไป⁷ ได้แก่

1. Tacrolimus ขนาด 0.02-0.03 มก./กก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง โดยรักษาระดับยา trough level ที่ 8-12 ng/mL ในช่วง 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายตับ ส่วนในกรณีที่ใช้ยากดภูมิ 3 ชนิด แนะนำรักษาระดับยาที่ 5-8 ng/mL หลังจากนั้นลดระดับยาลงอย่างช้า ๆ ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยโดยให้ระดับยาต่ำสุดโดยไม่มีภาวะ rejection โดยทั่วไปมักรักษาระดับยาที่ 3-5 ng/mL ทั้งนี้ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ผู้ดูแล

2. MMF ขนาด 750-1,000 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ mycophenolate sodium 540-720 มก. วันละ 2 ครั้ง ในระยะยาวแนะนำให้ลดขนาดยาลงอย่างช้า ๆ จนเหลือ MMF 500 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ mycophenolate sodium 360 มก. วันละ 2 ครั้ง

3. Prednisolone ลดขนาดยาลงอย่างช้า ๆ จาก 20 มก. ต่อวัน จนหยุดได้ใน 3-6 เดือน

ในระยะยาว ควรลดขนาดยาและชนิดของยาอย่างช้า ๆ โดยหยุดยา antimetabolite เหลือเพียง CNIs ชนิดเดียว หรืออาจใช้ prolonged-released tacrolimus เพื่อเพิ่ม compliance ในการกินยาของผู้ป่วย

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับการปลูกถ่ายตับในกรณีเฉพาะ

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายหรือการทำงานของไตลดลง

แนวทางปฏิบัติเมื่อการทำงานของไตลดลง หรือมีความเสี่ยงต่อการทำงานของไตลดลง

1. เริ่ม CNIs ซ้ำหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับช่วงแรก (delayed CNIs regimen)

โดยเลือกใช้ antibody induction ด้วย basiliximab หรือ thymoglobulin และเริ่ม CNIs ซ้ำลง คือที่ประมาณ 4-7 วันหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ เมื่อการทำงานของไตดีขึ้นแล้ว^{8, 9, 15} หรือเริ่ม CNIs ที่ 72 ชั่วโมงหลังผ่าตัด โดยไม่ต้องให้ antibody induction¹⁰ อย่างไรก็ตาม การใช้สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ไม่มี CNIs เป็นระยะเวลานาน อาจมีความเสี่ยงของการเกิด rejection ได้

2. ใช้ยา CNIs ขนาดน้อยตั้งแต่แรก (early minimization) หรือหยุดใช้ยา CNIs ตั้งแต่ระยะแรก (early withdrawal CNIs)

2.1 ใช้ยา CNIs ขนาดต่ำ ๆ โดยตั้งเป้าระดับยา trough level ของ tacrolimus ที่ 3-4 ng/mL ร่วมกับการใช้ MMF ในขนาดสูง 1,000-1,500 มก. หรือ mycophenolate sodium ในขนาด 720-1,080 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือยากลุ่ม mTOR inhibitors อาจช่วยให้การทำงานของไตดีขึ้น¹⁶

2.2 ในกรณีลดยา CNIs แล้วการทำงานของไตยังไม่ดีขึ้น หรือการทำงานของไตลดลงอย่างรุนแรงอาจพิจารณาเปลี่ยนจาก CNIs ไปเป็นยากลุ่ม mTOR inhibitors มีรายงานการศึกษาพบว่า การเปลี่ยนจาก CNIs เป็น everolimus ตั้งแต่ 1 เดือนหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ มีผลช่วยเพิ่ม glomerular filtration rate (GFR) เมื่อเทียบกับการใช้ยา CNIs ในขนาดปกติ¹⁸

3. เปลี่ยน CNIs เป็นยากลุ่มอื่น (CNIs switching) เช่น

3.1 เปลี่ยน CNIs ไปเป็น mTOR inhibitors และให้ร่วมกับยากลุ่ม antimetabolites¹⁹ หรือในกรณีที่ปลูกถ่ายตับผ่านไปมากกว่า 5 ปีแล้ว อาจพิจารณาให้ยากลุ่ม mTOR inhibitors เป็น monotherapy ได้

3.2 ในระยะยาว กรณีที่มีการทำงานของไตลดลงมาก และไม่สามารถให้ยากลุ่ม mTOR inhibitors ได้ อาจพิจารณาใช้ยากลุ่ม antimetabolites เพียงชนิดเดียวในการกดภูมิคุ้มกัน แต่จำเป็นต้องเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดเพราะมีความเสี่ยงของการเกิด rejection ค่อนข้างสูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งใน 5 ปีแรก

ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท (neurotoxicity) พบได้ประมาณร้อยละ 10-15 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ และมักเกิดจากยาในกลุ่ม CNIs²⁰ ผู้ป่วยจะมีอาการปวดหัว มือสั่น สับสน พูดไม่ชัด ชัก มองไม่เห็น โดยอาการทั้งหมดหายได้เมื่อหยุดยา

แนวทางปฏิบัติเมื่อมีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท⁷

1. เปลี่ยนยา CNIs เป็นยาอีกชนิดหนึ่งในกลุ่มเดียวกัน เช่น เปลี่ยนจาก tacrolimus ไปใช้ cyclosporine แทน
2. หากอาการยังไม่ทุเลา ให้หยุด CNIs และให้ยาในกลุ่ม mTOR inhibitors แทน และควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะ rejection โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงแรกหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma)

แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม mTOR inhibitors เช่น sirolimus หรือ everolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันร่วมในการปลูกถ่ายตับจากสาเหตุมะเร็งเซลล์ตับ เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ทำหน้าที่ยับยั้ง mTOR pathway ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเซลล์ตับ²¹ จากการศึกษา meta-analysis 2 รายงาน พบว่า sirolimus ช่วยลดการกลับเป็นใหม่ของมะเร็งเซลล์ตับและช่วยลดอัตราการตาย^{22, 23} อย่างไรก็ตามมีคำเตือนเกี่ยวกับการใช้ sirolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับตั้งแต่วะยะแรก ในเรื่อง การเกิด hepatic artery thrombosis ดังกล่าวข้างต้น¹³

โรคตับอักเสบจากภูมิคุ้มกัน (autoimmune hepatitis, AIH)

การกลับเป็นซ้ำของโรค AIH พบได้บ่อยถึงร้อยละ 36 ที่ 5 ปีหลังปลูกถ่ายตับ นอกจากนั้นยังพบการเกิด rejection ในผู้ป่วย AIH ที่สูงกว่าปกติอีกด้วย²⁴ การกลับเป็นซ้ำของ AIH พบได้บ่อยเมื่อมีการหยุด steroids ดังนั้น steroids จึงเป็นยากดภูมิคุ้มกันสำคัญที่ควรให้ในผู้ป่วย AIH หลังการปลูกถ่ายตับ และเป็นยาหลักที่ใช้รักษา AIH ที่กลับเป็นซ้ำ

ยากกลุ่ม antimetabolites ซึ่งควบคุม cell cycle มีส่วนในการยับยั้ง B-cell proliferation และการสร้าง antibody ซึ่งเป็นกลไกหนึ่งในการเกิด AIH จึงมีส่วนอย่างมากในการควบคุมโรคหลังการปลูกถ่ายตับ ส่วนยากกลุ่ม mTOR inhibitor ก็มีผลในการควบคุมทั้ง T-cell และ B-cell proliferation แต่ไม่นิยมให้ในช่วงแรก และใช้สำหรับในกรณีที่มีปัญหาการรักษาโรคในภายหลัง นอกจากนี้ alemtuzumab ซึ่งเป็น anti-CD54 monoclonal antibody ซึ่งออกฤทธิ์ในการลดทั้ง T-cell และ B-cell เชื่อว่าจะสามารถทำลาย memory B-cells ที่จะเป็นสาเหตุของการกลับเป็นซ้ำของ AIH ได้²⁵ แต่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของยา alemtuzumab

แนวทางการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายตับในผู้ป่วย AIH

1. ให้ tacrolimus โดยมีเป้าหมายของระดับยา trough level ที่สูงกว่าปกติ เนื่องจากพบโอกาสเกิด rejection ได้สูงกว่าการปลูกถ่ายตับทั่วไป
2. ใช้ยากกลุ่ม antimetabolites หรือ azathioprine ในขนาดที่สูงกว่าการปลูกถ่ายตับทั่วไป
3. ยา steroids ควรพิจารณาให้ prednisolone ขนาดต่ำ ๆ เช่น 5 มก. ต่อวันในระยะยาว ในกรณีที่หยุดยา prednisolone ควรติดตามการทำงานของตับและเฝ้าระวังโรค AIH กลับเป็นซ้ำ

การปลูกถ่ายตับและไตร่วมกัน (combined liver kidney transplantation, CLKT)

แนวทางการใช้ยากดภูมิคุ้มกันคล้ายกับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับอย่างเดียว แต่มีข้อพึงระวัง ได้แก่ GFR ภายหลัง CLKT จะต่ำกว่าปกติหรือมีค่าประมาณร้อยละ 50 ของปกติ ควรใช้ยา CNIs ขนาดต่ำ ๆ ร่วมกับยากกลุ่ม antimetabolite เช่นเดียวกับในกรณีที่ภาวะการทำงานของไตลดลง

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในการปลูกถ่ายตับในเด็ก

ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการผ่าตัดปลูกถ่ายตับในเด็กคล้ายคลึงกับในผู้ใหญ่ ดังนี้

Induction immunosuppression

ส่วนใหญ่นิยมใช้ยา steroids ทางหลอดเลือดดำร่วมกับ CNIs เริ่มในวันผ่าตัด²⁷ จากฐานข้อมูลการลงทะเบียนปลูกถ่ายตับของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย ในระหว่างปี พ.ศ. 2559-2563⁴ มีการใช้ยาสูตรนี้ถึงร้อยละ 85 โดยนิยมใช้ tacrolimus มากกว่า cyclosporine เนื่องจาก cyclosporine มี nephrotoxicity มากกว่า รวมทั้งทำให้เกิด hirsutism และ gingival hyperplasia นอกจากนี้ cyclosporine ยังมี bioavailability น้อยกว่าโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี bilio-enteric anastomosis ซึ่งในผู้ป่วยเด็กมีการผ่าตัดด้วยวิธีนี้น้อย^{28, 29} ยา tacrolimus ละลายในน้ำได้ดีกว่า และไม่ต้องใช้กรดน้ำดีในการดูดซึมดังเช่น cyclosporine³⁰

Maintenance immunosuppression

ยากดภูมิคุ้มกันหลักนิยมใช้ tacrolimus โดยให้ระดับยา trough level สูงในช่วงแรกหลังปลูกถ่ายตับ และลดลงในช่วงหลัง ดังแสดงในตารางที่ 5³⁰⁻³² และควรหยุด steroids ภายใน 3-12 เดือน หลังผ่าตัด^{26, 33, 34} การตรวจเลือดระดับยา tacrolimus แนะนำให้ตรวจที่ steady state คือ หลังกินยาขนาดนั้นประมาณ 3-4 ครั้งหรือ 2-3 วัน ส่วน steady state ของยากลุ่ม mTOR inhibitor คือหลังกินยา 5-7 วันและ 2-3 วัน สำหรับยา sirolimus และ everolimus ตามลำดับ²⁷

การปรับยากดภูมิคุ้มกันตามโรคปฐมภูมิ (primary disease)

ผู้ป่วย high immunological risk ต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูง ได้แก่ การปลูกถ่ายตับข้ามหมู่เลือด (ABO-incompatible), re-transplantation ด้วยสาเหตุจาก rejection หรือผู้ป่วยที่ positive crossmatch ในทางตรงกันข้ามควรหลีกเลี่ยงการให้ยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูงในช่วง induction ในผู้ป่วยที่เป็นหรือเคยเป็นมะเร็ง และในผู้ป่วยที่มีภาวะตับวายเฉียบพลัน^{35, 36} ส่วนในผู้ป่วยที่เป็น AIH หรือปลูกถ่ายหลายอวัยวะควรใช้ MMF หรือ azathioprine ร่วมกับ CNIs ซึ่งช่วยให้สามารถลดขนาดยา steroids หรือ CNIs ได้³⁷ ส่วนผู้ป่วยที่เป็น post-transplant



lymphoproliferative disorders (PTLD) หรือมะเร็งชนิดอื่น ๆ เช่น hepatoblastoma อาจใช้ mTOR inhibitors ซึ่งมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (antineoplastic)^{38, 39} และ/หรือ ร่วมกับ CNIs ขนาดต่ำ

สรุปขนาดยาและผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกันแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5. ขนาดยา เป้าหมายระดับยาและผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายตับ

กลุ่มยา	ชนิดยา	ขนาด	ระดับยาก่อนกินยา (trough level)	ผลข้างเคียง
Calcineurin inhibitors (CNIs)	Tacrolimus	ผู้ใหญ่: 0.04-0.06 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง หรือ 1.5-2 มก. วันละ 2 ครั้ง (ทุก 12 ชั่วโมง)	3 เดือนแรก: 8-12 ng/mL >3-12 เดือน: 5-8 ng/mL >12 เดือน: 3-5 ng/mL	- ผิวหนัง: ผื่นแดง (alopecia), คัน (pruritus) แผลแดง (photosensitivity) - ระบบทางเดินอาหาร: ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน - ระบบโลหิต: ชีต เม็ดเลือดขาวสูง เกิดเลือดตก - ระบบประสาท: ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ความรู้สึกสัมผัสเย็น (paresthesia) สั่น ชัก leukoencephalopathy (พบน้อย) - ไต: nephrotoxicity ความดันเลือดสูง - ระบบหัวใจและหลอดเลือด: cardiomyopathy, prolonged QT interval - ระบบต่อมไร้ท่อ/เมแทบอลิค: เบาหวาน ระดับคอเลสเตอรอลสูงในเลือด - อื่น ๆ: lymphoproliferative disease, hypomagnesemia, hyperkalemia, hypophosphatemia
		เด็ก: 0.15-0.2 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	หากใช้ยากดภูมิหลายชนิด พิจารณาใช้ระดับยาที่ต่ำกว่า ทั้งนี้ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ผู้ดูแล	



ตารางที่ 5. ขนาดยา เป้าหมายระดับยาและผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายตับ (ต่อ)

กลุ่มยา	ชนิดยา	ขนาด	ระดับยาก่อนกินยา (trough level)	ผลข้างเคียง
Calcineurin inhibitors (CNIs)	Cyclosporine	ผู้ใหญ่: 4-6 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เด็ก: 15 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์หลังผ่าตัด และลดเหลือ 4-12 มก./กก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	3 เดือนแรก: (C ₀) 300 ng/mL หรือ ระดับยาหลังกินยา 2 ชั่วโมง (C ₂) 800-1200 ng/mL 3-12 เดือน: (C ₀) 100-150 ng/mL หรือ (C ₂) 500-1000 ng/mL >12 เดือน: (C ₀) 75-125 ng/mL หรือ (C ₂) 300-500 ng/mL หากใช้ยากดภูมิคุ้มกันชนิดพิจารณาใช้ระดับยาที่ต่ำลง ทั้งนี้ขึ้นกับดุลพินิจของแพทย์ผู้ดูแล	คล้าย Tacrolimus และเพิ่มเติม ได้แก่ภาวะขนดก (hirsutism) เหงือกบวม (gum hyperplasia)
mTOR inhibitors	Sirolimus	ผู้ใหญ่: 2 มก./วัน ให้วันละครั้ง โดยไม่ต้องมี loading dose เด็ก: Loading dose: 3 มก./ตร.ม. ในวันแรก Maintenance dose: 1 มก./ตร.ม./วัน กินวันละ 1-2 ครั้ง	3 เดือนแรก: 4-10 ng/mL >3 เดือน: 3-5 ng/mL	- ระบบทางเดินอาหาร: ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ตับอ่อนอักเสบ - ระบบหัวใจและหลอดเลือด: หัวใจเต้นเร็ว ความดันเลือดสูง - ระบบโลหิต: deep vein thrombosis - ระบบต่อมไร้ท่อ/เมแทบอลิก: เบาหวาน ระดับไขมันสูงในเลือด (พบได้ทั้งคอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์สูงในเลือด) hypokalemia, hypophosphatemia - อื่น ๆ: แผลหายช้า

ตารางที่ 5. ขนาดยา เป้าหมายระดับยาและผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายตับ (ต่อ)

กลุ่มยา	ชนิดยา	ขนาด	ระดับยาก่อนกินยา (trough level)	ผลข้างเคียง
mTOR inhibitors	Everolimus*	ผู้ใหญ่: 2 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	3 เดือนแรก: 3-8 ng/mL >3 เดือน: 3-5 ng/mL	- ระบบทางเดินอาหาร: ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง - ระบบเลือด: ชีต เม็ดเลือดขาวต่ำ เกิดเลือดดำ - ระบบต่อมไร้ท่อ/เมแทบอลิก: ระดับโพแทสเซียมสูง - เลือด เบาหวาน hypokalemia - จิตเวช: นอนไม่หลับ วิดตกำเริบ - ระบบประสาท: ปวดศีรษะ - ระบบหัวใจและหลอดเลือด: pericardial effusion ความดันเลือดสูง venous thromboembolic events - อื่น ๆ: แผลหายช้า
Antimetabolites	Mycophenolate mofetil (MMF)	ผู้ใหญ่: 1,500-2,000 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เด็ก: 15-30 มก./กก./วัน (ขนาดสูงสุด 2 กรัม/วัน) แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง	NA	- ระบบทางเดินอาหาร: ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียนปวดท้อง colitis - ตับ: ตับอักเสบ hyperbilirubinemia, transaminitis - ระบบเลือด: ชีต เกิดเลือดดำ pure red cell aplasia, neutropenia - ไต: hematuria, acute tubular necrosis - ระบบต่อมไร้ท่อ/เมแทบอลิก: hypokalemia, hyperphosphatemia, hyperglycemia - ผิวหนัง: ผื่น ลิว ผื่นวง dysidrotic eczema - ระบบกล้ามเนื้อกระดูก: ปวดข้อ
	Mycophenolate sodium	1,080-1,440 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง		

ตารางที่ 5. ขนาดยา เป้าหมายระดับยาและผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายตับ (ต่อ)

กลุ่มยา	ชนิดยา	ขนาด	ระดับยาก่อนกินยา (trough level)	ผลข้างเคียง
Corticosteroids	Methylprednisolone และ prednisolone	ผู้ใหญ่: Induction ด้วย methylprednisolone 500-1,000 มก. ทางหลอดเลือดดำ ระหว่างผ่าตัดในช่วง anhepatic phase และค่อย ๆ ลดลง ภายในเวลา 5 วันหลังผ่าตัด (200, 160, 120, 80, 40 มก.) ทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง และ maintenance ด้วย prednisolone 20 มก./วัน และค่อย ๆ ลดลงจนหยุดภายใน 3-6 เดือน เด็ก: Induction ด้วย methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ 10-20 มก./กก./ครั้ง (ขนาดสูงสุด 1 กรัม) และค่อย ๆ ลดลง ภายในเวลา 5 วัน หลังผ่าตัด และ maintenance ด้วย prednisolone 0.2-0.3 มก./กก./วัน และค่อย ๆ ลดลง จนหยุดภายใน 3-6 เดือน	NA	- ระบบทางเดินอาหาร: gastrointestinal ulcers, ตับอ่อนอักเสบ - ระบบต่อมไร้ท่อ/เมแทบอลิก: ความดันเลือดสูง เบาหวาน น้ำหนักตัวเพิ่ม การเจริญเติบโตลดลง (decreased growth), fluid retention, Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, osteopenia - จิตเวช: นอนไม่หลับ ซึมเศร้า mood swings - อื่น ๆ: แผลหายช้า ต้อกระจก ลิวส์ striae

ตารางที่ 5. ขนาดยา เป้าหมายระดับยาและผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายตับ (ต่อ)

กลุ่มยา	ชนิดยา	ขนาด	ระดับยาก่อนกินยา (trough level)	ผลข้างเคียง
Interleukin-2 receptor antibody	Basiliximab	ผู้ใหญ่และเด็กน้ำหนัก ≥35 กก.: 20 มก. ทางหลอดเลือดดำในระหว่างผ่าตัดช่วง anhepatic phase และให้ซ้ำ 20 มก. ทางหลอดเลือดดำในวันที่ 4 หลังผ่าตัด เด็กน้ำหนัก <35 กก.: 10 มก. ทางหลอดเลือดดำ ให้ 2 ครั้ง (เช่นเดียวกับเด็กน้ำหนัก ≥35 กก.)	NA	Hypersensitivity reaction ชีต ความดันเลือดสูง ปวดท้อง อาเจียน นอนไม่หลับ ไข้ ไอ หายใจลำบาก (dyspnea) บวม อ่อนเมื่อย (asthenia) เวียนศีรษะ ปัสสาวะลำบาก (dysuria)
Lymphocyte depleting antibody	Antithymocyte globulin (rabbit)	ผู้ใหญ่: 0.5-1.5 มก./กก./วัน วันละ 1 ครั้ง หยดทางหลอดเลือดดำ ในเวลามากกว่า 4-6 ชั่วโมง เป็นเวลา 5-7 วัน เด็ก: 1.5 มก./กก./วัน วันละ 1 ครั้ง หยดทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 7-14 วัน	NA	Cytokine-release storm, serum sickness, peripheral edema, post-transplant lymphoproliferative disorder, hyperkalemia ความดันเลือดสูง เกิดเลือดดำ เม็ดเลือดขาวต่ำ neutropenia หมายเหตุ: ควรให้ premedication ก่อนให้ยา (รายละเอียดหน้า 69)

หมายเหตุ *ข้อมูลการใช้ everolimus ในเด็กยังจำกัด อาจพิจารณาใช้ระดับยาเช่นเดียวกับการแนะนำในผู้ใหญ่
NA, not applicable (ไม่มีการตรวจระดับยา)



เอกสารอ้างอิง

1. Brown K, Huang MA, Kazimi M, et al. Liver transplantation. In: Hricik D, editor. *Primer on Transplantation*. 3rd ed: Wiley-Blackwell; 2011. p. 238-73.
2. Uemura T, Schaefer E, Hollenbeak CS, et al. Outcome of induction immunosuppression for liver transplantation comparing anti-thymocyte globulin, daclizumab, and corticosteroid. *Transpl Int* 2011;24:640-50.
3. Kwong AJ, Kim WR, Lake JR, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant* 2021;21 Suppl 2:208-315.
4. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ. 2563. 2021.
5. Varghese J, Reddy MS, Venugopal K, et al. Tacrolimus-related adverse effects in liver transplant recipients: its association with trough concentrations. *Indian J Gastroenterol* 2014;33:219-25.
6. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev (Orlando)* 2011;25:47-57.
7. McKenna GJ, Klintmalm GB. Induction and maintenance of immunosuppression. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, editors. *Transplantation of the Liver*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015. p. 1264-88.
8. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant* 2009;9:327-36.
9. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, et al. Short-term induction therapy with anti-thymocyte globulin and delayed use of calcineurin inhibitors in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1039-44.
10. Tovikkai C, Limsrichamrern S, Dumronggittigule W, et al. Delayed calcineurin inhibitor introduction without antibody induction in liver transplantation is safe and helps preserve kidney function. *Transplant Proc* 2021;53:645-8.
11. Zarrinpar A, Busuttil RW. Immunomodulating options for liver transplant patients. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:565-78; quiz 78.
12. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 3:S1-9.
13. Asrani SK, Wiesner RH, Trotter JF, et al. De novo sirolimus and reduced-dose tacrolimus versus standard-dose tacrolimus after liver transplantation: the 2000-2003 phase II prospective randomized trial. *Am J Transplant* 2014;14:356-66.

14. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, et al. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1578-85.
15. Bajjoka I, Hsaiky L, Brown K, et al. Preserving renal function in liver transplant recipients with rabbit anti-thymocyte globulin and delayed initiation of calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2008;14:66-72.
16. Boudjema K, Camus C, Saliba F, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant* 2011;11:965-76.
17. Karie-Guigues S, Janus N, Saliba F, et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. *Liver Transpl* 2009;15:1083-91.
18. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation--PROTECT. *Am J Transplant* 2012;12:1855-65.
19. Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, et al. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplant* 2012;12:694-705.
20. Vizzini G, Asaro M, Miraglia R, et al. Changing picture of central nervous system complications in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17:1279-85.
21. Menon S, Yecies JL, Zhang HH, et al. Chronic activation of mTOR complex 1 is sufficient to cause hepatocellular carcinoma in mice. *Sci Signal* 2012;5:ra24.
22. Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:62-9.
23. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:411-9.
24. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, et al. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1254-61.
25. Tzakis AG, Tryphonopoulos P, Kato T, et al. Preliminary experience with alemtuzumab (Campath-1H) and low-dose tacrolimus immunosuppression in adult liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:1209-14.
26. Miloh T, Barton A, Wheeler J, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. *Liver Transpl* 2017;23:244-56.
27. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, et al. International Liver Transplantation Society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation* 2018;102:727-43.



28. Cao S, Cox KL, Berquist W, et al. Long-term outcomes in pediatric liver recipients: comparison between cyclosporin A and tacrolimus. *Pediatr Transplant* 1999;3:22-6.
29. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant* 2011;11:693-7.
30. Tönshoff B. Immunosuppressive therapy post-transplantation in children: what the clinician needs to know. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16:139-54.
31. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, et al. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2012;12:2797-814.
32. Kourkoumpetis T, Levitsky J. Immunosuppressive drug levels in liver transplant recipients: impact in decision making. *Semin Liver Dis* 2019;39:414-21.
33. Cintonaro D, Riva S, Spada M, et al. Corticosteroid-free immunosuppression in pediatric liver transplantation: safety and efficacy after a short-term follow-up. *Transplant Proc* 2006;38:1099-100.
34. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020;46-47:101681.
35. Ganschow R, Ericzon BG, Dhawan A, et al. Everolimus and reduced calcineurin inhibitor therapy in pediatric liver transplant recipients: Results from a multicenter, prospective study. *Pediatr Transplant* 2017;21.
36. Yanik EL, Smith JM, Shiels MS, et al. Cancer risk after pediatric solid organ transplantation. *Pediatrics* 2017;139.
37. Chardot C, Nicoluzzi JE, Janssen M, et al. Use of mycophenolate mofetil as rescue therapy after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2001;71:224-9.
38. Jiménez-Rivera C, Avitzur Y, Fecteau AH, et al. Sirolimus for pediatric liver transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disease and hepatoblastoma. *Pediatr Transplant* 2004;8:243-8.
39. Narkewicz MR, Green M, Dunn S, et al. Decreasing incidence of symptomatic Epstein-Barr virus disease and posttransplant lymphoproliferative disorder in pediatric liver transplant recipients: report of the studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transpl* 2013;19:730-40.

Acute and chronic rejection

Allograft rejection เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด graft loss ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ แม้ว่าการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในปัจจุบันสามารถลดการเกิด rejection ลงได้มากเมื่อเทียบกับในอดีต ภาวะ rejection สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทหลัก ๆ ได้แก่ T-cell mediated rejection (TCMR) และ antibody-mediated rejection (AMR)^{1, 2} ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับจะพบ TCMR ได้บ่อยกว่า AMR มาก

ข้อมูลจากการประชุมของ Banff Working Group เกี่ยวกับ liver allograft pathology ล่าสุดเมื่อปี 2016³ ได้จัดทำ guideline ใหม่และปรับปรุงเกณฑ์เดิมสำหรับการวินิจฉัยภาวะ graft rejection ในการปลูกถ่ายตับ รวมทั้งคำศัพท์ที่เกี่ยวข้อง (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6. คำศัพท์ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิวิทยาของ graft rejection

ศัพท์เดิม	ศัพท์แนะนำ
Humoral rejection	Antibody-mediated rejection (AMR)
(Acute) cellular rejection	T cell-mediated rejection (TCMR)
De novo auto-immune hepatitis / Plasma cell hepatitis	Plasma cell-rich rejection

T-cell mediated rejection (TCMR)

ภาวะ TCMR แบ่งเป็น 3 ชนิด ได้แก่

1. Early TCMR

ภาวะนี้เกิดภายใน 90 วันหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ พบได้ตั้งแต่วันที่ 5-7 หลังผ่าตัด² พบได้ประมาณร้อยละ 10-30 มีผลน้อยต่ออัตราการรอดชีวิตของ graft และผู้ป่วยในระยะยาว¹

2. Late TCMR

ชื่อเดิมคือ late-onset acute rejection หรือ late cellular rejection ภาวะนี้เกิดภายใน 90 วันหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ พบได้น้อยกว่า early TCMR โดยพบได้ร้อยละ 7.5-23 หลายรายงานพบว่าสัมพันธ์กับ graft survival ที่ลดลง¹ โดยมีปัจจัยเสี่ยง คือ อายุน้อย เพศหญิง สาเหตุของการปลูกถ่ายตับจาก autoimmune disease มีการเกิด early TCMR มาก่อน และ medical non-compliance ลักษณะทางพยาธิวิทยามีความแตกต่างจาก early TCMR เชื่อว่าอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิด chronic rejection

3. Chronic TCMR หรือ chronic rejection

มักเกิดตามมาจาก severe หรือ persistent acute rejection ซึ่งนำไปสู่การเกิด irreversible bile duct/vascular damage และ graft loss ในที่สุด ปัจจุบันพบได้น้อย เนื่องจากการใช้ tacrolimus เป็นยากดภูมิหลัก ในผู้ใหญ่พบได้ร้อยละ 1-5¹ ส่วนในเด็กพบได้ร้อยละ 3⁴ แต่มีบางรายงานสูงถึงร้อยละ 16⁵ ขึ้นกับชนิดยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ การปลูกถ่ายตับจากสาเหตุ autoimmune hepatitis (AIH), มี TCMR ที่รุนแรงมาก่อน ไข้ยา cyclosporine เป็นยากดภูมิคุ้มกันหลัก ผู้ป่วยที่ drug non-compliance และการ re-transplantation จากสาเหตุ rejection เป็นต้น¹

อาการและอาการแสดง

การเกิด TCMR ส่วนใหญ่มักเกิดภายในช่วงระยะเวลา 3-6 เดือนหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ แม้ว่าอาจเกิดหลังจาก 6 เดือนได้เช่นเดียวกัน ส่วนการเกิด TCMR

ภายหลัง 12 เดือน มักเกี่ยวข้องกับ medical non-compliance หรือการลดระดับยาตามภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วยที่เกิด TCMR ส่วนใหญ่มักไม่มีอาการหรืออาการแสดง อย่างไรก็ตาม อาจมีอาการ ไข้ ปวดเมื่อยตามเนื้อตัว ปวดท้อง ตาเหลืองตัวเหลือง ตับม้ามโต หรือแม้แต่เกิดภาวะท้องมานได้ ส่วนใหญ่มักเริ่มจากการตรวจพบค่าการทำงานของตับผิดปกติ ได้แก่ การเพิ่มสูงขึ้นของ AST, ALT, ALP, GGT หรือ bilirubin อย่างไรก็ตาม ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้ไม่มีความจำเพาะในการแยกภาวะ TCMR ออกจากความผิดปกติอื่น ๆ

ผู้ป่วย chronic TCMR อาจมาด้วยอาการตาเหลือง คันตามตัว ตรวจพบค่าการทำงานของตับผิดปกติ

หากสงสัย acute TCMR ควรสอบถามประวัติความครบถ้วนของการกินยาตามภูมิคุ้มกัน และตรวจวัดระดับยา CNIs ในเลือดด้วยเสมอ

การวินิจฉัย TCMR และการวินิจฉัยแยกโรค

ควรต้องตรวจวินิจฉัยแยกจากโรคอื่น ๆ เช่น ischemic-reperfusion injury ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดตับ ท่อน้ำดีตีบ ตับอักเสบจากยา (drug-induced liver injury), steatohepatitis การติดเชื้อ (เช่น CMV, herpes simplex virus, hepatitis E virus) การกลับเป็นซ้ำของ primary liver disease เช่น recurrent hepatitis B และ C เป็นต้น โดยใช้อาการและอาการแสดงทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจทางรังสีวิทยา และการตรวจชิ้นเนื้อตับ

ลักษณะความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการและช่วงเวลาที่เกิดอาจจะช่วยบ่งชี้สาเหตุได้ เช่น หากพบช่วง 1-2 สัปดาห์หลังการผ่าตัด มักเกิดจากภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด เช่น hepatic artery thrombosis, ischemic-reperfusion injury รอยต่อท่อน้ำดีรั่วหรือตีบ (biliary anastomosis leakage/stricture) หรือ primary graft non-function เป็นต้น อย่างไรก็ตาม มีความจำเป็นต้องใช้การตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยาเพื่อแยกโรคเหล่านี้ และที่สำคัญที่สุด คือ การตรวจชิ้นเนื้อ

ตับ (liver biopsy) ร่วมกับการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยัน TCMR หรือ แยกโรคอื่น ๆ

การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

การวินิจฉัย early TCMR การตรวจชิ้นเนื้อตับเพื่อวินิจฉัย early TCMR มีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญ³ คือ 1. portal inflammation 2. bile duct inflammation/damage และ 3. venous endothelial inflammation ควรประเมินความรุนแรงของ early TCMR ด้วยระบบ rejection activity index (RAI) **ดังตารางที่ 7** โดยใช้คะแนนของแต่ละส่วนบวกกัน เป็นค่าคะแนนรวมซึ่งมีเกณฑ์การประเมิน (0-9 คะแนน) ดังนี้

- 0-2 คะแนน = no rejection
- 3 คะแนน = borderline
- 4-5 คะแนน = mild rejection
- 6-7 คะแนน = moderate rejection
- 8-9 คะแนน = severe rejection

การวินิจฉัย late TCMR ลักษณะทางพยาธิวิทยามีความแตกต่างจาก early TCMR โดยจะมี bile duct inflammation/damage และ venous endothelial inflammation ที่ไม่เด่นชัด มี lobular hepatitis และ/หรือ interface hepatitis เด่นชัดขึ้น

ลักษณะเด่นสำหรับ late TCMR⁶ ได้แก่ central perivenulitis ซึ่งอาจพบเดี่ยว (isolated) หรือพบร่วมกับลักษณะทางพยาธิวิทยาอื่นดังกล่าวข้างต้นก็ได้

อย่างไรก็ตาม ควรวินิจฉัยแยกโรคอื่นที่มีลักษณะทางพยาธิวิทยาคล้ายกัน ได้แก่ plasma cell-rich rejection, chronic AMR, viral hepatitis (เช่น hepatitis B หรือ C) ทั้ง de novo หรือ recurrent ด้วยเสมอ⁷

ตารางที่ 7. Rejection activity index (RAI)

การจำแนกความผิดปกติ	ลักษณะทางพยาธิวิทยา	คะแนน
Portal inflammation	พบ lymphocytic inflammation โดยไม่มี portal tract expansion ในบาง portal tracts	1
	พบ mixed inflammation (lymphocytes, occasional blasts, neutrophils, eosinophils) ร่วมกับ portal tract expansion ใน portal tracts ส่วนใหญ่ หรือทั้งหมด	2
	เหมือน 2 คะแนน และมี periportal inflammation (interface hepatitis)	3
Bile duct inflammation damage	พบ inflammatory cells infiltrate ในบาง bile duct และพบ mild reactive change ของ bile duct epithelium (เช่น N:C ratio เพิ่มขึ้น)	1
	พบ inflammatory cells infiltrate ใน bile duct ส่วนใหญ่ หรือทั้งหมด และพบ degenerative change ของ bile duct epithelium ในบาง bile duct (เช่น nuclear pleomorphism, disordered polarity, cytoplasmic vacuolization)	2
	เหมือน 2 คะแนน และพบ degenerative change ของ bile duct epithelium หรือ focal luminal disruption ใน bile duct ส่วนใหญ่หรือทั้งหมด	3
Venous endothelial inflammation	พบ subendothelial lymphocytic infiltrate ในบาง portal และ/หรือ hepatic venules	1
	พบ subendothelial lymphocytic infiltrate ในบาง portal และ/หรือ hepatic venules ส่วนใหญ่หรือทั้งหมด อาจพบ confluent hepatocyte necrosis/dropout ในบาง perivenular regions.	2
	เหมือน 2 คะแนน และพบ confluent hepatocyte necrosis/dropout ในบาง perivenular regions ส่วนใหญ่	3

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงข้อที่ 3

การวินิจฉัย chronic TCMR ควรพบลักษณะทางพยาธิวิทยาดังแสดงในตารางที่ 8 อย่างน้อย 2 ข้อขึ้นไป อย่างไรก็ตาม การเกิด perivenular fibrosis อาจต้องแยกจาก chronic AMR ด้วย จึงควรพิจารณาการย้อม C4d และตรวจหา donor-specific antibody (DSA) ร่วมด้วย

ตารางที่ 8. ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ chronic TCMR

ลักษณะทางพยาธิวิทยา	Chronic TCMR ระยะแรก	Chronic TCMR ระยะท้าย
Small bile ducts (<60 micron)	พบ senescence-related change ใน bile duct ส่วนใหญ่ หรือพบ bile duct loss	พบ bile duct loss $\geq 50\%$ และ degenerative changes ของ bile duct ที่ยังหลงเหลืออยู่
Portal tract hepatic arterioles	พบ loss <25%	พบ loss >25%
Terminal hepatic venules and zone 3 hepatocytes	Perivenular mononuclear inflammation และ necrosis, mild perivenular fibrosis	Variable inflammation; focal obliteration; moderate-to-severe-(bridging) fibrosis
Large perihilar hepatic artery branches	Intimal inflammation ร่วมกับ focal foam cell deposition แต่ไม่มี luminal narrowing	Intimal foam cells deposition และมี luminal narrowing, fibrointimal hyperplasia
Large perihilar bile ducts	Inflammation, damage และ focal foam cell deposition	Mural fibrosis
อื่น ๆ	“transition” hepatitis ร่วมกับ spotty necrosis	sinusoidal foam cell accumulation; cholestasis

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงข้อที่ 3

การรักษา acute TCMR

1. Mild TCMR¹

1.1 เพิ่มขนาดยา calcinurin inhibitors (CNIs) และอาจมีการเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น (เช่น antimetabolites หรือ mTOR inhibitors) ร่วมด้วย

1.2 การให้ corticosteroids อาจจะไม่จำเป็นเสมอไป หากตอบสนองต่อการเพิ่มขนาดยา CNIs

2. Moderate to severe TCMR^{1, 8}

2.1 เพิ่มขนาดยา CNIs

2.2 Pulse intravenous steroid therapy เมื่ออาการดีขึ้น เปลี่ยนเป็นยาชนิดกิน และค่อยๆ ลดขนาดยาลง ในบางกรณีที่ TCMR รุนแรงร่วมกับมี significant graft injury และมี cholestasis อาจพิจารณาให้ T cell-depleting antibody therapy เป็น 1st line therapy⁹

3. Steroid-resistant TCMR^{1, 8}

3.1 ทำ liver biopsy ซ้ำ

3.2 T cell-depleting antibody therapy เช่น antithymocyte globulin (ATG)

ระดับยา tacrolimus ในช่วงที่รักษา acute TCMR ควรให้ในระดับสูงประมาณ 8-12 ng/mL หากผู้ป่วยได้เฉพาะ tacrolimus ชนิดเดียว ควรเพิ่มยาอีก 1 ชนิด ได้แก่ ยากลุ่ม antimetabolites หรือ mTOR inhibitors

ขนาดยา methylprednisolone 500-1,000 มก./วัน (ในเด็กให้ 5-10 มก./กก./วัน สูงสุด 1,000 มก./วัน)⁸ ให้นาน 3 วัน และค่อยๆ ปรับลดยาจนจนเปลี่ยนเป็นยา prednisolone ชนิดกินใน 5-7 วัน ในเด็กบางสถาบันแนะนำให้เปลี่ยนเป็นยา prednisolone 2 มก./กก. ตั้งแต่วันที่ 4 ของการรักษา และค่อยๆ ลดยาทุก 3 วันจนเหลือ 0.1 มก./กก.⁸ โดยทั่วไปค่าการทำงานของตับมักจะดีขึ้นใน 2-5 วัน ในขณะที่ได้รับยา methylprednisolone ควรติดตามความดันเลือดและระดับน้ำตาลในเลือด รวมทั้งให้ยาขับยั้งการหลังกรดเพื่อป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร

ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย methylprednisolone อาจพิจารณาให้ยา methylprednisolone อีกเป็นเวลานาน 3-7 วัน หากไม่ตอบสนอง (steroid-resistant TCMR) อาจพิจารณาทำ liver biopsy ซ้ำ และให้ยา ATG 1.5 มก./กก (ในเด็กให้ขนาดยาเดียวกัน)⁸ หยอดทางหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ ใน 4-6 ชั่วโมง เป็นเวลา 4-7 วัน (ปริมาณยาสะสมไม่เกิน 21 มก./กก./course ของการรักษา)

การให้ยา ATG ควรให้ premedication ด้วย acetaminophen 500-1000 มก. (10 มก./กก. ในเด็ก) ทางปาก diphenhydramine 25-100 มก. (1 มก./กก. ในเด็ก) ทางหลอดเลือดดำ และ methylprednisolone 50-100 มก. (2 มก./กก. ในเด็ก) ทางหลอดเลือดดำ และเฝ้าระวังการเกิด infusion-related reaction

ในช่วงที่รักษา acute TCMR ด้วยยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูง ควรให้ยาป้องกันการติดเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* และเฝ้าระวังการติดเชื้อ CMV โดยใช้หลัก pre-emptive therapy หรือให้การป้องกันด้วย valganciclovir

การรักษา chronic TCMR¹

1. เปลี่ยนจาก cyclosporine เป็น tacrolimus
2. เพิ่ม immunosuppression โดยอาจเพิ่มระดับยากดภูมิคุ้มกัน หรือเพิ่มชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน
3. Retransplantation หากมี graft failure

Plasma cell-rich rejection

จัดว่าเป็น rejection แบบ atypical presentation^{2, 3} ชื่อเดิม de novo AIH หรือ plasma cell hepatitis เป็นสาเหตุที่พบบ่อยของการเกิด late graft dysfunction (>6 เดือนหลังปลูกถ่ายตับ) ลักษณะทางพยาธิวิทยาค้นพบโรคราน้ำค้างกับโรค AIH

การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

ต้องมี criteria ข้อที่ 1 และ 2 ส่วนข้อที่ 3 จะมีหรือไม่ก็ได้⁵

1. Portal และ/หรือ perivenular plasma cell-rich (>30%) infiltrates ร่วมกับ

periportal/interface hepatitis และ/หรือ perivenular necroinflammatory activity

2. โรคตับเดิมก่อนปลูกถ่ายตับ ต้องไม่ใช่ AIH

หมายเหตุ: ควรย้อนม C4d ในรายที่สงสัย plasma cell-rich rejection ทุกราย เพื่อวินิจฉัยแยกโรคกับ chronic AMR

3. มักพบ lymphocytic cholangitis แต่ไม่จำเป็นต้องไป

การรักษา

ยา corticosteroid เป็นการรักษาที่สำคัญ ร่วมกับ azathioprine หรือ MMF โดยที่การให้ CNIs ไม่จำเป็นต้องได้ขนาดสูง¹⁰ หากไม่ตอบสนองต่อ azathioprine หรือ MMF อาจใช้ยากลุ่ม mTOR inhibitors มีรายงานว่าได้ผลเช่นกัน¹⁰

Antibody-mediated rejection (AMR)

แม้ว่า donor-specific antibody (DSA) จะพบได้ถึงร้อยละ 25 ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ แต่การวินิจฉัย AMR ที่ได้รับการยืนยันโดยการเจาะชิ้นเนื้อตับนั้นพบได้น้อยเพียงร้อยละ 1-5 เท่านั้น ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น TCMR แต่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ควรพิจารณาว่าอาจเป็น AMR ได้

กลไกการเกิด AMR¹¹

หลังจากที่เริ่มมีการ reperfusion endothelium ของ liver allograft จะมีการหลั่ง cytokines ทำให้ innate immunity cell ต่าง ๆ เช่น neutrophil macrophage มารวมตัวกันบริเวณ endothelium

ในช่วงที่มีการอักเสบเกิดขึ้น endothelium ของ graft จะ activated และ express HLA class II ซึ่งจะถูกรับรู้โดย DSA class II ซึ่งจะกระตุ้น classical complement pathway ผลลัพธ์จะเกิดเป็น membrane attack complex ที่บริเวณ endothelium โดยใน complement pathway จะมี C4d ซึ่งเป็น degradation product ของ C4a จะไปสะสมอยู่ที่บริเวณหลอดเลือดฝอย (capillary) บริเวณต่าง ๆ ของ liver graft

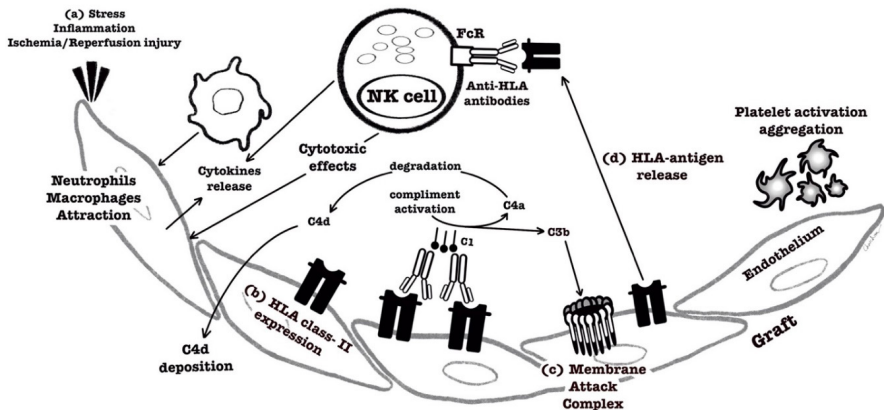
หลังจากที่ endothelium โดนทำลายแล้ว จะมี HLA บางส่วนที่หลุดออกไปในกระแสเลือด ทำให้อาจถูก recognized โดย Fc receptor ที่อยู่บน NK cell ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิด cytotoxic effect ได้ ดังนั้น ภาวะ AMR สามารถกระตุ้นให้เกิด TCMR ได้ ทำให้ผลของ DSA ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับที่มีในรายงานช่วงแรก ๆ มักจะรายงานเป็นการเกิด TCMR ที่มากกว่าปกติ เนื่องจากเป็นช่วงที่ยังไม่มี criteria ในการวินิจฉัย AMR ที่ชัดเจน

นอกจากนี้กลไกอื่นของ AMR ที่ทำให้เกิด graft damage ได้คือ platelet activation และ aggregation

จากกลไกร่วมกันเหล่านี้ทำให้เกิด neutrophil accumulation, vessel thrombosis, cell necrosis ซึ่งถ้ามากพอก็จะทำให้เกิด graft ทำหน้าที่ผิดปกติได้

กลไกการเกิด AMR แสดงในภาพที่ 1

ส่วน chronic AMR นั้นเกิดจาก thrombotic event ที่เป็นซ้ำ ๆ ทำให้เกิด fibrosis



ภาพที่ 1. กลไกการเกิด AMR

วาดภาพโดย: อ. นพ.ชายชาญ ศรีสวัสดิ์ โดยดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงเลขที่ 11

อาการและอาการแสดง

ภาวะ acute AMR มักเกิดในผู้ป่วยที่เป็น highly sensitized ซึ่งถ้ามีการเก็บ serum ตรวจจะพบ high mean fluorescence intensity (MFI) ได้ แต่ในทางปฏิบัติในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ใช้หลัก ABO identical หรือ compatible ก็เพียงพอ จึงมักจะไม่ได้เก็บ serum ตรวจ และไม่มีการทำ HLA cross-matching

ภาวะ acute AMR มักเกิดใน 2-3 สัปดาห์หลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ ซึ่งผู้ป่วยมักจะไม่มีอาการ คือ อาจพบเพียงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ ได้แก่ transaminitis, hyperbilirubinemia, thrombocytopenia และพบน้อยมากที่รุนแรงจนเกิด rapid graft failure จาก microvascular injury, thrombosis หรือ hemorrhagic necrosis ซึ่งในช่วงเวลาดังกล่าว มักมีสาเหตุอื่นซึ่งพบบ่อยกว่าที่ทำให้ graft dysfunction เช่น vascular complication, TCMR, infection, recurrent viral hepatitis โดยเฉพาะ HCV เป็นต้น จึงทำให้การวินิจฉัย AMR ทำได้ค่อนข้างยาก

การวินิจฉัย

ปัจจุบันเกณฑ์การวินิจฉัยที่ได้รับการยอมรับคือ เกณฑ์จาก Banff Working Group 2016³

การวินิจฉัย acute AMR มีเกณฑ์ 4 ข้อคือ

1. ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เข้าได้กับ acute AMR ได้แก่

1.1 Portal microvascular endothelial cell hypertrophy, portal capillary และ inlet venule dilatation

1.2 Monocytic, eosinophilic และ neutrophilic portal microvasculitis

1.3 Portal edema และ ductular reaction

หมายเหตุ: มักพบ cholestasis, periportal hepatocyte edema หรือ necrosis (โดยเฉพาะใน ABO-incompatible allografts) หรือ variable active lymphocytic และ/หรือ necrotizing arteritis ได้

2. Positive serum DSA

3. Positive C4d staining

4. Exclude สาเหตุอื่น ๆ

การวินิจฉัย chronic AMR มีเกณฑ์ 4 ข้อเช่นเดียวกัน

1. ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่เข้าได้กับ chronic AMR ได้แก่

- อย่างน้อยต้องมี mild mononuclear portal และ/หรือ perivenular inflammation with interface และ/หรือ perivenular necro-inflammatory activity ที่ไม่มีสาเหตุอื่นอธิบาย

- อย่างน้อยต้องมี moderate portal/periportal, sinusoidal and/or perivenular fibrosis (หรือ CD34 / SMA immunostaining positive)*

* CD34+ in sinusoidal lining cells (sinusoidal capillarization) และ SMA+ in hepatic stellate cell (activation)

2. Recent circulating serum DSA (ภายใน 3 เดือนหลังทำ liver biopsy)

3. At least focal C4d positive (>10% portal endothelium)

4. ตัดโรคสาเหตุอื่น ๆ

การรักษา acute AMR¹²⁻¹⁷

1. Mild (abnormal laboratory, normal graft function) การรักษาโดยการให้ยา steroid และในกรณีที่ steroid resistant อาจพิจารณาให้ anti-thymocyte globulin ร่วมด้วย

2. Moderate to severe (มี graft dysfunction) การรักษา โดยทำให้ B-cell/ plasma cell depletion ด้วยวิธีต่าง ๆ ได้แก่

2.1 Plasmapheresis

2.2 Anti-thymocyte globulin

2.3 Intravenous immune globulin (IVIg)

2.4 Rituximab

2.5 Bortezomib

การรักษา mild acute AMR เช่น มีเพียงค่าการทำงานของตับผิดปกติ (เช่น hyperbilirubinemia, transaminitis) แต่ยังไม่มีการ graft dysfunction ร่วมกับการเข้าเกณฑ์การวินิจฉัย AMR ซึ่งในกลุ่มนี้มักพบลักษณะทางพยาธิวิทยาร่วมกันของ TCMR และ AMR ส่วนใหญ่จะตอบสนองต่อการรักษาด้วย steroid เพียงอย่างเดียว แต่หากไม่ได้ผล (steroid-resistance rejection) ควรทำการรักษาด้วย ATG

ในกลุ่ม moderate-severe AMR ที่มี graft dysfunction ร่วมด้วย ข้อมูลในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่ชัดเจน ทำให้แนวทางการรักษายังใช้จาก case report หรืออ้างอิงข้อมูลจากแนวทางการรักษาของการปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ๆ ที่ไม่ใช่การปลูกถ่ายตับมาใช้ โดยแนวทางการรักษาที่ใช้ คือ การลดระดับ DSA ลง (DSA depleting strategy) โดยใช้การรักษาหลายวิธีร่วมกัน เช่น การทำ plasmapheresis การให้ ATG (1.5 มก./กก.) การให้ IVIG (500-1000 มก./กก.) และพิจารณาใช้ยากกลุ่ม anti B-cell/plasma cell [rituximab (375 มก./ม²) หรือ bortezomib (0.7 มก./ม²)] ร่วมกับการตรวจติดตามระดับ DSA และการทำ liver biopsy เป็นระยะ ๆ ระหว่างการรักษา นอกจากนี้ยังมีการใช้ยากกลุ่มที่สามารถยับยั้ง complement activation ได้ เช่น eculizumab หรือเพิ่มชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น

การรักษา chronic AMR¹⁸⁻²²

1. ใช้ยา tacrolimus-based immunosuppression อย่างเคร่งครัด
2. ใช้ steroid ขนาดต่ำในระยะยาว (low-dose chronic steroid therapy)

ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงหรือระดับยา tacrolimus ต่ำเกินไป

3. หากมีความเสี่ยงสูงต่อ graft loss ให้ high dose IVIG เดือนละครึ่ง

การรักษา chronic AMR นั้นปัจจุบันยังมีข้อจำกัดอยู่หลายประการ ทั้งในแง่ของการวินิจฉัยที่ทำได้ยาก และปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่แสดงถึงการรักษาที่ได้ผลชัดเจน โดยมีคำแนะนำที่อาจนำมาใช้ได้ คือ การแบ่งระดับความรุนแรงโดยใช้ chronic AMR (cAMR) score¹⁸ ซึ่งใช้ปัจจัยจาก histologic findings (lobular

inflammation, interface hepatitis, portal collagenization, portal venopathy และ subsinusoidal fibrosis) และภาวะ HCV viremia เป็นตัวคำนวณ หากมีความรุนแรงต่ำ (cAMR score <13) แม้ว่าจะมี DSA เป็นผลบวกก็ตามแต่มีอัตราการเกิด graft loss ต่ำ จึงไม่แนะนำให้ทำการรักษา แต่หากมี cAMR score สูง (>27.5) แนะนำให้เริ่มการรักษา โดยใช้ tacrolimus-base immunosuppression แต่ถ้าผู้ป่วยยังมีการดำเนินโรคต่อหรือไม่สามารถทนต่อการใช้ tacrolimus ได้แนะนำให้ใช้ steroid ขนาดต่ำ (prednisolone อย่างน้อย 10 มก./วัน) เป็นระยะยาว ร่วมกับการติดตามระดับ DSA หากโรคยังมีความรุนแรงมากขึ้นจนมีโอกาสดังกล่าวได้ การรักษาที่แนะนำคือ การให้ high-dose IVIG (1-2 กรัม/กก.) เดือนละครั้ง ซึ่งมีข้อมูลแสดงการรักษาได้ผลในการปลูกถ่ายอวัยวะอื่นอยู่บ้าง

การวินิจฉัย fibrosis ใน liver allograft²³

ควรประเมินแยกแต่ละบริเวณ ได้แก่ (1) portal/periportal (2) sinusoidal/subsinusoidal และ (3) perivenular โดยมีการแบ่งคะแนนในแต่ละส่วน ดังนี้

- Portal/periportal: คะแนน 0 (none) - 3 (portal-to-portal or portal-to-central bridging)
- Sinusoidal: คะแนน 0 (none) - 3 (thick; marked and diffuse)
- Perivenular: คะแนน 0 (none) - 3 (central-to-central or central-to-portal bridging)

พยาธิแพทย์ควรรายงานทั้งคะแนนรวม (สูงสุด 9) และคะแนนของแต่ละบริเวณ เพื่อให้เข้าใจถึงกลไกการเกิด fibrosis ใน graft

เอกสารอ้างอิง

1. Charlton C, Levitsky J, Aql B, et al. International Liver Transplantation Society consensus statement on immunosuppression in liver transplant recipients. Transplantation 2018;102:727-43.
2. Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. J Hepatol 2015;62:S170-85.

3. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 comprehensive update of the Banff working group on liver allograft pathology: Introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2016;16:2816-35.
4. Jain A, Demetris AJ, Kashyap R, et al. Does tacrolimus offer virtual freedom from chronic rejection after primary liver transplantation? Risk and prognostic factors in 1048 liver transplantation with a mean follow-up of 6 years. *Liver Transpl* 2001;7:623-30.
5. Tannuri AC, Lima F, Mello ES, et al. Prognostic factors for the evolution and reversibility of chronic rejection in pediatric liver transplantation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71:216–20.
6. Sundaram SS, Melin-Aldana H, Neighbors K, et al. Histologic characteristics of late cellular rejection, significance of centrilobular injury, and long-term outcome in pediatric liver transplant recipients. *Liver transplant* 2006;12:58-64.
7. Banff Working Group, Demetris AJ. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology* 2006;44:489-501.
8. Thangarajah D, O'Meara M, Dhawan A. Management of acute rejection in pediatric liver transplantation. *Pediatr Drug* 2013;15:459-71.
9. Shigeta T, Sakamoto S, Uchida H, et al. Basiliximab treatment for steroid-resistant rejection in pediatric patients following liver transplantation for acute liver failure. *Pediatr Transplant* 2014;18:860-7.
10. Kerkar N, Yanni G. De novo and recurrent autoimmune hepatitis after liver transplantation: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2016;66:17-24.
11. Cuadrado A, San Segundo D, Lopez-Hoyos M, et al. Clinical significance of donor-specific human leukocyte antigen antibodies in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2015;21:11016-26.
12. Schadde E, d'Alessandro AM, Musat AI, et al. Donor-specific HLA- antibody-mediated humoral rejection in a liver transplant recipient fully reversed with plasmapheresis and immunoglobulin. *Clin Transpl* 2006:479–82.
13. Paterno F, Shiller M, Tillery G, et al. Bortezomib for acute antibody-mediated rejection in liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:2526–2531.
14. Kamar N, Lavyssiere L, Muscari F, et al. Early plasmapheresis and rituximab for acute humoral rejection after ABO-compatible liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009;15:3426–30.
15. Kumar A, Stewart Z, Reed A, et al. Successful prophylactic use of eculizumab in aHUS kidney transplant patients: a report of 9 cases. *Am J Transplant* 2016;16:742.
16. Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, et al. Eculizumab therapy for chronic antibody-mediated injury in kidney transplant recipients: a pilot randomized controlled trial. *Am J Trans-*



plant 2017;17:682–91.

17. Glotz D, Russ G, Rostaing L, et al. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2019;19:2865-75.
18. Kim PT, Demetris AJ, O'Leary JG. Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the role of the 'two-hit hypothesis'. *Curr Opin Organ Transplant* 2016;21:209-18.
19. O'Leary JG, Cai J, Freeman R, et al. Proposed diagnostic criteria for chronic antibody-mediated rejection in liver allografts. *Am J Transplant* 2016;16:603-14.
20. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11:196–202.
21. DelBelloA, Congy-JolivetN, MuscariF, et al. Prevalence, incidence and risk factors for donor-specific anti-HLA antibodies in maintenance liver transplant patients. *Am J Transplant* 2014;14:867–75.
22. O'Leary JG, Samaniego M, Crespo M, et al. The influence of immunosuppressive agents on the risk of de novo donor-specific HLA antibody production in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2015;100:39-53.
23. Venturi C, Sempoux C, Bueno J, et al. Novel histologic scoring system for long-term allograft fibrosis after liver transplantation in children. *Am J Transplant* 2012;12:2986-96.

การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ในการปลูกถ่ายตับ

การดูแลผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก่อนและหลังปลูกถ่ายตับ

ไวรัสตับอักเสบบีเป็นสาเหตุของโรคตับอักเสบบี ตับแข็ง และมะเร็งตับ การปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยโรคตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ถ้าไม่ได้มีการให้ยาต้านไวรัสก่อนและหลังปลูกถ่ายตับจะทำให้เชื้อไวรัสตับอักเสบบีกลับมาเป็นซ้ำที่ตับที่ปลูกถ่ายได้^{1, 2} และทำให้ผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับเกิดตับอักเสบริ้ร้ง ตับแข็ง และอาจเกิดตับวายจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซ้ำที่ตับที่ปลูกถ่าย¹ จึงจำเป็นต้องมีการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ก่อนผ่าตัดปลูกถ่ายตับ ระหว่างผ่าตัดปลูกถ่ายตับ และภายหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ¹⁻³

การรักษาก่อนผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

เริ่มยาด้านไวรัสตับอักเสบบีที่มีประสิทธิภาพสูง และมีโอกาสเชื้อมีน้อยในการลดจำนวนเชื้อไวรัส^{1, 3, 4} ได้แก่ entecavir (ETV), tenofovir disoproxil fumarate (TDF), tenofovir alafenamide (TAF) ถ้าเป็นกรณีติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ดื้อยา lamivudine แนะนำให้ใช้ TDF และถ้ามีปัญหาไตทำงานผิดปกติหรือปัญหากระดูก แนะนำให้ใช้ ETV หรือ TAF

การรักษาระหว่างและหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ^{1, 3, 4}

แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 ประเภทตามความเสี่ยง

1. กลุ่มเสี่ยงมาก (High risk) หมายถึงกรณีตรวจพบ HBV DNA หรือไม่มีข้อมูลนี้ มีแนวทางปฏิบัติ 2 แนวทางดังต่อไปนี้

1.1 ให้ HBIG ร่วมกับยาด้านไวรัส¹ เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี โดยมีเป้าหมายให้ระดับ anti-HBs สูงตามช่วงเวลาหลังปลูกถ่ายตับ ดังนี้

หลังผ่าตัดจนถึงเดือนที่ 3 : >500 IU/L

เดือนที่ 3-6 : >100-250 IU/L

หลังเดือนที่ 6 เป็นต้นไป : >50-100 IU/L

โดยให้ HBIG 10,000 IU ทางหลอดเลือดดำระหว่างผ่าตัดตับออกจากผู้ป่วย และ 10,000 IU ต่อวันทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ หรือให้ HBIG 2,000 IU ทางหลอดเลือดดำ หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ระหว่างผ่าตัดเอาตับออกจากผู้ป่วย และให้ 800-1,200 IU ต่อวัน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ภายหลังปลูกถ่ายตับ เป็นเวลา 1 สัปดาห์^{5, 6} หรืออาจปรับตามเกณฑ์ของระดับ anti-HBs ในแต่ละช่วงเวลาหลังปลูกถ่ายตับ (on-demand) อาจพิจารณาหยุด HBIG หลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับมากกว่า 1 ปีและตรวจ HBV DNA ไม่พบ หรือ

1.2 ให้ยาด้านไวรัสตับอักเสบบีที่มีประสิทธิภาพสูงและมีโอกาสเชื้อดื้อยาน้อยเพียงอย่างเดียวไปตลอดชีวิต โดยไม่ได้ใช้ HBIG

2. กลุ่มเสี่ยงน้อย (Low risk) หมายถึงกรณีที่ไม่พบเชื้อ HBV DNA ก่อนผ่าตัด หรือในภาวะตับวายเฉียบพลันจากติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งมักพบเชื้อ HBV DNA ได้น้อยหรือไม่พบเลย มีแนวทางปฏิบัติ 2 แนวทาง ดังต่อไปนี้

2.1. ให้ HBIG ร่วมกับยาด้านไวรัสบีเช่นเดียวกับข้างต้น เพื่อให้ระดับของ anti-HBs เท่ากับ 100 IU/L ในช่วงแรกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ และ 50-100 IU/L ภายหลัง 3 เดือนไปแล้ว หรือให้ HBIG ตามระดับของ anti-HBs (on-demand) หรือ

2.2. ให้ยาด้านไวรัสตับอักเสบบีที่มีประสิทธิภาพสูงและมีโอกาสเชื้อดื้อยาน้อยเพียงอย่างเดียวไปตลอดชีวิต

การปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคที่มี anti-HBc positive

การปลูกถ่ายตับจากผู้บริจาคที่มี anti-HBc positive สามารถทำให้ผู้รับตับเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีภายหลังการปลูกถ่ายตับได้ (de novo HBV infection)^{1, 3} เนื่องจากผู้บริจาคที่มี anti-HBc positive มีโอกาสสูงที่จะมีเชื้อไวรัส

ตับอักเสบบีซ่อนอยู่ (occult HBV infection) จึงจำเป็นต้องมีแนวทางปฏิบัติเพื่อป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับ ดังนี้

1. ควรจัดสรรตับที่มี anti-HBc positive ให้แก่ผู้ป่วยที่มี HBsAg หรือ anti-HBc positive และ/หรือ anti-HBs positive^{1, 3, 4}

- ผู้ป่วยที่มี HBsAg เมื่อได้รับตับที่มี anti-HBc positive ควรได้รับการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีตามคำแนะนำข้างต้น
- ผู้ป่วยที่มี anti-HBc positive/anti-HBs positive ควรได้รับยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ lamivudine หรือยาต้านไวรัสตับอักเสบบีที่มีประสิทธิภาพสูงและมีโอกาสเชื้อดื้อยาน้อยเป็นเวลา 1 ปี
- ผู้ป่วยที่มี anti-HBc negative/anti-HBs negative, anti-HBc negative/anti-HBs positive หรือ anti-HBc positive/anti-HBs negative ควรได้รับยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ lamivudine หรือยาต้านไวรัสตับอักเสบบีที่มีประสิทธิภาพสูงและมีโอกาสเชื้อดื้อยาน้อยไปตลอดชีวิต

2. ข้อควรปฏิบัติเพิ่มเติม ได้แก่

- แจ้งญาติผู้ป่วยถึงความจำเป็นและแนวทางปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับตับที่มี anti-HBc positive
- หลังปลูกถ่ายตับ ติดตาม HBsAg และ HBV DNA ทุกปี⁴

การดูแลผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก่อนและหลังปลูกถ่ายตับ

การปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ตรวจพบไวรัสในเลือดก่อนการปลูกถ่ายตับ จะมีอัตราการเกิดไวรัสตับอักเสบบีกลับซ้ำในตับที่ปลูกถ่ายเกือบทุกราย ซึ่งไวรัสตับอักเสบบีกลับซ้ำหลังการปลูกถ่ายตับจะมีการดำเนินโรคที่รุนแรงรวดเร็ว ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตของ graft และผู้ป่วยลดลงอย่างมาก⁷

การป้องกันไวรัสตับอักเสบบีกลับซ้ำที่ดีที่สุด คือ การรักษาไวรัสตับอักเสบบีให้หายขาด (sustained virological response หรือการตรวจไม่พบไวรัสในเลือดที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดการรักษา) ด้วยยาต้านไวรัสก่อนการปลูกถ่ายตับ ซึ่งปัจจุบัน

ยาด้านไวรัส เช่น sofosbuvir/velpatasvir ร่วมกับ ribavirin เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ซึ่งสามารถรักษาไวรัสตับอักเสบซีในผู้ป่วย decompensated cirrhosis ให้มีโอกาสหายนานมากกว่าร้อยละ 90 นอกจากจะเป็นการป้องกันการเป็นกลับซ้ำแล้ว การรักษาไวรัสตับอักเสบซีในผู้ป่วย decompensated cirrhosis ยังช่วยให้การทำงานของตับดีขึ้น จนผู้ป่วยบางรายอาจจะไม่จำเป็นต้องได้รับการปลูกถ่ายตับ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ได้ประโยชน์จากการรักษามากนัก โดยยังมีการทำงานของตับผิดปกติมากจนทำให้คุณภาพชีวิตไม่ดี เสี่ยงต่อการเสียชีวิตระหว่างที่รอการปลูกถ่ายตับ ปัจจัยที่ทำนายว่าผู้ป่วยตับแข็งจะมีการไม่ดีขึ้นหลังการรักษาด้วยยาด้านไวรัส ได้แก่ MELD score ≥ 18 หรือมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากความดันพอร์ทัลสูง (portal hypertension)⁷⁻¹¹ ดังนั้น ในกรณีที่ MELD score < 18 จึงแนะนำให้รักษาไวรัสตับอักเสบซีด้วยยาด้านไวรัสก่อนการปลูกถ่ายตับ แล้วเฝ้าติดตามการทำงานของตับเป็นระยะภายหลังการรักษา¹⁰

กรณีผู้ป่วยที่มี MELD score ≥ 18 แนะนำให้พิจารณาปลูกถ่ายตับก่อนการรักษาด้วยยาด้านไวรัส เมื่อผู้ป่วยอาการคงที่หลังการผ่าตัดและกินยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลาหนึ่งแล้ว จึงให้เริ่มรักษาไวรัสตับอักเสบซีกลับซ้ำด้วยยาด้านไวรัส (โดยไม่ควรรอนานเกิน 6-12 เดือนหลังการปลูกถ่ายตับเนื่องจากอาจเกิดพังผืดใน liver graft ขึ้นมาก) การรักษาไวรัสตับอักเสบซีด้วยยา sofosbuvir/velpatasvir เป็นเวลา 12 สัปดาห์ จะมีโอกาสหายนานมากกว่าร้อยละ 92 โดยไม่พบว่ายา sofosbuvir/velpatasvir มีปฏิกิริยาระหว่างยากับยากดภูมิคุ้มกันแต่อย่างใด¹¹ อย่างไรก็ตาม การพิจารณาการรักษาไวรัสตับอักเสบซีด้วยยาด้านไวรัสก่อนหรือหลังปลูกถ่ายตับ ยังขึ้นอยู่กับการดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Park JS, Gayam V, Pan CQ. Review article: preventing hepatitis B graft infection in hepatitis B patients after liver transplantation: immunoglobulin vs anti-virals. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:944-54.
2. Nasir M, Wu GY. Prevention of HBV Recurrence after Liver Transplant: A Review. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8:150-60.
3. Orfanidou A, Papatheodoridis GV, Cholongitas E. Antiviral prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation: Current concepts. *Liver Int* 2021;41:1448-61.
4. Duvoux C, Belli LS, Fung J et al. 2020 position statement and recommendations of the European Liver and Intestine Transplantation Association (ELITA): management of hepatitis B virus-related infection before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:583-605.
5. Gane EJ, Angus PW, Strasser S et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;132:931-7.
6. Limsrichamrern S, Tovikkai C, Bunyajetpong S et al. Prophylaxis of hepatitis B after liver transplantation using low-dose short-course hepatitis B immunoglobulin plus antiviral drug. *J Med Assoc Thai* 2019;102:144-9.
7. Bunchorntavakul C, Reddy RK. HCV therapy in decompensated cirrhosis before or after liver transplantation: A paradoxical quandary. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:449-452
8. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2618-28.
9. AASLD HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2021 [Cited June 2022] Available from: <https://www.hcvguidelines.org>.
10. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561
11. Agarwal K, Castells L, Mullhaupt B, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. *J Hepatol* 2018;69:603-7.

แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ ก่อนและหลังการปลูกถ่ายตับ

แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับก่อนการปลูกถ่ายตับ

ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) จะพิจารณาปลูกถ่ายตับในกรณีที่ไม่สามารถรับการผ่าตัดตับ (liver resection) ได้ เนื่องจากการทำงานของตับไม่เพียงพอ (decompensated liver function, Child-Pugh B, MELD >10) หรือมีภาวะความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลที่สูง และผู้ป่วยควรมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี สูงกว่าร้อยละ 70 ผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่เข้าเกณฑ์การปลูกถ่ายตับ ได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่มีจำนวน 1 ก้อน ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 5 ซม. หรือ มีจำนวนมากกว่า 1 ก้อนแต่ไม่เกิน 3 ก้อน ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางก้อนที่ใหญ่ที่สุดไม่เกิน 3 ซม. (Milan criteria) และไม่พบการกระจายของมะเร็งนอกตับ และไม่พบการกระจายหรือลุกลามเข้าหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein)¹⁻³

สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่อยู่นอกเหนือจากเกณฑ์ที่ได้กล่าวข้างต้น (beyond Milan criteria) หรือผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ข้างต้นแต่ยังมีความจำเป็นในการทำงานของตับอยู่ในสภาวะปกติ (compensated liver function, Child-Pugh A, MELD <10) และไม่มีภาวะความดันพอร์ทัลสูง การปลูกถ่ายตับในผู้ป่วยกรณีดังกล่าวควรอยู่ในดุลยพินิจของคณะแพทย์ที่ดูแลการปลูกถ่ายตับของสถาบันนั้น ๆ

แนะนำให้มีการรักษามะเร็งเซลล์ตับเพื่อควบคุมการดำเนินของโรค (bridging therapy) ในผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีระยะเวลาในการรอปลูกถ่ายตับนานเกิน 6 เดือน วิธีการรักษา ได้แก่⁴⁻⁹

1. Percutaneous ablation ได้แก่ radiofrequency ablation (RFA) หรือ percutaneous ethanol injection (PEI) หรือ microwave ablation (MWA)

2. Transarterial chemoembolization (TACE) หรือ drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB-TACE)

3. Transarterial radioembolization (TARE)

ทั้งนี้การเลือกวิธีการรักษาโดยวิธีใดขึ้นอยู่กับขนาดของก้อนมะเร็ง ตำแหน่งของก้อนมะเร็ง และความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะตับวายหลังการรักษา

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ¹⁰⁻¹²

เป็นที่ทราบกันดีว่าการผ่าตัดปลูกถ่ายตับเป็นการรักษามะเร็งเซลล์ตับแบบครบถ้วน คือ เป็นการรักษาทั้งมะเร็งเซลล์ตับและรักษาภาวะตับแข็งที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็ง ทำให้การรักษาด้วยวิธีนี้มีอัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเซลล์ตับน้อยกว่าวิธีอื่น ๆ ถ้าเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม คือ มีมะเร็งเซลล์ตับในระยะแรกมาเข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับดังที่กล่าวไว้แล้วในตอนต้น แต่อย่างไรก็ตามถึงแม้จะมีเกณฑ์ในการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมแล้ว ก็ยังมีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉลี่ยอยู่ประมาณร้อยละ 16 ซึ่งส่วนใหญ่เกิดใน 2 ปีแรกภายหลังการผ่าตัด

การเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำ

การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเซลล์ตับนั้น จากรายงานต่าง ๆ มากกว่าครึ่งของผู้ป่วย มักเป็นการกลับเป็นซ้ำที่เกิดขึ้นนอกตับ เช่น ปอด กระดูก ต่อมหมวกไต ต่อมน้ำเหลือง เยื่อช่องท้อง เป็นต้น โดยมีการกลับเป็นซ้ำที่ตับเกิดขึ้นในสัดส่วนที่น้อยกว่า จึงมีคำแนะนำให้เฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเซลล์ตับด้วยการตรวจต่อไปนี้

- Multiphase CT หรือ MRI of liver
- Noncontrast CT of chest
- Alpha-fetoprotein (AFP) level

โดยติดตามทุก 6 เดือน โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน 2 ปีภายหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ สำหรับ bone scan แนะนำให้ทำเมื่อมีอาการทางคลินิกที่สงสัยว่าจะมีการแพร่กระจายไปที่กระดูก ในกรณีที่ explant liver อยู่นอกเกณฑ์ Milan และมีโอกาส

กลับเป็นซ้ำสูงกว่าเกณฑ์เฉลี่ย เช่น microvascular invasion, poorly differentiation, มีจำนวนก้อนเกินกว่า 3 ก้อน มีขนาดก้อนที่ใหญ่ที่สุดมากกว่า 5 ซม. ให้มีการเฝ้าระวังถี่ขึ้นเป็นทุก 3-4 เดือน และอาจเพิ่มระยะเวลาติดตามเป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี

แนวทางการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

มีข้อควรพิจารณา 2 ประเด็นคือ การให้ adjuvant therapy และการปรับยากดภูมิคุ้มกัน สำหรับ adjuvant therapy นั้น ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใดได้ผลชัดเจนไม่ว่าจะเป็นยาเคมีบำบัด targeted therapy หรือ immunotherapy จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่มนี้ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ

ในเรื่องของยากดภูมิคุ้มกันนั้น เป็นที่ทราบกันดีว่าระดับของการกดภูมิคุ้มกันมีผลต่อการเกิดมะเร็ง ดังนั้นหลักการทั่วไปคือ การให้ยากดภูมิคุ้มกันในระดับต่ำที่สุดเท่าที่จะควบคุมการเกิด rejection เพื่อให้เหลือภูมิคุ้มกันในการต่อต้านมะเร็งต่ำให้สูงที่สุด

มีข้อมูลทางคลินิกว่าระดับยา CNIs ที่สูงมีความสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง และยา mTOR inhibitors มีฤทธิ์ต่อต้านมะเร็งและอาจส่งผลให้การกลับเป็นซ้ำลดลง โดยมีการศึกษาที่เป็น randomized multicenter open-label phase 3¹³ เปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยา mTOR inhibitors กลุ่มละประมาณ 260 คน พบว่าในแต่ละปีหลังการผ่าตัด กลุ่มที่ได้รับ mTOR inhibitors มีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่น้อยกว่าจนถึงปีที่ 3 และมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าจนถึงปีที่ 5 แต่ภายหลังจากนี้จนถึงปีที่ 8 ซึ่งเป็นปีที่สิ้นสุดการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกัน โดยความแตกต่างนี้จะพบมากในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปีและระยะของมะเร็งตับอยู่ในเกณฑ์ Milan ในเวลาต่อมาการศึกษาแบบ meta-analysis¹⁴ ก็ได้ผลในทำนองเดียวกัน คือ เพิ่มโอกาสรอดชีวิตโดยที่มะเร็งตับไม่กลับเป็นซ้ำที่หลังจากติดตามเป็นเวลาอย่างน้อย 3 ปี และลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับโดยไม่เพิ่มอัตราการเกิด acute rejection

ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า การใช้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม mTOR inhibitor อาจมีประโยชน์ในการลดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเซลล์ตับได้

แนวทางการรักษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเซลล์ตับ^{10, 11, 15}

ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับภายหลังการปลูกถ่ายตับ จะมีการดำเนินโรคอย่างรวดเร็วและผลการรักษาค่อนข้างแย่ ส่วนใหญ่จะเสียชีวิตทั้งหมด ดังนั้นจึงแนะนำให้ทำการรักษาแบบผสมผสานโดยผู้เชี่ยวชาญด้านต่าง ๆ ได้แก่ ศัลยแพทย์ อายุรแพทย์โรคตับ อายุรแพทย์โรคมะเร็ง รังสีแพทย์ร่วมรักษา รังสีแพทย์ฉายแสง

เมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับแล้ว จะต้องทำการ staging มะเร็งตับใหม่ โดยการทำ CT chest, multiphase CT or MRI of abdomen และ bone scan โดยพิจารณาทำ PET-CT เป็นราย ๆ ไป

หลังจากนั้นจะต้องทำการทบทวนยากดภูมิคุ้มกัน โดยจะต้องลดยากดภูมิคุ้มกันลงให้เหลือน้อยที่สุดที่เพียงพอจะป้องกันการเกิด rejection และพิจารณาเริ่มให้ยากกลุ่ม mTOR inhibitor ในกรณีที่ยังไม่ได้ใช้

การกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับในกรณีนี้ถือเป็น systemic disease เสมอไม่ว่าจะเกิดขึ้นเพียงที่เดียวก็ตาม จึงมีการพิจารณาถึงการให้ systemic therapy ซึ่งในปัจจุบันมี 2 กลุ่ม คือ targeted therapy ได้แก่ sorafenib และ immunotherapy (ได้แก่ nivolumab, pembrolizumab)

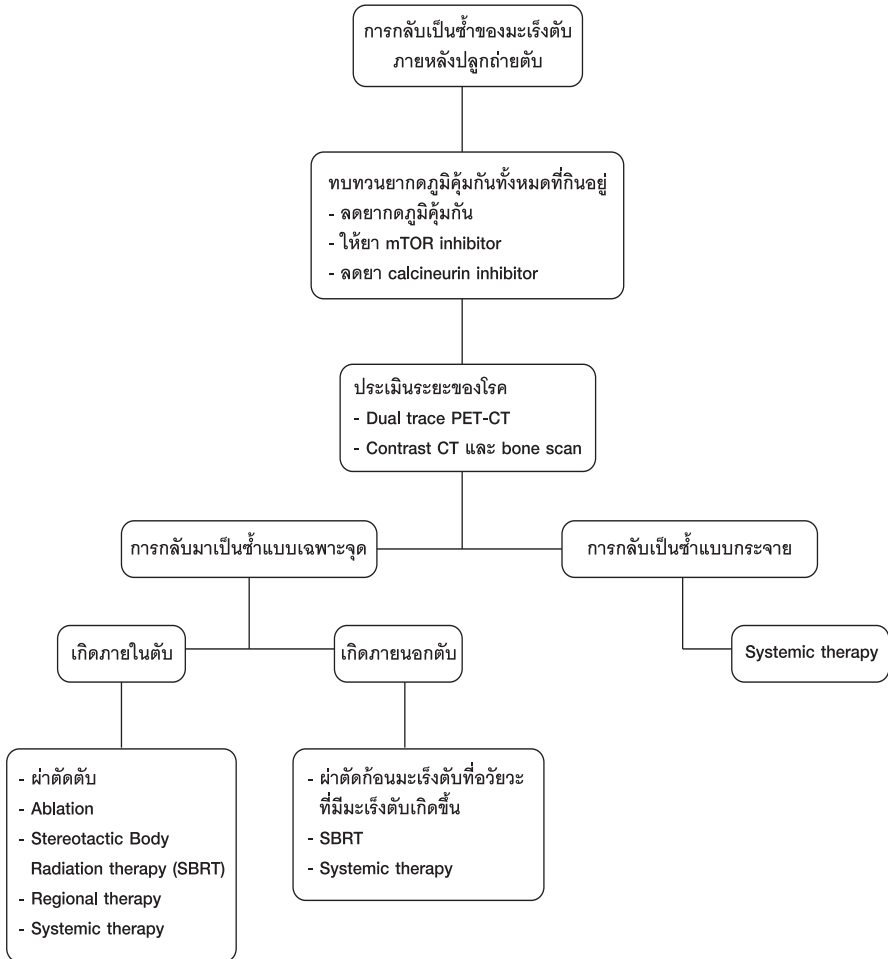
Sorafenib ในการรักษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายตับ ยังมีการศึกษาไม่มากนัก ส่วนใหญ่เป็นเพียงรายงานผู้ป่วย (case series) และได้ผลการรักษาส่วนใหญ่เป็น stable disease และควบคุมโรคได้เพียงระยะเวลาอันสั้นประมาณ 5-6 เดือน และกว่าครึ่งจำเป็นต้องลดขนาดยาลงเนื่องจากทนผลข้างเคียงไม่ไหว

สำหรับยา immunotherapy นั้นยังมีข้อกังวลเรื่องอาจเพิ่มการเกิด rejection ได้ ทำให้ข้อมูลยังมีไม่มากนัก



ในกรณีที่การเกิดเป็นซ้ำเป็นแบบเฉพาะที่ตับหรือมีอวัยวะอื่นร่วมด้วยแต่ไม่มากนัก สามารถพิจารณารักษามะเร็งเซลล์ตับเช่นเดียวกับกรณีที่ไม่ได้ปลูกถ่ายตับ เช่น TACE, RFA, radioembolization รวมไปถึงการฉายแสง และในบางรายที่ควบคุมโรคได้ดี อาจพิจารณาผ่าตัดก้อนมะเร็งที่ตับ ถ้าความเสี่ยงของการผ่าตัดไม่สูงเกินไป เช่นเดียวกับอวัยวะอื่น เช่น ปอด ต่อมหมวกไต ซึ่งรายงานต่าง ๆ ได้ผลที่สอดคล้องกันคือ ผู้ป่วยที่มีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเซลล์ตับที่ไม่มากนักและสามารถผ่าตัดได้ จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดหรือผ่าตัดไม่ได้

แผนภาพแสดงแนวทางการรักษาการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตับ ภายหลังการปลูกถ่ายตับ





เอกสารอ้างอิง

1. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;334:693-99.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
3. Marrero J, Kulik L, Sirlin C, et al. Diagnostic, staging, and management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice guidance by the American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology* 2018;68:723-50.
4. Llovet JM, Mass X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123-8.
5. Kollmann D, Selzner N, Selzner M. Bridging to liver transplantation in HCC patients. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402:863-71.
6. Oligane H, Close O, Xing M, et al. Bridging locoregional therapy: Longitudinal trends and outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Rev* 2017;31:136-43.
7. Nault JC, Sutter O, Nahon P, et al. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *J Hepatol* 2018;68:783-97.
8. Affonso B, Galastri FL, Filho J, et al. Long-term outcomes of hepatocellular carcinoma that underwent chemoembolization for bridging or downstaging. *World J Gastroenterol* 2019;25:5687-701.
9. Sacco R, Conte C, Tumino E, et al. Transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* 2016;3:25-9.
10. de'Angelis N, Landi F, Carra MC, et al. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 11185-98.
11. Au KP, Chok KSH. Multidisciplinary approach for post-liver transplant recurrence of hepatocellular carcinoma: A proposed management algorithm. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 5081-94.
12. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol* 2017; 3: 493-500.
13. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: A randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation* 2016; 100: 116-25.
14. Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, et al. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 4:260-73.
15. Verna EC, Patel YA, Aggarwal A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Management after the transplant. *Am J Transplant* 2020; 20: 333-47

การวินิจฉัยและรักษาภาวะแทรกซ้อน โดยวิธีการทางรังสีวิทยา

ภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายตับที่วินิจฉัยได้โดยวิธีการทางรังสีวิทยา และการรักษาโดยวิธีการทางรังสีวิทยา แบ่งเป็น¹⁻⁵

1. ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือด (vascular complication) ได้แก่ hepatic artery stenosis, hepatic artery thrombosis, portal vein stenosis, portal vein thrombosis, hepatic vein หรือ inferior vena cava (IVC) stenosis, hepatic vein หรือ IVC thrombosis
2. ภาวะแทรกซ้อนของทางเดินน้ำดี (biliary complication) ได้แก่ ท่อน้ำดีตีบ (biliary stenosis)

Hepatic artery thrombosis¹⁻⁵

เป็นภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับที่พบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 0-12) และมักพบภาวะนี้ในเด็กบ่อยกว่าผู้ใหญ่ถึง 2 เท่า บางรายอาจตรวจพบภาวะนี้จาก duplex ultrasound หรือ computed tomography (CT) scan ในขณะที่ยังไม่มีอาการและค่าการทำงานของตับปกติ ในรายที่มีอาการ มักพบอาการ 3 แบบ ดังนี้¹⁻³

1. Intermittent bacteremia
2. Bile duct ischemia
3. Fulminant hepatic failure



การวินิจฉัยทางรังสีวิทยา^{1, 4, 5}

1. Duplex ultrasound เป็นการตรวจคัดกรองเบื้องต้น

เกณฑ์การวินิจฉัย

- ไม่พบการไหลเวียนภายในหลอดเลือดจากการตรวจ color flow image และ spectral waveform

2. CT angiography (CTA) หรือ magnetic resonance angiography (MRA)

เป็นการตรวจยืนยันหากสงสัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันจากการตรวจ duplex ultrasound

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบลิ่มเลือดภายใน hepatic artery

- ไม่พบสารทึบรังสีภายใน hepatic artery

3. Angiography ใช้เมื่อต้องการทำการรักษาโดยวิธีการทาง endovascular treatment

การรักษาทางรังสีร่วมรักษา¹⁻³

1. Short-segment occlusion (ความยาว <2 ซม.) อาจรักษาได้โดยการทำ balloon angioplasty หรือ stent placement โดยไม่ต้องทำ thrombolysis

2. Long-segment occlusion อาจรักษาได้โดยการทำ thrombolysis หรือ mechanical thrombectomy ด้วยวิธีการทางรังสีร่วมรักษา หรือผ่าตัดทางศัลยกรรม

2.1 Thrombolysis โดยให้ thrombolytic agent (เช่น recombinant tissue plasminogen activator - rTPA) ผ่านทาง catheter ซึ่งชนิดที่เหมาะสมที่สุดคือ Cragg-McNamara valved infusion catheter โดยวาง side holes ให้อยู่ในส่วนที่มี thrombosis อาจแบ่งให้เป็น initial bolus dose (2-10 มก.) และ continuous dripping (0.5–1 มก./ซม.) ถ้า continuous dripping เป็นเวลานาน ควรเฝ้าระวังภาวะเลือดออกในอวัยวะต่าง ๆ ใน intensive care unit (ICU) จากนั้นควรทำ angiography ซ้ำ หากพบว่ามีกัตีบ (stenosis) ร่วมด้วยอาจพิจารณาทำ balloon angioplasty หรือ stent placement เพิ่มเติมด้วย

2.2 Mechanical thrombectomy ด้วยวิธีทางรังสีร่วมรักษา อาจทำได้ในกรณีที่หลอดเลือดค่อนข้างใหญ่

การรักษาด้วย thrombolysis และ mechanical thrombectomy มีอัตราความสำเร็จ (technical success rate) ค่อนข้างต่ำ และมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกค่อนข้างสูง การพิจารณาเลือกวิธีการรักษาจึงขึ้นกับพิจารณาของแพทย์ผู้ดูแล อัตราความสำเร็จของการทำ thrombolysis ขึ้นกับระยะเวลาหลังจากเกิด thrombosis ด้วย หากทำได้เร็วโอกาสสำเร็จจะสูงขึ้น แต่ไม่ควรรักษาด้วย 2 วิธีนี้ หากมี thrombosis นานกว่า 3 เดือน เนื่องจากโอกาสสำเร็จค่อนข้างน้อย

Hepatic artery stenosis¹⁻⁶

เป็นภาวะที่พบได้ค่อนข้างบ่อย คือร้อยละ 2-13 ส่วนใหญ่มักพบการตีบของหลอดเลือดบริเวณ hepatic artery anastomosis (ร้อยละ 59) และรองลงมา คือ การตีบของ hepatic artery ภายใน liver graft (ร้อยละ 41) ผู้ป่วยมักไม่มีอาการ แต่ตรวจพบโดยบังเอิญจากการตรวจ duplex ultrasound หรือ CT scan หรือ บางรายอาจมีค่าการทำงานของตับผิดปกติ

การวินิจฉัยทางรังสีวิทยา^{1, 4, 5}

1. Duplex ultrasound ใช้เป็นการตรวจคัดกรองเบื้องต้น

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบรอยคอดที่ตำแหน่งรอยต่อ (anastomosis) มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่าครึ่งหนึ่งของหลอดเลือดตำแหน่งก่อนหน้า
- เปรียบเทียบค่าความเร็วสูงสุดระหว่างตำแหน่งรอยต่อและก่อนหน้า [peak systolic velocity (PSV) ratio] มีค่ามากกว่า 2 เท่า
- พบการเปลี่ยนแปลงลักษณะ spectral waveform ของ hepatic artery ภายในเนื้องraft มีค่า acceleration time นานมากกว่า 80 มิลลิวินาที ร่วมกับค่า

resistive index น้อยกว่า 0.55

2. CTA หรือ MRA เป็นการตรวจยืนยันการวินิจฉัย หากสงสัยภาวะหลอดเลือดแดงตีบจากการตรวจ duplex ultrasound

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบรอยคอดที่ตำแหน่งรอยต่อ (anastomosis) มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่าครึ่งหนึ่งของเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดที่ตำแหน่งก่อนหน้า

- อาจพบสารทึบรังสีภายใน hepatic artery ภายในตับข้างลง

3. Angiography ใช้เมื่อต้องการทำการรักษาโดยวิธีการทาง endovascular treatment

การรักษาทางรังสีร่วมรักษา^{1-3,6}

อาจรักษาได้โดยการทำให้ balloon angioplasty หรือ stent placement

1. Balloon angioplasty มี technical success rate ค่อนข้างสูง ประมาณร้อยละ 80 แต่หลังทำมี restenosis rate ประมาณร้อยละ 31-41 และ thrombosis rate ประมาณร้อยละ 8-19 ภายใน 1 ปีหลังการรักษา

2. Stent placement ถ้ามี intraprocedural recoil หรือ early restenosis (ภายใน 2 เดือน) อาจพิจารณาใส่ stent

หากพบ focal hepatic artery stenosis บริเวณ anastomosis ภายในสัปดาห์แรกหลังจากผ่าตัดปลูกถ่ายตับ อาจเกิดจาก postoperative edema ของ arterial anastomosis ซึ่งสามารถหายได้เองหากอาการบวมดีขึ้น จึงยังไม่ควรทำ balloon angioplasty⁶

หากเกิดจาก hepatic arterial kinking การรักษาโดย balloon angioplasty มีอัตราความสำเร็จต่ำ และโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนสูง การผ่าตัดแก้ไข hepatic artery หรือการให้ anticoagulants เพื่อป้องกัน thrombosis อาจเหมาะสมมากกว่า

Portal vein thrombosis¹⁻⁵

เป็นภาวะที่พบได้ค่อนข้างน้อย (ร้อยละ 0.3–2.6) มักเกิดภายใน 1 เดือนแรก หลังจากผ่าตัดปลูกถ่ายตับ หรืออาจเกิด iatrogenic จากการทำ balloon venoplasty ในกรณีที่มี portal vein stenosis อยู่ก่อนแล้ว ผู้ป่วยอาจมีค่าการทำงานของตับ ผิดปกติ หรืออาจมีอาการแสดงของความดันพอร์ทัลสูงร่วมด้วย

การวินิจฉัยทางรังสีวิทยา^{1, 4, 5}

1. Duplex ultrasound เป็นการตรวจคัดกรองเบื้องต้น

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบลิ้มเลือดจากการตรวจ B-mode ultrasound และ color flow image
- ไม่พบการไหลเวียนภายในหลอดเลือดจากการตรวจ color flow image และ spectral waveform

2. CT venography (CTV) หรือ MR venography (MRV) เป็นการตรวจยืนยันการวินิจฉัย หากสงสัยภาวะลิ้มเลือดอุดตันจากการตรวจ duplex ultrasound

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบลิ้มเลือดภายใน portal vein
- ไม่พบสารทึบรังสีภายใน portal vein

3. Portal venography ใช้เมื่อต้องการทำการรักษาโดยวิธีการทาง endo-vascular treatment

การรักษาทางรังสีร่วมรักษา¹⁻³

1. Early portal vein thrombosis (เกิดขึ้นภายใน 1 เดือนหลังปลูกถ่ายตับ) ควรให้การรักษาทันที เนื่องจากการทำงานของตับจะแย่ลงอย่างรวดเร็ว และผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตได้

การทำ thrombolysis ด้วย rTPA เช่นเดียวกับที่กล่าวก่อนหน้านี้ หรือ mechanical thrombectomy ด้วยวิธีการทางรังสีร่วมรักษาหรือโดยการผ่าตัดทางศัลยกรรม

ขณะทำ thrombolysis ผู้ป่วยควรได้รับการเฝ้าระวังภาวะเลือดออกใน ICU ดังกล่าวมาแล้ว

การรักษาโดยการทำ thrombolysis และ mechanical thrombectomy มีอัตราความสำเร็จค่อนข้างต่ำ และมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเลือดออกค่อนข้างสูง การพิจารณาเลือกวิธีการรักษาจึงขึ้นกับวิจารณญาณของแพทย์ผู้ดูแล หากพบว่ามี การตีบของหลอดเลือดร่วมด้วย อาจพิจารณาทำ balloon venoplasty หรือ stent placement เพิ่มเติมด้วย

2. Late portal vein thrombosis (เกิดขึ้นเกิน 1 เดือนหลังปลูกถ่ายตับ) พิจารณาให้ anticoagulants ในกรณีที่เป็น acute portal vein thrombosis

3. Chronic portal vein thrombosis หากมี cavernous transformation แล้ว ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีทางรังสีร่วมรักษา และ anticoagulants

Portal vein stenosis¹⁻⁵

เป็นภาวะที่พบได้บ่อยกว่า portal vein thrombosis และส่วนใหญ่จะพบในผู้ป่วยเด็กเนื่องจาก portal vein ของเด็กมีขนาดเล็ก แต่ portal vein ของ donor มักมีขนาดใหญ่ อาจทำให้มีการพับของหลอดเลือดที่ต่อกัน ทำให้มีโอกาสตีบหลังจากผ่าตัดปลูกถ่ายตับได้สูง ส่วนใหญ่การตีบมักเกิดที่บริเวณ portal vein anastomosis

อาจพบค่าการทำงานของตับผิดปกติ หรือมีอาการหรืออาการแสดงของความดันพอร์ทัลสูงร่วมด้วย

การวินิจฉัยทางรังสีวิทยา^{1,4,5}

1. Duplex ultrasound เป็นการตรวจคัดกรองเบื้องต้น

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบรอยคอดที่ตำแหน่งรอยต่อ (anastomosis) มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยลงมากกว่าครึ่งหนึ่งของเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดที่ตำแหน่งก่อนหน้า

- เปรียบเทียบค่าความเร็วสูงสุดระหว่างตำแหน่งรอยต่อและก่อนหน้า (velocity ratio) มีค่ามากกว่า 3 เท่า

- พบหลอดเลือดดำพอร์ทัลภายในตับมีขนาดโตขึ้นมากอย่างไม่เป็นสัดส่วน หรือมีการไหลเวียนรูปแบบ turbulent flow

2. CTV หรือ MRV เป็นการตรวจยืนยันหากสงสัยภาวะหลอดเลือดดำตีบจากการตรวจ duplex ultrasound

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบรอยคอดที่ตำแหน่งรอยต่อ (anastomosis) มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่าครึ่งหนึ่งของเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดที่ตำแหน่งก่อนหน้า

3. Portal venography เป็นมาตรฐานสำหรับการวินิจฉัยโดยการวัด pressure gradient และใช้เมื่อต้องการทำการรักษาโดยวิธีการทาง endovascular treatment

เกณฑ์การวินิจฉัย

- Pressure gradient มากกว่า 5 มม.ปรอท

การรักษาทางรังสีร่วมรักษา¹⁻³

- อาจรักษาได้โดยการทำ balloon venoplasty หรือ stent placement

1. Balloon venoplasty มีอัตราความสำเร็จสูง โดยส่วนใหญ่สามารถ approach ผ่านทาง portal vein branch ได้

2. Stent placement ถ้ามี intraprocedural recoil หรือ early restenosis อาจพิจารณาใส่ stent

Hepatic vein หรือ IVC thrombosis¹⁻⁵

เป็นภาวะที่พบน้อยมาก มักมีอาการของภาวะอุดกั้นของ hepatic out-flow ได้แก่ ท้องมาน ตับโต ค่าการทำงานของตับผิดปกติ coagulopathy และ hydrothorax



การวินิจฉัยทางรังสีวิทยา^{1,4,5}

1. Duplex ultrasound เป็นการตรวจคัดกรองเบื้องต้น

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบลิ่มเลือดจากการตรวจ B-mode ultrasound และ color flow image
- ไม่พบการไหลเวียนภายในหลอดเลือดจากการตรวจ color flow image

และ spectral waveform

2. CTV หรือ MRV เป็นการตรวจยืนยันหากสงสัยภาวะลิ่มเลือดอุดตันจากการตรวจ duplex ultrasound

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบลิ่มเลือดภายใน hepatic vein หรือ IVC
- ไม่พบสารทึบรังสีภายใน hepatic vein หรือ IVC

3. Hepatic หรือ IVC venography ใช้เมื่อต้องการทำการรักษาโดยวิธีการทาง endovascular treatment

การรักษาทางรังสีร่วมรักษา¹⁻³

- การรักษาขึ้นกับ extension ของ thrombosis อาจรักษาโดย thrombolysis, mechanical thrombectomy หรือการผ่าตัดทางศัลยกรรม

Hepatic vein หรือ IVC stenosis¹⁻⁵

เป็นภาวะที่พบได้ค่อนข้างน้อย ถ้า hepatic vein หรือ IVC ตีบไม่มาก มักไม่มีอาการ แต่อาจตรวจพบโดยบังเอิญจาก duplex ultrasound หรือ CT scan ถ้า hepatic vein ตีบมาก อาจมีอาการของ hepatic outflow obstruction ดังกล่าวข้างต้น ถ้า IVC stenosis อาจมี lower limb edema

การวินิจฉัยทางรังสีวิทยา^{1, 4, 5}

1. Duplex ultrasound เป็นการตรวจคัดกรองเบื้องต้น

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบรอยคอดที่ตำแหน่งรอยต่อ (anastomosis) มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยลงมากกว่าครึ่งหนึ่งของเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดที่ตำแหน่งก่อนหน้า
- เปรียบเทียบค่าความเร็วสูงสุดระหว่างตำแหน่งรอยต่อและก่อนหน้า (velocity ratio) มีค่ามากกว่า 3 เท่า

2. CTV หรือ MRV เป็นการตรวจยืนยันหากสงสัยภาวะหลอดเลือดดำตีบจากการตรวจ duplex ultrasound

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบรอยคอดที่ตำแหน่งรอยต่อ (anastomosis) มีเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยลงกว่าครึ่งหนึ่งของเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดดำตำแหน่งก่อนหน้า

3. Hepatic หรือ IVC venography เป็นมาตรฐานสำหรับการวินิจฉัยโดยการวัด pressure gradient และเมื่อต้องการทำการรักษาโดยวิธีการทาง endovascular treatment

เกณฑ์การวินิจฉัย

- Pressure gradient มากกว่า 10 มม.ปรอท

การรักษาทางรังสีร่วมรักษา¹⁻³

1. Balloon venoplasty จัดเป็นการรักษาที่เหมาะสมในภาวะนี้ (treatment of choice) โดยมัก approach ทาง right internal jugular vein หรือ right common femoral vein ขึ้นกับมุมของ anastomosis และหากไม่สามารถใส่ guidewire ผ่านจุดตีบได้ อาจ direct puncture hepatic vein ร่วมด้วยก็ได้ มี technical success rate สูง ประมาณร้อยละ 94-100 แต่มักพบ restenosis ได้บ่อย อาจต้องทำซ้ำหลายครั้ง

2. Stent placement ถ้ามี intraprocedural recoil หรือ early restenosis อาจพิจารณาใส่ stent ในกรณีที่จำเป็นเท่านั้น เนื่องจากอาจส่งผลให้การทำปลูกถ่ายตับครั้งต่อไป (re-transplantation) ทำได้ยาก



ถ้าภาวะหลอดเลือดตีบไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางรังสีร่วมรักษา อาจพิจารณารักษาโดยการผ่าตัดแก้ไข

Biliary stenosis^{1, 2, 4, 5, 7}

ภาวะแทรกซ้อนของท่อน้ำดีเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยกว่าภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือด มักพบการตีบบริเวณรอยต่อของท่อน้ำดี (bile duct anastomosis) ทำให้มีภาวะท่อน้ำดีอุดตัน ค่าการทำงานของตับผิดปกติ อาจมีตัวเหลือง และ cholangitis ได้

การวินิจฉัยทางรังสีวิทยา^{1, 4, 5}

1. Ultrasound เป็นการตรวจคัดกรองเบื้องต้น

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบการโป่งพองของท่อน้ำดีภายในเนื้อตับ

2. Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) หรือ CT scan เป็นการตรวจยืนยันหากสงสัยภาวะท่อน้ำดีอุดตันจากการตรวจ ultrasound

เกณฑ์การวินิจฉัย

- พบการโป่งพองของท่อน้ำดีภายในเนื้อตับ

- พบรอยคอดหรือจุดตีบของท่อน้ำดี

3. Cholangiography ใช้เมื่อต้องการทำการรักษาโดยวิธีการทาง percutaneous treatment

การรักษาทางรังสีร่วมรักษา^{1, 2, 7}

1. Percutaneous transhepatic biliary drainage (PTBD) คือ การใส่สายระบายในท่อน้ำดีเพื่อระบายน้ำดีที่อุดตัน โดยอาจใส่เป็น external drainage หรือ internal-external drainage ก็ได้

2. Sequential upsizing of internal-external PTBD คือ การเพิ่มขนาดของ internal-external PTBD จนถึงขนาดใหญ่ที่สุด (16 F) และคาสายไว้อย่างน้อย 6 เดือน เพื่อถ่างขยายจุดที่มีการตีบ

3. Balloon cholangioplasty คือ การขยายท่อน้ำดีที่ตีบด้วย balloon และหลังทำมักใส่สาย internal-external PTBD ไว้ร่วมด้วย เพื่อถ่างขยายบริเวณที่ตีบ แต่การทำ balloon cholangioplasty มักมี restenosis ได้บ่อย ควรทำซ้ำทุก 2-8 สัปดาห์ จนกว่าจะดีขึ้น

4. Stent placement เป็นการรักษาที่ทำไม่บ่อย ถ้าจำเป็นต้องวาง stent ควรเป็น retrievable covered self-expandable metallic stent ควรหลีกเลี่ยง bare metallic stent placement เนื่องจากมีโอกาสเกิด stent occlusion ได้สูง

การวินิจฉัยและรักษาด้วยการส่องกล้องตรวจท่อน้ำดี (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) เป็นวิธีการตรวจวินิจฉัยเพื่อยืนยันการวินิจฉัย และใช้รักษาภาวะท่อน้ำดีตีบในผู้ป่วยเด็กโตและผู้ใหญ่ที่มีการผ่าตัดต่อท่อน้ำดีแบบ bile duct to bile duct (หรือ end to end) anastomosis

ถ้าภาวะท่อน้ำดีตีบไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางรังสีร่วมรักษา หรือ ERCP อาจพิจารณาผ่าตัดแก้ไขภาวะนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Wael ES. Vascular complications after solid organ transplantation: Part 1: Liver transplantation. In: Jean-Francois HG, Michael DD, editors. Abram's Angiography Interventional Radiology 3rd edition. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 924- 51.
2. Vascular complications after liver transplantation: Chapter 10: Hepatic, splenic, and portal vascular systems. In: Valji K, editor. Vascular and interventional radiology. 2nd eds. Pennsylvania: Saunder Elsevier; 2006. p. 307-10.
3. Piardi T, Lhuire M, Bruno O, et al, Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. World J Hepatol 2016;8:36-57.
4. Singh AK, Nachiappan AC, Verma HA, et al. Postoperative imaging in liver transplantation: What radiologists should know. Radiographics 2010;30:339-51.



5. Angela HMC, Roberto B, Antonio SZM, et al. Complications of liver transplantation: multi-modality imaging approach. Radiographics 2007;27:1401-17.
6. Sanyal R, Chandana DL, Lamba R, et al. Orthotopic liver transplantation: reversible doppler US findings in the immediate postoperative period. Radiographic 2012;32:199-211.
7. Adam Fang, Il Kyoan Kim, Ifechi Ukeh, et al. Percutaneous management of benign biliary strictures, Semin Intervent Radiol 2021;38:291-299

การดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายตับในระยะยาว

มะเร็ง

การตรวจคัดกรองมะเร็งที่เหมาะสมตามเพศและอายุเป็นข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วยทุกคนที่เข้ารับการพิจารณาเพื่อปลูกถ่ายตับ สำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติโรคมะเร็งอยู่เดิม ระยะเวลาที่หายจากมะเร็งก่อนที่จะเข้ารับการปลูกถ่ายตับขึ้นกับชนิดและระยะของมะเร็ง และความเร่งด่วนในการปลูกถ่ายตับ¹ ผู้ป่วยที่มีประวัติมะเร็งอยู่เดิมก่อนปลูกถ่ายตับยังคงต้องได้รับการติดตามอย่างต่อเนื่องหลังปลูกถ่ายตับแล้ว เพื่อเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งตามความเหมาะสมของชนิดและระยะของมะเร็งนั้น ๆ

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง (de novo malignancy) หลังปลูกถ่ายตับมากกว่าประชากรทั่วไปถึง 2-3 เท่า เนื่องจากผลของยากดภูมิคุ้มกัน และพบว่ามะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตถึงร้อยละ 25-30 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยชนิดของมะเร็งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ คือ มะเร็งผิวหนังชนิด non-melanoma (โดยเฉพาะในผู้ป่วยชาวตะวันตกผิวขาว) และ post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)² โดยมะเร็งผิวหนังชนิด non-melanoma มี standardized incidence ratio (SIR) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมากกว่า 30 เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป โดยมีอุบัติการณ์ของการเกิดที่ร้อยละ 0.7-7 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ หรือประมาณหนึ่งในสิบของผู้ป่วยชาวตะวันตกผิวขาว^{3, 4} ถึงแม้ว่าจะไม่มีข้อมูลการศึกษาในประเทศไทย แต่การศึกษาในต่างประเทศพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งผิวหนังในกลุ่มประชากรที่ไม่ใช่ผิวขาวค่อนข้างต่ำ เพื่อป้องกันกาเกิดมะเร็งผิวหนังในผู้ป่วยผิวขาว จึงแนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการออกแดดเป็นเวลานานและแนะนำให้ทาครีม

กันแดด รวมถึงการตรวจผิวหนังอย่างละเอียดโดยแพทย์เฉพาะทางโรคผิวหนัง
ในกรณีที่สงสัยมะเร็งผิวหนัง^{2, 5, 6}

สำหรับ PTLD ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมี SIR 7.7 – 26.97 เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป โดย PTLD มักเกิดขึ้นในช่วง 12-18 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายตับ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิด PTLD คือ อายุของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับน้อยกว่า 18 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับซึ่งมี Epstein-Barr virus immunoglobulin G (EBV IgG) เป็นลบ (โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยได้รับอวัยวะจากผู้บริจาคที่มี EBV IgG เป็นบวก) และผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูง ผู้ป่วย PTLD ส่วนใหญ่มีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัส EBV ส่วนกรณีของ PTLD ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ EBV มักจะเริ่มมีอาการช้ากว่าและมีพยากรณ์โรคที่รุนแรงกว่า โดยพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 5 ปีของผู้ป่วย PTLD โดยทั่วไปอยู่ที่ประมาณร้อยละ 85 และ 69 ตามลำดับ เนื่องจากผู้ป่วยเด็กมีความเสี่ยงต่อการเกิด PTLD สูง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี EBV IgG เป็นลบและรับอวัยวะจากผู้บริจาคที่มี EBV IgG เป็นบวก จึงแนะนำให้ติดตามปริมาณ EBV viral load ในเลือดเป็นระยะเพื่อเป็น preemptive monitoring นอกจากนี้ ในการดูแลผู้ป่วยควรตรวจร่างกายโดยละเอียด หากพบอาการแสดงที่สงสัย เช่น ต่อมน้ำเหลืองโต ต่อมน้ำลายโตผิดปกติ เนื่องจากผิดปกติตามตำแหน่งต่าง ๆ ของร่างกาย ควรพิจารณาส่งตรวจ EBV viral load และตรวจเพิ่มเติมอื่น ๆ เช่น CT scan, MRI หรือตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา เพื่อการวินิจฉัยตามความเหมาะสม⁷⁻⁹ การรักษาเริ่มต้นของ PTLD คือการลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งมักจะได้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยที่เป็นโรคชนิด polymorphic ในระยะเริ่มต้นที่มีระดับ lactate dehydrogenase ในเลือดต่ำ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน อาจรักษาด้วยการผ่าตัดหรือฉายแสงหากเป็นโรคเฉพาะที่ และใช้ rituximab ในกรณีที่โรคมีการกระจายในหลายจุด สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ rituximab แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดสูตรที่มียา cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine และ prednisone (CHOP)^{5, 9} โดยปรึกษาแพทย์เฉพาะทางมะเร็งวิทยา (oncologist) ร่วมดูแลรักษา

นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมีความเสี่ยงต่อมะเร็งชนิดอื่น เช่น มะเร็งหลอดอาหาร (SIR = 18.7) มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (SIR = 3.6) มะเร็งหูดจุก (SIR = 4.6) Kaposi's sarcoma (SIR = 212) มะเร็งปอด (SIR = 1.95) และมะเร็งไต (SIR = 8.5) อย่างไรก็ตามพบว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเต้านมและมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับไม่แตกต่างจากประชากรทั่วไป¹⁰ จากการศึกษาพบว่า การดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งหูดจุก มะเร็งหลอดอาหารและมะเร็งปอด ส่วนประวัติการเป็นโรค primary sclerosing cholangitis ไม่ว่าจะมียโรค inflammatory bowel disease ร่วมด้วยหรือไม่ และประวัติโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ นอกจากการแนะนำให้ส่องกล้องลำไส้ใหญ่ปีละ 1 ครั้งสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายตับที่มีประวัติเป็นโรค primary sclerosing cholangitis ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานทางการแพทย์เพียงพอที่จะแนะนำวิธีและความถี่ในการคัดกรองมะเร็งชนิดอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ¹¹ แพทย์ต้องประเมินจากความเสี่ยงของผู้ป่วยเป็นราย ๆ ไป โดยอย่างน้อยสมควรตรวจคัดกรองเช่นเดียวกับคำแนะนำสำหรับคนทั่วไปตามเพศและอายุนั้น ๆ

โรคไตเรื้อรัง

โรคไตเรื้อรังซึ่งนิยามโดยค่า glomerular filtration rate (GFR) ที่น้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที ถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยพบว่าที่ 10 ปีหลังจากการปลูกถ่ายตับ ร้อยละ 40-45 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมีโรคไตเรื้อรัง ร้อยละ 18 ต้องได้รับการฟอกไต และที่ 25 ปีหลังจากการปลูกถ่ายตับ ร้อยละ 9 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับต้องเข้ารับการปลูกถ่ายไต^{12, 13} พบว่าการลดลงของ GFR สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยผู้ป่วยที่มีค่า GFR <15 มล./นาที มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเป็น 5.47 เท่าของผู้ป่วยที่มีค่า GFR >60 มล./นาที^{14, 15} นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่าโรคไตเรื้อรังเป็นสาเหตุการเสียชีวิต

ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับประมาณร้อยละ 3⁶

เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับส่วนใหญ่เกิดโรคไตเรื้อรังภายในปีแรกของการปลูกถ่ายตับ การป้องกันและรักษาตั้งแต่ระยะเริ่มต้น จึงมีความสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยกลุ่มนี้¹⁵ เนื่องจากยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม calcineurin inhibitors (CNIs) เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคไตเรื้อรังในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ การลดขนาดยาหรือหยุด CNIs จึงเป็นกลยุทธ์ที่สำคัญในการป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรัง ดังกล่าวแล้วในบทยากดภูมิคุ้มกัน สำหรับในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลงหลังการปลูกถ่ายตับ ควรเปลี่ยนสูตรยากดภูมิคุ้มกัน โดยลดระดับของ CNIs หรือหลีกเลี่ยง CNIs แต่ในกรณีนี้ควรใช้ยากดภูมิคุ้มกันอื่นร่วมกัน 2 ตัวเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด rejection เช่น การใช้ everolimus คู่กับ mycophenolate mofetil (MMF) จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การเปลี่ยนสูตรยากดภูมิคุ้มกันเป็นชนิดที่มีผลกระทบต่อไตน้อย ที่เกิน 1 ปีหลังการปลูกถ่ายตับ อาจไม่มีผลในการป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรัง ดังนั้น การเปลี่ยนสูตรยากดภูมิคุ้มกันจึงควรเริ่มตั้งแต่ช่วงแรก ๆ ของการปลูกถ่ายตับ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง อาทิ มีโรคไตอยู่เดิมก่อนปลูกถ่ายตับ อายุมาก มีโรคทางเมแทบอลิกอยู่เดิม เช่น โรคอ้วน เบาหวานและความดันเลือดสูง¹⁶⁻²¹ เป็นต้น

ในเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ พบโรคไตเรื้อรังซึ่งมีสาเหตุสำคัญจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม CNIs ได้เช่นเดียวกับผู้ใหญ่ พบได้ประมาณร้อยละ 25-40 ภายในหลังปลูกถ่ายตับ 5 ถึง 15 ปี โดยความชุกแตกต่างกันตามนิยามและวิธีประเมินของแต่ละการศึกษา²² การศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยเด็กไปถึง 20 ปีหลังปลูกถ่ายตับ พบโรคไตเรื้อรังระยะ 2 (GFR 60-89 มล./นาที่/1.73 ม²) ร้อยละ 25 ระยะ 3-5 (GFR <60 มล./นาที่/1.73 ม²) ร้อยละ 5 และมีผู้ป่วยต้องได้รับการปลูกถ่ายไตร้อยละ 3²³ ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายตับขณะอายุมากกว่า 2 ปี ค่า GFR จะลดลงตั้งแต่ปีแรกหลังปลูกถ่ายตับ และคงที่หลังจากนั้น ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี hepatorenal syndrome หรือมีโรคไตอยู่เดิม

ก่อนปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยโรคพันธุกรรม หรือโรคตับเมแทบอลิกบางชนิดที่มีความผิดปกติของไตร่วมด้วยได้บ่อย เช่น Alagille syndrome, congenital hepatic fibrosis, tyrosinemia type I, Wilson's disease เป็นต้น ในการดูแลผู้ป่วยเด็กหลังปลูกถ่ายตับ แนะนำให้ติดตามค่าการทำงานของไต หากพบว่า estimated GFR <70 มล./นาที่/1.73 ม² หรือลดลงมากกว่าร้อยละ 20 หรือในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตอยู่เดิมก่อนปลูกถ่ายตับ ผู้ป่วยโรคพันธุกรรม หรือโรคตับเมแทบอลิกที่มีโรคไตเกี่ยวข้อง แนะนำให้ใช้สูตรยาทดแทนไตที่มีผลกระทบต่อไตน้อย เช่นเดียวกับผู้ใหญ่

ภาวะแทรกซ้อนทางเมแทบอลิก

ภาวะแทรกซ้อนทางเมแทบอลิกพบได้บ่อยมากในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ซึ่งเป็นผลจากยากดภูมิคุ้มกันและจากความสัมพันธ์ของ metabolic syndrome กับโรคตับบางชนิด เช่น โรคตับคั่งไขมัน เป็นต้น จากการศึกษาพบว่า ประมาณร้อยละ 64, 21 และ 43 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมีภาวะความดันเลือดสูง เบาหวานและไขมันในเลือดสูงที่ 10 ปีหลังการปลูกถ่ายตับตามลำดับ และร้อยละ 19-42 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนทางเมแทบอลิกเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 18-70 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับมีภาวะตับคั่งไขมันเกิดขึ้นหลังปลูกถ่ายตับ โดยมีปัจจัยเสี่ยง คือ การปลูกถ่ายตับด้วยข้อบ่งชี้จากโรคตับคั่งไขมันหรือโรคตับจากแอลกอฮอล์ ภาวะ metabolic syndrome และการใช้ยา tacrolimus ดังนั้นเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนระยะยาวจากโรคทางเมแทบอลิก การรักษาแต่ระยะแรกจึงมีความสำคัญ โดยปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงในการเลือกยารักษา คือ ความเสี่ยงต่อการเกิด drug interaction กับยากดภูมิคุ้มกัน (ดังแสดงในตารางที่ 9) และโรคร่วม (medical comorbidities) ของผู้ป่วยดังรายละเอียดต่อไป^{24, 25}

ภาวะความดันเลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับเกิดจากผลของยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะยากลุ่ม CNIs และ steroids การรักษาภาวะความดัน

เลือดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ ควรเริ่มจากการปรับพฤติกรรม เช่น ลดการกินอาหารเค็มและออกกำลังกายเช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไป หากไม่ได้ผล แนะนำให้เริ่มจากยากกลุ่ม dihydropyridine calcium channel blockers เช่น amlodipine และ manidipine ก่อน เนื่องจากการออกฤทธิ์ของยากกลุ่มนี้จะไปต้านการหดตัวของ renal arterioles ซึ่งเกิดจากผลของ CNIs ในกรณีที่ไม่สามารถคุมความดันเลือดได้ด้วยยา 1 ชนิด ยากลุ่มอื่นที่ต่อไป เช่น selective beta blockers หรือ angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)/angiotensin receptor blocker (ARB) สำหรับ ACEI/ARB แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานหรือโรคไตร่วมด้วย แต่ต้องระวังระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงในกรณีที่ใช้ร่วมกับ CNIs²⁶

โรคเบาหวานที่เกิดขึ้นใหม่หลังจากปลูกถ่ายตับ (new-onset diabetes after liver transplant หรือ NODALT) พบได้ร้อยละ 14-44 ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ โดยมีปัจจัยเสี่ยง คือ โรคอ้วน การได้รับการปลูกถ่ายตับที่มีไขมันสะสม (steatotic graft) การได้รับอวัยวะจากผู้บริจาคที่หัวใจหยุดเต้นแล้ว ผู้ป่วยที่มีการกลับมาใหม่ของไวรัสตับอักเสบบีหรือตับคั่งไขมันหลังการปลูกถ่ายตับ เป็นต้น นอกจากนี้ยากกลุ่ม steroids และ CNIs (โดยเฉพาะ tacrolimus) ก็มีบทบาทในการทำให้เกิด NODALT ขั้นตอนแรกของการรักษา NODALT คือ การปรับพฤติกรรม เช่น การลดอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตเชิงเดี่ยว การออกกำลังกาย และการลดหรือหยุดยา steroid หากไม่ได้ผลอาจพิจารณาให้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดได้แก่ยา metformin แต่มีข้อควรระวังสำหรับการใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรัง หากมีข้อห้ามในการใช้ metformin หรือไม่สามารควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ด้วยยาเพียง 1 ชนิด ให้พิจารณาใช้ยากกลุ่มอื่นเสริม เช่น sulfonylurea, thiazolidinediones, gliptins และ sodium-glucose transporter (SGLT)-2 inhibitors เป็นต้น สำหรับ อินซูลิน อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับในระยะแรก เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความจำเป็นต้องใช้ยา steroids ในขนาดสูง และมีความเสี่ยงต่อการเกิด rejection หากยาที่ใช้มี drug interaction กับ CNIs โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมี GFR <45 มล./นาที/1.73 ม.² ซึ่งจะไม่แนะนำให้ใช้ metformin²⁷

ภาวะไขมันในเลือดสูงเป็นภาวะแทรกซ้อนทางเมแทบอลิกที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ และมีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนกับยากดภูมิคุ้มกันและโรคอ้วน ทั้งนี้พบว่ายากดภูมิคุ้มกันที่มีผลเพิ่มระดับไขมันในเลือดคือ steroids, CNIs และ mTOR inhibitors การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในขั้นตอนแรก คือ การปรับพฤติกรรมและการลดขนาดยาหรือเปลี่ยนชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน โดยพบว่า cyclosporine มีผลเพิ่มระดับไขมันในเลือดมากกว่า tacrolimus ส่วน mTOR inhibitors มีผลเพิ่มระดับไตรกลีเซอไรด์อย่างมาก หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาเพื่อลดระดับไขมันในเลือด แนะนำให้ใช้ pravastatin ก่อน เนื่องจากมี drug interaction กับ CNIs และ mTOR inhibitors น้อยที่สุด หากจะใช้ CNIs ร่วมกับ rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin หรือ pravastatin ขนาดของยาลดไขมันเหล่านี้ไม่ควรเกิน 5, 10, 40, และ 40 มก.ต่อวันตามลำดับ และควรติดตามระดับยา CNIs และผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้ออย่างใกล้ชิด ทั้งนี้พิจารณาให้หลีกเลี่ยงการใช้ lovastatin, simvastatin และ pitavastatin ร่วมกับ CNIs ถ้าจำเป็นต้องใช้ยาเหล่านี้ ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวัง โดยเริ่มจากขนาดต่ำและค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา หากผู้ป่วยใช้ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม mTOR inhibitors ชนิดและขนาดของ statins ที่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ mTOR inhibitors จะเหมือนกับกรณีของ CNIs สำหรับกรณีที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงเพียงอย่างเดียว ให้พิจารณาใช้ยาในกลุ่ม fibrate หรือให้ fish oil โดยเริ่มที่ขนาด 2000 มก.ต่อวัน สำหรับยา ezetimibe นั้น ควรระวังในการใช้คู่กับ cyclosporine²⁸ (ตารางที่ 9)

ในผู้ป่วยเด็กหลังปลูกถ่ายตับมีอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนทางเมแทบอลิกที่เพิ่มขึ้น หรือเกิดเร็วขึ้น โดยเป็นผลจากการใช้ยา steroid และ CNIs เช่นกัน อย่างไรก็ตาม มีความชุกโดยรวมน้อยกว่าที่พบในผู้ใหญ่พบ NODALT ได้ร้อยละ 10 ภายหลังการปลูกถ่ายตับที่ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 2 ปี โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญได้แก่ อายุมากกว่า 5 ปี การใช้ยา steroid และ tacrolimus จึงแนะนำให้ตรวจคัดกรองเบาหวานในผู้ป่วยเด็กปลูกถ่ายตับที่อายุมากกว่า 5 ปี ด้วยการตรวจ fasting blood glucose ปีละครั้ง จากการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรม

อย่างเป็นระบบ (systematic review) พบภาวะอ้วนในผู้ป่วยเด็กหลังปลูกถ่ายตับได้ร้อยละ 10-67 ความดันเลือดสูง ร้อยละ 20-28 และไขมันสูงในเลือด ร้อยละ 7-57 ที่ระยะเวลาติดตามเฉลี่ย 12 ปี โดยร้อยละ 14 ของผู้ป่วยเด็กมีหลายภาวะร่วมกัน ทั้งนี้ แนะนำให้ติดตามการเจริญเติบโต ค่าดัชนีมวลกายอย่างต่อเนื่อง และตรวจระดับไขมันในเลือดปีละครั้งในผู้ป่วยเด็กภายหลังปลูกถ่ายตับ^{22, 29, 30}

การแพ้อาหารในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับ

การแพ้อาหารที่เกิดขึ้นใหม่หลังปลูกถ่ายตับ (de novo food allergy) พบได้บ่อยในผู้ป่วยเด็กและทารกหลังปลูกถ่ายตับเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ และการปลูกถ่ายอวัยวะอื่น มีความชุกประมาณร้อยละ 6-38 แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา และมากกว่าความชุกในประชากรทั่วไป พบได้บ่อยที่สุดในช่วง 2 ปีแรกหลังปลูกถ่ายตับโดยมักแพ้อาหารหลายชนิดร่วมกัน อาหารที่พบว่าแพ้ได้บ่อย ได้แก่ นมวัว ไข่ แป้งสาลี ถั่วเหลือง อาหารทะเล เป็นต้น พยาธิกำเนิดไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกิดจากหลายปัจจัยเกี่ยวข้องกับ donor immunoglobulin E (IgE) หรือ allergen-specific donor lymphocytes ที่มาจากผู้บริจาค และสัมพันธ์กับการใช้ยากกดภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะ tacrolimus ที่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงสัดส่วนของ T-helper cells (Th2) และ IgE ที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า การติดเชื้อ EBV มีผลทำให้ cytokines จาก Th2 เพิ่มขึ้น และเป็นปัจจัยเสี่ยงของการแพ้อาหารที่เกิดขึ้นใหม่หลังปลูกถ่ายตับ อาการและอาการแสดงที่พบได้ เช่น ถ่ายเหลว อาเจียน เลี้ยงไม่โต ชีต wheezing angioedema และ anaphylaxis เป็นต้น การวินิจฉัยทำได้โดยการงดอาหารที่สงสัยว่าแพ้ และติดตามอาการต่าง ๆ ว่าหายไปหรือไม่ ร่วมกับการตรวจวินิจฉัยแยกโรคอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดอาการคล้ายกัน เช่น การติดเชื้อ CMV เป็นต้น อาจพิจารณาทำ food challenge test เพื่อยืนยันการวินิจฉัยในรายที่อาการไม่แน่ชัด การรักษามารู้นี้ทำได้โดยการหลีกเลี่ยงอาหารที่แพ้^{30, 31}

ตารางที่ 9. แสดงชนิดของยาที่ใช้รักษาโรคทางเมแทบอลิกและ drug interactions กับยากดภูมิคุ้มกัน

ชนิดและชื่อยา	Potential drug interactions
ยาลดความดันเลือด Diltiazem, verapamil, amlodipine, manidipine, nifedipine	ยับยั้ง CYP450 จึงเพิ่มระดับยา CNIs
Carvedilol	เพิ่มการดูดซึมของ cyclosporine
ยารักษาเบาหวาน Metformin	ไม่มี drug interaction กับยากดภูมิคุ้มกัน
Glipizide, glyburide, glimepiride	อาจเพิ่มระดับยา CNIs ได้ โดยเฉพาะ cyclosporine
Repaglinide	CNIs อาจเพิ่มระดับยา repaglinide
Thiazolidinediones	CNIs ลดเมแทบอลิซึมของ thiazolidinediones (โดยเฉพาะ pioglitazone) Troglitazone และ rosiglitazone ลดระดับยา CNIs
Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (gliptins)	CNIs โดยเฉพาะ cyclosporine สามารถเพิ่มระดับยาในกลุ่ม gliptins (ไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ)
Sodium-glucose transporter (SGLT)-2 inhibitors	Canagliflozin ยับยั้งเอนไซม์ CYP450 ได้เล็กน้อย จึงอาจจะมีผลต่อระดับยา CNIs และ mTOR inhibitors
Insulin	ไม่มี drug interaction กับยากดภูมิคุ้มกัน
ยาลดระดับไขมันในเลือด Statins	Statins (โดยเฉพาะ lovastatin, simvastatin และ pitavastatin) จะเพิ่มระดับยา CNIs และ CNIs ทำให้ระดับยา statins ในเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อได้มากขึ้น การใช้ statins คู่กับ mTOR inhibitors จะเพิ่มระดับยาของ statins
Fibrates	เพิ่มระดับยา CNIs ได้เล็กน้อย
Fish oil	ไม่มี drug interaction กับยากดภูมิคุ้มกัน
Ezetimibe	Cyclosporine อาจทำให้ระดับยา ezetimibe สูงขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดตับอักเสบและ rhabdomyolysis โดยเฉพาะถ้าใช้คู่กับยากดภูมิคุ้มกัน



เอกสารอ้างอิง

1. Chayanupatkul M, Gambarin-Gelwan M, et al. The presence of non-hepatic malignancy and its implication in pursuing liver transplantation. *Clin Transplant* 2021;35:e14410.
2. Park B, Yoon J, Choi D, et al. De novo cancer incidence after kidney and liver transplantation: Results from a nationwide population based data. *Sci Rep.* 2019;9:17202.
3. Tolaymat LM, Reimer DK, Feig J, et al. Skin cancer in non-white liver transplant recipients: Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2021;60:986-90.
4. Park GH, Chang SE, Won CH, et al. Incidence of primary skin cancer after organ transplantation: An 18-year single-center experience in Korea. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:465-72.
5. Manzia TM, Angelico R, Gazia C, et al. De novo malignancies after liver transplantation: The effect of immunosuppression-personal data and review of literature. *World J Gastroenterol* 2019;25:5356-75.
6. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010;10:1420-7.
7. EBV Working Group, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence-based clinical care guideline for management of EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disease in solid organ transplant. [Cited June 8, 2022]. Available from: https://naspghan.org/files/documents/pdfs/training/curriculum-resources/liver-transplantation/CindyChildrens_PTLD-guidelines_EPATrans_Guidelines.pdf
8. Baker A, Frauca Remacha E, Torres Canizales J, et al. Current practices on diagnosis, prevention and treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder in pediatric patients after solid organ transplantation: Results of ERN Transplant Child Healthcare Working Group Survey. *Children (Basel).* 2021;8:661.
9. Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33:e13652.
10. Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl* 2012;18:1277-89.
11. Wolf AMD, Fonham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018;68:250-81.
12. ahirwani R, Forde KA, Mu Y, et al. End-stage renal disease after liver transplantation in patients with pre-transplant chronic kidney disease. *Clin Transplant* 2014;28:205-10.
13. Colliou E, Del Bello A, Milongo D, et al. Kidney failure after liver transplantation. *Transplan-*

tology 2021;2:315-35.

14. Allen AM, Kim WR, Therneau TM, et al. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation--a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J Hepatol* 2014;61:286-92.
15. Giusto M, Berenguer M, Merkel C, et al. Chronic Kidney Disease After Liver Transplantation: Pretransplantation Risk Factors and Predictors During Follow-Up. *Transplantation* 2013;95:1148-1153.
16. Lange NW, Salerno DM, Sammons CM, et al. Delayed calcineurin inhibitor introduction and renal outcomes in liver transplant recipients receiving basiliximab induction. *Clin Transplant* 2018;32:e13415.
17. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, et al. Short-term induction therapy with anti-thymocyte globulin and delayed use of calcineurin inhibitors in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1039-44.
18. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant* 2009;9:327-36.
19. Boudjema K, Camus C, Saliba F, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant* 2011;11:965-76.
20. De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl* 2009;15:1262-9.
21. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2012;12:3008-20.
22. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:798-825.
23. Martinelli J, Habes D, Majed L, et al. Long-term outcome of liver transplantation in childhood: A study of 20-year survivors. *Am J Transplant* 2018;18:1680-9.
24. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Omonte Guzmán E, et al. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol* 2016;22:6416-23.
25. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol* 2010;53:199-206.



26. Barnard A, Konyn P, Saab S. Medical management of metabolic complications of liver transplant recipients. *Gastroenterol Hepatol* 2016;12:601-8.
27. Vanhove T, Remijsen Q, Kuypers D, et al. Drug-drug interactions between immunosuppressants and antidiabetic drugs in the treatment of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Rev (Orlando)* 2017;31:69-77.
28. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, 2nd, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e468-95.
29. Rothbaum Perito E, Lau A, Rhee S, et al. Posttransplant metabolic syndrome in children and adolescents after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl* 2012;18:1009-1028.
30. Debray D. Immunological and other late complications. In: Hadžić N, B.U., McLin V, editor. *Pediatric liver transplantation: a clinical guide*. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 255-261.
31. Sinitkul R, Manuyakorn W, Kamchaisatian W, et al. De novo food allergy in pediatric liver transplantation recipients. *Asian Pac J Allergy immunol* 2018;36:166-74.

[illegible]

สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย

สำนักงาน: อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี ชั้น 4

เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทรศัพท์: 0 2716 6181, 0 2716 6184, 0 2716 6661 ต่อ 4001

โทรสาร: 0 2716 6183

E-mail: webmaster@transplantthai.org

Website: www.transplantthai.org