





**ศูนย์พิษวิทยา**  
(Ramathibodi Poison Center)

ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

Hotline: 1367

โทรสาร: 0-2201-1084

Email: poisrequest@gmail.com

Website: PoisonCenter.mahidol.ac.th

Line ID: poisrequest

### กิจกรรมของศูนย์ฯ

( เปิดบริการ 24 ชั่วโมง )

1. ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก วิธียวินิจฉัย รักษา ผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาและสารเคมี แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งทาง โทรศัพท์ โทรสาร จดหมาย และ Internet
2. ให้บริการค้นข้อมูลเกี่ยวกับยา สารเคมีที่ใช้ใน โรงงานอุตสาหกรรม สิ่งแวดล้อม และในบ้านเรือน จากฐานข้อมูลที่มีอยู่ สำหรับรายละเอียดของฐานข้อมูลที่มีติดต่อกับเจ้าหน้าที่ของศูนย์ฯ
3. ให้บริการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ตรวจหาสารพิษ โลหะหนัก รวมทั้งการวิเคราะห์ดื้อยาในเลือด
4. ให้การรักษาและรับโอนย้ายผู้ป่วยภาวะเป็นพิษที่มีอาการหนัก หรือมีป้-หาซับซ้อน หรือต้องได้รับยาต้านพิษ
5. จัดทำจลสารพิษวิทยา (Poison and Drug Information Bulletin) เพื่อเผยแพร่ข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาทุก 3 เดือน ท่านที่สนใจสมัครสมาชิก ติดต่อได้ที่ศูนย์ฯ

### บรรณาธิการ

ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

### กองบรรณาธิการ

- ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสาทรียา ตระกูลศรีชัย  
อาจารย์นายแพทย์สทภูมิ ศรีสมะ  
พันตรีนายแพทย์กิตติศักดิ์ แสนประเสริฐ  
จากรุวรรณ ศรีอาภา  
อัฉรญา ทองภู  
สุนันท์ วงศ์วิเศษ  
ภาณี ฤทธิเลิศ  
จิตราภรณ์ จันเขียว  
อั-รินทร์ จีรวฒน์ธีระ

# จลสารพิษวิทยา

## สมัครสมาชิกจลสาร

ออกทุก 3 เดือน 100 บาท/ปี, 150 บาท/ 2 ปี

หรือ 250 บาท/3ปี

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....

ตำแหน่ง/หน้าที่รับผิดชอบ.....

ตั้งแต่วันที่.....ปีที่.....

เป็นเวลา:

1 ปี 100 บาท

2 ปี 150 บาท

3 ปี 250 บาท

จ่ายโดย โอนเข้าบัญชี-ชื่อสมัคร

ชื่อบัญชี เพื่อจลสารพิษวิทยา

เลขที่บัญชี 026-445887-5

ธนาคารไทยพาณิชย์ สาขารามาธิบดี

เป็นเงิน..... บาท

(กรุณาส่งสำเนาการโอนแนบมาด้วย)

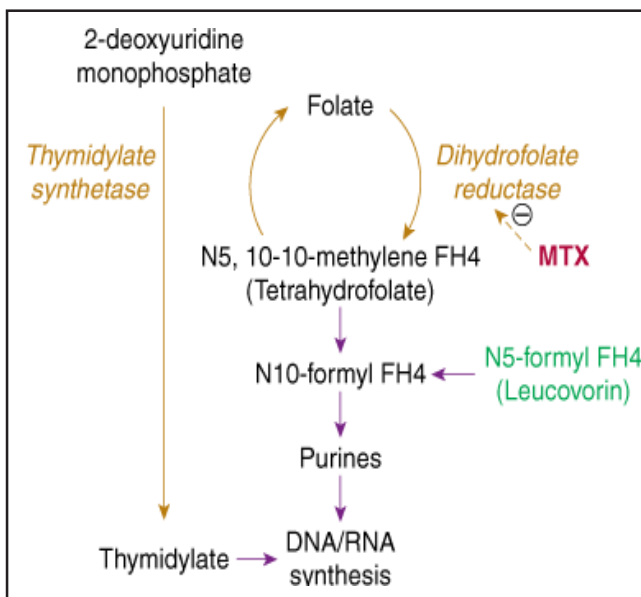
# พิษจากเมทโทรเทรกเสท (Methotrexate intoxication)

พ. บุษราคุ้ม นิลพันธุ์\*

\*แพทย์ประจำตัวเภสัชกรเภสัชกร คณะเภสัชศาสตร์โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี  
อาจารย์นายแพทย์สหภูมิ ศรีสุเมธ

Methotrexate (MTX) เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในทางเวชปฏิบัติ ข้อบ่งชี้ในการใช้มีทั้งในเนื้องอกมะเร็งและอื่น ๆ ที่ไม่ใช่มะเร็ง ฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันของ MTX นำมาใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis:RA) โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) โรครกลุ่ม trophoblastic ใช้ในการกดภูมิหลังการปลูกถ่ายอวัยวะและการทำแท้งเพื่อการรักษา (therapeutic abortion)

การออกฤทธิ์และผลข้างเคียงของยา MTX คือยับยั้งการสร้าง DNA และ RNA โดยไปยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase (DHFR) และ thymidylate synthetase ดังรูปที่ 1



**รูปที่ 1** การออกฤทธิ์ของ methotrexate โดยการยับยั้ง dihydrofolate reductase (DHFR) และ thymidylate synthetase

**ที่มา:** Wang RY. Antineoplastics : Methotrexate . In:Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9<sup>th</sup>ed. New York;McGraw-Hill; 2011.p.779.

## เภสัชจลนศาสตร์ของ methotrexate

Bioavailability ของ MTX ถูกจำกัดโดยการดูดซึมที่ลำไส้ที่ขนาดยาน้อยกว่า 30 mg/m<sup>2</sup> การดูดซึมจะอยู่ประมาณร้อยละ 90 แต่ถ้าขนาดยาเพิ่มขึ้นเป็น > 80 mg/m<sup>2</sup> การดูดซึมจะลดลงเหลือประมาณร้อยละ 10 - 20

การใช้ MTX ในการรักษาโรคสะเก็ดเงินหรือโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ให้สัปดาห์ละครั้ง เป็นขนาดยาค่อนข้างต่ำจึงสามารถให้แบบรับประทานได้ ส่วนขนาดที่ใช้ในการทำแท้งเพื่อการรักษาจะใช้ขนาดยาที่สูงกว่า คือ 50 mg/m<sup>2</sup> จำเป็นต้องให้ทางหลอดเลือดดำเพื่อให้ได้ระดับยาในการรักษาขนาดยาที่ใช้เป็นยาเคมีบำบัดแตกต่างกัน ตั้งแต่ยาขนาดต่ำ (40 mg/m<sup>2</sup>) ปานกลางและสูง (1,000 mg/m<sup>2</sup>) การให้ยา MTX ทางหลอดเลือดดำไม่เกิน 100 mg/m<sup>2</sup> สามารถให้ได้โดยไม่ต้องให้ leucovorin (folinic acid) ควบคู่

MTX ขนาด 1 g/m<sup>2</sup> นั้นสามารถทำให้เสียชีวิตได้ แต่สามารถให้ได้ถ้าให้ร่วมกับ leucovorin และแม้ MTX ขนาดสูงถึง 2 - 3 g/m<sup>2</sup> ถ้าให้ leucovorin ตามหลังการให้ MTX ก็สามารถให้ได้

อย่างไรก็ตามพบว่า การให้ high-dose MTX จะพบอัตราเสียชีวิตประมาณ 6% และมักพบในผู้ป่วยที่ให้ยา MTX โดยที่ไม่มีการติดตามระดับยา MTX

ยา MTX เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะมีการขจัดยาออกจากร่างกายแบ่งเป็น 3 ระยะ

1. ระยะที่หนึ่ง : plasma distribution : มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 0.75 ชั่วโมง
2. ระยะที่สอง : renal clearance of the drug : มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 - 3.4 ชั่วโมง
3. ระยะที่สาม : tissue redistribution into the plasma : มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 8 - 10.4 ชั่วโมง

ในระยะที่สามระยะเวลาวางจะนานกว่านี้ได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย

ในคนที่รับประทานยาและเกิดพิษต่อระบบทางเดินอาหารจากยา MTX

ปริมาตรกระจายตัว (volume of distribution, Vd) ของยา MTX มีค่าประมาณ 0.6 - 0.9 L/kg และมี protein binding ประมาณ 50% ในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance <60 mL/min MTX จะถูกขับจากร่างกายช้ากว่าปกติ

การให้ high-dose MTX จะทำให้ metabolites ของ MTX คือ 7 - hydroxy methotrexate และ 2,4 -diamino -10 - methyl pteronic acid สะสม และตกตะกอนใน renal tubules เกิดภาวะ reversible acute tubular necrosis ได้

ที่ pH 5.5 สารเหล่านี้จะละลายได้เพียง 1 ใน 10 ของที่สามารถละลายได้ในที่ pH 7.5 ดังนั้นการให้น้ำดื่มไม่เพียงพอ หรือการไม่ทำ

alkalinized urine เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดไตวายจาก high-dose MTX

MTX ถูกขับทางปัสสาวะโดยการกรองผ่าน glomerular และ active tubular secretion สาร folic acid ยับยั้งการดูดกลับ MTX ที่ไตได้ ดังนั้นการให้ leucovorin rescue สามารถเพิ่มการกำจัด MTX ออกจากร่างกายได้ มีส่วนน้อยส่วนหนึ่งของ MTX ถูก metabolized ในเซลล์ เปลี่ยนเป็น polyglutamate derivatives ซึ่งไปยับยั้ง DHFR และ thymidylate synthetase ทำให้เกิด persist cytotoxic effect จาก MTX

### ปัจจัยเสี่ยงที่นำไปสู่การเกิดความเป็นพิษจาก MTX ได้แก่

1. ผู้ป่วยมีภาวะไตเสื่อม
2. ผู้ป่วยมี 3<sup>rd</sup> compartment space เช่น ascites, pleural effusions
3. มีการใช้ยาหรือสารที่เป็นพิษต่อไตร่วมกับ MTX เช่น NSAIDs, ยาในกลุ่ม aminoglycosides, contrast agents
4. ผู้ป่วยสูงอายุ
5. ภาวะพร่อง folate
6. มีการติดเชื้อร่วมด้วย

### อาการแสดงของความเป็นพิษจากยา MTX

MTX ยับยั้งการสร้าง DNA และ RNA ทำให้อาการที่พบมักเกิดกับอวัยวะที่มีการแบ่งเซลล์ได้รวดเร็ว ได้แก่ เยื่อบุทางเดินอาหารและไขกระดูก (ซึ่งมีหน้าที่สร้างเม็ดเลือด) metabolites ของ MTX อาจตกตะกอนที่ไตทำให้เกิดภาวะไตวายนอกจากนี้การเป็นพิษจาก MTX ยังทำให้เกิดตับอักเสบและเกิดการบาดเจ็บของประสาทส่วนกลางได้

การอักเสบของเยื่อบุทางเดินอาหาร (mucositis) ผู้ป่วยจะมีอาการแสบในปากและ/หรือลำคอ มีแผลในปากและ/หรือคออักเสบหรือมีอาการท้องเสีย ซึ่งมักเกิด 1-2 สัปดาห์หลังให้ยาและมักมีอาการอยู่นานประมาณ 4-7 วัน ภาวะอื่นในระบบทางเดินอาหารที่พบจาก MTX ได้แก่ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน เลือดออกจากทางเดินอาหารและลำไส้โป่งพอง (toxic megacolon)

การบาดเจ็บของไขกระดูกแสดงออกโดยภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ มีภาวะซีด เกล็ดเลือดต่ำ bicytopenia หรือ pancytopenia โดยมักเกิดภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับยา

ภาวะตับอักเสบจาก MTX สามารถพบได้ในการใช้แบบ acute และ chronic ร่วมกับ high-dosage regimens ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด hepatotoxicity ได้แก่ การมี sustained high serum concentrations, increased cumulative dosages, chronic therapy และ host factors ได้แก่ ผู้สูงอายุ คนอ้วน ผู้ป่วยโรคเบาหวาน และคนที่เป็พิษสุราเรื้อรัง

มีรายงานการเกิด severe kidney damage จากการให้ยา MTX ขนาดสูงมากกว่า 5,000 mg/m<sup>2</sup> (130 mg/kg) ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด nephrotoxicity ได้แก่ อายุมาก เป็นโรคไตอยู่เดิม ใช้ยาที่ทำให้ลดอัตรา

การขับ MTX ออกจากร่างกาย เช่น NSAIDs (ลด renal blood flow) การใช้ที่เป็น nephrotoxins ร่วมด้วย เช่น cisplatin และ aminoglycoside การใช้ยาที่มีฤทธิ์เป็น weak organic acids เช่น salicylates และ piperacillin (ยับยั้ง tubular secretion ของ MTX)

อาการพิษทางระบบประสาทจาก MTX สัมพันธ์กับการใช้ high-dose systemic MTX และการให้ยาทาง intrathecal พบ 5-15% ในการให้ MTX high-dose มักเกิดหลังให้ยาเป็นชั่วโมงถึงวัน อาการเหล่านี้ได้แก่ อาการอ่อนแรงของแขนขา ชัก chemical arachnoiditis และ leukoencephalopathy อาการ leukoencephalopathy จาก MTX ผู้ป่วยจะมีพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง progressive dementia โดยจะเป็นหลังได้ยาหลายเดือนหรือเป็นหลายปี และมัก irreversible แต่หากมีอาการเร็วและได้รับการรักษาเร็วอาจจะพอ reversible ได้บ้าง การตรวจทางรังสีวิทยาด้วย CT หรือ MRI จะพบ white matter บวมและมี demyelination หรือ necrosis

### Diagnostic Testing

การเจาะระดับยา MTX ในซีรัม ช่วยวินิจฉัยภาวะพิษจาก MTX และสามารถลดอัตราการเกิดพิษจาก MTX รวมถึงการเสียชีวิตจากภาวะพิษของ MTX ได้ โดยระดับยาในซีรัม > 1 mmol/L ที่ 48 ชั่วโมงหลังได้ยา มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดความเป็นพิษต่อไขกระดูกและเยื่อบุทางเดินอาหาร

การตรวจระดับยา MTX ในซีรัม ด้วยวิธี Enzyme Immunoassay (EIA) หรือ Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA) สามารถตรวจหาระดับ MTX รวมถึง metabolites ต่างๆของ MTX เช่น 7-OH-MTX และ DAMPA (2,4-diamino-N10-methylptericoic acid), folic acid และยาบางอย่าง เช่น trimethoprim และ aminopterin จะทำให้ specificity ของการตรวจลดลง

การตรวจระดับยา MTX ในซีรัมด้วยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) มี sensitivity และ specificity สูง สามารถตรวจแยก metabolites เหล่านั้นได้ แต่หลายห้องปฏิบัติการอาจไม่ได้ใช้วิธีนี้

ถ้ามีการใช้ยาต้านพิษ glucarpidase (carboxypeptidase G2) ควรใช้วิธีการตรวจเป็นแบบ HPLC เพราะมี metabolites ของ MTX หลังได้ carboxypeptidase ทำให้เกิด false positive ในวิธี immunoassay ได้

### การดูแลรักษา

การรับประชน MTX เกินขนาด สามารถทำการ GI decontamination โดยให้ activated charcoal ทันที จะช่วยลดการดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ การให้ multiple-dose activated charcoal และ cholestyramine จะลด enterohepatic recirculation ของ MTX ช่วยเพิ่มการขับ MTX ออกจากร่างกาย ซึ่งมีประโยชน์มากโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีไตวาย

การให้สารน้ำให้เพียงพอ และการ alkalinized urine ให้ได้ urine pH 7-8 มีความสำคัญมากในการป้องกันไตวายจากการตกตะกอนของยา MTX และ metabolites ในการใช้ high-dose MTX ควรติดตามตรวจ complete blood count (CBC) ที่วันที่ 7, 10, และ 14 เพื่อประเมินการทำงานของไขกระดูก หากพบว่ามี neutropenia หรือ pancytopenia อาจพิจารณาให้ G-CSF เพื่อลดช่วงระยะเวลาที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อแทรกซ้อน

ถ้าผู้ป่วยมีอาการแสดงของคอแข็งเกร็ง (meningismus) มีการอ่อนแรงหรือการเปลี่ยนแปลงของความรู้สึกตัวตามหลังการให้ MTX ควรส่งทำ MRI brain และส่งน้ำหล่อเลี้ยงไขสันหลัง (CSF) ตรวจ เพื่อวินิจฉัยแยกโรคกับการติดเชื้อของสมองและเยื่อหุ้มสมอง และภาวะเส้นเลือดสมองตีบหรือแตก การส่งตรวจระดับ MTX ใน CSF สามารถส่งได้ ถ้าสงสัยเรื่องการได้รับ MTX เกินขนาดทาง intrathecal แต่ไม่ใช่มาตรฐานในเวชปฏิบัติ

**ยาด้านพิษ (Antidotes)**

1. Leucovorin (Folinic acid)
2. Glucarpidase (ยังไม่มีในประเทศไทย)

**Leucovorin (Folinic acid)**

เป็น antidote หลัก โดยเป็น active reduced form ของ folic acid จึงไม่ต้องพึ่ง HFR ในการเปลี่ยน folic acid เป็น active form อีก ซึ่ง leucovorin rescue ก็คือการใช้ leucovorin เพื่อไปลด toxic effects จากการให้การรักษาด้วย high-dose MTX

Initial dose ของ leucovorin ตามทฤษฎีคือ ขนาดยาที่สามารถทำให้ระดับยา leucovorin ในซีรัมเท่ากับระดับยาของ MTX ในซีรัม อย่างไรก็ตามควรให้ leucovorin ทันทีภายใน 1 ชั่วโมง ไม่ควรรอผลระดับยา MTX จึงแนะนำให้ empiric ด้วย leucovorin ขนาด 100 mg/m<sup>2</sup> ทุก 3 - 6 ชั่วโมงจนทราบผลระดับซีรัม MTX แล้วจึงปรับขนาดยาเป็น maintenance dose

สำหรับ maintenance dose จะปรับตามระดับซีรัม MTX ที่เวลาต่างๆหลังได้รับ MTX ดังรูปที่ 2 โดยให้ leucovorin และติดตามระดับซีรัม MTX จนกระทั่งระดับยา <0.01 mcmol/L จึงจะหยุด leucovorin ได้ สำหรับผู้ป่วยที่มีการกดการทำงานของไขกระดูกควรให้ leucovorin ต่อไปจนไขกระดูกฟื้นตัว แม้ว่าจะระดับซีรัม MTX จะอ่านค่าไม่ได้แล้ว เพราะ intracellular MTX ยังคงออกฤทธิ์อยู่

ไม่ควรให้ leucovorin ทาง intrathecal เพราะมีรายงานการเกิดอันตรายที่รุนแรงต่อระบบประสาท (severe neurotoxicity) และทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

**Glucarpidase (carboxypeptidase G2)**

เป็น recombinant bacterial enzyme สามารถให้ได้ทั้งทางหลอดเลือดดำและ intrathecal ช่วยลดระดับ MTX ในเลือดและ CSF

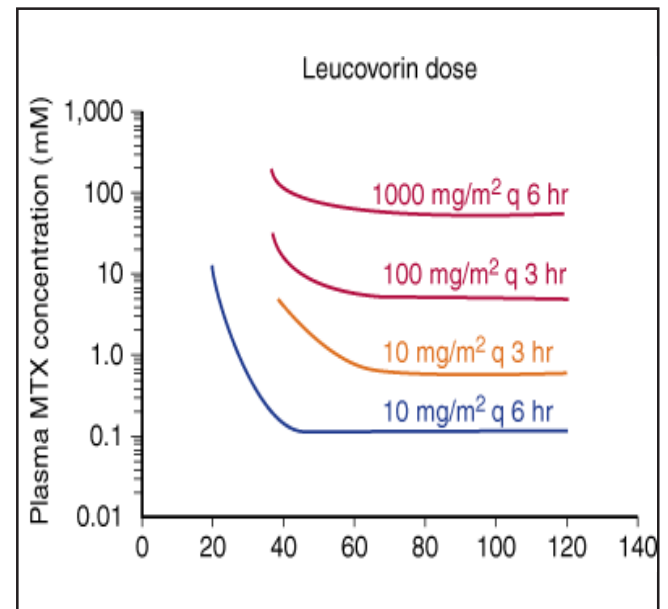
ได้อย่างรวดเร็ว โดยให้ร่วมกับ leucovorin ในการรักษา MTX toxicity Glucarpidase ควรให้ก่อนหรือหลังห่างจาก leucovorin อย่างน้อย 2-4 ชั่วโมง เนื่องจาก glucarpidase จะ inactivate leucovorin ได้

**ข้อบ่งใช้**

ผู้ป่วยที่มีซีรัม MTX >1 mcmol/L ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ

ผู้ป่วยที่ยังคงมีระดับซีรัม MTX สูงอยู่ตลอด (persistent serum MTX concentration) หรือมีระดับซีรัม MTX ที่ต้องการให้ high-dose leucovorin rescue หรือมี renal impairment

การให้ glucarpidase ทาง intrathecal สามารถลดความเข้มข้นของ MTX ในน้ำไขสันหลังได้อย่างรวดเร็ว แต่ปัจจุบันยังไม่มียานี้ใช้ในประเทศไทย



**รูปที่ 2** ขนาดยา leucovorin maintenance dose ที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับซีรัม MTX ที่เวลาต่างๆ

**ที่มา:** Wang RY. Antineoplastics: Methotrexate. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9<sup>th</sup> ed. New York; McGraw-Hill; 2011.p.784.

**Extracorporeal Elimination**

แม้ปริมาณกระจายตัวของยา MTX เท่ากับ 0.6 - 0.9 L/kg และ protein binding เท่ากับ 50% ดูเหมือนว่าจะสามารถ dialyze ได้ แต่ผลการศึกษายังมีจุดที่ขัดแย้งกันอยู่ โดยการใช้ high flux hemodialysis นั้น สามารถเพิ่มการขับ MTX ออกจากร่างกายในผู้ป่วยที่เกิดอาการพิษร่วมกับมีภาวะไตวายได้ ซึ่งอัตราการขับ MTX นั้นใกล้เคียงกับการขับ MTX ทางปัสสาวะของคนปกติ แต่ในคนที่มีการทำงานของไตปกติอาจไม่ได้ประโยชน์จากการทำ hemodialysis



## สรุป

-Methotrexate (MTX) เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้หลายอย่างในเวชปฏิบัติ ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้าง DNA และ RNA ภาวะเป็นพิษที่เกิดขึ้นจะแสดงอาการโดยมีเยื่อทางเดินอาหารอักเสบ การกดการทำงานของไขกระดูก ตับอักเสบ ไตวาย และอาการทางระบบประสาท

-การตรวจระดับซีรัม MTX เป็นตัวช่วยในการวินิจฉัยและวางแผนการรักษา

-การให้สารน้ำให้เพียงพอและ alkalinized urine เป็นวิธีป้องกันการเกิดพิษต่อไตจาก MTX overdose

-ในรายที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำอาจพิจารณาให้ G-CSF

-ยาด้านพิษที่มีใช้ในประเทศไทยคือ leucovorin หากผู้ป่วยมีอาการไตวายการขับ MTX ออกจากร่างกายจะลดลง การทำ hemodialysis อาจช่วยในการขับ MTX ออกจากร่างกายได้

## เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Jardine LF, Ingram LC, Bleyer WA. Intrathecal leucovorin after intrathecal methotrexate overdose. J Pediatr Hematol Oncol. 1996 Aug;18(3):302-4.
2. Park ES, Han KH, Choi HS, Shin HY, Ahn HS. Carboxypeptidase-G2 rescue in a patient with high dose methotrexate-induced nephrotoxicity. Cancer Res Treat. 2005 Apr;37(2):133-5. doi: 10.4143/crt.2005.37.2.133. Epub 2005 Apr 30.
3. Saland JM, Leavey PJ, Bash RO, Hansch E, Arbus GS, Quigley R. Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis. Pediatr Nephrol. 2002 Oct;17(10):825-9. Epub 2002 Aug 9.
4. Wang RY. Antineoplastics : Methotrexate . In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9<sup>th</sup> ed. New York; McGraw Hill; 2011. p. 778-90.



## แจก ชุดทดสอบพาราควอตอย่างง่าย (Paraquat Test Kit)

Paraquat Test Kit หรือ Urine Dithionite Test เป็นการทดสอบสารกำจัดวัชพืชพาราควอตในปัสสาวะด้วยวิธีการอย่างง่าย รวดเร็ว ช่วยให้สามารถวินิจฉัยได้อย่างถูกต้อง อีกทั้งชุดทดสอบนี้ยังสามารถตรวจสอบสารพาราควอตจากน้ำในกระเพาะอาหารได้อีกด้วย

โรงพยาบาลที่มีความประสงค์จะมีชุดทดสอบนี้เก็บไว้ใช้ กรุณากรอกแบบฟอร์มด้านล่างแล้วส่งกลับมาที่ศูนย์พิษวิทยา จะจัดส่งไปรษณีย์กลับไปให้

### แบบสอบถามความต้องการ Paraquat Test Kit

กรุณากรอกข้อมูลเพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากพาราควอต



1. ชื่อ - นามสกุลผู้ขอ.....
2. ตำแหน่ง .....
3. ที่อยู่ โรงพยาบาล .....
- .....  
จังหวัด..... รหัสไปรษณีย์ .....
4. จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับพิษหรือสงสัยได้รับพิษจากสารกำจัดวัชพืชพาราควอตเฉลี่ยต่อปี .....
5. จำนวน Paraquat Test Kit ที่ต้องการเก็บสำรองไว้ ..... ชุด
6. สถานที่ที่จัดเก็บ Paraquat Test Kit.....
- .....
7. ผู้ที่ติดต่อได้ กรณีต้องการใช้ Paraquat Test Kit  
ชื่อ - นามสกุล.....  
เบอร์โทรศัพท์.....

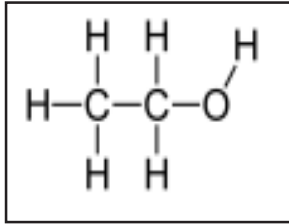


# พิษจากเอทานอล (Ethanol intoxication)

พ. จิรรา ทองเหลือง, พ. ปิยนุช ชีวะสถาพร\*

\*แพทย์ประจำบ้านเวชศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า  
ศาสตราจารย์นายแพทย์วิโรจน์ ภาณุกุล

## ประวัติและระบาดวิทยา



รูปที่ 1  
สูตรโครงสร้างของ ethanol

ที่มา: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Ethanol-2D-flat.png>

เอทานอล (ethanol) หรือเอทิลแอลกอฮอล์ (ethyl alcohol) มีสูตรเคมีคือ  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  น้ำหนักโมเลกุล 46.07 เป็นสารไม่มีสี ระเหยได้ จัดเป็นสารเสพติดที่แพร่หลายมากที่สุดในโลก พบในเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ เช่น เบียร์ (2-6% ของเอทานอลต่อปริมาตร), ไวน์ (10-20% ของเอทานอลต่อปริมาตร) นอกจากนี้ยังพบในผลิตภัณฑ์เครื่องใช้ภายในบ้าน เช่น น้ำหอม อีกทั้งใช้เป็นตัวทำละลายหรือส่วนผสมของยา

อาการเป็นพิษจากเอทานอล (ethanol intoxication) มักจะเริ่มปรากฏเมื่อระดับเอทานอลในเลือดประมาณ 50 mg/dl แต่ในคนที่ดื่มเอทานอลเป็นประจำอาจจะไม่มีอาการ แม้ว่าระดับเอทานอลในเลือดมากกว่า 300 mg/dl ก็ได้

## พยาธิสรีรวิทยา

เมื่อรับประทานเอทานอลสารจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วในทางเดินอาหาร โดย 20% จะถูกดูดซึมที่บริเวณกระเพาะอาหาร ที่เหลือจะถูกดูดซึมที่บริเวณลำไส้ส่วน duodenum และ jejunum ใช้เวลาประมาณ 60 นาที แต่ถ้ารับประทานอาหารร่วมด้วยการดูดซึมจะช้าลง หลังจากถูกดูดซึมเอทานอลจะกระจายไปสู่เนื้อเยื่อต่างๆของร่างกาย ระดับสูงสุดในเลือดอยู่ที่ 30-60 นาทีหลังรับประทาน โดยสัดส่วนความเข้มข้นในเนื้อเยื่อเป็นสัดส่วนเหมือนกับน้ำในเนื้อเยื่อของร่างกาย ดังนั้นปริมาตรการกระจาย (Vd) ของเอทานอลประมาณ 0.6 L/kg ในผู้ชาย และประมาณ 0.7 L/kg ในผู้หญิง

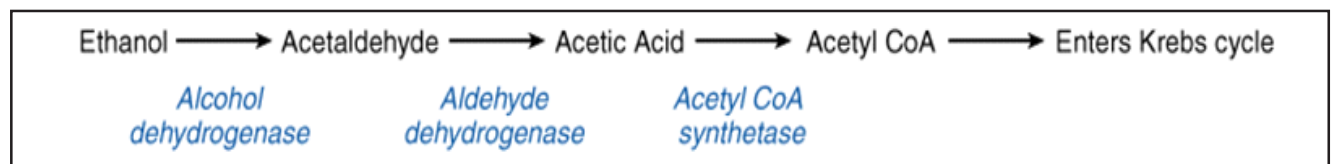
เอทานอลจะถูกเอนไซม์ alcohol dehydrogenase เปลี่ยนเป็น acetaldehyde โดยเอนไซม์ alcohol dehydrogenase มีอยู่ในเซลล์ของกระเพาะอาหารและตับ การทำงานของเอนไซม์ alcohol dehydrogenase เป็น rate-limiting step โดยเมื่อความเข้มข้นของเอทานอลต่ำจะเป็นไปตาม first-order kinetics เมื่อความเข้มข้นของเอทานอลสูงขึ้นจนเอนไซม์อิ่มตัวจึงจะเป็นแบบ zero-order kinetics สาร acetaldehyde จะถูกเปลี่ยนเป็น acetic acid โดยเอนไซม์ aldehyde dehydrogenase จากนั้นจะถูกเปลี่ยนเป็น acetyl CoA เข้าสู่ Krebs cycle ต่อไป (ดังรูปที่ 2)

นอกจากนี้เอทานอลยังถูก metabolism ผ่านทาง microsomal ethanol oxidizing system (CYP2E1) ที่ endoplasmic reticulum และ peroxidase-catalase system ในคนที่ดื่มเอทานอลเป็นประจำ เอนไซม์ alcohol dehydrogenase และ CYP2E1 จะถูก induce ให้ active ขึ้น ดังนั้นความเร็วในการกำจัดยาในคนที่ไม่คอยดื่มสุรา (15-20 mg/dl/hr) จึงช้ากว่าคนที่ดื่มสุราเป็นประจำ (up to 30 mg/dl/hr) นอกจากตับเป็นแหล่งกำจัดเอทานอลแล้ว 90% ของเอทานอลที่เหลือยังถูกขับออกทางไต เหี่ยว และปอดโดยไม่เปลี่ยนรูป

เอทานอลมีฤทธิ์กดประสาทส่วนกลางโดยกลไกค่อนข้างซับซ้อน และยังไม่เป็นที่เข้าใจชัดเจน แต่กลไกหลัก คือกระตุ้น GABA ที่ GABA<sub>A</sub> receptor และยับยั้ง NMDA subtype of glutamate และ excitatory amino acid (EAA) receptor เอทานอลทำให้เกิด tolerance, dependence และ withdrawal syndrome

## อาการและอาการแสดง

อาจมีอาการกระสับกระส่ายเคลิบเคลิ้ม พูดเยาะ อารมณ์แปรปรวน มีพฤติกรรมก้าวร้าว ถ้าอาการมากขึ้นอาจทำให้ พูดไม่ชัด เดินเซ nystagmus มีการลดลงของ motor coordination ในรายที่อาการรุนแรงทำให้เกิด respiratory depression, alteration of consciousness และ coma ได้ อาการแสดงได้แก่ flushed face, diaphoresis, tachycardia, hypothermia, hypoventilation, mydriasis,



รูปที่ 2 แสดงขั้นตอนการ metabolism ของเอทานอล

dysarthria, ความดันโลหิตต่ำมักจะไม่รุนแรงและเป็นชั่วคราว ถ้าความดันโลหิตต่ำเป็นอยู่นานควรหาสาเหตุอื่นด้วย

**การวินิจฉัย**

การตรวจระดับเอทานอลในโรงพยาบาลทั่วไปใช้วิธี immunoassay และ gas chromatography ควรตรวจระดับเอทานอลในเลือดในผู้ป่วยที่ไม่รู้สึกตัวที่ไม่ทราบสาเหตุในผู้ป่วยโคมาไม่วาระดับเอทานอลในเลือดน้อยกว่าหรือมากกว่า 300 mg/dl แต่อาการไม่ดีขึ้นหลังจากสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดมาระยะหนึ่งแล้วควร CT brain แล้วตามด้วย lumbar puncture ถ้ามีข้อบ่งชี้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการให้พิจารณาจากอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ในรายที่มีการเปลี่ยนแปลงความรู้สึกตัวควรวัดระดับน้ำตาลในเลือดด้วย

เอทานอลเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด osmolal gap ที่พบบ่อย แต่ไม่ทำให้เกิด anion gap metabolic acidosis

**การดูแลรักษา**

เอทานอลจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากระบบทางเดินอาหารและไม่ถูกดูดซับด้วย activated charcoal จึงไม่จำเป็นต้องทำ GI decontamination ยกเว้นในกรณีที่มีดื่มมาภายใน 1 ชั่วโมง และมีการรับประทานสารอื่นร่วมด้วยอาจพิจารณาทำ บางครั้งในผู้ป่วยที่เมามากหรือสลบอาจจะมีภาวะ respiratory depression รุนแรงพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ และเครื่องช่วยหายใจ ให้สารน้ำที่มีน้ำตาลทางหลอดเลือดดำ (dextrose 0.5-1g/kg) และ thiamine 100mg ตามข้อบ่งชี้ แก้ภาวะ electrolyte imbalance และรักษาแบบประคับประคอง โดยปกติด้วยวิธีการมาตรฐาน ผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นได้เอง การล้างไต (hemodialysis) จะทำในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับเอทานอลเป็นจำนวนมาก และมีอาการ respiratory depression หรือ coma

**ข้อบ่งชี้ของการรับไว้ในโรงพยาบาล**

โดยปกติผู้ป่วยที่ได้รับเอทานอลมักจะไม่ต้องการรักษาไว้ในโรงพยาบาล แต่มีข้อบ่งชี้บางกรณี เช่น สับสนหรือผิดปกติต่อเนื่อง ผู้ป่วยอยู่ในภาวะซึมมากที่สงสัยว่ามีสาเหตุอื่นร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมจากการดื่มสุรา เช่น ตับอ่อนอักเสบ ภาวะเลือดออกในกระเพาะอาหาร เป็นต้น

**Ethanol-Induced Hypoglycemia**

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมักพบใน chronic alcoholism โดยเฉพาะถ้ามีภาวะทุพโภชนาการร่วมด้วย อาจพบในผู้ที่ได้รับ alcohol เป็นครั้งคราวได้ ในกรณีที่มิได้รับประทานอาหารร่วมด้วยกลไกเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ reduced form ของ nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) และการลดลงของ nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) เนื่องจากขบวนการ oxidation ของ alcohol เป็นผลให้อัตราส่วนระหว่าง NADH ต่อ NAD เพิ่มขึ้น ซึ่งจะยับยั้ง ขบวนการ gluconeogenesis โดยไปยับยั้งเอนไซม์ pyruvate carboxylase

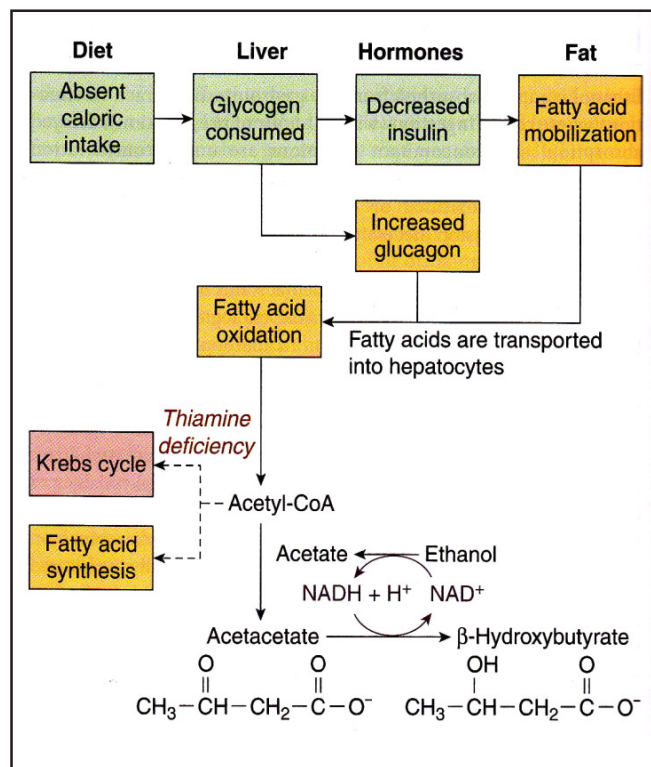
อาการทางคลินิกจะพบว่าผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงสติหลังจากดื่ม alcohol 2-10 ชั่วโมง ร่วมกับมีภาวะน้ำตาลต่ำซึ่งการรักษาเหมือนในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากสาเหตุอื่น

**Alcoholic Ketoacidosis**

เป็นภาวะที่พบในผู้ป่วยที่มีประวัติดื่มสุรามานานร่วมกับไม่รับประทาน อาหารอื่นใดร่วมเลย โดยกลไกการเกิดภาวะนี้เกิดจากการตอบสนองต่อการอดอาหารและลดลงของ glycogen storage ทำให้เกิดการเกิด glycogenolysis และ gluconeogenesis ลดลง จึงทำให้ต้องดึงเอาพลังงานจากไขมัน (lipolysis) ทำให้เกิดการสร้างของ acetoacetate และเปลี่ยนเป็น  $\beta$ -hydroxybutyrate ซึ่งเป็นผลจากการลดลงของ สัดส่วนของ NAD ต่อ NADH

ลักษณะเด่นของ alcoholic ketoacidosis (AKA) จะตรวจพบมี elevated anion gap metabolic acidosis และมีการตรวจพบ ketone ส่วนระดับน้ำตาลในเลือดอาจพบได้ทั้งต่ำและสูงเล็กน้อย

การรักษาโดยการให้สารน้ำที่มีน้ำตาลอย่างเพียงพอ ให้ thiamine และ แก้ไขภาวะ electrolyte abnormality เช่น hypokalemia, hypomagnesemia ส่วนการให้ bicarbonate ปกติไม่จำเป็น แต่จะให้ในกรณีที่มี life-threatening ภาวะ acidosis ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้สารน้ำและน้ำตาล ซึ่งโดยปกติมักไม่จำเป็นต้องให้



**รูปที่ 3** แสดงการเกิดภาวะ alcoholic ketoacidosis

**ที่มา:** Yip L. Ethanol. In:Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9<sup>th</sup> ed. New York;McGraw-Hill; 2011.p1115-24.



## เอกสารประกอบการเรียนเรียง

1. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. Clin Liver Dis. Nov 2012 16(4): 667-85.
2. Quan D, Cohen JP. Ethanol. In: Tintinalli JE, Tapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Cydulka RK, Meckler GD, editors. Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide. 7<sup>th</sup> ed. New York; McGraw-Hill; 2011. Chapter 179.
3. Yip L. Ethanol. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9<sup>th</sup> ed. New York; McGraw-Hill; 2011. p1115-24.
4. Anstas G, Robinson I, Rubinchik SM, Schade DS. Alcoholic Ketoacidosis. eMedicine (cites 2014 Jan 10) Available form: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/116820-overview>.



## พิษจากแมงมุม... กายใหม่ที่เพิ่งเข้ามา

พ. โดภีนท์ ชัยพิริยะศักดิ์\*

\*แพทย์ประจำภาคนวาศาสตร์ฉุกเฉิน โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า  
พันตรีนายแพทย์กิตติศักดิ์ แสนประเสริฐ

ผู้ป่วยชาย อายุ 28 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดกรุงเทพฯ

**อาการสำคัญ:** ถูกแมงกัดที่เท้า 6 ชั่วโมงก่อนมารพ.

**ประวัติปัจจุบัน:** 6 ชั่วโมงก่อนมารพ. ผู้ป่วยไปเที่ยวจังหวัดสระบุรี ระหว่างเดินทางถูกแมงกัดที่บริเวณหลังเท้าซ้าย มีอาการปวดมาถึงบริเวณต้นขา และขาหนีบ อาการปวดเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ

2 ชั่วโมงก่อนมารพ. ผู้ป่วยเริ่มมีปวดเมื่อยตามตัว แขนงหน้าอกเป็นพักๆ ไม่มีหอบเหนื่อย ไม่มีอาการอ่อนแรง ไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ จึงเดินทางมาที่รพ.

**ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต:** ปฏิเสธโรคประจำตัวและการแพ้ยา

**ตรวจร่างกาย:** A Thai man, good consciousness, not pale, no jaundice

**Vital signs:** T 37.1 °C, BP 150/90 mmHg, PR 70/min, RR 18/min O2 sat 100% (room air)

**Lung :** Clear

**Heart :** Regular pulse, normal S1S2, no murmur

**Extremities :** Eschar liked lesion with surrounding erythema size 0.5-0.7 cm at bite site and sweating

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยถูกแมงกัดที่บริเวณหลังเท้ามา 6 ชั่วโมง โดยที่อาการเด่นตรวจพบว่า มีอาการปวดเป็นหลัก อาการปวดในผู้ป่วยรายนี้มี referred pain ไปถึงบริเวณต้นขา และบริเวณรอยแผลที่ถูกกัดพบว่า มีอาการของ sympathetic ที่เด่นคือ มีอาการแดงและมีเหงื่อออกรอบๆบริเวณแผล ซึ่งกลุ่มอาการเหล่านี้เข้าได้กับภาวะ

ที่เรียกว่า "latrodectism" ที่เกิดจากการกัดของแมงมุมในกลุ่มแมงมุม

### Latrodectism

ภาวะพิษที่เกิดจากการถูกแมงมุมในกลุ่มแมงมุมแม่ข่าย (latrodectus) กัด จะทำให้เกิดอาการปวด muscle rigidity คลื่นไส้ อาเจียน และมีเหงื่อออกมาก ในบางรายอาการปวดอาจไปถึงบริเวณ

ต่อหน้าเหลืองใกล้เคียงได้ด้วย

ในประเทศไทยเดิมเชื่อว่าไม่มีแมงมุมพิษในกลุ่มแม่ม่ายดำ แต่ระยะหลังมีรายงานพบการกัดของแมงมุมแม่ม่าย แต่ที่พบเป็นกลุ่มของแม่ม่ายน้ำตาล ซึ่งพิษที่พบในแมงมุมกลุ่มนี้ คือ latrotoxin ออกฤทธิ์โดยจับกับ presynaptic receptors ทำให้มีการเปิดคั้งของ sodium influx channels และทำให้มีการหลั่งของ acetylcholine และ norepinephrine ที่เพิ่มมากขึ้น และยับยั้งการ reuptake อีกด้วย เพราะฉะนั้นจึงทำให้เห็นอาการแสดงของ sympathetic ที่เด่นชัด บริเวณรอบๆของรอยที่ถูกกัด เช่น มีขนลุก เหงื่อออกรอบๆบริเวณรอยที่ถูกกัด เป็นต้น

สำหรับผู้ป่วยรายนี้ ผู้ป่วยสามารถถ่ายภาพของแมงมุมขณะกัดได้ เป็นดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ภาพแมงมุมที่ผู้ป่วยถ่ายไว้ตอนถูกกัด

จากรูปที่ผู้ป่วยถ่ายไว้พบว่า แมงมุมดังกล่าวเป็นหนึ่งในกลุ่มของแมงมุมแม่ม่ายดำสายพันธุ์ *Latrodectus elegans* เป็นสายพันธุ์ที่พบได้ในพม่า จีน เป็นต้น แต่ยังไม่มียาในประเทศไทย จึงเป็นเรื่องที่จะต้องระวังเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ถูกแมงมุมกัด สำหรับการรักษาในปัจจุบันนี้ยังคงเป็นการรักษาตามอาการของผู้ป่วย และรักษาแบบประคับประคอง เนื่องจากยังไม่มี antivenom มาใช้ในการรักษา

ผู้ป่วยในรายนี้ ได้รับไว้สังเกตอาการในโรงพยาบาล และให้ยาบรรเทาอาการปวดเป็น morphine ทางหลอดเลือดดำ หลังจากนั้นอาการปวดทุเลาลง แผลที่ถูกกัดบวมแดงเล็กน้อย หลังสังเกตอาการไว้ 1 วัน ให้กลับบ้านได้

#### รูปแมงมุมแม่ม่ายสายพันธุ์ *Latrodectus elegans* จาก internet



ที่มา: Biolib.cz. *Latrodectus elegans* image. (cited 2014 April 18). Available form: URL: <http://www.biolib.cz/en/image/id220753/>

ที่มา: E-PAO Window spider species in Manipur. (cited 2014 April 18). Available form: URL: [/www.e-pao.net/GP.asp?src=4.301012.oct12](http://www.e-pao.net/GP.asp?src=4.301012.oct12)

#### สรุป

นอกจากแมงมุมแม่ม่ายน้ำตาลแล้ว ปัจจุบันในประเทศไทยอาจกำลังเผชิญกับแมงมุมแม่ม่ายดำอีกสายพันธุ์หนึ่งได้อีกด้วย

#### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Hahn IH. Arthropods. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9<sup>th</sup>ed. New York; McGraw-Hill; 2011. p1561-7.
2. Biolib.cz. *Latrodectus elegans* image. (cited 2014 April 18). Available form: URL: <http://www.biolib.cz/en/image/id220753/>
3. E-PAO Window spider species in Manipur. (cited 2014 April 18). Available form: URL: [/www.e-pao.net/GP.asp?src=4.301012.oct12](http://www.e-pao.net/GP.asp?src=4.301012.oct12)



ต่อจากหน้า 12

#### เอกสารประกอบการเรียบเรียง (พิษจากโบทูลินัมที่ออกซิน)

1. Geyer HL. Botulism. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9<sup>th</sup>ed. New York; McGraw-Hill; 2011. p682-691.
2. Tunik MG. Food poisoning. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Hoffman RS, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9<sup>th</sup>ed. New York; McGraw-Hill; 2011. p668-78.
3. Witoonpanich R, Vichayanrat E, Tantisirirwit K, Wongtanate M, Sucharitchan N, Oranrigsupak P, et al. Survival analysis for respiratory failure in patients with food-borne botulism. Clin Toxicol (Phila). 2010 Mar;48(3):177-83.





# Tox Case Conference

## พิษจากโบทูลินัมที่อกซัน (Botulism)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสาทรียา ตระกูลศรีชัย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 38 ปี คู่ ภูมิลำเนาจังหวัดชลบุรี อาชีพรับจ้าง

**อาการสำคัญ:** เห็นภาพซ้อน หนังตาตก 1 ชั่วโมงก่อนมารพ.

**ประวัติปัจจุบัน:** 10 ชั่วโมงก่อนมารพ. มีคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องทั่วๆ ไม่มีอาการถ่ายเหลว ไม่มีไข้

1 ชั่วโมงก่อนมารพ. เห็นภาพซ้อน หนังตาตก พูดไม่ชัด กลืนลำบาก จึงรีบมาโรงพยาบาลกับภรรยา เนื่องจากภรรยา มีอาการเวียนศีรษะ พูดไม่ชัด 1 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล จึงมาตรวจที่รพ.พร้อมกัน ผลตรวจร่างกาย ของภรรยาเบื้องต้นอยู่ในเกณฑ์ปกติ ให้ประวัติเพิ่มว่าตอนเช้า (10-11 ชั่วโมงก่อนมารพ. ) กินแตงโมประมาณ 1/2 ลูกตอนเย็นกินส้มตำกับภรรยา

**ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต:** ไม่มีโรคประจำตัว

**ตรวจร่างกาย:** A Thai man, good consciousness both level and content, stable vital signs

**Neurology:** VA: normal, VF normal, pupil 3 mm RTL both eyes, ptosis both eyes, complete ophthalmoplegia (CN III, IV, VI),

No facial palsy, CN V, VIII normal, bulbar palsy (CN IX, X, XI, XII )

Motor grade V all, sensory intact, reflex 2+, stiff neck negative

Cerebellar sign: negative, BBK: normal

**HEENT:** Not pale, no jaundice, no dry mouth

**Lung:** Clear, no adventitious sound

**Heart:** Normal S1S2, no murmur

**Abdomen:** Normal bowel sound, soft, not tender, no hepatosplenomegaly, rebound tenderness negative, no guarding

**Extremities:** No pitting edema

ในผู้ป่วยรายนี้มาด้วยบ้-หอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และมีอาการทางระบบประสาท คือ ptosis, complete ophthalmoplegia และ bulbar palsy (cranial nerves III, IV, VI, IX, X, XI, XII palsy) รวมทั้งภรรยามีอาการคล้ายกัน การวินิจฉัยแยกโรคได้แก่

- Botulism
- Tetrodotoxin
- Guillain-Barr'e syndrome และ Miller Fisher variant
- Organic phosphorus compound poisoning โดยเฉพา intermediate syndrome โดยในผู้ป่วยรายนี้ไม่พบ cholinergic toxidrome มาก่อน จึงคิดถึงภาวะนี้

น้อย

- Ethylene glycol poisoning ซึ่งทำให้มีอาการ cranial neuropathies ได้เช่นกัน แต่ในผู้ป่วยรายนี้ไม่มีประวัติได้รับสารนี้และ

ไม่พบภาวะ metabolic acidosis ทั้งจากการตรวจร่างกายที่ไม่พบ Kussmaul breathing และจากการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ จึงคิดถึงภาวะนี้

น้อย การวินิจฉัยแยก botulism, tetrodotoxin, Guillain-Barr'e syndrome และ Miller Fisher variant นั้นเป็นตามตารางที่1 ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้และภรรยาจึงคิดถึง botulism จาก foodborne มากที่สุด ผู้ป่วยได้รับไว้รักษาใน Intensive Care Unit (ICU) และปรึกษา แพทย์อายุรกรรมระบบประสาท ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีปกติทั้งหมดและผล MRI brain และ lumbar puncture อยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วนภรรยาได้รับไว้รักษาในหอผู้ป่วยอายุรกรรม แพทย์เจ้าของไข้ผู้ป่วยทั้ง 2 คนได้ปรึกษาต่อมายังศูนย์พิษวิทยาพร. รามธิบดี ซึ่งศูนย์พิษวิทยาได้ช่วยในการวินิจฉัยโรค แนะนำการรักษา และประสานงานในการจัดส่ง botulinum antitoxin ไปให้ ต่อมา

24 ชั่วโมงหลังอยู่ในรพ. ผู้ป่วยมีอาการ fixed dilated pupils และ respiratory failure ส่วนการหายใจแย่งโดยมีค่า O<sub>2</sub> saturation ลดลงเหลือ 70%, pupils 6 mm sluggish RTTL, ptosis, complete ophthalmoplegia, bulbar palsy ผู้ป่วยและภรรยาได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจ ซักประวัติเพิ่มเติมจากผู้ป่วยให้ประวัติว่า ก่อนหน้านี้นี้ประมาณ 2 วันก่อนได้รับประทานหน่อไม้ที่เพื่อนนำมาปรุงอาหารตอนที่กลับไปเยี่ยมบ้านที่ต่างจังหวัด และเพื่อน 2 คนที่มาร่วมรับประทานหน่อไม้ด้วยกันก็มีอาการผิดปกติคล้ายกับผู้ป่วยและไปรับการรักษาที่รพ. ชัยภูมิได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น botulism เช่นกัน และได้รับ botulinum antitoxin แล้ว

Botulism เกิดจาก botulinum neurotoxin (BoNT) ซึ่งสร้างจากเชื้อ *Clostridium botulinum* และ *Clostridium species* อื่น

Genus *Clostridium* ประกอบด้วย Spore-forming anaerobic Gram-positive bacillary ทั้งหมด 4 species ซึ่งสร้าง neurotoxic protein 7 ชนิดแตกต่างกัน ตั้งแต่ type A-G สปอร์นั้นทนต่อการถูกทำลายซึ่งโดยปกติจะถูกทำลายได้ด้วยความร้อนชื้น (moist heat) ที่ 120 °C เป็นเวลา 30 นาที ปัจจัยที่ส่งเสริมการงอกของสปอร์ในอาหาร ได้แก่ pH > 4.5, เกลือแกง (sodium chloride) content < 3.5% หรือ nitrite concentration ต่ำ BoNT ถูกทำลายได้ด้วยความร้อนที่ 80 °C เป็นเวลา 30 นาที หรือ 100 °C เป็นเวลา 10 นาที

BoNT รบกวนการหลังของ acetylcholine จาก presynaptic motor และ autonomic nerve terminals ทำให้ neuromuscular transmission และ autonomic synapses เสีย มีผลทำให้เกิด flaccid paralysis และ autonomic dysfunction ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ส่วนมาก

มักจะเป็น foodborne botulism ที่เกิดจากการกิน BoNT เข้าไป เช่น ในอาหารกระป๋องที่มีขั้นตอนการผลิตหรือเก็บรักษาไม่ดี

Foodborne botulism มักจะมีระยะฟักตัวหลังจากได้รับ BoNT ประมาณ 1 วัน (0 -7 วันขึ้นกับแต่ละชนิด) ผู้ป่วยจะมีอาการทางระบบทางเดินอาหารนำมาก่อน จากนั้นประมาณ 1 วัน (ประมาณ 12 ชม - หลายวัน) จะมีอาการทางระบบประสาท ซึ่งได้แก่ diplopia, blurred vision with impaired accommodation, bilaterally symmetric flaccid paralysis, cranial muscles and descends to the limb, fixed mydriatic pupils, ptosis อาการอื่นได้แก่ constipation (smooth muscle involvement), urinary retention, ileus, dry mouth, dysphagia, dysarthria/dysphonia, reduced or absent deep tendon reflexes บางครั้ง อาจมี hypotension, bradycardia ได้รวมทั้งมี weakness of respiratory muscles ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถหายใจเองได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจะมีความรู้สึกตัวเป็นปกติ และ sensation ปกติ ผู้ป่วยจะมีอาการหรือระยะการดำเนินโรคนานหลายวัน จนถึงเป็นเดือน โดยประมาณ 1-2 เดือน

#### การรักษา

รักษาแบบประคับประคอง ได้แก่ การดูแลระบบหายใจ โดยในผู้ป่วยที่วัด Negative Inspiratory Force (NIF) ได้น้อยกว่า - 30 cmH<sub>2</sub>O ให้พิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจ

การรักษาจำเพาะได้แก่ botulinum antitoxin ซึ่งจะช่วยลด fatality rate ลง และทำให้ระยะการดำเนินโรคสั้นลง โดยการป้องกัน foodborne botulism นี้ทำได้โดยทำอาหารที่จะรับประทานให้สุกด้วยความร้อนก่อนรับประทานเสมอ ซึ่งจะช่วยให้ทำลาย BoNT ได้

เอกสารประกอบการเรียบเรียง (อยู่หน้า 10)

ตารางที่ 1 ตารางแสดงความแตกต่างของ Botulism, Tetrodotoxin, Guillain-Barr'e syndrome และ Miller Fisher variant

	Botulism	Tetrodotoxin	Guillain-Barre syndrome	Miller Fisher variant
Onset	Hours-days	Min-hours	weeks	weeks
Duration	Days-weeks	days	Weeks-months	weeks
Fever	-	-	Occasionally present	Occasionally present
Pupils	Dilated or unresponsive	Dilated or unresponsive	-	-
Ophthalmoplegia	Early	Late	(may) Late	Early
Paralysis	Descending	Ascending	Ascending (classically)	Descending
Deep tendon reflex	Diminished	Diminished	Absent	Absent
Paresthesias	-	+ (perioral numbness early)	+	+
Ataxia	-	+ (severe)	Often +	+