

การวินิจฉัย Hirschsprung's Disease

ดวงตา อ่อนสุวรรณ พ.บ.*

บทคัดย่อ: ที่มาของรายงาน Hirschsprung's disease เป็นโรคที่วินิจฉัยยาก มีผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ได้รับการวินิจฉัยล่าช้าบางรายนานกว่า 1 ปี *วัตถุประสงค์* เพื่อวิเคราะห์ปัญหาและเสนอแนวทางแก้ไขข้อผิดพลาดในการวินิจฉัยโรคให้ได้ผลถูกต้องรวดเร็ว ให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาแต่เนิ่น ๆ เพื่อผลการรักษาที่ดีที่สุด *วิธีการ* เป็นการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วย Hirschsprung's disease ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่เดือนมกราคม 2529 ถึงธันวาคม 2541 ข้อมูลได้จากรายงานประจำตัวผู้ป่วย บันทึกของแพทย์ผู้รักษา ทะเบียนผู้ป่วยของห้องผ่าตัดและตึกศัลยกรรมเด็ก วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติโดยจำแนกจำนวน ร้อยละ และอัตราส่วน *ผลการศึกษา* มีผู้ป่วยจำนวน 173 ราย เป็นชาย : หญิง = 4.4 : 1 เก็บรวบรวมข้อมูลได้สมบูรณ์ 121 ราย (ร้อยละ 69.9) นำมาศึกษาถึงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย และการวินิจฉัย เพื่อวิเคราะห์ปัญหาและเสนอแนวทางการวินิจฉัยโรคนี้นี้ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการภายในสัปดาห์แรกหลังคลอดจำนวน 98 ราย แต่มาพบแพทย์เพียง 68 ราย และได้รับการวินิจฉัย 16 ราย ผู้ป่วยที่มาพบกุมารศัลยแพทย์เมื่ออายุมากกว่า 1 ปี มี 29 ราย และอายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไปมี 3 ราย อาการที่สำคัญคือท้องอืด 98 ราย ท้องผูก 72 ราย มีประวัติ delayed passed meconium 56 ราย ผู้ป่วยที่ถ่าย meconium ได้ปกติมี 33 ราย ผู้ป่วยมีอาการแสดงของ peritonitis จาก necrotizing enterocolitis (NEC) ต้องทำ emergency exploration 11 ราย การวินิจฉัยโรคใช้ประวัติ การตรวจร่างกาย ภาพถ่ายรังสีช่องท้อง และ barium enema ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ barium enema มี 108 ราย ผลไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Hirschsprung's disease 23 ราย ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ระยะแรกของการรักษา 52 ราย สาเหตุสำคัญที่ทำให้การวินิจฉัยโรคล่าช้าคือ แพทย์ที่ให้การรักษามือใหม่ยังไม่คิดถึง Hirschsprung's disease และผลการตรวจ barium enema ไม่บ่งชี้ว่าเป็น Hirschsprung's disease ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะกลับมารับการรักษาอีกเมื่ออาการเป็นมากขึ้น หรือมีอาการท้องผูกหรือท้องอืดเรื้อรัง บางรายนานกว่า 1 ปี จึงได้รับการวินิจฉัยและรักษา *สรุป* ด้วยแนวทางการวินิจฉัยโรคแบบเดิมถ้าแพทย์ได้ศึกษาและแก้ไขข้อผิดพลาด การวินิจฉัย Hirschsprung's disease ควรจะทำได้ใน neonatal period

Abstract : Diagnosis of Hirschsprung's Disease

Duangta Ornsuwan, M.D.

Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital
Nakhon Ratchasima Province, 30000

Nakhon Ratch Hosp Med Bull 1999;23:15-26.

Background. It is rather difficult to diagnose Hirschsprung's disease so that delayed diagnosis usually occurs. *Objectives.* To present diagnostic problems and how to correct them. *Methods.* This was a retrospective study of patients with Hirschsprung's disease admitted to Maharat Nakhon Ratchasima Hospital during January

1986 to December 1998. The information was collected from hospital and doctor records. Data were analyzed using percentage and ratio. *Results.* There were 173 patients, 141 boys and 32 girls. Information on incidence, age, presenting symptoms and diagnosis were completely collected in 121 patients. Ninety eight patients developed symptoms within the first week after birth, 68 patients came to this hospital and only 16 patients were diagnosed as Hirschsprung's disease. Major presenting symptoms were abdominal distension and constipation (98 and 72 cases respectively). History of delayed passed meconium was present in 56 cases, while 33 patients could pass normal meconium. Eleven babies needed emergency exploration for clinical signs of necrotizing enterocolitis with peritonitis. Diagnosis was done by present illness, physical examination, plain abdominal film and barium enema. We performed barium enema on 108 patients, 23 cases were not diagnosed as Hirschsprung's disease by this study. Overall delayed diagnosis patients was done in 52 cases. There were two main reasons for delayed diagnosis. First, physicians did not think of Hirschsprung's disease in differential diagnosis so that no further investigation was performed, and second was incorrect diagnosis by barium enema. These patients came later with chronic and progressive symptoms. *Conclusion.* Hirschsprung's disease should be diagnosed in neonatal period.

ในกลุ่มผู้ป่วยโรคลำไส้อุดตันแต่กำเนิด (congenital gut obstruction) Hirschsprung's disease และ imperforate anus มีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกันและพบบ่อยกว่า congenital gut obstruction จากสาเหตุอื่น Hirschsprung's disease มีอุบัติการณ์ 1:4,000-1:7,000^(1,2) imperforate anus มีอุบัติการณ์ 1:3,500-1:9,630^(3,4) ของทารกเกิดมีชีวิต ตั้งแต่เดือนมกราคม 2529 ถึงธันวาคม 2541 โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ให้การรักษาผู้ป่วย Hirschsprung's disease จำนวน 173 ราย และ imperforate anus 196 ราย หากเปรียบเทียบอาการนำและการตรวจร่างกายของผู้ป่วยสองโรคนี้จะเห็นได้ว่า imperforate anus วินิจฉัยได้ง่าย ไม่มีขั้นตอนยุ่งยาก เพียงแต่ผู้ทำคลอดทำการตรวจร่างกายทารกแรกเกิดตาม routine examination โดยใส่ปรอทวัดอุณหภูมิทางทวารหนักทุกราย แม้ในโรงพยาบาลขนาดเล็กหรือสถานอนามัยก็อาจวินิจฉัย imperforate anus ได้ทันทีตั้งแต่แรกเกิด แต่ในความเป็นจริงยังมีผู้ป่วย imperforate anus ที่เพิ่งตรวจพบว่าไม่มีทวารหนักเอาเมื่ออายุเป็นเดือนหรือเป็นปี

แล้ว ดังนั้นการวินิจฉัย Hirschsprung's disease ซึ่งมีขั้นตอนการวินิจฉัยมากกว่า และผู้ป่วยมีอาการนำที่แตกต่างกันได้หลายแบบ แพทย์จึงควรมีความรู้เกี่ยวกับโรคนี้และเอาใจใส่ค้นหาข้อมูลของผู้ป่วยมาประมวลเพื่อการวินิจฉัยโรคให้ได้แต่เนิ่น ๆ

การวินิจฉัย Hirschsprung's disease ได้มีการพัฒนาโดยตลอดตั้งแต่ Harold Hirschsprung ได้เสนอผู้ป่วย 2 ราย เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1886 โดยผู้ป่วย 2 รายนี้มีลักษณะทางคลินิกและ anatomy ที่เป็นลักษณะเฉพาะของโรคนี้ โดยที่ขณะนั้นยังไม่ทราบ pathogenesis และวิธีการวินิจฉัยโรค^(5,6) หลายสิบปีต่อมาได้มีการศึกษาและเสนอทฤษฎีต่าง ๆ เพื่ออธิบายความผิดปกติจนปี ค.ศ. 1946 Ehrenpreis ได้ทำ barium enema ในผู้ป่วยหลายราย และเสนอว่า colon ที่ขยายใหญ่ขึ้นเป็นผลจาก distal obstruction^(6,7) ปี ค.ศ. 1948 จึงมีผู้ระบุถึงการไม่มี ganglion cells ในชั้น myenteric plexus เป็นสาเหตุของโรค⁽⁷⁾ ต่อมาจึงมีการศึกษาและพัฒนาวิธีการวินิจฉัยโรคที่แม่นยำยิ่งขึ้น แต่ในประเทศไทยวิธีการ

วินิจฉัยยังจำกัดอยู่ที่การทำ barium enema ส่วนวิธีการอื่นยังเป็นเพียงการศึกษาวิจัยไม่ได้นำมาใช้ในการตรวจปกติ จากรายงานนี้ยังมีความผิดพลาดในการวินิจฉัยระยะแรกถึงร้อยละ 42.9 แต่ด้วยศักยภาพที่จำกัด ความแม่นยำในการวินิจฉัยก็อาจสูงขึ้นได้ ถ้ากุมารแพทย์และแพทย์ที่ปฏิบัติหน้าที่ตรวจผู้ป่วยทั่วไปมีความรู้เรื่องโรคนี้ดีพอและรู้จักคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อส่งต่อไปรับการตรวจวินิจฉัยตั้งแต่ระยะแรก ๆ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรายงานลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย และวิเคราะห์ปัญหาที่ทำให้การวินิจฉัยโรคล่าช้าในผู้ป่วยบางราย เพื่อเสนอแนวทางการวินิจฉัย Hirschsprung's disease ให้ได้ใน neonatal period ผู้ป่วยและวิธีการ

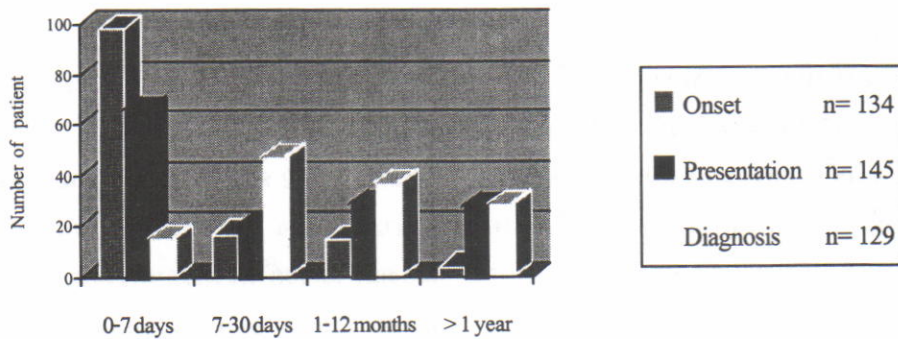
การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาโดยทำการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วย Hirschsprung's disease ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่เดือนมกราคม 2529 ถึงธันวาคม 2541 ข้อมูลได้จากรายงานประจำตัวผู้ป่วย บันทึกของแพทย์ผู้รักษา ทะเบียนผู้ป่วยของห้องผ่าตัดและเด็กศัลยกรรมเด็ก จำนวนผู้ป่วย 173 รายข้อมูลที่รวบรวมได้สมบูรณ์พอที่จะนำมาศึกษาได้มี 121 ราย (ร้อยละ 69.9) ประกอบด้วยข้อมูล 4 หมวด ได้แก่ อุบัติการณ์ของโรค อายุของผู้ป่วย เมื่อเริ่มมีอาการมาพบแพทย์ ได้รับการวินิจฉัยโรคและเริ่มต้นการรักษา อาการนำที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ และการวินิจฉัยโรค ข้อมูลในหมวดอายุของผู้ป่วยมีจำนวนผู้ป่วยมากกว่าหมวดอื่น ผู้รายงานขอเสนอข้อมูลที่ได้ทั้งหมดโดยแสดงตัวเลขข้อมูลและจำนวนเต็มของผู้ป่วยแต่ละรายการไว้คู่กัน การวิเคราะห์ทางสถิติใช้จำนวน ร้อยละ และอัตราส่วน

ผลการศึกษา

ตั้งแต่เดือนมกราคม 2529 ถึงธันวาคม 2541 มีผู้ป่วย Hirschsprung's disease มารับการรักษาที่โรงพยาบาล

มหาราชนครราชสีมา จำนวน 173 ราย เป็นชาย 141 ราย หญิง 32 ราย คิดเป็นอัตราส่วน ชาย : หญิง = 4.4:1 ทุกรายตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาแล้วผลเป็น Hirschsprung's disease ทั้งหมด ในจำนวนนี้มีเด็กฝาแฝด 7 คู่ ซึ่งหนึ่งคู่ที่เป็นโรคนี้ทั้ง 2 คน สองคู่เป็นเฉพาะแฝดพี่ และสี่คู่เป็นเฉพาะแฝดน้อง ไม่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคนี้เลย ภูมิภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดนครราชสีมา 122 ราย จังหวัดอื่น 46 ราย ส่วนใหญ่มาจากชัยภูมิ บุรีรัมย์ สุรินทร์ ซึ่งเป็นการส่งต่อผู้ป่วยตามเขตสาธารณสุข จังหวัดนอกจากนี้ ได้แก่ ปราจีนบุรี สระบุรี ศรีสะเกษ เป็นต้น จากจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษา 121 ราย ผู้ป่วยที่มาพบกุมารศัลยแพทย์โดยตรง 50 ราย อีก 67 ราย เริ่มต้นรับการตรวจกับกุมารแพทย์และแพทย์เวชฉุกเฉิน ดังนั้นกุมารแพทย์และแพทย์ที่ปฏิบัติหน้าที่ตรวจผู้ป่วยทั่วไปจึงมีบทบาทมาก ในการคัดเลือกรวมถึงการวินิจฉัยผู้ป่วยเพื่อส่งต่อไปพบกุมารศัลยแพทย์เพื่อให้การรักษาต่อไป

อายุของผู้ป่วย จากแผนภูมิที่ 1 แสดงว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 73.1) มีอาการภายในสัปดาห์แรก หลังคลอดแต่มาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาเพียงร้อยละ 46.9 ผู้ป่วยที่ไม่ได้มาตรวจที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาส่วนหนึ่งได้รับการตรวจรักษาจากแพทย์ที่คลินิกหรือสถานบริการสาธารณสุขใกล้บ้าน อีกส่วนหนึ่งมีอาการไม่มากผู้ปกครองจึงไม่ได้นำเด็กไปพบแพทย์ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคภายในสัปดาห์แรกมีร้อยละ 12.4 11 รายต้องทำ emergency exploration เนื่องจากอาการไม่ดีขึ้นจากการรักษาในระยะแรก หรือมีภาวะแทรกซ้อนเป็น necrotizing enterocolitis (NEC) ร่วมกับ peritonitis รายที่อาการไม่รุนแรงจะได้รับการรักษาในเบื้องต้นโดยกุมารแพทย์ หรือกุมารศัลยแพทย์ก่อนการตรวจเพื่อวินิจฉัยต่อไป มีผู้ป่วยร้อยละ 48.8 ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคภายในเดือนแรก ผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา หลังอายุ 1 ปี มี 28 ราย เนื่องจากระยะแรกได้รับการวินิจฉัย



แผนภูมิที่ 1 Number of patient relate to age at the time of onset, presentation and diagnosis

เป็นโรคอื่น และอีกส่วนหนึ่งมีอาการเรื้อรังแต่ไม่รุนแรง มี 3 รายที่มาครั้งแรกเมื่ออายุมากกว่า 10 ปี อายุมากที่สุด คือ 11 ปี

อาการนำ มีความแตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วย neonate กับเด็กโตกว่า อาการนำดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 1 เป็นภาพรวมของผู้ป่วยทั้งหมด ผู้ป่วยแต่ละรายมีอาการนำมากกว่า 1 อาการ ส่วนใหญ่มีท้องอืดร่วมด้วย ความรุนแรงของอาการแตกต่างกันมากในผู้ป่วยแต่ละราย อาจแยกกลุ่มอาการของเด็ก neonate ได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ neonatal gut obstruction กับ clinical sepsis ซึ่งทั้งสองกลุ่มนี้มี underlying pathology เป็น Hirschsprung's disease กลุ่ม neonatal gut obstruction จะมีอาการนำเป็นท้องอืด ไม่ถ่ายขี้เทาตามปกติ อาเจียน และตัวเหลืองเล็กน้อย ไม่มีผู้ป่วยเป็น gut perforation เลย กลุ่ม clinical sepsis จะมีอาการนำเป็น poor feeding ซึม ตัวเหลือง ถ่ายเหลว อาจมีไข้หรืออาเจียนร่วมด้วย ถ้าถามประวัติการถ่ายอุจจาระมักมีประวัติ delayed passed meconium การตรวจร่างกายระบบช่องท้องพบว่าผู้ป่วยท้องอืดตึง เส้นเลือดดำที่ผนังหน้าท้องขยายตัว ผิวหนังหน้าท้องแดงเป็นจ้ำๆ กลุ่มเด็กอายุ 1 เดือนถึง 1 ปี มักมาด้วยอาการเรื้อรังแต่ไม่รุนแรง ส่วนใหญ่จะเป็นท้องอืดและถ่ายลำ

บาก อายุมากกว่า 1 ปี มีอาการท้องผูกนำมาก่อน ร่วมกับท้องอืดปวดท้องเป็นครั้งคราวมักจะคลำได้ก้อนอุจจาระขนาดใหญ่ในช่องท้อง บางรายมี growth failure ชัดเจน

ประวัติการถ่ายอุจจาระ ถึงแม้ Hirschsprung's disease จะมีความผิดปกติเด่นชัดที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายไม่ทำงานทำให้ขับถ่ายอุจจาระไม่ได้ แต่ยังมีผู้ป่วยบางรายถ่ายอุจจาระได้ปกติ ประวัติการถ่ายอุจจาระในผู้ป่วยโรคนี้จึงมีความแตกต่างกันได้ดังแสดงในตารางที่ 2 ผู้ป่วยที่ถ่ายขี้เทาเป็นปกติตั้งแต่แรกคลอดและไม่มีประวัติท้องผูกเลยจะมีอาการนำที่สำคัญคือ ท้องอืดเป็นประจำ เด็กที่มีอาการนี้ถ้าได้รับการรักษาในเบื้องต้นดีเพียงพอแล้วยังมีอาการอยู่ ควรดำเนินการตรวจเพื่อวินิจฉัย Hirschsprung's disease ด้วย

การวินิจฉัยโรค ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยโรคจากการถามประวัติ ตรวจร่างกาย (ตารางที่ 1 และ 2) และภาพถ่ายรังสีของช่องท้อง แต่จำเป็นต้องรับการตรวจ barium enema เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยโรคและเพื่อบอกตำแหน่งของ transitional zone สำหรับวางแผนการรักษาต่อไป ภาพถ่ายรังสีของช่องท้องจะพบมี bowel dilatation มาก ส่วนใหญ่ large bowel dilate มากกว่าอย่างชัดเจน บางรายมี step ladder pattern ด้วย ในเด็ก

ตารางที่ 1 Symptoms at presentation (n=121)

Symptom	No. of patients (%)
Abdominal distension	98 (81.8)
Constipation	72 (59.5)
Delayed passed meconium	40 (33.0)
Vomiting	37 (30.6)
Jaundice	23 (19.0)
Diarrhea	8 (6.6)
Abdominal mass	4 (3.3)

อายุ 0-7 วัน และผู้ป่วยที่อาการรุนแรงมากมักพบว่ามี bowel dilatation ทั่วไปและจำนวน bowel loop ไม่มาก อาจแยกจาก congenital gut obstruction โรคอื่น ๆ หรือ NEC จากสาเหตุอื่น ในเด็ก neonate การดูภาพถ่ายรังสีของช่องท้องไม่อาจใช้ลักษณะ haustration ของลำไส้ใหญ่มาแยก large bowel และ small bowel ได้ แต่การกำหนดตำแหน่งปกติของลำไส้ใหญ่ตาม normal anatomy อาจช่วยบอกได้ว่าลำไส้ส่วนที่ dilate นั้นเป็นลำไส้ส่วนไหน บางรายอาจเห็น free air แสดงว่ามี perforation ของลำไส้ใหญ่ ในรายงานนี้ไม่มีรายใดที่มี free air การตรวจด้วย barium enema รังสีแพทย์เป็นผู้ดำเนินการและอ่านผลการตรวจ ลักษณะเฉพาะของ-

ตารางที่ 2 History of defecation (n=121)

Symptom	No. of patients (%)
Chronic constipation	74 (61.2)
Delayed passed meconium	56 (46.3)
Normal passed meconium	33 (27.3)
Enterocolitis after birth	9 (7.4)

ตารางที่ 3 Accuracy of barium enema diagnosis

Patient age (day)	No. of patient	Incorrect diagnosis (%)
< 20	31	10 (32.3)
> 20	77	13 (16.9)
Total	108	23 (21.3)

โรคนี้คือ ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายจะตีบยาวขึ้นไปจนถึง transitional zone เนื่องจากตำแหน่งนี้ขึ้นไปลำไส้จะขยายตัวใหญ่มากเป็นลักษณะ megacolon รายที่ผลการตรวจไม่ชัดเจนควรนำผู้ป่วยมาถ่ายภาพรังสีของช่องท้องซ้ำเมื่อครบ 24 ชั่วโมงหลังการตรวจ ถ้ายังมี barium ตกค้างในลำไส้ก็สนับสนุนการวินิจฉัย ด้วยแนวทาง การวินิจฉัยดังกล่าวนี้ในช่วงเวลาที่ศึกษาพบว่ามีผู้ป่วย 52 ราย (ร้อยละ 42.9) ไม่ได้รับการวินิจฉัยโรคตั้งแต่ระยะแรกของการรักษาการตรวจด้วย barium enema ทั้งหมด 108 ราย ผล barium enema ไม่วินิจฉัยเป็น Hirschsprung's disease 23 ราย (ร้อยละ 21.3) ดังแสดงในตารางที่ 3 ผู้ป่วยที่ไม่วินิจฉัยมีสาเหตุที่พอจะประเมินได้ดังแสดงใน ตารางที่ 4

ตารางที่ 4 Causes of incorrect diagnosis by barium enema

Cause	No. of patients*
Age < 20 days	10
Colitis	5
Ultrashort segment	1
Proximal diversion	1
No transitional zone, not definite	6

* 4 patients repeated 2 studies and 1 patient repeated 3 studies of barium enema

ตารางที่ 5 Length of aganglionic bowel

Length	No. of patients		Total (%)
	Male	Female	
Ultrashort	6	3	9 (8.3)
Rectum	11	2	13 (12.0)
Rectosigmoid colon	49	11	60 (55.6)
Above sigmoid colon	17	5	22 (20.4)
Total aganglionosis	1	3	4 (3.7)
Total	84	24	100.00

การวินิจฉัยโดยวิธี rectal manometry, acetylcholinesterase staining, suction and rectal biopsy ไม่ได้ทำในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา

ความยาวของ aganglionic segment จากตารางที่ 5 แสดงระดับของ aganglionic segment ส่วนใหญ่อยู่บริเวณ rectosigmoid colon เป็นที่น่าสังเกตว่า aganglionic segment ใน common group ของโรคนี้คือ rectum และ rectosigmoid colon มีอัตราส่วนชาย : หญิง ประมาณ 5:1 ซึ่งใกล้เคียงกับอัตราส่วนโดยรวมของผู้ป่วยทั้งหมด แต่รายที่มี aganglionic segment ตื้นมากหรือยาวมาก อัตราส่วนของผู้หญิงจะสูงขึ้นคือ ultrashort ชาย : หญิง = 2:1 ยาวเหนือ sigmoid colon ชาย : หญิง = 3:1 และผู้ป่วยกลุ่ม total aganglionosis ชาย : หญิง = 1:3

วิจารณ์

การวินิจฉัย Hirschsprung's disease เป็นงานที่ท้าทายสำหรับแพทย์ที่จะวินิจฉัยและให้การรักษาสู่ผู้ป่วยตั้งแต่ระยะ newborn หลังจากที่เราทราบ pathogenesis ของโรคแล้ว อายุของเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยน้อยลงเป็นลำดับ เมื่อค้นศตวรรษนี้การวินิจฉัยโรคทำได้เมื่อเด็กอายุ 2-3 ปี ระหว่างปี ค.ศ. 1950-1970 อายุลดลงเป็น 3-6 เดือน⁽⁸⁾ รายงานหลังจากนั้นวินิจฉัยโรคได้ในเด็ก newborn ถึงร้อยละ 63⁽⁹⁾ และ 90⁽¹⁰⁾ ของผู้ป่วยทั้งหมด

รายงานนี้เสนอการวินิจฉัยผู้ป่วยในระยะ newborn ร้อยละ 48.8 จากจำนวนที่มารวบรวม 88 ราย และเด็กที่อายุเกิน 1 ปี ร้อยละ 22.5 จาก 57 ราย สาเหตุหนึ่งที่ทำให้วินิจฉัยล่าช้าคือ ผู้ป่วยจำนวนมากกว่าครึ่ง (67/121 ราย) เริ่มต้นรับการตรวจจากกุมารแพทย์หรือแพทย์เวชฉุกเฉินจึงมีโอกาสดังกล่าวได้รับการวินิจฉัยและรักษาเป็นโรคอื่นโดยเฉพาะรายที่อาการนำไม่เข้ากลุ่มของ gut obstruction เด็ก newborn โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการและมารวบรวมภายในสัปดาห์แรกหลังคลอดมีโอกาสนับวินิจฉัยได้สูง (32/52 ราย) การศึกษาถึงอาการนำและคิดถึงการวินิจฉัยแยกโรค Hirschsprung's disease ในผู้ป่วย clinical sepsis จะช่วยให้วินิจฉัยโรคได้เร็วขึ้น ประวัติการเจ็บป่วยเหล่านี้แพทย์ต้องเอาใจใส่ซักถามให้ได้ข้อมูลแน่นอนจากผู้ใกล้ชิดที่เลี้ยงดูเด็ก จากแผนภูมิที่ 1 แสดงว่าผู้ป่วยมีอาการภายในสัปดาห์แรกหลังคลอดถึง 98 ราย

เนื่องจากอุบัติการณ์ของโรค Hirschsprung's disease และ imperforate anus ใกล้เคียงกัน ผู้รายงานจึงขอเสนอการเปรียบเทียบ early detection ของสองโรคนี้สำหรับ imperforate anus การใส่ปรอทวัดอุณหภูมิทางทวารหนักเด็กหลังคลอดทุกรายจะช่วย detect anomaly ของ anus ได้ทันที สำหรับ Hirschsprung's disease การสังเกตการถ่ายขี้เทาภายใน 24 ชั่วโมงหลังคลอดเป็นเรื่องสำคัญที่อาจารย์แพทย์และพยาบาลต้องเน้นให้นักศึกษาปฏิบัติ ร้อยละ 95 ของทารกคลอดครบกำหนดจะถ่ายขี้เทาภายใน 24 ชั่วโมง⁽¹¹⁾ ก่อนอนุญาตให้ทารกแรกเกิดกลับบ้านทุกรายต้องแน่ใจว่าเด็ก pass normal meconium แล้ว ประวัติ delayed passed meconium จะช่วยให้พบ Hirschsprung's disease ได้เร็วขึ้น ร้อยละ 94 ของเด็ก Hirschsprung's disease มีประวัติ delayed passed meconium⁽⁸⁾ แต่ในรายงานฉบับนี้มีผู้ป่วย delayed passed meconium เพียงร้อยละ 46.3 อาจเป็นไปได้เนื่องจากการถามและการบันทึกประวัติการถ่ายขี้เทาไม่ได้ทำในผู้ป่วยทุกราย อย่างไรก็ตามก็มีผู้ป่วยร้อยละ 6-42 ไม่มีประวัติ

นี้^(8, 12) และในรายงานนี้มีผู้ป่วยที่ถ่ายขี้เทาปกติภายในวันแรกถึงร้อยละ 27.3 จึงต้องถามประวัติอื่นช่วยในการวินิจฉัย จากตารางที่ 1 แสดงว่าอาการนำที่พบบ่อยที่สุดคือ ท้องอืด ร้อยละ 81.8 พบในเด็กทุกกลุ่มอายุ แม้อาการท้องอืดในเด็กอ่อนจะพบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ แต่ลักษณะของ surgical abdominal distension ก็มีอาการแสดงที่แยกได้ชัดเจนจากเด็กท้องอืดทั่วไปโดยเฉพาะเด็กที่มาภายในสัปดาห์แรกหลังเกิด ซึ่งตามรายงานนี้มีถึงร้อยละ 46.9 บางรายงานมีถึงร้อยละ 64⁽⁷⁾ อาการแสดงที่ตรวจพบคือ ท้องอืด เส้นเลือดดำที่ผนังหน้าท้องขยายตัวขึ้นเห็นชัดเจน บางรายที่มาเมื่ออาการรุนแรงหรือไม่ดีขึ้นหลังการรักษาระยะแรกแล้ว ผู้ป่วยจะเริ่มมีการแสดงของ peritonitis ที่จะเห็นผิวหนังหน้าท้องแดงเป็นจ้ำ ๆ หรือติดต่อกันเป็นบริเวณกว้าง โดยเริ่มจากรอบสะดือซึ่งไม่มีชั้นกล้ามเนื้อจะเห็นได้ก่อนแล้วจึงขยายไปบริเวณอื่นของผนังหน้าท้องอย่างรวดเร็วภายในเวลาไม่ถึง 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะมีอาการทรุดลงอย่างรวดเร็วต้องผ่าตัดฉุกเฉิน ในรายงานนี้มี 11 รายที่ต้องทำ emergency exploration ในเด็กที่อายุมากกว่า 1 เดือนจะไม่ปรากฏอาการแสดงแบบนี้ชัดเจนนักอาการนำที่พบมากเป็นลำดับที่ 2 คือ ท้องผูกตามรายงานนี้มีร้อยละ 59.5 บางรายงานมีร้อยละ 53⁽⁷⁾ ผู้ป่วยบางรายมีอาการตั้งแต่แรกเกิด (ร้อยละ 61.2) บางรายปรากฏอาการชัดเมื่ออายุเป็นเดือนแล้ว ส่วนใหญ่ จะมีอาการภายใน 1 ปี มีเพียง 4 ราย (ร้อยละ 3) ที่เริ่มมีอาการหลังอายุ 1 ปี เด็กบางคนไม่เคยถ่ายอุจจาระเองเลยตั้งแต่แรกเกิดพ่อแม่ต้องควักล้างหรือสวนให้เป็นประจำอาทิตย์ละ 1-2 ครั้ง ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำหรือรักษาเป็นท้องผูกเรื้อรัง โดยมิได้หาสาเหตุอย่างจริงจัง ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการอาเจียนมักร่วมกับอาการอื่นด้วย เช่น ชี้น้ำไม่ดูดนม ตัวเหลือง ท้องอืด และไม่ถ่ายขี้เทา เป็นต้น ลักษณะอาเจียนอาจมีน้ำดีปนหรือไม่ก็ได้เพราะ Hirschsprung's disease เป็น functional low gut obstruction

อาจอาเจียนเป็นนมหรือน้ำใส ๆ ปน مخاطขาว ๆ หรือสีน้ำตาล หรือเหลืองอ่อน ๆ ได้ แต่ถ้าอาเจียนเป็นน้ำดีปนกับขี้ภาวะ gut obstruction ผู้ป่วยตัวเหลืองพบได้ทั้งในกลุ่มที่มีการแสดงของ gut obstruction และ neonatal sepsis ดังนั้นถ้าให้การรักษาไประยะหนึ่งแล้วอาการตัวเหลืองไม่ดีขึ้นเท่าที่ควรหรือดีขึ้นแล้วกลับมาเหลืองเพิ่มขึ้นอีก ควรแยกโรค neonatal gut obstruction ด้วย มีผู้ป่วยบางรายที่การวินิจฉัยครั้งแรกเป็น neonatal sepsis ให้การรักษาจนอาการอื่นดีขึ้นแล้ว เด็กกลับมาด้วยอาการตัวเหลืองมากขึ้น ตามมาด้วยอาการแสดงอื่น ๆ ที่การตรวจวินิจฉัยต่อมาเป็น Hirschsprung's disease ถึงแม้ว่า Hirschsprung's disease เป็นโรคที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการท้องผูกหรือท้องอืด แต่ก็มีผู้ป่วยบางรายมีอาการนำเป็น diarrhea ร้อยละ 6.6 บางรายงานมีร้อยละ 14⁽⁷⁾ เนื่องจากสาเหตุที่ anal sphincter ไม่ relax เมื่อมี fullness of rectum เมื่อแรงดันใน rectum สูงขึ้นมากถึงขีดหนึ่ง ผู้ป่วยจะมีอาการท้องเสียได้ บางรายเป็นมากจนถึงขั้นเกิดภาวะ enterocolitis (ร้อยละ 7.4) คือ ผู้ป่วยมีอาการท้องอืดมีไข้ มีอาการแสดงของการขาดน้ำอย่างรุนแรง การตรวจร่างกายที่สำคัญสำหรับ Hirschsprung's disease คือ rectal examination ในเด็ก newborn ใช้นิ้วก้อยในการตรวจจะพบว่ามีการดึงตัวของกล้ามเนื้อหูรูดมาก rectum เหนือขึ้นไปตีบรัดนิ้วมือความยาวมากน้อยแตกต่างกันตาม aganglionic segment ของแต่ละราย ถ้าส่วนตีบขายนั้นไม่สูงมากมักจะตรวจพบ dilate portion ของลำไส้ด้วย หลังเอานิ้วมือออกจะมี normal meconium หรืออุจจาระ หรือลมพุ่งตามออกมา มาก รายที่เป็น enterocolitis จะมีน้ำปนเศษอุจจาระพุ่งออกมาจำนวนมาก อาการท้องอืดจะดีขึ้นทันทีชั่วคราว ผู้ป่วยเด็กโตที่มาเมื่ออายุมากกว่า 1 ปี อาจตรวจพบก้อนอุจจาระขนาดใหญ่แข็งมากในช่องท้อง (ร้อยละ 3.3) และมีอาการเติบโตช้ากว่าปกติ (ร้อยละ 28)⁽⁷⁾

ภาพถ่ายรังสีปกติของช่องท้องมีส่วนช่วยในการ

วินิจฉัยโรคได้มาก โดยเฉพาะในรายที่ได้ประวัติและการตรวจร่างกายที่ไม่ชัดเจนนัก ลักษณะที่พบในภาพถ่ายรังสีได้กล่าวไว้ในผลการศึกษาแล้ว ปัจจุบันมีการตรวจเพื่อวินิจฉัย Hirschsprung's disease หลายวิธี ได้แก่ anorectal manometry, acetylcholinesterase staining, suction and rectal biopsy แต่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ยังใช้การตรวจ barium enema เป็นการตรวจพิเศษเพียงอย่างเดียว มีความแม่นยำในการวินิจฉัยร้อยละ 78.7 ตามตารางที่ 3 ในสถาบันที่มีวิธีการวินิจฉัยหลายวิธี ใช้ barium enema ในการวินิจฉัยร้อยละ 55⁽⁷⁾ มีความแม่นยำมากกว่าร้อยละ 80 Swenson ร้อยละ 76⁽⁸⁾ Lister ร้อยละ 76⁽¹³⁾ Klein ร้อยละ 92^(11,14) barium enema อาจให้ผลผิดเป็น false positive หรือ false negative ได้ Taxman, Yulish และ Rothstein⁽¹⁵⁾ รายงาน false positive ร้อยละ 20 และ false negative ร้อยละ 43 รายงานของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาไม่มี false positive 23 ราย ที่อ่านผลเป็น false negative มีรายละเอียดแสดงในตารางที่ 4 สาเหตุของการวินิจฉัยผิดพลาดมีได้หลายประการ ทั้งทางแพทย์ผู้ส่งตรวจ รังสีแพทย์ และตัวผู้ป่วยเอง ความแม่นยำของการวินิจฉัยจะสูงขึ้นมาก⁽¹⁶⁾ ถ้าแพทย์ได้ทำความเข้าใจ pathophysiology ของโรคและระมัดระวังใน technical point ของการทำ barium enema ซึ่งมีหลายประการ ได้แก่ อายุผู้ป่วย เด็ก newborn อาจจะยังไม่เห็นความแตกต่างของขนาดลำไส้ ต้องใช้เวลาระยะหนึ่งลำไส้ที่อยู่เหนือ aganglionic segment จึงจะขยายตัวให้เห็นชัดเจนในภาพถ่ายรังสี การตรวจ barium enema ในเด็ก newborn จึง unreliable และให้ผล false negative ได้สูง^(6,17) อย่างไรก็ตามจากตารางที่ 3 ผู้ป่วยที่ทำ barium enema เมื่ออายุน้อยกว่า 20 วัน พบ 21 ใน 31 ราย ที่ให้ผลการตรวจถูกต้อง บางรายเห็น transitional zone ชัดเจน รายที่ไม่เห็น transitional zone การติดตาม post evacuation film 24 ชั่วโมงหลังทำจะช่วยในการวินิจฉัยได้ ถ้าไม่จำเป็นควรหลีกเลี่ยงการทำ barium enema ในเด็ก newborn ราย-

งานนี้เสนออายุผู้ป่วยที่ควรทำ ตั้งแต่ 20 วันขึ้นไป มีโอกาสผิดพลาดน้อยลง (ร้อยละ 16.9) อายุ 20 วันนี้กำหนดจากความเหมาะสมตามสภาพผู้ป่วยและโรงพยาบาล เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาภายในสัปดาห์แรกหลังเกิด เมื่อให้การรักษาระยะแรกแล้วอาการจะดีขึ้นภายใน 3-7 วัน การนัดตรวจ barium enema ใช้เวลา 7-14 วัน ระหว่างที่รอดตรวจ barium enema ผู้ป่วยต้องพักอยู่ในโรงพยาบาลตลอดเวลาเมื่ออาการจะดีขึ้นแล้ว เพราะญาติไม่สะดวกที่จะมาเยี่ยมหรือบ้านอยู่ไกล และผู้ป่วยอาจมีอาการมากขึ้นอีกหลังการสวนล้างระยะแรก ถ้าต้องรอดตรวจเมื่อเด็กอายุมากกว่า 1 เดือน ผู้ป่วยจะต้องอยู่โรงพยาบาลนานเกินไป หรือถ้าอนุญาตให้กลับบ้านไปก่อน เด็กอาจไม่กลับมารับการตรวจตามนัด และมาอีกครั้งเมื่ออาการเป็นมากขึ้นหรือเรื้อรังไปแล้ว ปัจจัยจากตัวผู้ป่วยที่สำคัญที่มีผลต่อการวินิจฉัยโดย barium ena คือพยาธิสภาพของโรค ความยาวของ aganglionic segment มีผลมากต่อความแม่นยำของการวินิจฉัย false negative พบได้ในผู้ป่วย total aganglionosis⁽¹⁷⁾ ผู้ป่วยที่เป็น short segment ที่ระดับ rectum และ long segment ระดับ total aganglionosis มีความผิดพลาดร้อยละ 35.3 และ 38.9 ตามลำดับ และมากกว่า aganglionic segment ระดับอื่นประมาณ 3 เท่า⁽¹⁸⁾ รายงานฉบับนี้มีผู้ป่วย short และ long segment รวมกันประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยทั้งหมด มีความผิดพลาดของการอ่านผลภาพถ่ายรังสีเนื่องจาก ultrashort segment เพียง 1 ราย (ผู้ป่วย total aganglionosis coli ทั้ง 4 คน ไม่ได้ตรวจ barium ena เลย ทำ emergency exploration ทั้งหมด)

พยาธิสภาพอีกลักษณะที่มีผลต่อการอ่านผล barium enema คือ colitis หรือ enterocolitis ลักษณะในภาพถ่ายรังสีจะเห็น mucosa ขรุขระเหมือนหนามหรือบวมและลำไส้ dilate ทั่วไป ไม่ปรากฏ transitional zone การทำ barium enema ในผู้ป่วยเหล่านี้ นอกจากไม่ช่วยในการวินิจฉัยแล้วอาจทำให้ลำไส้แตกทะลุได้⁽⁷⁾ ปัจจัยจาก

การเตรียมผู้ป่วยและเทคนิคการทำที่อาจทำให้อ่านผลไม่ชัดเจนคือ ไม่ควรทำ rectal exam หรือสวนล้างลำไส้ 1-2 วันก่อนทำ barium enema โดยเฉพาะในเด็ก newborn เพราะอาจ distort low transitional zone⁽⁷⁾ นอกจากการที่จำเป็นต้องทำเพื่อการรักษา การใส่สายสวนควรใส่เพียงต้นๆ และไม่ควร blow balloon ด้วยเหตุผลเดียวกันควรใช้มือ push barium และทำ post evacuation film ทันทีหลังทำ ถ้าจำเป็นอาจทำซ้ำ 24 ชั่วโมงต่อมา ความแม่นยำของการทำ barium enema บางรายงานพบความผิดพลาดถึงร้อยละ 53⁽¹⁹⁾ แต่ถ้าแพทย์มีความรู้ และทำความเข้าใจถึงปัจจัยที่ทำให้เกิดความผิดพลาดแล้ว ผู้รายงานมีความเชื่อมั่นว่า barium enema ช่วยในการวินิจฉัยโรคนี้ได้โดยมีความผิดพลาดน้อยมาก ในรายที่ผลการตรวจไม่ชัดเจนหรือรังสีแพทย์ไม่วินิจฉัย Hirschsprung's disease ถ้าผู้ป่วยมีอาการแสดงของโรคชัดเจน แพทย์ควรนัดผู้ป่วยมาตรวจเป็นระยะ ๆ เพื่อติดตามอาการเป็นเวลา 6 เดือน ถึง 1 ปี ตามอาการของผู้ป่วยแต่ละราย บางรายผลการตรวจ negative ครั้งแรก เมื่อผู้ป่วยยังมีอาการ และมาตรวจ barium enema ซ้ำก็สามารถวินิจฉัยโรคได้ชัดเจน ในรายงานนี้มีผู้ป่วยทำ barium enema ซ้ำตามตารางที่ 4 การวินิจฉัยโรคนี้ในเด็กโต ต้องแยกจากท้องผูกเรื้อรังจากสาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ anal stenosis, low type imperforate anus with anterior displacement of anus, hypothyroidism, neuronal intestinal dysplasia, ganglioneuromatosis และ neurofibromatosis⁽²⁰⁾

การวินิจฉัยวิธีอื่นนอกจาก barium enema มีอีกหลายวิธี⁽²¹⁾ มีข้อดีข้อด้อยต่างกันไปได้แก่ anorectal manometry⁽²¹⁻²⁷⁾ rectal biopsy⁽²⁸⁻³⁰⁾ acetylcholinesterase stain⁽³¹⁻³⁵⁾

สรุปและข้อเสนอแนะ

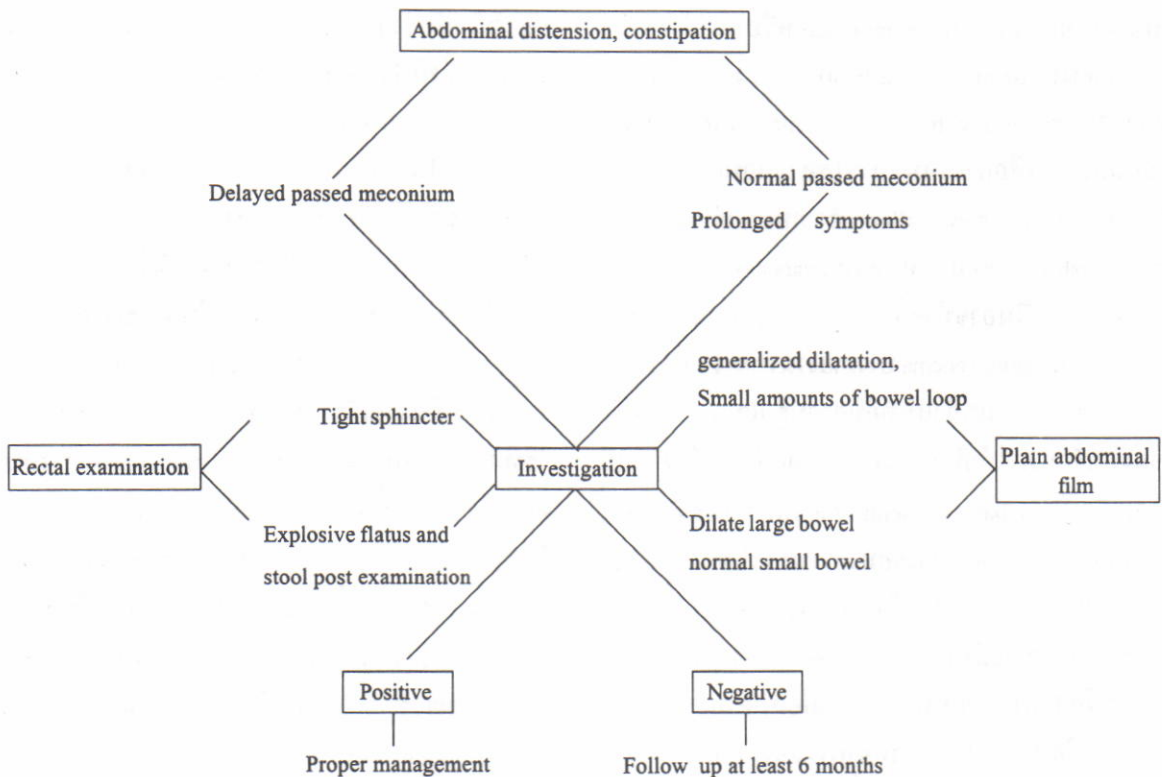
Hirschsprung's disease เป็นโรคที่มีอุบัติการ

ใกล้เคียงกับ imperforate anus ซึ่งเป็นที่รู้จักกันมากกว่า และวินิจฉัยง่ายกว่ากันมาก ต่างจาก Hirschsprung's disease ซึ่งมีประวัติการเจ็บป่วยและอาการที่นำมาพบแพทย์แตกต่างกันได้มากในผู้ป่วยแต่ละรายความรวดเร็วแม่นยำในการวินิจฉัยขึ้นอยู่กับแพทย์ เป็นหลักการวินิจฉัยโรคให้ได้ในระยะ newborn จะช่วยให้การรักษาได้ผลดีและผู้ป่วยกลับไปมีชีวิตที่ปกติได้เร็วขึ้น วิธีการวินิจฉัยหลายวิธีที่กล่าวมานั้น เมื่อพิจารณาถึงข้อดีข้อด้อย และความพร้อมของอุปกรณ์ในแต่ละวิธีแล้วผู้รายงานยังมีความเห็นและเชื่อมั่นว่า barium enema เป็นวิธีที่ดี เพราะแสดงตำแหน่ง transitional zone ให้เห็นได้ดีกว่าวิธีอื่น ๆ ซึ่งอาจบอกได้เพียงแยกโรคว่าใช่หรือไม่ใช่ Hirschsprung's disease เท่านั้น ข้อด้อยของ barium enema ตามรายงานนี้อยู่ที่การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อส่งตรวจปัญหาจาก short segment ในรายงานนี้มีความผิดพลาดน้อย ในขณะที่วิธีการตรวจอื่น ๆ ก็มีข้อด้อยอยู่ที่ผู้ป่วย short segment เช่นกัน ยกเว้น anorectal manometry สำหรับสถาบันที่มีผู้ป่วยมารับบริการมากเมื่อเทียบกับจำนวนแพทย์ การตรวจที่ทำให้สะดวกให้ข้อมูลได้มาก และมีความแม่นยำไม่ต่างกันมาก คือ barium enema ซึ่งน่าจะเป็นวิธีที่ดีที่สุดสำหรับเมืองไทยในปัจจุบัน

ผู้รายงานขอเสนอข้อปฏิบัติและหลักในการเลือกผู้ป่วยที่ควรคิดถึง Hirschsprung's disease และดำเนินการตรวจเพื่อวินิจฉัยต่อไป

1. แพทย์และพยาบาลที่ดูแลทารกแรกเกิดต้องเอาใจใส่กับการถ่ายขี้เทาครั้งแรกของเด็ก และบันทึกไว้ในการเยี่ยมผู้ป่วยตามปกติ ก่อนอนุญาตให้ทารกแรกเกิดกลับบ้านทุกรายต้องแน่ใจว่าเด็กถ่ายขี้เทาปกติแล้ว

2. ข้อมูลเบื้องต้นที่ได้จากอาการนำ การตรวจร่างกาย และภาพถ่ายรังสีปกติของช่องท้องนำมาเป็นแนวทางปฏิบัติได้ดังนี้



อาการและอาการแสดงเหล่านี้พบในผู้ป่วยส่วนใหญ่ของ Hirschsprung's disease ผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการและอาการแสดงที่ต่างจากนี้ได้ดังกล่าวมาแล้ว ดังนั้นแพทย์จึงควรทำความเข้าใจให้ดี

3. ข้อปฏิบัติในการตรวจ barium enema

- ควรระวังในการอ่านผลของผู้ป่วย newborn และไม่ควรทำในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 20 วัน นอกจากรายที่มีอาการรุนแรงหรือไม่ดีขึ้นจากการรักษาระยะแรก

- ไม่ควรทำในผู้ป่วยที่อยู่ในสภาวะ sepsis หรือ enterocolitis

- งด rectal exam หรือสวนล้างทางทวารหนัก ก่อนทำ barium enema อย่างน้อย 1-2 วัน หรือมากกว่า

ตามอาการของผู้ป่วย

- การอ่านผล barium enema ถ้าไม่เห็น transitional zone ชัดเจนควร follow up post evacuation film ทันทีหลังทำ และ 24 ชั่วโมงหลังทำ ถ้าจำเป็น

- ในกรณีที่รังสีแพทย์อ่านผลเป็น normal study หรืออ่านว่าไม่ใช่ Hirschsprung's disease แต่ผู้ป่วยยังมีอาการไม่ดีขึ้น หรือเป็น ๆ หาย ๆ ควรให้การรักษาตามอาการ และนัดผู้ป่วยมาตรวจซ้ำจนอาการหายเป็นปกติ อาจใช้เวลานาน 6 เดือน ถึง 1 ปี หรือมากกว่าตามอาการของผู้ป่วย ถ้ายังคงมีอาการต่อไปอีก อาจทำการตรวจ barium enema ซ้ำในเวลาอันควรจนได้รับการวินิจฉัยที่แน่นอน

เอกสารอ้างอิง

1. Russell MB, Russell CA, Niebuhr E. An epidemiological study of Hirschsprung's disease and additional anomalies. *Acta Paediatr* 1994;83:68-71.
2. Spouge D, Baird PA. Hirschsprung's disease in a large birth cohort. *Teratology* 1985;32:171-5.
3. Kiesewetter WB. Rectum and anus. In: Ravitch MM, Welch KG, Benson CD, Aberdeen E, Randolph JG, editors. *Pediatric surgery*. 3rd ed. Chicago: YearBook Medical Publics, Inc.; 1962. p.1059-81.
4. Alberto P. Imperforate anus and cloacal malformations. In: Ashcraft KW, Holder TM, editors. *Pediatric surgery*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 372-92.
5. Swenson O. My early experience with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1989;24:839-45.
6. Swenson O. Early history of the theory of Hirschsprung's disease: facts and personal observations over 50 years. *J Pediatr Surg* 1996;31:1003-8.
7. Daniel HT, Arnold GC, Jordan JW, Moritz MZ, Timothy K. Hirschsprung's disease and related neuromuscular disorders of the intestine. In: O'Neil JA Jr., Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG, editors. *Pediatric surgery*. 5th ed. St Louis, Missouri: Mosby Year Book, Inc.; 1998. p. 1381-424.
8. Swenson O, Sherman JQ, Fisher JH. Diagnosis of congenital megacolon: an analysis of 501 patients. *J Pediatr Surg* 1973;8:587-9.
9. Helbig D. Hirschsprung's disease in infancy and childhood. In: Holschneider AM, editor. *Hirschsprung's disease*. New York: Hippokrates Verlag, Stuttgart and Thieme-Stratton; 1982. p. 109-67.
10. Pooley T Jr, Coran AG, Wesley JR. A ten-year experience with ninety-two cases of Hirschsprung's disease. Including sixty-seven consecutive endorectal pull-through procedures. *Ann Surg* 1985;202:349-55.
11. Clark DA. Time of first void and first stool in 500 newborns. *Pediatrics* 1977;60:457-9.
12. Klein MD, Coran AG, Drongowski RA, et al. Hirschsprung's disease in the newborn. *J Pediatr Surg* 1984;19:370-4.
13. Lister J. Hirschsprung: the man and the disease. *J Roy Coll Surg Edinb* 1977;22:378-9.
14. Klein MD, Philippart AI. Hirschsprung's disease: three decades experience at a single institution. *J Pediatr Surg* 1993; 28:1291-4.
15. Taxman TL, Yulish BS, Rothstein FC. How useful is the barium enema in the diagnosis of infantile Hirschsprung's disease? *Am J Dis Child* 1986;140:881-4.
16. Rosentfeld NS. Hirschsprung's disease: accuracy of the barium enema examination. *Radiology* 1984;150:393-5.
17. Philippart AI. Hirschsprung's disease. In: Ashcraft KW, Holder TM, editors. *Pediatric Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 358-71.
18. Sherman JO, Snyder ME, Weitzman JJ, et al. A 40-year multinational retrospective study of 880 Swenson procedures. *J Pediatr Surg* 1989;24:833-8.
19. Smith GH, Cass D. Infantile Hirschsprung's disease is a barium enema useful? *Pediatr Surg Int* 1991;6:318-23.
20. Mahaffy SM, Martin LW, Mc Adams AS, et al. Multiple endocrine dysplasia type II B with symptoms suggesting Hirschsprung's disease: a case report. *J Pediatr Surg* 1990; 25:101-3.
21. Brenda BS, Danial PR. Surgical evaluation and management of refractory constipation in older children. *J Pediatr Surg* 1996;31:1040-5.
22. Loening-Baucke V, Pringle KG, Ekwo EE. Anorectal manometry for the exclusion of Hirschsprung's disease in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:596-603.
23. Schuffler MD. A familial neuronal disease presenting as intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology* 1978;75: 889-91.
24. Tamate S, Shiokawa C, Yamada C, Takeuchi S, Nakahira M, Kadowaki H. Manometric diagnosis of Hirschsprung's disease in the neonatal period. *J Pediatr Surg* 1984;19:285-9.

25. Mishalany HG, Wooley MG. Chronic constipation. Manometric patterns and surgical conditions. *Arch Surg* 1984; 119:1257-9.
26. Mishalany HG, Wooley MG. Postoperative functional and manometric evaluation of patients with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1987;22:443-6.
27. Meunier P, Marechal JM, Mollard P. Accuracy of the manometric diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1978;13:411-5.
28. Swenson O, Fisher JH, Gherardi GJ. Rectal biopsy in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *Surgery* 1959;45:690-3.
29. Dobbins WO, Bill AH. Diagnosis of Hirschsprung's disease excluded by rectal suction biopsy. *N Engl J Med* 1965;272: 990-4.
30. Noblett HR. A rectal suction biopsy tube for use in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1969;4:406-9.
31. Meier-Ruge W. Acetylcholinesterase activity in suction biopsies of the rectum in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1972;7:11-5.
32. Ikawa H, Kim SH, Hendren WH, et al. Acetylcholinesterase and manometry in the diagnosis of constipated child. *Arch Surg* 1986;121:435-8.
33. Lake BD, Malone MT, Ridson RA. The use of acetylcholinesterase (AChE) in the diagnosis of Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia. *Pediatr Pathol* 1989;9: 351-4.
34. Athow AC, Filipe MI, Drake DP. Problems and advantages of acetylcholinesterase histochemistry of rectal suction biopsies in the diagnosis of Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1990;25:520-6.
35. Challa VR, Moran JR, Turner CS, et al. Histologic diagnosis of Hirschsprung's disease. The value of concurrent hematoxylin and eosin and cholinesterase staining of rectal biopsies. *Am J Clin Pathol* 1987;88:324-8.