



4

อาการปวดท้องเรื้อรังในเด็ก Chronic Abdominal Pain in Children

สิทธิโชค ประจวบธัญชาติ

วรรณช จงศรีสวัสดิ์

บทนำ

อาการปวดท้องเรื้อรังในเด็กเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ สามารถพบได้ทั้งเด็กที่ปวดท้องรุนแรงจากโรคที่เป็นอยู่ (organic abdominal pain) หรืออาการปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกาย ผู้ป่วยแต่ละคนมีอาการ อาการแสดง และความรุนแรงที่แตกต่างกัน ผู้ป่วยจำนวนมากมีอาการที่เข้าได้กับกลุ่มโรคปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกายที่วินิจฉัยตาม Rome IV criteria ผู้ป่วยเด็กที่มีอาการปวดท้องเรื้อรังมีคุณภาพชีวิตที่ต่ำกว่าเด็กทั่วไปที่แข็งแรง โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกายมีดัชนีชีวิตคุณภาพชีวิต (health-related quality of life score) ที่ใกล้เคียงกับเด็กที่ป่วยเป็นโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel disease) หรือโรคกรดไหลย้อน นอกจากนี้การรับรู้อาการเจ็บป่วยของผู้ปกครองมีน้อยกว่าคะแนนที่ผู้ป่วยเด็กระบุ¹ การดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความจำเป็นที่จะต้องเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาของโรค, ปัจจัยกระตุ้น และทางเลือกของการรักษาทั้งการใช้ยาและการไม่ใช้ยา แพทย์ทั่วไปควรมีความรู้ในการวินิจฉัยและดูแลรักษาเบื้องต้นในเด็กที่มาด้วยอาการปวดท้องเรื้อรัง การดูแลรักษาโดยสหสาขาวิชาชีพเป็นวิธีการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และช่วยให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้ บทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะกลุ่มอาการปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกายในเด็กซึ่งพบบ่อยกว่า organic abdominal pain

ระบาดวิทยา

รายงานการศึกษาแบบวิเคราะห์ห้วงอวกาศจากข้อมูลทั่วโลกในเด็กอายุ 4-18 ปี² พบว่า ความชุกของอาการปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกาย คือ ร้อยละ 13.5 ในจำนวนนี้กลุ่มอาการลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome) พบมากที่สุดที่ร้อยละ 8.8 ความชุกของโรคในภูมิภาคเอเชียอยู่ที่ร้อยละ 16.5 ซึ่งใกล้เคียงกับแอฟริกา (ร้อยละ 16.8) และมากกว่าในยุโรป (ร้อยละ 10.5) กลุ่มอาการนี้พบได้บ่อยกว่าในเพศหญิง และสัมพันธ์กับความกังวล โรคซึมเศร้า ประวัติความเครียด และการประสบเหตุรุนแรงในชีวิต ปัจจุบันยังไม่มีรายงานถึงความชุกของโรคในประเทศไทย

อาการและอาการแสดง

กลุ่มอาการปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกายในเด็ก สามารถแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มตาม Rome IV criteria³ โดยใช้อาการร่วมและระยะเวลาเป็นหลักในการวินิจฉัยโรคดังต่อไปนี้ (แผนภูมิที่ 1)

1. Functional dyspepsia ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องอย่างน้อย 4 ครั้งใน 1 เดือนเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 เดือน หลังการตรวจค้นหาสาเหตุทางกายอย่างเหมาะสมแล้วไม่สามารถหาสาเหตุของโรคได้ โดยต้องมีอาการอย่างน้อย 1 อย่าง ดังนี้

- แน่นท้องหลังมื้ออาหาร
- อิ่มเร็ว
- เจ็บหรือแสบร้อนบริเวณลิ้นปี่โดยไม่สัมพันธ์กับการขับถ่ายอุจจาระ

Functional dyspepsia สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่

1.1 Postprandial distress syndrome ผู้ป่วยมีอาการแน่นท้องหลังมื้ออาหารหรืออิ่มเร็วซึ่งทำให้ไม่สามารถกินอาหารได้เหมือนปกติ อาการอื่น ๆ ที่พบร่วม คือ แน่นท้องบริเวณส่วนบนของท้อง คลื่นไส้หลังมื้ออาหาร และเรอมาก

1.2 Epigastric pain syndrome ผู้ป่วยมีอาการทั้งหมดดังนี้ คือ ปวดแน่นหรือแสบบริเวณลิ้นปี่ ไม่มีอาการปวดบริเวณอื่น และอาการปวดไม่ดีขึ้นหลังการถ่ายอุจจาระหรือผายลม อาการอื่นที่สนับสนุนการวินิจฉัย คือ ลักษณะอาการปวดแสบโดยที่ไม่มีอาการปวดบริเวณหน้าอก หรือการกินอาหารอาจทำให้เกิดอาการปวดท้องหรือช่วยให้อาการปวดท้องดีขึ้น แต่ขณะไม่กินอาหารก็ปวดท้องได้

2. Irritable bowel syndrome (IBS) หรือภาวะลำไส้แปรปรวน ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องร่วมกับความผิดปกติของการขับถ่าย โดยที่ต้องมีอาการทั้งหมดนานอย่างน้อย 2 เดือน

- ปวดท้องอย่างน้อย 4 วันใน 1 เดือนร่วมกับมีอาการดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 อย่าง
 - สัมพันธ์กับการถ่ายอุจจาระ
 - มีการเปลี่ยนแปลงความถี่ของการถ่ายอุจจาระ
 - มีการเปลี่ยนแปลงของลักษณะอุจจาระ
- ในเด็กที่ปวดท้องและท้องผูก อาการปวดท้องไม่ดีขึ้นหลังจากแก้ไขปัญหาท้องผูกแล้ว
- หลังจากตรวจค้นหาสาเหตุอย่างเหมาะสมแล้ว ไม่สามารถหาสาเหตุของอาการจากโรคอื่นได้

IBS สามารถแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มย่อยตามลักษณะของอุจจาระตามรูปแบบของ Bristol stool chart (รูปที่ 1) ได้แก่

2.1 IBS with predominant constipation (IBS-C) ลักษณะอุจจาระแข็งเป็นส่วนใหญ่โดย

- มีอุจจาระแข็งตามแบบที่ 1 หรือ 2 มากกว่าร้อยละ 25 และ
- มีอุจจาระเหลวตามแบบที่ 6 หรือ 7 น้อยกว่าร้อยละ 25

2.2 IBS with predominant diarrhea (IBS-D) ลักษณะอุจจาระเหลวเป็นส่วนใหญ่โดย

- มีอุจจาระเหลวตามแบบที่ 6 หรือ 7 มากกว่าร้อยละ 25 และ
- มีอุจจาระแข็งตามแบบที่ 1 หรือ 2 น้อยกว่าร้อยละ 25

2.3 IBS with mixed bowel habits (IBS-M) ลักษณะอุจจาระทั้งแข็งและเหลวโดย

- มีอุจจาระแข็งตามแบบที่ 1 หรือ 2 มากกว่าร้อยละ 25 และ
- มีอุจจาระเหลวตามแบบที่ 6 หรือ 7 มากกว่าร้อยละ 25

2.4 IBS unsubtyped (IBS-U) ลักษณะอุจจาระไม่เข้ากับทั้งสามรูปแบบก่อนหน้าโดย

- มีอุจจาระแข็งตามแบบที่ 1 หรือ 2 น้อยกว่าร้อยละ 25 และ
- มีอุจจาระเหลวตามแบบที่ 6 หรือ 7 น้อยกว่าร้อยละ 25

Bristol stool chart



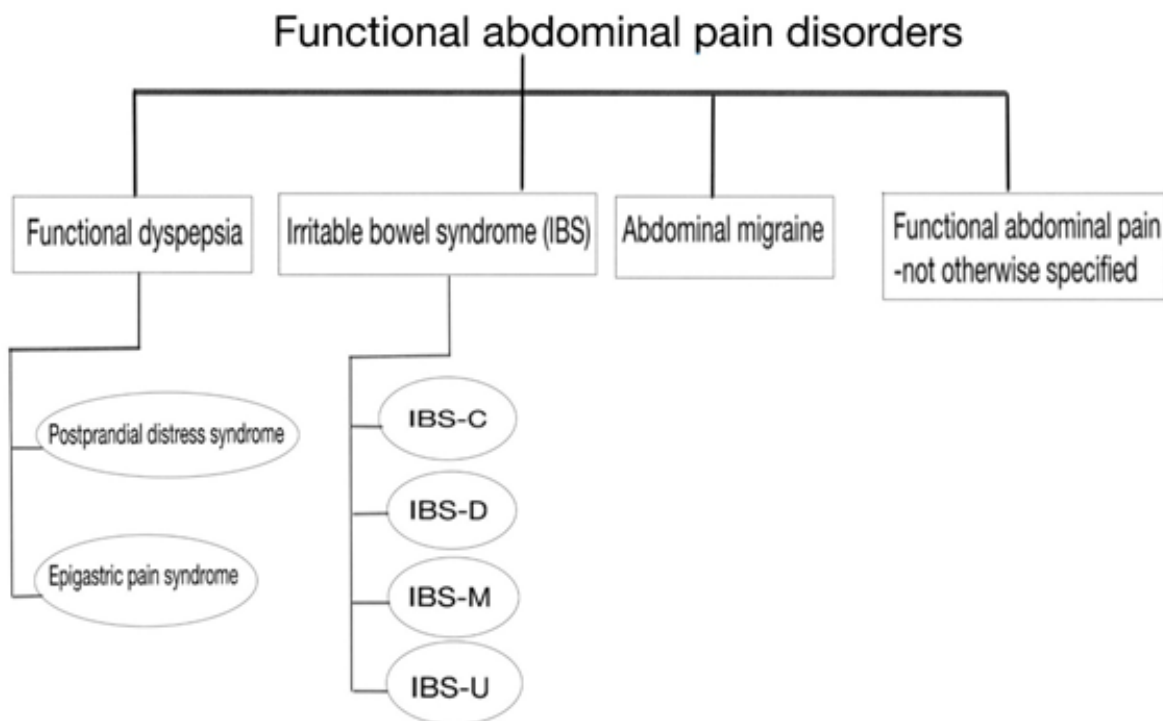
รูปที่ 1 ลักษณะอุจจาระ 7 รูปแบบตาม Bristol stool chart

3. Abdominal migraine ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องอย่างน้อย 2 ครั้งในระยะเวลา 6 เดือน โดยมีอาการทั้งหมดดังต่อไปนี้

- อาการปวดท้องแบบเฉียบพลันรุนแรง บริเวณรอบสะดือ แขนกลางท้อง หรือกระจายทั่ว ๆ นานอย่างน้อย 1 ชั่วโมงขึ้นไป
- ระยะเวลาระหว่างการปวดแต่ละครั้งห่างกันหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน
- อาการปวดท้องรุนแรงส่งผลต่อการดำเนินชีวิต
- ลักษณะอาการปวดมีความจำเพาะต่อผู้ป่วยแต่ละราย
- อาการปวดสัมพันธ์กับอาการต่อไปนี้ตั้งแต่ 2 อาการขึ้นไป คือ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ ปวดศีรษะ กลัวแสง และซีด
- หลังจากตรวจค้นหาสาเหตุอย่างเหมาะสมแล้ว ไม่สามารถหาสาเหตุของอาการจากโรคอื่นได้

4. Functional abdominal pain – not otherwise specified ผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องเรื้อรังซึ่งมีอาการและระยะเวลาของโรคไม่เข้ากับโรคอื่นที่กล่าวมาข้างต้น จะถูกจัดอยู่ในกลุ่มนี้ โดยอาการปวดท้องต้องมีอย่างน้อย 4 ครั้งใน 1 เดือน เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 เดือน และมีอาการทั้งหมดดังนี้

- อาการปวดท้องเกิดขึ้นเป็นระยะหรือต่อเนื่องที่ไม่สัมพันธ์กับช่วงเวลาปกติของร่างกาย เช่น ขณะขับถ่าย, การกินอาหาร หรือมีประจำเดือน
- อาการปวดท้องไม่เข้ากับเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรค functional dyspepsia, IBS และ abdominal migraine
- หลังจากตรวจค้นหาสาเหตุอย่างเหมาะสมแล้ว ไม่สามารถหาสาเหตุของอาการจากโรคอื่นได้



แผนภูมิที่ 1 การจำแนกประเภทของกลุ่มอาการปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกาย

พยาธิสรีรวิทยา

กลุ่มอาการปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกายเป็นกลุ่มอาการปวดท้องเรื้อรังที่ไม่มีสาเหตุทางกายที่อธิบายได้อย่างแน่ชัด ปัจจุบันงานวิจัยที่ทำเพื่อหาสาเหตุของกลุ่มอาการนี้ในเด็กยังมีอยู่ค่อนข้างน้อย ส่วนใหญ่มักมีกลุ่มตัวอย่างขนาดเล็กและไม่มีกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามก็ตีสมมุติฐานที่กล่าวถึงและได้รับการยอมรับมากที่สุด คือ ความผิดปกติของการควบคุม brain-gut axis การติดต่อสื่อสารระหว่างสมองและระบบทางเดินอาหารอาศัยโครงข่ายการสื่อสารที่ซับซ้อนระหว่างสมองส่วนควบคุมการรับรู้และอารมณ์ในสมอง ซึ่งรวมทั้งระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทอัตโนมัติ ระบบประสาทลำไส้ (enteric nervous system), ระบบประสาทต่อมไร้ท่อ (neuroendocrine system) และระบบประสาทภูมิคุ้มกัน (neuro-immune system) ความผิดปกติของการควบคุม brain-gut axis เป็นกลไกหลักสำคัญที่ทำให้เกิดอาการปวดท้องเรื้อรังได้⁴ กลไกการเกิดโรคสามารถอธิบายได้ดังต่อไปนี้

1. Visceral hypersensitivity ระบบประสาทลำไส้สามารถควบคุมการทำงานของทางเดินอาหารโดยที่ไม่ต้องอาศัยกระแสประสาทจากระบบประสาทส่วนกลาง ปกติร่างกายจะมี visceral pain receptor ที่รับรู้ความเจ็บปวดในช่องท้องจากการกระตุ้นด้วยสิ่งต่าง ๆ เช่น การอักเสบ สารเคมี และการยืดหรือหดตัวของลำไส้ จากการศึกษพบว่า เด็กที่เป็นโรคลำไส้แปรปรวนมีอาการปวดท้องที่สัมพันธ์กับการรับรู้ต่อความเจ็บปวดที่ไวผิดปกติ⁵ นอกจากนี้ยังพบว่า ในกลุ่มอาการลำไส้แปรปรวนและ functional dyspepsia มีการสร้าง ขนส่ง และปิดการใช้งานของ peptide และ amine ที่ผิดปกติในเยื่อลำไส้^{6,7} ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการรับรู้ความรู้สึก การบีบตัวของลำไส้ การหลั่งของฮอร์โมน และการทำงานของภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติได้

2. Modulation of pain at the central nervous system การรับรู้การเจ็บปวดที่มากกว่าปกติส่วนหนึ่งอาจเกิดจากการตอบสนองที่ผิดปกติต่อการเจ็บปวดของระบบประสาทส่วนกลาง ทั้งการควบคุมยับยั้งการเจ็บปวด (descending inhibition) และการส่งผ่านตัวรับที่เส้นประสาทไขสันหลัง (spinal nociceptive transmission) ที่ผิดปกติ ในผู้ป่วยที่เป็นโรคลำไส้แปรปรวน การศึกษาโดยใช้ functional magnetic resonance imaging พบว่าสมองส่วน insular cortex และ pre-frontal cortex เป็นบริเวณสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการรับรู้ความเจ็บปวด⁸

3. Neurotransmitters and receptors จากการศึกษพบว่า การเพิ่มขึ้นของตัวขนส่งเซโรโทนิน (serotonin transporter) ในสมองส่วนกลางและทาลามัสมีผลต่ออาการปวดท้องในผู้ป่วยที่เป็น functional dyspepsia⁷ นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มขึ้นของการส่งผ่านโดปามีนในสมองส่วน striatum ในผู้ป่วย functional dyspepsia⁶

4. Endocrine mediators ปัจจัยสำคัญที่จัดการกับความเครียดและวิตกกังวล คือ hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) การกระตุ้น axis นี้ทำให้เกิดการหลั่ง corticotropin releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) และ cortisol การเพิ่มขึ้นของ CRH ทำให้เพิ่ม central sensitization ส่วน ACTH และ cortisol กระตุ้นภูมิคุ้มกันและกระแสประสาทนำเข้าสู่ระบบทางเดินอาหารทำให้เกิด peripheral sensitization⁹

นอกจากนี้ยังมีภาวะต่าง ๆ ที่เป็นปัจจัยส่งเสริมของอาการปวดท้องเรื้อรังดังนี้

1. Abnormal gastrointestinal motility การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารที่ผิดปกตินี้มีทั้งการเคลื่อนไหวที่เร็วขึ้น ช้าลง หรือจังหวะผิดปกติ เช่น การนำกระเพาะที่ผิดปกติ การเคลื่อนไหวของ antrum ที่ลดลง gastric emptying ที่ลดลง และการปรับตัวของรูปร่างกระเพาะอาหารเมื่อมีอาหารอยู่ในกระเพาะอาหารที่ผิดปกติ (impaired gastric accommodation)

2. Immune mediated mechanisms โรคภูมิแพ้และโรคภูมิแพ้กรรมพันธุ์ (atopy) มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคปวดท้องเรื้อรังโรคทางกาย นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยที่แสดงว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคลำไส้แปรปรวนมีปริมาณของ mast cells ที่เพิ่มขึ้นในทางเดินอาหารซึ่งปล่อยสาร 5-hydroxytryptamine ที่ไปกระตุ้นเส้นประสาทบริเวณ submucosa และเพิ่มความไวต่อการรับรู้การเจ็บปวด¹⁰

3. Inflammation and intestinal barrier functions มีการค้นพบการสะสมของเซลล์อักเสบในผนังเยื่อลำไส้ที่มากขึ้นในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคลำไส้แปรปรวนและ functional dyspepsia การซึมผ่าน (gut permeability) ที่เพิ่มขึ้นเกิดจากการขยายของช่องว่างระหว่างเซลล์และความผิดปกติของยีนและการแสดงออกของโปรตีนบริเวณ tight junction ของเซลล์ผนังลำไส้ การอักเสบในระดับน้อยนี้สอดคล้องกับระดับการเจ็บปวดที่มีผลต่อกิจกรรมของเด็ก¹¹

4. Post infectious immune response ในผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนมักมีประวัติการติดเชื้อทางเดินอาหารนำมาก่อน เชื้อก่อโรคที่เกี่ยวข้องที่พบบ่อย ได้แก่ *Campylobacter species*, *Escherichia coli* และ *Salmonella species*¹² การติดเชื้อนี้ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของ enterochromaffin cells, neutrophil, mast cell และ T cell ในเยื่อลำไส้ใหญ่ ซึ่งจะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทำให้เกิดการอักเสบในระดับน้อย ๆ นำไปสู่การเกิดลำไส้แปรปรวนภายหลังการติดเชื้อ

5. Gut microbiota การเปลี่ยนแปลงของลักษณะของจุลินทรีย์ในลำไส้อาจเป็นกลไกที่ทำให้เกิดอาการปวดท้องเรื้อรัง มีการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยเด็กกลุ่มโรคลำไส้แปรปรวนมีสัดส่วนของ *Haemophilus parainfluenzae* และอัตราส่วนของ Firmicutes/Bacteroidetes ที่สูงขึ้น¹³ และยังมี การเปลี่ยนแปลงของสมดุลจุลินทรีย์ลำไส้อื่น ๆ ที่ส่งผลต่อความผิดปกติของความไวในการรับรู้การเจ็บปวด, การเคลื่อนไหวของลำไส้ที่ผิดปกติ และการสร้างแก๊สในลำไส้

6. Food มีการศึกษาถึงอาหารที่เป็นต้นเหตุของการเกิดอาการปวดท้องเรื้อรัง อาหารที่พบบ่อย ได้แก่ อาหารรสจัด นมวัว และพืชช้ำ นอกจากนี้ยังรวมถึงกลุ่มอาหารที่ย่อยยากและคาร์โบไฮเดรตสายสั้นที่ดูดซึมได้น้อย (fermentable oligosaccharide, disaccharide, monosaccharide, and polyol; FODMAP) ซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นอาการปวดท้องได้ในผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวน

7. Psychological factor ภาวะเครียด, การเจ็บป่วย หรือเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นในอดีตเป็นความเสียดต่ ออาการปวดท้องเรื้อรัง มีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเด็กโรคปวดท้องเรื้อรังมีอาการซึมเศร้าและวิตกกังวลสูงกว่าในเด็กปกติ¹⁴ ซึ่งอาการนี้อาจเป็นผลตามมาจากปัญหาปวดท้องเรื้อรัง หรือภาวะเครียดนี้อาจเป็นสิ่งที่กระตุ้นให้เกิด visceral hypersensitivity

การวินิจฉัย

โรคปวดท้องเรื้อรังในเด็กส่วนใหญ่เกิดจากโรคปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกายดังกล่าวข้างต้น การวินิจฉัยโดยส่วนมากสามารถอาศัยเกณฑ์ในการวินิจฉัยจากอาการและอาการแสดง อย่างไรก็ตามก็มีความจำเป็นที่จะต้องแยกกลุ่มโรคนี้ออกจากอาการปวดท้องจากสาเหตุผิดปกติอย่างอื่น (organic causes) โดยสังเกตจากอาการและอาการแสดงเตือน (red flag features) (แผนภูมิที่ 2)

ประวัติ

- อายุ ถ้ามีอายุที่เริ่มเป็นน้อยกว่า 5 ปี มักเป็นโรคที่มีสาเหตุอื่นหรือโรคทางกาย
- รายละเอียดของอาการปวดท้องเรื้อรัง บางครั้งมีข้อจำกัดในการให้ข้อมูลหากเป็นเด็กเล็ก แต่ควรซักประวัติให้ได้รายละเอียดมากที่สุด เช่น ตำแหน่ง (หากเป็นอาการปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกาย ส่วนมากปวดกลางท้อง ไม่ร้าวไปที่ตำแหน่งอื่น) ระยะเวลาของการปวดแต่ละครั้ง ลักษณะรูปแบบของการปวด (เช่น ปวดแสบหรือปวดแบบบีบรัด) ความถี่ ปัจจัยที่ทำให้อาการปวดดีขึ้นหรือแย่ลง (เช่น อาหาร ยา กิจกรรม ความเครียด) และช่วงเวลาของการปวดสัมพันธ์กับกิจกรรมใดหรือไม่
- ลักษณะอุจจาระ แข็งหรือเหลว มีมูกหรือเลือดปนหรือไม่
- อาการอื่นที่เป็นร่วม เช่น อาการอาเจียน น้ำหนักลด ไข้ การกลืนลำบาก หรือกลืนเจ็บ
- ประวัติประจำเดือนที่สัมพันธ์กับอาการปวดท้องหรือตกขาวผิดปกติในเพศหญิง
- โรคประจำตัว ประวัติการผ่าตัด และยาที่กินประจำ
- สุขภาพจิตของผู้ป่วยและครอบครัว
- ปัจจัยทางสภาวะแวดล้อมและประวัติครอบครัว

การตรวจร่างกาย

- ลักษณะทั่วไป เช่น ซีด เหลือง ขาดน้ำ ความรู้สึกและอารมณ์ของผู้ป่วย
- น้ำหนัก ส่วนสูง ภาวะขาดสารอาหาร
- ช่องปาก ตรวจดูแผลในช่องปาก
- ตรวจหน้าท้อง ดูลักษณะภายนอก เช่น มีแผลผ่าตัด ท้องอืด ฟังเสียงลำไส้ คลำบริเวณที่กดเจ็บ ตรวจตบม้าม หรือก้อนที่คลำได้ในท้องและขาหนีบ
- ตรวจดูความผิดปกติของทวารหนัก เช่น แผลรอบก้น

- น้ำหนักลดโดยไม่ตั้งใจ
- การเจริญเติบโตผิดปกติ
- การเข้าสู่วัยรุ่นช้า
- อาเจียนมาก เป็นเลือด น้ำดี หรืออาเจียนพุ่ง
- อาการกลืนเจ็บ กลืนลำบาก
- ถ่ายเหลวมากและเรื้อรัง ถ่ายมีเลือดปน ถ่ายอุจจาระช่วงกลางคืน
- ชีต มีเลือดออกในทางเดินอาหาร
- ปวดในตำแหน่งด้านขวาบนหรือล่างของช่องท้อง
- มีรอยโรคบริเวณรูเปิดทวารหนัก
- มีไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ
- ประวัติครอบครัวเป็นโรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel diseases) หรือแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ (peptic ulcer disease)

แผนภูมิที่ 2 อาการเตือน (red flag features)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจค้นเพิ่มเติมควรพิจารณาตามประวัติและการตรวจร่างกายที่ชี้โรคที่สงสัย และทำเท่าที่จำเป็น การส่งตรวจมากเกินไปอาจทำให้ผู้ป่วยและครอบครัวเกิดความกังวลใจว่าจะเป็นโรคที่ร้ายแรง และมีค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นโดยไม่จำเป็น อีกทั้งแม้จะตรวจพบความผิดปกติ อาจมีหรือไม่มีความสัมพันธ์กับอาการปวดท้องก็เป็นได้ การตรวจขั้นต้นที่สามารถทำได้ เช่น complete blood cell count (CBC) ค่าบ่งชี้การอักเสบ (เช่น C-reactive protein และ erythrocyte sedimentation rate) หากมีอาการถ่ายอุจจาระผิดปกติ พิจารณาส่งตรวจอุจจาระโดยการนับเซลล์, เพาะเชื้อแบคทีเรีย ตรวจหาเชื้อปรสิต และ occult blood อาจพิจารณาส่งตรวจ calprotectin ในอุจจาระหากมีประวัติเข้าได้กับโรค inflammatory bowel diseases หากมีอาการปัสสาวะผิดปกติพิจารณาส่งตรวจปัสสาวะและเพาะเชื้อแบคทีเรียในปัสสาวะ

การตรวจทางรังสีวิทยาอาจพิจารณากระทำในบางกรณี การตรวจช่องท้องด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (abdominal ultrasonography) เป็นวิธีที่ได้สะดวกและมีข้อดี คือ ผู้ป่วยไม่ได้รับรังสี อย่างไรก็ตามควรพิจารณาทำเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องเรื้อรังและมีอาการอื่นร่วมด้วย เช่น ตัวเหลือง ปวดบริเวณหลังหรือบั้นเอว มีอาการทางระบบปัสสาวะ หรือตรวจร่างกายพบความผิดปกติ เช่น คลำได้ก้อนในท้อง¹⁵ หากไม่มีอาการอื่นที่ผิดปกติดังกล่าว การตรวจทางรังสีวิทยามักจะไม่ได้ประโยชน์ ดังนั้นไม่ควรทำในผู้ป่วยทุกราย

การส่องกล้องทางเดินอาหารเป็นวิธีการตรวจที่อาจช่วยในการวินิจฉัยโรคระบบทางเดินอาหารที่ดี และมีบทบาทสำคัญในการหาสาเหตุของอาการปวดท้องเรื้อรังในเด็ก การตรวจด้วยวิธี upper endoscopy หรือ colonoscopy จะสามารถเห็นความผิดปกติได้ในทางเดินอาหารยกเว้นลำไส้เล็กส่วนกลาง (jejunum และ proximal ileum) การตัดชิ้นเนื้อในระหว่างส่องกล้องทางเดินอาหารเพื่อส่งตรวจทางจุลพยาธิวิทยา ก็สามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคต่าง ๆ ได้ เช่น การติดเชื้อ แผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ หรือการอักเสบเรื้อรัง เป็นต้น ควรพิจารณาส่งต่อแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหารเพื่อพิจารณาส่องกล้องทางเดินอาหารหากมีอาการหรือสัญญาณเตือน (แผนภูมิที่ 2) อย่างไรก็ตามหากไม่ได้มีสัญญาณเตือน การส่องกล้องทางเดินอาหารอาจไม่จำเป็น เนื่องจากผลการตรวจส่องกล้องมักไม่พบความผิดปกติในกรณีนี้ และการตรวจนี้มีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมแต่ไม่ช่วยทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาดีขึ้น

การดูแลรักษา

การดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกาย แพทย์ผู้รักษามีความจำเป็นที่จะต้องเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยา ประวัติ และการตรวจร่างกายดังกล่าวข้างต้น ซึ่งถือเป็นหัวใจสำคัญ เนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มนี้แต่ละรายจะมีความรุนแรงของโรคและสิ่งที่มีมากระตุ้นให้เกิดอาการแตกต่างกัน สิ่งที่สำคัญในการเริ่มการรักษา คือ แพทย์ผู้รักษาควรพูดคุยกับผู้ป่วยและผู้ปกครอง โดยอธิบายถึงโรค พยาธิสรีรวิทยา และการดำเนินโรค บอกถึงอาการเจ็บปวดว่าเป็นความรู้สึกรับปวดจริง วัตถุประสงค์สำคัญของการรักษา คือ ต้องการให้ผู้ป่วยมีอาการปวดท้องที่ลดลง และสามารถใช้ชีวิตประจำวันได้อย่างปกติมากที่สุด แนะนำให้สับหาและหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นให้เกิดอาการปวด ลดความวิตกกังวล และควรให้ผู้ป่วยกลับเข้าโรงเรียนตามปกติ ข้อมูลงานวิจัยเกี่ยวกับการประเมินผลการรักษาในเด็กด้วยวิธีต่าง ๆ ยังมีข้อจำกัดในการศึกษาทั้งจำนวนผู้ป่วยที่น้อย, ระยะเวลาของการศึกษา และคุณภาพการวิจัยที่ยังค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตามการรักษาลึกแบ่งออกเป็น 2 วิธี คือ การรักษาโดยไม่ใช้ยาและการใช้ยา (รูปที่ 2) ซึ่งทั้งสองวิธีอาจพิจารณาทำควบคู่กันไป

การรักษาโดยไม่ใช้ยา

1. Psychological interventions จากพยาธิสรีรวิทยาดังกล่าวข้างต้น พบว่า ภาวะเครียดและความวิตกกังวลส่งผลต่ออาการปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกาย และมีการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยเด็กโรคปวดท้องเรื้อรังมีอาการซึมเศร้าและวิตกกังวลสูงกว่าในเด็กปกติ¹⁴ จึงมีการใช้วิธีการบำบัดทางจิตเพื่อช่วยในการรักษาอาการปวดท้องเรื้อรัง

- Cognitive behavioral therapy (CBT) มีวัตถุประสงค์เพื่อปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของเด็กและผู้ปกครอง ช่วยให้ระบุถึงสาเหตุและความคิดที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บปวด โดยสอนวิธีการจัดการกับความเจ็บปวด เบี่ยงเบนความสนใจ (distraction) และการทำให้รู้สึกผ่อนคลาย การบำบัดนี้สามารถทำในรูปแบบของผู้ป่วยเองหรือทั้งครอบครัวก็ได้ มีงานวิจัยที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการรักษาด้วยวิธีนี้โดยเฉพาะระยะสั้นในช่วง 3 เดือนแรก แต่ผลการศึกษาระยะยาวยังไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจน¹⁶

- Hypnotherapy หรือการสะกดจิตบำบัด เป็นการสร้างเงื่อนไขทางจิตวิทยาบางประการขึ้นมาเพื่อทำให้ระบบประสาทการรับรู้ (โดยเฉพาะประสาทการรับฟัง) ให้อยู่ในสภาวะพร้อมที่จะรับฟังคำแนะนำจากผู้ให้คำ

ปรึกษาในระดับจิตใต้สำนึก อันจะนำไปสู่การยอมรับ ต่อคำแนะนำ และในท้ายที่สุดก็นำไปสู่การแก้ไขคลี่คลายปัญหาตามเป้าหมายที่ได้กำหนดร่วมกันระหว่างผู้ให้คำปรึกษาและผู้รับคำปรึกษา นอกจากนี้มีการรักษาแบบ guided imagery ซึ่งเป็นรูปแบบหนึ่งของการบำบัดตัวเองด้วยการผ่อนคลายและปรับเปลี่ยนพฤติกรรมผ่านการมองรูปภาพ มิงงานวิจัยแบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณระบุถึงประโยชน์ระยะสั้นของวิธีการทั้งสองนี้ในการลดความรุนแรงและความถี่ของอาการปวดท้อง¹⁶

2. การปรับเปลี่ยนอาหาร

- Low FODMAP diet อาหารในกลุ่มนี้ประกอบด้วยคาร์โบไฮเดรตสายสั้น ๆ เช่น ฟรักโทส, แล็กโทส และซอร์บิทอล ซึ่งถูกดูดซึมได้ยาก สามารถทำให้เกิดอาการปวดท้องและท้องอืดได้จากการที่อาหารถูกดูดซึมน้อย ในลำไส้เล็ก ส่งผ่านมาในลำไส้ใหญ่ แล้วถูกหมักโดยแบคทีเรีย ทำให้เกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์และมีเทน ทำลายเยื่อบุผิวลำไส้ และทำให้มีการเคลื่อนไหวของลำไส้ผิดปกติ มิงงานศึกษาวิจัยระบุผลดีจากการหลีกเลี่ยงอาหารในกลุ่มนี้ โดยช่วยลดอาการปวดท้องจากโรคลำไส้แปรปรวนในเด็ก 33 คน แต่ไม่สามารถสรุปผลได้ในระยะยาว ยังต้องการการศึกษาต่อไป¹⁷

- เพิ่มอาหารเส้นใย (dietary fiber) การเสริมเส้นใยในอาหารช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ ปรับเปลี่ยนลักษณะอุจจาระทำให้นิ่มลงได้ และอาจมีผลดีต่อ gut microbiota อย่างไรก็ดีการเพิ่มเส้นใยในอาหารอาจทำให้แก๊สในลำไส้มีปริมาณมากขึ้นซึ่งเป็นผลผลิตจากการหมักโดยแบคทีเรีย ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าการเพิ่มเส้นใยในอาหารจะช่วยลดอาการปวดท้องในเด็กได้¹⁸

3. จุลินทรีย์สุขภาพ (probiotics) จุลินทรีย์ที่อยู่ในลำไส้มีคุณสมบัติที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกาย จากที่กล่าวข้างต้นว่า มีการศึกษาที่พบการเปลี่ยนแปลงของ gut microbiome มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการปวดท้องเรื้อรัง ไร้โรคทางกาย จึงนำไปสู่สมมติฐานของการใช้จุลินทรีย์สุขภาพในเด็กกลุ่มนี้เพื่อช่วยฟื้นฟูสมดุลจุลินทรีย์ที่เปลี่ยนไป ป้องกันการเติบโตของแบคทีเรียก่อโรค เสริมความแข็งแรงของเยื่อบุลำไส้ และช่วยลดการอักเสบ มีการศึกษาการใช้จุลินทรีย์สุขภาพโดยชนิดที่มีการศึกษามากที่สุด คือ *Lactobacillus rhamnosus* GG และ *Lactobacillus reuteri* การวิเคราะห์ ห่อภิมาณแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการใช้จุลินทรีย์สุขภาพในเด็กที่มีอาการปวดท้องเรื้อรัง ด้วยคุณภาพงานวิจัยปานกลางถึงต่ำ¹⁸ อย่างไรก็ตามสิ่งที่ต้องคำนึงถึงในการใช้จุลินทรีย์สุขภาพ คือ ชนิด ปริมาณ คุณสมบัติของเชื้อที่นำมาใช้เฉพาะโรค และระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษา

4. Fecal microbiota transplantation หรือการปลูกถ่ายเชื้อจุลินทรีย์ในอุจจาระ ยังมีงานวิจัยไม่มากนักที่ศึกษาการรักษาด้วยวิธีนี้ ต้นแบบของการรักษา คือ การนำมารักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Clostridium difficile* ที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดด้วยยา มีการศึกษาการปลูกถ่ายเชื้อจุลินทรีย์ในอุจจาระในผู้ป่วยโรคลำไส้แปรปรวนที่มีอาการรุนแรง ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น และส่งผลกระทบต่อการใช้ชีวิตประจำวัน โดยศึกษาในผู้ป่วย 12 คนพบอาการดีขึ้น 9 คน (ร้อยละ 75) หลังจากติดตามไปเป็นเวลา 12 สัปดาห์หลังการปลูกถ่าย¹⁹ อย่างไรก็ตามกัตยยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมด้วยคุณภาพและจำนวนประชากรที่มากขึ้นต่อไป

การรักษาด้วยยา

หลักฐานงานวิจัยในการใช้ยารักษาผู้ป่วยเด็กอาการปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกายยังมีไม่ชัดเจน เนื่องจากยังขาดหลักฐานคุณภาพสูง และผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีอาการดีขึ้นแม้ได้รับยาหลอก ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาควรพิจารณาถึงความจำเป็นของการใช้ยาในการรักษา อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางราย การใช้ยารักษาอาจได้ผลบ้าง และมีความจำเป็นที่ต้องใช้ยาเพื่อบรรเทาอาการ ยาต่างๆ ที่มีการนำมาใช้ในผู้ป่วยเด็กปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกาย มีดังนี้

1. ยาแก้ซึมเศร้า (antidepressants) ยาในกลุ่มนี้ส่งผลต่อ brain-gut axis โดยออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย ด้วยกลไกปรับเปลี่ยนการรับรู้ความเจ็บปวด และมี anticholinergic effect กลุ่มยาที่มีการศึกษานำมาใช้ในผู้ป่วยเด็กปวดท้องเรื้อรัง คือ tricyclic antidepressants (amitriptyline) นอกจากนี้ยังมียาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors เช่น citalopram ผลการศึกษามีแตกต่างกันไปทั้งได้ผลและไม่ได้ผล ผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นได้ คือ อาการอ่อนเพลีย ปากแห้ง และปวดศีรษะ เป็นต้น

2. ยาลดการบีบเกร็งของกล้ามเนื้อ (antispasmodic agents) ยาในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติคลายกล้ามเนื้อเรียบในทางเดินอาหารและอาจช่วยลดอาการปวดท้องได้

- Peppermint oil มีคุณสมบัติลดการบีบเกร็งของกล้ามเนื้อในลำไส้ใหญ่ผ่านทางการปิดกั้นช่องทางแลกเปลี่ยนแคลเซียม มีงานวิจัยจำนวนน้อยที่แสดงผลดีของการให้ยาในช่วงแรกของการรักษา แต่ยังมีข้อจำกัดเรื่องคุณภาพของงานวิจัยและจำนวนตัวอย่างที่น้อย

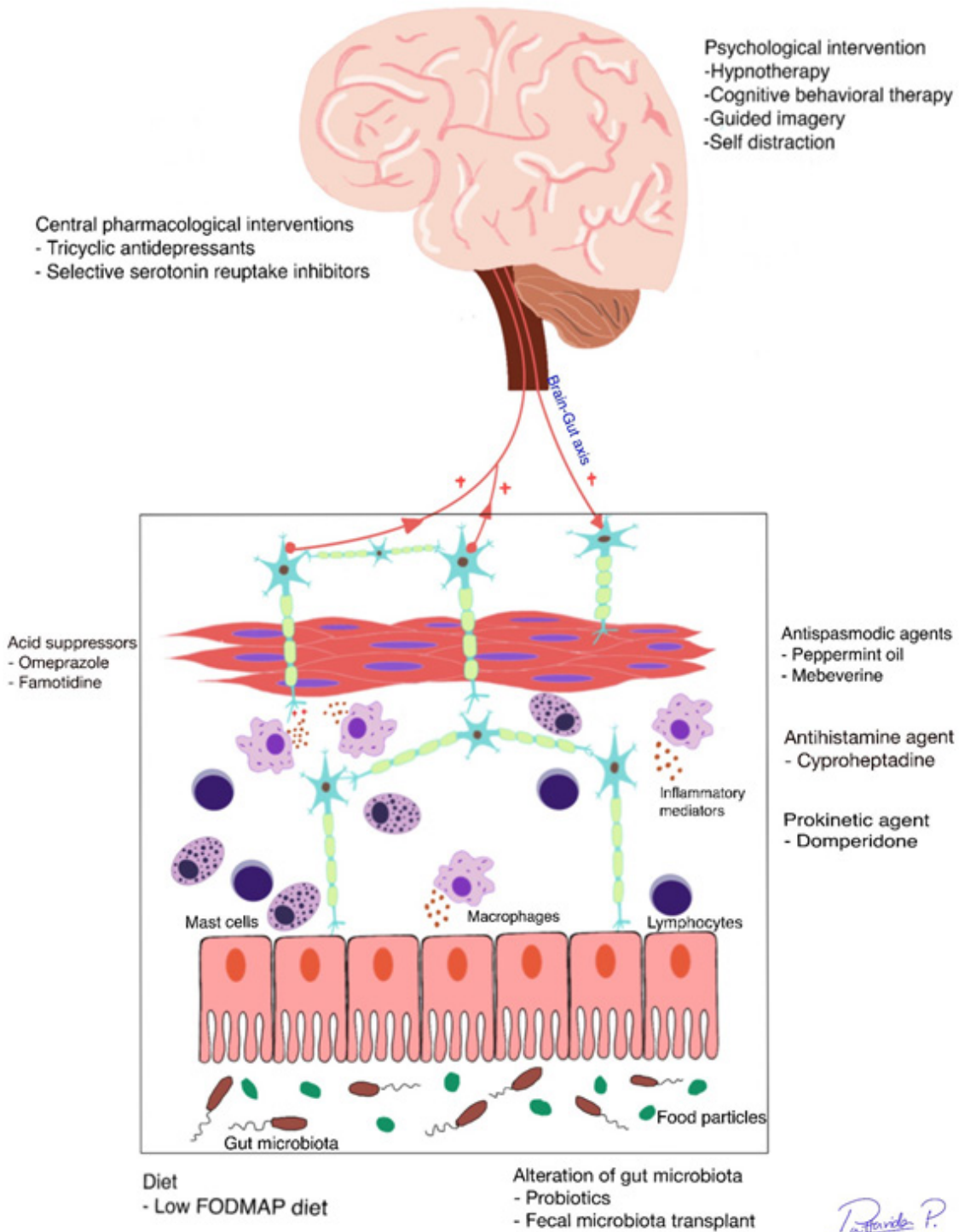
- Mebeverine ออกฤทธิ์ที่กล้ามเนื้อลำไส้และมี anticholinergic effect มีการใช้ในผู้ใหญ่โรค IBS อย่างไรก็ตามการศึกษาในเด็กโรคปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกาย ยังไม่พบความแตกต่างของการให้ยาเทียบกับยาหลอก เมื่อให้เป็นเวลา 4 และ 12 สัปดาห์²⁰

3. ยาด้านฮิสตามีน (antihistamine) มีคุณสมบัติ antihistamine, antiserotonin, anticholinergic, และ calcium-channel blocking ยาในกลุ่มที่มีการทำการศึกษา คือ cyproheptadine²¹ ซึ่งมีบทบาทใช้เป็นยาป้องกันการเกิดอาการของ cyclic vomiting syndrome และโรคปวดหัว

ไมเกรน พบว่าได้ผลในการรักษา และใช้เป็นยาป้องกันการเกิดอาการของกลุ่มโรค abdominal migraine ผลข้างเคียงของยา คือ น้ำหนักขึ้นและอาการง่วงนอน

4. ยากระตุ้นการบีบตัวของลำไส้ (prokinetic agents) ปกติยาในกลุ่มนี้จะนำมาใช้รักษาโรคกลุ่มที่มีการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและลำไส้ผิดปกติ ในผู้ใหญ่มีการนำ domperidone มาใช้รักษา functional dyspepsia ในเด็กมีการศึกษาที่ระบุว่า domperidone อาจมีประโยชน์ในการลดอาการปวดและทำให้การเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารดีขึ้นในกลุ่ม functional abdominal pain – not otherwise specified แต่ในกลุ่มอื่นผลยังไม่แน่ชัด²²

5. ยาที่ยับยั้งการหลั่งกรด (acid suppressors) ยาที่มีการศึกษาในกลุ่มนี้ ได้แก่ ยากลุ่ม H₂ receptor antagonists เช่น famotidine, cimetidine, และ ranitidine และยากลุ่ม proton pump inhibitors เช่น omeprazole โดยพบว่าผู้ป่วยเด็กโรค functional dyspepsia ที่ได้รับยา omeprazole และ famotidine มีอาการดีขึ้นร้อยละ 53.8 และ 44.4 ตามลำดับหลังจากให้ยารักษา 4 สัปดาห์²³



รูปที่ 2 กลไกการรักษาภาวะปวดท้องเรื้อรังโรคทางกายโดยวิธีที่ไม่ใช่ยาและวิธีที่ใช้ยา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 24)

การพยากรณ์โรค

การสื่อสารและความสัมพันธ์ระหว่างแพทย์ผู้รักษากับผู้ป่วยและผู้ปกครองเป็นปัจจัยสำคัญที่จะนำไปสู่พยากรณ์โรคที่ดี โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยและผู้ปกครองสามารถเข้าใจถึงสาเหตุทางด้านสภาพทางจิตใจและสังคมที่ส่งผลต่ออาการปวดท้องเรื้อรัง มีงานวิจัยที่ทำในผู้ป่วยเด็ก 28 คนโดยติดตามต่อเนื่องไปสามปีครึ่ง โดยพบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยหายจากอาการปวดท้อง และร้อยละ 78 ของผู้ปกครองของเด็กที่หายปวดท้องเชื่อว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสภาพทางจิตใจ (psychological factors) เป็นสาเหตุสำคัญ และการค้นพบสิ่งที่ทำให้เครียดนี้มีความสำคัญต่อการหายป่วย²⁵ ส่วนปัจจัยที่อาจส่งผลต่ออาการปวดที่เป็นนานขึ้น ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับมือกับปัญหา การนอนโรงพยาบาลเนื่องจากอาการปวดที่รุนแรง อาการอื่นที่พบนอกเหนือจากอาการในระบบทางเดินอาหาร และเด็กที่เป็นโรคอ้วน อย่างไรก็ตามโรคปวดท้องเรื้อรังนี้มีแนวโน้มที่จะดีขึ้นได้ตามอายุที่เพิ่มขึ้น แม้ว่าอาจจะมีอาการแยะลงเป็นระยะ ๆ ได้ แพทย์ผู้รักษาควรสร้างความมั่นใจให้แก่ผู้ป่วยและผู้ปกครองเพื่อลดความกังวลเกี่ยวกับตัวโรค หากไม่มีสัญญาณเตือนว่าเป็นอาการอันตรายของการปวดท้องเรื้อรัง การตรวจค้นเพิ่มเติมไม่ส่งผลต่อพยากรณ์โรคของผู้ป่วยกลุ่มนี้

สรุป

อาการปวดท้องเรื้อรังในเด็กส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากกลุ่มอาการปวดท้องเรื้อรังไร้โรคทางกาย การซักประวัติ ตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมจะช่วยวินิจฉัยแยกโรคที่มีสาเหตุออกไป การวินิจฉัยแยกภาวะต่าง ๆ ตาม Rome IV criteria แบ่งกลุ่มตามอาการที่พบร่วมและระยะเวลาที่เจ็บป่วย กลไกที่ทำให้เกิดอาการปวดท้องเรื้อรังส่วนหนึ่งเกิดจาก brain-gut axis แต่ยังมีปัจจัยร่วมที่ทำให้เกิดอาการได้อีกหลายอย่าง การรักษาประกอบด้วยการใช้ยาและการไม่ใช้ยา การใช้ยาส่วนมากนำมาใช้ในระยะสั้นเพื่อบรรเทาอาการ การเลือกวิธีการรักษาควรคำนึงถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียงโดยนำมาปรับใช้กับผู้ป่วยแต่ละราย การติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องเพื่อประเมินประสิทธิภาพและปรับเปลี่ยนการรักษาเป็นหัวใจสำคัญของการดูแลผู้ป่วยเด็กปวดท้องเรื้อรัง

เอกสารอ้างอิง

1. Youssef NN, Murphy TG, Langseder AL, Rosh JR. Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients' and parents' perceptions. *Pediatrics* 2006; 117: 54-9.
2. Korterink JJ, Diederens K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0126982.
3. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2016; 150: 1456-68.
4. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med* 2011; 62: 381-96.
5. Di Lorenzo C, Youssef NN, Sigurdsson L, Scharff L, Griffiths J, Wald A. Visceral hyperalgesia in children with functional abdominal pain. *J Pediatr* 2001; 139: 838-43.
6. Braak B, Booij J, Klooker TK, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The dopaminergic system in patients with functional dyspepsia analysed by single photon emission computed tomography (SPECT) and an alpha-methyl-para-tyrosine (AMPT) challenge test. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 642-50.
7. Tominaga K, Tsumoto C, Ataka S, et al. Regional brain disorders of serotonin neurotransmission are associated with functional dyspepsia. *Life Sci* 2015; 137: 150-7.
8. Yuan YZ, Tao RJ, Xu B, et al. Functional brain imaging in irritable bowel syndrome with rectal balloon-distention by using fMRI. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1356-60.
9. Oświęcimska J, Szymlak A, Rocznik W, Girczys-Poędniok K, Kwiecień J. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci* 2017; 62: 17-30.
10. Lee H, Park JH, Park DI, et al. Mucosal mast cell count is associated with intestinal permeability in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 244-50.
11. Shulman RJ, Eakin MN, Czyzewski DI, Jarrett M, Ou CN. Increased gastrointestinal permeability and gut inflammation in children with functional abdominal pain and irritable bowel syndrome. *J Pediatr* 2008; 153: 646-50.
12. Thabane M, Simunovic M, Akhtar-Danesh N, et al. An outbreak of acute bacterial gastroenteritis is associated with an increased incidence of irritable bowel syndrome in children. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 933-9.
13. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 141: 1782-91.

14. Youssef NN, Atienza K, Langseder AL, Strauss RS. Chronic abdominal pain and depressive symptoms: analysis of the national longitudinal study of adolescent health. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 329-32.
15. Yip WC, Ho TF, Yip YY, Chan KY. Value of abdominal sonography in the assessment of children with abdominal pain. *J Clin Ultrasound* 1998; 26: 397-400.
16. Abbott RA, Martin AE, Newlove-Delgado TV, et al. Psychosocial interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: Cd010971.
17. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 418-27.
18. Newlove-Delgado TV, Martin AE, Abbott RA, et al. Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: Cd010972.
19. Holvoet T, Joossens M, Wang J, et al. Assessment of faecal microbial transfer in irritable bowel syndrome with severe bloating. *Gut* 2017; 66: 980-2.
20. Pourmoghaddas Z, Saneian H, Roohafza H, Gholamrezaei A. Mebeverine for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 191026.
21. Madani S, Cortes O, Thomas R. Cyproheptadine Use in Children With Functional Gastrointestinal Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 409-13.
22. Karunanayake A, Devanarayana NM, de Silva A, Gunawardena S, Rajindrajith S. Randomized Controlled Clinical Trial on Value of Domperidone in Functional Abdominal Pain in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 725-31.
23. Dehghani SM, Imanieh MH, Oboodi R, Haghighat M. The comparative study of the effectiveness of cimetidine, ranitidine, famotidine, and omeprazole in treatment of children with dyspepsia. *ISRN Pediatr* 2011; 2011: 219287.
24. Rajindrajith S, Zeevenhooven J, Devanarayana NM, Perera BJC, Benninga MA. Functional abdominal pain disorders in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 369-90.
25. Logan DE, Scharff L. Relationships between family and parent characteristics and functional abilities in children with recurrent pain syndromes: an investigation of moderating effects on the pathway from pain to disability. *J Pediatr Psychol* 2005; 30: 698-707.