

ผลของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ซึ่งดื้อต่อยา คลาริโทรมัยซิน
ด้วยสูตรยา แพนโตพราโซล อะม็อกซิซิลลิน คลาริโทรมัยซิน ในผู้ป่วยไทย



นาย เต้จ หนูพันธ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-4405-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Helicobacter pylori ERADICATION RATE IN CLARITHROMYCIN-RESISTANT STRAINS
BY PANTOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN REGIMEN IN THAI PATIENTS



Mr. PHADET NOOPHUN

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2003

ISBN 974-17-4405-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ซึ่งติดต่อจาก คลาโรโทรมัซซิน ด้วยสูตรยา แพนโตพราโซล อะม็อกซิซิลลิน คลาโรโทรมัซซิน ในผู้ป่วยไทย
โดย	นาย เผด็จ หนูพันธ์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สวณกระต่าย)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อุดม ศชินทร)

เมตต์จ หนูพันธ์ : ผลของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ซึ่งดื้อต่อยา คลาริโทรมัยซิน ด้วยสูตรยา แพนโตพราโซล อะม็อกซิซิลลิน คลาริโทรมัยซิน ในผู้ป่วยไทย (*Helicobacter pylori* ERADICATION RATE IN CLARITHROMYCIN-RESISTANT STRAINS BY PANTOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN REGIMEN IN THAI PATIENTS) อ.ที่ปรึกษา : รศ. พญ. วโรชา มหาชัย, อ.ที่ปรึกษา ร่วม ศศ. พญ. ดวงพร ทองงาม; 76 หน้า. ISBN 974-17-4405-6 .

วัตถุประสงค์ : เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ซึ่งดื้อต่อยา คลาริโทรมัยซิน เป็นปัญหาที่พบมากขึ้นในแถบเอเชีย ตะวันออกเฉียงใต้ เนื่องจากอาจจะมีผลต่อการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยการใช้สูตรยามาตรฐานสามชนิด (proton pump inhibitor-amoxycillin-clarithromycin) การศึกษานี้เพื่อประเมินผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ซึ่งดื้อต่อยา คลาริโทรมัยซิน ในผู้ป่วยไทย โดยสูตรการรักษา แพนโตพราโซล อะม็อกซิซิลลิน และคลาริโทรมัยซิน ในผู้ป่วย non ulcer dyspepsia ชาวไทย

ระเบียบวิธีวิจัย มีผู้ป่วยซึ่งมีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ และได้รับการวินิจฉัยด้วยการส่องกล้อง ระบบทางเดินอาหารส่วนบนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการตัดชิ้นเนื้อในกระเพาะอาหารไปตรวจ ได้ผลบวกต่อ urease test สามารถเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และทราบผลความไวของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อยา clarithromycin รวมทั้งสิ้น 69 ราย การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ โดยใช้ Epsilometer test (E-test) โดยระดับที่ถือว่าดื้อยา clarithromycin คือ > 1.0 ไมโครกรัม ต่อ มิลลิลิตร ผลการตรวจ E-test พบว่ามีผู้ป่วย 16 ราย ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อยา clarithromycin และมีผู้ป่วย 53 ราย ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin และผู้ป่วยทั้ง 69 ราย ได้รับการรักษาด้วยยา pantoprazole 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง , amoxicillin 1,000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และ clarithromycin (MR) 1,000 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์ การประเมินผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ว่าสำเร็จหรือไม่โดยการใช้ ^{14}C urease test (PY-test) ประเมินหลังจากรับประทานยาครบแล้วอย่างน้อย 1 เดือน

ผลการวิจัย การดื้อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรต่อ clarithromycin แบบปฏิมภูมิ พบได้ 16 จาก 69 ราย (ร้อยละ 23.2) ผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในกลุ่มที่ตอบสนองและดื้อต่อยา clarithromycin ได้ผลสำเร็จ 48 จาก 53 ราย (ร้อยละ 90.56) และ 9 จาก 16 ราย (ร้อยละ 56.25) ตามลำดับ ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.002$)

สรุป เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อยา clarithromycin เป็นปัญหาที่พบมากขึ้นในประเทศไทย ซึ่งผลจากการดื้อต่อยา clarithromycin นี้ จะมีผลลดอัตราการกำจัดเชื้อ ของสูตรยากำจัดเชื้อที่มี clarithromycin เป็นองค์ประกอบอย่างมีนัยสำคัญ

ภาควิชา..... อายurvedศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา..... อายurvedศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา..... 2546..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

457 52322 30 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEY WORDS : *HELICOBACTER PYLORI* / CLARITHROMYCIN / THAI PATIENTS

PHADET NOOPHUN : *Helicobacter pylori* ERADICATION RATE IN CLARITHROMYCIN-RESISTANT STRAINS BY PANTOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN REGIMEN IN THAI PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. VAROCHA MAHACHAI, M.D., THESIS COADVISOR : ASST. PROF. DUANGPORN THONG-NGAM, M.D. 76 pp. ISBN 974-17-4405-6.

Background Objective : Clarithromycin resistant *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) is a growing problem in Southeast Asia because it can have an impact on eradication rate using first line triple therapy (proton pump inhibitor- Amoxicillin-Clarithromycin) in *H.pylori* infection. The study was designed to determine the effect of clarithromycin resistance on the efficacy of Pantoprazole-Amoxicillin-Clarithromycin for *H. pylori* eradication in Thai patients with non-ulcer dyspepsia (NUD).

Materials & Methods : A total of 69 patients with NUD who had undergone upper endoscopy for dyspeptic symptom and had *H. pylori* infection as determined by positive urease test and positive culture for *H. pylori* were enrolled in this study. Minimal inhibitory concentrations (MICs) of Clarithromycin were identified using Epsilometer test (E-test). The value of MICs cutpoint for Clarithromycin resistant was > 1 microgram/ml. There were 16 patients who had *H. pylori* resistant to Clarithromycin and 53 patients with *H. pylori* sensitive to Clarithromycin. Both groups of patients received Pantoprazole 40 mg b.i.d., Amoxicillin 1,000 b.i.d. and Clarithromycin(MR) 1,000 mg once daily for 1 week . *H. pylori* eradication was evaluated using ¹⁴C urease test (PY- test) one month after triple therapy was discontinued.

Results : Primary *H. pylori* resistant to Clarithromycin was observed in 16 of 69 patients (23.18 %). The eradication rate were 90.56% (48 / 53) and 56.25% (9 /16) in patients with Clarithromycin sensitive and resistant , respectively . The difference in eradication rate between sensitive and resistant strains was statistically significant (P= 0.002).

Conclusions : Clarithromycin resistant *H. pylori* is increasing in Thailand. This may have significant impact on the outcome of *H. pylori* eradication using regimen containing Clarithromycin.

Department Medicine Student's signature _____
 Field of study Medicine Advisor's signature _____
 Academic year 2003 Co-advisor's signature _____

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาช่วยเหลือเป็นอย่างดีของ
รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงวโรชา มหาชัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงดวงพร ทองงาม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
รองศาสตราจารย์นายแพทย์พิณิจ กุลละวณิชย์ อาจารย์ที่ปรึกษาให้คำแนะนำในการทำ

วิจัย

แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคทางเดินอาหารทุกท่านที่กรุณาช่วยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้

ป่วย

เจ้าหน้าที่ห้องส่งกล้องทุกท่าน ที่ช่วยปฏิบัติงานอย่างเข้มแข็ง

คุณพนารัตน์ ไทยใหม่ และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทุกท่าน

ขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือในการรักษาเป็นอย่างดี

สุดท้ายขอกราบขอพระคุณบิดา มารดา ของผู้วิจัยที่ได้อบรมสั่งสอนและให้กำลังใจ

สนับสนุนมาโดยตลอด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฉ
สารบัญแผนภูมิกราฟ.....	ค
สารบัญรูปภาพ.....	ฌ
คำย่อ.....	ฌ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	2
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	2
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	4
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	30
รูปแบบการวิจัย.....	30
ระเบียบวิธีวิจัย.....	30
วิธีการศึกษาวิจัย.....	32
การสังเกตและการวัด.....	34
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	34
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	35
ปัญหาทางจริยธรรม.....	35
4. ผลการวิจัย.....	37
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	53
6. สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	56

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
รายการอ้างอิง	59
ภาคผนวก.....	72
ก. ไบยินยอมเข้ารับการตรวจและรักษาโรคทางเดินอาหารส่วนบนด้วยวิธีการส่อง กล้องและตัดชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร.....	73
ข. บันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	75
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	76



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญชตาราง

ตารางที่		หน้า
1.	แสดงข้อบ่งชี้ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรตาม Maastricht 2-2000 consenses.....	25
2.	แสดงความไวและความจำเพาะ ในการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....	27
3.	แสดงผลการกำจัดเชื้อเฮลิโค แบคเตอร์ ไพโลไรโดยสูตรการรักษาต่าง ๆ.....	28
4.	แสดงสูตรการรักษาที่แนะนำโดย Maastricht 2-2000 consensus.....	29
5.	แสดงข้อมูลเพศ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโค แบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อ และตอบสนองต่อยา clarithromycin.....	40
6.	แสดงอายุเฉลี่ย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโค แบคเตอร์ ไพโลไรสายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin.....	41
7.	แสดงรายได้เฉลี่ย ของผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin.....	42
8.	แสดงลักษณะที่พบจากการส่องกล้องในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin.....	43
9.	แสดงการสูบบุหรี่ของผู้ป่วย กลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin.....	44
10.	แสดงการดื่มสุราของผู้ป่วย กลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin.....	45
11.	แสดงอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่(dispepsia) ก่อนการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin.....	46
12.	แสดงอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ (dispepsia) ก่อนการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้สำเร็จ เทียบกับกลุ่มที่กำจัดเชื้อ เฮลิ โคแบคเตอร์ ไพโลไร ไม่สำเร็จ.....	47
13.	แสดงการสูบบุหรี่ กับผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....	49
14.	แสดงการดื่มสุรา กับผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....	50

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่		หน้า
15.	แสดงอาการปวดท้องที่ 4 สัปดาห์ หลังการกำจัดเชื้อ ในกลุ่มที่กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้สำเร็จ เทียบกับกลุ่มที่กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรไม่สำเร็จ.....	51
16.	แสดงผลข้างเคียงของสูตรยา Pantoprazole-amoxicillin-clarithromycin ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....	52



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิที่ 1. แสดงวิธีการดำเนินการวิจัย	36



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิกราฟ

	หน้า
แผนภูมิกราฟที่ 1 แสดงผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เปรียบเทียบสายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา Clarithromycin.....	48



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1. แสดงการเกิดโรคต่าง ๆ จากการติดเชื้อเฮลิโค แบคเตอร์ ไพโลไร ในมนุษย์.....	หน้า 26
--	---------



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำย่อ

<i>H.pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
PUD	Peptic ulcer disease
GU	Gastric ulcer
DU	Duodenal ulcer
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
$\mu\text{g/ml}$	Microgram / milliliter
MICs	Minimum inhibitor concentrations
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
PPIs	Proton pump inhibitors
UBT	Urea breath test
NUD	Non ulcer dyspepsia
b.i.d.	Twice daily
mg	milligram

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปี 1983 Warren และ Marshall เป็นผู้วิจัยกลุ่มแรกซึ่งค้นพบความสำคัญของเชื้อแบคทีเรียในเยื่อบุกระเพาะอาหารและสามารถเพาะเชื้อแบคทีเรียดังกล่าวจากเยื่อบุกระเพาะอาหารได้ โดยตั้งชื่อว่า *Campylobacter pyloridis*^(1, 2) และต่อมาในปี ค.ศ. 1989 ก็เปลี่ยนชื่อเป็น *Helicobacter pylori* (*H pylori*)

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่าเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มีบทบาทสำคัญในการเป็นสาเหตุของ gastritis, gastric ulcer, duodenal ulcer และ non – cardia gastric cancer⁽³⁾ สำหรับข้อมูลของประเทศไทย ในปี 2542 มีรายงานผู้ป่วย dyspepsia ในโรงพยาบาลต่างจังหวัดที่ไม่ใช่โรงเรียนแพทย์ 9 แห่ง รวม 1,172 ราย พบว่าในผู้ป่วย DU, GU, และ Non-ulcer dyspepsia (NUD) มีการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ร่วมด้วยถึงร้อยละ 86, 63 และ 50 ตามลำดับ⁽⁴⁾ และจากการศึกษา seroprevalence ในประชากรทั่วไปจำนวน 161 คน พบว่ามีความชุกของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ถึงร้อยละ 58.1⁽⁵⁾ การรักษาการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะทำให้อัตราการกลับเป็นใหม่ของแผล peptic ulcers ลดลงอย่างมาก⁽⁶⁾ และลดอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ลดอัตราเสี่ยงการมีเลือดออกซ้ำ

การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ควรทำทุกรายในผู้ป่วย peptic ulcer disease ที่มีการติดเชื้อโดยสูตรยาที่มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดีที่สุดต้องเป็นสูตรยา 3 ตัว (triple therapy) ในการกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้แก่ proton pump inhibitor (ขนาดมาตรฐาน) หรือ ranitidine bismuth citrate (400 มิลลิกรัม) ร่วมกับ clarithromycin (500 มิลลิกรัม) ร่วมกับ amoxycillin (1,000 มิลลิกรัม) หรือ metronidazole (500 มิลลิกรัม) ยาแต่ละตัวใช้ วันละ 2 ครั้ง นาน 1 สัปดาห์⁽⁷⁾

clarithromycin เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolides ที่ดีแต่มีราคาค่อนข้างแพงซึ่งใช้กันแพร่หลายในประเทศไทย เช่น ในการรักษา community acquired pneumonia, upper respiratory tract infection ทำให้มีอุบัติการณ์ของการดื้อยา (drug resistance) สูงขึ้น เช่นเดียวกับยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ซึ่ง clarithromycin resistant *H. pylori* ก็มีรายงาน พบมากขึ้น แตกต่างกันในแต่ละประเทศทั่วโลก เช่น เม็กซิโกพบร้อยละ 24⁽⁸⁾ ฝรั่งเศสพบร้อยละ 19⁽⁹⁾ สหรัฐอเมริกาพบ ร้อยละ

10-12⁽¹⁰⁾ ในทวีเอเชีย เช่น จีน(กรุงปักกิ่ง) พบ ร้อยละ 13.5⁽¹¹⁾ ญี่ปุ่นพบ ร้อยละ 12.9⁽¹²⁾ เกาหลี พบร้อยละ 5.9%⁽¹³⁾ ฮองกง พบร้อยละ 10.8%⁽¹⁴⁾ ซึ่งข้อมูลของประเทศไทยพบร้อยละ 19⁽¹⁰⁴⁾

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดถึงผลการรักษาการกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลยี ที่ดื้อต่อยา clarithromycin ในหลอดทดลองโดยใช้ สูตรยาที่มี clarithromycin ร่วมอยู่ด้วย

จึงเป็นที่มาของการศึกษาในครั้งนี้เพื่อดูประสิทธิภาพ การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลยี สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin ในหลอดทดลอง และสายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin โดยใช้สูตรยา pantoprazole – amoxicillin – clarithromycin ในผู้ป่วยไทย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลยี ซึ่งดื้อต่อยา clarithromycin ในหลอดทดลองเทียบกับเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลยี ซึ่งตอบสนองต่อยา clarithromycin ในหลอดทดลอง โดยใช้สูตรยา ซึ่งประกอบด้วย pantoprazole-amoxicillin-clarithromycin

ข้อตกลงเบื้องต้น

1. dyspepsia ตามคำนิยามของสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย หมายถึง อาการเจ็บปวดหรือไม่สบายบริเวณช่องท้องส่วนบน เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์⁽⁷⁾
2. การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลยี หมายถึง การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ รูปร่างเป็นเกลียว ชื่อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลยี ซึ่งตรวจยืนยันการพบเชื้อโดยการตรวจ urease test และ วิชาเพาะเชื้อ (culture)
3. เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลยี สายพันธุ์ที่ดื้อยา clarithromycin หมายถึง เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลยี สายพันธุ์ที่ทดสอบด้วย epsilometer test ต่อยา clarithromycin แล้วได้ผลค่า minimum inhibition concentration (MICs) > 1.0 microgram/millilitre.
4. การประเมินผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลยี ทำโดยตรวจวัด ¹⁴C urea breath Test (PY-test[®]) โดยวัดค่า DPM (disintegrations per minute) < 50 แปลผลว่า กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลยีได้สำเร็จ
5. non-ulcer dyspepsia (NUD) คือผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องบริเวณด้านบนและตรวจไม่พบแผลในกระเพาะอาหาร

ข้อจำกัดของการวิจัย

เทคนิคการเพาะเชื้อ (culture) มีความยุ่งยาก เนื่องจากต้องอาศัยวิธีเก็บและส่งตรวจ specimen ให้ถูกต้อง biopsy forceps จะต้องสะอาดไม่ปนเปื้อนด้วย formalin หรือเชื้ออื่น ๆ และผู้ป่วยจำเป็นต้องหยุดยา ซึ่งยับยั้งการเจริญของเชื้อ อย่างน้อย 28 วัน เช่น ยาปฏิชีวนะ, bismuth proton-pump Inhibitors และ sucralfate

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นเชื้อที่เพาะได้ค่อนข้างยาก ต้องทำซ้ำหลาย ๆ ครั้ง จึงจะได้เชื้อตามที่ต้องการในการตรวจ sensitivity test ซึ่งการเพาะเชื้อร่วมกับการตรวจ sensitivity test โดยวิธี epsilometer test นั้นมีราคาแพง การทำซ้ำหลาย ๆ ครั้ง จะทำให้สิ้นเปลืองงบประมาณ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบข้อมูลรายละเอียดทั่วไป ของผู้ป่วยที่ปัญหา non-ulcer dyspepsia ที่สัมพันธ์กับเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร
2. ทราบผลของยา pantoprazole (controloc[®]) ร่วมกับ amoxicillin และ clarithromycin MR เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ต่อการกำจัดเชื้อให้ผู้ป่วยที่มีปัญหา non-ulcer dyspepsia ที่ตรวจพบว่ามี การติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เปรียบเทียบสายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin ในหลอดทดลอง
3. ทราบการเปลี่ยนแปลงของอาการแสดงให้ผู้ป่วยที่มีปัญหา non-ulcer dyspepsia ที่ได้ รับประทานกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร
4. ทราบถึงความปลอดภัย, ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยา pantoprazole (controloc[®]) amoxicillin ร่วมกับ clarithromycin MR

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

เฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร เป็นแบคทีเรีย ซึ่งอาศัยอยู่ในเยื่อบุกระเพาะอาหารของมนุษย์ ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 50 ของประชากรทั่วโลก⁽¹⁵⁾ เชื้อ ยังสามารถพบได้บริเวณ gastric metaplasia ใน duodenum, rectum และ Meckel's diverticulum ได้อีกด้วย⁽¹⁶⁾ เฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร ยังพบในแมว, primates ชนิดอื่น ที่ไม่ใช่มนุษย์ ซึ่งการพบในสัตว์นั้นพบได้ไม่บ่อยนัก อาจเกิดเนื่องจากสัตว์ได้สัมผัสกับมนุษย์⁽¹⁷⁾

เฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร ทำให้เกิดอาการทางคลินิกในระบบทางเดินอาหารได้มากมาย ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยทางตัวเชื้อและปัจจัยด้านมนุษย์ โดยมีบทบาททำให้เกิด gastritis ซึ่งสัมพันธ์กับ duodenal ulcers และ gastric ulcers, mucosal atrophy, gastric carcinoma หรือ gastric lymphoma⁽¹⁸⁾ เฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร มีความสัมพันธ์อย่างมากในการเกิด duodenal ulcers และ gastric ulcers โดยพบว่าอัตราการเกิด peptic ulcer ในผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อ เฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด peptic ulcer ในช่วงชีวิต จากร้อยละ 3 จากข้อมูลในสหรัฐอเมริกา จนถึงร้อยละ 25 ซึ่งเป็นข้อมูลของญี่ปุ่น⁽¹⁹⁾ นอกจากนี้ เฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด gastric cancer โดย เฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร จัดเป็น type I (definite) Carcinogen ตั้งแต่นั้นปี ค.ศ. 1994⁽²⁰⁾

การวินิจฉัย การติดเชื้อ เฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร แบ่งเป็น invasive และ noninvasive ซึ่งวิธี invasive จะต้องใช้การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อจากเยื่อบุกระเพาะอาหาร โดยนิยมตัดชิ้นเนื้อบริเวณ antrum ห่างจากรูเปิด pylorus 1-2 ซม. ซึ่งมีความไวร้อยละ 90-93.3⁽¹⁸⁾ จากนั้นส่งชิ้นเนื้อไปตรวจ urease test ซึ่งเป็นวิธีตรวจที่มีราคาถูก และรวดเร็วในการตรวจหา urease activity ซึ่งมีความไวร้อยละ 79-100 และความจำเพาะถึงร้อยละ 92-100⁽²²⁾ และอาจพบผลลบปลอมได้ในกรณี ผู้ป่วยมีเลือดออกในกระเพาะอาหารในระยะเวลายาวนาน หรือในผู้ป่วยที่ได้ รับประทานยิวินะ หรือยากลุ่ม antisecretory นอกจากนี้ยังมีวิธีการตรวจทางพยาธิวิทยา (histology) โดยดูจากเสมียร์และชิ้นเนื้อโดยดูสดจาก phase contrast microscope หรือย้อม แกรม hematoxylin and eosin (H&E) จะพบเชื้อแกรมลบรูปเกลียว ถ้าไม่พบให้ตรวจด้วย special stain คือ modified giemsa, genta และ Warthin-Starry silver และยังมีวิธีเพาะเชื้อ (culture) ซึ่ง

ถือเป็น gold standard แต่มีความยุ่งยากในการเตรียมอุปกรณ์และไม่ได้แนะนำให้ใช้กันทั่วไป ยกเว้นในกรณีสงสัยมีการติดเชื้อยาที่ใช้รักษา หรือล้มเหลวจากการรักษาโดยสูตรยามาตรฐานเพราะจะสามารถตรวจความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะได้ด้วย

ส่วนวิธี noninvasive ได้แก่ การตรวจ urease activity ซึ่งผลิตเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งสามารถบอก active infection ได้โดยมีความไวและความจำเพาะมากกว่าร้อยละ 90 ซึ่งการตรวจนี้ อาจใช้ในการวินิจฉัยตั้งแต่ก่อนการรักษา และใช้ติดตามผลการรักษาว่าสามารถกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้หรือไม่ ส่วนวิธี serologic testing นิยมใช้กันเนื่องจากมีราคาถูกและใช้ตรวจวินิจฉัย เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ก่อนการรักษาแต่ไม่สามารถใช้ติดตามการรักษาได้ และวิธี stool antigen test ซึ่งมีความไวร้อยละ 89-98 และความจำเพาะ มากกว่า ร้อยละ 90⁽²²⁾ วิธีนี้เหมาะสมในการติดตามผลการรักษา

ข้อบ่งชี้ในการรักษาการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ตาม MASSTRICHT 2-2000⁽²³⁾ consensus (ตารางที่ 1) ซึ่งจัดเป็น strong recommendations ได้แก่ โรคแผลเป็บติก (รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนของโรคแผลเป็บติก) MALToma ,atrophic gastritis ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารจากการวินิจฉัยมะเร็งกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยซึ่งเป็นญาติระดับ first degree ของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ส่วนข้อบ่งชี้ซึ่งเป็น advisable ได้แก่ functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, ก่อนการให้ยา NSAIDs นอกจากนี้ยังมี Asia Pacific consensus ซึ่งแตกต่างกันออกไปอีก และพบว่ามีหลาย consensus แตกต่างกันไปตามแต่ละพื้นที่ของโลก

การกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร นิยมเริ่มด้วยการใช้ proton-pump-inhibitor-based triple therapy ซึ่งประกอบด้วย omeprazole 20 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และ clarithromycin 500 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง⁽²⁴⁾ หรือให้ proton-pump inhibitor ตัวอื่นแทน omeprazole เช่น lansoprazole 30 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ pantoprazole 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ซึ่งได้ผลในการรักษาตั้งแต่ร้อยละ 78.9 ถึง 82.8⁽²⁵⁾ ส่วนระยะเวลาในการรักษาต่างกันคือในยุโรปและไทยใช้เวลารักษา 7 วัน ส่วนในสหรัฐอเมริกาใช้เวลานาน 14 วัน ปัญหาในการรักษาเกิดจากการรับประทานยาไม่ครบ อาจเป็นจากผลข้างเคียงของยา การติดเชื้อซ้ำ และการดื้อยา ซึ่งปัจจุบันพบว่ามีอัตราการดื้อยา clarithromycin และ metronidazole สูงขึ้นกว่าเดิมโดยความชุกของการดื้อยาแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ ส่วนผลของการดื้อยาต่ออัตราการกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ก็กำลังอยู่ในช่วงการศึกษา เช่น metronidazole resistant strain ก็มีหลายการศึกษาที่สนับสนุน^(26,27) และคัดค้าน^(28,29) ว่าผลการรักษา H.pylori ด้วยสูตรยาที่มี metronidazole ลดลงในกลุ่มที่ดื้อต่อ metronidazole ส่วน clarithromycin resistant strain ก็เช่นกัน พบว่าข้อมูลยังมีไม่มากนักว่าการ

รักษา เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ด้วยสูตรยาที่มี clarithromycin ลดลงในกลุ่มที่ติดต่อกับ clarithromycin เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไวต่อ clarithromycin มีบางรายงานที่สนับสนุน สมมติฐานนี้³⁰ บางรายงานยังสรุปไม่ได้³¹ ซึ่งต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อประโยชน์ในการจำกัดเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

ปี ค.ศ. 1983 Warren และ Marshall ได้รายงานการค้นพบเชื้อแบคทีเรียจากชั้นเนื้อเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารในผู้ป่วย ซึ่งเป็น Chronic active gastrics⁽¹⁾ โดยในครั้งแรกได้เรียกว่า *Campylobacter* (รูปร่างเป็น curve rod) *pyloridis* ต่อมาได้เปลี่ยนชื่อเป็น *Helicobacter pylori* หลังจากได้พบว่า ลักษณะทางพันธุกรรมและ biochemical ของเชื้อนี้ ไม่ตรงกับ *Campylobacter* genus หลังจากนั้นก็มีงานค้นคว้าวิจัยเกี่ยวกับ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ตามมาอีกมากมาย เป็นที่ยอมรับกันว่า เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นหนึ่งในเชื้อแบคทีเรียที่มีการติดเชื้อในมนุษย์ และทำให้เกิดโรคในมนุษย์ ได้แก่ ภาวะอาหารอักเสบ, แผลเป็บติก, มะเร็งกระเพาะอาหาร, gastric B cell lymphoma (ดังภาพที่ 1)

ระบาดวิทยา

ความชุกของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในประชากรปกติทั่วไป ขึ้นกับอายุ เศรษฐฐานะ ซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ พบว่า ความชุกของโรคในประชากรวัยกลางคนในประเทศกำลังพัฒนา พบประมาณ ร้อยละ 80 เทียบกับประเทศที่พัฒนาแล้วพบประมาณ ร้อยละ 20 – 50⁽³²⁾

โดยพบว่าส่วนใหญ่ได้รับเชื้อตั้งแต่วัยเด็ก ในประเทศกำลังพัฒนาพบว่า ในเด็กมักได้รับเชื้อตั้งแต่อายุ 10 ปี ขณะที่ประเทศที่พัฒนาแล้วจะพบว่า ความชุกจะเพิ่มขึ้นในประชากรที่อายุมากขึ้น ความชุกของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในสหรัฐอเมริกา ได้ลดลง ในประชากรผิวขาวที่เป็นชนชั้นกลางและชนชั้นสูง ซึ่งอายุน้อยกว่า 50 ปี พบมีความชุกเพียง 10 เปอร์เซ็นต์ แต่การติดเชื้อยังพบได้บ่อย ๆ ในชนชั้นล่าง และประชากรผู้อพยพจากประเทศกำลังพัฒนา⁽³³⁾

นอกจากนี้ ความชุกของโรคยังแตกต่างกันในระหว่างเชื้อชาติ แม้จะอยู่ในเศรษฐกิจใกล้เคียงกัน ซึ่งอาจจะอธิบายได้จากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมหรือปัจจัยทางพันธุกรรม โดยปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมพบว่า การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มักเริ่มตั้งแต่วัยเด็ก จากนั้น การติดเชื้อในวัยผู้ใหญ่ จะพบประมาณร้อยละ 0.3 – 0.5 ต่อปี

ในประเทศพัฒนาแล้ว อัตราการหายจากการติดเชื้อในทุกช่วงอายุ จะมีมากกว่า หรือเท่ากับ อัตราการได้รับเชื้อ จึงทำให้ความชุกโดยรวมลดลง⁽³⁴⁾

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการติดเชื้อคือ เศรษฐฐานะของครอบครัวในวัยเยาว์ โดยดูจากสมาชิกใน ครอบครัว ความสะอาด สุขอนามัยของครอบครัว ในสหรัฐอเมริกา พบว่า กลุ่มประชากรผิวดำและ hispanics ยังมีเศรษฐกิจอยู่ในระดับค่อนข้างต่ำ จึงทำให้มีความชุกของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ของประชากรกลุ่มนี้ค่อนข้างสูง

ส่วนปัจจัยทางพันธุกรรม พบว่า ในฝาแฝดที่เป็น monozygotic ไม่ว่าจะอยู่ด้วยกันหรือแยกกันอยู่ ก็จะมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ร่วมกันสูงกว่าฝาแฝดที่เป็น dizygotic ในกลุ่มอายุใกล้เคียงกัน⁽³⁵⁾

การติดต่อ

วิธีการติดต่อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จากคนสู่คนนั้น ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน ยังเป็นข้อโต้แย้งกันอยู่ มีหลักฐานว่า เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบได้ในน้ำ ซึ่งตรวจพบโดยวิธี Polymerase chain reaction (PCR) และมีหลักฐานทางระบาดวิทยาถึงการติดต่อโดยผ่านทางน้ำในประเทศเปรู และโคลัมเบีย⁽³⁶⁾ ส่วนประเทศสหรัฐอเมริกา, แคนาดา, ญี่ปุ่น, สวีเดน ซึ่งมีการบำบัดน้ำให้สะอาด จะไม่พบว่ามีเชื้อในน้ำที่ใช้บริโภค แม้จะมีการพบเชื้อในบริเวณแหล่งน้ำใต้ดินน้ำบ่อ⁽³⁷⁾

ส่วนวิธีการติดต่อจากคนไปสู่คนนั้น มีวิธีที่อาจเป็นไปได้คือ

1. การติดต่อโดยการปนเปื้อนทางอุจจาระและการรับประทาน (fecal-oral) ซึ่งมีหลักฐานสนับสนุนโดยการตรวจพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในอุจจาระ โดยวิธี PCR และเพาะเชื้อ⁽³⁸⁾ การตรวจพบเชื้อในอุจจาระ จะพบมากขึ้น โดยการถ่ายเหลว

2. คือจากปากสู่ปาก (oral-oral) ซึ่งมีหลักฐานคือพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรโดยการเพาะเชื้อและตรวจ PCR ในน้ำลายและคราบฟัน⁽³⁹⁾ แต่ก็มีหลักฐานคัดค้านว่า สามีภรรยาที่ไม่มีบุตร จะมีความชุกต่ำที่จะพบการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พร้อมกันทั้งคู่⁽⁴⁰⁾ นอกจากนี้ ทันตแพทย์และผู้ช่วยทันตแพทย์ ก็ไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ⁽⁴¹⁾

3. วิธีจากกระเพาะอาหารไปสู่ปาก (gastro-oral) หลักฐานคือการติดต่อจากคนไข้ไปสู่ผู้อื่นโดยวิธีผ่านกล้อง endoscopes ซึ่งทำความสะอาดไม่เพียงพอ⁽⁴²⁾ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่า แพทย์ผู้ทำการส่องกล้องผู้ป่วย ซึ่งมีได้สวมถุงมือ ก็พบมีความชุกของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สูงขึ้น

ในประเทศพัฒนาแล้ว การติดต่อของเชื้อระหว่างบุคคล มักเป็นการสัมผัสโดยตรงผ่าน อาเจียน น้ำลาย หรืออุจจาระ ส่วนประเทศกำลังพัฒนา การติดต่อโดยผ่านทางน้ำที่ใช้บริโภค เป็น ปัจจัยสำคัญ

มนุษย์เป็นแหล่งเก็บเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่สำคัญ แต่อย่างไรก็ตาม สามารถพบเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร นี้แยกได้จากสัตว์อื่น ๆ เช่น ลิง แมว แต่ยังไม่ทราบชัดเจนว่าแรกเริ่มสัตว์ เหล่านี้ได้รับเชื้อมาได้อย่างไร อย่างน้อยการสามารถพบเชื้อในน้ำลายและน้ำย่อย จากกระเพาะ อาหารแมว ก็อาจสงสัยว่าจะมีการติดต่อมายังมนุษย์ได้⁽⁴³⁾ มีรายงานการพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพ โลไร ในน้ำนม และเนื้อเยื่อบุกระเพาะอาหารของแกะ และพบว่าในคนเลี้ยงแกะพบมีอัตราการติด เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสูงกว่าพี่น้องของคนเหล่านี้⁽⁴⁴⁾

แบคทีเรียวิทยา

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นเชื้อแบคทีเรียรูปร่างบิดเป็นเกลียว ตัดสี่แกรมลบ ชอบอยู่ใน สภาวะออกซิเจนน้อย (microaerophilic) ขนาดกว้าง 0.5 ไมครอน ยาวประมาณ 3-5 ไมครอน ใน หลอดทดลอง เชื้อนี้เจริญเติบโตได้ช้า ซึ่งเพาะเชื้อโดยใช้สารเพาะเลี้ยงพิเศษ โดยเติบโตได้ในตู้อบ อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และในบรรยากาศที่มีออกซิเจนประมาณร้อยละ 5 คาร์บอนไดออกไซด์ ร้อยละ 10 โดยใช้เวลาเพาะเชื้อประมาณ 3-7 วัน⁽⁴⁵⁾ หลังจากเพาะเชื้อในหลอดทดลอง เฮลิโคแบค เตอร์ ไพโลไร จะให้โคโลนี ซึ่งมีขนาดเล็กเท่า ๆ กัน ไม่มีสี และเมื่อศึกษารูปร่างของเชื้อ จะพบว่ามี unipolar sheathed flagella 4-7 อัน การที่ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มีรูปร่างบิดเป็นเกลียว มี flagella และมีเอนไซม์ช่วยในการย่อยเยื่อผิว จะช่วยให้เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ผ่านจากชั้น mucus ไปยังเยื่อบุกระเพาะอาหารได้ดี เยื่อหุ้ม flagella เป็นเยื่อหุ้มซึ่งประกอบด้วยโปรตีน และ lipopolysaccharides ซึ่งอาจจะช่วยป้องกัน flagella จากการทำลายของกรดในกระเพาะอาหาร โดย flagella filament ประกอบด้วย โปรตีน flagellin 2 ชนิด คือ Fla A และ Fla B ซึ่งทั้งสองชนิดมี ความจำเป็นในการเคลื่อนไหวของเชื้อ

ในชั้นเนื้อกระเพาะอาหารที่ตัดออกมาและตรวจพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยการ ย้อมแกรม พบว่า แบคทีเรียมีขนาดเล็ก และโค้งมากกว่าเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ได้จากการ เพาะเลี้ยงในสภาวะที่ไม่เหมาะสมในการเจริญเติบโต เช่น ในหลอดเพาะเชื้อที่มีอาหารน้อยพบว่า เฮ ลีโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะมีรูปร่างเป็นโครงสร้างตัวยู และไม่เป็นรูปทรงกระบอก กลายเป็นรูปร่างทรง กลม (coccooid cells)⁽⁴⁶⁾ การปรับรูปร่างนี้ ช่วยให้เชื้ออยู่รอดได้ มีบางรายงานเชื่อว่า coccooid forms นี้ อาจจะเป็นรูปแบบ degeneration และไม่สามารถนำไปเพาะเชื้อได้อีก

คุณสมบัติทางเคมีชีววิทยาของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้แก่ เชื้อจะทำปฏิกิริยาให้ผลบวกต่อ urease, catalase และ oxidase โดยเฉพาะปฏิกิริยาต่อ urease ของเชื้อนี้มีความสำคัญและมีปริมาณมาก ทำให้เราสามารถตรวจวินิจฉัย โดยตรวจพบเอนไซม์ในเยื่อบุกระเพาะอาหาร และ breath test ตรวจโดยใช้ carbon isotopes จับกับ ยูเรีย นอกจากนี้ Urease ยังมีบทบาทสำคัญในการ colonization และความอยู่รอดของเชื้อแบคทีเรีย ในกระเพาะอาหาร⁽⁴⁷⁾ urease จะย่อย urea ให้กลายเป็น ammonia ซึ่งจะช่วยในการ buffer และปกป้องแบคทีเรียจากกรด urease มีบทบาทในการทำให้เกิด tissue damage และเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกัน

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มี virulence factors ต่าง ๆ ดังนี้ ประมาณร้อยละ 50 ของสายพันธุ์ต่าง ๆ สามารถสร้าง vacuolating cytotoxin ซึ่งสามารถถอดรหัสจากยีน *vac A*⁽⁴⁸⁾ มีอย่างน้อย 5 alleles ที่ต่างกันของ *Vac A* ซึ่งมักจะทำให้เกิดโรคของกระเพาะอาหารอย่างรุนแรง⁽⁴⁹⁾ นอกจากนี้เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ยังมีสายพันธุ์ที่ทำให้เกิดโรค ซึ่งมีส่วนของแบคทีเรียที่เรียกว่า Pathogenicity island (PAI) โดยมียีน *cag A* เป็นตัวกำหนด โดย *cag*-PAI ประกอบด้วยยีน 31 ตัว ซึ่งถอดรหัสและขนย้าย macromolecules ออกนอกเซลล์ และระหว่างเซลล์

นอกจากนี้ยังมีโปรตีน adhesions และโปรตีน เมมเบรนส่วนนอก ซึ่งทำให้เกิดความรุนแรง และมี antigenic variation

ผลของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

การติดเชื้อเฉียบพลัน (Acute infection)

มีการศึกษาถึงผลของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แบบเฉียบพลัน โดยมีอาสาสมัคร 2 รายรับประทานเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร หลังจากได้ส่องกล้อง และตัดชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารไปตรวจยืนยันแล้วว่า ไม่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มาก่อน⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ โดยทั้ง 2 ราย เกิดเป็น neutrophilic gastritis โดย 1 รายนั้น วัดความเป็นกรดต่างได้มากกว่า 7.0 จากวันที่ 8 ถึงวันที่ 39 หลังจากรับประทาน ส่วนอีก 1 รายเกิดอาการคลื่นไส้และจุกเสียดบริเวณลิ้นปี่ ผลของการติดเชื้อที่พบเร็วที่สุด คือ การพบมีเพิ่มการหลั่งกรด (basal acid secretion) หลังจากนั้นตามด้วยมีการลดการหลั่งกรด

Harfor และคณะ⁽⁵³⁾ ได้ศึกษาค้นคว้าผลการตัดชิ้นเนื้อกระเพาะอาหาร พบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร 7 รายจาก 12 ราย และมีการตรวจซีรัม เพื่อดู IgG และ IgM antibodies ต่อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในช่วงก่อนเกิด, ขณะเกิด และหลังเกิดภาวะ hypochlorhydria โดยข้อมูลจากการศึกษานี้ ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลัง พบว่า กระเพาะอาหารอักเสบเฉียบพลันที่มี hypochlorhydria มี

ความสัมพันธ์กับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แบบเฉียบพลัน แต่หลังจากตัวเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และผู้ติดเชื้อมีการปรับสมดุลแล้ว การอักเสบก็จะลดลง และการหลังกรดจะกลับมาสู่ภาวะปกติ

การติดเชื้อแบบเรื้อรัง (Chronic infection)

ยังไม่ทราบกันว่า การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แบบเฉียบพลันนั้น จะหายได้เองเมื่อใด แต่การศึกษาในเด็กก็พบว่า มีโอกาสพบการหายจากการติดเชื้อได้บ่อย แต่การติดเชื้อในผู้ใหญ่ มักจะเป็นตลอดชีวิต⁽⁵³⁾ และผลของการติดเชื้อเรื้อรังก็จะส่งผลให้ไม่มีอาการใด ๆ เลยก็ได้ หรือเกิดโรคต่าง ๆ ตามมา เช่น โรคแผลเป็บติก โรค atrophic gastritis แบบเรื้อรัง มะเร็งกระเพาะอาหาร ชนิด adenocarcinoma และ lymphoma

โรคจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

กระเพาะอาหารอักเสบแบบเฉียบพลัน (Acute Gastritis)

ความสามารถของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในการเกิด Acute gastritis ทำให้เกิดอาการปวด จุกเสียดบริเวณลิ้นปี่, คลื่นไส้ และอาเจียนโดยไม่มีไข้, และจากผลการตรวจส่องกล้องในกระเพาะอาหาร พบได้หลายลักษณะ ตั้งแต่มีการอักเสบเล็กน้อย จนถึงมีการอักเสบมากจนดูคล้ายมะเร็งกระเพาะอาหาร หรือ gastric lymphoma ส่วนผลการตรวจชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร จะพบมีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลมาแทรกอยู่ มีผนังกระเพาะอาหารบวม และแดง กระเพาะอาหารอักเสบเฉียบพลัน ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม จะกลายเป็นแบบเรื้อรัง

กระเพาะอาหารอักเสบแบบเรื้อรัง (Chronic gastritis)

การวินิจฉัยที่แน่นอนสำหรับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร คือการตรวจพบแบคทีเรียรูปร่างเป็นแท่งเกลียวจากชิ้นเนื้อ โดยเฉพาะในลำไส้เล็กดูโอดีนัม อาจจะพบ coccoid ซึ่งเป็นรูปแบบที่เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ใช้ในการปรับตัวให้อยู่รอดในสภาวะสิ่งแวดล้อมไม่เหมาะสม เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะเริ่มต้นบริเวณ mucus และจับกับ epithelial cells บริเวณผิว mucosa และ gastric pit เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะพบได้ทั้งในกระเพาะอาหารส่วน antrum และ body ในการอักเสบแบบเรื้อรัง จะพบ lymphocyte, plasma cell, eosinophils และ macrophage มารวมตัวกัน

หลังจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร นานมากขึ้น chronic superficial gastritis จะกลายเป็น atrophic gastritis ซึ่งมี 3 รูปแบบ ได้แก่ (1) atrophic gastritis ที่เป็นมาก บริเวณ body พบร้อยละ 31 (2) atrophic gastritis ที่เป็นมากบริเวณ antrum พบร้อยละ 45 (3) atrophic gastritis ที่เป็นมากบริเวณทั้ง antrum และ body พบร้อยละ 24⁽⁵⁴⁾

กลไกการเกิดการทำลายต่อผิวกระเพาะอาหาร จาก superficial gastritis จนกลายเป็น atrophic gastritis นั้น ยังไม่ทราบชัดเจน และอาจมีหลายปัจจัย ปัจจัยหลัก อาจเป็นจากสภาวะแวดล้อม เนื่องจากอัตราส่วนของประชากรที่มีการติดเชื้อแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาคประเทศ ทำให้มีความแตกต่างกันในลักษณะของตำแหน่งของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

atrophic gastritis ชนิดที่เป็นมากบริเวณ body ของกระเพาะอาหาร มักจะสัมพันธ์กับ pernicious anemia ผู้ป่วยเหล่านี้ การสูญเสียหน้าที่ในการหลั่งกรด หลังเป็บซีโนเจน และ Intrinsic factor ดังนั้น pernicious anemia จึงเป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะ diffuse corporal atrophic gastritis ในรูปแบบซึ่งรุนแรงและระยะสุดท้ายของโรค⁽⁵⁵⁾ เชื่อกันมานานว่าพยาธิกำเนิดของ chronic atrophic gastritis สัมพันธ์กับ pernicious anemia ผ่านทาง autoimmune เนื่องจากมีการพบ antibodies ต่อตำแหน่งของการหลั่งกรดและโรคนี้สัมพันธ์กับ autoimmune disease อื่น ต่อมาพบว่า pernicious anemia อาจเกิดได้เป็นผลมาจากติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แบบเรื้อรัง โดยพบว่ามักเป็นการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรแบบที่ทำให้เกิด multifocal atrophic gastritis ซึ่งแตกต่างจาก autoimmune pernicious anemia ซึ่งมักจะมี antral mucosa ปกติ

โรคแผลเป็บติก

ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะมีการอักเสบของเยื่อบุกระเพาะอาหาร (gastritis) และหากไม่ได้รับการรักษาก็จะเกิดเป็น gastric atrophy และ intestinal metaplasia แต่หากได้รับการรักษา เพื่อกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ก็จะทำให้ภาวะนี้หายไป การติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มีความสัมพันธ์กับการเกิดแผลเป็บติก ในสหรัฐอเมริกา พบว่าผู้ป่วย duodenal ulcers จะมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ประมาณร้อยละ 80

การติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แล้วทำให้เกิด ulcers นั้นยังไม่เป็นที่เข้าใจชัดเจนนัก และอาจเกิดจากหลายปัจจัย พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร น้อยกว่าร้อยละ 20 ที่เกิดแผลเป็บติก⁽⁵⁶⁾ เป็นเหตุผลว่า ยังมีอีกหลายปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดแผลเป็บติก รวมทั้ง susceptibility ของ host และความรุนแรงของสายพันธุ์เชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร อย่างไรก็ตามก็ตีพบว่าเมื่อเรากำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยใชยาปฏิชีวนะ พบว่า สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดแผลเป็บติกเป็นซ้ำได้น้อยกว่า ร้อยละ 10 ใน 1 ปี⁽⁵⁷⁾

ปัจจุบันมีการศึกษาถึง virulence factors ของเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร กับการเกิดโรคแผลเป็บติก พบว่า *cag A* gene ซึ่ง encode Cag A protein ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งมี Cag A(+) จะมีการอักเสบของผิวเยื่อบุกระเพาะอาหารมากกว่าปกติ และมีการหลั่ง interleukin 8 (IL-8) มาก และมีแนวโน้มจะเกิดแผลเป็บติก มากกว่าผู้ที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่มี Cag A(-) ⁽⁵⁸⁾ การทำงานของ Cag A protein จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ cytoskeleton ใน gastric epithelial cells ⁽⁵⁹⁾

Higashi และคณะ ⁽⁶⁰⁾ ได้พบว่าการศึกษาที่ gastric epithelial cells ติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่มี Cag A protein จะทำให้เกิด cell elongation และ spreading นอกจากนี้ virulence factor อื่นที่พบคือ *Vac A* gene ซึ่ง encode vacuolating cytotoxin พบว่า allelic variant ของ *Vac A* gene ใน middle region (m1 และ m2) และ cleaved signal sequence (S1a , S1b และ S2) อาจจะทำหน้าที่เกี่ยวกับ cytotoxicity activity ของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยการติดเชื้อที่มี S1a/m1 จะพบว่ามีการอักเสบของเยื่อบุกระเพาะอาหารที่รุนแรงและเกิด duodenal ulcers ได้มาก ⁽⁶¹⁾

ปัจจัยที่มีผลต่อ attachment ของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร กับ gastric epithelial cell คือ blood group antigen-binding adhesin (Bab A) ซึ่งจับกับ human Lewis (b) surface epitopes โดยการศึกษาจากเยอรมันพบว่าการศึกษาที่มี Bab A₂ genotype จะสัมพันธ์กับการเกิด duodenal ulcer และ adenocarcinoma ⁽⁶²⁾ แต่กลับไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในประชากรญี่ปุ่น ⁽⁶³⁾

ผลการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในผู้ป่วยบางรายกระตุ้นให้เกิด acid hypersecretion และเกิด duodenal ulcer ขณะที่ผู้ป่วยบางรายเกิด gastric atrophy , intestinal metaplasia และ cancer ซึ่งมีผู้พยายามเสนอทฤษฎีว่า ผลของการติดเชื้อนั้นขึ้นอยู่กับความรุนแรงและตำแหน่งของ gastritis ⁽⁶⁴⁾ ตามทฤษฎีนี้ การติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่บริเวณ antrum เป็นส่วนใหญ่ จะทำให้บริเวณที่หลังกรดยังทำงานได้จึงมีกรดหลั่งมากทำให้เกิด duodenal ulcers ขณะที่การติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร บริเวณ body ซึ่งมี oxytic mucosa ทำให้เกิด gastric atrophy และ ลดการหลั่งกรด ทำให้เกิด gastric ulcer และ cancer

โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นสาเหตุของ chronic active gastritis และ atrophic gastritis ซึ่งเป็นพยาธิ สภาพเบื้องต้นของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ดังนั้นในปี ค.ศ. 1994 NIH-consensus conference ได้จัดให้ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นสาเหตุของแผลเป็บติก และต่อมา The International Agency for Research on Cancer (IARC) ได้ประกาศให้ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

ไร เป็น group I human carcinogen สำหรับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารชนิด adenocarcinoma นอกจากนี้ก็ยังมีหลักฐานสนับสนุนว่า เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร lymphoma ด้วย

IARC ได้ประเมินพบว่า มะเร็งกระเพาะอาหารที่เกิดในประเทศพัฒนาแล้วประมาณร้อยละ 36 ส่วนในประเทศกำลังพัฒนาประมาณ ร้อยละ 47 มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งประมาณเป็นจำนวนผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารทั่วโลก ประมาณ 350,000 ราย

มีหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบายบทบาทของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในการเกิดมะเร็ง เช่น

1) ทฤษฎีการกระตุ้นนิวโทรฟิล (Neutrophil activation) พบว่า นิวโทรฟิล ซึ่งมี CD11a/CD18- และ CD11b/CD18- ซึ่งถูกกระตุ้นโดยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำปฏิกิริยากับ intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ส่งผลให้เกิดการรวมตัวของนิวโทรฟิล บริเวณตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ จากนั้นนิวโทรฟิลจะหลั่ง reactive oxygen metabolites เช่น superoxide และ hydroxyl ions ซึ่งจะทำลาย DNA และเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) เกิดเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง⁽⁶⁶⁾

2) ทฤษฎีการเกิดภาวะเป็นกรดในกระเพาะอาหารลดลง (hypochlorhydria) พบว่า ภาวะ atrophic gastritis เกิดพัฒนาต่อไปเป็น gastric metaplasia จะมีการสูญเสียหน้าที่หลังกรดของ parietal cell ทำให้ค่าความเป็นกรดต่างในกระเพาะอาหารสูงขึ้น จึงมีแบคทีเรีย ซึ่งจะเปลี่ยน Nitrate ให้กลายเป็น Nitrite ทำปฏิกิริยากับส่วนประกอบอื่น ๆ กลายเป็น carcinogen นอกจากนี้ยังพบว่า ascorbic acid สามารถยับยั้งการเกิดปฏิกิริยา nitrosation นี้ ดังนั้น ในผู้ป่วยที่เป็น chronic gastritis จะมี ascorbic acid ลดลง ทำให้เกิดปฏิกิริยา nitrosation มากขึ้น จะมี ascorbic acid ลดลง ทำให้เกิดปฏิกิริยา nitrosation มากขึ้น จึงเกิด carcinogen เพิ่มขึ้น⁽⁶⁷⁾

3) เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ต่าง ๆ กัน จะสามารถก่อให้เกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้ต่างกัน เช่น บางสายพันธุ์สามารถสร้าง โปรตีน Cytotoxin-associated gene A (Cag A) ซึ่งถ้าติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่มี Cag A จะพบว่ามี การสร้าง proinflammatory cytokine IL-8 และทำลาย epithelial cell มากขึ้น⁽⁶⁸⁾ แต่ผลของ Cag A กับการเกิด gastric cancer นั้น ยังไม่แน่ชัด เนื่องจากมีความขัดแย้งกันในแต่ละรายงาน⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾

4) Apoptosis และ hyperproliferation หลังจากมีการทำลาย DNA อย่างรุนแรง apoptosis (programmed cell death) จะเป็นกลไกป้องกันในการป้องกันการแบ่งตัวของ DNA ที่กลายพันธุ์ พบว่า atrophic gastritis เกิดจากมีการทำลายและสูญเสีย glands อธิบายได้จากการเกิด apoptosis และจะพบอัตราการเกิด apoptosis บริเวณ antrum สูงขึ้น ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งจะกลับสู่ภาวะปกติ หลังจากกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แล้ว

มะเร็งกระเพาะอาหารชนิด Lymphoma (Gastric Lymphoma)

primary non-Hodgkin lymphoma (NHL) ของกระเพาะอาหารพบค่อนข้างน้อย พบประมาณร้อยละ 5 ของเนื้องอกที่กระเพาะอาหารและคิดเป็นร้อยละ 10 ของมะเร็ง lymphoma ทั้งหมด สาเหตุของการเกิด primary gastric NHL ยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากคำจำกัดความของ NHL คือโรคมะเร็ง ที่เกิดจากกลุ่มเซลล์ของต่อมน้ำเหลือง⁽⁷¹⁾ การเกิด primary gastric lymphoma ต้องมีการเปลี่ยนแปลงเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารเป็น mucosa – associated lymphoid tissue (MALT) ในเนื้อเยื่อบุผิวก่อน ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงการเกิดมะเร็ง โดยพบว่าการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สัมพันธ์กับการเกิด MALT ของกระเพาะอาหาร และเกิดเป็น MALT lymphoma โดยค้นพบความสัมพันธ์นี้ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1988⁽⁷²⁾ Wotherspeon และคณะ⁽⁷³⁾ ได้ศึกษา พบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรเป็นจำนวนมากใน gastric lymphoma ชนิด MALT (MALToma) โดยพบประมาณร้อยละ 92 จึงเสนอทฤษฎีว่า เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และ Helicobacter heilmanii อาจกระตุ้นให้เกิด MALT ในเยื่อบุกระเพาะอาหาร และพัฒนากลายเป็น NHL ซึ่งเซลล์ต้นกำเนิดเหล่านี้ค่อย ๆ พัฒนากลายเป็น malignant lymphoma ผ่านขบวนการเจริญเติบโตแบบควบคุมไม่ได้ ผ่าน genetic alterations, mutations deletions, และ amplifications

อาการของผู้ป่วย gastric lymphoma ประกอบด้วย ปวดจุกเสียด บริเวณลิ้นปี่ ซึ่งพบได้บ่อยที่สุด น้ำหนักลด เบื่ออาหาร อาเจียน ถ่ายเป็นสีดำ อาเจียนเป็นเลือด การวินิจฉัย ขึ้นกับผลการตรวจชิ้นเนื้อและการตรวจพบ B cell โดยการย้อม immunocytochemistry ซึ่งจะพบการเปลี่ยนแปลงของ lymphoepithelial ส่วนประกอบของ polymorphic cells, พบ germinal center ที่มีการกระตุ้นในสภาวะปกติ เยื่อบุกระเพาะอาหารไม่พบมีเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (lymphoid tissue) อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะทำให้เกิดผิวกระเพาะอาหารอักเสบ ทำให้เกิดการสะสมของ CD4⁺ lymphocyte และ B-cell เข้ามายังชั้น gastric lamina propria เกิดขบวนการนำเสนอ antigen แล้วตามด้วยการกระตุ้น T cell การแบ่งตัวของ B cell และเกิดเป็น lymphoid follicle ซึ่งจะมีลักษณะคล้ายกับที่พบใน ileumบริเวณ Peyer's patches⁽⁷⁴⁾ ซึ่ง follicles นี้ จะมีลักษณะเฉพาะคือ บริเวณตรงกลางประกอบด้วย centroblasts และ centrocytes และล้อมรอบด้วย B cell เรียกว่า mantle และ mantle นี้จะล้อมรอบด้วย marginal zone ซึ่งประกอบด้วย B cells

มีผู้พยายามศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และ MALToma เช่น เกี่ยวกับการเกิดมะเร็งของกระเพาะอาหาร คือการเกิด MALToma อาจจะสัมพันธ์กับบางสายพันธุ์ของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งสามารถผลิตโปรตีน Cag A Eck และคณะ⁽⁷⁵⁾ ได้รายงานพบว่า ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น MALToma จะมี serum IgG antibody ต่อ CagA พบได้

บ่อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เพียงอย่างเดียว(ร้อยละ 95 เทียบกับ ร้อยละ 67)

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สามารถ แบ่งได้เป็น 2 แบบใหญ่ (ตารางที่

2) คือ

- 1) เทคนิค invasive ต้องใช้ตัวอย่างของเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารผ่านการส่องกล้อง
 - 1.1 การเพาะเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (culture)
 - 1.2 การตรวจย้อมพิเศษเพื่อหาตัวเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (microscopic demonstration of the organism)
 - 1.3 การตรวจด้วย urease test
- 2) เทคนิค non- invasive ไม่ต้องใช้ตัวอย่างของเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร
 - 2.1 การตรวจ urea breath test
 - 2.2 การตรวจ stool antigen test
 - 2.3 การตรวจ serologic test

การตรวจเพาะเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (culture)

เดิมเชื่อกันว่าการเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำได้ยากมาก แต่ปัจจุบันได้มีการปรับปรุงเทคนิคให้ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามผลการตรวจ sensitivity ในหลอดทดลองอาจไม่ทำนายผลการรักษาในทางคลินิก ขณะเดียวกันความชุกของการติดเชื้อยาระยะแต่ละชนิด ก็ต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ เช่น การติดเชื้อยา macrolide แบบปฏิชีวนะ พบตั้งแต่ร้อยละ 4-24 ส่วนการติดเชื้อ metronidazole ก็แตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ อาจพบประมาณร้อยละ 50 ในยุโรป⁽⁷⁶⁾ หรือในประเทศเขตร้อน อาจพบได้ถึงร้อยละ 80-90

Osato และคณะ⁽⁷⁷⁾ ได้ศึกษาความชุกของการติดเชื้อยาระยะในสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ ค.ศ. 1993 -1999 ได้ศึกษาเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร 3,400 ตัวอย่างจากการทดลอง 17 รายงานพบมีสายพันธุ์ที่ติดเชื้อ metronidazole ร้อยละ 22 ถึง 39 ขณะที่สายพันธุ์ที่ติดเชื้อ clarithromycin พบได้ร้อยละ 11-12 พบว่าสายพันธุ์ที่ติดเชื้อ amoxicillin และ tetracycline พบได้ไม่บ่อย พบการติดเชื้อ metronidazole ในเพศหญิงได้บ่อยกว่าเพศชาย (ร้อยละ 35 เทียบกับร้อยละ 23) อัตราการติดเชื้อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนอายุ 70 ปี หลังจากนั้นจะค่อย ลดลง

การตรวจย้อมพิเศษเพื่อหาตัวเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

มีข้อแนะนำให้สามารถเพิ่มผลการวินิจฉัยโดยวิธีดังกล่าวนี้ ได้แก่ การใช้ biopsy forceps ที่มีขนาดใหญ่ การเตรียมสไลด์ และน้ำยาที่เหมาะสม การใช้น้ำยามาตรฐาน hematoxylin และ eosin (H&E) ก็สามารถใช้วินิจฉัย chronic หรือ chronic active inflammation (gastritis) และสามารถวินิจฉัยเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้ถ้าหากพบเชื้อจำนวนมาก การย้อมพิเศษ เช่น silver stain มีประโยชน์ในการตรวจหาเชื้อโรคในกรณีที่พบเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ปริมาณไม่มากนัก

การตรวจด้วย Urease Test

การตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุกระเพาะอาหารเพื่อตรวจหา urease โดย agar gel slide tests เช่น CLO[®]-test หรือ Hp fast[®] หรือโดยการใช้ membrane เช่น Pylori Tek[®] การตรวจ urease test ชนิดรวดเร็วประกอบด้วย อาหารเพาะเชื้อซึ่งมี urea มากและใส่สีที่มีความ sensitive ต่อ pH ที่เปลี่ยนแปลง ถ้ามี urease อยู่ในชิ้นเนื้อก็จะเร่งปฏิกิริยาของ ยูเรีย (urea) ให้กลายเป็น แอมโมเนีย (ammonia) และ คาร์บอนไดออกไซด์ (carbondioxide) แอมโมเนียจะทำให้เพิ่มค่า pH ในอาหารเพาะเชื้อจะเปลี่ยนสีของอาหารเพาะเชื้อ การรอเวลาแปลผลขึ้นกับชนิดของการ test เช่น Pylori test[®] ควรจะอ่านไม่เกิน 2 ชม. แต่กรณีใช้เป็น agar gel อาจจะใช้เวลาถึง 24 ชั่วโมง จึงจะได้ผลบวก การใช้ยาปฏิชีวนะ ยา proton pump inhibitors หรือ bismuth อาจทำให้เกิดผลลบปลอมต่อ rapid urease test

Cutler⁽⁷⁸⁾ และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบการย้อมโดย Warthin-starry silver stain และ CLO-test[®] ในการวินิจฉัยการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบว่า silver stain ให้ผลการตรวจในแง่ sensitivity เป็น ร้อยละ 93 ส่วน specificity เป็น ร้อยละ 99 สำหรับ rapid urease test มี sensitivity ร้อยละ 90 ส่วน specificity เป็น ร้อยละ 100 ซึ่ง rapid urease test นี้ ราคาถูกที่สุด เหมาะในการตรวจคัดกรอง

American college Gastroenterology⁽⁷⁹⁾ ได้เสนอข้อแนะนำดังนี้ เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการส่องกล้อง endoscopy วิธีการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่เหมาะสมที่สุดคือ การตรวจ urease test โดยตรวจชิ้นเนื้อจาก antrum ถ้า urease test ให้ผลลบ อาจพิจารณาตรวจหาเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธีอื่นโดย histology หรือ serology การตรวจ urease test อาจลด sensitivity ลงในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา proton pump inhibitors หรือมีเลือดออกในกระเพาะอาหาร และโดยทั่วไปตรวจ histology อาจไม่จำเป็นในผู้ป่วยทุกรายเนื่องจากมีราคาแพง

การตรวจ Urea Breath Test

ใช้ยูเรีย (urea) ซึ่งใช้ ^{13}C หรือ ^{14}C ให้ผู้ป่วยรับประทาน ถ้าในกระเพาะอาหารมี urease ซึ่งมาจากการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร คาร์บอนไดออกไซด์ ซึ่งเป็น ^{13}C หรือ ^{14}C ก็จะถูกปล่อยออกมา และถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต ซึ่งจะตรวจพบได้ในลมหายใจ การตรวจวิธีนี้มีความแม่นยำสูง แต่ถ้าเชื้อโรคมีปริมาณน้อยก็จะทำให้ปริมาณ urease มีน้อย จึงตรวจไม่พบได้ ให้ผลลบปลอมได้ ^{13}C มีข้อดีคือ ไม่เป็นสารกัมมันตภาพรังสี แต่ต้องใช้เครื่อง mass spectrometer ในการตรวจ ^{14}C urea เป็นสารกัมมันตภาพรังสี แต่ขนาดที่ใช้เล็กน้อย ซึ่ง urea breath test นี้เหมาะในการประเมินความสำเร็จในการกำจัดเชื้อ การตรวจวิธีนี้ควรหยุดยา PPI เป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน มิฉะนั้นจะพบว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะมีผลลบปลอม

การตรวจ stool antigen test

การตรวจ stool antigen test (HpSA test[®]) พบว่าโดยรวมการตรวจเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ก่อนให้การรักษาด้วยวิธี stool antigen test ให้ผล sensitivity และ specificity ใกล้เคียงกับการตรวจด้วย histology และ urea breath test⁽⁸⁰⁾ มีอีกหลายการศึกษาซึ่งรายงานผลการศึกษาซึ่งไม่ค่อยน่าประทับใจ เป็นที่ยอมรับกันว่า อาจจะมี ความแปรปรวน (variation) ในการตรวจ stool antigen test แต่ละ Lot เหตุผลที่อธิบายได้คือ polyclonal sera ที่ใช้ในการจับ antibody ได้จากกระต่าย ซึ่งยุ่งยากในการทำ standard วิธี stool antigen พบว่ามีความน่าเชื่อถือลดลง เมื่อใช้หลังจากครบการรักษาและเป็นที่ยอมรับกันว่าควรจะรอนานอย่างน้อย 2 สัปดาห์ แล้วจึงตรวจเพื่อยืนยันการกำจัดเชื้อ⁽⁸¹⁾

การตรวจ Serology

มีประโยชน์ในการวินิจฉัยก่อนการรักษา แต่ประโยชน์ลดลงในการตรวจยืนยันการหายหลังจากได้รักษาด้วยยาปฏิชีวนะ แม้ว่าจะมีรายงานพบว่า การลดลงของ antibody titer มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 นาน 6 เดือน หลังรักษาได้ครบ และพบว่ามีความไวเพียงพอในการยืนยันว่าการติดเชื้อหายแล้ว⁽⁸²⁾ การตรวจวิธีนี้ค่อนข้างจะยุ่งยาก ต้องมีตัวอย่าง serum ก่อนและหลังการรักษา โดยจะนำมาตรวจพร้อมกัน และการตรวจต้องรออย่างน้อย 6 เดือนหลังจากการรักษาครบ การตรวจโดยวิธี ELISA ถ้าตรวจนาน 18 เดือนหลังจากกำจัดเชื้อครบก็พบว่ามีความไวร้อยละ

60 specificity ร้อยละ 100⁽⁸³⁾ การตรวจนี้อาจจะได้ประโยชน์ในแง่ผู้ป่วยให้ประวัติว่า ได้กินยาปฏิชีวนะในอดีตนานมาแล้ว และแพทย์ต้องการจะตรวจดูว่ากำจัดเชื้อได้สำเร็จหรือไม่

ACG guidelines แนะนำให้ใช้ UBT เป็นการตรวจโดยไม่ต้องใช้ endoscopy ได้ดีที่สุดในการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แม้ว่า การตรวจ stool antigen อาจจะมี ความถูกต้องใกล้เคียงกัน และหาได้ง่ายกว่า หากราคาไม่แพงนัก UBT จะเป็นการทดสอบที่ไว้สำหรับผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และต้องการทราบว่ากำจัดเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้สำเร็จหรือไม่ เช่นผู้ป่วยที่มีโรคแผลเป็บติกและมีภาวะแทรกซ้อน

การรักษา

ปัจจุบันมีสูตรในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มากมาย (ตารางที่ 3 และ 4) การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำได้ไม่ง่าย และต้องใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกับยาลดกรดโดยการให้ยาเพียงตัวเดียว ไม่มีประสิทธิภาพพอเพียง การใช้ยาร่วมกันหลายตัว สามารถให้อัตราหายได้ถึงร้อยละ 95-100 ดังนั้นการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรจึงควรให้ยาหลาย ๆ ตัวร่วมกัน เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าสูตรยาที่รักษาได้สำเร็จควรเป็นสูตรยาซึ่งให้ผลการรักษาสูงกว่าร้อยละ 95 เมื่อรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่เชื้อไม่ดื้อยา อย่างไรก็ตาม เร็ว ๆ นี้มีการศึกษา meta-analyses ได้แสดงให้เห็นว่า สูตรการรักษาในปัจจุบัน ให้ผลอยู่ในช่วงประมาณ ร้อยละ 80⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾

สาเหตุที่ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลง อาจเกิดจากก่อนการรักษา ทางแพทย์มิได้ส่งตรวจ antibiotic susceptibility ก่อนทุกราย ดังนั้น จึงไม่ทราบแน่นอนว่า สัดส่วนของความล้มเหลวในการรักษาเกิดจากเชื้อดื้อยามีมากน้อยเท่าใด

การเลือกสูตรยาที่เหมาะสมขึ้นกับแต่ละพื้นที่ โดยต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพ ราคา ผลข้างเคียงและความสะดวกในการรับประทาน สูตรการรักษาที่เหมาะสม ได้แก่การให้ proton pump inhibitors (เช่น lansoprazole 30 มก. วันละ 2 ครั้ง) omeprazole 20 มก. วันละ 2 ครั้ง , pantoprazole 40 มก. วันละ 2 ครั้ง rabeprazole 20 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ esomeprazole 40 มก. วันละ 1 ครั้ง amoxicillin (1 กรัม วันละ 2 ครั้ง) และ clarithromycin (500 มก. วันละ 2 ครั้ง) นาน 2 สัปดาห์ (สำหรับสมาคมแพทย์โรคทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย แนะนำให้รับประทานยานาน 1 สัปดาห์ อาจใช้ metronidazole แทน amoxicillin ในกรณีแพ้ยา penicillin นอกจากนี้ อาจมีการใช้ยาสูตร 4 ชนิด⁽⁸⁷⁾ ได้แก่ proton pump inhibitor (PPI) ให้คู่กับ bismuth (525 มก. วันละ 4

ครั้ง) และยาปฏิชีวนะ 2 ตัว เช่น metronidazole 500 มก. วันละ 4 ครั้ง และ tetracycline 500 มก. วันละ 4 ครั้ง

การรักษาโดยสูตรยา 2 ตัว ได้แก่ proton pump inhibitor และยาปฏิชีวนะ 1 ตัว (amoxicillin หรือ clarithromycin) ไม่แนะนำให้ใช้เป็นสูตรเริ่มต้น เนื่องจาก อัตราการกำจัดเชื้อได้สำเร็จจะลดลงร้อยละ 60-85 เทียบกับสูตรยามาตรฐาน⁽⁸⁸⁾ มีข้อมูลจากประเทศอื่น ๆ นอกจากสหรัฐอเมริกา ซึ่งช่วยสนับสนุนการใช้ยาสูตร 1 สัปดาห์ พบว่าอัตราการหายของแผลประมาณ ร้อยละ 90 และอัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ประมาณมากกว่าร้อยละ 85⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾ สำหรับ European Helicobacter Pylori Study group⁽²³⁾ ได้กำหนดแนวทางการรักษา โดยแนะนำสูตรแรกที่ใช้รักษาคือ PPI หรือ ranitidine bismuth citrate ร่วมกับ clarithromycin และ amoxicillin หรือ metronidazole การใช้สูตรการรักษา 4 ตัว ได้เป็นที่แนะนำให้ใช้ เป็นสูตรการรักษา second-line โดยให้ PPI, bismuth, metronidazole และ tetracycline

ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

Amoxicillin

ในหลอดทดลองพบว่า เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรจะ sensitive มากต่อยาชนิดนี้ แต่ก็ยังจำเป็นต้องใช้ยาที่เป็น antisecretory ร่วมด้วย เชื้อที่ดื้อยา amoxicillin พบไม่มากนัก และผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบได้แก่ ผื่นแดง ,ถ่ายเหลว

Clarithromycin

เป็นยาปฏิชีวนะ กลุ่ม macrolide ซึ่งมีความสามารถในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียได้ใกล้เคียงกับ erythromycin แต่ว่า มีความทนต่อกรดได้มากกว่า ถูกดูดซึมได้ดีกว่า และมีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้ดีกว่า ในกรณีให้ยาขนาดสูงเพียงตัวเดียว พบว่า clarithromycin กำจัดเชื้อได้ร้อยละ 54 ปัจจุบันพบว่ามีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ดื้อต่อ clarithromycin สูงขึ้น แตกต่างกันในแต่ละประเทศ ขึ้นกับว่ามีการใช้ยา clarithromycin กันแพร่หลายมากน้อยเพียงใด เช่นในสหรัฐอเมริกาพบว่ามีอัตราการดื้อยา clarithromycin ประมาณ 15 เปอร์เซ็นต์⁽⁹¹⁾ แต่พบว่าการให้ยา clarithromycin ขนาดสูงขึ้น ไม่ช่วยในการเอาชนะการดื้อยาได้ clarithromycin จะจับกับ ไรโบโซม (ribosome) ของแบคทีเรีย และการดื้อยามักสัมพันธ์กับการสูญเสียตำแหน่งของการจับกับแบคทีเรีย ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ การรบกวนเปลี่ยนไป

Metronidazole

เริ่มแรกเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะ sensitive ต่อยา metronidazole เป็นอย่างดี ซึ่งยานี้ จะถูกคัดหลังออกมาในน้ำย่อยของกระเพาะอาหาร และน้ำลาย การดื้อยาแบบปฐมภูมิ (primary resistant) ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรพบบ่อย และมักจะสัมพันธ์กับ การลดลงของอัตราความสำเร็จในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร⁽⁹²⁻⁹³⁾ ความชุกของการดื้อยาแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ทั่วโลก อย่างไรก็ตาม พบว่า การดื้อยา metronidazole ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สามารถเอาชนะได้โดยการเพิ่มขนาดยา เช่น จากขนาด 250 มก. วันละ 3 หรือ 4 ครั้ง เป็น 500 มก. วันละ 3 ครั้ง มี enzymes หลายชนิดจาก เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งสามารถลดระดับ metronidazole และเป็นไปได้ว่าการเพิ่มขนาดจะช่วยให้ระดับยาในกระเพาะอาหารสูงขึ้น และสามารถฆ่าแบคทีเรียได้ ผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ การรบกวนสติปัญญา รู้สึกคล้ายโลหะ มีถ่ายเหลว และคลื่นไส้

Tetracycline

พบว่า tetracycline มีประสิทธิภาพในการกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และสามารถทำปฏิกิริยาต่อเชื้อได้ในสภาวะค่า pH ต่ำ พบอัตราการดื้อยาน้อยในประเทศตะวันตก แต่พบได้ถึงร้อยละ 6 เปอร์เซ็นต์ ในญี่ปุ่น และ เกาหลี แต่เป็นยาที่ห้ามใช้ในเด็กเพราะจะทำให้ฟันเปลี่ยนสี

Bismuth

ในสหรัฐอเมริกา bismuth ที่มีใช้กันแพร่หลายที่สุดคือ bismuth subsalicylate (pepto-bismuth) bismuth subcitrate เป็นอีกรูปแบบที่ใช้กัน แม้ว่าทั้ง 2 รูปแบบจะไม่ได้ทดสอบเปรียบเทียบกันโดยตรง แต่ bismuth subsalicylate ก็พบว่ามีประสิทธิภาพใน triple therapy Bismuth subcitrate ยังมีอยู่ในรูปแบบ ranitidine bismuth citrate พบว่าระดับยา bismuth ใน antral mucus จะอยู่ในระดับที่ฆ่าเชื้อได้ประมาณ 2 ซม. หลังรับประทานยา ผลข้างเคียงได้แก่ อุจจาระเป็นสีดำ

ยาอื่น ๆที่ใช้ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

Proton Pump Inhibitors (PPI)

omeprazole เป็นยาตัวแรกในกลุ่มซึ่งออกฤทธิ์ช่วยยับยั้งการเจริญเติบโตของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และจะทำงานได้ในค่า pH ต่ำกว่า 7 ในหลอดทดลอง แต่ยานี้จะยับยั้งการเจริญของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ pH 7 ในกรณีเป็น active sulfonamide

PPI จะมีประโยชน์มากในการรวมกับยาปฏิชีวนะในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ การเพิ่มขึ้นของค่า pH ในกระเพาะอาหาร ซึ่งจะช่วยปรับ local immune response ช่วยทำให้ลดการขจัดยาปฏิชีวนะ ออกจากเยื่อบุกระเพาะ ลดปริมาณกรดในกระเพาะอาหาร ทำให้ความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะสูงขึ้น

Histamine 2 Receptor Antagonist (H₂RA)

ยาในกลุ่มนี้ใช้เพื่อการรักษาโรคแผลเป็บติก ตัวยาไม่มีผลต่อการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แต่ช่วยลดความเป็นกรด และทำให้ยาที่ sensitive ต่อกรด ได้แก่ clarithromycin amoxicillin มีประสิทธิภาพ

Ranitidine Bismuth Citrate (RBC)

เป็นยาผสมซึ่งมีลักษณะพิเศษคือ เป็นยา ranitidine ซึ่งมีฤทธิ์ลดการหลั่งกรด และ bismuth โดย RBC มีประโยชน์เมื่อให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะ และการให้ยาร่วมกันระหว่าง RBC และยาปฏิชีวนะ พิสูจน์แล้วว่าดีเท่ากับ หรืออาจจะดีกว่า การให้ยา PPI ร่วมกับยาปฏิชีวนะ⁽⁹⁴⁾ แต่ยานี้ไม่มีจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา

คำนิยามของ การหายจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

เป็นที่ยอมรับกันดีว่า การไม่สามารถตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในทันทีหลังจากให้ยาปฏิชีวนะครบแล้วไม่ได้หมายความว่าหายจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในหลาย ๆ สถานการณ์ที่การให้ยาเพียงแต่กดมิให้เชื้อเจริญเติบโต แต่ติดตามต่อมาพบการติดเชื้ออีกครั้ง ดังนั้นคำนิยามของการหายขาดจากการติดเชื้อ กำหนดว่าจะต้องตรวจไม่พบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยการตรวจวิธีใดก็ตาม หลังจากหยุดยาปฏิชีวนะนานอย่างน้อย 4 สัปดาห์ และยา PPIs ก็สามารถกดการเติบโตของเชื้อได้ ดังนั้นจะต้องหยุดยา PPIs อย่างน้อย 1 สัปดาห์ ก่อนจะตรวจหาเฮ

ลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร การติดเชื้อซ้ำ (Reinfection) พบน้อย Van Cler Hulst และคณะ⁽⁹⁵⁾ ได้ศึกษาผู้ป่วย 173 คน ซึ่งติดเชื้อ และรักษาจนหายขาดแล้วติดตามต่อไปอีก เฉลี่ย 5.1 ปี ก็ยังไม่พบเชื้อ การติดเชื้อซ้ำ (recurrent infection) ได้วินิจฉัยในผู้ป่วย 9 ราย ประมาณร้อยละ 5.2 หลังติดตามการรักษาเฉลี่ย 8.7 เดือน

การรักษาล้มเหลว (Treatment Failure)

พบว่าหลังจากให้ยากำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในครั้งแรก จะมีผู้ป่วยที่รักษาไม่สำเร็จ ประมาณร้อยละ 5-12 มีการศึกษาได้ประเมินวิธีการว่าจะทำอย่างไรต่อไป โดย Hojo และคณะ⁽⁹⁶⁾ ได้ศึกษาเป็น systematic review ซึ่งรวบรวมการศึกษาทั้งหมด 16 รายงาน และ abstracts 24 รายงาน พบว่า อัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้สำเร็จโดยใช้สูตร PPI-based dual therapy ได้ผลร้อยละ 46 ,สูตร PPI-base triple therapy ; ได้ผลร้อยละ 70 ,สูตร ranitidine bismuth-based triple therapy ได้ผลร้อยละ 80 ,สูตร Quadruple ได้ผลร้อยละ 76 สาเหตุของการรักษาล้มเหลว อาจเกิดจากหลายปัจจัย เช่น ความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วยให้ครบตามกำหนด การเกิดดื้อยาของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรต่อยาปฏิชีวนะ การมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างยาหลายชนิด การที่ระดับยาไม่เพียงพอในการกำจัดเชื้อ

การดื้อต่อยาปฏิชีวนะ (Antibiotic resistance)

ในธรรมชาติ เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายชนิด เช่น vancomycin, trimethoprim , sulfonamides⁽⁹⁷⁾ การดื้อยาแบบปฐมภูมิ ตื้อยาปฏิชีวนะที่ใช้ในสูตรการรักษามีรายงานเพิ่มขึ้นมาก^(24,98-100) Osata และคณะ⁽¹⁰²⁾ ได้รายงานข้อมูลจากสหรัฐอเมริกาว่าได้เพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ประมาณ 3,400 เชื้อ จากการศึกษารายงาน 17 รายงาน ในช่วงปี ค.ศ. 1993 ถึง ค.ศ. 1999 พบว่ามีเชื้อดื้อต่อ metronidazole ประมาณร้อยละ 22-39 สำหรับเชื้อดื้อยา clarithromycin พบประมาณร้อยละ 11-12 ส่วนเชื้อที่ดื้อต่อ amoxicillin และ tetracycline นั้นพบน้อย เชื้อดื้อยา metronidazole และ clarithromycin นั้นพบได้บ่อยในเพศหญิงมากกว่าชาย (ร้อยละ 35 เทียบกับ ร้อยละ 23) อัตราการดื้อยาสูงขึ้นจนถึงอายุ 70 ปี แล้วค่อย ๆ ลดลง

Meyer และคณะ⁽¹⁰³⁾ ได้รายงานผู้ป่วย 3,624 ราย ซึ่งเข้าร่วมวิจัยในการศึกษาการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบว่า อัตราการดื้อยาต่อ clarithromycin เป็น ร้อยละ 10.1 ดื้อต่อ metronidazole เป็น ร้อยละ 36.9 และดื้อต่อ amoxicillin เป็นร้อยละ 1.4 มีการใช้ multivariable

analysis ได้พบว่ามีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยา เช่น สำหรับยา clarithromycin พบว่า อัตราการดื้อยา พบได้เปลี่ยนแปลงขึ้นกับพื้นที่ อายุที่มากขึ้น และการมีแผลเป็บติก ที่เป็น inactive ส่วน metronidazole นั้น สัมพันธ์กับเพศหญิง, เชื้อชาติเอเชีย สำหรับการดื้อต่อยา amoxicillin นั้นพบน้อย

อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ทำการเพาะเชื้อและดูความไวต่อยาปฏิชีวนะของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในผู้ป่วยทุกราย เมื่อเริ่มการรักษาครั้งแรก เพราะจะเป็นการสิ้นเปลืองมาก และการเพาะเชื้อ การตรวจดูความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะก็ไม่สามารถทำได้ทุกที่ แต่กรณีผู้ป่วยล้มเหลว ต่อการรักษาครั้งแรก อาจมีความจำเป็นต้องทำการเพาะเชื้อและตรวจดูความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ เพื่อจะได้เลือกยาให้ถูกต้อง เหมาะสมในการกำจัดเชื้อ

การดื้อยากลุ่ม Macrolides

Macrolides เป็นองค์ประกอบสำคัญในสูตรการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และจัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพ เนื่องจากมีค่า MIC ค่อนข้างต่ำสำหรับเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ($MIC_{50}=0.03$ mg/L) ซึ่งค่า MIC ดังกล่าวนี้อาจจะไม่ได้รับผลกระทบจากการลดของค่า pH ในกระเพาะอาหาร และยานี้ยังสามารถซึมผ่านผิวกระเพาะอาหารได้เป็นอย่างดี

การดื้อต่อยา macrolides ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เกิดจากการลดลงของการจับกันระหว่าง macrolide กับ ribosome ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรซึ่งกลไกนี้ สามารถแสดงได้โดยการแยก ribosomes จากเชื้อที่ดื้อและตอบสนองต่อยา และนำไปเพาะเชื้อเพิ่มความเข้มข้นของ ribosomes ด้วย radiolabeled erythromycin ปริมาณของยาปฏิชีวนะจะจับกับ ribosome เป็นปริมาณเพิ่มขึ้นในสายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อยา แต่ตรงข้ามกับสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา กลับพบว่าการจับกับ ribosome มีปริมาณลดลง⁽¹⁰⁴⁾ การเปลี่ยนแปลงซึ่งอาจนำไปสู่ resistance คือ mutation ซึ่งตั้งอยู่ในตำแหน่ง peptidyl transferase domain ของ 23S r RNA ซึ่งพบใน *Escherichia Coli* ; *Mycoplasma pneumoniae* และ *Mycobacterium intracellulare*

Versalovic และคณะ⁽¹⁰⁵⁾ เป็นผู้ค้นพบ mutation ของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ใน ค.ศ. 1996 mutations ถูกค้นพบครั้งแรกโดยตำแหน่งยีน 2 ตำแหน่งคือ 2142 หรือ 2143 เมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่ามีการ mutations ที่ตำแหน่ง 2116 และ 2142 แต่พบไม่บ่อยนัก⁽¹⁰⁶⁾ โดยปกติจะพบมี 2 copies ของ 23S r RNA gene บน *H.pylori* chromosome ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าการเกิด mutation ของ copies เพียง 1 อัน จะเพียงพอในการ reduce resistance หรือไม่ แต่ก็มีผู้วิจัยบางรายค้นพบ heterozygous mutation⁽¹⁰⁷⁾ ซึ่งค้นพบโดยวิธี Polymerase chain reaction-restriction

fragment length poly morphism (PCR-RFLP) ของ amplified products และพบว่า mutation นี้ก็มีความสำคัญ

Point mutation อาจจะเป็น transition (A → G) หรือ transversion (A → C) แต่การ transition พบได้บ่อยกว่า มีข้อมูลแสดงถึง Type ของ mutation อาจจะมีผลต่อระดับของ resistance

Versalovic และคณะ⁽¹⁰⁸⁾ ได้ศึกษา เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร 54 strains และพบว่า เชื้อที่มีค่า MICs > 64 mg/L จะมีความสัมพันธ์กับ mutations ที่ A 2142 G มากกว่า ที่ A 2143 G (63 % เทียบกับ 30% ; p=0.01)

ความสัมพันธ์ของ point mutations บน 23 S r RNA gene การลดลงของ macrolide binding ต่อ ribosomes และค่า MICs ที่สูงขึ้น ช่วยในการวินิจฉัย macrolide resistance

ปัจจุบันได้มีพัฒนาการตรวจโดยวิธี DNA enzyme immunoassay⁽¹⁰⁹⁾ และ reverse hybridization line probe assay⁽¹¹⁰⁾ ซึ่งมีประโยชน์มากเพราะช่วยตรวจหาตำแหน่งของ mutations ต่าง ๆ ได้ วิธีนี้จะทำได้เร็วกว่า standard susceptibility test เช่น E-test หรือ disk diffusion ซึ่งอาจจะทำ test นี้ได้โดยตรงบน gastric specimen โดย primer ของ 23 S r RNA จะมีความจำเพาะในการตรวจ direct amplification

ผลของการดื้อยา Clarithromycin

มีผู้วิจัยหลายท่านพยายามศึกษาว่าผลของการดื้อยา clarithromycin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม macrolide จะมีผลต่อความสำเร็จในการกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยใช้สูตรยามาตรฐานที่มี clarithromycin เป็นองค์ประกอบได้หรือไม่ จากการศึกษที่ผ่านมายังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนเช่น Megraud และคณะ⁽³¹⁾ ได้ศึกษาข้อมูลจากยุโรปในปี 1999 ซึ่งเป็นการศึกษา epidemiologic study พบว่ามี clarithromycin resistant H.pylori แต่ข้อมูลยังน้อยไปในการที่จะประเมินผลการกำจัดเชื้อ โดยใช้สูตรยาที่มี clarithromycin เป็นองค์ประกอบ Miwa และคณะ⁽³⁰⁾ จากญี่ปุ่น ได้ศึกษาโดย multiple logistic regression analysis พบว่า clarithromycin resistant H.pylori จะมีผลทำให้กำจัดเชื้อได้สำเร็จลดลง (Odds ratio 28.7 : 95 % C.I. 6-172) และข้อมูลจากประเทศฝรั่งเศสโดย Tankovic และคณะ⁽⁹⁾ ได้ศึกษาโดยการเปรียบเทียบ prospective analytic study พบว่า clarithromycin resistant H.pylori จะทำให้ผลการกำจัดเชื้อลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Clarithromycin sensitive H.pylori 79 % เทียบกับ Clarithromycin resistant H.pylori 12 % p<0.005)

ปัจจุบัน ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนว่า ถ้ามีการพบ clarithromycin resistant H.pylori แล้วจะมีวิธีการรักษาอย่างไร ดังนั้น ในแต่ละพื้นที่ควรจะต้องมีข้อมูลการดีดื้อยา และผลการรักษาของแต่ละพื้นที่

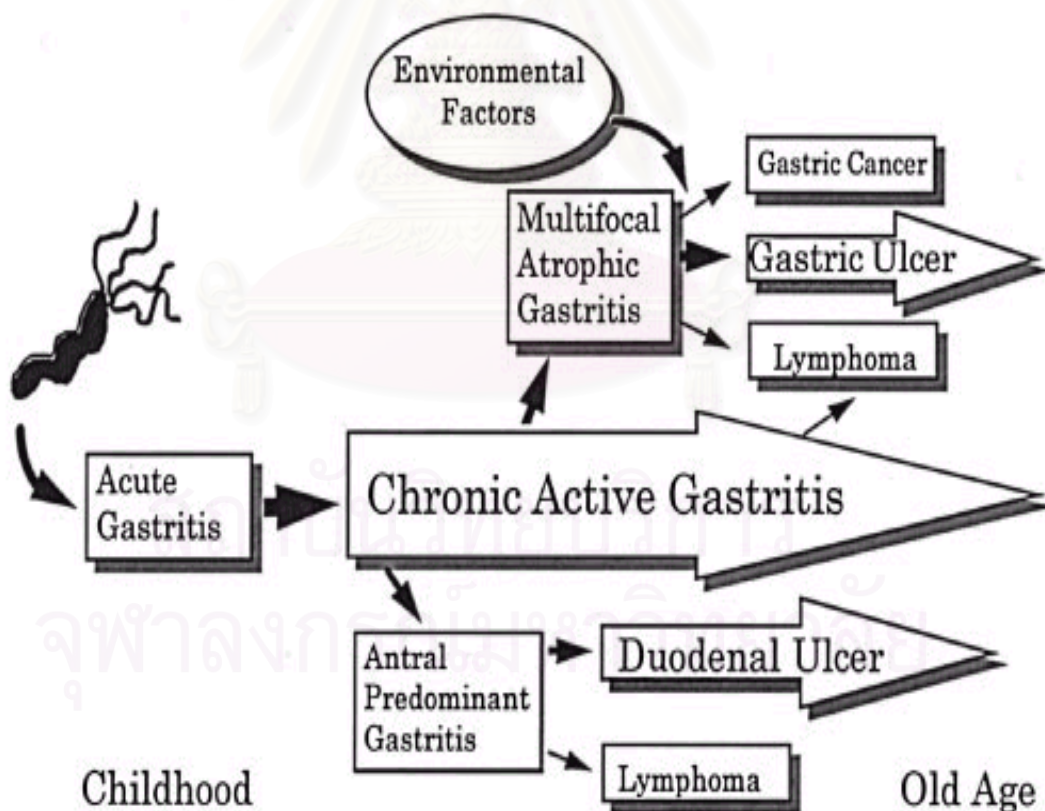
ตารางที่ 1 แสดงข้อบ่งชี้ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ตาม Maastricht 2-2000 Consensus⁽²³⁾

ข้อบ่งชี้ (หลังการทราบว่ามีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร)	ระดับหลักฐานสนับสนุน
Strong recommendations 1. Peptic ulcer (active or not, including complicated ulcer) 2. MALToma 3. Atrophic Gastritis 4. Post gastric cancer resection 5. Patients who are first – degree relative of gastric cancer patients 6. Patients ‘s wishes (after full consultation with their physician)	1 2 2 3 3 4
Advisable recommendations 1. Functional dyspepsia 2. Gastroesophageal reflux disease 3. Use of NSAIDs	2 3 2

หมายเหตุ ระดับหลักฐานสนับสนุน

1. มีหลักฐานเป็น well-designed and appropriately controlled studies
2. มีหลักฐานเป็น well-designed cohort หรือ case-controlled studies, เป็น indirect evidence
3. เป็นรายงานผู้ป่วย
4. เป็นประสบการณ์ทางคลินิก
5. ไม่มีหลักฐานสนับสนุน

ภาพที่ 1 แสดงการเกิดโรคต่าง ๆ จากการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร ในมนุษย์



From Walter L. Peterson : Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease
7th ed. Philadelphia, Saunders, 2002. pp736.

ตารางที่ 2 แสดงความไวและความจำเพาะ ในการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร

Test	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ(ร้อยละ)
1. การเพาะเชื้อ (culture)	80-98	100
2. ตรวจชิ้นเนื้อ ย้อมพิเศษ (Histology)	93-96	98-99
3. Urease test	88-95	95-100
4. Urea Breath test	90-96	88-98
5. Stool Antigen assay	86-94	86-95
6. Serologic test (ELISA)	86-94	78-95

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 แสดงผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรโดยสูตรการรักษาต่าง ๆ

สูตรยา	ร้อยละ
<u>Monotherapy</u>	
- Amoxicillin	15-20
- Bismuth	15-20
- Clarithromycin	15-50
<u>Dual therapy</u>	
- PPI + C	50-80
- PPI + A	50-90
<u>Triple therapy</u>	
- B + M + T	82-96
- B + M + A	75-90
- B + C + T	93
- PPI + M + C	80-90
- PPI + C + A	85-90
- PPI + M + A	77-90
- H ₂ RA + M + A	90
<u>Quadruple therapy</u>	
- B + M + T + PPI	94-98
- B + M + T + H ₂ RA	84-95

หมายเหตุ B คือ bismuth

M คือ metronidazole

T คือ tetracycline

A คือ Amoxicillin

PPI คือ proton pump inhibitor

H₂RA คือ Histamine type 2 receptor antagonist

C คือ Clarithromycin

ตารางที่ 4 แสดงสูตรการรักษาที่แนะนำโดย Maastricht 2-2000 Consensus⁽²³⁾

สูตรการรักษา	ระยะเวลา
<p><u>First line therapy</u></p> <p>PPI (RBC) วันละ 2 ครั้ง + clarithromycin (c) 500 มก.+ amoxicillin(A) 1000 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ metronidazole (M) 500 มก. วันละ 2 ครั้ง</p>	อย่างน้อย 7 วัน
กรณีล้มเหลวจาก first line therapy	
<p><u>Second line therapy</u></p> <p>PPI วันละ 2 ครั้ง + bismuth subsalicylate / subcitrate 120 มก.วันละ 4 ครั้ง + metronidazole(M) 500 มก. วันละ 3 ครั้ง + tetracycline 500 มก. วันละ 4 ครั้ง กรณีไม่มี bismuth ให้ใช้ PPI-based triple therapy</p>	อย่างน้อย 7 วัน
กรณีล้มเหลวจาก second therapy ควรส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหารเป็นผู้ดูแลต่อ	

หมายเหตุ PPI คือ Proton Pump Inhibitor

RBC คือ Ranitidine Bismuth Citrate

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research design)

Prospective Analytic Study

ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากรที่ทำการศึกษา

ประชากรไทยที่มีอายุ 18-75 ปี ที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

ประชากรตัวอย่าง (Sample Population)

ผู้ป่วยอายุ 18-75 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Non-ulcer dyspepsia จากการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ที่หน่วยโรคทางเดินอาหาร แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และตรวจพบเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธี Urease test และเพาะเชื้อ

เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

ผู้ป่วยอายุ 18-75 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น Non-ulcer dyspepsia จากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ที่หน่วยระบบโรคทางเดินอาหาร แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ที่เคยทำผ่าตัดกระเพาะอาหาร, หลอดอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น
2. หญิงที่ตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
3. ผู้ที่มีประวัติแพ้ยากลุ่ม Proton pump inhibitor, Amoxycillin, Clarithromycin
4. ผู้ที่เคยได้รับการรักษาด้วย PPI, bismuth compound หรือ antibiotic มาในช่วง 3 สัปดาห์ก่อนเข้ารับการการศึกษา
5. ผู้ที่มีโรคประจำตัวรุนแรง ได้แก่ ไตวาย, ตับแข็ง, มะเร็ง, HIV seropositive, major stroke, โรคเลือดที่มีปัญหาต่อการแข็งตัวของเลือด
6. ผู้ที่เข้ายาเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด เช่น coumadin, heparin

7. ผู้ป่วยที่คาดว่าจะไม่สามารถติดตามการรักษาได้

การคำนวณขนาดตัวอย่างประชากร

กำหนด type I error = 5% , type II error = 10%

อัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สำเร็จในกลุ่ม Clarithromycin-sensitive strain = 79%

อัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สำเร็จในกลุ่ม Clarithromycin-resistant strain = 12%

สูตรที่ใช้คำนวณ

p1 คือ อัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สำเร็จในกลุ่ม Clarithromycin-sensitive strain

p2 คือ อัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สำเร็จในกลุ่ม Clarithromycin-resistant strain

สูตรที่ใช้คำนวณ คือ $n / \text{group} = \frac{2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (p) (1-p)}{d^2}$

โดย P1 = 0.90

P2 = 0.45

$P = \frac{0.90 + 0.45}{2} = 0.67$

$\alpha = 0.05$	$Z_{\alpha} = 1.96$
$\beta = 0.10$	$Z_{\beta} = 1.28$

แทนค่าในสูตร $n = \frac{2(1.96+1.28)^2 (0.67) (0.33)}{(0.90-0.45)^2} = \frac{4.64}{(0.45)^2} = 22.92 \approx 23$

*** ต้องการผู้ป่วยที่ต้องศึกษาต่อกลุ่มเท่ากับ 23คน รวม 2 กลุ่มเป็น 46คน

วิธีการศึกษาวิจัย (Study Methods)

1. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกราย ต้องได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกายอย่างละเอียด

2. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกราย ต้องได้รับการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหาร ที่หน่วยระบบโรคทางเดินอาหาร แผนกอายุรศาสตร์ รพ. จุฬาลงกรณ์ โดยลงผลการตรวจรายละเอียดที่พบจากการส่องกล้องลงในสมุด บันทึกข้อมูล

3. ผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น (non-ulcer dyspepsia) และตรวจพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธี urease test จากชิ้นเนื้อที่บริเวณ antrum และ body จะได้รับการคัดเลือกให้ได้รับยาและนำชิ้นเนื้อไปศึกษาโดยการเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยา Clarithromycin (culture and sensitivity test)

3.1 ชิ้นเนื้อจากตำแหน่งต่าง ๆ ในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก จะถูกส่งไปเพาะเชื้อโดยใช้อาหารเพาะเลี้ยงเชื้อชนิด BHI-YE (brain heart infusion – yeast extraction) โดยทำการเก็บไว้ในภาวะ microaerophilic เป็นเวลานาน 3 – 5 วัน หลังจากนั้นนำไปเพาะเชื้อ แล้วนั้นถูกส่งไปตรวจดูการทำปฏิกิริยา urease โดยนำชิ้นเนื้อนั้นไปใส่ใน urea-phenol red เพื่อดูการเปลี่ยนสีที่เกิดขึ้น

3.2 เมื่อเชื้อที่ทำการเพาะเลี้ยงไว้เจริญเติบโตแล้วให้นำมาสังเกตลักษณะโคโลนี โดยทำการทดสอบโคโลนีที่มีลักษณะเช่นเดียวกับโคโลนีของเชื้อ มาทำการทดสอบปฏิกิริยา urease, oxidase และ catalase ซึ่งเชื้อ นี้จะให้ผลบวกต่อการทดสอบต่อปฏิกิริยาทั้ง 3 อย่างนี้ และทำการเลือกโคโลนีที่บริสุทธิ์ที่สุดมา 3 โคโลนี แล้วทำการ inoculate ลงในอาหารเพาะเลี้ยงเชื้อใหม่เป็นจำนวน 3 plate จากนั้นนำไปอบที่อุณหภูมิที่ 37 °C ในสภาวะ microaerophilic เป็นเวลา 3 – 5 วัน

3.3 การตรวจสอบเพื่อยืนยันเป็นเชื้อ

3.3.1 รูปร่างและการจัดเรียงตัว โดยการย้อมแกรม

- เตรียมสไลด์ เชื้อเชื้อมาเสมีร์ลงบนสไลด์ รอให้แห้ง นำไปผ่านเปลวไฟ 2 – 3 ครั้ง จากนั้นหยดน้ำยา crystal violet ให้ท่วมรอยเสมีร์ รอประมาณ 1 นาที
- ทำการล้างออกด้วยน้ำประปา ประมาณ 30 วินาที โดยการเอียง สไลด์ประมาณ 45 องศา
- หยดน้ำยาไอโอดีน ให้ท่วมรอยเสมีร์ รอประมาณ 1 นาที จากนั้นทำการล้างออกด้วยน้ำประปา
- หยดแอลกอฮอล์ ร้อยละ 95 เป็นเวลา 30 วินาที แล้วทำการล้างออกด้วยน้ำประปา

- E) หยดน้ำยาซาฟรานีน – โอ ให้ท่วมรอยเสมีียร์ รอบประมาณ 1 นาที แล้วล้างออกด้วยน้ำประปา รอให้สไลด์แห้ง แล้วนำไปดูผลภายใต้กล้องจุลทรรศน์

แปลผล : รูปร่างเซลล์โค้งงอ การเรียงตัวกระจัดกระจาย ติดสีแดง
ความสามารถในการสร้างเอนไซม์ยูรีเอส (rapid method)

- A) เตรียม urea โดยแบ่งใส่ใน eppendorf tube ขนาด 1.5 มิลลิลิตร โดยใส่ urea ไปประมาณ 0.5 – 1.0 มิลลิลิตร
- B) ทำการเขี่ยเชื้อโดยใช้ไม้พันสำลีมาทดสอบลงใน eppendorf tube ที่มี urea อยู่สังเกตผลที่เกิดขึ้น

แปลผล : เชื้อเปลี่ยนเป็นสีชมพู อย่างรวดเร็ว

3.3.2 ความสามารถในการสร้างเอนไซม์คาตาเลส

- A) เตรียม 3 เปอร์เซนต์ ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ โดยหยดลงบนสไลด์ประมาณ 1 – 2 หยด
- B) เขี่ยเชื้อจากจานเพาะเชื้อมาประมาณ 1 loop แล้วนำมาเกลี่ยลงบนสไลด์ สังเกตผลที่เกิดขึ้น

แปลผล : เกิดฟองก๊าซขึ้น

3.3.3 ความสามารถในการสร้างเอนไซม์ออกซิเดส

- A) นำกระดาษกรอง มาวางบนสไลด์ที่เตรียมไว้แล้ว ทำการหยดน้ำยา Kovac's oxidase reagent ลงบนกระดาษกรอง
- B) ทำการเขี่ยเชื้อโดยใช้ platinum loop มาขีดบนกระดาษกรองที่หยดน้ำยา Kovac's oxidase reagent ไว้แล้ว สังเกตผลที่เกิดขึ้น

แปลผล : กระดาษกรองบริเวณที่มีเชื้ออยู่มีการเปลี่ยนไปเป็นสีม่วงเข้มภายใน 10 วินาที

3.4 นำมาทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ โดยยาปฏิชีวนะที่นำมาใช้การทดสอบ ได้แก่ Clarithromycin ซึ่งวิธีที่นำมาใช้ในการทดสอบครั้งนี้ คือ วิธี Epsilometer (E)-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) โดยนำแผ่นยาปฏิชีวนะ Clarithromycin มาวางตรงกลางจานเพาะเลี้ยงที่มีการ streak เชื้อ ไว้แล้ว ซึ่งมีการปรับความเข้มข้นของเชื้อ ให้มีความเข้มข้นเท่ากับ McFaland no.3 แล้วนำไปอบในภาวะ microaerophilic เป็นเวลานาน 72 ชั่วโมง พอครบกำหนดเวลาแล้วให้นำจานเพาะเลี้ยงเชื้อมาอ่านผลค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ของยาปฏิชีวนะที่ได้วางแผ่นยา E-test ไว้ โดยวิธีการอ่านผลนั้นจะทำการอ่านค่าที่ต่ำที่สุดที่มี zone

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป วิเคราะห์โดยหาค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน คำนวณเป็นเปอร์เซ็นต์ เปรียบเทียบผลการกำจัดเชื้อใน 2 กลุ่มโดยใช้ Chi-square test กำหนดให้มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$ วิเคราะห์โดยโปรแกรม SPSS for windows version 11.0

การนำเสนอข้อมูล

เสนอในรูปแบบตาราง และแผนภูมิตามความเหมาะสม

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

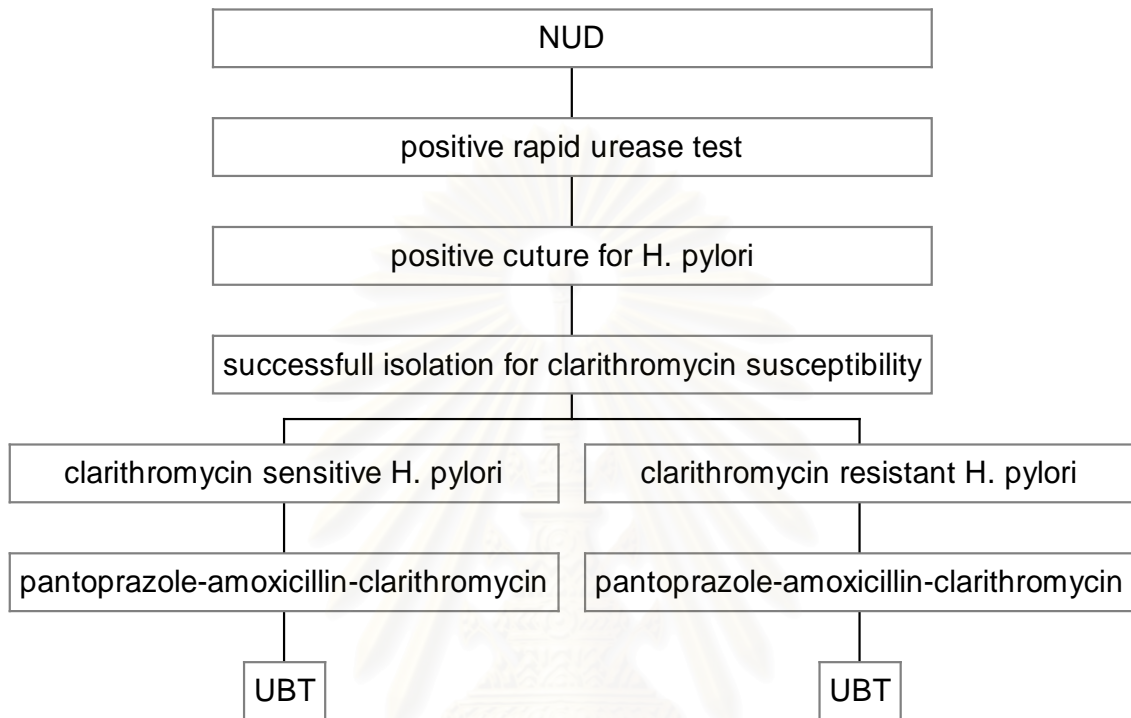
ผู้ป่วยที่เข้าโครงการวิจัยทุกคนจะได้รับการอธิบายถึงขั้นตอน และวิธีการในการวิจัยและให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed Consent)

ส่วนการตรวจประเมินผลการกำจัดเชื้อ โดยใช้ Urea (^{14}C) breath test มีความปลอดภัย ซึ่งเป็นที่ยอมรับใช้กัน โดยได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (FDA)

โครงการนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมโครงการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงวิธีการดำเนินการวิจัย



บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผลการวิเคราะห์

จากผลการศึกษาโดยการตรวจกระเพาะอาหาร ของผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบน เนื่องจากอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ (dyspepsia) ที่ห้องส่องกล้องของหน่วยทางเดินอาหาร แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมิถุนายน 2545 ถึง ธันวาคม 2546 พบว่ามีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น non ulcer dyspepsia 470 ราย และผู้ป่วยในกลุ่มดังกล่าวจะได้รับการตรวจขึ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร โดยใช้ urease test และ เพาะเชื้อเพื่อตรวจดู เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อด้วย clarithromycin โดยมีผู้ป่วยได้ผลบวกต่อ rapid urease test 262 ราย (ร้อยละ 55.7) จากนั้นนำชิ้นเนื้อไปเพาะเลี้ยงเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้ 113 ราย (ร้อยละ 43.1) และนำไปทดสอบหาความไวของเชื้อต่อ clarithromycin มีผู้ป่วยที่ได้ผลบวกต่อ urease test และ เพาะเชื้อจากชิ้นเนื้อพบ เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ร่วมกับทราบผลความไวของเชื้อต่อ clarithromycin ทั้งหมด 69 ราย โดยแบ่งเป็น 53 รายที่ทราบผลว่าเป็นเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin ในหลอดทดลอง ส่วนอีก 16 ราย ทราบผลว่าเป็นเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin ในหลอดทดลอง

โดยผู้ป่วย 69 ราย แยกเป็นเพศชาย 29 ราย (ร้อยละ 42.1) เพศหญิง 40 ราย (ร้อยละ 57.9) ในกลุ่มเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin เป็นเพศชาย 24 ราย (ร้อยละ 45.3) เพศหญิง 29 ราย (ร้อยละ 54.7) ส่วนกลุ่มเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin เป็นเพศชาย 5 คน (ร้อยละ 31.3) เพศหญิง 11 คน (ร้อยละ 68.7) ดังตารางที่ 5 และพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.32$)

อายุเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin เป็น 45.69 ปี โดยมีอายุระหว่าง 21-75 ปี ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin มีอายุเฉลี่ย 39.43 ปี โดยมีอายุระหว่าง 19-70 ปี ดังตารางที่ 6 และพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($t=0.14$)

รายได้เฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin เป็น 6,568.75 บาท ส่วนกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ตอบสนอง

ต่อยา clarithromycin เป็น 7,024.53 บาท ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($t=0.69$) ดังแสดงตารางที่ 7

ลักษณะความผิดปกติของกระเพาะอาหารที่พบจากการส่องกล้องในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin พบมีลักษณะปกติ 3 ราย (ร้อยละ 18.7) , antral gastritis 5 ราย (ร้อยละ 31.3) , fundal gastritis 3 ราย (ร้อยละ 18.7) และ diffuse gastritis 5 ราย (ร้อยละ 31.3) ตามลำดับ

ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรสายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin พบมีลักษณะปกติ 9 ราย (ร้อยละ 17) , antral gastritis 23 ราย (ร้อยละ 43.4) fundal gastritis 3 ราย (ร้อยละ 5.6) และ diffuse gastritis 18 ราย (ร้อยละ 34) ตามลำดับ ดังตารางที่ 8

การสูบบุหรี่ในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin มีผู้สูบบุหรี่ 5 รายจาก 16 ราย (ร้อยละ 31.25) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin พบผู้สูบบุหรี่ 7 ราย ใน 53 ราย (ร้อยละ 13.2) ดังตารางที่ 9 ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.09$) แต่มีแนวโน้มว่า ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin จะมีอัตราส่วนผู้สูบบุหรี่มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin

การดื่มสุราในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin มีผู้ดื่มสุรา 4 ราย ใน 16 ราย (ร้อยละ 25) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin มีผู้ดื่มสุรา 12 รายใน 53 ราย (ร้อยละ 22.6) ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.85$) ดังตารางที่ 10

สำหรับอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ของผู้ป่วย ก่อนการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งกำหนดว่าอาการรุนแรงมากคือ ผู้ป่วยมีอาการปวดมากจนรบกวนการทำงานในชีวิตประจำวัน และอาการรุนแรงปานกลางคือ มีอาการปวดพอสมควร และไม่รบกวนการทำงานในชีวิตประจำวัน พบว่ามีผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมาก ในกลุ่มติดเชื้อที่ดื้อต่อยา clarithromycin และตอบสนองต่อยา clarithromycin เป็น 12 จาก 16 ราย (ร้อยละ 75) และ 30 จาก 53 ราย (ร้อยละ 56.6) ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลาง ในกลุ่มติดเชื้อที่ดื้อต่อยา clarithromycin และตอบสนองต่อยา clarithromycin เป็น 4 จาก 16 ราย (ร้อยละ 25) และ 23 จาก 53 ราย (ร้อยละ 43.4) ตามลำดับ ดังตารางที่ 11 ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.19$)

ในแง่อาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่กับความสัมพันธ์ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้สำเร็จ จะมีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ก่อนรักษาอาการปานกลาง พบ 26 จาก 57 ราย (ร้อยละ 45.6) อาการรุนแรงพบ 31

จาก 57 ราย (ร้อยละ 54.4) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรหลังจาก รักษาได้ จะมีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ก่อนรักษา โดยมีอาการปานกลางพบ 1 จาก 12 ราย (ร้อยละ 8.3) และอาการรุนแรงพบ 11 จาก 12 ราย (ร้อยละ 91.4) ซึ่งจะพบว่า ผู้ป่วยที่ไม่สามารถกำจัด เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะมีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ รุนแรง เป็นอัตราส่วนมากกว่าผู้ป่วย กลุ่มที่สามารถกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้สำเร็จ ($p=0.016$) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ ดังตารางที่ 12

ผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเฮลิโคแบค เตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ซึ่งดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin พบว่า สามารถกำจัดเชื้อเฮลิโค แบคเตอร์ ไพโลไร ได้สำเร็จ ในกลุ่มที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin เป็น 9 รายจาก 16 ราย (ร้อยละ 56.2) และ 48 รายจาก 53 ราย (ร้อยละ 90.6) ตามลำดับ และพบ การกำจัดเชื้อล้ม เหลวในผู้ป่วยกลุ่มที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin เป็น 7 รายจาก 16 ราย (ร้อยละ 43.8) และ 5 รายจาก 53 ราย (ร้อยละ 9.4) ตามลำดับ พบว่าอัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้สำเร็จ มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในระหว่างกลุ่มที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin ($p=0.002$) ดังแผนภูมิที่ 1 และพบว่าอัตราความสำเร็จในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบค เตอร์ ไพโลไร โดยไม่คำนึงว่าจะเป็นกลุ่มที่ดื้อหรือตอบสนองต่อยา clarithromycin เป็น 57 จาก 69 ราย (ร้อยละ 82.6) จากการศึกษานี้พบว่าความชุกของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ซึ่งดื้อต่อยา clarithromycin เป็น ร้อยละ 23.1

การสูบบุหรี่กับผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบว่า ในกลุ่มที่กำจัดเชื้อได้สำเร็จมี ผู้สูบบุหรี่ 9 รายจาก 57 ราย (ร้อยละ 15.8) ในกลุ่มที่กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไม่สำเร็จ มีผู้ สูบบุหรี่ 3 รายจาก 12 ราย (ร้อยละ 25) ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.44$) ดังตาราง ที่ 13

การดื่มสุรา กับผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบว่าในกลุ่มที่กำจัดเชื้อได้สำเร็จ มีผู้ดื่มสุรา 13 รายจาก 57 ราย (ร้อยละ 22.8) ในกลุ่มที่กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไม่สำเร็จ มีผู้ดื่มสุรา 3 รายจาก 12 ราย (ร้อยละ 25) ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.87$) ดังตา รางที่ 14

อาการปวดท้องบริเวณลิ้น (dyspepsia) หลังการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบว่ามี อาการดีขึ้นเล็กน้อย, ปานกลาง, ,มากเป็น 2, 1, 0 ราย จาก 12 ราย (16.6 %, 8.3 %, 0 %) ตาม ลำดับ ในกลุ่มที่กำจัดเชื้อไม่สำเร็จ และมีอาการดีขึ้นเล็กน้อย, ปานกลาง,มากเป็น 8, 10, 14 ราย จาก 57 ราย (14.0 %, 17.5 % , 24.5 %) ตามลำดับ ในกลุ่มที่กำจัดเชื้อได้สำเร็จ แต่ทั้ง 2 กลุ่มก็ไม่ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 15

ผลข้างเคียงของสูตรยา Pantoprazole-Amoxicillin-Clarithromycin ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบดังตารางที่ 15 ไม่พบผลข้างเคียงร้ายแรงใด ผลข้างเคียงที่พบเป็น ผลข้างเคียงเล็กน้อย (minor adverse effects) เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ลื่นขม เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ซึ่งไม่มี ความแตกต่างกันในระหว่าง 2 กลุ่ม และผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยทุกคนให้ความร่วมมือในการรับประทานยาเป็นอย่างดี จากการตรวจสอบโดยการนับเม็ดยา เมื่อผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษา พบว่าผู้ป่วยทุกคนรับประทานยาได้ครบถ้วน 100 เปอร์เซ็นต์

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลเพศ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา Clarithromycin

กลุ่มผู้ป่วย / เพศ	ชาย (ร้อยละ)	หญิง (ร้อยละ)	รวม
กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อยา clarithromycin	5 (31.3)	11 (68.7)	16
กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin	24 (45.3)	29 (54.7)	53
รวม	29	40	69

ตารางที่ 6 แสดงอายุเฉลี่ย ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโค แบคเตอร์ ไพโลไรสายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา Clarithromycin

กลุ่มผู้ป่วย	อายุเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และ พิสัยอายุ (ปี)
กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเฮลิโค แบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อยา clarithromycin	45.69 \pm 17.32 (21-75)
กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเฮลิโค แบคเตอร์ ไพโลไร ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin	39.43 \pm 13.73 (19-70)

ตารางที่ 7 แสดงรายได้เฉลี่ย ของผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อและ
ตอบสนองต่อยา Clarithromycin

กลุ่มผู้ป่วย	รายได้ต่อเดือน (บาท) \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อยา clarithromycin	6,568.75 \pm 2,638.62
กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin	7,024.53 \pm 4,244.72

ตารางที่ 8 แสดงลักษณะที่พบจากการส่องกล้องในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา Clarithromycin

ลักษณะที่พบ/ กลุ่มผู้ป่วย	ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อยา clarithromycin (ร้อยละ)	ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin (ร้อยละ)	รวม
ปกติ	3 (18.7)	9 (17.0)	12 (17.4)
Antral gastritis	5 (31.3)	23 (43.4)	28 (40.6)
Fundal gastritis	3 (18.7)	3 (5.6)	6 (8.7)
Diffuse gastritis	5 (31.3)	18 (34.0)	23 (33.3)
รวม	16 (100)	53 (100)	69 (100)

ตารางที่ 9 แสดงการสูบบุหรี่ของผู้ป่วย กลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อและ
ตอบสนองต่อยา Clarithromycin

การสูบบุหรี่/ กลุ่มผู้ป่วย	ผู้ป่วยติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อยา clarithromycin (ร้อยละ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin (ร้อยละ)	รวม
สูบบุหรี่	5 (31.2)	7 (13.2)	12
ไม่สูบบุหรี่	11 (68.8)	46 (86.8)	57
รวม	16	53	69

ตารางที่ 10 แสดงการดื่มสุราของผู้ป่วย กลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อและ
ตอบสนองต่อยา Clarithromycin

การดื่มสุรา/ กลุ่มผู้ป่วย	ผู้ป่วยติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อยา clarithromycin (ร้อยละ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin (ร้อยละ)	รวม
ดื่มสุรา	4 (25)	12 (22.6)	16
ไม่ดื่มสุรา	12 (75)	41 (77.4)	53
รวม	16	53	69

ตารางที่ 11 แสดงอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ (dyspepsia) ก่อนการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา Clarithromycin

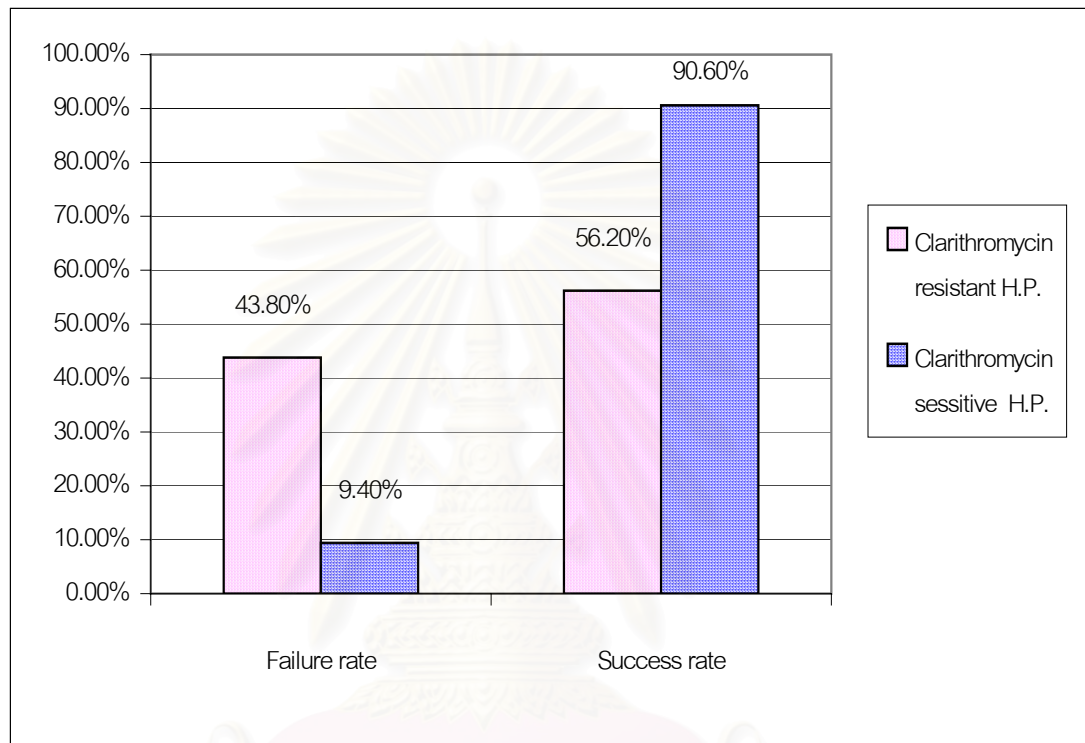
อาการปวด/ กลุ่มผู้ป่วย	ผู้ป่วยติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อยา clarithromycin (ร้อยละ)	ผู้ป่วยติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin (ร้อยละ)	รวม
ปวดปานกลาง (Moderate Dyspepsia)	4 (25)	23 (43.4)	27
ปวดรุนแรง (Severe dyspepsia)	2 (75)	30 (56.6)	42
รวม	16	53	69

ตารางที่ 12 แสดงอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ (dyspepsia) ก่อนการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้สำเร็จ เทียบกับกลุ่มที่กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไม่สำเร็จ

อาการปวด/ กลุ่มผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่กำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้สำเร็จ (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่กำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไม่สำเร็จ (ร้อยละ)	รวม
ปวดปานกลาง (Moderate Dyspepsia)	26 (45.6)	1 (8.3)*	27
ปวดรุนแรง (Severe Dyspepsia)	31 (54.4)	11 (91.7)*	42
รวม	57	12	69

*แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ P=0.016

แผนภูมิกราฟ ที่ 1 แสดงผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เปรียบเทียบสายพันธุ์ที่ดื้อและตอบสนองต่อยา Clarithromycin



*แตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติ $P=0.002$

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 13 แสดงการสูบบุหรี่ กับผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

การสูบบุหรี่/ กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มผู้ป่วยที่กำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้สำเร็จ (ร้อยละ)	กลุ่มผู้ป่วยที่กำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไม่สำเร็จ (ร้อยละ)	รวม
ไม่สูบบุหรี่	48 (84.2)	9 (75)	57
สูบบุหรี่	9 (15.8)	3 (25)	12
รวม	57	12	69

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 14 แสดงการดื่มสุรา กับผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

การดื่มสุรา/ กลุ่มผู้ป่วย	กลุ่มผู้ป่วยที่กำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้สำเร็จ (ร้อยละ)	กลุ่มผู้ป่วยที่กำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไม่สำเร็จ (ร้อยละ)	รวม
ไม่ดื่มสุรา	44 (77.2)	9 (75)	53
ดื่มสุรา	13 (22.8)	3 (25)	26
รวม	57	12	69

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 15 แสดงอาการปวดท้องที่ 4 สัปดาห์หลังการกำจัดเชื้อ ในกลุ่มที่กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้สำเร็จ เทียบกับกลุ่มที่กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไม่สำเร็จ

อาการปวดท้อง หลังการกำจัดเชื้อ	กลุ่มผู้ป่วยที่กำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้สำเร็จ (ร้อยละ)	กลุ่มผู้ป่วยที่กำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไม่ สำเร็จ (ร้อยละ)
เท่าเดิม	9 (75.0)	25 (43.8)
ดีขึ้นเล็กน้อย	2 (16.6)	8 (14.0)
ดีขึ้นปานกลาง	1 (8.3)	10 (17.5)
ดีขึ้นมาก	0 (0)	14 (24.5)
รวม	12 (100)	57(100)

ตารางที่ 16 แสดงผลข้างเคียงของสูตรยา Pantoprazole-Amoxicillin-Clarithromycin ในการ
กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

ผลข้างเคียง	ผู้ป่วยติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ ดื้อต่อยา clarithromycin	ผู้ป่วยติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin	รวม (ร้อยละ)
คลื่นไส้ อาเจียน	8	32	40 (58.0)
มีรสขม	2	6	8 (11.6)
ถ่ายเหลวเป็นน้ำ	1	5	6 (8.7)
เวียนศีรษะ	1	4	5 (7.2)
ปวดศีรษะ	1	3	4 (5.8)
ท้องผูก	1	2	3 (4.3)

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน

จากการศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยที่เป็น non ulcer dyspepsia 470 ราย วินิจฉัยโดยการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบน และผู้ป่วยดังกล่าวได้รับการตรวจชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารและได้ผลบวกต่อ urease test และเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทราบผลความไวของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อยา clarithromycin รวมทั้งสิ้น 69 ราย โดยพบมีสัดส่วนของผู้ป่วยเพศหญิงมากกว่าเพศชาย อาจเป็นเพราะผู้หญิงมีแนวโน้มความสนใจในสุขภาพ โดยเฉพาะเมื่อมีปัญหาปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ จึงมาเข้ารับการตรวจวินิจฉัยได้บ่อยกว่าเพศชาย

วิธีการติดตามผลการกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร หลังการกำจัดเชื้อ สามารถทำได้หลายวิธี ตามคำแนะนำของ ACG (American college of gastroenterology) แนะนำว่า ถ้ามีการส่องกล้องซ้ำก็สามารถตัดชิ้นเนื้อบริเวณ antrum หรือ body มาตรวจ urease test ได้ หรือกรณีไม่ได้ตรวจโดยการส่องกล้องซ้ำ ก็อาจจะตรวจโดยการ ใช้วิธี urea breath test ได้ ซึ่งถือเป็น test of choice ในการศึกษาครั้งนี้ เนื่องจากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NUD ซึ่งไม่จำเป็นต้องมีการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนซ้ำ จึงเลือกวิธีการติดตามผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยการใช้ urea breath test

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ต้องต่อยา clarithromycin เป็น 45.69 ปี ส่วนในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin เป็น 39.43 ปี ซึ่งจัดเป็นผู้ป่วยในวัยกลางคน เมื่อมีอายุสูงขึ้นแล้วมาด้วยอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ ก็มีแนวโน้มจะได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหาร ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางคำแนะนำของกลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ที่แนะนำให้ตรวจหาสาเหตุของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ dyspepsia ในผู้ป่วยที่มีอายุเกิน 40 ปี และมีอาการเตือนร่วมด้วย (alarm features) ในแง่รายได้ของผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ติดเชื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin ก็ไม่พบความแตกต่างของทั้ง 2 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ทั้งสองกลุ่มมีพื้นฐานใกล้เคียงกัน

ผลการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม พบว่า ลักษณะที่พบบ่อยที่สุดคือ antral gastritis พบร้อยละ 40.6 ลักษณะที่พบบ่อยรองลงมาคือ พบ diffuse gastritis ร้อยละ 33.3 พบลักษณะเยื่อบุกระเพาะอาหารปกติ ร้อยละ 17.4 และพบ fundal gastritis ร้อยละ

8.7 ซึ่งพบว่า สอดคล้องกับการศึกษาของ Karnes⁽¹⁰⁰⁾ ซึ่งพบลักษณะ chronic gastritis ในตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุดคือ antrum พบ ร้อยละ 45

ส่วนลักษณะของผู้ป่วยในแง่การสูบบุหรี่และดื่มสุรานั้น ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ในผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin แต่มีแนวโน้มว่าอัตราส่วนของผู้สูบบุหรี่ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin พบมากกว่า กลุ่มที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin แม้จะไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเป็นเพราะจำนวนประชากรยังน้อยเกินไป แสดงให้เห็นว่า การสูบบุหรี่อาจจะมีผลต่ออัตราการเกิดการติดเชื้อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อยา clarithromycin

ในแง่ความรุนแรงของการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ ก็ไม่พบความแตกต่างของอาการปวดรุนแรง (severe dyspepsia) ในระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin อาจเป็นเพราะอาการปวด dyspepsia อาจมีสาเหตุอื่น ๆ หลายสาเหตุ (multifactorial) เช่น ภาวะกรดหลังมากขึ้น ภาวะความเครียด การสูบบุหรี่ ภาวะทางจิตใจของผู้ป่วย

ผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

จากการศึกษาพบว่า มีความชุกของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin เป็น 16 รายจาก 69 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.1 ซึ่งสูงกว่า รายงานจากสหรัฐอเมริกา พบร้อยละ 10-12⁽¹⁰⁾ จีน พบร้อยละ 13.5⁽¹¹⁾ ญี่ปุ่น พบร้อยละ 12.9⁽¹²⁾ เกาหลีพบร้อยละ 5.⁽¹³⁾ ฮองกง พบร้อยละ 10.8⁽¹⁴⁾ และใกล้เคียงกับความชุกที่พบใน เม็กซิโก ซึ่งพบ ร้อยละ 24⁽⁸⁾ ฝรั่งเศส พบร้อยละ 19⁽⁹⁾ และรายงานจากประเทศไทย เมื่อปี 2003 พบร้อยละ 19⁽¹⁰⁴⁾ ที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นเพราะประเทศไทยมีการใช้ยา clarithromycin กันมากขึ้น ด้วยข้อบ่งชี้ต่าง ๆ มากมาย เช่น การรักษา upper respiratory tract infection , community acquired pneumonia ทำให้มีความชุกของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อยา clarithromycin สูงขึ้น

และเมื่อให้การรักษาด้วยสูตร Pantoprazole-Amoxicillin-Clarithromycin ก็ให้ผลการศึกษาคือ กลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin ได้ผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ร้อยละ 56.2 ส่วนกลุ่มที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อ clarithromycin ได้ผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ร้อยละ 90.6 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาจากฝรั่งเศส โดย Tankovic⁽⁹⁾ ซึ่งพบว่า การรักษาด้วยสูตร proton pump inhibitor-amoxicillin- clarithromycin พบอัตราการ

กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในกลุ่มที่ดื้อและตอบสนองต่อยา clarithromycin เป็น ร้อยละ 12 และร้อยละ 79 ตามลำดับ ซึ่งให้ผลการศึกษาสอดคล้องกัน

จึงแสดงให้เห็นว่า เมื่อเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรเกิดดื้อต่อยา clarithromycin ก็จะทำให้ประสิทธิภาพของสูตรการรักษา Triple therapy ที่มี clarithromycin เป็นองค์ประกอบ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.002$)

กลไกการเกิดดื้อยา clarithromycin ในปัจจุบันได้มีการศึกษาถึงระดับโมเลกุล และ Occhialini⁽¹⁰⁶⁾ และคณะพบว่า เมื่อเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ดื้อต่อยา clarithromycin สายพันธุ์นั้น จะลดการจับขององค์ประกอบของยา ในการจับกับ ribosome ซึ่งจะสัมพันธ์กับ point mutation ซึ่งพบบน 23S ribosomal RNA gene ในตำแหน่ง 2143 และ 2144 จาก adenine กลายเป็น guanine (2143G และ 2144G) ทำให้ยา clarithromycin จับกับ ribosome ได้ลดลง จึงเกิดการดื้อยาขึ้น ดังนั้นแม้ว่าจะเพิ่มขนาดยา clarithromycin ให้สูงก็ไม่สามารถแก้ไขปัญหาดื้อยานี้ได้ เนื่องจากกลไกของการดื้อยาดังกล่าวข้างต้น

เมื่อพิจารณาผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดย Pantoprazole-Amoxicillin-Clarithromycin โดยไม่คำนึงว่าเป็นเชื้อที่ดื้อหรือตอบสนองต่อยา clarithromycin พบว่าได้ผลร้อยละ 82.6 ซึ่งลดลงจากกรณีที่ทราบว่าการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin คือ ร้อยละ 90.6

ผลข้างเคียงของสูตรยา Pantoprazole-Amoxicillin-Clarithromycin ที่พบบ่อยได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 58) รสขมลิ้น (ร้อยละ 11.6) ถ่ายเหลวเป็นน้ำ (ร้อยละ 8.7) เวียนศีรษะ (ร้อยละ 7.2) ปวดศีรษะ (ร้อยละ 5.8) ท้องผูก (ร้อยละ 4.3) ซึ่งจะพบเป็นผลข้างที่พบน้อย และไม่รุนแรง ซึ่งผู้ป่วยทุกคนสามารถรับประทานยาได้ครบถ้วน

อาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ กับความสำเร็จในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้อง จุก บริเวณลิ้นปี่รุนแรงมาก จะมีโอกาสกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไม่สำเร็จ (failure eradication) แตกต่างจากกลุ่มที่ปวดท้องปานกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) แต่อย่างไรก็ตามคงต้องขึ้นกับปัจจัยอย่างอื่น เช่น ปัจจัยการดื้อยา clarithromycin ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สูบบุหรี่ ดื่มสุรา

พบว่า การกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แล้วไม่ได้หมายความว่าอาการ dyspepsia ของผู้ป่วย NUD จะดีขึ้นทุกราย ซึ่งจากการศึกษานี้ พบว่า กลุ่มที่กำจัดเชื้อไม่สำเร็จ จะมีอาการดีขึ้นเพียง ร้อยละ 25 ขณะนี้ กลุ่มที่กำจัดเชื้อได้สำเร็จจะมีอาการดีขึ้นประมาณ ร้อยละ 56.1 ดังนั้น ต้องอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงผลของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่ออาการ dyspepsia ก่อน จะเริ่มกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในผู้ป่วย NUD

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบบ่อยมากขึ้นในประเทศไทย ในปี 2003 ญัฐธูา ตั้ง มั่นคงวรกุล⁽¹⁰⁴⁾ และคณะ ได้รายงานไว้ร้อยละ 19 และจากการศึกษาชิ้นนี้ คณะผู้วิจัยพบว่า มีความชุกของการเกิด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin สูงขึ้นเป็นร้อยละ 23.2 ซึ่งมีความชุกของการดื้อยาสูงขึ้น อาจเป็นจากมีการใช้ยา clarithromycin นี้เพิ่มมากขึ้นด้วยข้อบ่งชี้อื่น ๆ จึงควรเข้มงวดการใช้ยา clarithromycin ในการกำจัดเชื้อตามข้อบ่งชี้ตามจำเป็น ก็อาจจะช่วยลดอุบัติการณ์การดื้อยาของ clarithromycin ลงได้

ส่วนอัตราการดื้อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อ clarithromycin จะเห็นว่าแตกต่างกันไป ในแต่ละพื้นที่ทั่วโลก ซึ่งแต่ละพื้นที่ควรมีข้อมูลเป็นของตนเอง เพราะมีความแตกต่างกันทั้งในด้านพื้นที่ สิ่งแวดล้อม ประชากร สุขอนามัยของประชากร ความถี่ในการใช้ยาปฏิชีวนะ นอกจากนี้ควรมีผลเปรียบเทียบ ทางคลินิกว่า กรณิเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ดื้อยาปฏิชีวนะในหลอดทดลองแล้ว จะสามารถนำมาใช้และมีผลในทางคลินิกหรือไม่ เช่น ในประเทศไทยมีการศึกษา การดื้อของเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อยา metronidazole พงษ์สิทธิ์ วงศ์กุลศลธรรม และคณะ⁽¹⁰⁵⁾ ได้พบว่า ผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในกลุ่มที่ดื้อและตอบสนองต่อยา metronidazole เป็นร้อยละ 73.9 และ 86.9 ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลจากการดื้อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อ clarithromycin จากหลอดทดลอง แล้วมาศึกษาผลการกำจัดเชื้อ โดยสูตร triple therapy (pantoprazole-amoxicillin-clarithromycin) พบว่าอัตราการกำจัดเชื้อ ในกลุ่มที่ดื้อต่อยา clarithromycin ทำให้ลดประสิทธิภาพของการกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เทียบกับกลุ่มที่ตอบสนองต่อยา clarithromycin (ร้อยละ 56.2 เทียบกับร้อยละ 90.6 , p=0.002)

ไม่พบความแตกต่างอย่างนัยสำคัญระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ในแง่การสูบบุหรี่ ดื่มสุรา และความรุนแรงของอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่ ในระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อยา และตอบสนองต่อยา clarithromycin

ส่วนผลข้างเคียงของสูตรยา pantoprazole-amoxicillin-clarithromycin มีผลข้างเคียงเล็กน้อย ดังรายงานข้างต้น และผู้ป่วยสามารถรับประทานครบถ้วน สูตรยานี้มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพดี

ข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษานี้ บ่งชี้ให้เห็นว่าการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา clarithromycin จะมีผลต่อการรักษาด้วยยาสูตร triple therapy ที่มี clarithromycin เป็นองค์ประกอบ กล่าวคือ จะทำให้มีประสิทธิผลลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจจะเป็นปัญหาต่อการรักษาในอนาคต แต่การเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และตรวจความไวของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อยา clarithromycin และยาปฏิชีวนะ อื่น ๆ ไม่สามารถทำได้ทุกแห่ง เนื่องจากมีความยุ่งยากทางเทคนิค และต้องใช้เจ้าหน้าที่และห้องปฏิบัติการที่มีความชำนาญ จึงไม่แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรทุกราย โดยเฉพาะในการรักษา เพื่อกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ครั้งแรก แต่การเพาะเชื้อและตรวจความไวของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร อาจจะมีผลต่อการตัดสินใจ เลือกสูตรการรักษา ในกรณีที่มีผลจากการรักษาด้วยสูตรยามาตรฐาน triple therapy ครั้งแรก จึงควรเลือกเพาะเชื้อและตรวจความไวของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อยาปฏิชีวนะ ในกรณีที่มีผลจากการรักษาสูตรยามาตรฐาน triple therapy ครั้งแรก

ส่วนการตรวจยืนยันว่า สามารถกำจัดเชื้อได้สำเร็จหรือไม่ ยังไม่ได้แนะนำให้ทำในผู้ป่วยทุกราย แต่จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น พบว่า มีปัญหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ดื้อต่อยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะ clarithromycin สูงมากขึ้นเรื่อย ๆ ดังนั้นอาจจะต้องตรวจดูว่า สามารถกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้สำเร็จหรือไม่ โดยเฉพาะในรายที่เป็นแผล peptic ร่วมกับการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะอาหาร หรือ ลำไส้เล็กส่วนต้นทะลุ มีเลือดออกจากระบบทางเดินอาหารส่วนต้น มีภาวะภาวะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้นอุดตัน

ปัจจุบัน ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน ในกรณีที่ทราบว่าเป็นเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และดื้อต่อยา clarithromycin ว่าจะใช้สูตรยาใดเป็นการรักษาต่อไป อาจจะมีทางเลือกให้รักษา เช่น การให้ยาสูตร Quadruple therapy (PPI 2 ครั้ง/วัน ร่วมกับ Bismuth Subsalicylate/ Subcitrate 120 มก. วันละ 4 ครั้ง กับ metronidazole 500 มก. วันละ 3 ครั้ง และ tetracycline 500 มก. วันละ 4 ครั้ง ให้นานอย่างน้อย 7 วัน⁽²³⁾ หรืออาจให้การรักษาด้วยให้ PPI base triple therapy แต่ให้เปลี่ยน clarithromycin เป็น metronidazole นาน 14 วัน⁽¹⁰⁷⁾ ซึ่งคงต้องรอผลการศึกษาต่อไป

พบว่าการใช้ยา clarithromycin บ่อยเกินความจำเป็น หรือไม่ตรงตามข้อบ่งชี้ในการใช้ยา จะชักนำให้เกิดการดื้อต่อยา clarithromycin ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งจะเป็นปัญหาตามมา ดังนั้นจึงควรมีการประชาสัมพันธ์และควบคุมการใช้ยาในกลุ่ม macrolide มิให้มีการใช้เกินความจำเป็น ก็อาจจะช่วยแก้ปัญหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ดื้อต่อยา clarithromycin ได้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Warren JR, Marshall BM. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet** 1983; 1: 1273-5.
2. Marshall BJ, Royce H, Annear DI, et al. Original isolation of *Campylobacter Pyloridis* from human gastric mucosa. **Microbiol. Lett** 1984; 25: 83-8.
3. Labenz . Borsch G. Evidence of the essential role of *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. **Gut** 1994; 35: 19-22.
4. Kachintorn U, Tanwandee T, Leelakusolvong S. Survey of prevalence of infection in various disease groups in every parts of Thailand. In preparation.
5. Perez-Perez GI, Taylor DN, WongSrichanalai LBJ, *et al.* Seroprevalence of infections in Thailand. **J Infect Dis** 1990; 161 : 1237-41.
6. NIH Consensus statement in peptic ulcer disease. **JAMA** 1994; 272: 65-9.
7. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วย dyspepsia และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ ในประเทศไทย สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2542; P1-12.
8. Torres J. Camorlinga-ponce M, Perez-Perez G. Increasing multidrug resistance in strains isolated from children and adults in Mexico **J. clin. Microbiol** 2001 ;39(7):2677-80
9. J. Tankovic, D. Lamarque, C. Lascols .Impact of *Helicobacter pylori* resistance to Clarithromycin on the efficacy of the Omeprazole-Amoxicillin –Clarithromycin therapy **Aliment pharmacol Ther** 2001; 15:707-13.
10. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Clarithromycin-resistant in patients with duodenal ulcer in the United states. **Am J Gastroenterol** 1998; 93: 1432-5.
11. Zheng X, Hu F, Wang W. The prevalence and mechanism of resistance to Clarithromycin in Beijing. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi** 2001 10:81 (23): 1431-5.

12. Kato m, Yamaoka y, Kim JJ. Regional differences in Metronidazole resistance and increasing Clarithromycin resistance among isolated from Japan **Anti microb Agents Chemether** 2000; 44(8):2214-6.
13. Kim JJ, Reddy R , Lee M. Analysis of Metronidazole, Clarithromycin and Tetracycline resistance of isolated from Korea. **J Antimicrob Chemother** 2001; 47(4): 459-61.
14. Wang WH, Wong BC, Mukhopadhyay AH, High prevalence of infection with dual resistance to Metronidazole and Clarithromycin in Hong Kong. **Aliment Pharmacol Ther** 2000; 14(7): 901-10.
15. Dunn, B.E., Cohen, H., & Blaser, M.J. (1977). **Clin. Microbiol. Rev.** 10, 720-41
16. Cothi de G, Newbold K, B'Conner H: Campylobacter-like organisms and heterotopic gastric mucosa in Meckel's diverticula. **J Clin Pathol** 1989; 42:132-34,
17. Bransdon MA, Schoenknecht FD: Campylobacter pylori isolated from the stomach of the monkey, *Macaca nemestrina*. **J Clin Microbiol** 1988 ;26: 1725-28,
18. Dixon MF. Pathology of gastritis and peptic ulceration. In : Moblely HLT, Mendz GL, Hazell SL, eds. : physiology and genetics. Washington, D.C. : ASM Press, 2001:459-69.
19. Schlemper RJ, Van der Werf SD, Biemand I, Lamers CB. Serocridemiology of gastritis in Japanese and Dutch male employees with and without ulcer disease. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1996;8:33-9
20. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori Infection and the risk of gastric carcinoma. **N Engl J Med** 1991 ; 325:1127-31.
21. De Boer WA, De Vos RJ. Accuracy of pre-treatment and post-treatment biopsy based test for the detection of H.pylori infection. In de Boer WA. . Studies on epidemiology, dragosis and therapy. Thesis. Amsterdam 1996

22. Graham Dy, Qureshi WA. Markers of infection, In: Mobley HLT, Mendz GL, hazell SL, eds. : physiology and genetics. Washington, D.C. ; Asia press,2001; 499-510.
23. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 ;16(2):167-80.
24. Lind T, Megraud F, Unge P, Bayerdorffer E, O'morain C, Spiller R , et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999;116:248-53.
25. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure infection – a meta analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:857-64
26. Midolo PD, Lambert JR, Turnidge J. Metronidazole resistance: a predictor of failure of eradication by triple therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11(3)290-92
27. Rautelin H, Seppala K, Renkonen OV. Role of metronidazole resistance in therapy of infection. *Antimicrob Chemo* 1992;36(1):163-6
28. Moayyedi P. Relevance of metronidazole resistance in predicting failure of omeprazole, clarithromycin and tinidazole to eradicate . *Gut* 1996;39(suppl 2):A5
29. Whitehead M. Metronidazole resistance and H. pylori eradication. *Gut* 1996;38(suppl 1) : A2 (Abstract)
30. Miwa H, Misawa H, Yamada T, Nagahara A, ohtaka K, Sato N, Clarithromycin resistance but not CYP2c-19 polymorphism, has a major impact on treatment SUCCESS in 7 – day treatment regimen for cure of H.pylori infection: a multiple logistic regression analysis. *Dig Dis Sci* 2001; 46(11); 2445-50

31. Me'graud F , Lehn N, Lind T, Bayerdorffer E, O'Morain C, Spiller R. Antimicrobial Susceptibility Testing of in a Large Multicenter trial: the MACH 2 study **Antimicrob Agents Chemother** 1999. ; 43(11):2745-52.
32. Marshall, BJ, Warren, JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. **Lancet** 1984; 1:1311.
33. Everhart JE: Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterol Clin North Am** 2000;29:559–78.
34. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. **Gastroenterology** 1992.;102:41–6.
35. Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY: *Helicobacter pylori* infection: Genetic and environmental influences. A study of twins. **Ann Intern Med** 1994;120:982–86.
36. Hulten K, Han SW, Enroth H, Klein PD, Opekun AR, Gilman RH , et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water of Peru. **Gastroenterology** 1996;110:1031–5, .
37. McKeown I, Orr P, Macdonald S, Kabani A, Brown R, Coghlan G , et al: *Helicobacter pylori* in the Canadian arctic: Seroprevalence and detection in community water samples. **Am J Gastroenterol** 1999 ;94:1823–9.
38. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T: Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. **JAMA** 1999 ; 282:2240–5.
39. Krajden S, Fuksa M, Anderson J, Kempston J, Boccia A, Petrea C, et al: Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. **J Clin Microbiol** 1989.27:1397–8.
40. Perez-Perez GI, Witkin SS, Decker MD, Blaser MJ: Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in couples. **J Clin Microbiol** 1991 ; 29:642–644,

41. Malaty HM, Evans DJ, Afranoritch K, et al: *Helicobacter pylori* infection in dental workers: A seroepidemiology study. **Am J Gastroenterol** 1992 ; 87:1728–1731.
42. Langenberg W, Rauws EAJ, Oudbier JH, Tytgat GNJ: Patient-to-patient-transmission of *Campylobacter pylori* infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. **J Infect Dis** 1990 ; 161:507–11.
43. Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, Paster BJ, Yan LL, et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: Public health implications [published erratum appears in *Infect Immun* 1995 Mar;63(3):1146]. **Infect Immun** 1994; 62:2367.
44. Dore MP, Bilotta M, Vaira D, Manca A, Massarelli G, Leandro G , et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. **Dig Dis Sci** 1999; 44:1161.
45. Mobley, HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: Strain heterogeneity and virulence. **Am J Med** 1996; 100(Suppl 5A):2S.
46. Catrenich CE, Makin KM.Characterization of the morphologic conversion of *Helicobacter pylori* from bacillary to coccoid forms. **Scand J Gastroenterol** 1991;181:58-64.
47. Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. **Infect Immun.** 1991;59(7):2470-5.
48. Leunk RD, Johnson PT, David BC, Kraft WG, Morgan DR. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. **J Med Microbiol.** 1988 ;26(2):93-9.
49. Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. **Biol Chem.** 1995 ;270(30):17771-7.

50. Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ: Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. **Med J Aust** 1985 ; 142:436–39,
51. Morris A, Nicholson G: Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. **Am J Gastroenterol** 1987 : 82:192–99,
52. Morris AJ, Ali MR, Nicholson GI, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Long-term follow-up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. **Ann Intern Med** 1991 ;114:662–663.
53. Harford WV, Barnett C, Lee E, Perez-Perez G, Blaser MJ, Peterson WL. Acute gastritis with hypochlorhydria: Report of 35 cases with long-term follow-up. **Gut** 2000 ; 47:467–2,
54. Karnes WE Jr, Samloff IM, Siurala M, Kekki M, Sipponen P, Kim SW , et al: Positive serum antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. **Gastroenterology** 1991 ;101:167–74,
55. Mardh S, Song Y: Characterization of antigenic structures in autoimmune atrophic gastritis with pernicious anemia. **Acta Physiol Scand** 1989 ;.136:581–7.
56. Blaser MJ: Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal : Should all be eliminated ? **Lancet** 1997, 349: 1020-1022
57. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA: Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. **Gastroenterology** 1996, 110:1244–1252
58. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G , et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. **Proc Natl Acad Sci USA** 1993; 90: 5791-95.
59. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. **Science** 2000; 287: 1497-500.

60. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* cagA protein. **Science** 2002; 295: 683-86.
61. Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterology** 1997; 112: 92-99.
62. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Boren T, Rad R, Schepp W, et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. **Proc Natl Acad Sci USA** 1999; 96: 12778-83.
63. Mizushima T, Sugiyama T, Komatsu Y, Ishizuka J, Kato M, Asaka M. Clinical relevance of the *babA2* genotype of *Helicobacter pylori* in Japanese clinical isolates. **J Clin Microbiol** 2001; 39: 2463-65.
64. Graham DY, Yamaoka Y: *H. pylori* and *cagA*: Relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. **Helicobacter** 1998 ;3:145–1
65. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. **IARC** 1994; 61:177.
66. Yoshida N, Granger DN, Evans DJ Jr, Evans DG, Graham DY, Anderson DC, et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. **Gastroenterology** 1993; 105:1431.
67. Block, G. Vitamin C and cancer prevention. The epidemiologic evidence. **Am J Clin Nutr** 1991; 53 (1 Suppl):270s.
68. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, Xiang Z, Tompkins DS, Perry S , et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA-positive phenotype. **J Clin Pathol** 1995; 48:41.

69. Parsonnet, J, Friedman, GD, Orentreich, N, Vogelman, H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. **Gut** 1997; 40:297.
70. Ogura K, Kanai F, Maeda S, Yoshida H, Ogura M, Lan KH , et al. High prevalence of cytotoxin positive *Helicobacter pylori* in patients unrelated to the presence of peptic ulcers in Japan. **Gut** 1997; 41:463.
71. Diebold J, Audouin J, Viry B, Ghandour C, Betti P, D'Ornano G. Primary lymphoplasmacytic lymphoma of the larynx: a rare localization of MALT-type lymphoma. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1990 ; 99 : 577-80.
72. Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*? **J Clin Pathol**. 1989;42(12):1269-71.
73. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. **Lancet**. 1991 ;338(8776):1175-6.
74. Lydyard, P, Grossi, C. Secondary lymphoid organs and tissues. In: **Immunology**, 4th ed, Roitt, I, Brostoff, J, Male, D (Eds), Mosby, London 1996. p.31.
75. Eck, M, et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. **Gastroenterology** 1997; 112:1482.
76. Megraud, F. Rationale for the choice of antibiotics for the eradication of *Helicobacter pylori*. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1995; 7 Suppl 1:S49.
77. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham DY. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States. **Arch Intern Med** 2001; 161:1217.
78. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterology** 1995;109:136–141.

79. Howden, CW, Hunt, RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. **Am J Gastroenterol** 1998; 93:2330.
80. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. **Lancet** 1999.354:30–3.
81. Makristathis A, Pasching E, Schutze K, Wimmer M, Rotter ML, Hirschl AM. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. **J Clin Microbio** 1998.36:2772–4,
82. Cutler AF, Prasad VM: Long-term follow-up of *Helicobacter pylori* serology after successful eradication. **Am J Gastroenterol** 1996 ; 91:85–88,
83. Feldman M, Cryer B, Lee E, Peterson WL: Role of seroconversion in confirming cure of *Helicobacter pylori* infection. **JAMA** 1998 ; 280:363–5.
84. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. *Helicobacter pylori* eradication: Proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for 1 week—a meta-analysis of efficacy. **Aliment Pharmacol Ther** 2000 ;14:1141–50.
85. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Garcia N, Lopez T, Roque M.L. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: A meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. **Aliment Pharmacol Ther** 2000 ;14:1319–28.
86. Laheij RJF, VanRossum LGM, Jansen JBMJ. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection—a meta-analysis. **Aliment Pharmacol Ther** 1999 ;13:857–864.
87. .Katelaris, PH, Forbes, GM, Talley, NJ, Crotty, B. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study. **Gastroenterology** 2002; 123:1763.

88. Van der Hulst, RW, Keller, JJ, Rauws, EA, Tytgat, GH. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A review of the world literature. **Helicobacter** 1996; 1:6.
89. Malfertheiner, P, Leodolter, A, Peitz, U. Cure of *Helicobacter pylori*-associated ulcer disease through eradication. **Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol** 2000; 14:119.
90. Treiber, G, Wittig, J, Ammon, S, . Clinical outcome and influencing factors of a new short-term quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A randomized controlled trial (MACLOR study). **Arch Intern Med** 2002; 162:153.
91. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, : Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States. **Arch Intern Med** 2001 ;161:1217-20.
92. Pentson JG: *Helicobacter pylori* eradication—understandable caution but no excuse for inertia [review]. **Aliment Pharmacol Ther** 1994 ;8:369–90.
93. Houben MHMG, Van De Beek D, Hensen EF, : A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy—the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. **Aliment Pharmacol Ther** 1999.13:1047–55.
94. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, : *Helicobacter pylori* eradication: Proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics for 1 week—a meta-analysis of efficacy. **Aliment Pharmacol Ther** 2000.14:1141–50.
95. Van der Hulst RWM, Koycu B, Keller JJ, : *H. pylori* reinfection after successful eradication analyzed by RAPD or RFLP [abstract]. **Gastroenterology** 1996 ; 110:A284.
96. Hojo, M, Miwa, H, Nagahara, A, Sato, N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. **Scand J Gastroenterol** 2001; 36:690.

97. Walsh, JH, Peterson, WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. **N Engl J Med** 1995; 333:984.
98. Graham DY, Lew GM, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. **Gastroenterology** 1992; 102:493.
99. Noach LA, Langenberg WL, Bertola MA, Dankert J, Tytgat GN. Impact of metronidazole resistance on the eradication of *Helicobacter pylori*. **Scand J Infect Dis** 1994; 26:321.
100. Karnes WE, Samloff IM, Siurala M : Positive serum antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. **Gastroenterology** 1991;101:167–174,
101. Vakil, N, Hahn, B, McSorley, D. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in the United States. **Am J Gastroenterol** 1998; 93:1432.
102. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham DY. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States. **Arch Intern Med** 2001; 161:1217.
103. Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepman NY, Sugg JE, Morris D, et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: The surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999. **Ann Intern Med** 2002; 136:13.
104. Occhialini A, Urdaci M, Doucet-Populaire F, Bebear CM, Lamouliatte H, Megraud F. Macrolide resistance in *Helicobacter pylori*: rapid detection of point mutations and assays of macrolide binding to ribosomes. **Antimicrob Agents Chemother.** 1997 Dec;41(12):2724-8.

105. Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, Griffy MV, Beyer J, Flamm RK, *et al.* Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. **Antimicrob Agents Chemother.** 1996 ;40(2):477-80.
106. Hulten K, Gibreel A, Skold O, Engstrand L. Macrolide resistance in *Helicobacter pylori*: mechanism and stability in strains from clarithromycin-treated patients. **Antimicrob Agents Chemother.** 1997;41(11):2550-3.
107. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, *et al.* The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. **Nature.** 1997; 7;388(6642):539-47.
108. Versalovic J, Osato MS, Spakovsky K, Dore MP, Reddy R, Stone GG, *et al.* Point mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* associated with different levels of clarithromycin resistance. **J Antimicrob Chemother.** 1997;40(2):283-6.
109. Pina M, Occhialini A, Monteiro L, Doermann HP, Megraud F. Detection of point mutations associated with resistance of *Helicobacter pylori* to clarithromycin by hybridization in liquid phase. **J Clin Microbiol.** 1998;36(11):3285-90.
110. Van Doorn LJ, Debets-Ossenkopp YJ, Marais A, Sanna R, Megraud F, Kusters JG. *et al.* Rapid detection, by PCR and reverse hybridization, of mutations in the *Helicobacter pylori* 23S rRNA gene, associated with macrolide resistance. **Antimicrob Agents Chemother.** 1999;43(7):1779-82. A
111. Tangmankongworakoon N, Mahachai V, Thong-Ngam D, Vilaichone RK, Tumwasorn S, Kullavanijaya P. Pattern of drug resistant *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients in Thailand. **J Med Assoc Thai.** 2003 ;86 Suppl 2:S439-44.
112. Wongkusoltham P, Vilaichone RK, Kullavanijaya P, Phaosawadi K, Mahachai V. Eradication rates of *Helicobacter pylori* between metronidazole-sensitive and metronidazole-resistant strains with metronidazole containing regimen in

Thai patients with peptic ulcer disease. *J Med Assoc Thai*. 2001 ;84 Suppl 1:S474-80.

113. Occhialini A, Urdaci M, Doucet-populaire F. Helicobacter pylori resistance to macrolide. Confirmation of point mutation and detection by PCR-RFLP (abstract) *Gut* 1996;39 (suppl 2) A1.
114. Megraud F, Marshall BJ. How to treat Helicobacter pylori. First-line, second-line, and future therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000 ;29(4):759-7



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ชื่อโครงการ : ลของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ซึ่งดื้อต่อยา
 คลาริโทรมัยซินด้วยสูตรยา แพนโตพราโซล อะม็อกซิซิลลิน และคลาริโทรมัยซิน ใน
 ผู้ป่วยไทย

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยนี้มีขึ้นเพื่อเป็นการยอมรับว่าท่านยินยอมเข้าร่วมการวิจัย โดยไม่ได้ถูกบังคับในการเข้าร่วมวิจัยนี้ เมื่อท่านได้รับการตรวจแล้วพบว่า สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ ท่านจะได้รับการปฏิบัติดังนี้

1. ได้รับการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น
2. ผู้วิจัยจะตัดชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารโดยใช้เครื่องมือขนาดเล็กเพื่อส่งตรวจและเพาะเชื้อ
3. ในผู้ที่ตรวจพบว่าการติดเชื้อของ *H. pylori* จะได้รับการกำจัดเชื้อด้วยสูตรยา pantoprazole , clarithromycin และ amoxicillin เป็นเวลา 7 วัน และนัดติดตามตรวจวัดลมหายใจเพื่อดูผลของการกำจัดเชื้อ หลังจากนั้นเป็นเวลา 4-6 สัปดาห์

ข้อมูลเกี่ยวกับการตัดชิ้นเนื้อตรวจและยา

การตัดชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร จะใช้เครื่องมือ biopsy forceps ในการตัดชิ้นเนื้อจะได้ชิ้นเนื้อแต่ละชิ้นขนาด 3-4 มิลลิเมตร ท่านจะไม่รู้สึกเจ็บในขณะที่ตัดชิ้นเนื้อตรวจแต่อาจมีเลือดออกบริเวณรอยที่ทำการตัดชิ้นเนื้อได้แต่สามารถหยุดเองถ้ากลไกการแข็งตัวของเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และทำด้วยความระมัดระวัง แต่ถ้ามีเลือดออกมาไม่หยุดก็สามารถทำการรักษาโดยฉีดยา adrenaline เข้าในบริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อจะทำให้หยุดเลือดได้

ยาสูตรที่ใช้เพื่อกำจัดเชื้อได้แก่ pantoprazole - clarithromycin – amoxicillin มีความปลอดภัยค่อนข้างสูง โดยปกติไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง อาจพบได้บ้างเช่น คลื่นไส้ เบื่ออาหาร มวนท้อง อาการกลับมาปกติเมื่อหยุดยา

การถอนตัวจากการวิจัย

ถ้าท่านไม่ประสงค์เข้ารับการวิจัยต่อไป ควรแจ้งให้แพทย์หรือเจ้าหน้าที่ทราบ ในทางตรงกันข้ามหากแพทย์มีความเห็นว่าท่านควรยุติการรักษา นี้ แพทย์จะแจ้งให้ท่านทราบเช่นเดียวกัน ถ้าท่านมีคำถามติดต่อที่นพ.เผด็จ หนูพันธ์ หรือพญ.ดวงพร ทองงาม โทรศัพท์ 02-256-4356 ในเวลาราชการ หรือ 1144-073236 นอกเวลาราชการ

ข้าพเจ้า.....อยู่บ้านเลขที่.....ซอย.....
ถนน.....แขวง / ตำบล.....เขต / อำเภอ.....
จังหวัด.....

ได้อ่านพร้อมทำความเข้าใจ และได้รับการอธิบายข้อสงสัยต่างๆ จนเป็นที่พอใจแล้ว
ข้าพเจ้ามีความยินดี ที่จะร่วมในการวิจัยนี้

.....วันที่

.....ลงชื่อ

.....พยาน

.....พยาน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

แบบรายงานผู้ป่วยโครงการวิจัย

ผลของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ซึ่งดื้อต่อยา คลาริโทรมัยซินด้วยสูตรยา
แพนโตพราโซล อะม็อกซิซิลลิน และคลาริโทรมัยซิน ในผู้ป่วยไทย

ผู้วิจัย น.พ. เต้จ หนูพันธ์

ชื่อผู้ป่วยลำดับที่ _____ ชื่อ-สกุล _____
HN _____ เพศ _____ อายุ _____ ปี อาชีพ _____ รายได้ _____ บาท/ปี
สัญชาติ _____ เชื้อชาติ _____ ภูมิลำเนา _____
ที่อยู่ _____ โทรศัพท์ _____

สูบบุหรี่ _____ ไม่สูบบุหรี่ _____ สูบบุหรี่ _____ นาน _____ ปี ปริมาณ _____ /วัน

ดื่มสุรา _____ ไม่ดื่ม _____ ดื่ม _____ นาน _____ ปี ปริมาณ _____ /วัน

ผล EGD Scopy _____

ผล MIC ต่อ Clarithromycin _____

ผล C¹⁴ breath test _____ Negative _____ Positive

อาการ Dyspepsia ก่อนรักษา _____ เล็กน้อย _____ ปานกลาง _____ มาก

อาการ Dyspepsia หลังรักษา _____ แย่ลง _____ เท่าเดิม _____ ดีขึ้นเล็กน้อย
_____ ดีขึ้นปานกลาง _____ ดีขึ้นมาก

ผลข้างเคียง

_____ คลื่นไส้อาเจียน _____ ปวดศีรษะ
_____ ถ่ายเหลว _____ เวียนศีรษะ
_____ ลมซัก _____ ผื่นแดงคัน
_____ ท้องผูก _____ อื่น ๆ

ประวัติของผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นายแพทย์ เต้จ หนูพันธ์

ภูมิลำเนา จ.สุรินทร์

การศึกษา แพทยศาสตร์บัณฑิต

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2538

พ.ศ. 2539 -2540	แพทย์ใช้ทุน รพ.สุรินทร์ จ.สุรินทร์
พ.ศ. 2540-2541	แพทย์ประจำ รพ.กาบเชิง อ.กาบเชิง จ.สุรินทร์
พ.ศ. 2541-2542	แพทย์ประจำ รพ.ปราสาท อ.ปราสาท จ.สุรินทร์
พ.ศ. 2542-2545	แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำเร็จการศึกษาได้รับวุฒิปัต ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป
พ.ศ. 2545-2547	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร โรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย