

ความชุกของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ดื้อยาหลายชนิดแบบพหุภูมิในประเทศไทย



นางสาว ญัฐญา ตังมั่นคงวรกุล

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-3177-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREVALENCE OF PRIMARY MULTIDRUG RESISTANT HELICOBACTER PYLORI IN

THAILAND



Miss Nathaya Tangmankongworakoon

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 2002

ISBN 974-17-3177-9

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความชุกของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ดื้อยาหลายชนิด  
แบบปรูมภูมิจนในประเทศไทย

โดย

นางสาว ณัฐญา ตั้งมั่นคงวรกุล

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พินิจ กุลละวณิชย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้แก่นักศึกษานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

( ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล )

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

( อาจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ )

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

( รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พินิจ กุลละวณิชย์ )

..... กรรมการ

( ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล )

..... กรรมการ

( อาจารย์ แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม )

ณัฐญา ตั้งมั่นคงวรกุล : ความชุกของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ดื้อยาหลายชนิดแบบพหุภูมิ  
ในประเทศไทย (PREVALENCE OF PRIMARY MULTIDRUG RESISTANT  
HELICOBACTER PYLORI IN THAILAND) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. พินิจ กุลละวณิชย์; 60  
หน้า. ISBN 974-17-3177-9.

**วัตถุประสงค์** เพื่อที่จะศึกษาความชุกของการดื้อยาหลายชนิดแบบพหุภูมิของ เชื้อเฮลิโคแบค  
เตอร์ ไพโลไรในประเทศไทย และประเมินปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา

**ระเบียบวิธีวิจัย** ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดท้องและเข้ารับการตรวจวินิจฉัยด้วยการส่องกล้อง  
ระบบทางเดินอาหารส่วนบนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้รับคัดเลือกเข้าร่วมในการศึกษานี้ ระยะเวลาที่  
ทำการศึกษา ระหว่างมิถุนายน พ.ศ.2544 ถึง ธันวาคม พ.ศ.2545 การเพาะเชื้อ และทดสอบความไวของ  
เชื้อต่อยาปฏิชีวนะ โดยใช้ Epsilonometer test (E-test) โดย ระดับที่ถือว่าดื้อยาคือ amoxicillin > 0.5  
ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม, clarithromycin > 1.0 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม, metronidazole >8 ไมโครกรัมต่อ  
มิลลิกรัม และ tetracycline > 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม

**ผลการวิจัย** ผู้ป่วยจำนวน 560 คนตรวจพบ เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรจากวิธี rapid urease  
test ให้ผลบวก 315 ราย (ร้อยละ 56.25) สามารถเพาะเชื้อขึ้น 172 ราย หลังจากนั้นนำไปวาง E-test  
สำหรับยาปฏิชีวนะได้ครบทั้ง 4 ชนิด 79 รายผลการศึกษาพบว่าความชุกของการดื้อยาเป็นดังนี้  
amoxicillin ร้อยละ 13.9 (11/79), clarithromycin ร้อยละ 19.0 (15/79), metronidazole ร้อยละ 30.4  
(24/79), tetracycline ร้อยละ 5.1 (4/79), และดื้อยาหลายชนิด( 2 ชนิดขึ้นไป ) ร้อยละ 16.5 (13/79)  
อย่างไรก็ตามไม่พบว่ากลุ่มอายุ เพศ หรือ ลักษณะที่พบจากการส่องกล้องมีความสัมพันธ์กับการดื้อยา  
ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ( $p > 0.05$ )

**สรุป** อัตราการดื้อยาปฏิชีวนะหลายชนิดของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในประเทศไทย ค่อนข้างสูง  
และอาจมีผลต่อการรักษาเพื่อกำจัดเชื้อชนิดนี้ อย่างไรก็ตามไม่สามารถหาปัจจัยที่มีความเกี่ยว  
ข้องต่อการดื้อยาได้ ดังนั้นจึงควรจะศึกษาต่อไป เพื่อเก็บข้อมูลให้มากกว่านี้ ในการยืนยันผลที่ได้จากการ  
ศึกษา

ภาควิชา..... อายurvedศาสตร..... ลายมือชื่อนิสิต.....  
สาขาวิชา..... อายurvedศาสตร..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ปีการศึกษา..... 2545..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4475219030 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEYWORD : HELICOBACTER PYLORI/ MULTIDRUG RESISTANT/ THAILAND

NATHAYA TANGMANKONGWORAKOON : PREVALENCE OF PRIMARY MULTIDRUG RESISTANT HELICOBACTER PYLORI IN THAILAND. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. PINIT KULLAVANIJAYA, M.D. 60 pp. ISBN 974-17-3177-9.

**Background** : Emergence of drug resistant *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) has occurred in various countries and could compromise the efficacy of current treatment regimens. The aim of the study was to identify the prevalence of multidrug resistant *H.pylori* in Thailand and evaluate various factors associated with drug resistance.

**Methods** : Between June 2001 and December 2002, 560 dyspeptic patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy at King Chulalongkorn Memorial Hospital were included in this study. Antral gastric biopsies were obtained for *H.pylori* cultures and susceptibility tests using Epsilon meter test (E-test). The value of antibiotic resistant breakpoints were amoxicillin 0.5 µg/ml, clarithromycin 1.0 µg/ml, metronidazole 8 µg/ml, and tetracycline 4 µg/ml, respectively.

**Results** : Of the 560 subjects *H.pylori* were detected in 315 patients using rapid urease test (56.25%). Cultures for *H.pylori* were positive in 172 patients. E-test for all four antibiotics was successfully placed in 79 isolations. The prevalence of antibiotic resistant *H.pylori* were amoxicillin 13.9% (11/79), clarithromycin 19.0% (15/79), metronidazole 30.4% (24/79), tetracycline 5.1%(4/79), and multi-drugs 16.5 % (13/79), respectively. However, age, sex, or endoscopic findings did not differ between the patients with *H.pylori* resistant strains and sensitive strains.

**Conclusions** : The emergence of antibiotic and multi-drug resistant *H.pylori* in Thailand were relatively high and these could compromise the efficacy of current treatment regimens. The factors associated with drug resistant *H.pylori* could not be demonstrated in this study. Further study in the larger number of patients might be necessary to identify factors associated with resistant *H.pylori* .

Department Medicine Student's signature \_\_\_\_\_

Field of study Medicine Advisor's signature \_\_\_\_\_

Academic year 2002 Co-advisor's signature \_\_\_\_\_

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือเป็นอย่างดีของ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พินิจ กุลละวณิชย์ อาจารย์ที่ปรึกษาในการให้คำแนะนำในการทำวิจัย รวมถึงแพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคระบบทางเดินอาหารที่ช่วยเก็บรวบรวมผู้ป่วย เจ้าหน้าที่ห้องส่องกล้องทุกท่าน ที่ช่วยปฏิบัติงานอย่างเต็มที่

ขอขอบพระคุณผู้ป่วย และแพทย์เจ้าของไข้ที่ให้ความร่วมมืออย่างดี สุดท้ายขอกราบขอบพระคุณ บิดามารดาของผู้วิจัยที่เป็นกำลังใจ และสนับสนุนการทำงานนี้มาโดยตลอด



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
คำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.3 ขอบตกลงเบื้องต้น.....	2
1.4 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	2
1.5 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	3
2.1 แนวคิดและทฤษฎี.....	3
2.2 เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....	5
2.3 ระบาดวิทยา.....	5
2.4 การตรวจวินิจฉัย.....	13
2.5 การรักษา.....	20
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	25
4. ผลการวิจัย.....	29
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	43
6. สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	45
เอกสารอ้างอิง.....	48
ภาคผนวก.....	56

## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ก. ไบโชนิยมเข้ารับการตรวจและรักษาโรคทางเดินอาหารส่วนบนด้วยวิธีการส่องกล้อง และตัดชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร.....	57
ข. บันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	59
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	60



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. แสดงภาวะนอกทางเดินอาหารที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....	9
2. แสดงสาเหตุของแผลที่รักษาไม่หายหรือกลับเป็นซ้ำ.....	11
3. แสดงความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....	19
4. แสดงสูตรยาที่ใช้ในการรักษา และอัตราการหายจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร .....	23
5. แสดงค่าความเข้มข้นที่น้อยที่สุดของยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดที่ใช้ในการยับยั้งเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....	27
6. แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา.....	31
7. แสดงลักษณะที่พบจากการส่องกล้องแยกเป็นกลุ่มอายุน้อยกว่า 40 ปี และกลุ่มอายุมากกว่า หรือเท่ากับ 40 ปี.....	32
8. แสดงลักษณะที่พบจากการส่องกล้องแยกเป็นกลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี และกลุ่มอายุมากกว่า หรือเท่ากับ 60 ปี.....	32
9. แสดง ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่มี rapid urease test ได้ผลบวก.....	33
10. แสดงจำนวนคนที่ได้ผลบวกต่อ rapid urease test แยกตามช่วงอายุ.....	34
11. แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ให้ผลบวก.....	35
12. แสดง ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่สามารถตรวจความไวของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อ ยาปฏิชีวนะครบ 4 ชนิด.....	36
13. แสดงผลการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....	37
14. แสดงข้อมูลเปรียบเทียบการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด แยกตามเพศ.....	38
15. แสดงข้อมูลเปรียบเทียบการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดแยกตามกลุ่มอายุ.....	39
16. แสดงข้อมูลเปรียบเทียบการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด แยกตามลักษณะที่พบจากการส่อง กล้อง.....	40
17. แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มที่ดื้อยา 2 ชนิดขึ้นไป และกลุ่มที่ดื้อยาน้อยกว่า 2 ชนิด(Multidrug resistant group and non multidrug resistantgroup).....	41
18. แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มที่ดื้อยา 1 ชนิดขึ้นไป และกลุ่มที่ไม่ดื้อยา.....	42

## สารบัญแนภูมิ

แผนภูมิที่	หน้า
1. แสดงสมมติฐานของขั้นตอนการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร.....	12



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## คำย่อ

MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
MDR	Multidrug resistant
$\mu\text{g/ml}$	Microgram/milliliter
MIC	Minimum inhibitory concentration
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
PPIs	Proton pump inhibitors
SD	Standard deviation
UBT	Urea breath test



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นปัญหาสำคัญเนื่องจากพบในประชากรจำนวนมากทั่วโลก ประมาณกันว่า ร้อยละ 50 ของประชากรโลกมีการติดเชื้อชนิดนี้ และเป็นสาเหตุของการเกิดโรคที่สำคัญของระบบทางเดินอาหารส่วนต้นเช่น ภาวะอาหารอักเสบ, แผลเป็บติก, มะเร็งกระเพาะอาหาร และ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง เป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าการกำจัดเชื้อจำเป็นจะต้องทำในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมให้หายขาด เนื่องจากพบว่า ถ้ายืนยันได้ว่าการกำจัดเชื้อนี้ได้สำเร็จจริง โอกาสที่จะกลับเป็นซ้ำของแผลมี ไม่เกินร้อยละ 5-10 ใน 1 ปี และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อใหม่ (reinfection) พบได้เพียง ร้อยละ 1 ต่อปีเท่านั้น ตรงกันข้ามถ้าไม่ได้รักษาเชื้อนี้ แผลเป็บติกจะกลับเป็นซ้ำได้ถึง ร้อยละ 70-80 ใน 1 ปี ส่วนอาการปวดท้องโดยไม่พบแผลนั้น ถึงแม้ว่า สมาคมโรคระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ยังไม่ยอมรับว่าการกำจัดเชื้อ เป็นวิธีมาตรฐานในการรักษา แต่ในบางสถาบันก็แนะนำให้กำจัดเชื้อ เพื่อให้อาการปวดท้องหายไป นอกจากนั้นการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ยังช่วยลดความเสี่ยงของการเกิด ภาวะแทรกซ้อนของแผลเป็บติก เช่น ภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารส่วนต้นซ้ำ, การตีบแคบของกระเพาะอาหาร และ ลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม และภาวะแผลเป็บติกทะลุได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>1,2</sup>

ปัญหาประการหนึ่งที่สำคัญในการกำจัดเชื้อนี้ คือมีการดื้อยาในอัตราค่อนข้างสูง ตามแต่ละชนิดของยาปฏิชีวนะ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยา metronidazole ซึ่งมีรายงานอัตราการดื้อยาสูงมาก สูตรยาที่ได้ผลมากกว่า ร้อยละ 90 จึงต้องใช้ clarithromycin, amoxicillin ร่วมกับ proton pump inhibitor ซึ่งสูตรยานี้มีราคาแพงกว่าสูตรยาที่ใช้ metronidazole หลายเท่า อีกหนึ่งปัญหาที่อาจพบได้ในต่อไปคือ การดื้อยาลหลายขนานของเชื้อ ซึ่งอาจเกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะพร่ำเพรื่อโดยไม่จำเป็น และ compliance ที่ไม่ดี ซึ่งถ้ามีปัญหากการดื้อยามากขึ้น ก็จะมีผลกระทบต่อ การกำจัดเชื้อ และทำให้แผลหรือโรคที่เกิดจากเชื้อนี้ไม่ดีขึ้น หรือมีการกลับเป็นซ้ำได้มากขึ้น มีผลต่อผู้ป่วยทั้งในด้านร่างกาย จิตใจ ภาวะทางเศรษฐกิจ กล่าวคือ ต้องทุบทุกระมาณจากอาการของโรคที่ไม่หายขาด สูญเสีย เวลา ค่าใช้จ่ายในการรักษาอาการเจ็บป่วย มีภาวะแทรกซ้อนจากแผลดังกล่าวข้างต้น หรือมีมะเร็งกระเพาะอาหารเมื่อติดตามต่อไป ในระยะยาว

การวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อหาความชุกของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อยา

หลายชนิดในประเทศไทย เพื่อเป็นประโยชน์ในการพิจารณาใช้สูตรยาเพื่อกำจัดเชื้อนี้ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาความชุกของเชื้อแบคทีเรีย เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อยาหลายชนิดในประเทศไทย
2. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ลักษณะของการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรชนิดที่ดื้อยาหลายชนิด กับกลุ่มอายุ เพศ และลักษณะที่พบจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน

### ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

1. การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร หมายถึง การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ รูปร่างเป็นเกลียว สามารถตรวจพบได้โดยวิธีเพาะเชื้อ
2. เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสายพันธุ์ที่ดื้อยาหลายชนิด หมายถึง เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสายพันธุ์ที่ทดสอบด้วย Epsilometer test แล้วพบว่าดื้อยาปฏิชีวนะ 2 ชนิดขึ้นไป โดยที่ยาปฏิชีวนะที่นำมาทดสอบ คือ amoxicillin, clarithromycin, metronidazole และ tetracycline
3. Dyspepsia ใช้คำนิยามของสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย<sup>22</sup> คืออาการเจ็บปวด หรือไม่สบายบริเวณช่องท้องส่วนบน อย่างน้อย 4 สัปดาห์

### ข้อจำกัดในการทำวิจัย

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นเชื้อที่เพาะได้ยาก ต้องทำซ้ำหลายๆครั้งจึงจะเพิ่มความไว และการเพาะเชื้อ ร่วมกับใช้ Epsilometer test นั้นมีราคาแพงถ้าต้องทำซ้ำหลายๆครั้งจะต้องสิ้นเปลืองงบประมาณมาก

### ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected Benefit and application)

1. สามารถทราบถึงความชุกของการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เพื่อเป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป
2. สามารถทราบถึงความสัมพันธ์ของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ดื้อยาหลายชนิด กับกลุ่มอายุ เพศ และลักษณะที่พบจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### แนวคิดและทฤษฎี

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นแบคทีเรียกรัมลบชนิดพึ่งพาออกซิเจนน้อย (microaerophilic) อาศัยอยู่ในกระเพาะอาหารของมนุษย์ ในปี ค.ศ. 1983 Warren และ Marshall สามารถเพาะเชื้อนี้ได้สำเร็จ เรียกชื่อว่า *Campylobacter pyloridis* ซึ่งต่อมาเปลี่ยนชื่อเป็น *Helicobacter pylori* ในที่สุด<sup>3</sup> การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร นี้เป็นการติดเชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อยที่สุดในคน พบได้ทั่วโลก และทุกช่วงอายุ มีการสำรวจพบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของประชากรโลก กลุ่มคนส่วนใหญ่ที่ติดเชื่อนั้นจะไม่มีอาการ ส่วนกลุ่มที่เกิดอาการนั้นแม้ว่าจะเป็นส่วนน้อย แต่ก็ยังเป็นสาเหตุของการเกิดโรคที่สำคัญในระบบทางเดินอาหารหลายโรค เช่น โรคกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม และที่สำคัญคือมะเร็งกระเพาะอาหาร ซึ่งอาจจะรักษาหายขาดได้เมื่อกำจัดเชื้อนี้สำเร็จทางสมาคมแพทย์ทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย แนะนำให้ใช้ proton pump inhibitor ร่วมกับยาปฏิชีวนะอีก 2 ชนิด (triple regimen) นาน 7 วัน

ปัจจุบันการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ล้มเหลว อาจเกิดจากการขาด compliance ในการใช้ยา หรือเกิดจากการดื้อยาของเชื้อ มีรายงานการเกิดการดื้อยาในหลายๆ ประเทศและอาจมีผลกระทบต่อการรักษา<sup>4-15</sup> ส่วนใหญ่จะเป็นรายงานการดื้อยา metronidazole ซึ่งมีรายงานตั้งแต่ ร้อยละ 30-70 และมีรายงานการดื้อยา clarithromycin มากขึ้นเรื่อยๆ ส่วน amoxicillin และ tetracycline มีรายงานน้อยมาก อย่างไรก็ตามเริ่มมีรายงานการดื้อยาหลายชนิดของเชื้อโดย Javier Torres และคณะ<sup>16</sup> จาก เม็กซิโกทำการทดสอบ โดยใช้ยา 3 ชนิด คือ amoxicillin ,clarithromycin และ metronidazole โดยกำหนดว่าถ้าเชื้อสายพันธุ์ใดมีการดื้อยา 2 ชนิดขึ้นไปจะถือว่าเป็นเชื้อดื้อยาหลายชนิด (multidrug resistant strains) พบว่ามีเชื้อดื้อยาหลายชนิดอยู่ ร้อยละ 30.7 แยกเป็นสายพันธุ์ที่ดื้อยา clarithromycin และ metronidazole ร้อยละ 17.9, ดื้อยา amoxicillin และ metronidazole ร้อยละ 12.8 และมีอยู่ร้อยละ 8.7 ที่ดื้อยาทั้ง 3 ชนิด รายงานจากประเทศในแถบเอเชียเช่น รายงานจากเกาหลี โดย Kim JJ และคณะ<sup>17</sup> ทำการทดสอบโดยใช้ยา 6 ชนิดคือ amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracycline, furazolidone และ nitrofurantoin มีการดื้อยา 2 ชนิดขึ้นไป ร้อยละ 9.9 ส่วนการดื้อยา 3 ชนิดพบน้อยมาก (ร้อยละ 0.2) Murakami K และคณะจากประเทศญี่ปุ่น รายงานการดื้อยาปฏิชีวนะ

ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบว่าติดเชื้อ clarithromycin, metronidazole และ amoxicillin เป็น ร้อยละ 10.2, 26.5 และ 0.2 ตามลำดับ<sup>18</sup> สำหรับในประเทศไทยมีรายงานการติดเชื้อ metronidazole ประมาณ ร้อยละ 50-70 แต่ยังไม่มียางานที่กล่าวถึงการติดเชื้อหลายชนิด

สำหรับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อนอกจากมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ แล้ว ในเกาหลีมีรายงานการติดเชื้อ metronidazole ในผู้หญิงมากกว่า ผู้ชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 48.6 เทียบกับร้อยละ 36.9)<sup>17</sup> เช่นเดียวกับ รายงานจากสหรัฐอเมริกา พบว่าในผู้หญิงมีการติดเชื้อ metronidazole และ clarithromycin มากกว่าผู้ชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 34.7 เทียบกับ ร้อยละ 22.6 สำหรับ metronidazole และ ร้อยละ 14.1 เทียบกับ ร้อยละ 9.7 สำหรับ clarithromycin ) นอกจากนั้นยังมีอัตราการติดเชื้อ metronidazole ในผู้ป่วยที่อยู่ในวัยกลางคนสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี (ร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับร้อยละ 31)<sup>19</sup> เช่นเดียวกับ รายงานจากอิตาลี พบว่ามีการติดเชื้อ metronidazole ในผู้หญิง มากกว่าผู้ชาย และอัตราการติดเชื้อ metronidazole ลดลงตามอายุ (odds ratio เท่ากับ 0.63 ในผู้ที่อายุมากกว่า 60 ปี)<sup>20</sup> นอกจากนั้นยังมีรายงานจากสเปนที่พบว่ากลุ่มที่เป็นแผลเป็บติคนั้นมีอัตราการติดเชื้อ metronidazole มากกว่ากลุ่มที่เป็นกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง ( $p < 0.05$ )<sup>21</sup> ตรงกันข้ามกับรายงานจากเม็กซิโก<sup>16</sup> และอิตาลี<sup>20</sup> ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันในลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง

สำหรับสาเหตุที่ผู้หญิงมีการติดเชื้อ metronidazole มากเนื่องจากมีการใช้ยานี้ ในการรักษาการอักเสบในอุ้งเชิงกราน สำหรับปัจจัยอื่นๆ เช่น อายุ และลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง ยังไม่มีคำอธิบายที่ชัดเจน นอกจากจะเป็นข้อสังเกตที่ได้จากการเก็บข้อมูล ซึ่งข้อมูลเหล่านี้มีความแตกต่างกันในแต่ละสถานที่ จึงยังสรุปไม่ได้ว่า เป็นปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร หรือไม่



## เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

มีการค้นพบเชื้อโรคในกระเพาะอาหาร มาประมาณเกือบหนึ่งร้อยปีแล้ว ต่อมาในปี ค.ศ. 1982 Warren และ Marshall สามารถวินิจฉัย และเพาะเชื้อแบคทีเรียได้ โดยตั้งชื่อว่า *Campylobacter pyloridis* ซึ่งต่อมาได้เปลี่ยนชื่อเป็น *Helicobacter pylori* ในที่สุด

### จุลชีววิทยา

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปร่างเกลียว ยาวประมาณ 3.5 ไมครอน กว้างประมาณ 0.5 ไมครอน เชื้อนี้เติบโตช้าใช้เวลาประมาณ 3-5 วันเมื่อเพาะใน สารเลี้ยงเชื้อ ในอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ภาวะออกซิเจนน้อย (microaerophilic) โคโลนีมีขนาดเล็ก ไม่มีสี เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์กำลังขยายสูง จะพบว่า มีรูปร่างเกลียว มี flagella 2-7 อัน ซึ่งช่วยในการเคลื่อนไหว ผ่านของเหลวที่มีความหนืดสูง ถ้าสภาวะไม่เหมาะสมในการเจริญเติบโต อาจพบรูปร่างเป็นแบบ coccoid form ซึ่งเป็นการปรับตัวของเชื้อเพื่อให้อยู่รอดต่อไป

นอกจากลักษณะทางรูปร่างแล้ว ทางชีวเคมี จะพบว่าโคโลนีของเชื้อนี้ จะให้ผลบวกกับ ปฏิกริยา catalase, urease และ oxidase สำหรับเอนไซม์ urease นั้นถูกผลิตมากกว่า ร้อยละ 5 ของโปรตีนทั้งหมด เนื่องจากมีความจำเป็นในการดำรงชีวิต

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สามารถอาศัยในกระเพาะอาหารได้ โดยใช้เอนไซม์ยูรีเอส, การเคลื่อนไหว และความสามารถในการเกาะติด (adhere) โดยที่เอนไซม์ยูรีเอส นั้นจะใช้เปลี่ยน ยูเรีย เป็น แอมโมเนียและไบคาร์บอเนต ซึ่งจะทำให้เพิ่มความเป็นด่างของกระเพาะ และช่วยป้องกันเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้จากการถูกทำลายของกรดจากกระเพาะอาหาร สำหรับรูปร่างเกลียว ร่วมกับมี flagella และ เอนไซม์ต่างๆ จะช่วยในการเดินทางผ่านชั้น mucus ไปยังผิวหน้าของกระเพาะอาหาร จากนั้น แบคทีเรียจะเกาะติดกับเซลล์กระเพาะอาหาร โดยใช้ adhesin

### ระบาดวิทยา

การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นการติดเชื้อแบคทีเรียเรื้อรังที่พบมากที่สุด ในมนุษย์ สามารถพบได้ทั่วโลก และทุกกลุ่มอายุ มีการประมาณว่าประชากรร้อยละ 50 ของโลกติดเชื้อชนิดนี้ ในประเทศกำลังพัฒนา การติดเชื้อจะพบในกลุ่มอายุน้อยกว่า เมื่อเทียบกลุ่มประเทศอุตสาหกรรม<sup>23</sup> เมื่อมีการติดเชื้อเกิดขึ้น เชื้อนี้จะคงอยู่ โดยอาจจะก่อให้เกิดโรคหรือไม่ก็ได้

ในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่นสหรัฐอเมริกา การติดเชื้อในวัยเด็กพบน้อยมาก มักจะ



มีการติดเชื้อเมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ โดยผลการตรวจเลือดหาภูมิคุ้มกันต่อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ให้ผลบวกน้อยมากในกลุ่มอายุน้อยกว่า 10 ปี แต่เพิ่มเป็นร้อยละ 10 ในกลุ่มอายุระหว่าง 18-30 ปี และร้อยละ 50 ในกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี<sup>23</sup>

ในประเทศกำลังพัฒนานั้น มีการติดเชื้อในวัยเด็กตั้งแต่อ่อนอายุ 10 ปี และความชุกในการติดเชื้อจะสูงที่สุด มากกว่าร้อยละ 80 จะติดเชื้อ ก่อนอายุ 50 ปี<sup>23,24</sup>

## การติดต่อ

วิธีการติดเชื่อนั้นยังไม่ทราบชัดเจน แต่เชื่อกันว่าน่าจะติดต่อระหว่างคนต่อคนผ่านทาง อุจจาระ การรับประทานอาหาร<sup>25</sup> คนเป็นแหล่งเก็บเชื้อ ที่สำคัญ แต่มีรายงานว่าสามารถแยกเชื้อชนิดนี้ได้จาก แมว ลิง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแมว<sup>26</sup> พบเชื้อแบคทีเรียในน้ำลาย และน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร แสดงว่าอาจมีการติดต่อของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จากแมวสู่คน นอกจากนี้ยังมีมีการตรวจพบเชื้อชนิดนี้ในนม และเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารของแกะ<sup>27,28</sup> ซึ่งอาจจะใช้อธิบายได้ว่าทำไมคนเลี้ยงแกะจึงมีอัตราการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สูงกว่าพี่น้องของคนเหล่านี้

แหล่งน้ำที่สกปรกอาจเป็นที่อยู่ของแบคทีเรียชนิดนี้ โดยเชื้อนี้สามารถอยู่ได้ในน้ำเป็นเวลา หลายวัน และตรวจพบได้ด้วยวิธี polymerase chain reaction ในผู้ที่ว่ายน้ำในแม่น้ำ ลำธาร หรือผู้ที่ดื่มน้ำจากลำธาร รับประทานอาหารผักสดที่ไม่ได้ผ่านการหุงต้ม จะมีอัตราการติดเชื้อสูง<sup>29</sup> ยิ่งกว่านั้นมีการเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้จากอุจจาระของเด็กชาวแกมเบียที่มีอาการท้องเสีย ซึ่งในแถบนี้ประชากรส่วนใหญ่จะติดเชื้อก่อนอายุ 5 ปี<sup>30,31</sup>

ผู้ที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มักจะมีสามีภรรยา หรือลูกที่มีอัตราการติดเชื้อชนิดนี้มากกว่าผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อ<sup>32</sup> การศึกษาในโคลัมเบีย พบว่าความเสี่ยงในการติดเชื้อของเด็กมีความสัมพันธ์โดยตรงกับจำนวนเด็กที่อายุ 2-9 ปีในบ้าน ในขณะที่เด็กที่อายุน้อยกว่านั้นมีโอกาสที่จะติดเชื้อ ถ้าพี่ของเด็กนั้นติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไปแล้ว และยังพบว่าเชื้อที่แยกได้จากสมาชิกในครอบครัวเดียวกันนั้นมักจะเป็นสายพันธุ์เดียวกัน ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ช่วยสนับสนุนว่าน่าจะมีการติดต่อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ระหว่างบุคคลที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน<sup>33-35</sup>

มีการพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในคราบฟันแต่ยังไม่ชัดเจนว่าเป็นแหล่งที่มีการติดเชื้อหรือเป็นแหล่งเก็บเชื้อกันแน่<sup>36</sup> ในกลุ่มทันตแพทย์ ซึ่งจะต้องเจอกับคราบฟันเป็นประจำ ก็ไม่ได้มีความชุกของการติดเชื้อที่เพิ่มขึ้น<sup>37</sup>

การติดเชื้อจากการกระทำของแพทย์ (iatrogenic infection) สามารถเกิดได้จากเครื่องมือมือเช่น กล้องส่องทางเดินอาหาร ที่ฆ่าเชื้อไม่หมด ยิ่งกว่านั้นแพทย์ และพยาบาลแผนกโรคทางเดินอาหารมีความเสี่ยงที่จะมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรเพิ่มขึ้น เนื่องจากมีการสัมผัสสิ่งคัดหลั่งจากกระเพาะอาหารบ่อยๆ การระมัดระวังการติดเชื้อแบบ universal precautions และการทำความสะอาดเครื่องมือให้ได้มาตรฐานจะช่วยป้องกัน และลดอัตราการติดเชื้อชนิดนี้ในกลุ่มบุคคลเหล่านี้ได้<sup>38</sup>

การติดเชื้อซ้ำ หลังจากที่สามารถกำจัดเชื้อไปได้แล้วนั้นพบไม่บ่อย โดยมักจะเป็น เชื้อสายพันธุ์เดิม ในผู้ใหญ่อัตราการติดเชื้อซ้ำน้อยกว่า ร้อยละ 2 ต่อปี<sup>39,40</sup> ซึ่งพอกับอัตราการติดเชื้อแบบปฐมภูมิในผู้ใหญ่ที่ไม่เคยติดเชื้อนี้มาก่อน<sup>41</sup> อัตราการติดเชื้อซ้ำที่ต่ำในผู้ใหญ่นี้ช่วยสนับสนุนว่าในวัยผู้ใหญ่จะมีความเสี่ยงต่ำในการติดเชื้อ อย่างไรก็ตาม ภูมิคุ้มกันจากการติดเชื้อครั้งแรกอาจจะมีบทบาทสำคัญในการป้องกันการติดเชื้อซ้ำ มีการตั้งสมมติฐานว่าการติดเชื้อซ้ำในเด็กจากประเทศกำลังพัฒนาน่าจะสูงกว่าประเทศที่พัฒนาแล้ว อย่างไรก็ตามการศึกษาในจีนพบว่าอัตราการติดเชื้อซ้ำอยู่ที่ ร้อยละ 1 ต่อปีพอกับ ของประเทศแถบตะวันตก<sup>42</sup> อีกรายงานหนึ่งก็พบว่าเด็กที่อายุมากกว่า 5 ปี มีอัตราการติดเชื้อซ้ำประมาณ ร้อยละ 2 ต่อปี โดยไม่ขึ้นกับเศรษฐกิจ<sup>43</sup>

## โรคที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำให้เกิดโรค และภาวะต่างๆหลายอย่างที่สำคัญคือ ระบบทางเดินอาหารส่วนต้น และอาจมีความเกี่ยวข้องกับบางภาวะนอกกระบบทางเดินอาหาร โดยบริเวณกระเพาะอาหารและ ลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมนั้น จะพบพยาธิสภาพ ได้ตั้งแต่ กระเพาะอาหารอักเสบ, แผลเป็บติก, มะเร็งในกระเพาะอาหาร, มะเร็งต่อมน้ำเหลืองส่วนภาวะอื่นๆนั้น ความเกี่ยวข้องยังไม่ชัดเจน ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี, rosacea

## กระเพาะอาหารอักเสบ

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำให้เกิดภาวะการอักเสบในกระเพาะอาหาร โดยความรุนแรงนั้นจะแตกต่างกันในแต่ละส่วนของกระเพาะ บริเวณที่เป็น non-acid-secreting portion (antrum และ cardia) จะมีความรุนแรงมากที่สุด ตามปกติกระเพาะอาหารจะไม่พบเซลล์อักเสบ แต่ในการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะพบมีเม็ดเลือดขาวทั้งชนิด polymorphonuclear cell แสดงถึงการอักเสบที่ยังเป็นอยู่ (active) และมีเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte แสดงถึงการ

อักเสบเรื้อรัง ซึ่งเรียกว่าเป็น active chronic gastritis ภาวะการอักเสบนี้จะเริ่มจาก antrum ไปยัง corpus ทำให้การหลั่งกรดลดลง และอาจมีการสูญเสีย parietal cell จนอาจมีการฝ่อของเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร (gastric atrophy) ในที่สุด

การอักเสบเรื้อรังของกระเพาะอาหารนั้น เป็นรอยโรคเริ่มต้น ของ การเกิดการฝ่อของเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร พบว่า การติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และ autoimmune gastritis เป็นสาเหตุสำคัญของ pernicious anemia

### แผลเปปติก

เป็นภาวะที่มีรอยโรคบริเวณทางเดินอาหาร ซึ่งมีความลึกถึงชั้น muscularis mucosae สาเหตุที่สำคัญในการเกิด แผลในกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น คือ การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และการใช้ยาต้านอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ในยุโรป ออสเตรเลีย และประชากรบางกลุ่มใน สหรัฐอเมริกา ประมาณร้อยละ 95 ของแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมมีสาเหตุจาก เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร<sup>44</sup> อย่างไรก็ตามรายงานจากสหรัฐเมื่อไม่นานมานี้ พบว่า ความชุกของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ที่ไม่ได้เกิดจากการใช้ยาต้านอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์นั้นอยู่ที่ประมาณ ร้อยละ 75 รายงานจากทั่วโลก พบว่า มีการติดเชื้อนี้ ในกลุ่มแผลในกระเพาะอาหาร ประมาณ ร้อยละ 65-95 ,ในกลุ่มที่มีอาการปวดท้องส่วนบน อยู่ระหว่าง ร้อยละ 0-70, ในกลุ่มมะเร็งกระเพาะอาหาร ประมาณ ร้อยละ 70-90 และในกลุ่มที่ไม่มีอาการ ประมาณ ร้อยละ 20-45<sup>45</sup>

การรักษาแผลในกระเพาะอาหาร โดยไม่ได้กำจัด เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรด้วย จะทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำ และมีแผลเรื้อรัง ไม่หายขาดได้ สาเหตุอื่นๆของแผลที่รักษาไม่หายขาด (refractory ulcer) นั้น แสดงตามตารางที่ 1

### มะเร็งกระเพาะอาหาร

ในปี ค.ศ. 1994 International Agency for Research on Cancer (IARC) จัดให้ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็น group I human carcinogen สำหรับ มะเร็งกระเพาะอาหาร<sup>46</sup> มีการตั้งสมมติฐานในการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร ตั้งแต่เริ่มแรก จนกลายเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร ชนิด intestinal type ตามแผนภูมิที่ 1

มีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงถึงความเกี่ยวข้องระหว่าง การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และ มะเร็งกระเพาะอาหาร<sup>47</sup> ความสัมพันธ์นี้สามารถแสดงให้เห็นจากข้อมูลเหล่านี้

1. ตรวจพบเชื้อชนิดนี้ในเนื้อเยื่อปกติ จากกระเพาะอาหารที่มีมะเร็ง หรือรอยโรคแบบก่อนเกิดมะเร็ง ( precancerous changes) เช่น atrophic gastritis และ/หรือ intestinal metaplasia<sup>48,49</sup>
2. พบมีมะเร็งกระเพาะอาหารที่เกิดจาก เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ใน สัตว์ทดลอง<sup>50</sup>
3. การศึกษาทางระบาดวิทยา พบมี ความสัมพันธ์อย่างชัดเจน ระหว่างผู้ที่ตรวจภูมิคุ้มกันต่อเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ให้ผลบวก และมีมะเร็งในกระเพาะอาหาร<sup>51-55</sup>

---

#### ตารางที่ 1 สาเหตุของ refractory or recurrent ulcer

---

1. Persisting of Helicobacter pylori infection
    - Poor compliance
    - Resistant organism
    - Inadequate regimen
  2. Persisting or recurrent ulcer without H.pylori
    - False negative H.pylori
    - Continue or undiscovered NSAIDs use
  3. Delayed healing
    - Dense fibrosis
    - Heavy smoking
    - Giant ulcer
  4. Inadequate inhibition of acid secretion
  5. Hypersecretory states
    - Gastrinoma
    - Antral G cell hyperfunction
    - Idiopathic hypersecretory duodenal ulcer
  6. Nonpeptic ulcer
    - Cancer
    - Crohn's disease
    - Other infection
-

## มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของกระเพาะอาหารแบบปฐมภูมิ

พบประมาณร้อยละ 3 ของเนื้องอกกระเพาะอาหาร และร้อยละ 10 ของมะเร็งต่อมน้ำเหลือง<sup>56</sup> กระเพาะอาหาร เป็นตำแหน่งที่พบมากที่สุดของมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่เกิดนอกต่อมน้ำเหลือง (extranodal lymphoma) โดยอาจจะเกิดจากต่อมน้ำเหลืองหรือ mucosal areas ก็ได้ โดยประการหลังนั้น ถูกเรียกว่า mucosa (gut)-associated lymphoid tissue tumor (MALToma, MALT-type lymphoma, หรือ MALT lymphoma) ซึ่งปัจจุบัน เรียกว่า extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type ตาม REAL classification

ตามปกติ กระเพาะอาหารจะไม่พบเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (lymphoid tissue)<sup>57</sup> แต่เมื่อเกิดการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำให้เกิดการอักเสบ ซึ่งจะมีเซลล์อักเสบเข้ามา ซึ่งก็คือ CD4+ lymphocytes และ B cells ในกระเพาะอาหารชั้น lamina propria. จะมีการกระตุ้น T cell, B cell proliferation, และมี lymphoid follicle เกิดขึ้น ซึ่งเหมือนกับที่พบใน Peyer's patches ของ ileum<sup>58</sup> โดย follicle นี้ บริเวณตรงกลางจะมีเซลล์ที่ประกอบด้วย centroblasts และ centrocytes และจะถูกล้อมรอบด้วย B cell zone ซึ่งถูกเรียกว่า mantle และ mantle นี้ จะถูกล้อมรอบด้วย marginal zone ซึ่งประกอบด้วย B cells เช่นกัน มีการตั้งสมมติฐานอธิบายการเกิด gastric B-cell lymphoma of marginal zone type ว่ามีปฏิสัมพันธ์ระหว่าง antigen-presenting cell กับ CD4+ T-cell ต่อมา activated T-cell จะจับกับ B-cell และเกิด proliferation ที่ผิดปกติ มีกลุ่มของ centrocyte-like B-cells เกิดขึ้นจาก marginal zone และเรียกว่าเป็น low-grade lymphoma<sup>58,59</sup> สมมติฐานนี้ยืนยันจากรายงานที่มีผู้ป่วย 2 รายซึ่ง เคยตรวจชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารเป็นเวลาหลายปี ก่อนที่จะเป็น gastric MALToma และ lymphoma นี้พบว่าเกิดจาก B cell clone บริเวณที่มี การอักเสบเรื้อรังของกระเพาะอาหาร<sup>60</sup>

### ความสัมพันธ์กับโรคหรือภาวะนอกทางเดินอาหาร (Non gastrointestinal associations)

มีรายงานพบความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร กับภาวะหลายอย่าง เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี ภาวะโลหิตจางแบบ pernicious anemia ,acne rosacea อย่างไรก็ตาม เนื่องจากข้อมูลยังน้อย และไม่สามารถยืนยันความเกี่ยวข้องได้ชัดเจน คงต้องรอการศึกษาในอนาคต เพื่อให้ได้ข้อมูลซึ่งสนับสนุนหรือคัดค้านต่อไป

## ตารางที่ 2. Nongastrointestinal associations of Helicobacter pylori infection

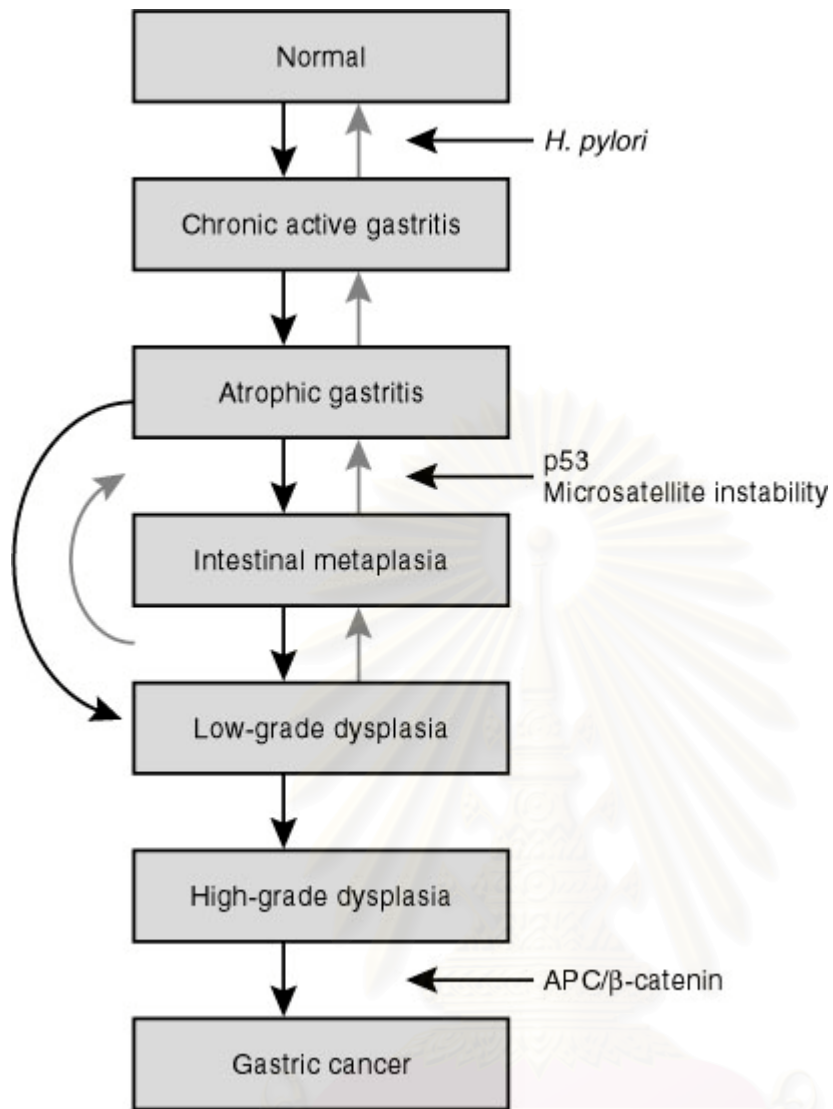
---

- Anorexia of aging
  - Autoimmune thrombocytopenic purpura
  - Cerebrovascular disease
  - Chronic urticaria
  - Coronary heart disease
  - Hyperammonemia
  - Hypertension
  - Iron deficiency anemia
  - Migraine
  - Raynaud phenomenon
  - Rosacea
  - Sudden infant death syndrome
- 



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





แผนภูมิที่ 1 แสดง สมมติฐานของขั้นตอนในการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## การตรวจวินิจฉัย

การวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แบ่งออกเป็น 2 วิธีใหญ่ๆ คือแบบ invasive และ noninvasive ขึ้นอยู่กับว่าต้องส่องกล้องหรือไม่ และอาจจะเป็นวิธีโดยตรง คือ ตรวจพบตัวเชื้อ เช่น การเพาะเชื้อ, การตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ หรืออาจเป็นวิธีทางอ้อม เช่น การตรวจเลือดหาภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ , urease test

การเลือกวิธีวินิจฉัยนั้นขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ราคา, ความไวและความจำเพาะในการตรวจ, ลักษณะทางคลินิก, ความชุกในการติดเชื้อ, รวมถึงประวัติการใช้ยา เช่น PPIs, ยาปฏิชีวนะ

ตาม guideline ของ American College of Gastroenterology มีข้อสรุปดังนี้

1. การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรนั้นพบบ่อยในประชากรทั่วไป
2. การวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรนั้น ควรจะทำ ก็ต่อเมื่อตั้งใจจะรักษาเท่านั้น
3. การวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรนั้น มีข้อบ่งชี้ในรายที่มีโรคแผลเปปติกในขณะนั้น หรือประวัติเดิมที่มีแผลเปปติก และมะเร็งต่อม้ำเหลืองแบบ MALT

สำหรับความไว ความจำเพาะของวิธีที่ใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

## แผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมชนิดที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

เนื่องจากผู้ที่มีแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อไม่มีประวัติการใช้ยาต้านอักเสบแบบไม่ใช้สเตียรอยด์ (NSAIDs)<sup>61</sup> ดังนั้นจึงมีการถกเถียงกันว่าอาจจะรักษาการติดเชื้อนี้ไปเลยโดยไม่ต้องตรวจวินิจฉัย<sup>62</sup> อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าตรวจไม่พบการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ถึงร้อยละ 27 ของผู้ป่วยที่มีแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม<sup>63</sup> และผู้ป่วยเหล่านี้จะมีการพยากรณ์โรคที่แยกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อรักษาโดยไม่ได้ตรวจหาเชื้อโรคก่อน ดังนั้นจึงแนะนำว่า ควรตรวจยืนยันว่ามีการติดเชื้อนี้จริง ก่อนที่จะรักษา

## แผลบริเวณกระเพาะอาหารชนิดที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน

เช่นเดียวกับแผลบริเวณลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ถึงแม้ว่าแผลบริเวณกระเพาะอาหารส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แต่ยาต้านอักเสบแบบไม่ใช้สเตียรอยด์ก็เป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่ง ดังนั้นจึงควรตรวจหาการติดเชื้อนี้ ก่อนที่จะให้การรักษา



## ภาวะเลือดออกจากแผลบริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม

ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกจากแผลบริเวณกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ควรจะตรวจหาการติดเชื้อนี้ อย่างไรก็ตาม ในภาวะเช่นนี้การตัดสินใจเนื่องจากกระเพาะอาหาร อาจจะไม่เหมาะสม เนื่องจากเลือดอาจจะรบกวนการตรวจด้วยวิธี urease test<sup>64</sup> ดังนั้นอาจส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา หรืออาจพิจารณาตรวจเลือดหาภูมิคุ้มกันต่อเชื้อชนิดนี้

## ผู้ที่เคยมีแผลเปปติก

ผู้ที่มีประวัติเดิมที่พิสูจน์ชัดเจนว่ามีแผลเปปติก ไม่ว่าจะจากการส่องกล้อง หรือ ทางรังสีวิทยา และยังไม่ได้กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ควรจะได้รับการตรวจ เพื่อหาเชื้อนี้ และรักษาเมื่อตรวจพบ ในภาวะเช่นนี้ การตรวจเลือดหาภูมิคุ้มกันต่อเชื้อชนิดนี้ เหมาะสมที่สุด

## ผู้ที่ไม่มีอาการ

ผู้ที่ไม่มีอาการ และไม่มีประวัติของแผลเปปติก ไม่ควรที่จะตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ยกเว้นผู้ที่มีประวัติครอบครัว หรือหวาดกลัวต่อการเกิดมะเร็งในกระเพาะอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งในชาวญี่ปุ่น เกาหลี หรือชาวจีน ซึ่งมีอุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดนี้สูง<sup>65</sup>

## ผู้ที่ใช้ยากลุ่ม proton pump inhibitor เป็นระยะเวลานาน

เนื่องจากไม่พบว่ามีหลักฐานยืนยันว่า ผู้ที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ใช้ PPIs เป็นระยะเวลานานๆ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดกระเพาะอาหารฝ่อ (atrophic gastritis) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ตรวจหา และกำจัดเชื้อนี้เพื่อที่จะป้องกันกระเพาะอาหารฝ่อ ในผู้ป่วยเหล่านี้

## อาการปวดท้องโดยไม่พบแผล (nonulcer dyspepsia)

บทบาทในการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามถ้ามีการตรวจ และให้ผลบวก ก็ควรที่จะรักษา<sup>66</sup>

## การตรวจที่ต้องอาศัยการส่องกล้องทางเดินอาหาร

การวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรนี้ เช่น biopsy urease test , การตรวจทางพยาธิวิทยา และการเพาะเชื้อ อาจจะทำระหว่างการส่องกล้อง โดยจะเลือกวิธีใดขึ้นกับลักษณะทางคลินิก, ความแม่นยำในการตรวจ และราคา ไม่ควรที่จะส่องกล้องเพียงเพราะว่าต้องการจะตรวจว่ามีการติดเชื้อหรือไม่ American College of Gastroenterology มีข้อแนะนำในการตรวจดังนี้<sup>67</sup>

- เมื่อมีข้อบ่งชี้ที่จะส่องกล้อง การตรวจ biopsy urease test เป็นวิธีที่สมควรเลือกเป็นวิธีแรกในการตรวจหาเชื้อชนิดนี้
- ถ้า biopsy urease test ให้ผลลบ ควรพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา หรือตรวจ serology.
- ในผู้ป่วยที่ได้รับ PPIs หรือมีเลือดออกในกระเพาะอาหาร จะมีความไวของ biopsy urease tests น้อยลง
- การตรวจทางพยาธิวิทยา ไม่จำเป็นต้องทำทุกราย และมีราคาแพง

## Biopsy urease testing

วิธีนี้ใช้ชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารส่วน antrum 1-2 ชิ้น ใส่ในแผ่นทดสอบที่มียูเรีย และสารวัดความเป็นกรดต่าง เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะมีเอนไซม์ยูเรียเอส ซึ่งจะเปลี่ยนยูเรียเป็นแอมโมเนีย ทำให้มีภาวะเป็นด่าง ซึ่งจะเปลี่ยนสีของ indicator จากเหลืองเป็นแดง ปัจจุบัน มีแบบทดสอบ หลายชนิดในท้องตลาด เช่น Clotest (Campylobacter-Like Organism), Pyloritek, and Hp-fast)<sup>68</sup> อ่านผลได้ ภายใน 24 ชั่วโมง ความแม่นยำในการวินิจฉัย ไม่แตกต่างกัน

ความไว และความจำเพาะสูง จะให้ผลลบลงในกรณีที่มีเลือดออกในกระเพาะอาหาร และ ได้รับยา PPIs, H<sub>2</sub> antagonist , ยาปฏิชีวนะ, bismuth การตัดชิ้นเนื้อบริเวณ antrum และ fundus อาจจะช่วยเพิ่ม ความไวในผู้ป่วยเหล่านี้<sup>69</sup> ถ้าการตรวจ urease test ให้ผลลบในผู้ป่วยเหล่านี้ จึงไม่สามารถยืนยันว่าไม่มีการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้ ดังนั้นอาจพิจารณาตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อนี้ เพราะการใช้ยาลดกรดก็อาจจะรบกวนการตรวจทางพยาธิวิทยาด้วย

## การตรวจทางพยาธิวิทยา (histology)

การตรวจทางพยาธิวิทยานอกจากจะสามารถวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แล้ว ยังสามารถดูว่ามีความผิดปกติเช่น intestinal metaplasia ,mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) โดยการตัดชิ้นเนื้อนั้นควรจะทำทั้งที่ antrum และ body ของกระเพาะอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อต้องการหาว่ามี multifocal atrophic gastritis หรือ intestinal metaplasia หรือไม่ ความไวของการตรวจทางพยาธิวิทยาจะลดลงในผู้ที่ได้รับยาลดกรด แต่ก็ยังสูงกว่าการตรวจ biopsy urease test

## Brush cytology

มีรายงานเบื้องต้นว่าการทำ brush cytology ระหว่างการส่องกล้อง มีความไวและความจำเพาะสูงร้อยละ 98 และร้อยละ 96 ตามลำดับ<sup>70,71</sup> อาจพิจารณาใช้วิธีนี้ในผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงในการเลือดออกจากการตัดชิ้นเนื้อ

## การเพาะเชื้อและตรวจความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ

ช่วงแรกการเพาะเชื้อทำได้ยาก แต่ต่อมามีการปรับปรุงวิธีการทำให้มีความไวเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามความไวของเชื้อต่อยาในหลอดทดลอง อาจจะไม่บอกถึง การตอบสนองต่อการรักษาทางคลินิก

ความชุกของการดื้อยา metronidazole แตกต่างไปตามแต่ละพื้นที่ อยู่ระหว่างร้อยละ 30-90 ในขณะที่ความชุกของการดื้อยาในกลุ่ม macrolide อยู่ระหว่าง ร้อยละ 4 -12 สำหรับการดื้อยา amoxicillin และ tetracycline มีรายงานน้อยมาก

ไม่แนะนำให้เพาะเชื้อเป็นอย่างไรก็ตามในรายที่เป็นการรักษาด้วยสูตรยาเบื้องต้นแล้ว ไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ อาจจะได้ประโยชน์จากการตรวจความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ

## วิธีทดสอบโดยไม่ต้องส่องกล้อง

มีหลายวิธีเช่น urea breath testing (UBT), การตรวจแอนติเจนในอุจจาระ , การตรวจหาแอนติบอดีต่อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร , และ polymerase chain reaction จาก ACG guidelines ถือว่า UBT เป็นวิธีการทดสอบโดยไม่ต้องส่องกล้องที่ดีที่สุด ในการตรวจหา เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยจะใช้ในการยืนยันว่ากำจัดเชื้อนี้สำเร็จหรือไม่หลังการรักษา

## Urea breath testing

เป็นวิธีที่อาศัยการสลายยูเรีย (urea) โดยเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ออกมาเป็นคาร์บอนไดออกไซด์ และแอมโมเนีย (ammonia) โดยให้รับประทาน คาร์บอนที่มี labeled isotope จากนั้นเชื้อก็จะปล่อยคาร์บอนไดออกไซด์ที่เป็น isotope ออกมาและสามารถตรวจพบจากลมหายใจ

urea breath tests นี้แบ่งเป็น 2 แบบ คือ non-radioactive  $^{13}\text{C}$  test (Meretek, Otsuka Pharmaceuticals) และ radioactive  $^{14}\text{C}$  test (Tri-Med, Ballard Medical Devices) ทั้ง 2 แบบนี้สามารถทำได้ใน 15 -20 นาที ราคาและความแม่นยำพอกัน ถึงแม้ว่า  $^{14}\text{C}$  จะมีปริมาณรังสีน้อยมาก ประมาณ 1 microCi เท่านั้น แต่ก็ไม่ควรใช้ในเด็ก และสตรีวัยเจริญพันธุ์

การทดสอบวิธีนี้มีความไวและความจำเพาะสูง ผลบวกตรวจพบน้อย ผลลบตรวจพบในผู้ที่ได้รับ ยาลดกรด หรือยาปฏิชีวนะ ดังนั้นจึงควรหยุดยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 4 สัปดาห์<sup>72</sup> และหยุด PPIs อย่างน้อย 2 สัปดาห์

## การตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

ตรวจโดยใช้ ELISA เพื่อที่จะหา IgG หรือ IgA antibodies วิธีนี้สะดวก ,ง่าย,ไม่แพง อย่างไรก็ตามวิธีนี้มีความไวสูง(90-100 %), แต่ความจำเพาะไม่แน่นอน(76-96 %) ในผู้ป่วยอายุน้อยที่มีอาการ อาจใช้การตรวจ serology เป็นทางเลือกนอกเหนือจาก histology, stool หรือ breath testing<sup>73</sup>

อย่างไรก็ตาม ค่า positive และ negative predictive values มีความเกี่ยวข้องกับ pretest probability ของการพบ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในประชากรที่ศึกษา<sup>74</sup> ดังนั้นในผู้ป่วยที่ตรวจพบมีแผลในกระเพาะอาหาร หรือลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่ง pretest probability ของการติดเชื้อสูง จึงเหมาะสมที่จะรักษาการติดเชื้อโดยอาศัยผลบวกของแอนติบอดีต่อเชื้อนี้ และ ตรวจยืนยันผลลบด้วยวิธีอื่น ในทางกลับกัน ผลลบจะช่วยยืนยันว่าไม่มีการติดเชื้อ ถ้า pretest probability นั้นต่ำ ตัวอย่างเช่นผู้ป่วยอายุน้อยซึ่งมีอาการปวดท้อง และไม่มีหลักฐานว่ามีแผลเปปติกโดยเฉพาะอย่างยิ่งในพื้นที่ที่มีความชุกของการติดเชื้อต่ำ เช่น ในสหรัฐอเมริกา ในกลุ่มนี้ถ้าแอนติบอดีให้ผลบวก มีโอกาสเป็นผลบวกจริงได้ ดังนั้นจึงควรตรวจด้วยวิธีอื่นเพื่อยืนยันก่อนที่จะรักษา ผลการตรวจอาจไม่แม่นยำในผู้สูงอายุ<sup>75</sup> และความจำเพาะลดลงในผู้ป่วยตับแข็ง<sup>76</sup> ดังนั้นในผู้ป่วยเหล่านี้ควรตรวจหาการติดเชื้อด้วยวิธีอื่น

การเปลี่ยนแปลงของแอนติบอดีจากผลบวกเป็นผลลบ แสดงถึงความสำเร็จในการกำจัดเชื้อนี้ จากการศึกษานี้ มีผู้ใหญ่ร่างกายแข็งแรง 23 คน ตรวจขึ้นเนื่องจากภาวะอาหาร พบว่าติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เมื่อตรวจ จากการ serum anti-H. pylori IgG ณ เวลานั้น, 1 เดือน, 3 เดือน และ 18 เดือนหลังจากรักษาการติดเชื้อแล้ว<sup>77</sup> เมื่อส่งกล้องเพื่อติดตามผล พบว่าสามารถกำจัดเชื้อได้ 15 ราย โดยพบว่าที่ 18 เดือน ร้อยละ 60 ของผู้ที่กำจัดเชื้อสำเร็จ (9/15) ตรวจไม่พบแอนติบอดี ดังนั้นความไว และความจำเพาะของการเปลี่ยนของแอนติบอดีจากผลบวกเป็นผลลบ ณ. เวลา 18 เดือนในการพิสูจน์ว่ามีการกำจัดเชื้อสำเร็จ เป็นร้อยละ 60 และร้อยละ 100 ตามลำดับ ดังนั้นการตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อนี้หลังจากรักษาอาจได้ประโยชน์ เมื่อต้องการยืนยันผลหลังจากนั้น อย่างน้อย 1 ปี หลังการรักษา

### การตรวจแอนติเจนในอุจจาระ (stool antigen assay)

การตรวจหาเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในอุจจาระ มีประโยชน์ในการวินิจฉัยการติดเชื้อ และ ยืนยันความสำเร็จในการกำจัดเชื้อหลังการรักษา โดยควรตรวจหลังจากรักษาแล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์ และถึงแม้ว่าจะมีผลลบลวงน้อยกว่า UBT ในผู้ที่ได้รับ bismuth และ PPIs แต่ก็ควรหยุดยาดังกล่าวก่อนที่จะตรวจด้วยวิธีนี้

### Polymerase chain reaction

วิธีนี้ไม่เหมาะที่จะใช้ในการตรวจทั่วไป แต่ก็อาจจะได้ประโยชน์ในการตรวจหาเชื้อเช่น ใน อุจจาระ หรือ น้ำดี

### การตรวจน้ำลาย

เนื่องจากสามารถตรวจพบเชื้อใน น้ำลาย และคราบฟัน โดยตรวจหาแอนติบอดี และ polymerase chain reaction และอาจใช้ในกรณีที่ไม่ต้องการเจาะเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยเด็ก อย่างไรก็ตาม การตรวจ IgG ในน้ำลายนั้นความไวไม่สูงพอ เมื่อเทียบกับการตรวจทางพยาธิวิทยา หรือการตรวจหาแอนติบอดีในเลือด<sup>78,79</sup>

### ข้อแนะนำในการตรวจวินิจฉัย

การวินิจฉัยครั้งแรก

1. ในผู้ที่มีอาการ หรือไม่มีอาการแต่มีความเสี่ยง เช่นทราบว่ามีแผลเป็บติก peptic ulcer หรือมีประวัติว่ามีแผลเป็บติก อาจพิจารณาใช้วิธีตรวจหาแอนติบอดีอย่างไรก็ตามในรายที่ pretest probability ของการติดเชื้อต่ำ ถ้าตรวจแอนติบอดีต่อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้ผลบวก ก็ควรตรวจวิธีอื่นเพื่อยืนยันผล
2. การตัดสินใจเนื้อกระเพาะอาหาร ควรจะทำในรายที่จำเป็นต้องส่องกล้องเพื่อการวินิจฉัย หรือติดตามผลการรักษา แผลในกระเพาะอาหาร, มะเร็งต่อมน้ำเหลือง และอาจใช้วิธี urease test ถ้าไม่ต้องการผลทางพยาธิวิทยา

#### การตรวจติดตามผล

1. UBT เป็นวิธีที่ควรเลือกเป็นวิธีแรกในการยืนยันผลการรักษา วิธีทางเลือกอื่นเช่น การตรวจหาแอนติเจนในอุจจาระ เมื่อไม่มี UBT หรือไม่สามารถตรวจด้วย UBT ได้
2. การเพาะเชื้อควรจะทำเมื่อสงสัยภาวะเชื้อดื้อยา
3. การตรวจทางพยาธิวิทยานั้นควรจะทำในรายที่ไม่สามารถตรวจ UBT หรืออุจจาระได้ หรือเมื่อต้องการติดตามการรักษาแผลที่มีภาวะแทรกซ้อน

#### ตารางที่ 3 แสดง ความไว และความจำเพาะในการ วินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร<sup>(80)</sup>

การทดสอบ	ความไว(%)	ความจำเพาะ(%)
Invasive method		
1. Biopsy urease test	88-95	95-100
2. Histology	93-96	98-99
3. Culture	80-98	100
Noninvasive test		
1. Urea breath test	90-96	88-98
2. Serology	86-94	78-95
3. Salivary antibody	65-89	72-90
4. Stool antigen assay	86-94	86-95



## การรักษา

การค้นพบ เซ็อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มีบทบาทสำคัญในการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น เนื่องจากการรักษาเชื้อชนิดนี้ให้หายขาดนั้น ไม่ง่ายนัก จำเป็นต้องใช้ยาหลายชนิด สูตรยาในอุดมคติ จะต้องมีประสิทธิภาพสูงในการรักษา ราคาถูก ง่ายในการให้ และมีผลข้างเคียงของยาน้อย

## ยาที่ใช้ในการรักษา

ยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ยาลดกรด และยาปฏิชีวนะ

### 1. ยาลดกรด

ยากลุ่มนี้ มีผลในการทำให้แผลหายเร็ว ไม่ว่าจะสาเหตุนั้นจะเกิดจากเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรหรือไม่ก็ตาม และยังบรรเทาอาการปวดท้อง ไม่สบายท้องซึ่งเกิดจากแผลได้ด้วย

#### 1.1 H<sub>2</sub> receptor antagonists

เช่น cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine เป็นยาที่มีฤทธิ์ในการแย่ง histamine ในการจับ H<sub>2</sub> receptor ที่ parietal cell ยาในกลุ่มนี้ ไม่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

#### 1.2 Proton pump inhibitors (PPIs)

เช่น omeprazole, lansoprazole, pantoprazole ยับยั้งการหลั่งกรดที่ระดับ hydrogen-potassium ATPase pump ยา PPIs จะจับ และยับยั้ง ATPase ในการแลกเปลี่ยน hydrogen และ potassium ทำให้ความเป็นด่าง ในกระเพาะอาหารสูงขึ้น ยากลุ่มนี้มีผลในการฆ่าเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แต่ไม่สามารถใช้ยานี้เพียงชนิดเดียวเพื่อให้หายขาดได้

#### 1.3 Prostaglandins

ยาในกลุ่มนี้เช่น misoprostol เป็น prostaglandin E1 มีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดแผลจากการใช้ยากลุ่ม NSAIDS (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) แต่ไม่มีผลในการฆ่าเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

#### 1.4 Sucralfate

เป็น aluminum hydroxide salt ของ sulfated sucrose จะออกฤทธิ์ในการเคลือบที่แผล ทำให้แผลหายเร็ว และมีผลต่อการ adherence ของเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในหลอดทดลอง แต่ไม่พบมีผลในการฆ่าเชื้อได้

## 2. ยาปฏิชีวนะ

การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร นั้นอยู่ที่บริเวณเนื้อเยื่อผิวของกระเพาะอาหาร และพบว่าภาวะความเป็นกรดต่างในกระเพาะอาหารมีผลต่อการฆ่าเชื้อ การใช้ยาที่มีฤทธิ์เฉพาะที่ ก็ น่าจะมีประโยชน์ อย่างไรก็ตามเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้สามารถ รุกรานเข้าไปในเซลล์เนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร ด้วย ดังนั้นการรักษาที่ดีที่สุดน่าจะประกอบไปด้วย ยาที่มีฤทธิ์เฉพาะที่ และทางกระแสเลือด

### 2.1 ยาที่มีฤทธิ์เฉพาะที่

มีการใช้ bismuth salt มานานกว่า 200 ปี ในการรักษากระเพาะอาหารอักเสบ และ แผลเปปติก bismuth มีผลในการฆ่าเชื้อโดยทำให้เกิดการสลายตัว โดย bismuth จะตกตะกอน รอบๆ เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อมาจะสะสมในผนังเซลล์ ทำให้เกิดหลุดลอกของเชื้อจากกระเพาะอาหาร และทำให้เกิดการสลายตัวของแบคทีเรีย ซึ่งขบวนการเหล่านี้เกิดภายใน 2 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน bismuth ทำให้มีการลดลงของแบคทีเรียในปริมาณมาก และรวดเร็ว ทำให้ลดโอกาสของ resistant colony ที่จะอยู่รอด ดังนั้นเชื้อชนิดนี้จึงไม่ติดต่อกับยาในกลุ่ม bismuth

ยานี้ค่อนข้างปลอดภัย มีผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรง เช่น มีสีลิ้นที่เปลี่ยนไป, อุจจาระสีดำ

### 2.2 ยาปฏิชีวนะทั่วไป

ยาปฏิชีวนะหลายชนิดมีผลในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เช่น clarithromycin, amoxicillin, metronidazole, tetracycline, furazolidone อัตราหายจากเชื้อชนิดนี้ เมื่อใช้ยาปฏิชีวนะชนิดเดียวนั้นต่ำมาก (ประมาณร้อยละ 0-35) และมีผลให้เกิดการดื้อยา การใช้ยาปฏิชีวนะอื่นๆ ที่อยู่ในกลุ่มเดียวกัน เช่น azithromycin ในกลุ่ม macrolide, doxycycline ใช้แทน tetracycline นั้นได้ผลไม่ดี ยกเว้น tinidazole ที่อาจใช้แทน metronidazole ได้

### Clarithromycin

เป็นยาในกลุ่ม macrolides มีฤทธิ์ในการจับกับ ribosome ของแบคทีเรีย และ ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน ทำให้แบคทีเรียตาย clarithromycin เป็นยาที่ทนต่อกรดที่สุด และ MIC (minimum inhibitory concentration) ต่ำที่สุดในกลุ่ม macrolides การให้ clarithromycin ร่วมกับ PPIs (proton pump inhibitors) จะทำให้ระดับของยา clarithromycin ที่ antrum และบริเวณชั้น mucous เพิ่มขึ้น 2 เท่า และ 10 เท่าตามลำดับ ผลข้างเคียงได้แก่ การรับรสที่เปลี่ยนไป เช่น metallic taste ,คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ยาในกลุ่ม macrolide จะมีปฏิสัมพันธ์ กับยาในกลุ่ม antihistamine โดยจะเพิ่มระดับ terfenadine ในเลือด ทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ และเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ clarithromycin จะเพิ่มระดับ ของ theophylline และ carbamazepine ในเลือดด้วย



## Amoxicillin

เป็นยาในกลุ่ม penicillin ผลของการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของ amoxicillin นั้นขึ้นกับสภาพความเป็นกรดต่าง โดย MIC จะลดลงเมื่อความเป็นด่างเพิ่มขึ้น มีรายงาน เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรติดต่อ amoxicillin น้อยมาก สูตรยาที่มี amoxicillin เป็นส่วนประกอบ มักจะได้ผลดี

## Metronidazole

เป็นยาในกลุ่ม nitroimidazole มีฤทธิ์จำเพาะในการฆ่าเชื้อที่ไม่พึ่งออกซิเจน โดยผลในการฆ่าเชื้อไม่ขึ้นกับความเป็นกรดต่าง ในทางทฤษฎีจึงเหมาะกับในกระเพาะอาหารมาก อย่างไรก็ตาม เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรตัวยาก metronidazole มากเนื่องจากการใช้ยาน้อย่างกว้างขวาง ในสหรัฐอเมริกาใช้อัตรการดี้อย่า อยู่ที่ ร้อยละ 20-50 ในขณะที่ประเทศไทยอัตราการดี้อย่า อยู่ที่ ร้อยละ 50-70 แตกต่างกันตามแต่ละพื้นที่ อย่างไรก็ตามการดี้อย่าในหลอดทดลอง นั้นอาจจะไม่ใช้การดี้อย่าในทางปฏิบัติ

## Tetracycline

การออกฤทธิ์ของ tetracycline ไม่ขึ้นกับความเป็นกรดต่าง การดี้อย่า น้อยมาก มีราคาถูก ผลในการรักษาดีใน tetracycline hydrochloride และ oxytetracycline ส่วน doxycycline นั้นผลในการฆ่าเชื้อต่ำกว่ายา 2 ชนิดแรก อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดในการใช้ยาในกลุ่ม เด็ก และสตรีมีครรภ์ เพราะจะมีผลต่อฟันในเด็กได้

## ยาที่อยู่ในระหว่างการศึกษา

ยาอื่น ๆ ที่มีรายงาน เช่น furazolidone ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม nitrofurans , rebamipide เป็นยาที่ไม่มีผล ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย แต่มี gastroprotective effect กำจัดอนุมูลอิสระ ป้องกันการเกาะติดของ เชื้อแบคทีเรีย กับเซลล์กระเพาะอาหารและลดการอักเสบ

## การเลือกสูตรยาที่เหมาะสมในการรักษา

สูตรยาที่เหมาะสมในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต้องพิจารณาถึงราคา ประสิทธิภาพ ระยะเวลา ความถี่ในการให้ยา รวมถึงผลข้างเคียง และความปลอดภัย สูตรยาที่

แนะนำให้ใช้เป็นอย่างแรก คือ PPI(proton pump inhibitor )หรือ RBC(ranitidine bismuth citrate) ร่วมกับ clarithromycin และ amoxicillin หรือ metronidazole ส่วนสูตรยาที่เป็นทางเลือกที่สอง คือสูตรที่ประกอบด้วยยา 4 ชนิด มี PPI, bismuth, metronidazole และ tetracycline สำหรับ สูตรยาที่มี PPI ร่วมกับ ยาปฏิชีวนะ 1 ชนิด ถึงแม้ว่าจะมีรายงานการ ศึกษามากมาย แต่ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการรักษาค่อนข้างต่ำ คือมีอัตราในการกำจัดเชื้อได้ ประมาณร้อยละ 60-85 <sup>81</sup>

#### ตารางที่ 4 แสดงสูตรยาที่ใช้ในการรักษาและอัตราการหายจากการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

Drugs regimens	Per protocol		Intention-to-treat	
	Number studies	%cure	Number studies	%cure
PPI,Amoxicillin,Nitroimidazole	82	82.4	50	78.9
PPI,Amoxicillin,Clarithromycin	77	86.1	48	80.0
PPI,Clarithromycin,Nitroimidazole	122	87.1	80	82.8
RBC,Amoxicillin,Clarithromycin	6	87.6	3	81.2
RBC,Clarithromycin,Nitroimidazole	7	90.7	7	78.3
Standard triple therapy*	64	79.1	42	75.4
Quadruple therapy* (with PPI)	26	90.6	24	84.7
Quadruple therapy* (with anti H <sub>2</sub> )	11	89.0	8	79.6

- \* =Including tetracycline
- PPI=Proton pump inhibitor, RBC= Ranitidine bismuth citrate

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### การรักษาล้มเหลว (Treatment failure)

สาเหตุที่ทำให้ล้มเหลวในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้มีหลายประการ ได้แก่ poor compliance, เชื้อดื้อยา, ระดับยาไม่สูงพอ หรือมี ปฏิสัมพันธ์ระหว่างยาหลายชนิด ตามธรรมชาติของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรนั้นคือต่อยาหลายชนิด เช่น vancomycin, sulfonamide, trimethoprim สำหรับยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการกำจัดเชื้อนี้ ซึ่งได้แก่ amoxicillin, clarithromycin , metronidazole และ tetracycline นั้นก็มีรายงานการดื้อยาซึ่งเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการดื้อต่อ metronidazole และ clarithromycin ซึ่งอาจมีผลต่อการรักษา เนื่องจากทำให้ประสิทธิภาพของการกำจัดเชื้อลดลง ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ทำการเพาะเชื้อ และดูความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะก่อนการรักษาครั้งแรก อย่างไรก็ตามในรายที่มีความล้มเหลวในการกำจัดเชื้อชนิดนี้ แนะนำให้ทำการเพาะเชื้อและทดสอบความไวของเชื้อต่อยาชนิดต่างๆ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดสูตรยาที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

## บทที่ 3

### วิธีการวิจัย

#### รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงบรรยาย (Descriptive, Cross-sectional study)

#### ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

#### ประชากรที่ทำการศึกษา

ประชากรไทยที่มีอายุมากกว่า 15 ปีซึ่งมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

#### ประชากรตัวอย่าง (Sample population)

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่แยกได้จาก ประชากรชาวไทยที่มีอายุมากกว่า 15 ปีซึ่งมาเข้ารับการตรวจด้วยการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนที่หน่วยโรคทางเดินอาหาร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**เกณฑ์ในการเลือกเข้าทำการศึกษา (Inclusion criteria): ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาจะต้อง**

1. เป็นชาวไทยอายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป
2. ยินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้
3. มีอาการปวดท้องซึ่งจำเป็นต้องรับการตรวจด้วยการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบน

**เกณฑ์ในการคัดออก (Exclusion criteria):**

1. มีภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารส่วนต้น
2. กำลังได้รับการรักษาด้วยยาที่มีผลต่อเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เช่นยาปฏิชีวนะ ภายใน 1 เดือนก่อนหน้าที่จะทำการศึกษา

3. มีข้อห้ามที่จะตรวจด้วยการตัดชิ้นเนื้อบริเวณกระเพาะอาหาร เช่นภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ
4. เคยรับการรักษาด้วยการกำจัดเชื้อแบคทีเรียเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร มาก่อน
5. มีโรคประจำตัวที่รุนแรง คือ โรคหัวใจล้มเหลว, โรคไตวายเรื้อรังร่วมด้วย

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size)

จากรายงานในประเทศเม็กซิโกมีอัตราของเชื้อแบคทีเรียเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรที่ดื้อยาหลายชนิดประมาณ ร้อยละ 30 ส่วนในประเทศไทยยังไม่มีรายงาน

$$\begin{aligned} \text{สูตรที่ใช้คำนวณคือ} \quad \text{จำนวน } n &= Z^2 P(1-P)/d^2 \\ &= (1.96^2)(0.3)(0.7)/ (0.1^2) \\ &= 80.67 \end{aligned}$$

จะต้องเพาะเชื้อ และทดสอบความไวของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร 81 ตัวอย่าง

#### วิธีการศึกษา (Study methods)

1. ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องรับการตรวจโดยการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนได้รับคำอธิบายจากผู้วิจัย ถึงผลดี ผลเสียและภาวะแทรกซ้อนที่จะได้รับจากการทำวิจัย
2. เมื่อผู้ป่วยยินยอม และลงชื่อในใบยินยอมเรียบร้อยแล้ว ก็จะเข้ารับการตรวจและ ตัดชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารบริเวณ antrum 3 ชิ้น
3. ชิ้นเนื้อที่ตัดได้ จะถูกนำไปเพาะเชื้อบน BHI (Brain Heart Infusion) based agar โดยทำการเก็บไว้ในภาวะ microaerophilic เป็นเวลานาน 2-3 วัน และ ชิ้นเนื้อ จะถูกนำไปทดสอบปฏิกิริยา ยูรีเอส (urease test) โดยนำชิ้นเนื้อไปใส่ใน urea phenol red เพื่อดูการเปลี่ยนสีที่เกิดขึ้น
4. เมื่อเชื้อที่ทำการเพาะเลี้ยงไว้เจริญเติบโตแล้ว จะนำมาทดสอบโคโลนี กับปฏิกิริยา ยูรีเอส (urease) , ออกซิเดส (oxidase) และ คตะเลส (catalase) ซึ่งเชื้อแบคทีเรียเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร จะให้ผลบวกต่อการทดสอบทั้ง 3 อย่าง จากนั้นจะเลือก โคโลนีที่บริสุทธิ์ มา 1 โคโลนี แล้วนำโคโลนีนั้นวางลงในอาหารเพาะเลี้ยงเชื้อใหม่ ต่อจากนั้นจะนำไปอบที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสในภาวะ microaerophilic เป็นเวลา 2-3 วัน
5. นำมาทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ โดยยาปฏิชีวนะที่นำมาทดสอบคือ amoxicillin,

clarithromycin, metronidazole และ tetracycline ซึ่งวิธีที่ใช้ในการทดสอบคือ Epsilon meter test (E-test) โดยนำแผ่นยาปฏิชีวนะอย่างละ 1 ชนิดมาวางตรงกลางจานเพาะเลี้ยงเชื้อที่มีเชื้อแบคทีเรียเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งมีความเข้มข้นเท่ากับ 2 McFarland แล้วนำไปอบในภาวะ microaerophilic เป็นเวลานาน 4-5 วัน เมื่อครบกำหนด นำจานเพาะเลี้ยงเชื้อมาอ่านผลค่า minimum inhibition concentration (MIC) โดยจะอ่านค่าที่ต่ำที่สุดที่มี zone เกิดขึ้น แล้วนำค่าที่อ่านได้มาเปรียบเทียบกับค่าความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เพื่อบันทึกค่า MIC ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่นำมาทำการทดสอบ โดยกำหนดว่าเชื้อที่ต่อยาปฏิชีวนะ 2 ชนิดขึ้นไปจะถือว่าเป็น สายพันธุ์ที่ดื้อยาหลายชนิด

### การสังเกต และการวัด (observation and measurement)

บันทึกชื่อ อายุ เพศ หมายเลขประจำตัวผู้ป่วย ภูมิฐานะ ผลที่พบจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน และผลการเพาะเชื้อ และความไวต่อยา ปฏิชีวนะ

ค่าของระดับยาที่จะใช้ตัดสินว่าเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรดื้อยา หรือไม่นั้น เนื่องจากมีตัวเลขไม่เท่ากันในแต่ละการศึกษา นอกจากนั้น amoxicillin และ tetracycline นั้นยังไม่มีตัวเลขที่ชัดเจน ดังนั้นการวิจัยจึงได้แปลง ค่า MICs ตาม Boyanova L และคณะ<sup>82</sup> ตามตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงค่าความเข้มข้นที่น้อยที่สุดของยาปฏิชีวนะชนิดต่างๆที่ใช้ในการยับยั้งเชื้อเฮลิโค แบคเตอร์ ไพโลไร

ยาปฏิชีวนะ	MICs ( $\mu\text{g/ml}$ ) ที่กำหนดการดื้อยา
Amoxicillin	> 0.5
Clarithromycin	>1.0
Metronidazole	>8.0
Tetracycline	>4.0

## การวิเคราะห์ข้อมูล ( Data analysis)

การสรุปข้อมูลเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ วัตถุประสงค์เป็นการดูระยะของการดื้อยาแต่ละชนิด ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และหาความสัมพันธ์ของกลุ่มที่ดื้อยาหลายชนิด กับกลุ่มอายุ เพศ และลักษณะที่พบจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน

## ปัญหาด้านจริยธรรม

การศึกษานี้ เป็นการนำผู้ป่วยที่จำเป็นต้องตรวจหาสาเหตุ อาการปวดท้องส่วนบน มาปฏิบัติตามมาตรฐานของ สมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย และยังได้จัดทำใบแสดงความยินยอม (inform consent) ให้ผู้ป่วยได้รับทราบและเข้าใจ และยินยอมให้ทำหัตถการก่อนที่จะทำการวิจัย

## ข้อจำกัดในการทำวิจัย

1. ในการวิจัยนี้มีปัญหาในการเพาะเชื้อ เนื่องจากเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นเชื้อที่เพาะได้ยาก และมีการปนเปื้อนจากขั้นตอนการเก็บ และขนส่งขึ้นเนื้อก่อนที่จะนำมาลงในจานเพาะเลี้ยงเชื้อ จึงต้องทำซ้ำหลายๆครั้งเพื่อเพิ่มความไว และต้องเพิ่มความระมัดระวังในการเก็บ และขนส่งขึ้นเนื้อ
2. การเพาะเชื้อ และใช้ epsilon test นั้นมีราคาแพงถ้าต้องทำซ้ำหลายๆครั้งจะต้องสิ้นเปลืองงบประมาณมาก



## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

จากผลการศึกษาโดยการตรวจขึ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่ห้องระบบทางเดินอาหารส่วนบน เนื่องจากอาการปวดท้อง ที่ห้องส่องกล้องหน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมิถุนายน 2544-ธันวาคม 2545 จำนวนทั้งหมด 560 คน เป็นเพศชาย 250 ราย เพศหญิง 310 ราย มีอายุระหว่าง 18-91 ปี อายุเฉลี่ย 51.18 ปี ลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง พบว่าปกติ 105 ราย (ร้อยละ18.8) , กระเพาะอาหารอักเสบ 273 ราย (ร้อยละ48.8), แผลในกระเพาะอาหาร 110 ราย (ร้อยละ 19.6), แผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม 46 ราย (ร้อยละ 8.2), แผลในกระเพาะอาหารร่วมกับแผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม 26 ราย (ร้อยละ 4.6) ดังแสดงตามตารางที่ 6

เมื่อแยกตามกลุ่มอายุพบว่า ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี จะตรวจพบแผลในกระเพาะอาหาร และ/หรือ ลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ร้อยละ 16.8 ในขณะที่ ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี จะตรวจพบแผล ร้อยละ 37.9 ส่วนกลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปีจะตรวจพบแผลประมาณร้อยละ 22.9 เทียบกับ กลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จะตรวจพบแผลประมาณร้อยละ 52.2 ตามตารางที่ 7 และ 8

ผู้ป่วยทั้งหมด 560 รายนี้ ตรวจ rapid urease test ให้ผลบวก 315 คน(ร้อยละ 56.25) เป็นเพศชาย 145 ราย เพศหญิง 170 ราย มีอายุระหว่าง 20-87 ปี อายุเฉลี่ย 51.4 ปี ลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง พบว่า ปกติ 45 ราย (ร้อยละ 14.3), กระเพาะอาหารอักเสบ 160 ราย (ร้อยละ 50.8), แผลในกระเพาะอาหาร 67 ราย(ร้อยละ21.3), แผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม 28 ราย(ร้อยละ 8.9), แผลในกระเพาะอาหารร่วมกับแผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม 15 ราย (ร้อยละ 4.7) ตามตารางที่ 9

ผู้ป่วยที่มีผลทดสอบ rapid urease test เป็นบวก เมื่อแยกตามกลุ่มอายุ พบว่า อายุ น้อยกว่า 30 ปี มีผลบวกต่อ rapid urease test ร้อยละ 44.1, ช่วงอายุ 30-39 ปี ร้อยละ 60, ช่วงอายุ 40-49 ปี ร้อยละ 59.4, ช่วงอายุ 50-59 ปี ร้อยละ 58.8 , ช่วงอายุ 60-69 ปี ร้อยละ 60.1 , และช่วงอายุ70 ปี ขึ้นไป ร้อยละ 50 ตามตารางที่ 10

สามารถเพาะเชื้อได้ 172 สายพันธุ์ (ร้อยละ 54.6ของ จำนวนคนที่ผล rapid urease test ให้ผลบวก) เป็นเพศชาย 79 ราย เพศหญิง 93 ราย อายุระหว่าง 20-87 ปี อายุเฉลี่ย 49.6 ปี ลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง พบว่าปกติ 21 ราย (ร้อยละ 12.2) , กระเพาะอาหารอักเสบ 91 ราย (ร้อยละ 52.9), แผลในกระเพาะอาหาร 38 ราย (ร้อยละ 22.1), แผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดี



นม 18 ราย (ร้อยละ 10.5), แผลในกระเพาะอาหารร่วมกับแผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม 4 ราย (ร้อยละ 2.3) ตามตารางที่ 11

สามารถวาง epsilometer test เพื่อดูความไวของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อยาปฏิชีวนะ ครบทั้ง 4 ชนิด ทั้งหมด 79 คน เป็นร้อยละ 45.9 ของจำนวนที่เพาะเชื้อขึ้น และเป็นร้อยละ 14.1 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมในการศึกษานี้

ข้อมูลพื้นฐานของ ผู้ป่วย 79 คน ตามตารางที่ 12 เป็นเพศชาย 44 คน (ร้อยละ 55.7) เพศหญิง 35 คน (ร้อยละ 44.3) มีอายุระหว่าง 21 ถึง 87 ปี อายุเฉลี่ย 51.5 ปี ลักษณะที่พบจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน พบว่า ปกติ 7 ราย (ร้อยละ 8.9) กระเพาะอาหารอักเสบ 38 ราย (ร้อยละ 48.1) แผลในกระเพาะอาหาร 22 ราย (ร้อยละ 27.8) แผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม 9 ราย (ร้อยละ 11.4) แผลในกระเพาะอาหารร่วมกับแผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม 3 ราย (ร้อยละ 3.8)

ผลการดื้อยาปฏิชีวนะ 4 ชนิด ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร พบว่า ดื้อยา amoxicillin 11 ราย (ร้อยละ 13.9) ดื้อยา clarithromycin 15 ราย (19.0) ดื้อยา metronidazole 24 ราย (ร้อยละ 30.4) ดื้อยา tetracycline 4 ราย (ร้อยละ 5.1) ดื้อยาอย่างน้อย 1 ชนิด 36 ราย (ร้อยละ 45.6) ดื้อยาอย่างน้อย 2 ชนิด (multidrug resistant) 13 ราย (ร้อยละ 16.5) ดื้อยาอย่างน้อย 3 ชนิด 4 ราย (ร้อยละ 5.1) ดื้อยาทั้ง 4 ชนิด 1 ราย (ร้อยละ 1.3) ตามที่แสดงไว้ในตารางที่ 13

ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดที่ได้รับการส่งกล้อง  
ตรวจทางเดินอาหาร

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย(คน)	คิดเป็นร้อยละ
เพศ		
ชาย	250	44.6
หญิง	310	55.4
อายุเฉลี่ย (ปี, sd)	51.2(16.75)	
พิสัย (ปี)	18-91	
อายุ		
< 60 ปี (คน)	377	67.3
≥ 60 ปี (คน)	183	32.7
ลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง ปกติ	105	18.8
กระเพาะอาหารอักเสบ	273	48.8
แผลในกระเพาะอาหาร	110	19.6
แผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัม	46	8.2
แผลในกระเพาะอาหาร ร่วมกับลำไส้เล็กดูโอดินัม	26	4.6

ตารางที่ 7 แสดงลักษณะที่พบจากการส่องกล้องแยกเป็นกลุ่มอายุน้อยกว่า 40 ปี และกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี

รอยโรค/ กลุ่มอายุ	< 40 ปี (ร้อยละ)	≥ 40 ปี (ร้อยละ)
1.ปกติ	30 (20.6)	75 (18.1)
2.กระเพาะอาหารอักเสบ	90 (62.6)	183 (44.0)
3.แผลในกระเพาะอาหาร	13 (9.3)	97 (23.3)
4.แผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม	11 (7.5)	35 (8.4)
5.แผลในกระเพาะอาหารร่วมกับแผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม	0 (0.0)	26 (6.2)

ตารางที่ 8 แสดงลักษณะที่พบจากการส่องกล้องแยกเป็นกลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี และกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี

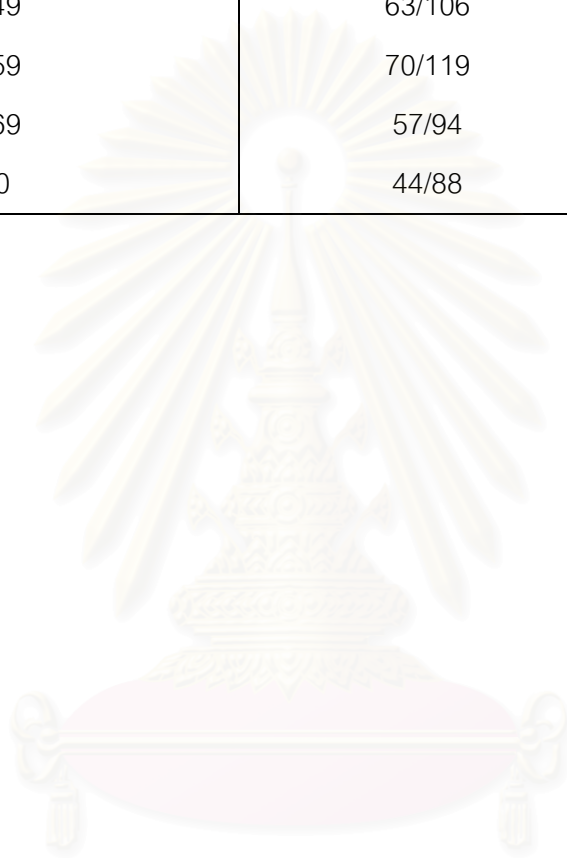
รอยโรค/ กลุ่มอายุ	< 60 ปี (ร้อยละ)	≥ 60 ปี (ร้อยละ)
1.ปกติ	78 (20.7)	27 (14.7)
2.กระเพาะอาหารอักเสบ	213 (56.4)	61 (33.1)
3.แผลในกระเพาะอาหาร	50 (13.2)	61 (33.1)
4.แผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม	26 (6.8)	20 (11.0)
5.แผลในกระเพาะอาหารร่วมกับแผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม	11 (2.9)	15 (8.1)

ตารางที่ 9. แสดง ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่มี rapid urease test ได้ผลบวก (315 คน)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย(คน)	คิดเป็นร้อยละ
เพศ		
ชาย	145	46.0
หญิง	170	54.0
อายุเฉลี่ย (ปี) +/- sd	51.4 +/- 15.74	
พิสัย (ปี)	20-87	
อายุ		
< 60 ปี (คน)	215	68.4
≥ 60 ปี (คน)	100	31.6
ลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง ปกติ	45	14.3
กระเพาะอาหารอักเสบ	160	50.8
แผลในกระเพาะอาหาร	67	21.3
แผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม	28	8.9
แผลในกระเพาะอาหาร ร่วมกับลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม	15	4.7

ตารางที่ 10 แสดงจำนวนคนที่ได้ผลบวกต่อ rapid urease test แยกตามช่วงอายุ

ช่วงอายุ (ปี)/ ผลตรวจ rapid urease test	จำนวนคนที่ได้ผลบวก/ทั้งหมด	คิดเป็นร้อยละ
< 30	30/68	44.1
30-39	51/85	60.0
40-49	63/106	59.4
50-59	70/119	58.8
60-69	57/94	60.1
>70	44/88	50.0



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 11. แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ให้ผลบวก (172 ราย)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย(คน)	คิดเป็นร้อยละ
เพศ		
ชาย	77	44.8
หญิง	95	55.2
อายุเฉลี่ย (ปี) +/- sd	49.6 +/- 15.51	
พิสัย (ปี)	20-87	
อายุ		
< 60 ปี (คน)	122	70.8
≥ 60 ปี (คน)	50	29.2
ลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง ปกติ	21	12.2
กระเพาะอาหารอักเสบ	91	52.9
แผลในกระเพาะอาหาร	38	22.1
แผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม	18	10.5
แผลในกระเพาะอาหาร ร่วมกับลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม	4	2.3

ตารางที่ 12. แสดง ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่สามารถตรวจความไวของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อยาปฏิชีวนะครบ 4 ชนิด (79 คน)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย(คน)	คิดเป็นร้อยละ
เพศ		
ชาย	44	55.7
หญิง	35	44.3
อายุเฉลี่ย (ปี)+/- sd	51.5 +/- 16.22	
พิสัย (ปี)	21-87	
อายุ		
< 60 ปี (คน)	54	68.4
≥ 60 ปี (คน)	25	31.6
ลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง ปกติ	7	8.9
กระเพาะอาหารอักเสบ	38	48.1
แผลในกระเพาะอาหาร	22	27.8
แผลในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม	9	11.4
แผลในกระเพาะอาหาร ร่วมกับลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม	3	3.8

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ตารางที่ 13. แสดงผลการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.

ยาปฏิชีวนะ	จำนวนตัวอย่างที่ดื้อยา	ร้อยละ
Amoxicillin (A)	11	13.9
Clarithromycin (C)	15	19.0
Metronidazole (M)	24	30.4
Tetracycline (T)	4	5.1
Amoxicillin+clarithromycin	5	6.3
Amoxicillin+metronidazole	5	6.3
Amoxicillin+tetracycline	4	5.1
Clarithromycin+metronidazole	7	8.9
Clarithromycin+tetracycline	2	2.5
Metronidazole+tetracycline	1	1.3
A+C+M	3	3.8
A+C+T	2	2.5
A+M+T	1	1.3
C+M+T	1	1.3
ดื้อยาอย่างน้อย 1 ชนิด	36	45.6
ดื้อยาอย่างน้อย 2 ชนิด	13	16.5
ดื้อยาอย่างน้อย 3 ชนิด	4	5.1
ดื้อยา 4 ชนิด	1	1.3

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 14. แสดงข้อมูลเปรียบเทียบการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด แยกตามเพศ

ยาปฏิชีวนะ/ เพศ	หญิง	ชาย	รวมทั้งหมด
Amoxicillin			
-ดื้อยา	6	5	11
-ไม่ดื้อยา	29	39	68
Clarithromycin			
-ดื้อยา	8	7	15
-ไม่ดื้อยา	27	37	65
Metronidazole			
-ดื้อยา	10	14	24
-ไม่ดื้อยา	25	30	55
Tetracycline			
-ดื้อยา	2	2	4
-ไม่ดื้อยา	33	42	75

จากตารางที่ 14 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด แยกตามเพศ พบว่า ผู้หญิงดื้อยา amoxicillin ,clarithromycin, metronidazole และ tetracycline ร้อยละ 17.1, ร้อยละ 22.9, ร้อยละ 28.6 และ ร้อยละ 5.7 ตามลำดับ ผู้ชายดื้อยา amoxicillin ,clarithromycin, metronidazole และ tetracycline ร้อยละ 11.4, ร้อยละ 15.9, ร้อยละ 31.8 และร้อยละ 4.5 ตามลำดับพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ )

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 15. แสดงข้อมูลเปรียบเทียบการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดแยกตามกลุ่มอายุ

ยาปฏิชีวนะ/อายุ	>60 ปี	<60 ปี	รวมทั้งหมด
Amoxicillin			
-ดื้อยา	5	6	11
-ไม่ดื้อยา	20	48	68
Clarithromycin			
-ดื้อยา	6	9	15
-ไม่ดื้อยา	19	45	64
Metronidazole			
-ดื้อยา	10	14	24
-ไม่ดื้อยา	15	40	55
Tetracycline			
-ดื้อยา	1	3	4
-ไม่ดื้อยา	24	51	75

จากตารางที่ 15 แสดงข้อมูลเปรียบเทียบการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิดแยกตามกลุ่มอายุ พบว่ากลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีอัตราการดื้อยา amoxicillin, clarithromycin, metronidazole และ tetracycline ร้อยละ 20, ร้อยละ 24, ร้อยละ 40 และ ร้อยละ 4 ตามลำดับ ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี มีอัตราการดื้อยา amoxicillin, clarithromycin, metronidazole และ tetracycline ร้อยละ 11.1, ร้อยละ 16.7, ร้อยละ 25.9 และ ร้อยละ 5.6 ตามลำดับ พบว่าไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ )

สถาบันนวัตกรรมการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 16. แสดงข้อมูลเปรียบเทียบการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด แยกตามลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง

ยาปฏิชีวนะ/ลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง	กลุ่มที่พบแผล	กลุ่มที่ไม่พบแผล	รวมทั้งหมด
Amoxicillin			
-ดื้อยา	7	4	11
-ไม่ดื้อยา	27	41	68
Clarithromycin			
-ดื้อยา	8	7	15
-ไม่ดื้อยา	26	38	64
Metronidazole			
-ดื้อยา	13	11	24
-ไม่ดื้อยา	21	34	55
Tetracycline			
-ดื้อยา	1	3	4
-ไม่ดื้อยา	33	42	75

จากตารางที่ 16 ข้อมูลแสดงการเปรียบเทียบการดื้อยาปฏิชีวนะแต่ละชนิด แยกตามลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง พบว่ากลุ่มที่พบแผล มีอัตราการดื้อยา amoxicillin, clarithromycin, metronidazole และ tetracycline ร้อยละ 20.6, ร้อยละ 23.5, ร้อยละ 38.2 และ ร้อยละ 2.9 ตามลำดับ กลุ่มที่ไม่พบแผล (nonulcer dyspepsia) มีอัตราการดื้อยา amoxicillin, clarithromycin, metronidazole และ tetracycline ร้อยละ 8.9, ร้อยละ 15.6, ร้อยละ 24.4 และ ร้อยละ 6.7 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 17. แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มที่ดื้อยา 2 ชนิดขึ้นไป และกลุ่มที่ดื้อยาน้อยกว่า 2 ชนิด (Multidrug resistant group and non multidrug resistant group)

กลุ่มที่ดื้อยา	MDR-HP	non MDR-HP	รวมทั้งหมด
1. เพศ			
-ชาย	7	37	44
-หญิง	6	29	35
2. อายุ			
-น้อยกว่า 60 ปี	7	47	54
-มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี	6	19	25
3. ลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง			
-ไม่พบแผล	6	39	45
-พบแผล	7	27	34

MDR-HP= Multidrug resistant *Helicobacter pylori*

Non MDR-HP= Non multidrug resistant *Helicobacter pylori*

จากตารางที่ 17. แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มที่ดื้อยา 2 ชนิดขึ้นไป และกลุ่มที่ดื้อยาน้อยกว่า 2 ชนิด (multidrug resistant group and non multidrug resistant group) พบว่า เพศชาย มีอัตราการเกิด MDR-HP ร้อยละ 15.9 (7/44) เพศหญิง มีอัตราการเกิด MDR-HP ร้อยละ 17.1 (6/35) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) เมื่อจำแนกตามอายุ พบว่า ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี มีอัตราการเกิด MDR-HP ร้อยละ 13.0 (7/54) กลุ่มที่อายุ 60ปีหรือมากกว่า มีอัตราการเกิด MDR-HP ร้อยละ 24.0 (6/25) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) และเมื่อจำแนกตามลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง พบว่า กลุ่มที่ไม่พบแผล (nonulcer dyspepsia) มีอัตราการเกิด MDR-HP ร้อยละ 13.3 (6/45) กลุ่มที่พบแผล (peptic ulcer) มีอัตราการเกิด MDR-HP ร้อยละ 20.6 (7/34) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ )

ตารางที่ 18. แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มที่ดื้อยา 1 ชนิดขึ้นไป และกลุ่มที่ไม่ดื้อยา

กลุ่ม	ดื้อยา	ไม่ดื้อยา	รวมทั้งหมด
1.เพศ			
-ชาย	19	25	44
-หญิง	17	18	35
2.อายุ			
-น้อยกว่า 60 ปี	23	31	54
-มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี	13	12	25
3.ลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง			
-ไม่พบแผล	19	27	46
-พบแผล	17	16	33

จาก ตารางที่ 18 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มที่ดื้อยา 1 ชนิดขึ้นไป และกลุ่มที่ไม่ดื้อยา พบว่า เพศชาย มีอัตราการดื้อยา 1 ชนิดขึ้นไป ร้อยละ 43.2 (19/44) เพศหญิง มีอัตราการดื้อยา 1 ชนิดขึ้นไป ร้อยละ 48.6 (17/35) ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ )เมื่อจำแนกตามอายุ พบว่า ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี มีอัตราการดื้อยา 1 ชนิดขึ้นไป ร้อยละ 42.6 (23/54) กลุ่มที่อายุ 60 ปีหรือมากกว่า มีอัตราการดื้อยา 1 ชนิดขึ้นไป ร้อยละ 52.0 (13/25) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) และเมื่อจำแนกตามลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง พบว่ากลุ่มที่ไม่พบแผล (nonulcer dyspepsia) มีอัตราการดื้อยา 1 ชนิดขึ้นไป ร้อยละ 41.3 (19/46) กลุ่มที่พบแผล (peptic ulcer) มีอัตราการดื้อยา 1 ชนิดขึ้นไป ร้อยละ 51.5 (17/33) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p>0.05$ )

## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

#### ข้อมูลพื้นฐาน

การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดท้อง และเข้ารับการตรวจด้วยการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบน ที่ห้องส่องกล้องหน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงมิถุนายน พ.ศ. 2544 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2545 ตามเกณฑ์คัดเลือกที่กล่าวไว้ข้างต้น

การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยได้ทั้งหมด 560 คน โดยพบว่าสัดส่วนของเพศหญิงจะมากกว่าชาย ซึ่งอาจเป็นจากผู้ป่วยหญิงจะมีแนวโน้มที่จะมาพบแพทย์ และเข้ารับการตรวจวินิจฉัยเมื่อมีปัญหาปวดท้องมากกว่าผู้ป่วยชาย

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยค่อนข้างมาก (51.4 ปี) ซึ่งอาจจะเป็นจากผู้ป่วยที่มีอายุมากเมื่อมาตรวจด้วยอาการปวดท้อง มีแนวโน้มที่แพทย์จะส่งตรวจวินิจฉัยด้วยการส่องกล้องเร็วกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย เนื่องจากผู้ป่วยที่มีอายุมากมีโอกาสที่จะพบรอยโรค และมีความเสี่ยงที่จะพบรอยโรคมมากกว่า ตามคำแนะนำของกลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2542 แนะนำให้ตรวจหาสาเหตุของอาการปวดท้องส่วนบนเรื้อรัง ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 40 ปีหรือมีอาการเตือน (alarming symptoms)

จากการศึกษานี้กลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 40 ปี และกลุ่มผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี จะตรวจพบแผลประมาณร้อยละ 37.4 และร้อยละ 52.2 ตามลำดับ เทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 40 ปี และกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี จะตรวจพบแผล ร้อยละ 17.5 และร้อยละ 23 ตามลำดับ ซึ่งช่วยยืนยันว่าอายุเป็นปัจจัยหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการตรวจพบแผลในทางเดินอาหารส่วนต้น

ผล rapid urease test ให้ผลบวกร้อยละ 56.25 และเมื่อแยกตามกลุ่มอายุพบว่ามีความชุกสูงในช่วงอายุ 30-69 ปี ประมาณร้อยละ 60 ซึ่งก็มีค่าใกล้เคียงกับรายงานการศึกษาประชากรทั่วประเทศไทย ซึ่งรายงานความชุกของการติดเชื้อประมาณ ร้อยละ 48.2 และพบความชุกสูงสุดประมาณร้อยละ 63.7 ในผู้ป่วยช่วงอายุ 31-60 ปี<sup>83</sup> โดยพบว่าการศึกษาที่มีความชุกของการติดเชื้อสูงขึ้นในช่วงอายุที่สูงขึ้นนั้น ไม่ได้เกิดจากการที่อายุเพิ่มขึ้น แล้วมีโอกาสติดเชื้อเพิ่มขึ้นตามระยะเวลา เพราะการติดเชื้อส่วนใหญ่จะเกิดในวัยเด็ก น่าจะอธิบายจากการเปลี่ยนแปลงของสุขอนามัยที่เพิ่มขึ้น ทำให้กลุ่มอายุน้อยจะมีความชุกของการติดเชื้อที่ต่ำกว่า

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาทั้งหมด, กลุ่มที่ผล rapid urease test ให้ผลบวก และกลุ่มที่เพาะเชื้อสำเร็จ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นกลุ่มที่ไม่พบแผล (ร้อยละ 67.6, ร้อย



ละ 65.1 และ ร้อยละ 65.2 ตามลำดับ) ซึ่งมากกว่า กลุ่มที่พบแผล (ร้อยละ 32.4, ร้อยละ 34.9 และ ร้อยละ 34.8 ตามลำดับ) ซึ่งก็เหมือนกับข้อมูลก่อนหน้านี้ ที่พบว่าในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้อง ส่วนบนเรื้อรัง ส่วนใหญ่ ร้อยละ 50-70 จะตรวจไม่พบรอยโรคที่ชัดเจน จากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน<sup>84-86</sup>

### ความชุกของเชื้อดื้อยา

จากผลการศึกษา พบความชุกของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อยาหลายชนิดทั้งสิ้น ร้อยละ 16.5 ซึ่งต่ำกว่าเมื่อเทียบกับรายงานการศึกษาจากเม็กซิโก ซึ่งมีอัตราการดื้อยาหลายชนิดอยู่ที่ร้อยละ 30.7 ความแตกต่างของการดื้อยาในประเทศไทย และเม็กซิโก น่าจะเกิดจากความแตกต่างในแต่ละพื้นที่ เชื้อชาติ และการใช้ยาปฏิชีวนะในชีวิตประจำวัน แต่อย่างไรก็ตามความชุกของการดื้อยาหลายชนิดในการศึกษานี้ก็เป็นตัวเลขที่ค่อนข้างสูง

และเมื่อแยกดูตามแต่ละชนิดของยา พบว่าอัตราการดื้อยา amoxicillin ร้อยละ 13.9 ซึ่งสูงกว่าที่มีรายงานจากประเทศต่างๆ (ร้อยละ 0-1.4) ความแตกต่างนี้ส่วนหนึ่งอาจเป็นจากความแตกต่างของการดื้อยาในแต่ละประเทศ ในประเทศไทยการใช้ยา amoxicillin อย่างพร่ำเพรื่อในการรักษาการติดเชื้อ อาจเป็นสาเหตุทำให้มีการดื้อยาในอัตราที่สูงกว่ารายงานจากประเทศอื่นๆ

อัตราการดื้อยา clarithromycin ร้อยละ 19.0 สูงกว่าที่มีรายงานจากประเทศที่พัฒนาแล้วซึ่งส่วนใหญ่จะดื้อยาน้อยกว่า ร้อยละ 10 เช่น เบลเยียม ฝรั่งเศส โปรตุเกส ญี่ปุ่น นอกจากนี้ อัตราการดื้อยา amoxicillin ร่วมกับ clarithromycin นั้นประมาณร้อยละ 6.3 ซึ่งอาจจะมีผลกระทบอย่างมากต่อการกำจัดเชื้อ เนื่องจากในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ใช้สูตรการรักษาที่มียาปฏิชีวนะ 2 ชนิดนี้เป็นสูตรยาหลัก

อัตราการดื้อ metronidazole และ tetracycline ต่ำกว่ารายงานก่อนหน้านี้ในประเทศไทยที่ปี พ.ศ. 2538 (metronidazole ร้อยละ 30.4 เทียบกับ ร้อยละ 51 ;tetracycline ร้อยละ 5.1 เทียบกับ ร้อยละ 16.6) อัตราการดื้อยาของ tetracycline ที่ต่ำกว่าเดิมนั้นส่วนหนึ่งอาจเป็นจากใช้ค่า MICs ซึ่งสูงขึ้น จากเดิม 0.25 ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตร เป็น 4 ไมโครกรัมต่อมิลลิเมตร ส่วนอัตราการดื้อยา metronidazole นั้นอาจเป็นจากการใช้ยานี้น้อยลงในปัจจุบัน

เมื่อทดสอบความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ กับการดื้อยาหลายชนิด ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ของกลุ่มอายุ เพศ และลักษณะที่พบจากการส่องกล้อง กับการดื้อยาไม่ว่าจะเป็นชนิดเดียวหรือหลายชนิด ซึ่งอาจจะเป็นจากจำนวนตัวอย่างที่น้อยเกินไป จนไม่สามารถสรุปได้ โดยจะต้องใช้จำนวนตัวอย่าง 309 ตัวอย่าง จึงจะสามารถพิสูจน์ว่าปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรหรือไม่

## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นการติดเชื้อที่พบบ่อยในประเทศไทย ในการศึกษานี้ พบความชุกในการติดเชื้อนี้ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดท้องส่วนบน ประมาณ ร้อยละ 56.25 ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับที่มีรายงานการศึกษาในประเทศไทย ซึ่งมีความชุกประมาณ ร้อยละ 60 และความชุกสูงสุดจะอยู่ในช่วงอายุ 30-69 ปี

ลักษณะที่พบจากการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบน จะเป็นแบบไม่พบแผลมากกว่ากลุ่มที่พบแผล ซึ่งก็เหมือนกับรายงานการศึกษาก่อนๆ ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการปวดท้องส่วนบนเรื้อรัง เมื่อตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนมักจะไม่พบรอยโรคที่ชัดเจน

เมื่อเปรียบเทียบรอยโรคที่พบจากการส่องกล้องทางเดินอาหาร ในกลุ่มอายุต่างๆกัน พบว่าผู้ป่วยที่อายุมาก (มากกว่า 40 ปี โดยเฉพาะอย่างยิ่งมากกว่า 60 ปี) จะมีโอกาสพบรอยโรคคือแผลในกระเพาะอาหาร หรือลำไส้เล็กส่วนต้น สูงกว่าผู้ป่วยอายุน้อย

อัตราการดื้อยาหลายชนิดจากการศึกษานี้ ต่ำกว่าที่รายงานจาก เม็กซิโก ความแตกต่างนี้อาจเป็นจากความแตกต่างทางพื้นที่ ประชากร ความถี่ในการใช้ยาปฏิชีวนะ อย่างไรก็ตามอัตราการดื้อยาหลายชนิดของการศึกษานี้เป็นอัตราที่ค่อนข้างสูง ซึ่งอาจมีผลต่อการกำจัดเชื้อทางคลินิก

เมื่อพิจารณาการดื้อยาแยกตามชนิด พบว่ายาที่มีการดื้อมากที่สุด คือ metronidazole รองลงมาคือ clarithromycin, amoxicillin และ tetracycline ตามลำดับ

อัตราการดื้อยา amoxicillin สูงกว่ารายงานก่อนๆ ในต่างประเทศมาก เนื่องจากเดิมแทบไม่มีการรายงานการดื้อยานี้เลยในต่างประเทศ จึงไม่มีข้อมูลว่าการดื้อยานี้จะมีผลกระทบต่อการรักษาเล็กน้อยเพียงใด และยานี้นี้ก็นิยมใช้ในสูตรยาที่ใช้กำจัดเชื้อ ดังนั้น จึงควรศึกษาถึงผลกระทบของการดื้อยานี้ทางคลินิกต่อไป

เช่นเดียวกับอัตราการดื้อยา clarithromycin ที่ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับรายงานทั่วโลก และมีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ดื้อต่อ clarithromycin ในหลอดทดลองเมื่อใช้สูตรการรักษาที่มียานี้นี้เป็นส่วนประกอบ จะมีโอกาสกำจัดเชื้อล้มเหลว มากกว่าผู้ที่ไม่ดื้อ clarithromycin และเช่นเดียวกับ amoxicillin ยา clarithromycin นั้นเป็นยาที่อยู่ในสูตรยาที่นิยมใช้ในการรักษาการติดเชื้อนี้ในประเทศไทย รวมทั้งในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในการ

ศึกษานี้ยังพบว่ามีการดื้อยา amoxicillin ร่วมกับ clarithromycin ดังนั้นประสิทธิภาพของสูตรยา อาจจะลดลง และมีผลต่อการรักษาผู้ป่วยต่อไป

อัตราการใช้ยา metronidazole จากการศึกษาครั้งนี้ ต่ำกว่าที่มีรายงานจากการศึกษา ก่อนๆในประเทศไทย ซึ่งอาจจะเป็นจากอัตราการใช้ยาชนิดนี้ในการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร น้อยลง

อัตราการใช้ยา tetracycline ค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับยาชนิดอื่น จึงอาจใช้เป็นทางเลือกในการรักษาการติดเชื้อนี้ในผู้ป่วยที่ดื้อยาอื่น หรือล้มเหลวในการรักษา

ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ ไม่ว่าจะเป็น เพศ กลุ่มอายุ และลักษณะที่พบ จากการส่องกล้อง กับการดื้อยาหลายชนิด ซึ่งอาจจะเป็นจากจำนวนตัวอย่างที่ไม่เพียงพอ ซึ่งจะต้องใช้จำนวนตัวอย่างประมาณ 309 ราย จึงจะสรุปได้

### ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษานี้พบว่าการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสายพันธุ์ที่ดื้อยาหลายชนิดนั้น มีความชุกค่อนข้างสูง ซึ่งอาจเป็นปัญหาในการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อชนิดนี้ ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาต่อไปถึงผลกระทบของการดื้อยาในหลอดทดลอง ต่อประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อทางคลินิก และควรตรวจสอบความไวของเชื้อชนิดนี้เป็นระยะๆ เพื่อดูแนวโน้มของการดื้อยาแต่ละชนิดต่อไป

อัตราการใช้ยา amoxicillin และ clarithromycin สูงกว่ารายงานอื่นๆ ดังนั้น อาจมีผลต่อการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สูตรยาที่นิยมใช้ในปัจจุบันที่มี amoxicillin ร่วมกับ clarithromycin อาจประสบความล้มเหลวในการรักษาได้ ในรายเช่นนี้ สูตรยาที่มี metronidazole และ tetracycline อาจเป็นสูตรยาทางเลือกที่เหมาะสม เพราะอัตราการใช้ยา tetracycline ต่ำกว่ายาชนิดอื่น ส่วน metronidazole ถึงแม้จะมีอัตราการใช้สูงกว่ายาชนิดอื่น แต่มีการศึกษาว่า ถ้าเพิ่มขนาดยา จะสามารถกำจัดเชื้อได้ แม้ว่าจะดื้อยาชนิดนี้ในหลอดทดลองก็ตาม

ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น เรื่องอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะที่สูง ดังนั้นจึงอาจจะต้องมีการติดตามผลการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่เป็นแผลเป็บติก ร่วมกับภาวะแทรกซ้อนเช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร, ภาวะอาหารหรือลำไส้เล็กทะลุ ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อชนิดนี้ และควรจะมีการตรวจยืนยันว่ามีการกำจัดเชื้อนี้ได้สำเร็จจริง

จากการศึกษานี้ มีปัญหาการปนเปื้อนของเชื้ออื่น ซึ่งมีผลกระทบต่อการใช้ยาซ้ำๆ ทำให้ต้องสูญเสียเวลา แรงงาน และค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น โดยจะต้องมีความระมัดระวังในการขนส่งชิ้นเนื้อ การลงชิ้นเนื้อในจานเพาะเชื้อ และการเก็บรักษาเชื้อ ดังนั้นการเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโล

ไร จึงต้องอาศัยทั้งความชำนาญ และความละเอียดรอบคอบสูง จึงควรมีเจ้าหน้าที่ผู้เชี่ยวชาญในการปฏิบัติงานด้านนี้โดยเฉพาะ

อย่างไรก็ตามเนื่องจากการเพาะเชื้อ และทดสอบความไวของเชื้อต่อยานั้น ต้องใช้เวลา แรงงาน และค่าใช้จ่ายสูง ดังนั้นจึงไม่เหมาะสมที่จะทำในทุกรายที่ตรวจพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ควรพิจารณาทำในรายที่มีการล้มเหลวในการรักษา

และเนื่องจากจำนวนตัวอย่างในการศึกษานี้มีไม่เพียงพอ ที่จะสรุปว่ามีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาหรือไม่ ดังนั้นจึงควรมีการเก็บรวบรวมข้อมูลต่อไป เพื่อให้ได้ข้อสรุปนี้ และอาจนำไปใช้ในการพิจารณาเลือกสูตรยาที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยต่อไปในอนาคต



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

1. O'Connor HJ. The role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(Suppl 201):11-15.
2. Mitchell HM, Hu P, Chi Y, Chen MH, Li YY, Hazell SL. A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). *Gastroenterology* 1998;114: 256-61.
3. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311.
4. Megraud F. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Br Med Bull.* 1998;54:207-216.
5. Graham DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implications for therapy. *Gastroenterology* 1998;115:1272-7.
6. Goodwin CS. Antimicrobial treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Infect Dis.*1997;25:1023-6.
7. Katelaris PH, Nguyen TV, Robertson GJ, Bradbury R, Ngu MC. Prevalence and demographic determinants of metronidazole resistance by *Helicobacter pylori* in a large cosmopolitan cohort of Australian dyspeptic patients. *Aust N Z J Med.* 1998;28:633-8.
8. Peitz U, Hackelsberger A, Malfertheiner P. A practical approach to patients with refractory *Helicobacter pylori* infection, or who are re-infected after standard therapy. *Drugs.* 1999;57:905-20.
9. Segura AM, Gutierrez O, Otero W, Angel A, Genta RM, Graham D. Furazolidone, amoxicillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.*1997;11:529-32.
10. Alarcon T, Domingo D, Lopez-Brea M. Antibiotic resistance problems with *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents.*1999;12:19-26.
11. van Zwet AA, de Boer WA, Schneeberger PM, Weel J, Jansz AR, Thijs JC. Prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15:861-4.

12. Wolle K, Nilius M, Leodolter A, Muller WA, Malfertheiner P, Konig W. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to several antimicrobial agents in a region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.1998;17:519-21.
13. Breuer T, Kim JG, el-Zimaity HM. Clarithromycin, amoxicillin and H2-receptor antagonist therapy for *Helicobacter pylori* peptic ulcer disease in Korea. *Aliment Pharmacol Ther*.1997;11:939-42.
14. Osato MS, Reddy R, Graham DY. Metronidazole and clarithromycin resistance amongst *Helicobacter pylori* isolates from a large metropolitan hospital in the United States. *Int J Antimicrob Agents*.1999;12:341-7.
15. Vakil N, Hahn B, McSorley D. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in the United States. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1432-5.
16. Torres J, Carmorlinga-Ponce M, Perez-Perez G. Increasing Multidrug Resistance in *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Children and Adults in Mexico. *J Clin Microbiol* 2001; 39(7): 2677-80.
17. Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JG, El-Zaatari FAK, Osato MS, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *J A C* 2001;47: 459-61.
18. Murakami K, Satoh R, Okimoto T, Kagawa J, Fujioka T, Kodama M. Selection of antibiotics and planning of eradication for *H.pylori* infection. *Nippon Rinsho* 2001;(2):308-13.
19. 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;161:1217-20.
20. Pilotto A, Rassa M, Leandro G, Franceschi M, Di Mario F. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Northeast Italy: a multicenter study. GISU. Interdisciplinary Group for the Study of Ulcer. *Dig Liver Dis* 2000;32: 763-8.
21. Ferrero M, Ducons JA, Sicilia B, Santolaria S, Sierra E, Gomollon F. Factors affecting the variation in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* over a 3 year period. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(3):245-8.



22. กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วย dyspepsia และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในประเทศไทย จากการประชุม 1999 Thailand Consensus for the management of Dyspepsia and *Helicobacter pylori*.
23. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2):33-9
24. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998;178: 1089-94
25. Megraud F. Transmission of *Helicobacter pylori*: Fecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2):85-91
26. Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2):93-10
27. Dore MP, Sepulveda AR, El-Zimaity H. Isolation of *Helicobacter pylori* from sheep-implications for transmission to humans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1396-401
28. Dore MP, Bilotta M, Vaira D. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1161-4
29. Hulten K, Han SW, Enroth H. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110:1031-5
30. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ. *Helicobacter pylori* infection in the Columbian Andes: A population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996; 144:290-9
31. Thomas, JE, Gibson, GR, Darboe, MK. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992; 340:1194-5
32. Malaty HM, Graham DY, Klein PD. Transmission of *Helicobacter pylori* infection. Studies in healthy individuals. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:927-32
33. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; 355:358-62
34. Bamford KB, Bickley J, Collins JS. *Helicobacter pylori*: Comparison of DNA fingerprints provides evidence for intra-familial infection. *Gut* 1993;



- 34:1348-50.
35. Vincent P, Gottrand F, Pernes P. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in cohabiting children. Epidemiology of a cluster with special emphasis on molecular typing. *Gut* 1994; 35:313-6.
  36. Hardo PG, Tugnait A, Hassan F. *Helicobacter pylori* and dental care. *Gut* 1995; 37:44-6.
  37. Malaty HM, Evans DJ, Abramovitch K. *Helicobacter pylori* infection in dental workers: A seroepidemiologic study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1728-31.
  38. Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2):105-10.
  39. Borody, TJ, Andrews, P, Mancuso, N, McCauley D, Jankiewicz E, Ferch N, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rate, in patients with cured duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:529-32.
  40. Archimandritis A, Balatsos V, Delis V, Manika Z, Skandalis N. "Reappearance" of *Helicobacter pylori* after eradication: Implications on duodenal ulcer recurrence: A prospective 6 year study. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 345-7.
  41. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2):45-51.
  42. Mitchell HM, Hu P, Chi Y, Chen MH, Li YY, Hazell SL. A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). *Gastroenterology* 1998;114:256-61.
  43. Rowland M, Kumar D, Daly L, O'Connor P, Vaughan D, Drumm B. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology* 1999; 117:336-41.
  44. Barody TJ, George LL, Brandl S, Andrews P, Ostapowicz N, Hyland L, Devine M. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1154-7.
  45. Tytgat G, Langenberg W, Rauws E, Rietra P. Campylobacter-like organism (CLO) in the human stomach. *Gastroenterology* 1985; 88:1620(abstract).

46. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC* 1994; 61:177-241.
47. Kuipers EJ. Review article: Exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl 1:3-11.
48. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. *Helicobacter pylori* infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:640-3.
49. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association between *Helicobacter pylori* infection with gastric cancer and preneoplastic lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993; 71:297-301.
50. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115:642-8.
51. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341:1359-62.
52. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma *N Engl J Med* 1991; 325:1127-31.
53. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325:1132-6.
54. Forman, D, Newell, DG, Fullerton, F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, et al. Sitas F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991; 302:1302-5.
55. Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:353-60.
56. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29:252-60.
57. Clark EA, Ledbetter JA. How B and T cells talk to each other. *Nature* 1994;

367:425-8.

58. Lydyard P, Glossi C. Secondary lymphoid organs and tissues. In: *Immunology*, 4<sup>th</sup> ed, Roitt I, Brostoff J, Male D (Eds), Mosby, London 1996. p31.
59. D'Elios MM, Amedei A, Manghetti M, Costa F, Baldari CT, Quazi AS, et al. Impaired T-cell regulation of B-cell growth in Helicobacter pylori-related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1999;117:1105-12.
60. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Bosshard G, Cazzaniga G, Pedrinis E, et al. Molecular analysis of the progression from Helicobacter pylori-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. *N Engl J Med* 1998; 338:804-10.
61. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994;272:65-9.
62. Greenberg PD, Koch J, Cello JP. Clinical utility and cost effectiveness of Helicobacter pylori testing for patients with duodenal and gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:228-32.
63. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2330-8.
64. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of Helicobacter pylori infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995; 333:984-91.
65. Tu TC, Lee CL, Wu CH, Chen TK, Chan CC, Huang SH. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting Helicobacter pylori infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:302-6.
66. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modeling cost-effectiveness of Helicobacter screening to prevent gastric cancer: A mandate for clinical trials. *Lancet* 1996;348:150-4.
67. Peura DA. Helicobacter pylori: A diagnostic dilemma and a dilemma of diagnosis. *Gastroenterology* 1995; 109:313-5.
68. Laine L, Lewin D, Naritoku W, Estrada R, Cohen H. Prospective comparison of commercially-available rapid urease tests for the diagnosis of

- Helicobacter pylori. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:523-6.
69. Weston AP, Campbell DR, Hassanein RES. Prospective multivariate evaluation of CLO test performance. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1310-5.
70. Narvaez Rodriguez I, Saez de Santamaria J, Alcalde Rubio MM, Pascasio Acevedo JM, Pabon Jaen M, Campos de Orellana AM, et al. Cytologic brushing as a simple and rapid method in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Acta Cytol* 1995; 39:916-9
71. Huang MS, Wang WM, Wu DC. Utility of brushing cytology in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Acta Cytol* 1996; 40:714-8.
72. Chey WD, Spybrook M, Carpenter S, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Prolonged effect of omeprazole on the 14-C urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:89-92.
73. Wilcox MH, Dent TH, Hunter JO, Gray JJ, Brown DF, Wight DG, Wraight EP. Accuracy of serology for the diagnosis of Helicobacter pylori infection – A comparison of eight kits. *J Clin Pathol* 1996;49:373-6.
74. Chiba N, Veldhuyzen Van Zanten SJ. 13C-Urea breath tests are the noninvasive method of choice for Helicobacter pylori detection. *Can J Gastroenterol* 1999; 13:681-3.
75. Liston R, Pitt MA, Banerjee AK. IgG ELISA antibodies and detection of Helicobacter pylori in elderly patients. *Lancet* 1996;347:269.
76. Nardone G, Coscione P, Darmiento FP, Del Pezzo M, Pontillo M, Mossetti G, et al. Cirrhosis negatively affects the efficiency of serologic diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:332-6.
77. Feldman M, Cryer B, Lee E, Peterson WL. Role of seroconversion in confirming cure of Helicobacter pylori infection. *JAMA* 1998; 280:363-5.
78. Fallone CA, Elizov M, Cleland P, Thompson JA, Wild GE, Lough J, et al. Detection of Helicobacter pylori infection by saliva IgG testing. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1145-9.
79. Lizza F, Maletta M, Imeneo M, Marcheggiano A, Iannoni C, Biancone L, et al. Salivary-specific immunoglobulin G in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients. *Am J Gastroenterol* 1995;90:

1820-3.

80. Smoot DT, Cutler AF. Helicobacter pylori :Diagnostic tests. *Gastroenterology and Endoscopy news*, McMahon Publishing Group, New York, 1997;48 :28.
81. van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, Tytgat GN. Treatment of Helicobacter pylori infection: A review of the world literature. *Helicobacter* 1996; 1: 6-19.
82. Boyanova, L, Mentis, A, Gubina, M, Rozynek, E, Gosciniak, G, Kalenic, S, et al. The status of antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in eastern Europe. *Clin Microbiol infect* 2002 ;8:388-96.
83. Atisook K, Kachinthorn U, Luengrojanakul P, Tanwandee T, Pakdirat P, Puapairoj A. Histology of gastritis and Helicobacter pylori infection in Thailand: a nationwide study of 3776 cases. *Helicobacter* 2003;8:132-41.
84. Rabeneck L, Wray N, Graham D: Managing dyspepsia: What do we know and what do we need to know? *Am J Gastroenterol* 1998;93:920-4.
85. Holtmann G, Stanghellini V, Talley NJ: Nomenclature of dyspepsia, dyspepsia subgroups and functional dyspepsia: Clarifying the concepts. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:417-33.
86. Talley N, Silverstein M, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtmann G. :AGA technical review: Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114:582-95.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ภาคผนวก ก

### ใบยินยอมเข้ารับการตรวจและรักษาโรคทางเดินอาหารส่วนบนด้วยวิธีการส่องกล้อง (Gastroscopy) และตัดชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร

#### 1. คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ท่านได้รับการวินิจฉัย

ท่านที่มีอาการปวดท้องส่วนบน และ มีความจำเป็นจะต้องวินิจฉัย โดยการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาร และถ้าไม่มีข้อห้าม จะได้รับการตัดชิ้นเนื้อ เพื่อหาเชื้อแบคทีเรียเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้มีอาจทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง หรือเกิดแผลในกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น และอาจเป็นสาเหตุของมะเร็งกระเพาะอาหารด้วย

#### 2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการ ผลข้างเคียง และการปฏิบัติตัวก่อนและหลังการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบน

แพทย์จะนัดท่านมาทำการตรวจโดยการส่องกล้องในช่วงเช้า ท่านจะต้องงดอาหารและน้ำหลังเที่ยงคืนมาก่อน เมื่อจะทำการส่องกล้องจะพ่นยาชาในคอท่าน และเริ่มทำการส่องกล้องตรวจ โดยท่านจะนอนในท่าตะแคงซ้าย หลังจากส่องกล้องแล้วควรรออีกประมาณ 1 ชั่วโมง เพื่อให้คอหายชาจึงเริ่มทานอาหารและน้ำได้ตามปกติ

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นหลังจากการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหาร คือ มีเลือดออกจากการส่องกล้อง หลอดอาหารหรือกระเพาะอาหารทะลุ สำลัก และเกิดการติดเชื้อได้ ถ้ามีอาการผิดปกติให้รีบมาร.พ.โดยด่วน

#### 3. ประโยชน์ที่ท่านจะได้รับจากการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหาร

ทราบว่ามีแผลหรือมีความผิดปกติในระบบทางเดินอาหารส่วนต้นหรือไม่ เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมต่อไป

#### 4. คำชี้แจงเกี่ยวกับค่าใช้จ่าย

ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการตรวจชิ้นเนื้อ และเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการ และจะแจ้งผลให้ท่านทราบเมื่อท่านมาตรวจตามนัดในครั้งต่อไป ส่วนค่าตรวจส่องกล้องเนื่องจากท่านจำเป็นจะทำหัตถการนี้เพื่อวินิจฉัยอาการปวดท้องอยู่แล้ว ดังนั้น ท่านจะต้องจ่ายค่าส่องกล้องให้กับหน่วยทางเดินอาหาร ร.พ.จุฬาลงกรณ์

#### 5. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

เนื่องจากผลการตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนบนของท่านจะได้ทำการรวบรวมเพื่อนำไปใช้ในงานวิจัยของหน่วยโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ดังนั้นท่านมีสิทธิที่จะปฏิเสธการส่องกล้องโดยยังมีสิทธิที่จะได้รับการดูแลจากแพทย์ตามปกติ



ถ้ามีปัญหา หรือข้อสงสัยสามารถติดต่อ แพทย์หญิงณัฐญา ตั้งมั่นคงวรกุล หน่วยโรคทาง  
เดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 02-2564265 หรือ  
เพจเจอร์ 152-839450

#### 6. คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว .....ได้อ่านและทำความเข้าใจ  
เข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้ารับการตรวจ  
โดยการส่องกล้องด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับหรือให้อามิสสินจ้างใดๆ

วันที่ .....

ลงชื่อ ..... (ผู้ยินยอม)

(.....)

..... (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(.....)

..... (พยาน)

(.....)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ข

## แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

Name.....

HN.....

Date.....

Sex ....M ....F

Age .....year old

Endoscopic finding

.....

Susceptibility test

Amoxicillin

.....sensitive.....resistant

Clarithromycin

.....sensitive.....resistant

Metronidazole

.....sensitive.....resistant

Tetracycline

.....sensitive.....resistant



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว ณัฐญา ตั้งมั่นคงวรกุล เกิดเมื่อวันที่ 4 มกราคม พ.ศ. 2515 ที่จังหวัด นครสวรรค์ สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2538 และได้เข้าฝึกอบรมหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป ณ. ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในระหว่างปี พ.ศ. 2541-2544 และสำเร็จการศึกษาได้รับวุฒิปัตริผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป

ปัจจุบันกำลังฝึกอบรมหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคระบบทางเดินอาหาร ที่หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย