บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Helicobacter pylori เป็นสิ่งมีชีวิตที่จัดอยู่ในกลุ่ม Kingdom Prokaryote, Division Bacteria, Family Spurillaceae, Genus Helicobacter, Species pylori พบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1982 โดย Robyn Warren และ Barry Marshall จากการเพาะเลี้ยงเชื้อ (culture) จากชิ้นเนื้อซึ่งได้จากกระเพาะอาหารของมนุษย์[1] เดิมเชื้อนี้จัดอยู่ในกลุ่มแบคทีเรียชนิด Campylobacter–Like Organism (CLO) และมีชื่อเรียกว่า *Campylobacter pyloridis* (*C. pylori*) ต่อมาในปี ค.ศ.1989 ได้เปลี่ยนชื่อจีนัสเป็น *Helicobacter*[2] เนื่องจากมีลักษณะของแฟลกเจลลา (flagella) กรดไขมันที่อยู่ในเซลล์ (cellular fatty acid) และลำดับเบสของ 16S rRNA (16S rRNA sequence) ต่างจากแบคทีเรียในจีนัส *Campylobacter* จึงเปลี่ยนชื่อเป็น *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [32-33]

ลักษณะของเชื้อ *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori เป็นแบคทีเรียติดสีแกรมลบ รูปร่างเป็นแท่งโค้งหรือคล้ายตัวเอส บิดเป็นเกลียว 1-3 รอบ ขนาดประมาณ 0.5 X 5 ไมโครเมตร มีแฟลกเจลลา 5–7 อัน อยู่ที่ด้านใดด้านหนึ่งของผนังเซลล์ (unipolar flagella)[34] แต่อย่างไรก็ตามอาจพบเชื้อในรูปร่างแบบอื่น เช่น รูปตัวยูหรือรูปร่างกลมทั้งนี้ขึ้นกับสภาวะในการเพาะเลี้ยงเชื้อ เชื่อกันว่ารูปร่างกลมเป็นสภาวะพักของเชื้อ เนื่องจากอยู่ในภาวะแวดล้อมไม่เหมาะสมแต่ยังมีคุณสมบัติทำให้เกิดการติดเชื้อซ้ำได้[35]

เชื้อ *Helicobacter pylori* เจริญเติบโตได้ดีในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดที่มีเลือดผสมอยู่ประมาณร้อยละ 5–10 ต้องการบรรยากาศเฉพาะในการเจริญเติบโต คือต้องการปริมาณออกซิเจนเพียงเล็กน้อยประมาณร้อยละ 3–7 (microaerobic atmosphere)[3] อุณหภูมิที่เหมาะสมสำหรับการเจริญเติบโตคือ 37 องศาเซลเซียส ชอบสภาวะที่เป็นด่างเล็กน้อย (pH 6.9–8.0) แต่สามารถทนต่อสภาวะกรดได้ดีแม้ในสภาวะที่มีค่าความเป็นกรดด่างต่ำกว่า 3.5[36] โคโลนี (colony) ของเชื้อ *Helicobacter pylori* มีขนาดเล็กเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 0.5–2 มิลลิเมตร มีสีเหลืองใส มีความมันวาว ขอบของโคโลนีเรียบ อาจพบโคโลนีเป็นสีเทาใสและมีการสลายเม็ดเลือดแดงรอบ ๆ โคโลนี เมื่อนำมาย้อมแกรมจะติดสีแกรมลบเห็นเป็นรูปร่าง

แท่งโค้งงอ ผลการทดสอบปฏิกิริยาชีวเคมีของเชื้อพบว่า ให้ผลบวกต่อการทดสอบเอนไซม์ยูรีเอส (urease) ออกซิเดส (oxidase) และแคทาเลส (catalase)[37]

เชื้อ *Helicobacter pylori* พบได้ที่บริเวณใต้ชั้นเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร หรือยึดเกาะกับเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร บางครั้งอาจพบแทรกอยู่ระหว่างเซลล์ นอกจากนี้ยังพบเชื้อที่บริเวณหลอดอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นด้วย[3]

ระบาดวิทยา

การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* พบได้ทั่วไปทั้งในเพศชายและเพศหญิง ประชากรโลกกว่าร้อยละ 50 พบการติดเชื้อนี้[14] *Helicobacter pylori* จึงเป็นแบคทีเรียก่อโรคที่พบบ่อยชนิดหนึ่ง แม้ว่าการติดเชื้อชนิดนี้เกิดขึ้นทั่วโลกแต่อุบัติการณ์ของการติดเชื้อในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนามีอัตราสูงกว่ากลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้วอย่างมีนัยสำคัญ และการติดเชื้อพบมากขึ้นตามอายุขัย[15] สำหรับในประเทศที่กำลังพัฒนาการติดเชื้อมักเกิดตั้งแต่ในวัยเด็กและพบว่าคนที่มีเศรษฐานะยากจนมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น ในประเทศไทยมีรายงานอุบัติการณ์การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในผู้ป่วยที่เป็นแผลในกระเพาะอาหารประมาณร้อยละ 50-55 และผู้ป่วยที่เป็นแผลในลำไส้เล็กส่วนต้นร้อยละ 70 ส่วนกรณีที่มีอาการของโรคกระเพาะอาหารแต่ไม่พบแผลและพยาธิสภาพอื่นพบมีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ประมาณร้อยละ 55[16]

ในธรรมชาติยังไม่มีการตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในน้ำ แมลงและจากสัตว์เลี้ยง แต่มีรายงานการตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในน้ำดื่มที่ประเทศเปรูด้วยวิธี PCR[38] จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าสมาชิกของครอบครัวที่มีผู้ติดเชื้อ *Helicobacter pylori* จะมีโอกาสติดเชื้อชนิดนี้ได้มากกว่าสมาชิกของครอบครัวที่ไม่มีผู้ติดเชื้อ *Helicobacter pylori*[39] ดังนั้นจึงเชื่อว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* ติดต่อจากคนหนึ่งไปสู่อีกคนหนึ่งได้ สำหรับทางติดต่อของเชื้อยังไม่ทราบแน่ชัดแต่ที่เป็นไปได้อาจเป็นการติดต่อทางช่องปากสู่ช่องปาก กระเพาะอาหารสู่ช่องปากและทางอุจจาระสู่ช่องปาก[17] เนื่องจากสามารถตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ได้ในเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร น้ำย่อยในกระเพาะอาหารและอุจจาระ[18] นอกจากนี้ยังพบเชื้อในช่องปากทั้งในน้ำลาย คราบจุลินทรีย์ และบริเวณใต้เหงือก[19-24] รวมถึงแผลเยื่อบุผิวช่องปากด้วย[25-26]

ความสำคัญทางคลินิกและกลไกการก่อโรค

Helicobacter pylori มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งในปัจจุบันเชื่อว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อเมือกกระเพาะอาหารและเชื้อมีผลทำลายเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร ส่งผลให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ รวมทั้งกระเพาะอาหารอักเสบแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารชนิดอะดิโนคาร์ซิโนมา (gastric adenocarcinoma) และชนิดลิมโฟมา (gastric lymphoma)

สำหรับกลไกการก่อโรคของเชื้อ *Helicobacter pylori* ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการที่เชื้อ *Helicobacter pylori* กระตุ้นให้เกิดการอักเสบและการทำลายเยื่อเมือกกระเพาะอาหารด้วยการมีปัจจัยส่งเสริม (virulence factors) อันได้แก่ ปัจจัยที่ช่วยให้เชื้อ *Helicobacter pylori* สามารถดำรงชีวิตอยู่ในกระเพาะอาหารได้ (colonization factor) และปัจจัยที่ทำให้เกิดการทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหาร[3-7]

ปัจจัยที่ส่งเสริมให้เชื้อ *Helicobacter pylori* สามารถดำรงชีวิตอยู่ในกระเพาะอาหาร

1. การที่เชื้อสามารถเคลื่อนไหวได้ (motility) เชื้อ *Helicobacter pylori* จะเคลื่อนที่เป็นเกลียวคล้ายสว่านโดยอาศัยแฟลกเจลลา ทำให้เคลื่อนที่ได้ดีแม้อยู่ในบริเวณที่มีความหนืดสูงและเชื้อสามารถเคลื่อนที่จากบริเวณที่มีกรดมากไปยังใต้ชั้นเยื่อเมือกกระเพาะอาหารที่มีความเป็นกรดน้อยกว่าและเป็นแหล่งที่ทำให้เชื้อเจริญเติบโตได้ดี นอกจากนี้เชื้อ *Helicobacter pylori* ยังสร้างมิวซิเนส (mucinase) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ช่วยลดความหนืดของเยื่อเมือกกระเพาะอาหารทำให้เชื้อเคลื่อนที่ได้ดีขึ้น[40-42]

2. การที่เชื้อสามารถสร้างเอนไซม์ยูรีเอสได้เป็นจำนวนมากทำให้เชื้อสามารถปรับสภาวะแวดล้อมรอบตัวให้มีความเป็นกรดน้อยลง โดยที่เอนไซม์ยูรีเอสจะย่อยสลายยูเรียที่หลั่งออกมาจากเซลล์กระเพาะอาหารให้เป็นแอมโมเนีย (ammonia) และคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) นอกจากนี้เชื้อจะมีระบบป้องกันไม่ให้เกิดความเป็นด่างมากเกินไปจากการผลิตแอมโมเนีย[40]

3. การทำให้ภาวะความกรดในกระเพาะอาหารลดลง (induction of hypochlorhydria) พบว่าภายหลังจากติดเชื้อ *Helicobacter pylori* กระเพาะอาหารจะมีความเป็นกรดลดลง[40]

4. การที่เชื้อมีความสามารถในการยึดเกาะกับเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร[40-42]

ปัจจัยที่ทำให้เกิดการทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหาร

1. ไลโปโพลีแซคคาไรด์ (lipopolysaccharide) เป็นไกลโคไลปิด (glycolipid) ที่พบบริเวณผนังเซลล์ของแบคทีเรียแกรมลบรวมทั้งเชื้อ *Helicobacter pylori* ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นเอนโดทอกซิน (endotoxin) และสามารถกระตุ้นการหลั่งไซโทไคน์ (cytokines) ชนิดต่าง ๆ ได้ นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติในการยับยั้งการสร้างมิวซิน (mucin) และกระตุ้นการหลั่งเปปซิโนเจน (pepsinogen)[10]

2. โปรทีน Cag A และ Vac A พบว่าประมาณร้อยละ 50 ของเชื้อ *Helicobacter pylori* สามารถสร้างโปรตีน Vac A หรือ vacuolating cytotoxin A ซึ่งทำให้เกิดการสร้างแวคิวโอล (vacuole) ในเซลล์ยูคาริโอต (eukaryotic cell) แต่ความสำคัญทางคลินิกของ Vac A ยังไม่ชัดเจน และประมาณร้อยละ 60 ของเชื้อ *Helicobacter pylori* สามารถสร้างโปรทีน Cag A หรือ cytotoxin –associated gene A ซึ่งเป็นโปรทีนที่ทำให้เกิดการสร้างแวคิวโอลได้เช่นกัน มีรายงานว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* สายพันธุ์ที่สร้าง Cag A จะทำให้เกิดการสร้างอินเตอร์ลูคิน-8 (interleukin-8) และการอักเสบมากกว่าปกติ[11-12]

3. สารที่มีผลกระตุ้นลิวโคไซต์ (leukocyte recruitment and activating factors) พบว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* สามารถสร้างโปรทีนหลายชนิดที่มีคุณสมบัติทำให้โมโนไซต์ (monocyte) และนิวโทฟิวล์ (neutrophil) มารวมกันที่ชั้นใต้เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารและการกระตุ้นเซลล์เหล่านี้ทำให้เกิดการอักเสบมากขึ้น[12]

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลของเชื้อ *Helicobacter pylori* ต่อเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร

มีการศึกษาทั้งในคน สัตว์ และในห้องปฏิบัติการถึงผลของเชื้อ *Helicobacter pylori* ต่อเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร ตัวอย่างการศึกษาผลของเชื้อ *Helicobacter pylori* ต่อเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ พบว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* มีความจำเพาะในการยึดเกาะ (specific adherance) กับเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารได้มากกว่าแบคทีเรียชนิดอื่นที่พบในกระเพาะอาหาร และจากการศึกษานี้ยังพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ภายในเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารอีกด้วย[8] นอกจากนี้มีการศึกษาของ Hemalatha และคณะ[9] ซึ่งศึกษาการยึดเกาะของเชื้อ *Helicobacter pylori* กับเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารของมนุษย์ในห้องปฏิบัติการเช่นกัน พบว่าเชื้อสามารถแทรกอยู่ในบริเวณไมโครวิลไล (microvilli) และเกาะติดกับเยื่อหุ้มเซลล์ และพบว่าไมโครวิลไลในบริเวณที่มีแบคทีเรียยึดเกาะมีจำนวนน้อยลง

จากการศึกษาในปี ค.ศ. 2002[10] ซึ่งศึกษาในชิ้นเนื้อตัวอย่างที่ได้จากกระเพาะอาหารของผู้ป่วยที่มีอาการกระเพาะอาหารอักเสบ จำนวน 57 ชิ้น โดยศึกษาถึงระดับความรุนแรงในการอักเสบของเยื่อบุกระเพาะอาหารกับการยึดเกาะของเชื้อแบคทีเรีย โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องผ่านและชนิดส่องกราด พบว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* ยึดเกาะกับผิวของเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร และพบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการยึดเกาะของเชื้อ *Helicobacter pylori* กับความรุนแรงในการอักเสบของเยื่อบุกระเพาะอาหาร ผู้ศึกษาสรุปว่าการยึดเกาะของเชื้อ *Helicobacter pylori* เป็นขั้นตอนสำคัญที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบของเยื่อบุกระเพาะอาหาร

Smoot และคณะ[11] ศึกษาผลของ vacuolating cytotoxin ของเชื้อ *Helicobacter pylori* ต่อเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารที่เพาะเลี้ยงในห้องปฏิบัติการ ผลการศึกษาภายหลังเพาะเลี้ยงเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารร่วมกับ vacuolating cytotoxin ของเชื้อ เป็นเวลา 48 ชั่วโมง พบว่าเกิดการตายของเซลล์อย่างชัดเจน และการศึกษาของ Ricci และคณะ[12] ถึงผลของปัจจัยที่เชื้อ *Helicobacter pylori* ทำให้เกิดการทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหารนั้น พบว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดการทำลายดังกล่าว เกิดจากกระบวนการเกิดการเคลื่อนที่และการงอกขยายของเซลล์เยื่อบุกระเพาะอาหารลดน้อยลง ซึ่งส่งผลต่อกระบวนการหายของแผล

Marchetti และคณะ[13] ศึกษาถึงผลของไซโททอกซิน (cytotoxin) ของเชื้อ *Helicobacter pylori* ในหนูทดลองโดยการฉีดเข้าไปในกระเพาะอาหารของหนูโดยตรง พบว่าทำให้เกิดการตายของเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร (epithelial cell necrosis) ในตำแหน่งที่ได้รับไซโททอกซินและเกิดแผลในกระเพาะอาหารขึ้น

การวินิจฉัยการติดเชื้อ

การวินิจฉัยการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* สามารถวินิจฉัยได้หลายวิธีได้แก่ การตรวจพบตัวเชื้อ *Helicobacter pylori* การตรวจพบสารที่เชื้อ *Helicobacter pylori* สร้างขึ้น และการตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ ซึ่งในการตรวจวินิจฉัยดังกล่าวสามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ การตรวจวินิจฉัยที่ไม่ต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อแต่ใช้การส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาร (noninvasive test) และการตรวจวินิจฉัยที่ต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อร่วมกับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหาร (invasive test) [43-44]

การตรวจวินิจฉัยที่ไม่ต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อ

1. การตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ *Helicobacter pylori* (*Helicobacter pylori* antibody) การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* สามารถทำให้ร่างกายของมนุษย์สร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อได้ทั้งชนิด IgM, IgG และ IgA การตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ สามารถตรวจได้หลายวิธี เช่น bacterial agglutination, compliment fixation, ELISA และ Western blot

2. การตรวจด้วยวิธีวัดยูเรียจากลมหายใจ (urea breath test : UBT) อาศัยหลักการที่เชื้อ *Helicobacter pylori* สามารถสร้างเอนไซม์ยูรีเอสออกมาย่อยยูเรียได้ การตรวจทำโดยให้ผู้ป่วยรับประทาน ^{13}C หรือ ^{14}C – ยูเรีย ซึ่งเอนไซม์ยูรีเอสที่เชื้อสร้างขึ้นมาจะย่อยยูเรียและทำให้เกิด $^{13}CO_2$ หรือ $^{14}CO_2$ ในกระเพาะอาหาร ดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตและขับออกทางลมหายใจออก ซึ่งสามารถวัดได้ด้วยเครื่องวัด

การตรวจวินิจฉัยที่ต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อ

1. การตรวจด้วยวิธี rapid urease test อาศัยคุณสมบัติของเชื้อ *Helicobacter pylori* ที่สามารถสร้างเอนไซม์ยูรีเอสได้เป็นจำนวนมาก ซึ่งถ้ามีเชื้อ *Helicobacter pylori* ในชิ้นเนื้อก็จะมีเอนไซม์ยูรีเอสออกมาย่อยสลายยูเรียได้เป็นแอมโมเนีย ทำให้ค่าความเป็นกรดด่างในสารละลายสูงขึ้นและเปลี่ยนแปลงสีของสารละลายที่มี pH indicator คือ ฟีนอลเรด (phenol red) ในปัจจุบันมี rapid urease test จำหน่ายอยู่หลายชนิด เช่น CLO test®,Hp fast® และ Pyloritek®

2. การตรวจหาตัวเชื้อ *Helicobacter pylori* โดยการตรวจทางวิทยาฮิสโต (histologic examination) วิธีการตรวจต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารมาตรวจหาตัวเชื้อ ซึ่งเชื้อ *Helicobacter pylori* สามารถติดสีจากการย้อมชิ้นเนื้อด้วย Haematoxylin and Eosin,

Warthin–Starry stain, Giemsa stain และ Gram's stain โดยสามารถมองเห็นจากกล้องจุลทรรศน์

3. การตรวจหาตัวเชื้อ *Helicobacter pylori* โดยการเพาะเชื้อ ในทางทฤษฎีถือว่าเป็นการตรวจที่เป็นมาตรฐาน (gold standard) ในการตรวจหาเชื้อ แต่เนื่องจาก *Helicobacter pylori* เป็นเชื้อที่เจริญเติบโตช้า ใช้เวลาเพาะเชื้อประมาณ 3–7 วัน และขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง รวมทั้งเทคนิคและความชำนาญของผู้เพาะเชื้อ ทำให้ความไวในการตรวจไม่มากเมื่อเทียบกับวิธีการตรวจวิธีอื่น

4. การตรวจหาเชื้อ *Helicobacter pylori* โดยวิธี PCR เป็นการตรวจหา DNA ของเชื้อ *Helicobacter pylori* โดยตรง ได้ผลรวดเร็วกว่าการเพาะเชื้อ แต่เนื่องจากเป็นการตรวจที่มีความยุ่งยากและราคาแพงจึงไม่นิยมใช้ตรวจหาเชื้อในทางคลินิก

การรักษา

ภาวะที่เป็นข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในโรคกระเพาะอาหารและลำไส้อักเสบ คือ แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น แม้ว่าการให้ยารักษาเพื่อกำจัดเชื้ออาจจะทำได้ยากและไม่สามารถกำจัดเชื้อได้หมดแต่ทำให้โอกาสเกิดแผลกลับเป็นซ้ำลดลง แผลหายเร็วขึ้นและลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปเกี่ยวกับสูตรยาที่ใช้ในการรักษา แต่ที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปได้แก่ Triple–drug therapy โดยการใช้ยาปฏิชีวนะ 2 ชนิด เช่น เมโทรนิดาโซล (Metronidazole) และเตตราไซคลิน (Tetracyclin) ร่วมกับยารักษาโรคกระเพาะอาหาร ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาร้อยละ 85–90 ภายหลังการรักษาเป็นเวลา 1–2 สัปดาห์[42-44]

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เชื้อ *Helicobacter pylori* ในช่องปาก

ในปี ค.ศ. 1989 มีรายงานการตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* จากช่องปากได้เป็นครั้งแรก โดยสามารถแยกเชื้อจากแผ่นคราบจุลินทรีย์ของผู้ป่วยกระเพาะอาหารอักเสบที่ติดเชื้อ *Helicobacter pylori* [19] และพบว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* ที่พบในช่องปากเป็นสายพันธุ์เดียวกับที่พบในกระเพาะอาหาร[22] หลังจากนั้นมีหลายการศึกษาที่ตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในช่องปากทั้งในน้ำลาย คราบจุลินทรีย์ และบริเวณใต้เหงือก[19-24] รวมถึงแผลเยื่อบุผิวช่องปากด้วย[25-26] จากการตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในช่องปากทำให้มีสมมติฐานว่าช่องปากเป็นแหล่งที่อยู่ของเชื้อ *Helicobacter pylori* และอาจจะเป็นแหล่งกักเก็บเชื้อทำให้เกิดการติดเชื้อซ้ำในกระเพาะอาหารได้ แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ค้านว่าช่องปากไม่ได้เป็นแหล่งที่อยู่ของเชื้อ *Helicobacter pylori* เนื่องจากพบเชื้อในปริมาณน้อย และการตรวจพบเชื้อเกิดจากการย้อนกลับขึ้นมาจากบริเวณกระเพาะอาหาร (gastroesophageal reflux)[45] ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัด นอกจากนี้ยังมีผู้วิจัยอื่นที่เสนอแนะว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดแผลและการเปลี่ยนแปลงเยื่อบุผิวช่องปาก[26]

เชื้อ *Helicobacter pylori* ในแผ่นคราบจุลินทรีย์

ภายหลังจากที่มีการแยกเชื้อ *Helicobacter pylori* จากแผ่นคราบจุลินทรีย์ของผู้ป่วยโรคกระเพาะอาหารอักเสบได้เป็นครั้งแรก[19] มีหลายการศึกษาที่ตรวจหาเชื้อ *Helicobacter pylori* จากแผ่นคราบจุลินทรีย์ด้วยวิธีการต่าง ๆ ความชุกในการตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* จากแผ่นคราบจุลินทรีย์อยู่ในช่วงตั้งแต่ร้อยละ 0–100 ขึ้นกับกลุ่มประชากรที่ศึกษาและวิธีการในการตรวจหาเชื้อซึ่งมีความไวแตกต่างกัน[46] ตัวอย่างเช่นการศึกษาของ Majmudar และคณะ[47] ซึ่งทำการเพาะเลี้ยงเชื้อ *Helicobacter pylori* จากแผ่นคราบจุลินทรีย์ของผู้ป่วยโรคกระเพาะอาหารอักเสบชาวอินเดีย 40 ราย พบเชื้อร้อยละ 100 ตรงกันข้ามกับการศึกษาของ Bernander และคณะ[48] ซึ่งตรวจหาเชื้อ *Helicobacter pylori* จากแผ่นคราบจุลินทรีย์ด้วยวิธีการเพาะเชื้อ จากการศึกษาไม่พบเชื้อจากตัวอย่างทั้งหมด 94 ตัวอย่าง Desai และคณะ[49] ได้ตรวจหาเชื้อ *Helicobacter pylori* จากแผ่นคราบจุลินทรีย์โดยอาศัยการทดสอบเอนไซม์ยูรีเอสที่เชื้อผลิตขึ้น จากการศึกษาพบว่าให้ผลบวกร้อยละ 98 แต่วิธีการทดสอบนี้อาจจะมีความจำเพาะ (specificity) ต่ำ เนื่องจากในช่องปากมีเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดที่สามารถผลิตเอนไซม์ยูรีเอสได้เช่นกัน[20]

มีหลายการศึกษาที่ใช้เทคนิค PCR ในการตรวจหาเชื้อ *Helicobacter pylori* ในแผ่นคราบจุลินทรีย์ เช่น การศึกษาของ Mapstone และคณะ[50] โดยตรวจหาเชื้อ *Helicobacter pylori* ในน้ำลาย แผ่นคราบจุลินทรีย์ น้ำย่อยในกระเพาะอาหารและชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร จากการศึกษาพบว่า ความชุกในการตรวจพบเชื้อจากตัวอย่างในช่องปากเท่ากับร้อยละ 38.5 Banatvala และคณะ[51] รายงานถึงความชุกในการตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในแผ่นคราบจุลินทรีย์โดยการตรวจด้วยวิธี PCR พบความชุกสูงถึงร้อยละ 86 Song และคณะ[23] ศึกษาถึงความชุกในการตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในคราบจุลินทรีย์ใต้เหงือกจากตำแหน่งต่าง ๆ ในช่องปาก จากการศึกษาพบว่าในตำแหน่งฟันกรามมีความชุกในการตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* มากกว่าในตำแหน่งฟันกรามน้อยและฟันหน้าอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ศึกษาสรุปว่าการกระจายของเชื้อ *Helicobacter pylori* ในช่องปากที่พบเป็นลักษณะของเชื้อที่ชอบสภาวะที่มีออกซิเจนน้อยเช่นในตำแหน่งฟันกราม

Young และคณะ[24] ศึกษารูปร่างของเชื้อ *Helicobacter pylori* ในชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารและในแผ่นคราบจุลินทรีย์โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราด (Scanning electron microscope) พบว่าเชื้อในกระเพาะอาหารและในแผ่นคราบจุลินทรีย์มีรูปร่างทั้งแบบแท่งและกลม ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Oshowo และคณะ[22] ที่รายงานว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* ที่พบในช่องปากมีรูปร่างกลมและไม่สามารถทำการเพาะเลี้ยงเชื้อได้ Andersen และคณะ[52] ศึกษาถึงความสามารถในการยึดเกาะของเชื้อ *Helicobacter pylori* กับเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในช่องปากพบว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* ยึดเกาะกับเชื้อ *Fusobacterium nucleatum* และ *Fusobacterium periodonticum* ที่ได้มาจากแผ่นคราบจุลินทรีย์ของมนุษย์ ผู้ทำการศึกษาสรุปว่าความสามารถในการอยู่รวมกลุ่มกัน (colonization) ของเชื้อ *Helicobacter pylori* ในช่องปากเกิดขึ้นได้จากการที่เชื้อมีการยึดเกาะกับแบคทีเรียกลุ่ม *Fusobacterium spp.* ในแผ่นคราบจุลินทรีย์ซึ่งเป็นที่อยู่ของเชื้อ *Helicobacter pylori* นอกกระเพาะอาหาร

มีการศึกษาในญี่ปุ่นถึงความสัมพันธ์ระหว่างการตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในช่องปากกับความสำเร็จในการกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในผู้ป่วยกระเพาะอาหารอักเสบ 47 ราย ผลการศึกษาพบว่าการตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในช่องปากเป็นตัวบ่งชี้ถึงโอกาสในการเกิดการติดเชื้อซ้ำในกระเพาะอาหาร[53] สอดคล้องกับการศึกษาของ Ozdemir และคณะ[54] ที่พบว่าในแผ่นคราบจุลินทรีย์และบริเวณลิ้นมีการอยู่รวมกลุ่มกันของเชื้อ *Helicobacter pylori* ซึ่งเป็นแหล่งกักเก็บเชื้อทำให้เกิดการติดเชื้อซ้ำในกระเพาะอาหาร และควรมีการกำจัดเชื้อในช่องปากโดยการกำจัดแผ่นคราบจุลินทรีย์ร่วมด้วย Butt และคณะ[55] เสนอแนะว่าควรมีการกำจัดคราบจุลินทรีย์และควบคุมอนามัยช่องปาก (oral hygiene) ในผู้ป่วย

โรคกระเพาะอาหารอักเสบร่วมกับการรักษาแบบ triple therapy regimen โดยการใช้ยาปฏิชีวนะ 2 ชนิด ร่วมกับยารักษาโรคกระเพาะอาหาร

นอกจากนี้มีการศึกษาของ Avcu และคณะ[56] ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างการพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในกระเพาะอาหารและช่องปากกับอนามัยช่องปากในผู้ป่วยโลหิตจางที่ขาดวิตามินบี 12 (vitamin B12 – deficiency anemia) จากการศึกษาพบว่าความถี่ในการตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในแผ่นคราบจุลินทรีย์สัมพันธ์กับระดับอนามัยช่องปากของผู้ป่วย คือ ร้อยละ 28.5 90.2 และ 100 ในผู้ป่วยที่มีอนามัยช่องปากดี ปานกลางและผู้ป่วยที่มีอนามัยช่องปากไม่ดีตามลำดับ ภายหลังจากที่มีการกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในกระเพาะอาหารแล้วพบว่าระดับวิตามินบี 12 ในซีรัมสูงขึ้น และพบว่าผู้ป่วยที่มีอนามัยช่องปากไม่ดีจะมีการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ซ้ำในกระเพาะอาหารสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอนามัยช่องปากดีอย่างมีนัยสำคัญ ผู้ศึกษาสรุปว่าการกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในกระเพาะอาหารเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอในการป้องกันการติดเชื้อซ้ำ ควรจะต้องมีการกำจัดเชื้อในแผ่นคราบจุลินทรีย์และควบคุมอนามัยช่องปากร่วมด้วย

จากการศึกษาทางระบาดวิทยา[57-58] พบว่าความชุกในการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในกลุ่มทันตแพทย์ของประเทศที่พัฒนาแล้วไม่ได้สูงกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป แม้จะพบความชุกในการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* สูงในกลุ่มแพทย์เฉพาะทางโรคระบบทางเดินอาหาร (gastroenterologist) แต่อย่างไรก็ตาม Honda และคณะ[59] รายงานว่าทันตแพทย์ในประเทศญี่ปุ่นมีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* เนื่องจากการสัมผัสกับละอองในอากาศ (aerosol) ของคราบจุลินทรีย์ที่มีเชื้อนี้อยู่

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เชื้อ *Helicobacter pylori* กับแผลที่เยื่อบุผิวช่องปาก

มีหลายการศึกษาที่ตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในแผลเยื่อบุผิวช่องปาก ดังเช่น การศึกษาของ Leimola-Virtanen และคณะ[25] ทำการตรวจหาเชื้อ *Helicobacter pylori* ในแผลบนเยื่อบุผิวช่องปากด้วยวิธี in situ hybridization พบ 6 ใน 29 รอยโรค (ร้อยละ 21) ซึ่งเป็นรายงานฉบับแรกที่พบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในแผลเยื่อเมือกช่องปาก การศึกษาในปี ค.ศ. 1999[26] ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของเชื้อ *Helicobacter pylori* กับแผลร้อนในที่เกิดซ้ำ เนื่องจากลักษณะทางจุลกายวิภาค (histologic feature) ของแผลร้อนในที่เกิดซ้ำในช่องปากคล้ายกับแผลในกระเพาะอาหาร และรอยโรคดังกล่าวบางครั้งตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ ดังนั้นเชื้อ *Helicobacter pylori* อาจจะมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดแผลร้อนในที่เกิดซ้ำ จากการศึกษาตรวจพบ *Helicobacter pylori* DNA ในแผลร้อนในที่เกิดซ้ำ 23 ใน 32 รอยโรค (ร้อยละ 71.8) ด้วยวิธี PCR ผู้ทำการศึกษาให้ข้อสรุปว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดแผลร้อนในที่เกิดซ้ำ ซึ่งอาจจะเกิดเนื่องจากเมื่อเชื้อยึดเกาะที่บริเวณเยื่อบุผิวช่องปากแล้ว สิ่งกระตุ้นภายนอกหรือสารภายในจากเชื้อแบคทีเรียนี้ (exogenous or endogenous factors) จะเป็นเหมือนสารก่อภูมิแพ้ (allergens) หรือแอนติบอดีต่อตัวเอง (autoantibodies) ที่เข้าไปยังเซลล์เยื่อบุผิวช่องปากและกระตุ้นปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน (immune response) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่เยื่อเมือกช่องปาก เชื้อ *Helicobacter pylori* จึงอาจเป็นปัจจัยร่วม (co–factor) ในการเกิดแผลเยื่อเมือกช่องปากโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่พบการอยู่รวมกลุ่มกันของเชื้อ *Helicobacter pylori* ในเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร

แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อ *Helicobacter pylori* กับการเกิดแผลร้อนในที่เกิดซ้ำ ตัวอย่างการศึกษาของ Riggio และคณะ[60] ซึ่งตรวจหา *Helicobacter pylori* DNA ในแผลร้อนในที่เกิดซ้ำด้วยวิธี PCR ผลการศึกษาพบ *Helicobacter pylori* DNA ในสัดส่วนน้อยประมาณร้อยละ 11 ซึ่งไม่สนับสนุนว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดแผลร้อนในที่เกิดซ้ำ และจากการศึกษาของ Shimoyama และคณะ[61] ตรวจหาเชื้อ *Helicobacter pylori* ในแผลเยื่อบุผิวช่องปากด้วยวิธีการเพาะเชื้อ พบเชื้อ 2 ใน 12 รอยโรค ผู้ทำการศึกษาสรุปว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* ไม่มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดแผลเยื่อเมือกช่องปาก แต่อย่างไรก็ตามเชื้อ *Helicobacter pylori* ที่อยู่ในช่องปากอาจจะอยู่ในรูปแบบที่ไม่สามารถทำการเพาะเลี้ยงเชื้อได้

Porter และคณะ[62] ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของเชื้อ *Helicobacter pylori* กับการเกิดแผลร้อนในที่เกิดซ้ำ โดยทำการตรวจหาแอนติบอดี IgG ต่อเชื้อ *Helicobacter pylori* ในผู้ป่วยที่มีแผลร้อนในที่เกิดซ้ำ จากการศึกษาพบว่าความถี่ในการตรวจพบแอนติบอดี IgG ต่อเชื้อ

Helicobacter pylori ในผู้ป่วยที่มีแผลร้อนในที่เกิดซ้ำใกล้เคียงกับกลุ่มควบคุมที่มีแผลเยื่อบุผิวช่องปากแบบอื่นและกลุ่มที่ไม่มีแผลเยื่อบุผิวช่องปาก ผู้ทำการศึกษาสรุปว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* ไม่ได้เป็นสาเหตุของการเกิดแผลร้อนในที่เกิดซ้ำ แต่มีรายงานที่กล่าวว่าวิธีการตรวจทาง serology ไม่ไวพอที่จะบอกถึงการอยู่รวมกลุ่มกันของเชื้อ *Helicobacter pylori* บนเยื่อบุผิวช่องปาก[26]

Gall–Troselj และคณะ[27] ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของอาการปวดแสบปวดร้อนในช่องปากและลิ้นถลอกอักเสบกับการอยู่รวมกลุ่มกันของเชื้อ *Helicobacter pylori* โดยทำการตรวจหาเชื้อ *Helicobacter pylori* ที่เยื่อเมือกบริเวณลิ้นของผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวด้วยวิธี PCR จากการศึกษาพบเชื้อ *Helicobacter pylori* มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการปวดแสบปวดร้อนในช่องปากและลิ้นอักเสบแบบเยื่อบุฝ่อลีบ ผู้ศึกษาไม่ได้ระบุว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการดังกล่าว แต่พบว่าเมื่อสภาวะบริเวณเยื่อบุผิวช่องปากมีการเปลี่ยนแปลงอาจจะทำให้สภาวะแวดล้อมในช่องปากเหมาะสมต่อการอยู่รวมกลุ่มกันของเชื้อ *Helicobacter pylori* และการศึกษาของ Urazova และคณะ[28] พบว่าเด็กที่มีโรคของกระเพาะอาหารและลำไส้มักจะมีอาการของโรคเหงือกอักเสบเรื้อรังและการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุผิวที่บริเวณลิ้นและริมฝีปาก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เชื้อ *Helicobacter pylori* กับอาการอื่นในช่องปาก

Ierardi และคณะ[63] ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อ *Helicobacter pylori* กับการมีกลิ่นปาก โดยการวัดระดับสารประกอบซัลไฟด์ (sulfide compound) ในผู้ป่วยที่มีอาการอาหารไม่ย่อย (dyspepsia) 58 ราย จากการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อ *Helicobacter pylori* กับการมีกลิ่นปากในผู้ป่วย dyspepsia

Jordan และคณะ[64] ตั้งสมมติฐานว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* เป็นแอนติเจน (antigen) ที่ทำให้เกิดมะเร็งในต่อมน้ำลายชนิดลิมโฟมาที่มีความเกี่ยวข้องกับเนื้อเยื่อลิมฟอยด์ของเยื่อบุ (salivary lymphoepithelial lesion) เนื่องจากเชื้อ *Helicobacter pylori* มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งชนิดดังกล่าวในกระเพาะอาหาร และมีลักษณะทางจุลกายวิภาคคล้ายคลึงกัน ร่วมกับมีการตรวจพบเชื้อ *Helicobacter pylori* ในช่องปาก ผู้ทำการศึกษาจึงได้ตรวจหา *Helicobacter pylori* DNA ในชิ้นเนื้อเยื่อจากรอยโรคมะเร็งของต่อมน้ำลายที่มีความเกี่ยวข้องกับเนื้อเยื่อลิมฟอยด์ของเยื่อบุผิว 20 ตัวอย่าง ผลการศึกษาไม่พบ *Helicobacter pylori* DNA ในรอยโรคดังกล่าวและสรุปผลว่าเชื้อ *Helicobacter pylori* ไม่เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งในต่อมน้ำลายชนิดลิมโฟมาที่มีความเกี่ยวข้องกับเนื้อเยื่อลิมฟอยด์ของเยื่อบุผิว

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย