

การศึกษาผลของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรต่อการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้น
ในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผล ที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร



นางสาว รัตติกกร ชนะตริรัตน์พันธุ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-53-2954-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF HELICOBACTER PYLORI ERADICATION ON PROXIMAL GASTRIC MOTOR
FUNCTION IN HELICOBACTER PYLORI ASSOCIATED
FUNCTIONAL DYSPEPSIA PATIENTS



Miss Rattikorn Chanatrirattanapan

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2005

ISBN 974-53-2954-1


หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาผลของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรต่อการทำงานของ
กระเพาะอาหารส่วนต้น ในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผล ที่มีการติดเชื้อ
เฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร

โดย นางสาว รัตติกกร ชนะตรีรัตนพันธุ์

สาขาวิชา อายุรศาสตร์


อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาณูวิทย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

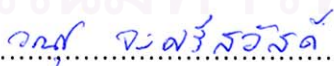

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาณูวิทย์)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วรนุช จงศรีสวัสดิ์)

รัตติกกร ชนะตริรัตน์พันธุ์ : การศึกษาผลของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไรต่อการทำงานของ
 กระเพาะอาหารส่วนต้น ในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไร. (EFFECT
 OF HELICOBACTER PYLORI ERADICATION ON PROXIMAL GASTRIC MOTOR FUNCTION IN
 HELICOBACTER PYLORI ASSOCIATED FUNCTIONAL DYSPEPSIA PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา :
 ผศ. นพ. สุเทพ กลชาตวิทย์ ; 45 หน้า. ISBN 974-53-2954-1.

ความสำคัญและที่มา : ผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลพบว่ามีคามผิดปกติของการทำงานของกระเพาะ
 อาหารส่วนต้นหลังการรับประทานยา การรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไรมีผลต่อการทำงานของ
 กระเพาะอาหารหรือไม่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด งานวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาผลของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไรต่อการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง gastric accommodation ในผู้ป่วยปวดท้อง
 ชนิดไม่มีแผลที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไร

ระเบียบวิธีวิจัย : ผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไร 10 คน เป็นชาย 5 คน
 หญิง 5 คน อายุเฉลี่ยประมาณ 37 ปี ได้รับการตรวจการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้นก่อนและหลังการ
 กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไรที่ระยะเวลา 3 เดือน ด้วยวิธี gastric barostat โดยการวัดปริมาตรของบอลูนที่
 เปลี่ยนไปหลังการรับประทานอาหารเหลว (Ensure[®]) เปรียบเทียบกับขณะอดอาหาร และประเมินการรับรู้ต่อการ
 ขยายตัวของกระเพาะอาหารด้วยบอลูนระหว่างที่ทำการศึกษา รวมทั้งอาการของผู้ป่วยโดยรวมเปรียบเทียบก่อน
 และหลังรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไร

ผลการวิจัย : ก่อนการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไรพบมีการเพิ่มขึ้นของปริมาตรกระเพาะอาหารหลัง
 การรับประทานอาหาร 141 ± 52 มิลลิลิตร หรือคิดเป็น $41 \pm 18\%$ ของปริมาตรกระเพาะเต็มขณะอดอาหาร
 ภายหลังการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไรปริมาตรกระเพาะหลังรับประทานอาหาร เพิ่มขึ้น 229 ± 48 มิลลิลิตร
 หรือคิดเป็น $99 \pm 23\%$ ของปริมาตรกระเพาะเต็มขณะอดอาหาร ซึ่งเป็นการเพิ่มขึ้นของ gastric accommodation
 อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) แต่ไม่มีความแตกต่างของ gastric compliance รวมทั้งการรับรู้ต่อการขยายตัวของ
 กระเพาะอาหารด้วยบอลูน

สรุป : การรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไรทำให้การทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้น
 โดยเฉพาะอย่างยิ่ง gastric accommodation ดีขึ้น ในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผล

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา.....2548.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4774768330 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEY WORDS : FUNCTIONAL DYSPEPSIA / HELICOBACTER PYLORI / GASTRIC ACCOMMODATION
 RATTIKORN CHANATRIRATTANAPAN : EFFECT OF HELICOBACTER PYLORI ERADICATION
 ON PROXIMAL GASTRIC MOTOR FUNCTION IN HELICOBACTER PYLORI ASSOCIATED
 FUNCTIONAL DYSPEPSIA PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. SUTEP
 GONLACHANVIT, M.D. 45 pp. ISBN 974-53-2954-1.

Background: Impaired gastric accommodation has been reported in functional dyspepsia. Effects of *H. pylori* eradication on proximal gastric functions in patients with functional dyspepsia have not been well explored. Therefore, the aim of this study was to determine effects of *H. pylori* eradication on proximal gastric motor functions in patients with *H. pylori* associated functional dyspepsia.

Patients and Methods: Ten functional dyspepsia patients (5 M, 5 F, age 37 ± 2.2 years, mean \pm SEM) with *H. pylori* infection underwent a barostat study before and 3 months after *H. pylori* eradication. Barostat study was performed using an electronic barostat and a silicone manometric catheter incorporated with a 1,200 ml polyethylene bag. Compliance and perception of the proximal stomach were studied by 2-24 mmHg slow ramp distentions. Gastric perception such as nausea, fullness, and pain symptoms were scored during slow ramp distentions using a seven points Likert scale (0-6). Gastric accommodation was evaluated by continuous distention of the proximal stomach at 2 mmHg above the MDP for 90 min with a 200 ml liquid caloric meal (Ensure[®], 212 kCal, 14.1% protein, 22% fat, 63.9% carbohydrate) given at the 30th min. Gastric accommodation was expressed as the percent increase of proximal gastric volume induced by the meal compared to mean volume during basal period.

Results: Before *H.pylori* eradication, the proximal stomach volume after meal increased 141 ± 52 ml ($41 \pm 18\%$ change). After *H.pylori* eradication, the volume increases of proximal stomach relaxation induced by meals were 229 ± 48 ml ($99 \pm 23\%$ change), which were significantly increased compared to before the eradication ($p < 0.05$). There were no significant difference of the gastric compliance, and gastric perception (first sensation and threshold of discomfort), evaluated before and after *H. pylori* eradication ($p > 0.05$). There were significant improvement in global dyspeptic symptoms after *H. pylori* eradication.

In conclusions: *H. pylori* eradication improves gastric accommodation and global dyspeptic symptoms in functional dyspepsia patients without significant change of gastric compliance, and gastric perception in response to mechanical distension. This result suggests that *H. pylori* infection might be associated with impaired gastric accommodation found in functional dyspepsia patients.

DepartmentMedicine..... Student's signature.....
 Field of study.....Medicine..... Advisor's signature.....
 Academic year 2005..... Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดีด้วยความช่วยเหลือเป็นอย่างดียิ่งจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สุเทพ กลชาตวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่ให้คำแนะนำ และข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ในการทำวิจัย และขอบคุณอาจารย์ประจำหน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่ได้กรุณาวิจารณ์ และเสนอแนะเกี่ยวกับงานวิจัยชิ้นนี้ รวมทั้งแพทย์ประจำบ้าน และคุณ พนารัตน์ ไทยใหม่ รวมทั้งเจ้าหน้าที่หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารทุกท่านที่ช่วยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัย

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมุติฐานของการวิจัย.....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย	3
1.7 ข้อตกลงเบื้องต้น	4
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	4
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5
3. วิธีการวิจัย.....	16
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	16
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	16
3.3 ขนาดตัวอย่าง.....	17
3.4 วิธีการศึกษา.....	17
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	19
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	19
3.7 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	19
3.8 ปัญหาทางจริยธรรม.....	19

บทที่	หน้า
3.9 อุปสรรคที่คาดว่าจะเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	20
3.10 การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน.....	20
3.11 งบประมาณ.....	21
4. ผลการวิจัย.....	22
5. อภิปรายผลการวิจัย.....	29
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	31
รายการอ้างอิง.....	32
ภาคผนวก.....	37
ก. ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย.....	38
ข. แบบสอบถามอาการ dyspepsia ของผู้ป่วย.....	40
ค. แบบบันทึกการตรวจการทำงานของกระเพาะอาหาร.....	43
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	45

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. แสดงข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับผู้ป่วย และระยะเวลาของการเกิดอาการ.....	23
2. แสดงผลการศึกษาการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้นด้วยวิธี gastric barostat.....	26
3. แสดงอาการแยกตาม dyspeptic symptom score ก่อนและหลังรักษาการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร.....	27



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

รูปที่ 1	หน้า
1. แสดงลักษณะอาการต่างๆ ของผู้ป่วย functional dyspepsia.....	6
2. แสดงแนวทางการดูแลผู้ป่วย dyspepsia.....	8
3. แสดงการทำงานในภาวะปกติของกระเพาะอาหาร.....	9
4. แสดง gastric accommodation reflex.....	10
5. แสดง gastric accommodation ในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์เทียบกับติดเชื้อ.....	13
6. แผนภูมิแท่งแสดง gastric accommodation ก่อนและหลังการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์.....	24
7. แผนภูมิเส้นแสดง gastric accommodation ก่อนและหลังการกำจัดเชื้อ HP คิดเป็นซีซี.....	25
8. แผนภูมิเส้นแสดง gastric accommodation ก่อนและหลังการกำจัดเชื้อ HP คิดเป็นเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของปริมาตรเดิมนขณะอดอาหาร.....	25
9. แผนภูมิแท่งแสดงอาการ dyspepsia ก่อนและหลังการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์.....	28

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rational)

Dyspepsia เป็นหนึ่งในปัญหาอันดับต้นๆที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ โดยลักษณะอาการประกอบด้วย อาการปวดหรือรู้สึกไม่สบายบริเวณท้องด้านบนส่วนกลางซึ่งมีอาการหลากหลายและมักสัมพันธ์กับการรับประทานอาหาร รวมทั้งอาการปวดจุกแน่นท้อง ท้องอืด อิ่มเร็ว เบื่ออาหาร เรอ และคลื่นไส้อาเจียนเป็นต้น ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้เองครึ่งหนึ่งถึง 2 ใน 3 ของผู้ป่วยไม่พบความผิดปกติจากการตรวจทางรังสีหรือส่องกล้องทางเดินอาหาร ผู้ป่วยก็จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นอาการปวดท้องแบบไม่มีแผล (functional dyspepsia) โดยคำนียามตาม Rome II criteria มีดังนี้ มีอาการเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยไม่จำเป็นต้องติดต่อกัน

1. อาการปวดหรือไม่สบายบริเวณท้องด้านบนส่วนกลางที่เป็นตลอดหรือเป็นๆหายๆ
2. ไม่พบรอยโรคที่อธิบายอาการดังกล่าว (รวมทั้งการส่องกล้องทางเดินอาหาร)
3. ไม่พบหลักฐานว่าอาการดีขึ้นหลังถ่ายอุจจาระ หรือมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะอาการหรือความถี่ของการถ่าย (ไม่ใช่ irritable bowel syndrome)

อย่างไรก็ตามพยาธิสรีรวิทยาของโรคยังไม่แน่ชัด จากการศึกษที่ผ่านมาพบว่ามียุปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้อง เช่น visceral hypersensitivity, central nervous system dysfunction, *Helicobacter pylori* infection และ gastric motor dysfunction (delay gastric emptying, abnormal gastroduodenal coordination, antral hypomotility และ impaired gastric accommodation)

การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร พบได้บ่อยในผู้ป่วย functional dyspepsia จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์มีผลทำให้ gastric accommodation ลดลง และเมื่อทำการกำจัดเชื้อแล้วพบว่า gastric accommodation ดีขึ้น โดยกลไกที่ทำให้เกิดความผิดปกติของ gastric accommodation เกิดจากการลดลงของ n NOS expression ภายหลังการติดเชื้อ จึงทำให้มีการลดลงของ endogenous NO ส่งผลให้ gastric accommodation ลดลง ด้วย เนื่องจาก NO เป็นสารที่สำคัญของการเกิด gastric accommodation reflex หลังอาหาร

ในการศึกษานี้จึงต้องการศึกษาผลของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไร ต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ gastric accommodation reflex ในผู้ป่วย functional dyspepsia โดยผู้วิจัยได้ตั้งสมมุติฐานว่า การติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียทำให้เกิดความผิดปกติของ gastric accommodation โดยมีการขยายตัวที่น้อยลง ซึ่งเป็นผลมาจากการลดลงของ endogenous NO ที่กระเพาะอาหาร และการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียสามารถทำให้ gastric accommodation ดีขึ้น เพื่อพิสูจน์สมมุติฐานผู้วิจัยจึงทำการตรวจวัด gastric accommodation ในผู้ป่วย functional dyspepsia เปรียบเทียบก่อนและหลังการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไรด้วยวิธี gastric barostat ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน เพื่อให้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรคดีขึ้น

คำถามการวิจัย (Research question)

การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไรทำให้ gastric accommodation ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียเปลี่ยนแปลงอย่างไร

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้น ก่อนและหลังรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไร ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไร

สมมุติฐาน (Hypothesis)

การรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไร ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโรไรทำให้ gastric accommodation ดีขึ้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

Functional dyspepsia with *Helicobacter pylori* infection



วัด gastric accommodation พื้นฐาน



กำจัด *Helicobacter pylori*

การเปลี่ยนแปลงของ gastric accommodation ดีขึ้น

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition)

1. functional dyspepsia หมายถึง อาการไม่สบายท้องหรือปวดท้องบริเวณท้องด้านบนตรงกลาง โดยไม่พบความผิดปกติจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ตามนิยาม ROME II criteria มีอาการเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยไม่จำเป็นต้องติดต่อกัน และมีลักษณะดังนี้

- อาการปวดหรือไม่สบายบริเวณท้องด้านบนส่วนกลางที่เป็นตลอดหรือเป็นๆหายๆ
- ไม่พบรอยโรคที่อธิบายอาการดังกล่าว (รวมทั้งการส่องกล้องทางเดินอาหาร)
- ไม่พบหลักฐานว่าอาการดีขึ้นหลังถ่ายอุจจาระ หรือมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะอาการหรือความถี่ของการถ่าย (ไม่ใช่ irritable bowel syndrome)

2. esophagogastroduodenoscopy (EGD) หมายถึง การส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนต้น ได้แก่ หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น

3. gastric accommodation หมายถึง การเพิ่มปริมาตรของกระเพาะอาหารภายหลังการรับประทานอาหาร โดยความดันในกระเพาะคงที่

4. gastric barostat หมายถึง การวัดการเปลี่ยนแปลงปริมาตร และความดันในกระเพาะอาหาร โดยการใส่สายสวนที่มีบอลูนติดอยู่ที่ปลายสาย

5. Minimal distending pressure (MDP) หมายถึง ระดับความดันในบอลูนที่น้อยที่สุดที่ทำให้ปริมาตรในบอลูนมากกว่า 30 ซีซี ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของความดันตามการหายใจ ซึ่งระดับความดันนี้เทียบเท่ากับความดันในช่องท้อง (intra-abdominal pressure)

6. Gastric perception หมายถึง ความรู้สึกของผู้ป่วยต่อการขยายของบอลูนในกระเพาะอาหารระหว่างการศึกษา ได้แก่อาการอึดอัดแน่นท้อง คลื่นไส้ หรือความรู้สึกปวด โดยแบ่งระดับความรุนแรงเป็น 7 ระดับ คือ

0 = ไม่รู้สึก

1 = เริ่มมีความรู้สึกครั้งแรก

2 = มีอาการเล็กน้อย

3 = อาการปานกลาง

4 = อาการค่อนข้างรุนแรง 5 = อาการรุนแรงแต่ยังพอทนได้

6 = อาการรุนแรงมากจนทนไม่ไหว

7. Fasting tone คือ ค่าเฉลี่ยปริมาณของบอลลูนที่วัดในช่วงเวลา 15 นาทีสุดท้าย ขณะอดอาหาร

8. Meal – induced accommodation คือ ปริมาตรของบอลลูนที่เปลี่ยนไปหลังรับประทาน อาหารเทียบกับขณะอดอาหาร

ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

1. การตรวจเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียก่อนการรักษาใช้วิธี rapid urease test
2. การรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียหาย ใช้การตรวจด้วยวิธี urea breath test ถ้าผลการตรวจเป็นบวก ผู้ป่วยจะได้รับยาซ้ำอีก 1 ครั้ง แล้วตรวจใหม่ ถ้าผลยังคงเป็นบวกจะคัดออกจากการศึกษา
3. การชักประวัติจะทำโดยแพทย์ผู้ทำการวิจัยแต่เพียงผู้เดียว
4. การตรวจด้วยการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (EGD) จะตรวจหลอดอาหาร กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วนต้น

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application)

ความเข้าใจเกี่ยวกับผลของเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของ กระเพาะอาหารส่วนต้น ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of the related literatures)

Dyspepsia

เป็นหนึ่งในปัญหาอันดับต้น ๆ ที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ทั้งในเวชปฏิบัติทั่วไป และแพทย์อายุรกรรมทางด้านอาหาร จากการสำรวจในประเทศแถบตะวันตกพบอุบัติการณ์ถึง 20-25% ของประชากร¹ โดยลักษณะอาการประกอบด้วยอาการปวด หรือ รู้สึกไม่สบายบริเวณกลางท้องส่วนบนเหนือระดับสะดือ ซึ่งมีอาการหลากหลาย ได้แก่ อาการปวดจุกแน่นท้อง (abdominal fullness) ท้องอืดเหมือนมีลมดัน (bloating) เบื่ออาหาร (anorexia) เรอ (belching) คลื่นไส้ อาเจียน (nausea and vomiting) ความรู้สึกอิ่มเร็วกว่าปกติ (early satiety) และแสบร้อนบริเวณลิ้นปี่ (epigastric burning) เป็นต้น โดยอาการส่วนใหญ่มักสัมพันธ์กับการรับประทานอาหาร อาจมีอาการต่อเนื่องกันเกือบทุกวัน หรือเกือบทุกมื้ออาหาร หรืออาการเป็น ๆ หาย ๆ ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ ครึ่งหนึ่งถึง 2 ใน 3 ของผู้ป่วยไม่พบความผิดปกติจากการตรวจทางรังสีวิทยา หรือการส่องกล้องทางเดินอาหาร ผู้ป่วยก็จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล (function dyspepsia) โดยปัจจุบันนิยมอ้างคำจำกัดความของกลุ่มอาการ dyspepsia ตาม Rome II criteria² ดังนี้

1. อาการปวดหรือความรู้สึกไม่สบายท้องที่บริเวณกลางท้องส่วนบน
2. อาการเป็นเรื้อรังต่อเนื่องกัน หรือเป็น ๆ หาย ๆ ติดต่อกันมานาน โดยรวมแล้วระยะเวลามากกว่า 12 สัปดาห์ในรอบ 1 ปีที่ผ่านมา
3. ไม่พบรอยโรคที่อธิบายอาการดังกล่าว รวมทั้งการส่องกล้องทางเดินอาหาร
4. ไม่พบหลักฐานว่าอาการดีขึ้นหลังการถ่ายอุจจาระ หรือมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะอาการหรือความถี่ของการถ่าย
5. ไม่มีอาการที่บ่งถึงภาวะกรดในกระเพาะอาหารไหลย้อน

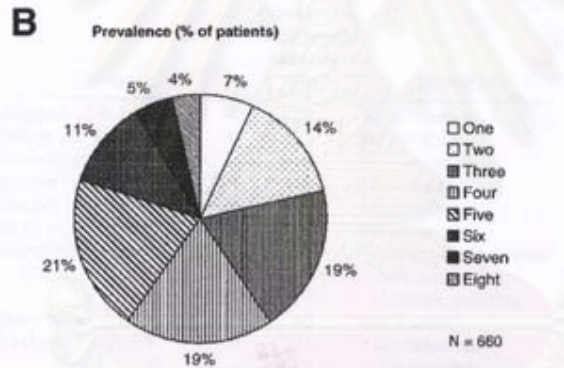
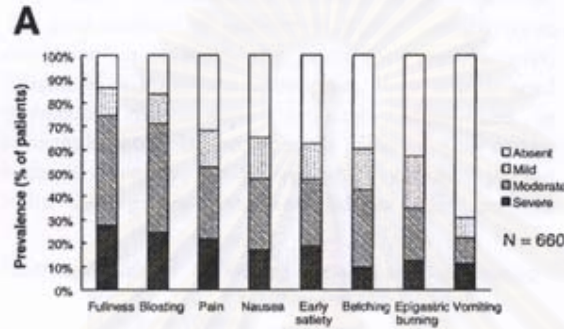
เนื่องจากกลุ่มอาการ dyspepsia มีหลากหลาย และมีอาการทับซ้อนกับกลุ่มอาการ functional gastrointestinal disorder อื่น ๆ เช่น ภาวะลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome หรือ IBS) และภาวะกรดในกระเพาะอาหารไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease หรือ GERD) เป็นต้น การซักประวัติ และลักษณะของอาการจึงมีความสำคัญมาก ผู้ป่วย

ที่มีอาการเรอเปรี้ยว หรือแสบร้อนบริเวณหน้าอกมากจนรบกวนชีวิตประจำวันควรคิดถึงภาวะกรดไหลย้อน ส่วนคนที่มีอาการอืดแน่นท้อง โดยเฉพาะบริเวณท้องส่วนล่าง รวมทั้งมีความผิดปกติของการขับถ่าย ควรคิดถึงภาวะลำไส้แปรปรวน

รูปที่ 1 : แสดงลักษณะอาการต่างๆ ของผู้ป่วย functional dyspepsia ³

A : อาการ dyspepsia จำแนกตามความรุนแรง

B : อุบัติการณ์การเกิดอาการ dyspepsia จำแนกตามจำนวนของอาการ



นอกจากนี้ยังมีการแบ่งผู้ป่วย dyspepsia ตามลักษณะของกลุ่มอาการเป็น ulcer - like dyspepsia , dysmotility - like dyspepsia และ reflux - like dyspepsia โดยผู้ป่วย ulcer - like dyspepsia จะมีอาการปวดท้องเป็นอาการเด่น สามารถบอกตำแหน่งที่ปวดได้ชัดเจน อาการมักเกิดตอนกลางคืนหรือเวลาท้องว่าง และอาการดีขึ้นเมื่อรับประทานอาหารหรือยาลดกรด ผู้ป่วย dysmotility - like dyspepsia จะมีอาการอืดแน่นท้องหลังอาหารเป็นอาการเด่น โดยไม่สามารถบอกตำแหน่งที่มีอาการได้ชัดเจน มีความรู้สึกอึดง่าย มีลมมากในท้อง อาจมีคลื่นไส้อาเจียนร่วมด้วย ส่วนผู้ป่วย reflux - like dyspepsia จะมีอาการแสบร้อนบริเวณหน้าอก หรือเรอเปรี้ยวเป็นอาการเด่น ร่วมกับอาการอื่นๆ ของ dyspepsia ⁴ แม้ว่าจะยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มดังกล่าวจะมีประโยชน์ในแง่การดูแลรักษาผู้ป่วย หรือการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน อีกทั้งยังมีการคาบเกี่ยวกันของอาการระหว่างกลุ่มสูง

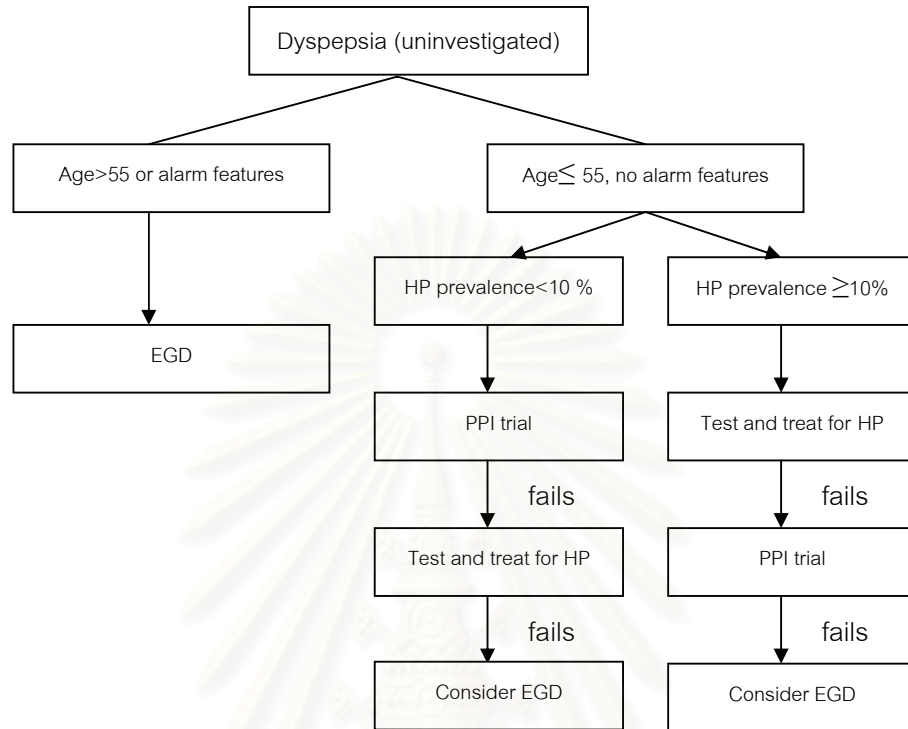
อย่างไรก็ตามพบว่าในผู้ป่วยที่เป็น reflux-like dyspepsia มีตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยาลดกรดถึง 2 ใน 3 ของผู้ป่วย ซึ่งเมื่อทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม ด้วยการวัดกรดในหลอดอาหาร 24 ชั่วโมง (24 hours pH measurement)^{5,6} พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการดีขึ้นแท้จริงแล้ว คือผู้ที่มีภาวะกรดไหลย้อนนั่นเอง

อาการ dyspepsia มักเป็นมากขึ้นเมื่อรับประทานอาหาร โดยเฉพาะเวลาประมาณ 45-90 นาทีหลังรับประทานอาหาร ในผู้ป่วยที่มีอาการมากจะทำให้มีอาการรับประทานได้น้อยลง และน้ำหนักลดได้ หลักการดูแลรักษาผู้ป่วย dyspepsia มีหลายแนวทาง ในคนที่อายุมาก (มากกว่า 55 ปี) หรือมีลักษณะอาการเตือนบางอย่าง เช่น มีเลือดออกจากรูทวารหนัก อาหารซีด น้ำหนักลดลงมากกว่า 10% ของน้ำหนักตัวเดิมโดยไม่ทราบสาเหตุ กลืนลำบาก มีประวัติมะเร็งทางเดินอาหารในครอบครัว หรือคลำได้ก้อนในท้อง ควรทำการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม รวมถึง การส่องกล้องทางเดินอาหาร (endoscopy) เพื่อหาสาเหตุของอาการดังกล่าว ส่วนในคนที่อายุน้อยและไม่มีอาการเตือน อาจเลือกแนวทางการดูแลได้ 2 วิธีคือ

1) ตรวจและรักษาเชื้อ *Helicobacter pylori* ในพื้นที่ที่มีความชุกของการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* สูง หรือ

2) การให้ยาลดกรดชนิด proton pump inhibitor (PPI) เป็นระยะเวลา 4-8 สัปดาห์ แล้วดูผลการตอบสนองต่อการรักษา ในพื้นที่ที่มีความชุกของการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ต่ำ ถ้าไม่ตอบสนอง จึงทำการสืบค้นเพิ่มเติมด้วยวิธีการส่องกล้องทางเดินอาหารเป็นลำดับต่อไป⁷

รูปที่ 2 : แสดงแนวทางการดูแลผู้ป่วย dyspepsia ⁷



อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยมากกว่าครึ่งหนึ่ง หลังจากทำการสืบค้นด้วยวิธีการตรวจต่าง ๆ แล้วไม่พบสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการ dyspepsia ผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็คือ ผู้ป่วย functional dyspepsia (FD) ปัญหาที่เกิดขึ้นคือ การตอบสนองของการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่แน่นอน รวมทั้งอาการมักเป็น ๆ หาย ๆ ซึ่งพยากรณ์กำเนิดของการเกิดโรค FD ยังไม่แน่ชัด จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า มีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ visceral hypersensitivity ความผิดปกติของระบบประสาท การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ความผิดปกติของการทำงานของกระเพาะอาหาร (delay gastric emptying, abnormal gastro - duodenal coordination, antral hypomotility และ impaired gastric accommodation) รวมทั้งปัจจัยทางด้านจิตใจด้วย ซึ่งความรู้ความเข้าใจด้านพยาธิสรีรวิทยาเกี่ยวกับการทำงานของระบบทางเดินอาหารที่เกี่ยวข้อง มีดังนี้

กระเพาะอาหารสามารถแบ่งตามลักษณะหน้าที่การทำงานออกเป็นกระเพาะอาหารส่วนต้น หรือ proximal stomach ซึ่งประกอบด้วย cardia กับ fundus ส่วนที่ 2 คือ กระเพาะอาหารส่วนปลาย หรือ distal stomach ประกอบด้วย body กับ antrum กระเพาะอาหารส่วนต้น มีหน้าที่หลักคือ การขยายตัวเพื่อรองรับและพักอาหารที่รับประทานเข้ามา (accommodation and storage) นอกจากนั้นยังมีหน้าที่ควบคุมความดันในกระเพาะ และบีบตัวเพื่อขับเคลื่อน

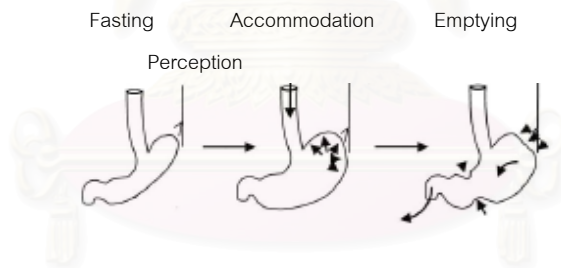
อาหารไปยังกระเพาะอาหารส่วนปลาย ซึ่งจะทำหน้าที่บดย่อยอาหารให้มีขนาดเล็กลง จนสามารถผ่านรู pylorus ไปยังลำไส้เล็ก เพื่อทำการย่อยและดูดซึมต่อไป ส่วนในขณะที่ไม่ม่ีอาหารในกระเพาะ การควบคุมความดันในกระเพาะ (fasting tone) เกิดจากการทำงานร่วมกันของระบบประสาท cholinergic และ nitregeric ^{8,9}

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเมื่อรับประทานอาหาร :

เมื่อมีการกลืน กระเพาะอาหารส่วน fundus จะคลายตัวพร้อม ๆ กับกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนปลาย (lower esophageal sphincter) ผ่านทางการควบคุมของเส้นประสาท vagus เมื่ออาหารผ่านเข้าไปในกระเพาะอาหารแล้วความตึงตัว (tone) และ phasic contraction ในกระเพาะอาหารส่วนต้นจะถูกยับยั้ง ทำให้เกิดขบวนการ accommodation ซึ่งทำให้ปริมาตรของกระเพาะเพิ่มขึ้น 2-3 เท่าเพื่อรองรับอาหารจนกว่าจะมีการกระจายของอาหารไปยังกระเพาะส่วนปลาย ¹⁰ ซึ่งความผิดปกติของการทำงานของกระเพาะอาหารในขั้นตอนต่าง ๆ ที่กล่าวมาสัมพันธ์กับการเกิดอาการของผู้ป่วย functional dyspepsia ¹¹

รูปที่ 3 : แสดงการทำงานในภาวะปกติของกระเพาะอาหาร ¹¹

Normal gastric function



1. ความผิดปกติของ gastric accommodation

Gastric accommodation คือการขยายตัวเพิ่มปริมาตรของกระเพาะที่เกิดภายหลังการรับประทานอาหาร โดยความดันภายในกระเพาะไม่เปลี่ยนแปลง เกิดที่บริเวณกระเพาะอาหารส่วนต้นเป็นหลัก (proximal stomach) ทำหน้าที่เพื่อรองรับอาหาร ทำให้เราสามารถรับประทานอาหารได้ในปริมาณที่เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย โดยไม่มีอาการอึดอัดแน่นท้อง อิ่มเร็ว หรืออาเจียน ขบวนการ accommodation reflex ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ¹²

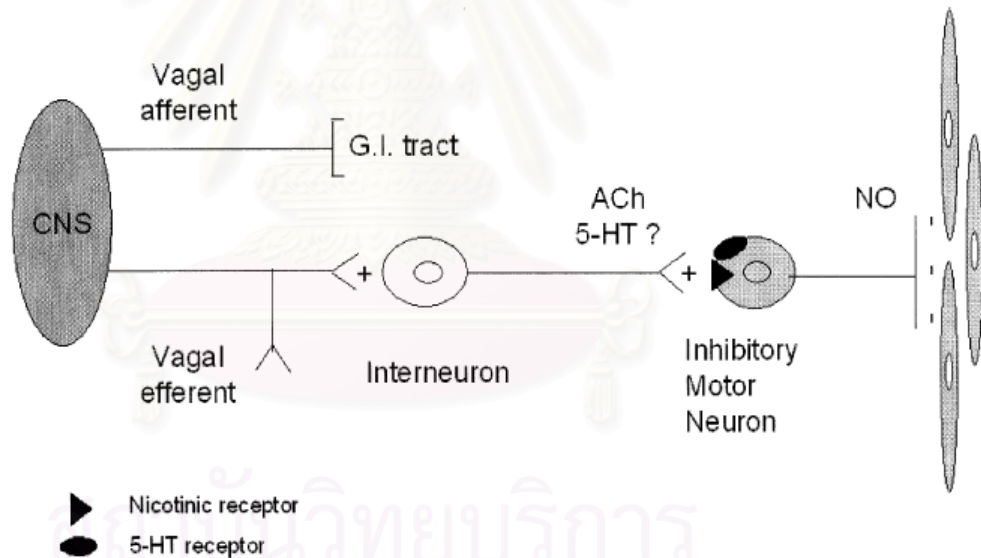
1) Receptive relaxation คือการคลายตัวของ fundus ที่เกิดจากการกระตุ้นที่บริเวณ oropharynx ภายหลังการกลืน หรือการขยายตัวของกระเพาะอาหาร

2) Adaptive relaxation เป็นปฏิกิริยาการตอบสนองที่ช้ากว่า กระตุ้นโดยสารอาหารบางอย่าง และการขยายตัวของกระเพาะอาหาร

ในความเป็นจริงไม่สามารถแยกการทำงานทั้ง 2 ส่วนนี้ออกจากกันได้ โดยวิธีการวัดที่มีอยู่ในปัจจุบัน การควบคุมการทำงานมีทั้งส่วนที่อยู่ภายใน และภายนอกกระเพาะอาหาร คือ

1) Extragastric reflex เริ่มจากการกระตุ้นที่หลอดอาหาร หรือลำไส้เล็กผ่านทางเส้นประสาท vagus

2) Intra gastric reflex ผ่านทางระบบประสาท myenteric ที่อยู่ในผนังกล้ามเนื้อของกระเพาะอาหารเอง ซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่สุด (intrinsic gastrogastic reflex) โดย afferent pathway เริ่มต้นจากมีการกระตุ้นของ mechanoreceptor ที่ผนังกระเพาะอาหาร หรือ chemoreceptor ในกระเพาะและลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม¹³ ส่งสัญญาณผ่านทาง cholinergic excitatory drive (vagovagal reflex loop) และ efferent pathway ผ่านทาง non - adrenergic non - cholinergic nerve (NACA) ซึ่งมี nitric oxide (NO) เป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญ ที่หลั่งออกมาบริเวณรอยต่อระหว่างเส้นประสาทกับกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) ทำให้เกิดการคลายตัวของกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ยังมีสาร vasoactive intestinal polypeptide (VIP) หลั่งออกมาด้วย¹⁴



รูปที่ 4 : แสดง gastric accommodation reflex¹⁵

ความผิดปกติของขบวนการ accommodation นี้สัมพันธ์กับอาการของระบบทางเดินอาหารหลายอย่าง เช่น ความรู้สึกอิ่มเร็ว ปวดท้อง น้ำหนักลด และคลื่นไส้ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วย functional dyspepsia มีความผิดปกติของ gastric accommodation สูงถึง 40-50% จากการตรวจด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น scintigraphy อัลตราซาวน์ รวมทั้งการตรวจด้วยวิธี gastric barostat ซึ่งเป็น gold standard โดยเฉพาะกลุ่มที่มีอาการอิ่มเร็วและน้ำหนักลด^{16, 17}

Intragastric barostat เป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) สำหรับวัดการทำงานของกระเพาะอาหาร¹⁷ โดยเฉพาะเรื่องการเปลี่ยนแปลงขนาดของกระเพาะอาหารทั้งปริมาตรและความดันที่เกิดขึ้นหลังจากรับประทานอาหาร เป็นการตรวจที่มีความแม่นยำสูง (validity)¹⁸ และยังสามารถประเมินอาการของผู้ป่วยที่เกิดขึ้นในขณะที่ตรวจได้ด้วย แต่ข้อเสียคือ วิธีการวัดค่อนข้าง invasive และอาจทำให้เกิดความรู้สึกอึดอัดหรือเจ็บปวดได้ ซึ่งมีผลต่อการประเมินเรื่องอาการ dyspepsia ในผู้ป่วยบางราย

พบความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดระหว่างความผิดปกติของ accommodation กับความรุนแรงของอาการอึดเร็ว และปริมาณของอาหารที่ทำให้รู้สึกอึด¹⁹ นอกจากนี้การให้ยา erythromycin และ motilin ที่มีผลเพิ่มการบีบตัวของกระเพาะอาหารส่วนต้น ก็ทำให้มีความผิดปกติของ accommodation และมีอาการอึดเร็ว^{20, 21} และการให้ยาหรือการกระตุ้นลำไส้เล็ก ดูโอโนมด้วยการ distention หรือการให้สารอาหารบางอย่าง ทำให้เกิดการคลายตัวของกระเพาะอาหารส่วนต้น²² มีการศึกษาเกี่ยวกับยากลุ่ม nitric oxide synthase inhibitor พบว่าทำให้ accommodation ผิดปกติและมีอาการอึดเร็ว²³ ขณะที่การให้ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ NO (NO donor) ทำให้ gastric emptying time และ accommodation ดีขึ้น^{9, 24}

2. Delayed gastric emptying

ความผิดปกติของ gastric emptying สัมพันธ์กับโรค functional gastrointestinal disorder หลายอย่าง^{25, 26, 27} โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มผู้ป่วย functional dyspepsia แต่เดิมเชื่อว่าความผิดปกติของ gastric emptying นี้เป็นพยาธิกำเนิดของโรค แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกตินี้กับการเกิดอาการของผู้ป่วยยังไม่แน่ชัด ปัจจัยที่มีผลต่อ gastric emptying ได้แก่²⁸

- 1) ชนิดของอาหาร อาหารจำพวกไขมันมีผลยับยั้งการทำงานของกระเพาะอาหาร และ gastric emptying
- 2) การทำงานที่ประสานกันของ brain-gut axis ตั้งแต่ cerebrum, brain stem และ spinal cord ดังจะเห็นได้จากการศึกษาที่พบว่าความเครียด การกระตุ้น labyrinth และความเย็น สามารถยับยั้ง gastric emptying ได้
- 3) เพศ พบว่าเพศหญิงมี gastric emptying ผิดปกติมากกว่าเพศชาย โดยเฉพาะการรับประทานอาหารที่เป็นของแข็ง

ความผิดปกติของ gastric emptying พบได้บ่อยในผู้ป่วย functional dyspepsia และ gastroparesis พบสูงถึง 25-40%²⁵ จากการตรวจด้วยวิธีต่าง ๆ เช่น อัลตราซาวด์ scintigraphy รวมทั้ง C-13 octanoate breath test โดยมักเป็นความผิดปกติที่ไม่รุนแรง สัมพันธ์กับเพศหญิง

น้ำหนักน้อย มีอาการเด่น คือ อึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร หรืออาเจียน โดยไม่มีอาการปวดท้อง เป็นอาการเด่น²⁶

แต่ในบางศึกษาก็ไม่พบความสัมพันธ์นี้ นอกจากนี้การทำให้เกิดภาวะ delayed gastric emptying ด้วยยาหรืออาหารบางชนิดในคนปกติก็ไม่พบว่าทำให้เกิดอาการ dyspepsia ดังนั้นจึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า ความผิดปกติของ gastric emptying นี้เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการในผู้ป่วย functional dyspepsia หรือไม่

3. Hypersensitivity to gastric distention

การกระตุ้นตามธรรมชาติ (physiologic stimuli) ที่เกิดขึ้นในระหว่างขบวนการย่อยอาหารปกติจะไม่ทำให้เกิดอาการ ดังนั้นในผู้ป่วย functional dyspepsia ที่มีอาการเกิดขึ้น จึงน่าจะมีความผิดปกติของขบวนการรับรู้ของอวัยวะภายใน (visceral hyperalgesia)^{29, 30}

Visceral pain นำโดยเส้นประสาท 2 ชนิด คือ myelinated A fibers ทำหน้าที่นำสัญญาณความรู้สึกเจ็บปวด และ unmyelinated C fibers นำสัญญาณที่รุนแรงน้อยกว่า เช่น ความรู้สึกคลื่นไส้ อึดอัด แน่นท้อง ผ่านเข้าไปยังไขสันหลัง และที่สมองส่วนกลาง ความผิดปกติของระบบประสาทต่างๆที่เกี่ยวข้อง อาจทำให้เกิดอาการได้

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วย functional dyspepsia 37% มีการรับรู้ต่อการขยายตัวของกระเพาะด้วยบอลลูนเร็วกว่าคนปกติ^{3, 31, 32} จากการตรวจด้วยวิธี gastric barostat โดยนิยามของ hypersensitivity to gastric distention คือ discomfort threshold ต่ำกว่า 2 SD ของค่าเฉลี่ยในคนปกติ นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับอาการปวดท้องหลังรับประทานอาหาร เรอ น้ำหนักลด³ รวมทั้งอาการอื่น ๆ ที่เกี่ยวเนื่องกับการรับประทานอาหารด้วย (meal-related symptoms)³³ แต่ข้อจำกัด คือขนาดตัวอย่างในแต่ละการศึกษาน้อย

ในบางการศึกษาก็ไม่พบความสัมพันธ์นี้ และกลไกที่ทำให้เกิดความผิดปกติยังไม่ทราบแน่ชัด จึงได้มีการศึกษาเกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลางที่มีผลต่อ visceral hypersensitivity ในสัตว์ทดลองพบว่าความเครียดทำให้ visceral sensitivity เพิ่มขึ้น และพบข้อมูลนี้ในคนด้วย เชื่อว่าเกิดจากการ up – regulation ของ afferent sensory pathway³⁴

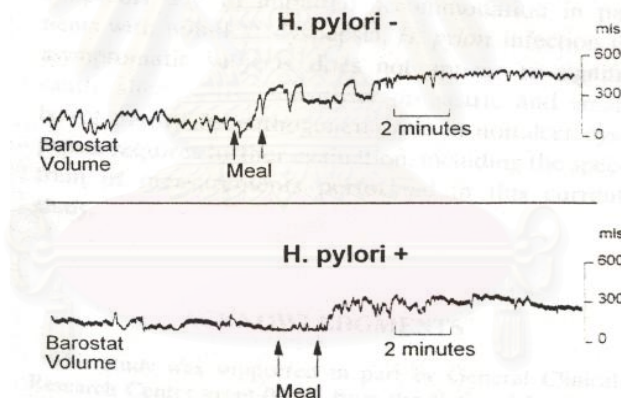
4. การติดเชื้อ *Helicobacter pylori*

ผลของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร (*Helicobacter pylori*) ใน functional dyspepsia เป็นที่ถกเถียงกันมานาน การศึกษาที่ผ่านมามีทั้งข้อมูลสนับสนุนและคัดค้าน จากการวิจัยแบบ systematic review ในเชิงระบาดวิทยา ไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจน เพราะการออกแบบการศึกษาไม่เหมาะสมที่จะแสดงถึงความสัมพันธ์นี้ได้³⁵ จึงได้มีการพยายามศึกษาผลของเฮลิ

โคแบคเตอร์ ในแง่กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรค^{36, 37} พบว่าผู้ป่วย functional dyspepsia ที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์มีความผิดปกติของ gastric accommodation^{38, 39, 40} นอกจากนี้ยังพบการลดลงของ n - NOS gene expression และ NOS activity ของกล้ามเนื้อเรียบในกระเพาะอาหารหนู ซึ่งสัมพันธ์กับการคลายตัวของกระเพาะอาหารที่ลดลงเมื่อกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า จึงเป็นไปได้ว่าความผิดปกติของ gastric accommodation ในผู้ป่วย functional dyspepsia ที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ เกิดจากการลดลงของ nitric oxide อันเนื่องมาจาก n - NOS ที่ลดลง⁴¹

อีกสมมุติฐานหนึ่งเชื่อว่าการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบในกระเพาะอาหารที่ผิดปกติ เกิดจากเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ทำให้เกิดการอักเสบของกระเพาะอาหาร นอกจากนี้พบว่าไม่มีความแตกต่างในแง่ของความรุนแรงของอาการ gastric emptying การขยายตัวของกระเพาะ (gastric compliance) รวมทั้งการรับรู้ต่อการขยายตัวของกระเพาะ (gastric perception) ในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์^{16, 40}

รูปที่ 5: แสดง gastric accommodation ในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์เทียบกับคนติดเชื้อ⁴⁰



5. Alters duodenal sensitivity to lipids or acid

อาการ dyspepsia มักเป็นมากขึ้นเมื่อรับประทานอาหารจำพวกไขมัน พบว่าไขมันบริเวณลำไส้ส่วน duodenum กระตุ้นให้เกิด hypersensitivity ต่อการขยายตัวของกระเพาะ ร่วมกับมีอาการคลื่นไส้และอึดแน่นท้องในผู้ป่วย functional dyspepsia⁴² เมื่อมีไขมันที่ลำไส้เล็กจะกระตุ้นให้มีการหลั่ง cholecystokinin (CCK) ซึ่งถูกยับยั้งโดย lipase inhibitor หรือ CCK-A receptor antagonist การให้ยา tetrahydrolipstatin ซึ่งเป็น lipase inhibitor พบว่าสามารถลดอาการ dyspepsia จากการเติมไขมันไปที่บริเวณ duodenum ได้⁴³ อย่างไรก็ตามการศึกษาที่

ผ่านมาเป็นเพียงการศึกษาขนาดเล็ก และใช้การเติมไขมันไปที่บริเวณ duodenum โดยตรง ซึ่งไม่สามารถนำมาประเมินผลของไขมันในอาหารที่รับประทานทางปากในภาวะปกติได้

การเติมกรด hydrochloric เข้าไปที่บริเวณ duodenum พบว่าทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ในผู้ป่วย functional dyspepsia บางราย นอกจากนี้พบว่าลำไส้ส่วน duodenum ของผู้ป่วยมีความเป็นกรดมากกว่าปกติ อันเนื่องมาจากความสามารถในการทำลายกรดลดลง (delayed duodenal acid clearance) ที่ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความรุนแรงของอาการ dyspepsia มากกว่ากลุ่มควบคุม⁴⁴ อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ ระหว่างอาการของผู้ป่วย functional dyspepsia แต่ละคน กับระดับความเป็นกรดในดูโอดีนัม หรือการเติมกรดในระยะเวลาสั้น ๆ⁴⁴

6. Altered antroduodenal motility

Antral hypomotility พบได้บ่อยในผู้ป่วย functional dyspepsia จากการตรวจด้วย manometry⁴⁵ รวมทั้ง electrogastrography⁴⁶ แต่ผลที่เกิดขึ้นไม่สามารถบอกได้อย่างแน่ชัดว่าเป็น hypomotility ที่เกิดขึ้นจริง หรือเป็นผลจากการที่ antrum ขยายตัวมากขึ้นในผู้ที่มี accommodation ผิดปกติ³⁸ นอกจากนี้ยังพบการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของลำไส้เล็กในรูปแบบต่าง ๆ ได้แก่ burst activity, cluster activity และ retrograde contraction แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกตินี้กับการเกิดอาการของผู้ป่วย^{47, 48}

7. Unsuppressed postprandial phasic contraction in the proximal stomach

การทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้นนอกจากการคลายตัว เพื่อรองรับอาหารแล้ว (gastric accommodation) ยังมีการทำงานที่เกี่ยวข้องกับความตึงตัว และการบีบตัวของกระเพาะด้วย กระเพาะอาหารส่วนต้น (proximal stomach) มีการบีบตัว 2 ชนิด คือ

1) Tonic contraction เป็นการบีบตัวที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง และช้า ระยะเวลาสั้นกว่า 6 นาที คิดเป็น 80% ของ motor activity ของกระเพาะอาหารส่วนต้น เป็นตัวบอกความดันพื้นฐานในกระเพาะ (basal intragastric pressure) รวมทั้งความตึงตัว (tone)

2) Phasic contraction เป็นการบีบตัวที่เกิดขึ้นบน tonic contraction เกิดขึ้นเพียงชั่วคราว ในระยะเวลาสั้น ๆ ประมาณ 5-40 วินาที และความสำคัญของการบีบตัวชนิดนี้ไม่แน่ชัด

ความผิดปกติของ phasic contraction ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ gastric wall tension ชั่วคราว และทำให้เกิดอาการได้⁴⁹ จากการศึกษาที่ผ่านมาเร็ว ๆ นี้ พบความผิดปกตินี้เพียงส่วนน้อย ประมาณ 15% ในผู้ป่วย functional dyspepsia⁵⁰ และสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HP. รวมทั้ง

อาการชัดเจนต้อง อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อมูลมีจำกัดจึงไม่สามารถสรุปได้ว่าเกี่ยวข้องกันหรือไม่

8. ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง และระบบประสาทอัตโนมัติ (brain-gut axis)

ความผิดปกติของระบบประสาทที่ควบคุมการทำงานของระบบทางเดินอาหาร (brain – gut axis) ซึ่งประกอบด้วยระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทอัตโนมัติ รวมทั้งระบบประสาทในทางเดินอาหาร (enteric nervous system) พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคกลุ่ม functional gastrointestinal disorders หลายอย่าง รวมทั้งกลุ่มอาการ functional dyspepsia ด้วย⁵¹

ระบบประสาทอัตโนมัติรับสัญญาณจาก enteric nervous system ส่งไปยังระบบประสาทส่วนกลาง ผ่านทางเส้นประสาทเวกัสและ spinal pathway ซึ่งภายในสมองจะมีการทำงาน และแปลสัญญาณส่งกลับออกมาควบคุมการทำงานของระบบทางเดินอาหาร ทั้งการบีบตัว การ accommodation และ secretory ผ่านทางระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก (sympathetic และ parasympathetic efferent) พบว่าผู้ป่วย functional dyspepsia บางคน มีเส้นประสาทเวกัสทำงานผิดปกติ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของความผิดปกติของ accommodation และ antral hypomotility ในผู้ป่วยกลุ่มนี้⁵²

9. ปัจจัยทางด้านจิตใจ

ปัจจัยทางด้านจิตใจมีส่วนเกี่ยวข้องกับ functional gastrointestinal disorder โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะลำไส้แปรปรวน และ functional dyspepsia อย่างไรก็ตามการศึกษาในแง่การเป็นสาเหตุและผลของการเกิดโรคยังไม่แน่ชัด เชื่อว่าอาจเกิดจากภาวะ vagal activity ต่ำ มีการศึกษาพบว่าอาการคลื่นไส้ อาเจียน อิ่มเร็ว และน้ำหนักลด สัมพันธ์กับเพศหญิงและ sickness behavior⁵³ ภาวะเครียดสัมพันธ์กับการเกิดของ functional GI disorder หรือทำให้อาการกำเริบ การตอบสนองของ visceral stimuli แบบหลากหลายในผู้ป่วย functional dyspepsia ช่วยสนับสนุนสมมุติฐานว่าพยาธิกำเนิดของภาวะนี้เกิดจากปัจจัยเกี่ยวข้องหลายอย่าง ทั้งในด้านอารมณ์ ความเครียด ความกังวลและสภาพจิตใจ นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาด้วยวิธีจิตบำบัด (psychotherapy) ทำให้อาการ dyspepsia ในผู้ป่วยบางรายดีขึ้น⁵⁴

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study)

ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยไทยที่มีอาการระบบทางเดินอาหารส่วนบน โดยเฉพาะอาการปวดท้อง

ประชากรตัวอย่าง (sample population) คือ ผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งตรวจโดยการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบน ไม่พบความผิดปกติ และตรวจพบการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร

เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นอาการปวดท้องแบบไม่มีแผล (functional dyspepsia) ตามคำนิยามจาก Rome II criteria โดยมีอาการเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ไม่จำเป็นต้องต่อเนื่องกัน

- 1) อาการปวดหรือไม่สบายบริเวณท้องด้านบนส่วนกลางที่เป็นตลอดหรือเป็นๆหายๆ
- 2) ไม่พบรอยโรคที่อธิบายอาการดังกล่าว (รวมทั้งการส่องกล้องทางเดินอาหาร)
- 3) ไม่พบหลักฐานว่าอาการดีขึ้นหลังถ่ายอุจจาระ หรือมีการเปลี่ยนแปลงลักษณะอาการหรือความถี่ของการถ่าย (ไม่ใช่ irritable bowel syndrome)

2. ผู้ป่วยเหล่านี้มีการตรวจพบการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรด้วยวิธี rapid urease test ร่วมด้วย

เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. อายุน้อยกว่า 18 ปี หรือมากกว่า 75 ปี

2. ตรวจพบความผิดปกติจากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น (esophagitis, ulcer, erosion, gastric atrophy, cancer)
3. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคระบบทางเดินหายใจ ที่มีความเสี่ยงต่อการศึกษา
4. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับ ไตผิดปกติ
5. ผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัดทางเดินอาหาร
6. ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา amoxicillin, clarithromycin , omeprazole
7. ผู้ป่วยที่ได้ยาที่มีผลต่อการบีบตัวของลำไส้และไม่สามารถหยุดยาได้ก่อนทำการศึกษา 7 วัน เช่น domperidone, metoclopramide, sildenafil, macrolide antibiotics, calcium channel blocker, beta blocker, anticholinergic, opioid analgesic
8. ผู้ป่วยตั้งครรภ์

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

$$n \text{ pair} = \frac{(Z_{\beta} + Z_{\alpha/2})^2 \delta^2}{d^2}$$

$$\text{กำหนดให้ } \alpha = 0.05 \quad \beta = 0.10$$

$$Z_{\alpha/2} = 1.96 \text{ (two tail)} \quad Z_{\beta} = 1.28$$

d คือ ความแตกต่างของ gastric accommodation (cc) ก่อนและหลังการรักษา

$$\text{แทนค่า } n \text{ pair} = \frac{(1.96+1.28)^2 * 6004}{70^2} = 12.8$$

ดังนั้นในการศึกษานี้ใช้ประชากรในการศึกษา 13 คน

วิธีการศึกษา (Interventions)

1. ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการไม่สบายท้องหรือปวดบริเวณท้องด้านบนตรงกลาง ตามค่านิยามของ Rome II criteria จะได้รับการซักประวัติตรวจร่างกายโดยละเอียดตามแบบฟอร์มที่เตรียมไว้
2. ผู้ป่วยจะได้รับการส่องกล้องเพื่อตรวจทางเดินอาหารส่วนต้น ถ้าไม่พบแผล หรือความผิดปกติที่อธิบายอาการได้ชัดเจน ร่วมกับตรวจพบมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรด้วยวิธี

rapid urease test จะเข้าสู่การศึกษาวิจัยต่อไป โดยอธิบายถึงขั้นตอนการตรวจ ผลข้างเคียง หรือภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น จากนั้นให้ผู้ป่วยลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยนี้

3. ทำการตรวจวัดการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้น ด้วยวิธี gastric barostat ขณะอดอาหารและภายหลังจากรับประทานอาหารเหลว (Ensure) ประมาณ 200 ซีซี ใช้เวลาการตรวจทั้งหมดประมาณ 150 นาที โดยมีขั้นตอนวิธีการตรวจ barostat ดังนี้

3.1 ผู้ป่วยอดอาหารก่อนทำการตรวจอย่างน้อย 8 ชั่วโมง

3.2 ใส่สาย barostat และตรวจสอบตำแหน่งของบอลลูนให้อยู่ที่บริเวณกระเพาะอาหารส่วนต้น (fundus) โดยดูจาก manometry

3.3 พัก 10 นาที ระหว่างนี้อธิบายขั้นตอนเพื่อทำความเข้าใจอีกครั้งหนึ่ง

3.4 Slow ramp distention โดยเป่าลมเพิ่มความดันในบอลลูนครั้งละ 2 มิลลิเมตรปรอท ทุกๆ 1 นาที จนได้ความดันในบอลลูนสูงสุดที่ 24 มิลลิเมตรปรอท หรือผู้ป่วยมีความรู้สึกปวดท้อง หรือได้ปริมาตรในบอลลูน 1,200 ซีซี ใดๆอย่างหนึ่ง

Minimal distending pressure (MDP) หมายถึง ระดับความดันในบอลลูนที่น้อยที่สุด ที่ทำให้ปริมาตรในบอลลูนมากกว่า 30 ซีซี ร่วมกับมีการเปลี่ยนแปลงของความดันตามการหายใจ ซึ่งระดับความดันนี้เทียบเท่ากับความดันในช่องท้อง (intra-abdominal pressure)

Gastric perception หมายถึง ความรู้สึกของผู้ป่วยต่อการขยายของบอลลูนในกระเพาะอาหาร ระหว่างทำการศึกษา ได้แก่ อาการอึดอัดแน่นท้อง คลื่นไส้ หรือความรู้สึกปวด โดยแบ่งระดับความรุนแรงเป็น 7 ระดับ คือ

- | | |
|------------------------------|-------------------------------|
| 0 = ไม่รู้สึก | 1 = เริ่มมีความรู้สึกครั้งแรก |
| 2 = มีอาการเล็กน้อย | 3 = อาการปานกลาง |
| 4 = อาการค่อนข้างรุนแรง | 5 = อาการรุนแรงแต่ยังพอดนได้ |
| 6 = อาการรุนแรงมากจนทนไม่ไหว | |

การตรวจโดยการเป่าบอลลูนแต่ละขั้นตอนจะหยุดทันที เมื่อผู้ป่วยมีอาการถึงระดับ 5
3.5 พัก 10 นาที

3.6 Tonic distention การเป่าลมเข้าไปในบอลลูนให้ได้ระดับความดัน 2 มิลลิเมตรปรอทเหนือ MDP และทำการวัดการเปลี่ยนแปลงปริมาตรในบอลลูน 30 นาทีขณะอดอาหาร หลังจากนั้นให้รับประทานอาหารเหลว Ensure ปริมาณ 200 ซีซี (คิดเป็น 212 กิโลแคลอรี ประกอบด้วยโปรตีน 14.1%, ไขมัน 22% และคาร์โบไฮเดรต 63.9%) และทำการตรวจต่ออีก 60 นาที เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงปริมาตรของบอลลูนหลังอาหาร เทียบกับขณะอดอาหาร

Fasting tone คือ ค่าเฉลี่ยปริมาตรของบอลลูนที่วัดในช่วงเวลา 15 นาทีสุดท้าย ขณะอดอาหาร

Meal-induced accommodation คือปริมาณของบอลลูนที่เปลี่ยนไปหลังรับประทานอาหารเทียบกับขณะอดอาหาร

4. หลังจากได้ผลการตรวจด้วยวิธี gastric barostat ครั้งแรกแล้ว ผู้ป่วยจะได้รับยาเพื่อกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร ซึ่งประกอบด้วย amoxicillin 2,000 มิลลิกรัม clarithromycin 1,000 มิลลิกรัม และ omeprazole 40 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์

5. อีก 1 เดือนต่อมา ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรภายหลังการรักษาอีกครั้งด้วยวิธีเป่าลมหายใจ (urea breath test : UBT)

6. ผู้ป่วยได้รับการตรวจ gastric barostat ครั้งที่ 2 ห่างจากครั้งแรกเป็นระยะเวลา 3 เดือน ด้วยวิธีเดียวกัน

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

1. เก็บข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย อาการ การใช้ยา การรักษาที่ผ่านมา รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงของอาการก่อนและหลังการรักษา ในรูปของแบบสอบถาม ดังแสดงในภาคผนวก

2. เก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยจากคอมพิวเตอร์ที่ทำการวัด gastric accommodation, gastric compliance เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะอยู่ในรูปของค่าเฉลี่ย mean \pm SEM

2. เปรียบเทียบข้อมูลที่ได้ก่อนและหลังการรักษา โดยใช้ paired t-test

ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

การศึกษาการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้นด้วยวิธี barostat ต้องใช้เวลาในการศึกษาหลายชั่วโมง และทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สบาย จึงอาจมีผู้ป่วยเข้าร่วมศึกษาน้อย

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

การศึกษานี้มีความเสี่ยงต่ำ เนื่องจากเป็นวิธีการตรวจที่มีมาตรฐาน โอกาสเกิดอันตรายน้อย และคัดกรองผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคร้ายแรงเท่านั้น ขั้นตอนการศึกษาวิจัยทั้งหมดได้ผ่าน

งบประมาณรายจ่ายของโครงการวิจัย (Budget)

1.หมวดค่าใช้สอย

- ค่าเจ้าหน้าที่พิมพ์เอกสาร 2,000 บาท
- ค่าอุปกรณ์ในการรวบรวมข้อมูล (diskette, หมึกพิมพ์คอมพิวเตอร์) 2,000 บาท
- ค่าตอบแทนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย รายละ 1,000 * 15 = 15,000 บาท
- ค่ายา amoxicillin+clarithromycin+omeprazole 900 ต่อคน * 15 = 13,500 บาท

2.หมวดหัตถการ

- ค่าส่งกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น + clo test รายละ 1,250 * 15 = 18,750 บาท
- ค่าตรวจ gastric barostat 2 ครั้ง รายละ 2,000 * 15 = 30,000 บาท
- ค่าตรวจ urea breath test รายละ 2,000 * 15 = 30,000 บาท

3. ค่าใช้จ่ายรวม 111,250 บาท

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่มีอาการของระบบทางเดินอาหารส่วนบนที่สงสัยว่าจะเป็นกลุ่มอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผล (functional dyspepsia) โดยการซักประวัติของอาจารย์และแพทย์ประจำบ้านต่อยอดระบบทางเดินอาหาร จากนั้นได้ทำการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยผู้วิจัยตามแบบสอบถามดังที่แสดงไว้ในภาคผนวก ผู้ป่วยจะได้รับการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบน เพื่อแยกโรคที่เกิดจากสาเหตุอื่น เช่น แผลในระบบทางเดินอาหาร หรือหลอดอาหารอักเสบ ถ้าผลการส่องกล้องไม่พบความผิดปกติที่อธิบายอาการได้ชัดเจน ร่วมกับการตรวจพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรด้วยวิธี rapid urease test ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้นด้วยวิธี gastric barostat ก่อนและหลังการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร หลังจากนั้นจะนำผลที่ได้มารวบรวม และประมวลผลเปรียบเทียบกัน รวมทั้งบันทึกอาการที่เปลี่ยนแปลงด้วย

เริ่มทำการศึกษาดังแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2548 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2548 ได้ผู้ป่วยจำนวน 10 ราย เป็นเพศชายและหญิงอย่างละ 5 ราย คิดเป็นอัตราส่วน เพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 1:1 อายุผู้ป่วยอยู่ในช่วง 26-47 ปี อายุเฉลี่ย 37 ± 2.2 ปี น้ำหนักอยู่ในช่วง 45-72 กิโลกรัม น้ำหนักเฉลี่ย 61 ± 3.3 กิโลกรัม ส่วนสูงอยู่ในช่วง 147-171 เซนติเมตร ส่วนสูงเฉลี่ย 162 ± 11 เซนติเมตร เมื่อนำมาคำนวณเป็น body mass index (BMI) จากสูตร BMI เท่ากับน้ำหนักตัวหน่วยเป็น กิโลกรัมหารด้วยความสูงหน่วยเป็นเมตรยกกำลังสอง ($BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (m)}^2$) พบว่าค่า BMI อยู่ในช่วง 19.2-29.5 กิโลกรัม/เมตร² ค่าเฉลี่ย BMI คือ 23 ± 3.5 กิโลกรัม/เมตร²

อาการ dyspepsia ประกอบด้วยปวดท้อง (epigastric pain) แสบร้อนท้อง (epigastric burning) อิ่มง่าย (early satiety) ท้องอืด (bloating) คลื่นไส้ (nausea) อาเจียน (vomiting) เรอ (belching) และอาการอึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร (postprandial fullness) โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดอาการประมาณ 23.5 เดือน (อยู่ในช่วง 6-72 เดือน)

ความรุนแรงของอาการ (dyspeptic symptom scores) ในการศึกษาแบ่งออกเป็น 4 ระดับคือ

0 = ไม่มีอาการ

1 = อาการเล็กน้อย หมายถึง อาการที่เกิดขึ้นไม่รบกวนต่อชีวิตประจำวัน ไม่ก่อให้เกิดความรำคาญ และผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อแก้ไขอาการดังกล่าว

2 = อาการปานกลาง หมายถึง อาการที่เกิดขึ้นมีผลต่อชีวิตประจำวันของผู้ป่วย ทำให้รู้สึกรำคาญ แต่ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมเพื่อแก้ไขอาการดังกล่าว

3 = อาการรุนแรง หมายถึง อาการที่เกิดขึ้นมีผลต่อชีวิตประจำวันของผู้ป่วยมาก และจำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม รวมทั้งการรับประทานอาหารเพื่อแก้ไขอาการดังกล่าว

นอกจากนี้ยังพิจารณาประกอบกับความถี่ของการเกิดอาการ คือ

ความถี่น้อย หมายถึง จำนวนครั้งของการเกิดอาการน้อยกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์

ความถี่ปานกลาง หมายถึง จำนวนครั้งของอาการมากกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์แต่ไม่ถึงกับมีอาการทุกวัน

ความถี่มาก หมายถึง มีอาการทุกวัน หรือมากกว่า 1 ครั้งต่อวัน

แต่ในที่นี้จะพิจารณาความรุนแรงของอาการเป็นหลักเนื่องจากลักษณะธรรมชาติของโรคที่อาการมักเป็น ๆ หาย ๆ และจากการสอบถามอาการของผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยจะกังวลกับความรุนแรงของอาการมากกว่าความถี่ หรือในกรณีที่มีอาการบ่อยมากจนก่อให้เกิดความรำคาญ ผู้ป่วยก็จะระบุความรุนแรงของอาการตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไป การแบ่งลักษณะอาการแบบนี้ได้จากการศึกษาของอาการระบบทางเดินอาหารและคุณภาพชีวิตผู้ป่วย

ลักษณะที่ตรวจพบจากการส่องกล้องทางเดินอาหารพบ antral gastritis 5 ราย และ pangastritis 5 ราย

ผลการกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* ด้วยสูตรยา triple regimen ซึ่งประกอบด้วยยา amoxicillin 2000 มิลลิกรัมต่อวัน clarithromycin 1000 มิลลิกรัมต่อวันและ omeprazole 40 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ พบว่าให้ผลการรักษา 100% โดยตรวจไม่พบเชื้อ *Helicobacter pylori* ด้วยวิธี urea breath test ภายหลังการรักษาที่ระยะเวลา 1 เดือน

ตารางที่ 1 : แสดงข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับผู้ป่วย และระยะเวลาของการเกิดอาการ

	ค่าเฉลี่ย	ช่วง
เพศ (ชาย : หญิง)	1:1	1:1
อายุ (ปี)	37 ± 2.2	26 - 47
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	61 ± 3.3	45 - 72
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	162 ± 11.0	147 - 171
Body mass index, BMI (กิโลกรัม/เมตร ²)	23 ± 3.5	19.2 - 29.5
ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดอาการ (เดือน)	23.5	6 - 72

ข้อมูลจาก barostat

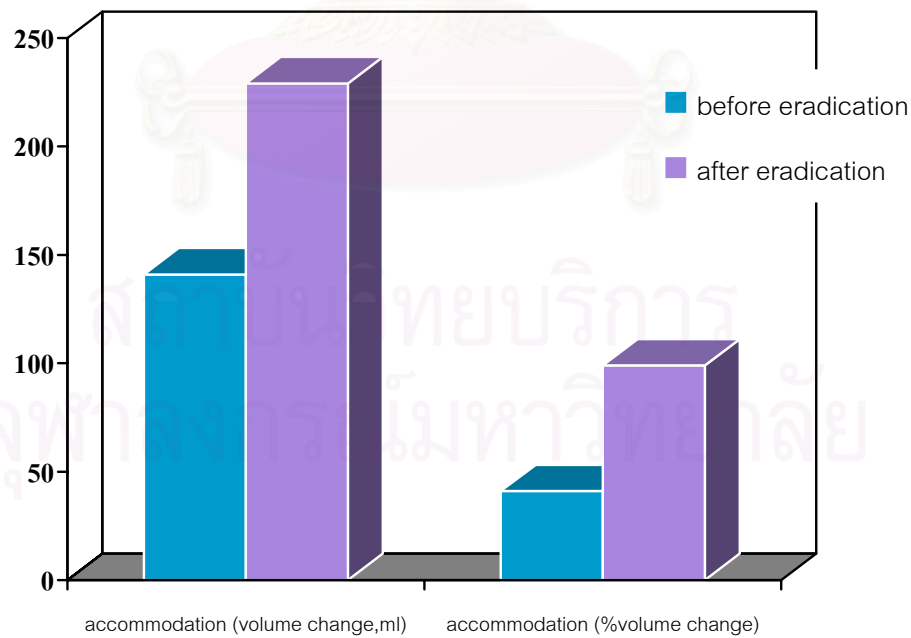
Minimal distending pressure (MDP)

ค่า MDP ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาอยู่ในช่วง 6 -10 มิลลิเมตรปรอท (เฉลี่ย 8.2 ± 0.5 mm Hg)

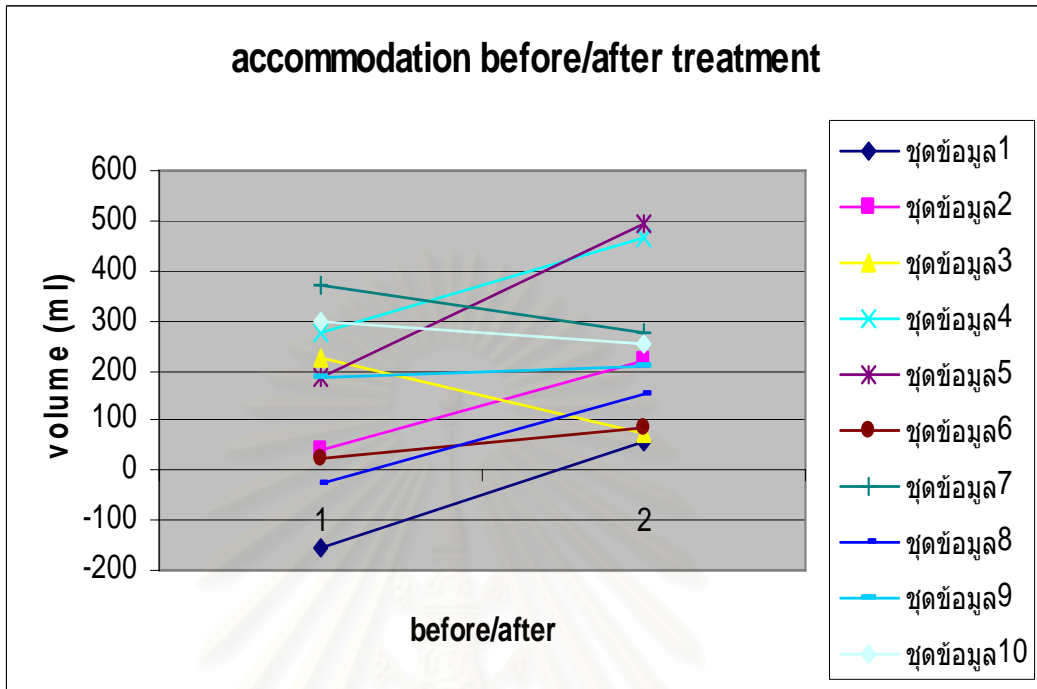
Gastric accommodation

ก่อนการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไลปริมาณของกระเพาะอาหารหลังรับประทานอาหารเพิ่มขึ้น 141 ± 52 ซีซี คิดเป็น 41 ± 18 % เทียบกับปริมาณของกระเพาะอาหารขณะอดอาหาร ภายหลังการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ปริมาณของกระเพาะอาหารหลังรับประทานอาหารเพิ่มขึ้น 229 ± 48 ซีซี คิดเป็น 99 ± 23 % เทียบกับปริมาณของกระเพาะขณะอดอาหาร ซึ่งเป็นการเพิ่มขึ้นของ gastric accommodation ภายหลังการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไล อย่างมีนัยสำคัญไม่ว่าจะวัดในรูปของปริมาตรที่เพิ่มขึ้นหน่วยเป็นซีซี หรือเทียบเป็นร้อยละของปริมาตรกระเพาะเดิมขณะอดอาหาร ($P = 0.04$ และ 0.02 ตามลำดับ)

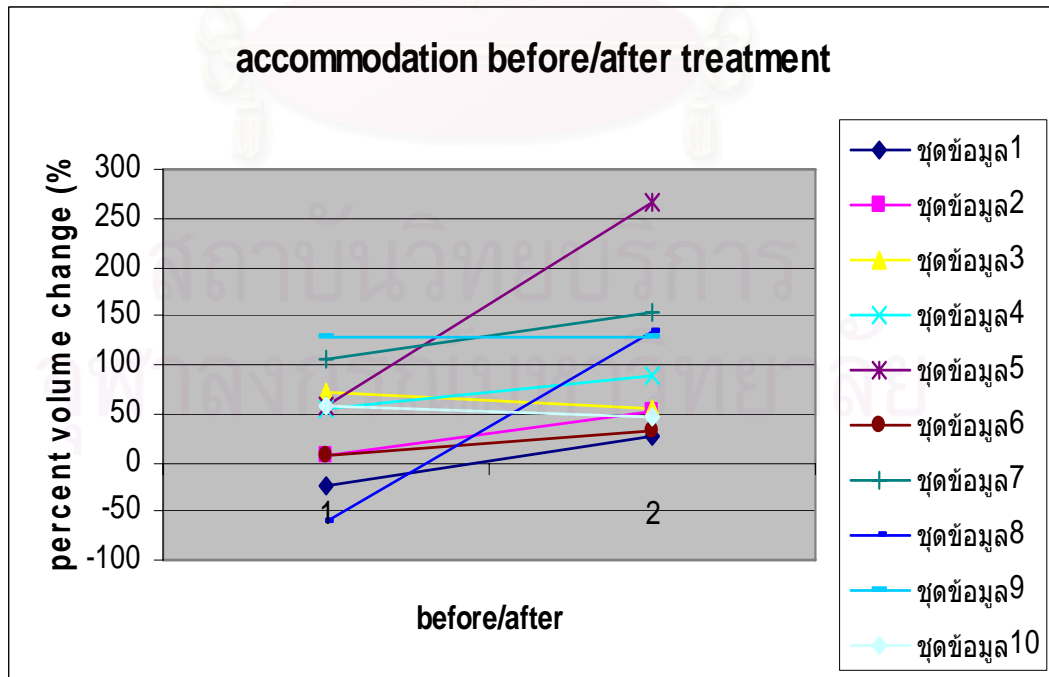
รูปที่ 6 : แผนภูมิแท่งแสดง gastric accommodation ก่อนและหลังการกำจัดเชื้อ HP



รูปที่ 7 : แผนภูมิเส้นแสดง gastric accommodation ก่อนและหลังการกำจัดเชื้อ HP คิดเป็นซีซี



รูปที่ 8 : แผนภูมิเส้นแสดง gastric accommodation ก่อนและหลังการกำจัดเชื้อ HP คิดเป็นเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงของปริมาตรเดิมขณะอดอาหาร



Gastric compliance

Gastric compliance คัดจาก pressure - volume curve หน่วยเป็นซีซีต่อมิลลิเมตรปรอท (cc/mmHg) พบว่าค่า gastric compliance ก่อนและหลังการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.11$) โดยก่อนการกำจัดเชื้อค่า gastric compliance เฉลี่ยเท่ากับ 100.7 ± 7.1 cc/mm Hg และหลังการกำจัดเชื้อค่า gastric compliance เฉลี่ยเท่ากับ 94.7 ± 8.0 cc/mm Hg

Gastric perception

First gastric perception คือระดับความดันในบอลลูนน้อยที่สุดที่ผู้ป่วยเริ่มรู้สึกครั้งแรก เทียบเท่ากับ gastric perception score = 1 ก่อนการรักษา ระดับการรับรู้ครั้งแรกของ gastric perception มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ความดัน 12.8 ± 1.3 มิลลิเมตรปรอท หลังการรักษา ระดับความดันแรกที่ผู้ป่วยเริ่มรู้สึกลดลงจากเดิมมาอยู่ที่ 10.6 ± 0.7 มิลลิเมตรปรอท แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.06$)

Threshold of discomfort คือระดับความดันในบอลลูนสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ หรือเทียบเท่ากับ gastric perception score 5 ก่อนการรักษา ค่าความดันสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนได้ คือ 21.0 ± 1.2 มิลลิเมตรปรอท เทียบกับหลังการรักษา ค่าความดันสูงสุดที่ทนได้ลดลงเล็กน้อยเหลือ 20.4 ± 1.3 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.08$)

ตารางที่ 2 : แสดงผลการศึกษางานของกระเพาะอาหารส่วนต้นด้วยวิธี gastric barostat

	ก่อนรักษาการ	หลังรักษาการ	P value
	ติดเชื้อ HP	ติดเชื้อ HP	
Gastric accommodation (การเปลี่ยนแปลง ปริมาตรกระเพาะหลังรับประทานอาหารคิดเป็น ซีซี)	141 ± 52 ซีซี	229 ± 48 ซีซี	0.04
Gastric accommodation (การเปลี่ยนแปลง ปริมาตรกระเพาะหลังรับประทานอาหารคิดเป็น เปอร์เซ็นต์)	41 ± 18 %	99 ± 23 %	0.02
Gastric compliance (ซีซี / มิลลิเมตรปรอท)	100.7 ± 7.1	94.7 ± 8.0	0.11
First perception pressure (มิลลิเมตรปรอท)	12.8 ± 1.3	10.6 ± 0.7	0.06
Threshold of discomfort (มิลลิเมตรปรอท)	21.0 ± 1.2	20.4 ± 1.3	0.08

Dyspeptic symptom score

Dyspeptic symptom score ของอาการทั้ง 8 อย่างตามแบบสอบถาม ซึ่งประกอบด้วย อาการปวดท้อง แสบร้อนท้อง อิ่มง่าย ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน เรอ และอาการอึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร พบว่าอาการโดยรวมดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ global symptom score ก่อนรักษา 11.8 ± 1.5 ลดลงเหลือ 6.1 ± 1.1 ภายหลังการรักษา ($P = 0.005$) โดยถ้าแยกเป็นแต่ละอาการแล้วพบว่าอาการที่ดีขึ้นคือ

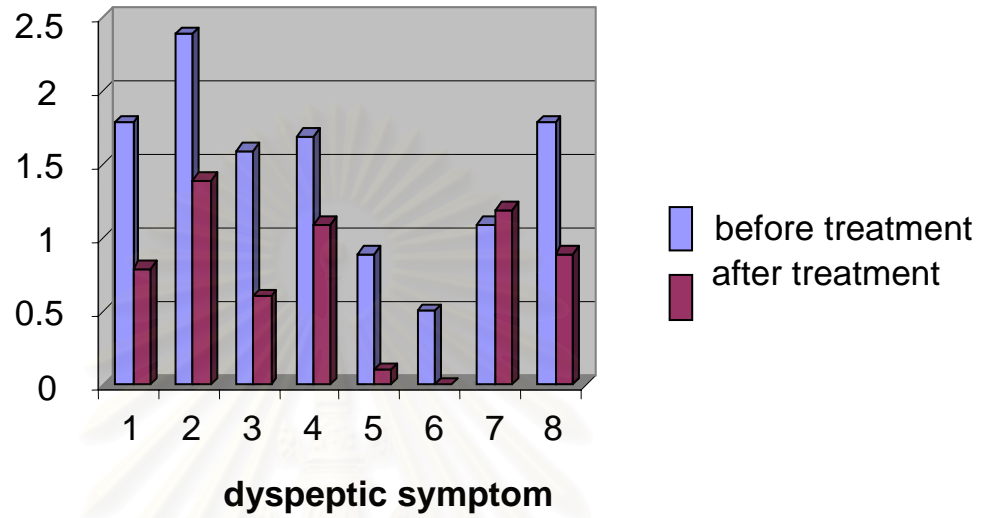
อาการปวดท้อง symptom score ก่อนรักษา 1.8 หลังรักษา 0.8 ($P = 0.004$)
อาการแสบร้อนท้อง symptom score ก่อนรักษา 2.4 หลังรักษา 1.4 ($P = 0.004$)
อาการอิ่มง่าย symptom score ก่อนรักษา 1.6 หลังรักษา 0.6 ($P = 0.004$)
อาการคลื่นไส้ symptom score ก่อนรักษา 0.9 หลังรักษา 0.1 ($P = 0.004$)
อึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร symptom score ก่อนรักษา 1.8 หลังรักษา 0.9 ($P = 0.004$)
อาการที่ขึ้นเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อาการท้องอืด symptom score ก่อนและหลังรักษาเท่ากับ 1.7 และ 1.1 ตามลำดับ ($P = 0.19$) และอาการอาเจียน 0.5 เทียบกับ 0 ตามลำดับ ($P = 0.10$) นอกจากนี้อาการที่ไม่เปลี่ยนแปลงคืออาการเรอ symptom score ก่อนรักษาคือ 1.1 และหลังรักษาเท่ากับ 1.2 ตามลำดับ

ตารางที่ 3 : แสดงอาการแยกตาม dyspeptic symptom score ก่อนและหลังการรักษาเชื้อ HP

อาการ	Symptom score		P value
	ก่อนรักษาการติดเชื้อ HP	หลังรักษาการติดเชื้อ HP	
ปวดท้อง	1.8	0.8	0.004
แสบร้อนท้อง	2.4	1.4	0.004
อิ่มง่าย	1.6	0.6	0.03
ท้องอืด	1.7	1.1	0.19
คลื่นไส้	0.9	0.1	0.04
อาเจียน	0.5	0	0.10
เรอ	1.1	1.2	0.78
อึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร	1.8	0.9	0.03
อาการโดยรวม	11.8 ± 1.5	6.1 ± 1.1	0.005

รูปที่ 8 : แผนภูมิแท่งแสดงอาการ dyspepsia ก่อนและหลังการรักษาเชื้อ HP

dyspeptic symptom score



1 = ปวดท้อง, 2 = แสบร้อนท้อง, 3 = อิ่มง่าย, 4 = ท้องอืด, 5 = คลื่นไส้, 6 = อาเจียน,
7 = เรอ, 8 = อึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษานี้ได้แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้น โดยเฉพาะ gastric accommodation เปรียบเทียบก่อนและหลังการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่มาตรฐานในแผนกทางเดินอาหารโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยใช้การตรวจวัดการทำงานของกระเพาะอาหารที่เป็นวิธีมาตรฐาน คือ gastric barostat ซึ่งยังไม่ได้ใช้แพร่หลายในทางเวชปฏิบัติทั่วไป ส่วนมากใช้ในเฉพาะงานวิจัย

ด้านพยาธิกำเนิดของโรคนี้เป็นที่ศึกษากันมานานซึ่งจนถึงปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่พบว่าผู้ป่วย functional dyspepsia มีความผิดปกติของหลาย ๆ ปัจจัยรวมกันและค่อนข้างซับซ้อน เช่น ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง ปัจจัยทางด้านจิตใจ การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร และการทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นอันที่มีข้อมูลมากที่สุด ทั้งการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร และการทำงานผิดปกติของกระเพาะอาหารเป็นสิ่งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วย functional dyspepsia แต่จาก meta - analysis ที่ผ่านมาไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนเนื่องจากการออกแบบการศึกษาไม่เหมาะสมที่จะแสดงถึงความสัมพันธ์นี้ได้³⁵ รวมทั้งการใช้ scintigraphy หรืออัลตราซาวด์ ซึ่งไม่ใช่วิธีมาตรฐานในการตรวจการทำงานของกระเพาะอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่ง gastric accommodation การตรวจการทำงานของกระเพาะในช่วงอดอาหาร (fasting) เพียงอย่างเดียว ซึ่ง accommodation จะเกิดมากที่สุดหลังรับประทานอาหารหรือเป็นการตรวจในอาสาสมัครที่ไม่มีอาการ ในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลพบว่าการกระจายตัวของอาหารที่บริเวณส่วนปลาย (antrum) มากกว่าส่วนต้น (proximal stomach) ซึ่งบ่งถึงการทำงานที่ผิดปกติของ accommodation ภายหลังจากการรับประทานอาหาร

มีสมมุติฐานเกี่ยวกับความผิดปกติของการทำงานของทางเดินอาหารหลายอย่างที่เชื่อว่าเกิดจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ โดยเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ทำให้เกิดการอักเสบของทางเดินอาหารซึ่งมีผลให้ antrum และลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัมทำงานผิดปกติ ข้อมูลนี้เป็นจริงโดยเฉพาะในผู้ป่วยติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรที่มีแผลในกระเพาะอาหาร แต่ในผู้ป่วย functional dyspepsia มีทั้งข้อมูลที่สนับสนุนและคัดค้าน^{39, 40}

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย functional dyspepsia ที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรทั้ง 10 คน เมื่อนำมารักษาด้วยยาสูตร triple regimen ที่ประกอบด้วย amoxicillin 2,000 มิลลิกรัมต่อ

วัน clarithromycin 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน และ omeprazole 40 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์พบว่ามีการหายของการติดเชื้อทั้ง 10 คน คิดเป็น 100% โดยตรวจไม่พบเชื้อที่ระยะเวลา 1 เดือนหลังการรักษาด้วยวิธี urea breath test ซึ่งเป็นวิธีที่ยอมรับในการใช้ติดตามการหายขาดของเชื้อเป็นการยืนยันถึงประสิทธิภาพของยาว่าให้ผลการรักษาดี

ผลการตรวจวัดการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้นพบว่า gastric accommodation ภายหลังรับประทานอาหารเปรียบเทียบกับก่อนและหลังรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญคือจาก 141 ± 52 ซีซี ($41 \pm 18\%$ ของปริมาตรกระเพาะอาหารขณะอดอาหาร) เพิ่มขึ้นเป็น 229 ± 48 ซีซี ($99 \pm 23\%$ ของปริมาตรกระเพาะขณะอดอาหาร) ตามลำดับ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของ accommodation ที่ดีขึ้นนี้อาจเนื่องมาจากการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร

การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร พบว่ามีการคลายตัวของกระเพาะอาหารลดลงจากวิธีการกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า (33.9% relaxation เทียบกับ 73.8% relaxation ในกลุ่มควบคุม) และสัมพันธ์กับการลดลงของ NOS activity และ n-NOS expression⁴¹ อีกการศึกษาหนึ่งที่ทำการศึกษาการทำงานของกระเพาะในคนที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ด้วยวิธี barostat พบว่าการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรสัมพันธ์กับการลดลงของ gastric accommodation อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.03$)⁴⁰

ส่วนผลตรวจการทำงานของกระเพาะด้านอื่น ๆ ทั้ง gastric compliance และ gastric perception พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^{16, 40}

ด้านอาการ dyspepsia ทั้ง 8 อาการของผู้ป่วย อันได้แก่ อาการปวดท้อง แสบร้อนท้อง อิ่มง่าย ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน เรอ และอาการอึดอัดแน่นท้องหลังอาหาร โดยแบ่งความรุนแรงเป็น dyspeptic symptom score 0–3 (0 = ไม่มีอาการ, 1 = อาการเล็กน้อยไม่รบกวนชีวิตประจำวัน, 2 = อาการปานกลาง รบกวนชีวิตประจำวัน แต่ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมเพื่อแก้ไขอาการดังกล่าว และ 3 = อาการรุนแรง มีผลต่อชีวิตประจำวันมากและจำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงพฤติกรรม) พบว่าอาการโดยรวมดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญก่อนและหลังรักษา 11.8 ± 1.5 และ 6.1 ± 1.1 ตามลำดับ ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาทั้งสนับสนุนและคัดค้านเนื่องจากการวิจัยนี้มีจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาน้อยอาจทำให้เกิด type II error อีกทั้งเป็นที่ทราบดีอยู่แล้วว่าอาการ dyspepsia ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีผลจากหลาย ๆ ปัจจัยเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น ปัจจัยด้านจิตใจ visceral hypersensitivity^{29, 30, 31, 32, 51} และอาการของโรคที่มักเป็น ๆ หาย ๆ จึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรทำให้อาการดีขึ้นหรือไม่^{35, 36}

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษานี้พบว่าการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของ gastric accommodation ที่พบในผู้ป่วย functional dyspepsia ที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร และการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ทำให้อาการ dyspepsia โดยรวมดีขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยไม่มีความแตกต่างของ gastric compliance และ gastric perception

ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในเมืองไทยที่ทำการตรวจวัดการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้นด้วยวิธี gastric barostat ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน เพื่อศึกษาถึงความผิดปกติในแง่การทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้นในผู้ป่วย functional dyspepsia ซึ่งคิดว่าอาจมีผลเกี่ยวข้องกับ การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร ผ่านทาง nitric oxide ที่ลดลงตามข้อมูลที่มีในสัตว์ทดลอง⁴¹ เพื่อพิสูจน์ข้อสมมุติฐานต่อไปอาจใช้ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้น nitric oxide (nitric oxide donor) ให้ในผู้ป่วยแล้วทำการวัด barostat ก่อนและหลังการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรว่าสามารถทำให้ accommodation ดีขึ้นหรือไม่ ซึ่งความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคทำให้สามารถเลือกใช้ยาที่มีผลเกี่ยวกับการทำงานของกระเพาะอาหารมาใช้รักษาอาการต่าง ๆ ที่เกิดในผู้ป่วย functional dyspepsia ได้มีประสิทธิภาพมากขึ้นด้วย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, et al. Dyspepsia and dyspepsia subgroups : a population-based study. Gastroenterology 1992; 102:1259 – 1268.
2. Drossman DA, Corraziari E, Talley NJ, et al. ROME II : The functional gastrointestinal disorders. 2 nd Ed. McLean: Degnon, 2002.
3. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. Gastroenterology 2001;121: 526-535.
4. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorder. Gut 1999; 45 (suppl II): 37-42.
5. Talley NJ. Dyspepsia: management guidelines for the millennium. Gut 2002; 50 (suppl 4): 72-78.
6. Tack J, Lee K, Sifrim D, et al. Prevalence and symptomatic impact of non-erosive reflux disease in functional dyspepsia. Gastroenterology 2002; 122: 786.
7. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. Am J Gastroenterol 2005; 100: 2324-2337.
8. Azpiroz F, Malagelada JR. Importance of vagal input in maintaining gastric tone in the dog. J Physiol 1987; 384; 511-524.
9. Coulie B, Tack J, Sifrim D, Andrioli A, Janssens J. Role of nitric oxide in fasting gastric fundus tone and in 5-HT1 receptor mediated relaxation of gastric fundus. Am J Physiol 1999; 276: G373-7.
10. Jahnberg T, Abrahamsson H, Jansson G, et al. Gastric relaxatory response to feeding before and after vagotomy. Scand J Gastroenterol 1977; 12: 225-228.
11. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. Gastroenterology 2004; 127:1239-1255.
12. Schwizer W, Steingotter A, Fox M, et al. Non-invasive measurement of gastric accommodation in humans. Gut 2002; 51(suppl 1) : i 59-62.

13. Stark ME, Szurszewski JH. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. Gastroenterology 1992; 103: 1928-49.
14. Tonini M, De Giorgio R, De Ponti F, et al. Role of nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide-containing neurons in human gastric fundus strip relaxation. Br J Pharmacol 2000; 129: 12-20.
15. Simren M, Tack J. Functional dyspepsia: evaluation and treatment. Gastroenterol Clin N Am 2003; 32: 577-599.
16. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. Gastroenterology 1998; 115: 1346-52.
17. Schepper HU, Cremonini F, Chitkara D, Camilleri M. Assessment of gastric accommodation : overview and evaluation of current methods. Neurogastroenterol Motil 2004;16: 275-85.
18. Sarnelli G, Vos R, Cuomo R, et al. Reproducibility of gastric barostat studies in healthy controls and in dyspeptic patients. Am J Gastroenterol 2001;96: 1047-1053.
19. Tack J, Caenepeel P, Piessevaux H, et al. Assessement of meal-induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. Gut 2003; 52:1271-1277.
20. Bruley des Varannes S, Parus V, Ropert A, et al. Erythromycin enhances fasting and postprandial proximal gastric tone in human.Gastroenterology1995;109:32-39.
21. Kamerliny I, Van Haarst A, Burggraaf J, et al. Motilin effects on the proximal stomach in patients with functional dyspepsia and healthy volunteers. Am J physio 2003; 284: G 776-781.
22. Desai KM, Sessa WC, Vane JR. Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodation food or fluid. Nature 1991; 35: 477-479.
23. Tack J, Demedts I, Meulemans A, Schuurkes J, Janssens J. Role of nitric oxide in the gastric accommodation reflex and in meal induced satiety in human. Gut 2002; 51: 219-24.
24. Konturek JW, Thor P, Domschke W. Effects of nitric oxide on antral motility and gastric emptying in humans. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 97-102.

25. Quigley EMM. Gastric and small intestinal motility in health and disease. Gastroenterol Clin N Am 1996; 25:13-45.
26. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solid in patients with functional dyspepsia. Gastroenterology 1996; 110:1036-1042.
27. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, et al. Symptoms associated with impaired emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 2003; 98: 783-788.
28. Quigley EMM. Gastric emptying in functional gastrointestinal disorders. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20(suppl 7): 56-60.
29. Camilleri M, Coulie B, Tack JF. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. Gut 2001; 48: 125-131.
30. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. Gastroenterology 1994; 107: 271-293.
31. Bradette M, Pare P, Dourille P, et al. Visceral perception in health and functional dyspepsia: crossover study of gastric distension with placebo and domperidone. Dig Dis Sci 1991; 36: 52-58.
32. Lemann M, Dederding JP, Flourie B, et al. Abnormal perception of visceral pain in normal response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia: the irritable stomach syndrome. Dig Dis Sci 1991; 36: 1249-54.
33. Tack J, Birschops R, Caenepeel P, et al. Pathophysiological relevance of fasting versus postprandial sensitivity testing in functional dyspepsia. Gastroenterology 2002; 122: A301.
34. Mearin F, Cucala M, Azpiroz, et al. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. Gastroenterology 1991; 101: 999-1006.
35. Danesh J, Lawrence M, Murphy M, Roberts S, Collins R. Systematic review of the epidemiological evidence on H.pylori infection and nonulcer or uninvestigated dyspepsia. Arch Intern Med 2000; 160: 1192-8.
36. Rhee PL, Kim YH, Son HJ, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, et al. Lack of association of H.pylori infection with gastric hypersensitivity or delayed gastric emptying in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3165-9.

37. Sarnelli G, Janssens J, Tack J. H.pylori is not associated with symptoms and pathophysiological mechanisms of functional dyspepsia. Dig Dis Sci 2003; 48: 2229-36.
38. Troncon LEA, Bennett RJM, Ahluwalia NK, Thompson DG. Abnormal distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. Gut 1994; 35: 327-32.
39. Scott AM, Kellow JE, Shuter B, Cowan H, Carbett AM, Riley JW, et al. Intragastic distribution and gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. Lack of influence of symptom subgroups and H.pylori associated gastritis. Dig Dis Sci 1993; 38: 2247-54.
40. Saslow SB, Thumshirn M, Camilleri M, Locke GR III, Thomforde GM, Burton DD, et al. Influence of H.pylori infection on gastric motor and sensory function in asymptomatic volunteers. Dig Dis Sci 1998; 43: 258-64.
41. Wang L, Song II, Reider G, Dimangno M, Merchant J, Owyang C. H.pylori infection is associated with reduced nNOS gene expression and defective gastric relaxation: Mediation by interferon and somatostatin. Gastroenterology 2002; 122(4): A107.
42. Barbera R, Feinle C, Read NW. Abnormal sensitivity to duodenal lipid in patients with functional dyspepsia. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7: 1051-1057.
43. Feinle C, Rades T, Otto B, et al. Fat digestion modulates gastrointestinal sensations induced by gastric distension and duodenal lipid in humans. Gastroenterology 2001; 120: 1100-1107.
44. Lee K, Demarchi B, Demedts I, et al. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1765-1773.
45. Stanghellini V, Ghidini C, Maccarini MR, et al. Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia. Gut 1992; 33:184-90.
46. Camilleri M, Hasler W, Parkman HP, et al. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. Gastroenterology 1998; 115: 747-62.

47. Jebbink HJ, Van Berge Heregouwen GP, Akkermans LM, et al. Small intestinal motor abnormalities in patients with functional dyspepsia demonstrated by ambulatory manometry. Gut 1996; 38: 694-700.
48. Wilmer A, Van Cutsen E, Andrioli A, et al. Ambulatory gastrojejunal manometry in severe motility-like dyspepsia: lack of correlation between dysmotility, symptoms and gastric emptying. Gut 1998; 42: 235-242.
49. Tack J, Vos R, Caenepeel P, et al. Fundic tension receptors mediate perception in functional dyspepsia patients with hypersensitivity to gastric distensions. Gastroenterology 2001; 120: A1244.
50. Simren M, Vos R, Janssens J, et al. Unsuppressed postprandial phasic contractility in the proximal stomach in functional dyspepsia: relevance to symptoms. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2169-2175.
51. Van Oudenhove L, Demyttenaere K, Tack J, et al. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. Best Prac Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 663-80.
52. Holtmann G, Goebell H, Jockenhoevel F, et al. Altered vagal and intestinal mechanosensory function in chronic unexplained dyspepsia. Gut 1998; 42: 501-506.
53. Fischler B, Vandenberghe J, Persoons P, et al. Evidence-based subtypes in functional dyspepsia with confirmatory factor analysis: psychosocial and physiopathological correlates. Gastroenterology 2001; 120: 268.
54. Hamilton J, Guthrie E, Creed F, et al. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. Gastroenterology 2000; 119: 661-9.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้น ในผู้ป่วย ปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร

ชื่อโครงการ ผลของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร ต่อการทำงานของกระเพาะอาหาร
ส่วนต้น ในผู้ป่วยปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร

ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจให้คำยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยขอชี้แจงรายละเอียดของโครงการวิจัย
ดังนี้

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย

เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงการทำงานของกระเพาะอาหารส่วนต้น ก่อนและหลัง
รักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องชนิดไม่มีแผลที่ติดเชื้อเฮลิโค
แบคเตอร์

ขั้นตอนและวิธีการศึกษา

หากท่านให้คำยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการตรวจการทำงานของกระเพาะ
อาหารส่วนต้นด้วยวิธี barostat ครั้งที่ 1 โดยการใส่สายที่มีบอลูนขนาด 1,200 ซีซี เข้าทางปาก
ให้ปลายอยู่ในกระเพาะอาหาร และทำการเป่าลมในบอลูนที่ละน้อยจนได้ระดับความดันที่
กำหนดไว้ หรือจนท่านรู้สึกอึดอัดแน่นท้อง หรือจนได้ขนาดบอลูน 1,200 ซีซี หลังจากนั้นจะได้
รับประทานอาหารเหลว ปริมาณ 200 ซีซี แล้วจึงทำการตรวจวัดต่อใช้เวลาทั้งหมดประมาณ 2
ชั่วโมงครึ่ง

ภายหลังการตรวจท่านจะได้รับการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไรด้วยยา 3
ชนิดเป็นเวลา 1 สัปดาห์ และตรวจเชื้อแบคทีเรียด้วยวิธีการเป่าลมหายใจอีก 1 เดือนถัดมา และ
นัดมาทำการตรวจการทำงานของกระเพาะอาหารซ้ำที่เวลา 3 เดือน ด้วยวิธีเดียวกับที่เริ่ม
ทำการศึกษา

ผลข้างเคียงของการตรวจการทำงานของกระเพาะอาหารด้วยวิธี barostat

ความเสี่ยงของการใส่สาย barostat มีเพียงเล็กน้อย โดยผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ อาการเจ็บบริเวณลำคอ ความรู้สึกไม่สบายขณะใส่ลมเข้าไปในบอลลูน หรือการสำลัก

คำชี้แจงเกี่ยวกับเงินชดเชย

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับเงินชดเชยในการศึกษาเป็นจำนวน 1,500 บาท นอกจากนี้ผู้ร่วมเข้าโครงการจะได้รับยาสำหรับกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโรไร และทำการตรวจเชื้อแบคทีเรียด้วยวิธีการเป่าลมหายใจ โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการศึกษานี้ กรุณาติดต่อ พญ.รัตติกร ชนะตรีรัตน์พันธุ์ โทรศัพท์ 02-2564265 ในเวลาราชการ หรือ 05-8100162

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว และผู้วิจัยได้ตอบข้อซักถามของข้าพเจ้าจนเป็นที่เข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้

ลงชื่อ.....ผู้ให้คำยินยอม

(.....)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

ลงชื่อ.....แพทย์ผู้วิจัย

(.....)

วันที่.....เดือน.....ปี.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

แบบสอบถามเรื่องอาการ Dyspepsia ของผู้ป่วย

ชื่อ - ชื่อสกุล..... อายุ.....

HN..... สถานภาพ.....

ที่อยู่ (ภูมิลำเนา)..... อาชีพ

ที่อยู่ปัจจุบัน.....

เบอร์โทรศัพท์

น้ำหนัก ส่วนสูง

โรคประจำตัว.....

ประวัติแพ้ยา ประวัติผ่าตัดช่องท้อง

อาการแสดง ระยะเวลา

อาการ	ระยะเวลา	ความรุนแรง / ความถี่				
		มาก***	ปานกลาง**	น้อย*	ไม่มี	ไม่แน่ใจ
1. ปวดท้อง						
2. แสบร้อนท้อง						
3. อิ่มง่าย						
4. ท้องอืด						
5. คลื่นไส้						
6. อาเจียน						
7. เรอ						
8. อึดอัดแน่นท้อง หลังกินอาหาร						

หมายเหตุ ความรุนแรง *** มาก - มีผลต่อชีวิตประจำวัน ต้องเปลี่ยนพฤติกรรมมารับประทานหรือเปลี่ยนชนิดของอาหาร, ** ปานกลาง - มีผลต่อชีวิตประจำวันเป็นบางครั้ง, * น้อย - ไม่มีผลต่อชีวิตประจำวัน

ความถี่ *** มาก – ทุกวัน , **ปานกลาง – มากกว่า 1 ครั้ง/สัปดาห์ , *น้อย – น้อยกว่า 1 ครั้ง/สัปดาห์

ประวัติยาที่ใช้ในปัจจุบัน

ยา	ใช้			ไม่ใช้
	ดี	ไม่ดี	ไม่แน่ใจ	
ยาลดกรด 1 PPI.....	
2 H2A.....	
3 antacid...	
ยาที่ควบคุมการบีบตัว ลำไส้.....				

ประวัติการรักษาในอดีต เคยรักษามาก่อนหรือไม่ เคย..... ไม่เคย

ชนิดยาที่ใช้	ผลการรักษา			
	ดี	ปานกลาง	น้อย	ไม่แน่ใจ
1 PPI.....
2 H2A.....
3 antacid.....
4

สถาบันวิจัยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อาการระบบทางเดินอาหารอื่นๆ

อาการ	ระยะเวลา	ความรุนแรง / ความถี่									
		มาก***		ปานกลาง**		น้อย*		ไม่มี		ไม่แน่ใจ	
1. เบื่ออาหาร											
2. น้ำหนักลด											
3. ท้องเสีย											
4. ท้องผูก											
5. ท้องเสียสลับท้องผูก											
6. ปวดท้องน้อย											
7. ท้องอืดส่วนล่าง											
8. เรอเปรี้ยว											
9. กลืนลำบาก											
10. จุกที่คอ											
11. แสบร้อนหน้าอก											

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

แบบบันทึกการตรวจการทำงานของกระเพาะอาหาร (barostat)

ชื่อผู้ป่วย..... เพศ อายุ.....ปี น้ำหนัก.....กก. ส่วนสูง.....ซม.
วันที่ทำการศึกษา.....ครั้งที่.....

เวลาที่ใส่สาย barostatน.

เวลาที่เริ่ม 0-24 mmHg slow ramp distension.....น.

File name.....(barostat)

Pressure (mmHg)	Volume (mm ³)	Gastric perception score

Gastric perception : fullness grade 0.....1..... 234.....5.....6.....

Nausea grade 0.....1..... 234.....5.....6.....

Abdominal pain grade 0.....1..... 234.....5.....6.....

เวลาที่เริ่ม tonic distension 2 mmHg above MDP.....น.

เวลาที่ให้ meal.....น.

File name.....(Tonic)

เวลาที่สิ้นสุดการศึกษา.....น.

Dyspeptic symptom scale

	ปวดท้อง	แสบร้อนท้อง	อึด	ท้องอืด	คลื่นไส้	อาเจียน	เรอ	อึดอัดแน่นท้อง	แสบร้อนหน้าอก
Q0									
Q1									
Q2									
Q3									
Q4									
Q5									
Q6									
Q7									

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว รัตติกกร ชนะตริรัตน์พันธุ์ เกิดเมื่อวันที่ 3 มกราคม พ.ศ. 2516 ที่จังหวัด นครสวรรค์ สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี แพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ในปี พ.ศ. 2540 จากนั้นเข้ารับราชการเป็นแพทย์ใช้ทุนที่โรงพยาบาลสวรรคต ประชากรักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ในปี พ.ศ. 2540 - 2541 และโรงพยาบาลลาดยาว จังหวัด นครสวรรค์ ในปี พ.ศ. 2541 - 2543 จากนั้นได้เข้ารับการฝึกอบรมเป็นแพทย์ประจำบ้านแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปี พ.ศ. 2543 - 2546 จนสำเร็จได้วุฒิบัตรผู้มีความรู้ ความชำนาญในสาขาวิชาอายุรศาสตร์ ต่อมาได้ทำงานเป็นแพทย์อายุรกรรม โรงพยาบาลบรรพตพิสัย จังหวัดนครสวรรค์ ในปี พ.ศ. 2546 - 2547 ขณะนี้กำลังศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาอายุรศาสตร์ (โรคระบบทางเดินอาหาร) ณ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะ แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย