

# บทที่ 1

## บทนำ



Marshall และ Warren เเพาะเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (*Helicobacter pylori*: *H. pylori*) ได้ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2526<sup>1</sup> ต่อมาพบว่าเชื้อนี้สัมพันธ์กับการเกิดโรคต่างๆในระบบทางเดินอาหารมากมาย โดยพบ *H. pylori* ใน โรคแผลเปปติก (peptic ulcer disease: PUD)<sup>2-5</sup> ทั้งแผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer: GU) ร้อยละ 70-80 และแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal ulcer: DU) ร้อยละ 90-95, chronic gastritis เกือบร้อยละ 100, gastric cancer ร้อยละ 60-70 และ primary low-graded B cell gastric MALT lymphoma ร้อยละ 92-97

นอกจากนี้ยังอาจสัมพันธ์กับ non-ulcer dyspepsia (NUD) แต่มีข้อโต้แย้งเพราะพบ *H. pylori* ร้อยละ 60 ใกล้เคียงกับที่พบในประชากรทั่วไป และเมื่อรักษาเชื้อนี้แล้ว chronic gastritis ที่พบเกือบร้อยละ 100 ส่วนใหญ่ดีขึ้นแต่อาการของ NUD มักไม่ดีขึ้น

วิธีการตรวจหาเชื้อนี้มีหลายวิธีทั้งวิธีที่ noninvasive และ invasive ต่างกันที่ วิธี invasive จำเป็นต้องทำการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนและตัดชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารส่งตรวจหา *H. pylori* ด้วยวิธีการต่างๆโดยอาศัยหลักการ คือ

### 1. การพบตัวเชื้อ เช่น

#### 1.1 การสเมียร์ย้อม (smear)หรือการตรวจทางพยาธิ (histology)

สำหรับ *H. pylori* นิยมย้อมด้วย modified Giemsa หรือ Warthin-Starry silver แต่ modified Giemsa จะนิยมมากกว่า Warthin-Starry silver เพราะ สะดวกในทางปฏิบัติ ราคาถูกกว่า ขณะที่ความไวในการพบเชื้อเท่ากับหรือมากกว่า<sup>6-7</sup> โดยจะพบเชื้อมีลักษณะเป็นรูปเกลียว (spiral shape)

#### 1.2 การเพาะเชื้อ (culture)

นอกจากบอกได้ว่าเป็น *H. pylori* จริงแล้วยังสามารถบอกความไวต่อยาในหลอดทดลองได้ด้วย

#### 1.3 in situ hybridization หรือ polymerase chain reaction (PCR)

วิธีนี้ต้องใช้เครื่องมือพิเศษและผู้ตรวจที่มีความชำนาญสูง จึงใช้ในงานวิจัยเท่านั้น

### 2. การพบสารที่เชื้อสร้างขึ้น โดยอาศัยคุณสมบัติของ *H. pylori* ที่สามารถสร้าง urease ได้และ urease นี้สามารถย่อย urea แล้วทำให้เกิด ammonium hydroxide ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) และ $\text{CO}_2$

### 2.1 rapid urease test (CLO test, Delta West, Australia)

CLO test ย่อจาก Campylobacter-like organism test เป็น commercial kit ที่มีลักษณะเป็นวงสีเหลือง ประกอบด้วย urea ทำหน้าที่เป็น substrate และ phenol red ทำหน้าที่เป็น indicator ซึ่งปกติมีสีเหลือง จะเปลี่ยนเป็นสีแดงเมื่อมีภาวะเป็นด่าง ใช้ตรวจหา *H. pylori* โดยใส่ชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารที่ antrum 1 ชิ้นและ body 1 ชิ้นรวมกันลงใน kit อาศัยคุณสมบัติของ *H. pylori* ที่มี urease ซึ่งสามารถย่อย urea แล้วทำให้เกิด ammonium hydroxide ที่มีฤทธิ์เป็นด่างเปลี่ยนสีของ phenol red ที่ทำหน้าที่เป็น indicator จากสีเหลืองเป็นสีแดง ถ้ามี *H. pylori* ผลจะเป็นบวก ร้อยละ 75 ที่ 20 นาที, ร้อยละ 85 ที่ 1 ชม., ร้อยละ 90 ที่ 2 ชม. และร้อยละ 95 ที่ 24 ชม.

### 2.2 $^{13}\text{C}$ หรือ $^{14}\text{C}$ urea breath test (UBT)

เป็นวิธีการตรวจโดยให้ผู้ป่วยรับประทาน  $^{13}\text{C}$  หรือ  $^{14}\text{C}$  -urea จากนั้น urease ของ *H. pylori* จะย่อย urea แล้วทำให้เกิด  $^{13}\text{CO}_2$  หรือ  $^{14}\text{CO}_2$  ซึ่งถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิตแล้วขับออกทางลมหายใจ จากนั้นตรวจ  $^{13}\text{CO}_2$  หรือ  $^{14}\text{CO}_2$  ทางลมหายใจ  $^{13}\text{C}$  เป็น natural, non-radioactive ตรวจวัดด้วย gas chromatograph isotope ratio mass spectrography ส่วน  $^{14}\text{C}$  เป็น radioactive ปล่อย beta-ray ตรวจวัดด้วย scintillation counter

### 3. การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน เช่น

#### *H. pylori* antibody

ซึ่งมีทั้ง IgM, IgG และ IgA แต่นิยมตรวจ IgG และ IgA โดยตรวจด้วยวิธี ELISA หรือ Western blot นอกจากนี้ยังมี commercial kit ที่ใช้เป็น office-based test

ทุกวิธีใช้ได้ทั้งในการวินิจฉัยและติดตามหลังการรักษา ยกเว้น *H. pylori* antibody ใช้ติดตามการรักษาได้ไม่ดี เนื่องจากระดับ IgG ยังสูงไปอีกนานอย่างน้อย 12 เดือน

ดังนั้น noninvasive test จึงมี 2 วิธีคือ *H. pylori* antibody และ urea breath test ส่วน invasive test มี 6 วิธีคือ การสเมียร์ข้อม, การตรวจทางพยาธิ, rapid urease test, การเพาะเชื้อ, in situ hybridization และ polymerase chain reaction

การศึกษา *H. pylori* ในประเทศไทย ใช้ invasive test มากกว่า noninvasive test เนื่องจาก noninvasive test มีข้อจำกัดคือ *H. pylori* antibody ถ้าใช้ commercial kit ความไวและความจำเพาะจะลดลง จากร้อยละ 90-95 และ 90-95 เป็นร้อยละ 63-97 และ 68-92 ตามลำดับ<sup>8-11</sup> จึงจำเป็นต้อง locally validated ด้วยวิธีการตรวจอื่นอย่างน้อย 2 วิธี นอกจากนี้ยังใช้ติดตามการรักษาได้ไม่ดี ส่วน urea breath test แม่วิธีนี้ดีที่ไม่จำเป็นต้องส่องกล้องตรวจ

ทางเดินอาหารส่วนบน ดีทั้งในการวินิจฉัยและติดตามการรักษา แต่ต้องใช้เครื่องมือที่ราคาแพง และยังมีในในประเทศไทย

ในวิธีการต่างๆของ invasive test ที่นิยมใช้คือ rapid urease test, การตรวจทางพยาธิ และการเพาะเชื้อ แต่พบว่า การเพาะเชื้อ ไม่เป็นวิธีที่ดีเหมือนเชื้อโรคอื่นๆ เนื่องจาก *H. pylori* เป็นเชื้อที่เพาะขึ้นได้ยากต้องใช้เทคนิคที่ดี, เวลานาน และราคาแพง ในประเทศไทย ความไวได้เพียงร้อยละ 60<sup>12</sup> ส่วน CLO test<sup>R</sup> เป็นวิธีที่ได้ผลค่อนข้างดี, ราคาถูกและสะดวกในทางปฏิบัติ แต่มีผลบวกปลอมร้อยละ 10 ในเชื้อที่มีลักษณะคล้ายแคมไพโรแบคเตอร์ (Campylobacter-like organisms) อื่นๆ เช่น *H. heilmannii*, *C. jejuni* หรือ bacterial overgrowth จาก *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*<sup>13</sup> และผลลบปลอมถ้าได้ ยาปฏิชีวนะ, บิสมัท (bismuth) หรือยาด้านปั๊มโปรตอน (proton pump inhibitor: PPI) มาก่อนเพราะมีผลลดจำนวนเชื้อ การตรวจทางพยาธิอาจมีผลบวกปลอมได้จาก *H. heilmannii* (พบเพียงร้อยละ 0.5)<sup>13</sup>, *H. cinadei*, *H. fennelliae*, *Flexispira rappni*, *Gastrospirillum hominis* ซึ่งมีรูปร่างคล้ายกัน จึงเป็นที่ยอมรับทั่วไปในการวินิจฉัยว่าการวินิจฉัยเชื่อนี้ควรใช้อย่างน้อย 2 ใน 3 วิธีการตรวจนี้ หรือการเพาะเชื้อขึ้น

ปัจจุบันพบว่าเมื่อกำจัดเชื้อนี้แล้วจะสามารถลดการเกิดแผลซ้ำและลดการเกิดเลือดออกซ้ำของแผลเปปติกได้<sup>14-26</sup> จึงควรรักษาทุกรายที่มีโรคแผลเปปติกร่วมกับ *H. pylori* ด้วยสูตรยารวมที่ดี

สูตรยาที่ทั่วโลกยอมรับ โดย recommendation ของ องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (the US Food and Drug Administration: the US FDA), the US National Institutes of Health (NIH)<sup>27</sup>, American Digestive Health Foundation (ADHF)<sup>28</sup>, Maastricht consensus ในยุโรป<sup>29</sup>, และ Asia Pacific Consensus<sup>30</sup> คือ สูตรยาสามตัว (triple therapy) ประกอบด้วย ยาด้านปั๊มโปรตอน 1 ชนิด + ยาปฏิชีวนะ 2 ชนิด ได้ผลร้อยละ 90 ขึ้นไป

หลักในการเลือกใช้ยา ควรพิจารณาที่ ประสิทธิภาพของยา, compliance ทั้งในแง่ระยะเวลาที่ใช้บริหารยา, ราคาและผลข้างเคียงของยา

ปัญหาในการรักษาส่วนใหญ่เกิดจากการรับประทานยาไม่ครบ (noncompliance) และอาจเกิดจากการดื้อยา (drug resistance) เนื่องจากพบการดื้อยาปฏิชีวนะในหลอดทดลอง โดยเฉพาะเมโทรนิดาโซล เฉลี่ยทั่วโลกพบร้อยละ 20-30 ในแอฟริกาพบสูงถึงร้อยละ 90 มากที่สุดเมื่อเทียบกับยาอื่นที่ใช้ ขณะที่คลาริโธรมัยซินพบเพียงร้อยละ 5-10 และอะม็อกซิซิลลินไม่พบการดื้อยา<sup>31</sup> ในประเทศไทยมีการศึกษาถึงการดื้อยาของ *H. pylori* น้อยมาก มีเพียงรายงานเดียวซึ่งพบว่าเชื่อนี้ดื้อต่อเมโทรนิดาโซลในหลอดทดลองสูงถึงร้อยละ 51<sup>12</sup> ซึ่งมากกว่าค่าเฉลี่ยในต่างประเทศ แต่การดื้อยาในหลอดทดลองนี้อาจไม่จำเป็นต้องมีผลต่อการรักษา เพราะมีข้อมูลดังต่อไปนี้ที่ทำให้เกิดคำถามตามมาว่าการดื้อยามีผลต่อการรักษาจริงหรือไม่ คือ

1. ความเข้มข้นต่ำสุดที่ฆ่าเชื้อได้ (minimum inhibitory concentration: MIC) ในหลอดทดลอง อาจไม่สัมพันธ์กับระดับยาในเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร (gastric mucus)<sup>2</sup> ที่มีผลต่อการกำจัดเชื้อ เนื่องจากเชื้อมีชีวิตอยู่ในเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร และมีการศึกษาตามมาพบว่า ระดับยาในน้ำย่อยกระเพาะอาหารสูงกว่าในเลือดมาก<sup>32</sup>
2. ยาบางชนิดได้ผลดีในหลอดทดลองแต่ได้ผลลดลงในภาวะเป็นกรดในกระเพาะอาหาร เช่น อีริโทรมัยซินไม่คงตัวในภาวะที่เป็นกรด<sup>33</sup> หรือ ควิโนโลนมีคุณสมบัติในการกำจัดเชื้อลดลงในภาวะที่เป็นกรด<sup>34-35</sup>

เมโทรนิดาโซล แม้มีอัตราการดื้อยาสูงสุดเมื่อเทียบกับยาอื่น แต่เป็นยาที่ดีในแง่ราคาถูก มีผลข้างเคียงที่ยอมรับได้ ในประเทศไทยแม้พบอัตราการดื้อต่อเมโทรนิดาโซลในอัตราที่สูง แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงผลการรักษาเมื่อมีภาวะดื้อยาในหลอดทดลอง ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่ควรจะทราบว่าการดื้อยาในหลอดทดลองโดยเฉพาะเมโทรนิดาโซลมีผลต่อการรักษาหรือไม่ การศึกษาในต่างประเทศได้ผลออกมาทั้งสนับสนุน<sup>36-42</sup> และคัดค้าน<sup>43-44</sup> ว่าอัตราการกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ด้วยสูตรยาที่มีเมโทรนิดาโซลแตกต่างกันระหว่างชนิดที่ไวกับชนิดที่ดื้อต่อเมโทรนิดาโซลในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก แต่ยังไม่ชัดเจน

การศึกษานี้จึงมุ่งวิเคราะห์ถึงผลของการดื้อเมโทรนิดาโซลในหลอดทดลองต่อการกำจัดเชื้อในประเทศไทย ว่ามีแนวโน้มเป็นปัญหาจริงหรือไม่ และจะบอกได้ถึงความจำเป็นในการเพาะเชื้อดูความไวต่อยาปฏิชีวนะ เพื่อประโยชน์ต่อการเลือกใช้ยาเมื่อเกิดปัญหาไม่ตอบสนองต่อยาที่ใช้รักษา

การศึกษานี้เลือกรักษาเฉพาะ *H. pylori* ในโรคแผลเปปติกเท่านั้นซึ่งทั่วโลกยอมรับโดย recommendation ของ the US FDA, the US NIH<sup>27</sup>, ADHF<sup>28</sup>, Maastricht consensus ในยุโรป<sup>29</sup>, , Asia Pacific Consensus<sup>30</sup> ส่วนการกำจัดเชื้อในโรคอื่นๆ ยังไม่เป็นที่ยอมรับโดยแพร่หลาย การศึกษาเดิมที่ผ่านมาทั้งที่สนับสนุน<sup>36-42</sup> และคัดค้าน<sup>43-44</sup> ว่าการดื้อต่อเมโทรนิดาโซลมีผลต่อการกำจัดเชือนั้น ล้วนแต่ศึกษาในผู้ป่วยทั้งโรคแผลเปปติก และ non-ulcer dyspepsia โดยส่วนใหญ่จะเป็น non-ulcer dyspepsia ดังนั้นผลที่ได้จึงไม่บ่งบอกถึงผลการกำจัดเชื้อในผู้ป่วยโรคแผลเปปติกที่จำเป็นต้องกำจัดเชื้อโดยแท้จริง และการศึกษานี้เลือกให้การรักษาด้วยสูตรยา โอมิพราโซล + คลาริโดรมัยซิน + เมโทรนิดาโซล นาน 1 สัปดาห์แม้ว่าสูตรยา โอมิพราโซล + อะม็อกซิซิลลิน + เมโทรนิดาโซล น่าจะเหมาะกว่าในแง่ว่าไม่มีรายงานการดื้อต่ออะม็อกซิซิลลิน แต่ไม่เลือกใช้สูตรยาหลังนี้เพราะอาจเกิด non-compliance ซึ่งพบว่าเป็นปัญหาในการรักษามากที่สุดถึงร้อยละ 20-30 เนื่องจากต้องให้ยานาน 2 สัปดาห์ (การให้ 1 สัปดาห์ยังไม่เป็นที่ยอมรับมากเท่ากับสูตรยาที่มีคลาริโดรมัยซิน) และ พบว่ามีปัญหาท้องเสียจากอะม็อกซิซิลลิน สูงถึงร้อยละ 20

วิธีการตรวจความไวต่อเมโทรนิดาโซลมีหลายแบบ คือ agar dilution, disc diffusion และ Epsilonometer test (E test) โดยปกติสำหรับเชื้อโรคชนิดอื่นถือว่า agar dilution เป็น gold standard แต่สำหรับ *H. pylori* อนุโลมใช้ agar dilution เป็น gold standard เนื่องจากยังไม่มีวิธีทดสอบใดที่เป็นมาตรฐานในการบอกว่าการติดเชื้อ และจุดตัดที่บอกการติดเชื้อก็ไม่อาจดูได้จาก serum level แต่ควรดูที่ local gastric concentration โดยเฉพาะในชั้นเยื่อเมือก เพราะเป็นที่อยู่ของ *H. pylori* ซึ่งยากที่จะตรวจได้ ส่วน E test เป็นวิธีที่สะดวกในการบอกความเข้มข้นต่ำสุดที่ฆ่าเชื้อได้ และได้ผลใกล้เคียงกับ agar dilution<sup>31</sup> โดยเลือก MIC<sub>90</sub> ที่ 32 มก./ล. ด้วยวิธี Epsilonometer test เป็นจุดตัดในการวินิจฉัยว่าการติดเชื้อต่อเมโทรนิดาโซล เนื่องจากสัมพันธ์กันกับ serum level หลังจากได้ standard dose ของเมโทรนิดาโซล<sup>31</sup> มากกว่าค่านี้ถือว่ามีการติดเชื้อต่อเมโทรนิดาโซล

ส่วนกลไกการเกิดการติดเชื้อยังไม่ทราบแน่ชัด มีการศึกษาพบว่าสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ และไม่สัมพันธ์กับอายุ, ปริมาณสุราที่ดื่ม, ความรุนแรงของการอักเสบของกระเพาะอาหาร และจำนวนเชื้อ<sup>45</sup>

## คำถามของการวิจัย

อัตราการกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ด้วยสูตรยาที่มีเมโทรนิดาโซลแตกต่างกันหรือไม่ระหว่างชนิดที่ไวกับชนิดที่ติดเชื้อต่อเมโทรนิดาโซลในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก

## สมมุติฐานของการวิจัย

อัตราการกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ด้วยสูตรยาที่มีเมโทรนิดาโซลไม่แตกต่างกันระหว่างชนิดที่ไวและชนิดที่ติดเชื้อต่อเมโทรนิดาโซลในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

### วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อทราบว่าอัตราการกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ด้วยสูตรยาที่มีเมโทรนิดาโซลแตกต่างกันหรือไม่ระหว่างชนิดที่ไวกับชนิดที่ติดเชื้อต่อเมโทรนิดาโซลในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก

## วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อทราบอัตราการติดต่อเมโทรนิดาโซลในหลอดทดลองของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก

## ข้อจำกัดและอุปสรรคในการวิจัย

1. ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบน รวม 2 ครั้งซึ่งการตรวจในครั้งแรก อาจทำให้ผู้ป่วยรู้สึกอึดอัดและเจ็บปวดบ้าง จึงอาจเป็นเหตุให้ผู้ป่วยไม่ยินยอมรับการตรวจในครั้งที่ 2
2. ผู้ป่วยจำเป็นต้องรับประทานยาจำนวนมากและนานอย่างสม่ำเสมอ รวมทั้งอาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้จากผลข้างเคียงของยาเมโทรนิดาโซล จึงอาจเป็นเหตุให้ผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ

## แนวทางในการแก้ไข

1. อธิบายผู้ป่วยและญาติเข้าใจและตระหนักถึงความสำคัญของการกำจัดเชื้อนี้ รวมทั้งเมื่อผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการรักษา 10 ราย
2. อธิบายผู้ป่วยและญาติถึงวิธีการใช้ยา, ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นและความจำเป็นที่ต้องรักษาเพื่อร่วมในการดูแลการรับประทานยาและติดตามการรักษา

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบว่าการกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ด้วยสูตรยาที่มีเมโทรนิดาโซล ได้ผลลดลงหรือไม่เมื่อมีการติดต่อเมโทรนิดาโซล ในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก
2. ทราบอัตราการติดต่อเมโทรนิดาโซลในหลอดทดลองของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก
3. ทราบอัตราการหายของโรคแผลเปปติกที่ 10 และ 8 สัปดาห์ หลังได้รับ โอมิพราโซล 6 และ 4 สัปดาห์ในการรักษาแผลที่กระเพาะอาหารและแผลที่ลำไส้เล็กส่วนต้นตามลำดับ และแตกต่างกันหรือไม่ระหว่าง เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ชนิดที่ไวกับชนิดที่ติดต่อเมโทรนิดาโซลในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก
4. ทราบความไวในการเพาะเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ขึ้นในหลอดทดลองถ้า CLO test ได้ผลบวก