

การศึกษาผลของยารักษาแผลในกระเพาะอาหารโอมีพราโซลต่อการ
ตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรโดยวิธียูเรียเบรทเทส



นาง สุริดา ทองใบ

สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

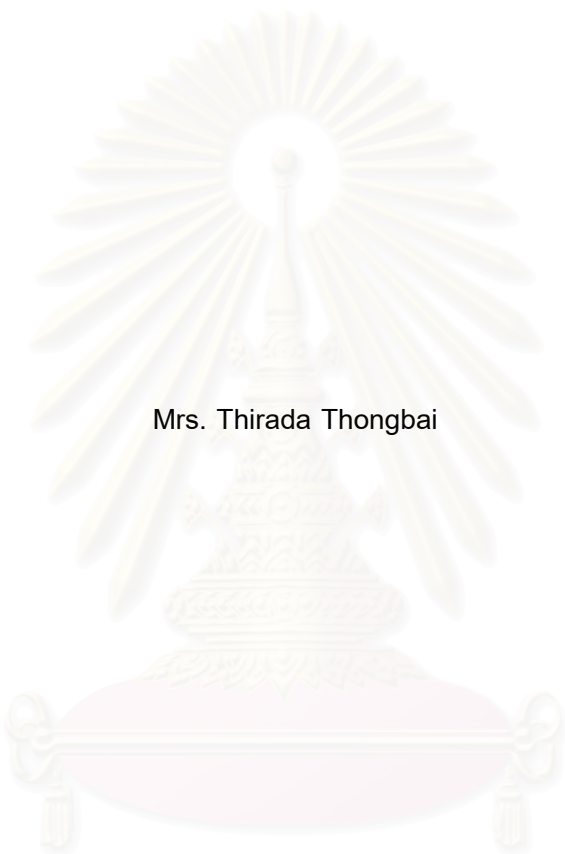
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2549

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF OMEPRAZOLE ON THE RESULT OF UREA BREATH TEST
FOR THE DIAGNOSIS OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION



Mrs. Thirada Thongbai

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2006

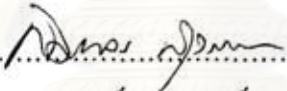
Copyright of Chulalongkorn University

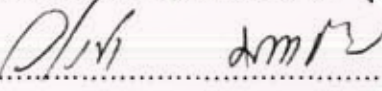
หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาผลของยารักษาแผลในกระเพาะอาหารโอมีพราโซลด์ต่อการ ตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร โดยวิธียูเรียเบรทเทส
โดย	นางสาว จุรีดา ทองใบ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

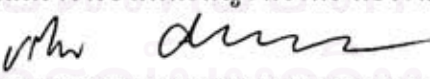

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กิริมย์ กมลรัตนกุล)


คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กุล)


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


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม)


..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อิศวานนท์)


..... กรรมการ
(อาจารย์วินัส อุดมประเสริฐกุล)

จิรดา ทองใบ : การศึกษาผลของยารักษาแผลในกระเพาะอาหารโอมีพราโซล ต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรโดยวิธียูเรียเบรทเทส (EFFECT OF OMEPRAZOLE ON THE RESULT OF UREA BREATH TEST FOR THE DIAGNOSIS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION) อ. ที่ปรึกษา : รศ. พญ. วโรชา มหาชัย, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ. ดวงพร ทองงาม. 43 หน้า

ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย ภาวะ dyspepsia เป็นปัญหาที่พบบ่อยในคลินิกผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยมักได้รับยาลดกรดในกระเพาะอาหารกลุ่ม proton pump inhibitor มาก่อน ซึ่งอาจมีผลทำให้เกิดผลลบลงต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร การศึกษานี้ต้องการศึกษาผลของยาโอมีพราโซลต่อการตรวจหาเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรโดยวิธียูเรียเบรทเทส

วัตถุประสงค์ของการวิจัย เพื่อทราบถึงผลของยาโอมีพราโซล ที่มีต่อการตรวจหา เชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรโดยวิธียูเรียเบรทเทส

ระเบียบวิธีการวิจัย การศึกษานี้ มีผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาวิจัย 36 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน มีผล urease test เป็นบวก และยืนยันด้วยการตรวจยูเรียเบรทเทส ผู้ป่วยได้รับยา โอมีพราโซล 20 มก.ต่อวัน ไปรับประทานติดต่อกันเป็นเวลา 14 วัน และนัดมาในวันที่ 14 ของการรักษา เพื่อมาทดสอบ ยูเรียเบรทเทส ในรายที่ผลการตรวจเป็นลบจะนัดกลับมาตรวจซ้ำหลังหยุดยา 7 วัน

ผลการวิจัย ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาวิจัย 36 ราย อายุเฉลี่ย 47 ± 13.23 ปี เป็นชาย 8 ราย (ร้อยละ 22) หญิง 28 ราย (ร้อยละ 78) ตรวจพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ให้อาโอมีพราโซล 20 มก.ต่อวัน ไปรับประทานติดต่อกันเป็นเวลา 14 วัน และนัดผู้ป่วยมาในวันที่ 14 ของการรักษาเพื่อตรวจยูเรียเบรทเทส ซ้ำ พบว่าเกิดผลลบลง 5 รายใน 36 ราย คิดเป็น ร้อยละ 13.9 และหลังหยุดยา 7 วันผลการตรวจกลับมาเป็นบวกในผู้ป่วยทั้งหมด

สรุป การรับประทานยา โอมีพราโซล มีผลรบกวนการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรจริง โดยทำให้เกิดผลลบลงต่อการตรวจ ร้อยละ 13.9 ดังนั้นควรหยุดยาก่อนมาตรวจ 7 วันเพื่อป้องกันการเกิดผลลบลง

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา.....2549.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4874725430 MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEYWORD: OMEPRAZOLE / *HELICOBACTER PYLORI* / UBT / UREASE TEST / PPI

THIRADA THONGBAI: EFFECT OF OMEPRAZOLE ON THE RESULT OF UREA BREATH TEST FOR THE DIAGNOSIS OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION.
 THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. VAROCHA MAHACHAI, M.D., THESIS COADVISOR : ASSOC. PROF. DUANGPORN THONG-NGAM, M.D. 43 PP.

Background Dyspepsia is common problem in clinical practice. Proton pump inhibitor may cause false-negative results on *Helicobacter Pylori* detection by using ^{13}C -UBT. In this study we evaluated the effect of prior use of omeprazole on ^{13}C -UBT results.

Objective The aim of this study is to evaluate the effect of prior use of omeprazole on the result of urea breath test in Thai patients presenting with dyspepsia

Methods A total of 36 dyspeptic patients who were tested positive for *H.pylori* infection by rapid urease test were enrolled in this study. ^{13}C -UBT was performed on day 0 as a baseline. They received omeprazole 20 mg/day for 14 days. The ^{13}C -UBT was performed on day 14 of treatment. The test was repeated one week later (on day 21) in those patients who were still negative on day 14.

Results The study included with 36 patients with mean age 47 ± 13.23 yrs. A total of 8 males (22%) and 28 females (78%) completed the study. Five (13.9%) of thirty six patients had negative ^{13}C -UBT while receiving omeprazole at day 14 eventhough they did not receive eradication therapy which implied false negative results. All five patients had positive results of ^{13}C -UBT after 7 days of stopping omeprazole.

Conclusions This study suggested that prior use of omeprazole resulted in 13.9% false negative rate of ^{13}C -UBT and omeprazole must be stopped at least one week to avoid false negative test.

Department..... Medicine..... Student's signature..... *Thirada Thongbai*
 Field of study..... Medicine..... Advisor's signature..... *Varocha Mahachai*
 Academic year..... 2006..... Co-advisor's signature..... *Duangporn Thong-ngam*

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีด้วยความช่วยเหลือของ รศ.พญ. วโรชา มหาชัย และรศ.พญ.ดวงพร ทองงาม ที่ให้คำแนะนำและคำปรึกษาในการทำวิจัย รวมถึงแพทย์และเจ้าหน้าที่หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารที่ช่วยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องวิจัยของหน่วยโรคระบบทางเดินอาหารและ คุณ พนารัตน์ ไทยใหม่ ที่ช่วยในการตรวจจุลเย็บเบรทเทส

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมืออย่างดี

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ที่ให้การสนับสนุนการทำงานมาตลอด

สุดท้าย ขอขอบคุณสามีและบุตรที่เป็นกำลังใจที่สำคัญ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางานวิจัย.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
2 ทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
เฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร.....	4
จุลชีววิทยา.....	4
ระบาดวิทยา.....	5
การติดต่อ.....	5
โรคจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร.....	6
พยาธิกำเนิดของการอักเสบ.....	7
การวินิจฉัย.....	9
การตรวจเพาะเชื้อเฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร.....	10
การตรวจย้อมพิเศษเพื่อหาตัวเชื้อเฮลิโคแบคทีเรีย ไพโลไร.....	10
การตรวจ urease test.....	10
การตรวจยูเรียเบรทเทส (urea breath test).....	11
การตรวจ stool antigen test.....	11

การตรวจ serology.....	11
การรักษา.....	12
3 วิธีการดำเนินการ.....	18
รูปแบบการวิจัย (Research design).....	18
ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology).....	18
เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria).....	18
เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria).....	19
การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination).....	19
วิธีการศึกษา (Intervention).....	19
การสังเกตและการวัด (Observation and measurement).....	20
การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	20
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	21
ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations).....	21
ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation).....	21
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application).....	21
อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัย และมาตรการในการแก้ไข (Obstacle).....	21
การบริหารการวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule).....	22
งบประมาณรายจ่ายของโครงการวิจัย (Budget).....	22
4 ผลการวิจัย.....	23
5 อภิปรายผลวิจัย.....	27
6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	31
รายการอ้างอิง.....	32
ภาคผนวก.....	40
ภาคผนวก ก ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา.....	41
ภาคผนวก ข แบบบันทึกผู้ป่วย.....	42
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	43

สารบัญตาราง

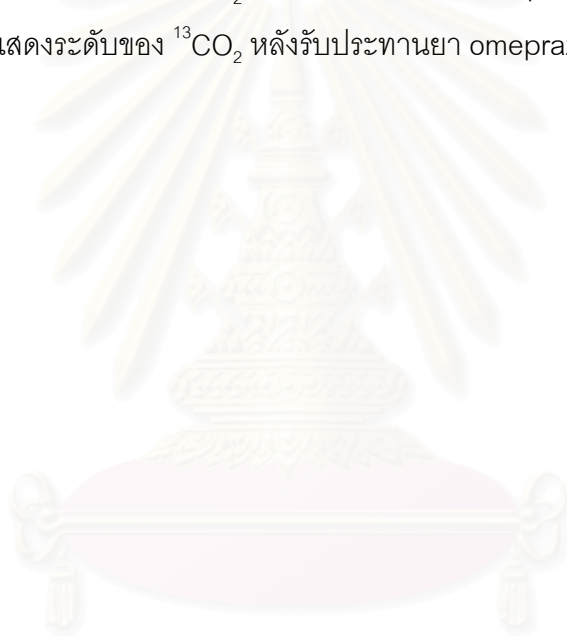
ตารางที่	หน้า
1 nongastrointestinal tract disease possibly associated with Helicobacter pylori infection.....	8
2 แสดงความไวและความจำเพาะในการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร.....	12
3 แสดงสูตรการรักษาที่แนะนำโดย Maastricht 2-2000 Consensus.....	14
4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	23



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1	แสดงโรคที่เกิดจากการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....	7
2	แสดงหลักการตรวจหา เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....	9
3	แสดงแผนภูมิวิธีการศึกษา.....	20
4	รูปภาพที่ แสดงระดับของ $^{13}\text{CO}_2$ ในการเป่า UBT ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม.....	25
5	รูปภาพที่ แสดงระดับของ $^{13}\text{CO}_2$ ก่อนและหลังการรับประทานยา omeprazole.....	25
6	รูปภาพที่ แสดงระดับของ $^{13}\text{CO}_2$ ก่อนรับประทานยา omeprazole (UBT 1).....	26
7	รูปภาพที่ แสดงระดับของ $^{13}\text{CO}_2$ หลังรับประทานยา omeprazole (UBT 2).....	26



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำย่อ

H2RA	Histamine 2 receptor antagonist
PPI	Proton pump inhibitor
UBT	Urea breath test
NUD	Non-ulcer dyspepsia
DU	Duodenal ulcer
GU	Gastric ulcer
NH ₄ OH	Ammonium hydroxide
CO ₂	Carbon dioxide
CLO test	Campylobacter like organism test
RBC	Ranitidine bismuth citrate
DOB	delta over baseline



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย

เชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร (*Helicobacter Pylori*) เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ชนิดฟิงออกซิเจนน้อย (microaerophilic) อาศัยอยู่ในกระเพาะอาหารของมนุษย์ โดยอยู่บริเวณเยื่อเมือกที่คลุมผิวกระเพาะเชื้อตัวนี้ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ.1983 โดย Marshall และ Warren[1] เริ่มแรกถูกตั้งชื่อว่า *Campylobacter – Like organism* (CLO) , *Campylobacter pylori* และในที่สุดคือชื่อ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) เนื่องจากคุณสมบัติต่างจากเชื้อใน Genus *Campylobacter* มีการติดเชื้อมันในประชากรทั่วโลก แต่ความชุกแตกต่างกันไปขึ้นกับอายุ, ฐานะทางเศรษฐกิจ, ประเทศ โดยเชื่อว่าได้รับเชื้อมาตั้งแต่เด็ก ในประเทศอเมริกาพบความชุกของการติดเชื้อ เฮลิโคแบคทีเรียไพโลไรในประชากรผิวขาวชนชั้นกลางขึ้นไปที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี พบว่ามีร้อยละ 10-15[2] ในทวีปแอฟริกาพบว่ามีความชุกของการติดเชื้อร้อยละ 70-85 สำหรับข้อมูลในประเทศไทยศึกษาความชุกของการติดเชื้อ เฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร ในประชากรทั่วไปพบร้อยละ 58[3]

เชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร ได้รับการยอมรับในปัจจุบันว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรคในกระเพาะอาหาร และโรคนอกกระเพาะอาหารหลายโรค โรคในกระเพาะอาหารที่เชื้อมันเป็นตัวเป็นสาเหตุ ได้แก่ โรคแผลในกระเพาะอาหาร (Gastric ulcer) พบเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร ร้อยละ 70-80[4-6] โรคแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (Duodenal ulcer) ร้อยละ 90-95[4-6] โรคกระเพาะอักเสบเรื้อรัง (Chronic gastritis) เกือบร้อยละ 100 โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร (Gastric cancer) ร้อยละ 60-70[7-9] และถือว่าเป็น Class I carcinogen , โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่กระเพาะ (malt lymphoma) ร้อยละ 92-97[10] นอกจากนี้ ยังอาจสัมพันธ์กับภาวะ Non ulcer dyspepsia (NUD) โดยพบว่าเชื้อมีผลต่อ motor derangement gastric emptying abnormality[11] แต่ข้อมูลยังไม่เป็นไปในทิศทางเดียวกัน

ข้อมูลการติดเชื้อของประเทศไทยได้มีการศึกษาในปี 2542[12] พบอัตราการติดเชื้อในภาวะ GU, DU, NUD เป็นร้อยละ 55, 66, 44 ตามลำดับ

ภาวะ dyspepsia คืออาการอึดอัดไม่สบายท้องส่วนบน ซึ่งเป็นปัญหาที่พบบ่อยในคลินิกผู้ป่วยนอก ซึ่งมักได้รับการรักษาด้วยยาฆ่าแบคทีเรียในกระเพาะอาหารมาก่อน เมื่ออาการไม่ดีขึ้นจึงปรึกษาแพทย์ระบบทางเดินอาหาร การตรวจเพิ่มเติมที่ทำขึ้นต่อไปคือ การส่องกล้องกระเพาะอาหาร หรือ Esophagogastroduodenoscopy (EGD) เพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุของภาวะ dyspepsia เมื่อพบสาเหตุไม่ว่าจะเป็นแผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้ส่วนต้น (GU or DU) หรือพบการอักเสบของกระเพาะโดยไม่มีแผล (Non ulcer dyspepsia หรือ NUD) แพทย์จะทำการตัดชิ้นเนื้อบริเวณ antrum ของกระเพาะเพื่อมาทำการทดสอบหาเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยการตรวจ rapid urease test ถ้าผลเป็นบวก จึงให้การรักษาเพื่อกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในผู้ป่วย GU หรือ DU เพื่อลดการกลับมาเป็นซ้ำของแผล และให้การรักษาหากพบเชื้อในผู้ป่วย NUD เพราะทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งอาการปวดท้องหายขาดได้ ทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น โดยมีข้อมูลจาก Cochrane พูดถึงการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรในผู้ป่วย NUD สรุปว่า การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรช่วยลดอาการปวดท้องในผู้ป่วย NUD ได้[13]

ปัญหาที่พบในทางปฏิบัติคือเมื่อผลตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร เป็นลบในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาฆ่าแบคทีเรียในกระเพาะอาหารมาก่อนโดยเฉพาะในกลุ่ม proton pump inhibitor ว่าเป็นผลลบจริง หรือผลลบลวง เนื่องจากมีข้อมูลถึงผลของยาที่ทำให้เกิดผลลบลวง (false negative) ซึ่งอัตราการเกิดค่อนข้างแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาตั้งแต่ร้อยละ 5-38[14] ความสำคัญคือ ถ้าเกิดผลลบลวงทำให้คนไข้เสียโอกาสที่จะได้รับการกำจัดเชื้อ ทำให้โรคที่เป็นอยู่ไม่หาย เช่น ในกรณีของ NUD และในกรณีที่เป็นแผลในกระเพาะอาหาร (GU) หรือ แผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (DU) ทำให้การรักษาไม่ได้ผล หรือ แม้หายด้วยยาลดกรดก็มีโอกาสกลับเป็นซ้ำหากไม่ได้รับการกำจัดเชื้อ

จึงเกิดคำถามว่าในประเทศไทยที่ได้รับยาฆ่าแบคทีเรียในกระเพาะอาหารกลุ่ม proton pump inhibitor ก่อนมาทำการส่องกล้องกระเพาะ ยาก็ให้มีผลรบกวนการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรหรือไม่ ต้องหยุดยาก่อนหรือไม่ และถ้าหยุด ต้องหยุดนานเท่าไรจึงไม่มีผลรบกวนการตรวจ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อทราบผลของยา omeprazole ที่มีต่อการตรวจหาเชื้อ *H. pylori*
2. เพื่อทราบว่าหากยา omeprazole มีผลทำให้เกิด false negative ต่อการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* แล้ว จำเป็นต้องหยุดยานานเท่าไรจึงจะกลับมา positive

ข้อตกลงเบื้องต้น

1. Dyspepsia ตามคำนิยามของสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย หมายถึง อาการเจ็บปวดหรือไม่สบายบริเวณช่องท้องส่วนบนเป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์[15]
2. การติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร หมายถึง การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปร่างเป็นเกลียว ซึ่งตรวจได้จากการตรวจ rapid urease test หรือวิธี urea breath test
3. non ulcer dyspepsia (NUD) คือ ผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องบริเวณด้านบน และตรวจไม่พบแผลในกระเพาะอาหารหรือแผลในลำไส้เล็ก พบเพียงการอักเสบหรือไม่พบความผิดปกติ
4. ยูเรียเบรทเทส คือ การทดสอบหาเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไรโดยการเป่าลมหายใจ หลังจากทานยูเรียที่มี C^{13} เอนไซม์ urease จากตัวเชื้อจะเปลี่ยนยูเรียเป็น NH_4OH และ CO_2 โดยนำลมหายใจที่เป่าออกมาไปตรวจวิเคราะห์หา CO_2 แปลผลเป็นบวกและลบถ้าค่าน้อยกว่า 4 ถือว่าผลเป็นลบ ค่าตั้งแต่ 4 ขึ้นไปแปลผลเป็นบวก

ข้อจำกัดของการวิจัย

ต้องติดตามผู้ป่วยกลับมาตรวจหลังทานยาครบ 14 วัน และถ้าผลการตรวจยูเรียเบรทเทสเป็นลบให้ผู้ป่วยหยุดยาและกลับมาตรวจ ยูเรียเบรทเทสซ้ำ ผู้ป่วยบางคนอาจต้องกลับมาตรวจหลายครั้ง ทำให้เกิดการ drop out ได้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงอัตราการเกิดผลลบลง (false negative rate) ต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไรของยารักษาแผลในกระเพาะ omeprazole
2. ทราบถึงระยะเวลาที่ต้องหยุดยาก่อนจะทำการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร เพื่อลดปัญหาการเกิดผลลบลง

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

Warren และ Marshall ได้รายงานการพบเชื้อจากเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารในผู้ป่วย Chronic active gastritis ในปี ค.ศ. 1983 คือ *Helicobacter pylori* เป็นที่ยอมรับว่าเป็นเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรคในมนุษย์ ได้แก่ แผลในกระเพาะอาหาร แผลในลำไส้เล็กส่วนต้น มะเร็งกระเพาะอาหาร, MALT lymphoma, กระเพาะอาหารอักเสบ

จุลชีววิทยา[16]

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นเชื้อแบคทีเรีย แกรมลบรูปเกลียว ยาวประมาณ 3.5 ไมครอน กว้างประมาณ 0.5 ไมครอน เชื้อเติบโตช้าใช้เวลาประมาณ 3-5 วัน เมื่อเพาะในสารเลี้ยงเชื้อในอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ภาวะออกซิเจนน้อย (microaerophilic) โคโลนีมีขนาดเล็ก ไม่มีสี เมื่อดูด้วยกล้องจุลทรรศน์กำลังขยายสูง พบว่ามีรูปร่างเกลียวมี flagella 2-7 อัน ซึ่งช่วยในการเคลื่อนไหว ถ้าสภาวะแวดล้อมไม่เหมาะสม ต่อการเจริญเติบโตจะเปลี่ยนรูปร่างเป็น coccoid form เป็นการปรับตัวเพื่อให้อยู่รอด เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร อาศัยอยู่บริเวณผิวเยื่อบุกระเพาะอาหาร โดยอยู่ได้ชั้นเมือกที่ปกคลุมอยู่ ซึ่งเป็นสภาวะที่เหมาะสมกับการอยู่รอดเนื่องจากภาวะ neutral คือไม่เป็นกรดหรือด่างมากเกินไป บริเวณที่เชื้อชอบอาศัยอยู่ที่สุด คือ เยื่อบุกระเพาะบริเวณ antrum. ลักษณะที่สำคัญคือเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร คือสร้าง เอนไซม์ urease เพื่อความจำเป็นในการดำรงชีวิต เพราะ urease ที่สร้างขึ้นจะย่อยยูเรียที่อยู่รอบ ๆ ตัวเชื้อให้เป็น ammonia และ bicarbonate ทำให้สภาวะแวดล้อมรอบตัวเชื้อกลายเป็นด่าง ทำให้ภาวะกรดหายไป นอกจากนั้น urease ยังมีผลทำให้กระเพาะอาหารอักเสบ กลไกในการดำรงชีวิตของเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร คิดว่ามีหลายกลไกที่จะอยู่รอดในสภาวะกรดของกระเพาะอาหารได้ เพราะพบว่าแม้ไม่มี Urea เชื้อก็สามารถอยู่ได้ แสดงว่าน่าจะมีการสร้าง ammonia จากกลไกอื่น ๆ

ระบาดวิทยา

พบการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในประชากรทั่วโลกมากกว่าร้อยละ 50 โดยกระจายแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ ขึ้นกับอายุ เศรษฐฐานะ โดยในประเทศกำลังพัฒนาพบการติดเชื้อประมาณร้อยละ 80 ส่วนประเทศกำลังพัฒนาพบประมาณร้อยละ 20-50[17] การติดเชื้อเชื่อว่าได้รับมาตั้งแต่วัยเด็ก และความชุกเพิ่มมากขึ้นตามอายุ ในประเทศอเมริกาพบความชุกของการติดเชื้อในประชากรผิวขาวชนชั้นกลางขึ้นไปที่มีอายุน้อยกว่า 50 ปี เพียงร้อยละ 10-15[2] ในขณะที่คนเชื้อชาติอื่นที่อาศัยอยู่ในอเมริกาเช่นกันพบการติดเชื้อมากกว่า แสดงว่านอกจากความชุกจะแตกต่างกันในแต่ละประเทศ แม้แต่ในประเทศเดียวกันแต่เชื้อชาติแตกต่างกันก็ยังมีผลต่อความชุกของการติดเชื้อ แสดงว่านอกจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมแล้ว ปัจจัยทางพันธุกรรมก็น่าจะมีผล ซึ่งได้รับการยืนยันจากการศึกษาในแฝดเหมือน (monozygotic twin) ซึ่งได้รับการเลี้ยงดูคนละสถานที่พบว่ามีความชุกของการติดเชื้อเป็นไปในทิศทางเดียวกัน เมื่อเปรียบเทียบกับแฝดคล้ายในอายุพอ ๆ กัน (age-matched dizygotic twin)[18]

การติดต่อ

มีการตรวจพบ *H. pylori* DNA โดยวิธีการ polymerase chain reaction (PCR) ในแหล่งน้ำ [19] และมีข้อมูลทางระบาดวิทยาในประเทศเปรู, โคลัมเบีย, Kazakhstan ที่เป็นหลักฐานบอกว่ามีการติดต่อของเชื้อตัวนี้จากแหล่งน้ำ ส่วนในประเทศที่มีการบำบัดน้ำที่ได้มาตรฐาน จะพบเชื้อในน้ำบ่อ น้ำใต้ดินและน้ำที่ไม่ได้รับการบำบัด[20-22] มีการพบเชื้อในกระเพาะของแพะ[23] จากน้ำนมและกระเพาะของแมว[24] แต่มีเฉพาะในมนุษย์เท่านั้นที่เป็น primary reservoir ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรโดยเชื้อที่พบในสัตว์แสดงว่าเป็นการถ่ายทอดจากคนไปสู่สัตว์ (anthroponosis) สรุปว่าในปัจจุบันเชื่อว่าการติดต่อหลักจากคนสู่คนส่วนวิธีการติดต่อเชื่อว่าเป็นไปได้คือ fecal-oral transmission เพราะตรวจพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรในอุจจาระ[25] โดยวิธี PCR และการเพาะเชื้อ อีกทางติดต่อหนึ่งที่น่าจะเป็นไปได้คือ oral-oral transmission เพราะจากหลักฐานที่ตรวจพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรในคราบฟันและน้ำลาย ด้วยวิธีเพาะเชื้อและ PCR[26-28] แต่มีการศึกษาที่คัดค้านสมมุติฐานของการติดต่อดังวิธีนี้ เพราะไปศึกษาในคู่สามีภรรยาที่อยู่ด้วยกันพบว่าความชุกของการติดเชื้อไม่ไปในทิศทางเดียวกัน[29] และการศึกษาในทันตแพทย์ไม่พบว่ามีความชุกของการติดเชื้อสูงกว่าประชากรทั่วไป[30] วิธีสุดท้ายของการติดต่อคือทาง Gastro – oral[31] จาก

หลักฐานพบว่าการติดเชื้อ เฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร จากกล้องที่ทำความสะอาดไม่ดีไปสู่ผู้ป่วยอีก รายที่ได้รับการส่องกล้องกระเพาะอาหาร[32]

โรคจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร

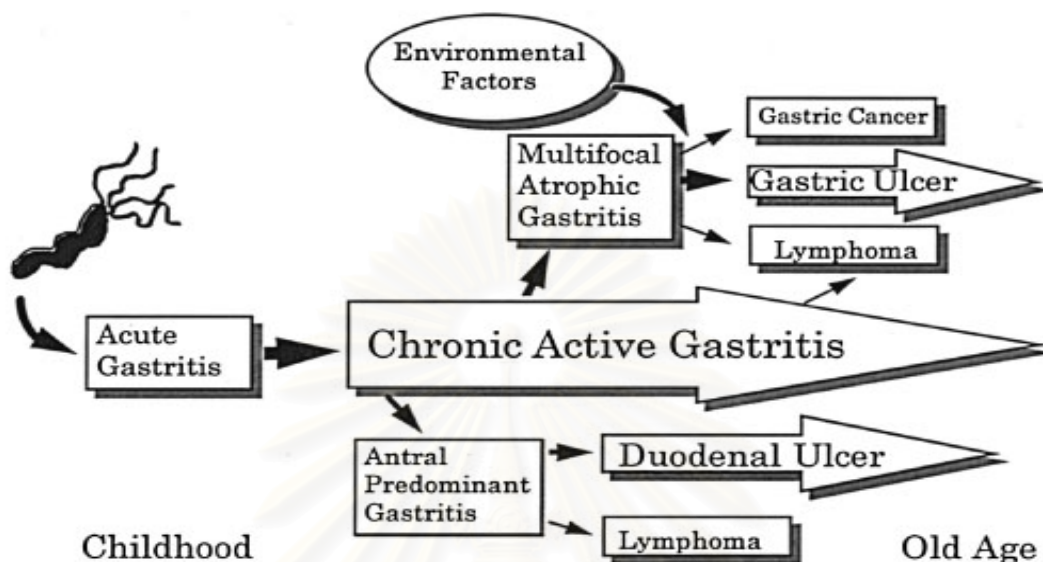
1. กระเพาะอาหารอักเสบเฉียบพลัน (acute gastritis)

อาการจากการติดเชื้อเฉียบพลันคือ ปวดจุกเสียดบริเวณลิ้นปี่ คลื่นไส้ อาเจียน โดยไม่มีไข้ ถ้าตัดชิ้นเนื้อจากกระเพาะมาตรวจจะพบเป็น neutrophilic gastritis ช่วงแรกของการติดเชื้อจะทำให้กรดในกระเพาะเพิ่มมากขึ้น แต่หลังจากนั้นภาวะกรดจะลดลง[33] หลังจากติดตามไปภายใน 4 เดือน ภาวะกรดจะกลับมาเป็นปกติ การวินิจฉัยทำได้ไม่ยาก คือถ้าสงสัย acute gastritis ที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อเฉียบพลันจากเฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร ให้ทำการตรวจหาเชื้อจากการตรวจจุลทรรศน์ และเจาะ Anti *H. pylori* antibody จะพบว่าชนิด IgG ได้ผลเป็นลบ[34] แสดงว่าเป็นการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน แต่ในทางปฏิบัติภาวะนี้พบได้น้อย เพราะแพทย์ไม่ได้นึกถึง เนื่องจากอาการไม่จำเพาะ

2. กระเพาะอาหารอักเสบแบบเรื้อรัง (chronic infection)

โดยทั่วไปไม่สามารถทราบได้ชัดเจนว่าในผู้ป่วยที่มีกระเพาะอาหารอักเสบแบบเฉียบพลัน จากการติดเชื้อ เฮลิโคแบคทีเรียไพโลไร จะหายได้มากน้อยเท่าไร มีการศึกษาในเด็กพบว่าเด็กสามารถหายจากการติดเชื้อได้เองเป็นส่วนใหญ่[35] ส่วนการติดเชื้อในผู้ใหญ่มักติดไปตลอดชีวิต ยังมีระยะแฝงที่ไม่มีอาการ หลังจากกลายเป็น chronic infection แล้ว จะมีผลต่อไป โดยทำให้เกิดโรคต่าง ๆ ตามมาแล้วแต่ว่า การอักเสบนั้นเกิดเด่นอยู่ที่ส่วนใดของกระเพาะอาหาร เชื่อว่าตำแหน่งของการอักเสบขึ้นกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและพันธุกรรม ในผู้ป่วยที่มีการอักเสบเด่นบริเวณ กระเพาะส่วน antrum มักเกิดแผลในลำไส้ส่วนต้น (DU) ในขณะที่ถ้าเป็นกระเพาะอาหารอักเสบชนิดที่เป็นทั่วไป (chronic atrophic gastritis) มักเกิดแผลในกระเพาะอาหาร (GU), มะเร็งกระเพาะอาหาร หรือ Gastric lymphoma ดังแสดงในรูปที่ 1

รูปที่ 1 โรคที่เกิดจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร[36]



พยาธิกำเนิดของการอักเสบ (pathogenesis of inflammation)

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร กระตุ้นให้มีการหลั่งสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบหลายชนิด โดยกลไกทางตรงที่ก่อให้เกิดการอักเสบคือเกิดจากสารที่สร้างจากตัวแบคทีเรียเอง เช่น Cag และ Oip A และกลไกทางอ้อมซึ่งเป็นผลจากปฏิกิริยาของแบคทีเรียกับเยื่อบุกระเพาะอาหาร[37-38] โดยทั่วไป การตอบสนองต่อการอักเสบต้องการ การยึดติดของตัวแบคทีเรียกับเยื่อบุกระเพาะอาหาร การศึกษาส่วนใหญ่เชื่อว่าการปล่อยสาร inflammatory cytokine IL-8 และมีการกระตุ้นเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophil) สิ่งที่มาคือ มีการสร้าง reactive oxygen metabolites และมีการ upregulation ของ neutrophil expression of CD11b / CD 18[39] ซึ่งไปกระตุ้น CAM - 1 dependent neutrophil adherence เมื่อตัวนิวโทรฟิลไปเกาะติดกับเยื่อบุกระเพาะอาหารทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดเล็กๆ ของกระเพาะ (micro vascular permeability) และ mast cell degradation ผลจากการที่มี cytokine หลายตัวหลั่งออกมาทำให้เกิด down regulation ของ somatostatin นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของ gastrin ผลที่ตามมาจากการที่ gastrin เพิ่มปริมาณมากขึ้นคือ ทำให้มี การหลั่งกรดหลังจากการรับประทานอาหารมากกว่าคนที่ไม่ได้ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร[40] แสดงว่าขาดกลไก feed back ในการยับยั้งการหลั่งกรดในภาวะที่ pH ต่ำ แต่ถ้ากำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรไปจะพบว่ากรดสามารถกลับมาเป็นปกติ การตอบสนองแบบที่มีการเพิ่มขึ้นของ gastrin จะพบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ชนิดไม่มีแผล และในชนิดที่มี

การอักเสบเด่นบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น (DU) แต่การตอบสนองจะเป็นอีกแบบหนึ่งในชนิดที่มีการอักเสบเด่นบริเวณกระเพาะอาหารส่วน คอปัส (corpus inflammation) คือ พบว่ามีการหลังกรดลดลง และหลังจากการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไปแล้วทำให้การหลังกรดเพิ่มกลับมาเป็นปกติ

โรคนอกกระเพาะอาหารที่เป็นผลจากการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (Extra gastric condition associated with H. pylori infection) มีหลายภาวะที่เชื่อว่าเป็นผลที่เกิดจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ดังแสดงในตารางที่ 1[41] แต่หลักฐานยังไม่ชัดเจน

ตารางที่ 1 nongastrointestinal tract disease possibly associated with Helicobacter pylori infection.	
- iron deficiency anemia	- Immune thrombocytopenic purpura (ITP)
- coronary artery disease	
- cerebrovascular disease	- hyper ammonemia
- hypertension	- sudden infant death syndrome
- Raynaud' s phenomenon	- growth retardation
- migraine headaches	- anorexia of aging
- vomiting of pregnancy	- rosacea
- chronic urticaria	

มีเพียง 2 ภาวะเท่านั้นที่มีหลักฐานสนับสนุนว่าเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ชัดเจนคือ ภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) และ ITP (Idiopathic thrombocytopenic purpura)[42-44] โดยในภาวะ ITP คิดว่าเกิดจาก molecular mimicry ระหว่าง cag A กับ platelet antigen[45] โดยพบว่าหลังจากการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำให้ผู้ป่วยถึงครึ่งหนึ่งหายจากโรค ITP

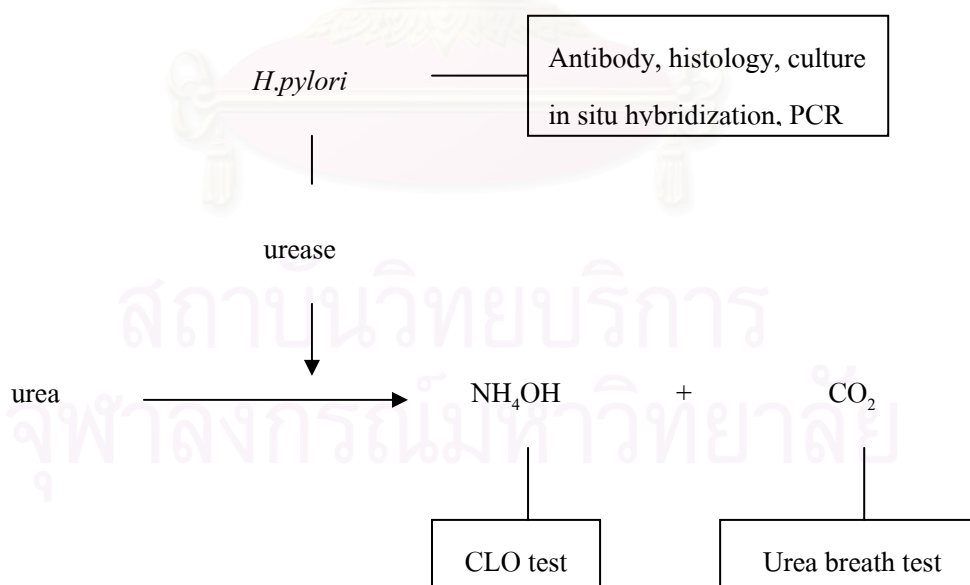
ส่วนในภาวะ iron deficiency anemia กลไกของความสัมพันธ์ที่เป็นไปได้ คือ เชื่อกันว่าการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำให้เกิดการอักเสบของกระเพาะอาหารทำให้มีการเสียเลือดแบบแฝงและเรื้อรัง รวมทั้งการอักเสบที่เกิดที่บริเวณ corpus ของกระเพาะทำให้การหลังกรดลดลง ผลที่ตามมาคือการดูดซึมเหล็กลดลง โดยหลังการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำให้ภาวะ iron deficiency anemia ดีขึ้น[46-47]

การวินิจฉัย

การตรวจวินิจฉัย แบ่งเป็น 2 วิธีใหญ่ ๆ คือ invasive test และ non-invasive test โดยวิธี invasive test ต้องตัดชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารมาตรวจ ส่วนวิธี noninvasive test ไม่ต้องตัดชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร

- 1). เทคนิค invasive ต้องตัดชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารผ่านการส่องกล้อง
 - 1.1 การตรวจย้อมพิเศษเพื่อหาตัวเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร
(microscopic demonstration of the organism)
 - 1.2 การตรวจ urease test
- 2). เทคนิค non- invasive ไม่ต้องตัดชิ้นเนื้อกระเพาะอาหาร
 - 2.1 การตรวจ urea breath test (UBT)
 - 2.2 การตรวจ stool antigen test
 - 2.3 การตรวจ serologic test

ภาพที่ 2 แสดงหลักการตรวจหา เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร



การตรวจเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร[48]

การเพาะเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำได้ค่อนข้างยาก ไม่ได้ใช้ในทางปฏิบัติเพื่อการวินิจฉัย แต่ใช้ในกรณีที่ต้องการดู ความไวและการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร การเพาะเชื้อต้องอาศัยภาวะที่เหมาะสม คือ อุณหภูมิ (37 °C) , ชื้น (\geq ร้อยละ 95) และออกซิเจนน้อย (ร้อยละ 5-6) และระหว่างการขนส่งเชื้อไปเพาะมีความสำคัญเพราะเชื้ออยู่รอดได้ที่อุณหภูมิ 4 °C ได้ 48 ชม. การเพาะเชื้อต้องใช้เวลานาน 7 วัน (แต่ถ้าหลังจากรักษาไปแล้วควรเพาะเชื้อนาน 10-14 วัน) เมื่อเพาะขึ้นแล้วต้องแยกเชื้อต่อด้วยลักษณะเฉพาะทางชีวเคมีที่มี urease , catalase, oxidase

การตรวจย้อมพิเศษเพื่อหาตัวเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

โดยการตัดชิ้นเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารผ่านการตรวจด้วยการส่องกล้อง คำแนะนำคือควรใช้ตัวตัดขนาดใหญ่ ชิ้นเนื้อที่ตัดมาตรวจอย่างน้อย 3-4 ชิ้น ตำแหน่งที่แนะนำให้ตัดคือ greater curvature prepyloric antrum, ตำแหน่ง greater curve ของ body, ตำแหน่ง angularis หลังจากได้ชิ้นเนื้อมาแล้วจึงผ่านขบวนการเตรียมและการย้อมสีที่ใช้ย้อม เช่น hematoxylin and eosin (H&E) ซึ่งจะดีในกรณีที่มีปริมาณเชื้อค่อนข้างมาก แต่ถ้าเชื้อปริมาณน้อยอาจมองไม่เห็น การย้อมพิเศษอื่น ๆ ที่ทำให้เห็นเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้ชัดเจนมากขึ้น เช่น Silver stain, Genta stain, EL-Zimaity stain[49]

การตรวจ urease test

โดยนำชิ้นเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหาร นำมาใส่ใน agar gel slide หลักการคือ ถ้ามีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในเนื้อเยื่อเชื้อจะปล่อย urease มาย่อย urea ในแผ่นตรวจเปลี่ยนเป็น ammonia และ carbon dioxide โดย ammonia ทำให้ภาวะ pH เป็นต่างมากขึ้น จึงเปลี่ยนสีแผ่นตรวจ การตรวจมีความไวและความจำเพาะสูงมากกว่าร้อยละ 90[50] การตรวจจะได้ผลลบลงกรณีที่ได้ยาเหล่านี้มาก่อน เช่นยาปฏิชีวนะ, ยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitor, ยาลดกรดกลุ่ม H₂ RA, bismuth, หรือในกรณีมีเลือดออกในกระเพาะอาหาร การตรวจ urease test เป็นการตรวจที่ทำได้ง่ายในทางปฏิบัติสำหรับผู้ป่วยที่มาตรวจส่องกล้องกระเพาะอาหาร และทราบผลการตรวจรวดเร็วคือภายใน 24 ชั่วโมง ราคาถูก เหมาะสำหรับการตรวจเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

การตรวจยูเรียเบรทเทส (urea breath test)

ให้ผู้ป่วยทานเม็ดยาที่มียูเรีย ซึ่งมี C^{13} หรือ C^{14} หลังจากนั้นให้เป่าลมหายใจออกมาและนำไปตรวจวัดหา carbon dioxide ที่มี C^{13} หรือ C^{14} อยู่ หลักการคล้ายกับการตรวจ urease test เพราะเป็นการวัดสิ่งที่ได้จากการย่อย ยูเรีย โดย urease ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้เป็น ammonia และ carbon dioxide โดย carbon dioxide ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดแล้วขับออกมาทางลมหายใจ วิธีนี้เป็นการตรวจที่ทำได้ง่าย ผู้ป่วยไม่ต้องได้รับการตัดชิ้นเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร มีความไวและความจำเพาะสูงมากกว่าร้อยละ 90[50] ในทางปฏิบัติ มักใช้กรณีเพื่อติดตามผลการรักษาหลังการให้ยากำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไปแล้วเพื่อดูว่าหายหรือไม่ ข้อควรระวังเช่นเดียวกับ urease test คือ เกิดผลลบลวงได้กรณีทานยาปฏิชีวนะ ทานยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitor กลุ่ม H_2 RA หรือ Bismuth การตรวจวิธีนี้จะไม่ทำในผู้ป่วยที่เคยผ่าตัดกระเพาะอาหารออกไปบางส่วน เพราะทำให้การแปลผลผิดพลาด

การตรวจ stool antigen test

หลักการคือเป็นการตรวจหา *H. pylori* antigen ในอุจจาระ มีความไวและความจำเพาะใกล้เคียงกับการตรวจทางพยาธิวิทยาและยูเรียเบรทเทส ทางปฏิบัติมักใช้ตรวจเพื่อติดตามผลการรักษาหลังให้ยากำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยต้องรอระยะเวลาถึง 12 สัปดาห์ หลังทานยาครบแล้ว เพื่อยืนยันผลการกำจัดเชื้อ เกิดผลลบลวงได้จากการใช้ยากกลุ่ม proton pump inhibitor[51]

การตรวจ serology

หลักการคือเป็นการตรวจหา *H. pylori* antigen IgG ข้อจำกัดคือ วิธีนี้บอกได้ว่าผู้ป่วยเคยสัมผัสกับเชื้อโรคตัวนี้มาก่อน แต่ไม่สามารถบอกว่าการติดเชื้อจริงในขณะนั้นหรือไม่ เพราะระดับแอนติบอดี จะอยู่สูงในเลือดเป็นระยะเวลาหนึ่ง และไม่สามารถใช้การทดสอบนี้ในการติดตามผลการรักษา เพราะกว่าที่ระดับแอนติบอดีจะลดลงต้องใช้เวลาอย่างน้อย 6 เดือน[52]

มักใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในกรณีที่ ไม่สามารถตัดชิ้นเนื้อเยื่อกระเพาะมาตรวจเนื่องจากมีข้อห้าม เช่น เกร็ดเลือดต่ำ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ หรือกรณีที่คิด

ว่าอาจเกิดผลลบลงจากการตรวจวิธีอื่นๆ เช่น มีเลือดออกในกระเพาะ ภาวะgastric atrophy , Malt lymphoma หรือในกรณีที่ได้รับยาลดกรด proton pump inhibitor หรือยาปฏิชีวนะ[53]

ตารางที่ 2 แสดงความไวและความจำเพาะในการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร

การตรวจ	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)
การตรวจย้อมพิเศษ (histology)	93 – 96	98 – 99
urese test	88 – 95	95 – 100
urea breath test	90 – 96	88 – 98
stool antigen test	86 – 94	86 – 95
serology test	86 – 94	78 – 95
การเพาะเชื้อ (culture)	80 - 98	100

การรักษา[53-54]

ข้อบ่งชี้ในการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ตามคำแนะนำของ Maastricht II ในปี 2000 คือ

1. ระดับคำแนะนำเกรด A (Grade of recommendation A) คือ แผลในกระเพาะ (GU), แผลในลำไส้เล็กส่วนต้น(DU), มะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่กระเพาะชนิด MALT lymphoma
2. ระดับคำแนะนำเกรด B (Grade of recommendation B) คือ atrophic gastritis, การตรวจเจอเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดกระเพาะ, ผู้ป่วยที่มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร
3. ระดับคำแนะนำเกรด D (Grade of recommendation D) ได้แก่ ผู้ป่วยยืนยันต้องการการรักษา (โดยต้องผ่านการให้คำปรึกษาอธิบายจากแพทย์แล้ว)

ข้อบ่งชี้ในการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เพิ่มเติมจาก Maastricht II ตามการประชุมในปี 2005 ของ Maastricht III คือ

1. ระดับคำแนะนำเกรด A ได้แก่

- ผู้ป่วยกลุ่ม Non-Ulcer dyspepsia ที่ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหาร และพบการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร
- ผู้ป่วยที่มีอาการ dyspepsia และไม่ได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารแต่ตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธีการ non invasive แล้วพบการติดเชื้อ
- ผู้ป่วยที่ต้องเริ่มใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ steroid (NSAIDS) การให้การรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร อาจช่วยป้องกันการเกิดแผลและการเกิดแผลที่มีภาวะแทรกซ้อนคือ เลือดออกได้
- ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ steroid มานานแล้ว การให้การรักษาการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร น่าจะมีประโยชน์ แต่ไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะช่วยป้องกันการเกิดแผลได้ทั้งหมด

2. ระดับคำแนะนำเกรด B ได้แก่

การทำการทดสอบการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitor เป็นระยะเวลานานเพราะมีข้อมูลว่า การรับประทานยาลดกรดกลุ่มนี้เวลานานทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะการอักเสบของกระเพาะอาหาร โดยการอักเสบจะไปเด่นอยู่ที่บริเวณ corpus (corpus gastritis) ผลที่ตามมาภายหลังคือ เกิด atrophic gastritis ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร

การรักษาเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในปัจจุบัน แนะนำให้สูตรมาตรฐาน คือ Triple regimen คือ ประกอบด้วยยาปฏิชีวนะ 2 ตัว ใน 3 ตัว ดังนี้ คือ clarithromycin, amoxicillin หรือ metronidazole และยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) หนึ่งตัว เป็นระยะเวลา 7-14 วัน
สรุป สูตรยาที่ใช้รักษาในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงสูตรการรักษาที่แนะนำโดย Maastricht 2-2000 Consensus

สูตรการรักษา	ระยะเวลา
First line therapy PPI (RBC) วันละ 2 ครั้ง + Clarithromycin 500 มก. + Amoxicillin 1000 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ Metronidazole 500 มก. วันละ 2 ครั้ง	อย่างน้อย 7 วัน
กรณีล้มเหลวจาก First line therapy	
Second line therapy PPI วันละ 2 ครั้ง + Bismuth subsalicylate / Subcitrate 120 มก. วันละ 4 ครั้ง+ Metronidazole 500 มก. วันละ 3 ครั้ง + Tetracycline 500 มก. วันละ 4 ครั้ง	อย่างน้อย 7 วัน
กรณีล้มเหลวจาก Second therapy ควรส่งต่อให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ โรคระบบทางเดินอาหารเป็นผู้ดูแลต่อ	

หมายเหตุ PPI คือ Proton pump inhibitor

RBC คือ Ranitidine bismuth citrate

จากที่กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สามารถก่อให้เกิดโรคระบบทางเดินอาหาร และโรคนอกกระเพาะอาหารหลายโรค การวินิจฉัยสามารถทำได้หลายวิธี การรักษาทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่หายขาดและอาการดีขึ้น ภาวะ dyspepsia เป็นปัญหาที่พบบ่อยในทางปฏิบัติ แพทย์ระบบทางเดินอาหารที่ได้รับการรักษาด้วยปัญหานี้จะพิจารณาถึงข้อบ่งชี้ที่จะทำการตรวจค้นเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยโรค การตรวจที่เป็นมาตรฐาน คือตัดชิ้นเนื้อที่กระเพาะมาตรวจ urease test การแปลผล คือ บวก ถ้ามีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร หรือเป็นลบ ถ้าไม่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ปัญหาที่ทำให้แพทย์ไม่ได้ให้การรักษาคือการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร คือการตรวจเป็นลบทั้งที่มีการติดเชื้ออยู่ คือเป็นผลลบปลอม (false negative) ซึ่งเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การได้ยาลดกรด การได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน การมีเลือดออกในกระเพาะอาหาร ยาลดกรดเป็นยาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับมาก่อนเพื่อลดอาการ dyspepsia ในเบื้องต้น ยาที่นิยมใช้ในปัจจุบัน คือ ยาในกลุ่ม proton pump inhibitor เช่น omeprazole ยาในกลุ่ม H₂ Antagonist เช่น ranitidine และยาในกลุ่ม mucoprotective agent เช่น rebamipide

ยาในกลุ่ม proton pump inhibitor มีใช้กันอย่างแพร่หลาย เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการลดกรดในกระเพาะยาที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ omeprazole (losec[®]), esomeprazole (nexium[®]), rabeprazole (pariet[®]), lansoprazole (prevacid[®]) และ pantoprazole (controloc[®]) โดยยา omeprazole เป็นยาตัวแรกในกลุ่มนี้ และยังใช้กันอย่างแพร่หลาย พบว่าหลังจากได้รับยากลุ่มนี้ มีผลทำให้เกิดผลลบลงสำหรับการทดสอบหาเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งอัตราการเกิดแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา ตั้งแต่ร้อยละ 5-38[55,66,68,77] โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด โดยกลไกที่ทำให้เกิดผลลบลงที่อาจเป็นไปได้คือ 1)เกิดจากการที่ยากลุ่ม proton pump inhibitors มีผลลดความเป็นกรดในกระเพาะ ทำให้สภาพแวดล้อมไม่เอื้ออำนวยต่อการอยู่รอด จึงมีผลทางอ้อมทำให้จำนวนแบคทีเรียลดลง[50,56-59] 2) ยามีผลลดจำนวนแบคทีเรียโดยตรง 3) ยามีผลยับยั้ง urease activity ของแบคทีเรีย[60] โดยอัตราการเกิดผลลบลง (false negative rate) ยังแตกต่างกันไปขึ้นกับชนิดของยาในกลุ่ม proton pump inhibitor ด้วย จากการศึกษาของ LEVINE และคณะพบว่าอัตราการเกิดผลลบลงของยา omeprazole เป็นร้อยละ 4.1, pantoprazole ร้อยละ 2.2, lansoprazole ร้อยละ 16.6 และ esomeprazole ร้อยละ 13.6[61] ปรากฏการณ์นี้อาจอธิบายได้ว่ายาในกลุ่มเดียวกันแต่ต่างชนิดกันมีผลในการต้านเชื้อแบคทีเรียแตกต่างกัน โดยการศึกษาทางหลอดทดลองพบว่ายา lansoprazole เป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียค่อนข้างแรง เมื่อเปรียบเทียบกับ pantoprazole[62,63] โดยยังพบอีกว่าอัตราการเกิดผลลบลงยังสามารถเกิดได้เร็วแม้ทานยา omeprazole แค่ 1 สัปดาห์ และมีอีกรายงานหนึ่งพบว่าแม้แต่ได้รับยาเพียง 1 วัน ก็ทำให้เกิดผลลบลงต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธียูเรียเบรทเทสได้ แม้ว่ายาจะไม่เกิดผลเต็มที่ในแง่ pharmacodynamic action[64,65] ก็ตาม การรับประทานยา omeprazole ในระยะเวลาต่างกัน ก็มีผลทำให้อัตราการเกิดผลลบลงต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธียูเรียเบรทเทสต่างกัน โดยอัตราการเกิดผลลบลงเพิ่มมากขึ้นตามระยะเวลาของการรับประทานยา จากการศึกษาของ CONNOR และคณะ[66] ทำการศึกษาผู้ป่วยทั้งหมด 25 ราย โดยให้ยา omeprazole 20 มก.ต่อวัน พบว่าหลังจากรับประทานยา 14 วัน พบผลลบลงต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธียูเรียเบรทเทส 7 คน และในกลุ่มคนไข้ที่เหลือเมื่อให้ทานยาต่อจนครบ 28 วัน พบว่าเกิดเพิ่มขึ้นอีก 6 คน รวมเป็น 13 คนใน 25 คน คิดเป็นร้อยละ 52 ซึ่งค่อนข้างสูงมากเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นๆ เพราะระยะเวลาที่ให้ในการศึกษานี้ค่อนข้างนานคือ 28 วัน แต่จากการศึกษาอื่น ๆ มักให้นาน 14 วัน หรือ 2 สัปดาห์ แล้วมาประเมินการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธียูเรียเบรทเทส แสดงว่าระยะเวลาของการให้ยาน่าจะมีผลต่ออัตราการเกิดผลลบลง การศึกษาของ CONNOR และคณะยังพบอีกว่าหลังหยุดยา omeprazole แล้วให้ตรวจยูเรียเบรทเทส พบว่าผลการตรวจกลับมาเป็นบวก โดยเกิดเร็วที่สุดตั้งแต่ 2 วัน ในผู้ป่วยส่วน

ใหญ่ และผลการตรวจกลับมาเป็นบวกในผู้ป่วยทั้งหมดที่ 6 วันแล้วหลังหยุดยา จากการศึกษาของ CHEY และคณะ[55] พบว่าขนาดของยา omeprazole มีผลต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธียูเรียเบรทเทส โดยการศึกษาให้ยา omeprazole 20 มก.ต่อวัน หลังทานยาครบ 14 วัน พบว่าเกิดผลลบลงในผู้ป่วย 5 คน ใน 13 คน คิดเป็นร้อยละ 38.5 โดยพบว่า 3 คน ใน 5 คน ผลตรวจกลับมาเป็นบวกภายใน 2 วันหลังหยุดยา และผลกลับมาเป็นบวกทั้งหมด 5 คน หลังหยุดยา 5 วัน โดยศึกษาต่อในกลุ่มที่รับประทานยาครบ 14 วัน แล้วผลการตรวจยูเรียเบรทเทสยังเป็นบวกอยู่ และให้ทานยา omeprazole ต่อโดยเพิ่มขนาดยาเป็น 40 มก.ต่อวัน พบว่าเมื่อทานยาครบ 28 วัน ผลการตรวจยูเรียเบรทเทสซ้ำ พบว่าเกิดผลลบลงเพิ่มขึ้น 1 คนในทั้งหมด 5 คน อีก 2 คนผลเป็น indeterminate แต่ทั้ง 5 คน ระดับของ $^{14}\text{CO}_2$ excretion ลดลง แสดงให้เห็นว่าทั้งขนาดยาและระยะเวลาของการรับประทานยาน่าจะมีผลต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยทั่วไป ผู้เชี่ยวชาญจึงแนะนำให้หยุดยากลุ่ม PROTON PUMP INHIBITOR ก่อนการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 7-14 วัน

ยาลดกรดในกลุ่มอื่นที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันมีอีก 2 กลุ่มคือ ยาในกลุ่ม H_2 antagonist เช่น ranitidine และ ยา rebamipide ซึ่งออกฤทธิ์เป็น gastro protective drug ยาในกลุ่ม H_2 antagonist เช่น ranitidine มีผลทำให้เกิดผลลบลงต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้เช่นกัน โดยอัตราการเกิดค่อนข้างแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาตั้งแต่ ไม่เกิดผลลบลงเลย หรือเกิดมากถึงร้อยละ 18[67,69,70] โดยกลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด มีทั้งบอกว่าสามารถยับยั้ง urease activity ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้[71] แต่อีกการศึกษาหนึ่งบอกว่าไม่มีผลดังกล่าว[72]

ยา rebamipide เป็น gastro protective drug ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นการสร้าง prostaglandin และ mucus glycoprotein ยับยั้ง reactive oxygen species, inflammatory cytokines, chemokines, neutrophil activation และยับยั้ง immunoinflammatory response มีผลทำให้แผลในกระเพาะหายเร็วขึ้นและลดการกลับเป็นซ้ำของแผล การศึกษาที่ผ่านมายังไม่พบว่ายา rebamipide มีผลทำให้เกิดผลลบลงต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธียูเรียเบรทเทส[73-75]

จากข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นว่าแพทย์กำลังเผชิญกับปัญหาต่อการวินิจฉัยหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในกลุ่มผู้ป่วยหลายกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาลดกรดในกระเพาะอาหารมาก่อน โดยเฉพาะในกลุ่ม proton pump inhibitor การได้รับยาฆ่าเชื้อมาก่อน, การมีเลือดออกในกระเพาะอาหาร ปัญหาที่พบบ่อยที่สุดคือผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องส่วนบน (dyspepsia) มักได้รับยาลดกรดในกระเพาะอาหารกลุ่ม proton pump inhibitor มาก่อนเพราะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการปวดท้องส่วนบน ดังนั้นการศึกษาถึงอัตราการเกิดผลลบลงต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบค

เตอร์ไฟโลโร น่าจะมีประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วย เพื่อให้คำแนะนำที่เหมาะสมก่อนมาตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไฟโลโร



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยไทยที่มีภาวะdyspepsia ที่เข้ารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนไม่พบความผิดปกติหรือมีการอักเสบ และตรวจพบการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2549 ถึง 31 ธันวาคม 2549

รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงพรรณนา (descriptive study)

ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Population) คือ ผู้ป่วยไทยที่มีอาการระบบทางเดินอาหารส่วนบน โดยเฉพาะอาการปวดท้อง

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือ ผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวที่เข้ารับการักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งตรวจโดยการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนไม่พบความผิดปกติ หรือมีการอักเสบ และตรวจพบการติดเชื้อ *Helicobacter pylori*

เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. คนไข้ที่ได้รับการทำ EGD พบ NUD(Non ulcer dyspepsia) ตรวจ Rapid urease test ผลเป็นบวก และผลตรวจ UBT เป็นบวก
2. อายุ 18-80 ปี

เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. หญิงมีครรภ์ หรือให้นมบุตร
2. แผลในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็ก (GU,DU)
3. ประวัติผ่าตัดกระเพาะอาหาร
4. ประวัติแพ้ยาที่จะให้ในการศึกษา
5. มะเร็งกระเพาะอาหาร
6. ภาวะเลือดออกในกระเพาะอาหาร

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

$$n = Z^2_{\alpha/2} PQ/d^2$$

กำหนด $\alpha = 0.05$

$$Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$P = 0.3 \quad Q = 0.7$$

$$d = \text{acceptable error} = 0.15$$

แทนค่า

$$n = (1.96)^2 (0.3) (0.7) / (0.15)^2$$

$$n = 36$$

วิธีการศึกษา (Intervention)

ผู้ป่วยจะได้รับการซักประวัติตรวจร่างกายตามแบบฟอร์มที่เตรียมไว้ และเซ็นชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย โดยทำ UBTก่อนการให้ยาเป็น baseline (UBT at day 0)

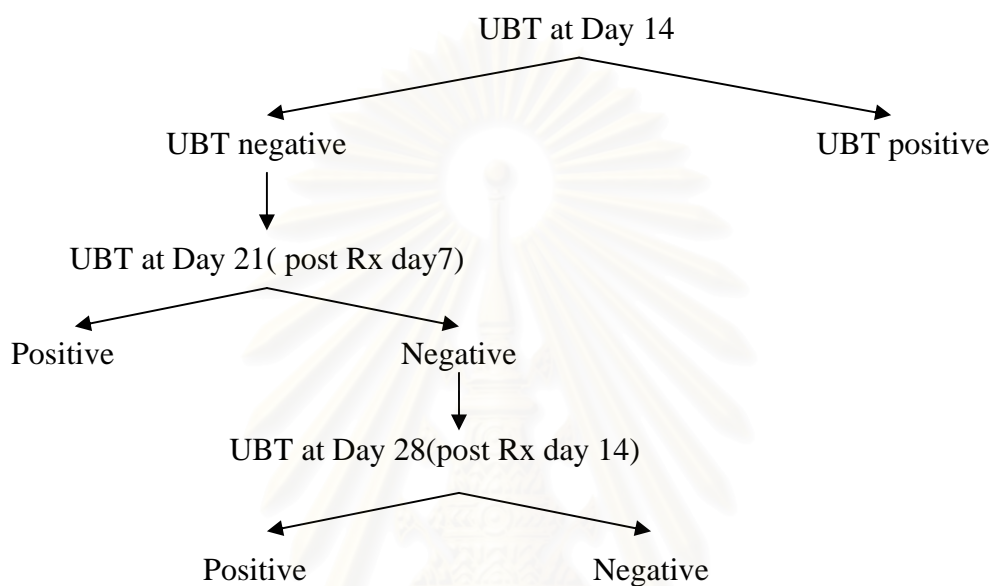
ให้ยา omeprazole 20 mg ต่อวันเป็นเวลา 14 วัน แล้วหยุดยา

เหตุผลที่เลือกให้ยา omeprazole เนื่องจากว่าเป็นยาในกลุ่ม proton pump inhibitor ตัวแรก และมีการใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษาภาวะ dyspepsia ทำการตรวจ UBT ณ. วันที่ 14 ของการรักษา (1-3ชั่วโมงหลังกินยามื้อสุดท้าย) : นับเป็นday 14

ระหว่างการศึกษา ขอให้ผู้ป่วยไม่ทานยาปฏิชีวนะทุกชนิด และยารักษาแผลในกระเพาะชนิดอื่น

หยุดการศึกษาเมื่อผล positive และให้ผู้ป่วยตัดสินใจว่าจะทานยาเพื่อกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร หรือไม่ โดยอธิบายประโยชน์และผลข้างเคียงของยา ให้ผู้ป่วยตัดสินใจเอง

ภาพที่ 3 แสดงแผนภูมิวิธีการศึกษา



การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย
เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง
2. ข้อมูลที่ศึกษา
 - 2.1. ผลของการตรวจ urea breath test ขณะทานยาomeprazole ผลบวกหรือลบ โดยคิดจำนวนที่ผลเป็นลบ มาคิดเป็นอัตราส่วน หรือร้อยละ (อัตราที่เกิด false negative)
 - 2.2. จำนวนวันหลังจากหยุดยาที่ผลการตรวจ urea breath test กลับมาบวก (positive)

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวิธียูเรียเบรทเทส ขณะทานยาและหลังหยุดยา แปลผลว่า บวกหรือลบ

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะอยู่ในรูปร้อยละและจำนวนวัน

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

การศึกษานี้มีความเสี่ยงต่ำ ผู้ป่วยทุกรายให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) หลังจากผู้วิจัยอธิบายวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่ได้รับ และ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นตามใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

ต้องติดตามผู้ป่วยกลับมาตรวจหลังทานยาครบ 14 วันและถ้าผลเป็นลบ ให้ผู้ป่วยหยุดยาและกลับมาตรวจยูเรียเบรทเทส ซ้ำ ผู้ป่วยบางคน ต้องกลับมาตรวจหลายครั้งถ้าผลยังลบอยู่อาจทำให้เกิด drop out ได้

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit and application)

1. ทราบถึงอัตราการเกิด false negative ต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ของยารักษาแผลในกระเพาะกลุ่ม Proton pump inhibitor
2. ทราบถึงระยะเวลาที่ต้องหยุดยาก่อนจะทำการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เพื่อลดปัญหาการเกิด false negative

อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัย และมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

1. ผู้ป่วยต้องกลับมาตรวจขณะทานยาครบ 14 วัน ซึ่งอาจมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่มาตามนัด สามารถแก้ไขโดยอธิบายการศึกษานี้ให้ผู้ป่วยเข้าใจตั้งแต่ต้น และขอที่อยู่รวมทั้งหมายเลขโทรศัพท์เพื่อใช้ติดตามผู้ป่วยได้

2. ผู้ป่วยทานยาจริงหรือไม่ ใช้วิธีการนับเม็ดยาเมื่อผู้ป่วยกลับมาตรวจ
3. ผลข้างเคียงจากยารักษาแผลในกระเพาะ ซึ่งโดยทั่วไปมีผลข้างเคียงน้อยและไม่รุนแรง
แก้ไขโดยให้ผู้ป่วยสามารถติดต่อผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา และให้การรักษาหากเกิด
ปัญหา

การบริหารการวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|
| 1. การศึกษาเตรียมงาน | 1 พฤศจิกายน 2548 ถึง 31 ธันวาคม 2548 |
| 2. ดำเนินการวิจัยและรวบรวมข้อมูล | 1 มกราคม 2549 ถึง 30 กันยายน 2549 |
| 3. วิเคราะห์ข้อมูล | 1 ตุลาคม 2549 ถึง 31 ธันวาคม 2549 |
| 4. วิเคราะห์ข้อมูล | 1 ธันวาคม 2549 ถึง 31 เมษายน 2550 |

งบประมาณรายจ่ายของโครงการวิจัย (Budget)

- หมวดค่าใช้สอย
- ค่าเจ้าหน้าที่พิมพ์เอกสาร 2,000 บาท
 - ค่าอุปกรณ์ในการรวบรวมข้อมูล (diskette, หมึกพิมพ์คอมพิวเตอร์)
2,000 บาท
 - ค่าตอบแทนผู้เข้าร่วมการวิจัยรายละ 1,000 บาท x 36 = 36,000 บาท
- หมวดหัตถการ
- ค่าตรวจ urea breath test รายละ 2,000 x 108 = 216,000 บาท
- ค่าใช้จ่ายรวม - 256,000 บาท

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การศึกษานี้เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม 2549 ถึงเดือน ธันวาคม 2549 มีผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาวิจัย 40 ราย โดย 4 รายได้ถูกตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากผู้ป่วย 2 ราย ทานยาไม่สม่ำเสมออีก 2 ราย ไม่สามารถกลับมาตรวจตามนัดได้

ผู้ป่วย 36 ราย ในการศึกษา คือผู้ป่วยไทยที่มีอาการปวดท้องส่วนบน (dyspepsia) มารักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อายุของผู้ป่วยอยู่ในช่วง 19 ปี ถึง 70 ปี โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 47 ± 13.23 ปี เป็นชาย 8 คน (คิดเป็นร้อยละ 22) เป็นหญิง 28 คน (คิดเป็นร้อยละ 78) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

จำนวนผู้ป่วย (คน)	36
ชาย (คน)	8 (ร้อยละ 22)
หญิง (คน)	28 (ร้อยละ 78)
อายุ (ปี)	47 ± 13.23
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	59.8 ± 11.04
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	160.39 ± 7.4
น้ำหนักเพศชาย (กิโลกรัม)	68.57 ± 8.53
น้ำหนักเพศหญิง (กิโลกรัม)	57.31 ± 10.48
ส่วนสูงเพศชาย (เซนติเมตร)	169.31 ± 5.13
ส่วนสูงเพศหญิง (เซนติเมตร)	157.83 ± 5.81
ดื่มแอลกอฮอล์	
ดื่ม (คน)	3
ไม่ดื่ม (คน)	33
สูบบุหรี่	
สูบ (คน)	2
ไม่สูบ (คน)	34

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน เพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุของอาการปวดท้อง โดยเป็นไปตามข้อบ่งชี้ซึ่งผลพบว่าผู้ป่วย 34 ราย (คิดเป็นร้อยละ 94) พบว่ามีการอักเสบของกระเพาะอาหาร ส่วนผู้ป่วยอีก 2 รายที่เหลือ (คิดเป็นร้อยละ 6) ไม่พบความผิดปกติ สรุปได้ว่าผู้ป่วยทั้ง 36 ราย วินิจฉัยโรคเป็น non-ulcer dyspepsia ทุกคนได้รับการตัดชิ้นเนื้อบริเวณ antrum เพื่อนำมาตรวจ urease test เพื่อการวินิจฉัยหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ผลพบว่าทุกรายมีผลการตรวจเป็นบวก เพื่อยืนยันการวินิจฉัย และใช้ติดตามในการศึกษา ได้ให้ผู้ป่วยทุกรายรับการตรวจยูเรียเบรทเทส (UBT1) ผลพบว่าทุกรายมีผลการตรวจเป็นบวก ให้ยา omeprazole 20 มก.ต่อวัน รับประทานติดต่อกันเป็นเวลา 14 วัน เมื่อนัดผู้ป่วยมาในวันที่ 14 ของการรักษา เพื่อมาทดสอบ ยูเรียเบรทเทส (UBT2) ผลการตรวจพบว่ามีผู้ป่วย 5 ราย ที่ผลการตรวจยูเรียเบรทเทสเป็นลบ ทั้งที่ยังไม่ได้ให้ยากำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แสดงถึงว่าเป็นผลลบวง (false negative) ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 13.9 แสดงว่าอัตราการเกิดผลลบวงที่เกิดจากยา omeprazole ขนาด 20 มก.ต่อวัน เมื่อทานยาต่อเนื่องเป็นเวลา 14 วัน คือร้อยละ 13.9 ส่วนผู้ป่วยอีก 31 ราย ผลการตรวจยูเรียเบรทเทสเป็นบวก คิดเป็นร้อยละ 86.4 แสดงว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่เกิดผลลบวงจากการรับประทานยา omeprazole

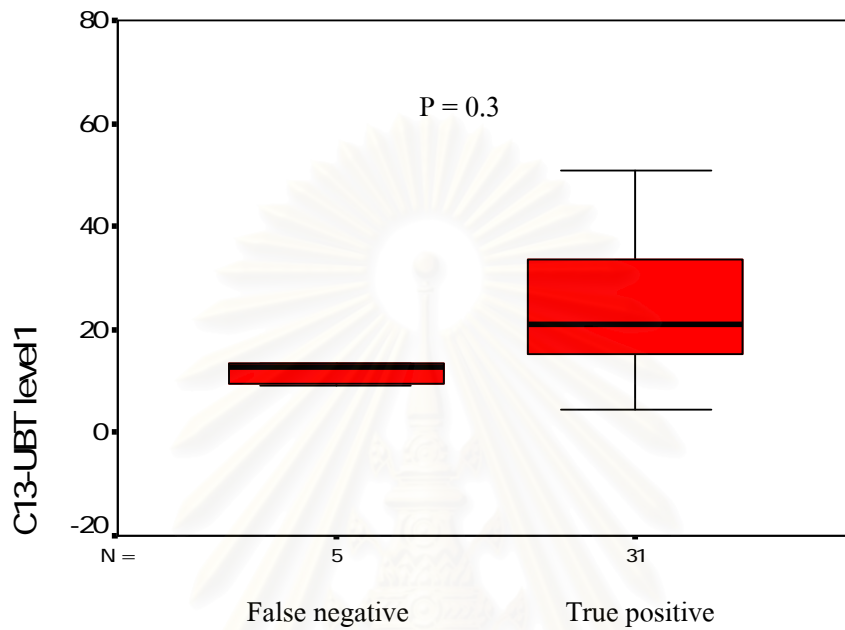
ผู้ป่วย 5 คน ที่เกิดผลลบวงจากการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้ให้ผู้ป่วยหยุดทานยา omeprazole และนัดมาตรวจยูเรียเบรทเทส อีก 7 วัน หลังหยุดยา (post treatment day7) ผลคือ ผู้ป่วยทั้งหมด 5 ราย ผลการตรวจยูเรียเบรทเทสกลับมาเป็นบวก (UBT3)

การตรวจยูเรียเบรทเทส นอกจากแปลผลเป็นบวกและลบ จากการดูระดับ delta over baseline (DOB) ที่น้อยกว่า 4 per mil มีผลเป็นลบและตั้งแต่ 4 per mil ขึ้นไปมีผลเป็นบวก ค่าที่ออกมาเป็นตัวเลข โดยค่าเฉลี่ยของ DOB ของผู้ป่วยก่อนทานยา omeprazole คือ 24 per mil (UBT1) และหลังทานยา omeprazole นาน 14 วัน ค่า DOB คือ 20.6 per mil ดูเหมือนว่าแนวโน้มระดับ DOB มีค่าลดลง แต่เมื่อมาคำนวณทางสถิติโดย paired t test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.315$)

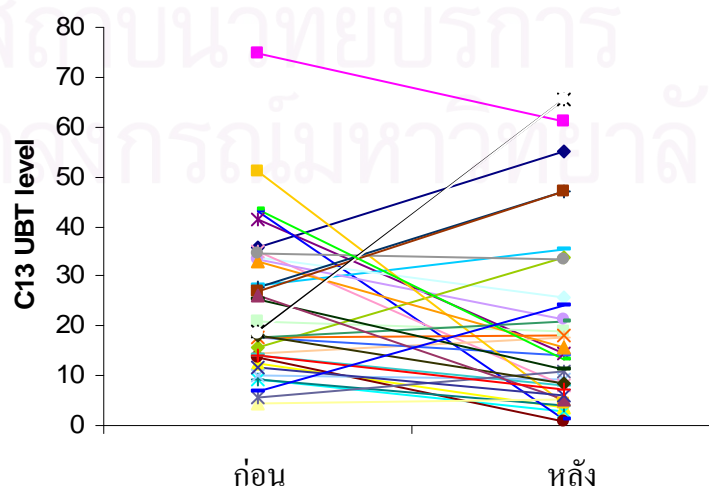
เมื่อมาดูค่าเฉลี่ยของ DOB ของการทำยูเรียเบรทเทสครั้งที่ 1 (UBT1) ของกลุ่มที่เกิดผลลบวง คือ 17.6 ± 14.4 per mil ส่วนในกลุ่มที่ไม่เกิดผลลบวงค่าเฉลี่ยของ DOB คือ 25 ± 14.8 per mil แม้ดูเหมือนว่าระดับค่าเฉลี่ยของค่า DOB ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผลลบวงจากการรับประทานยา omeprazole มีค่าต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดผลลบวง แต่เมื่อมาคำนวณทางสถิติ โดยใช้ unpaired t test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.3$) แสดงในกราฟที่ 4

ผู้ป่วยทั้งหมดที่รับประทานยา omeprazole ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงร้ายแรงจากยา มีเพียง 2 รายที่มีอาการท้องเสียเล็กน้อย และอาการทั้งหมดหายไปหลังหยุดยา

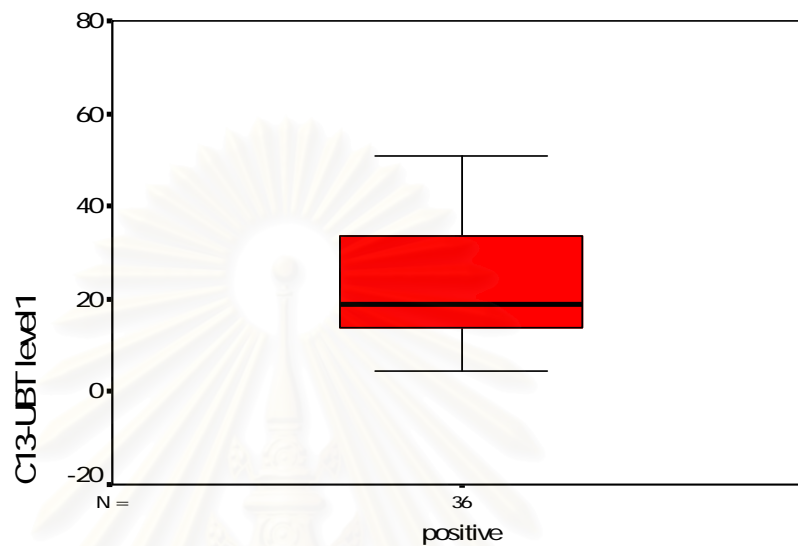
ภาพที่ 4 รูปกราฟที่ แสดงระดับของ $^{13}\text{CO}_2$ ในการเป่า UBT ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม



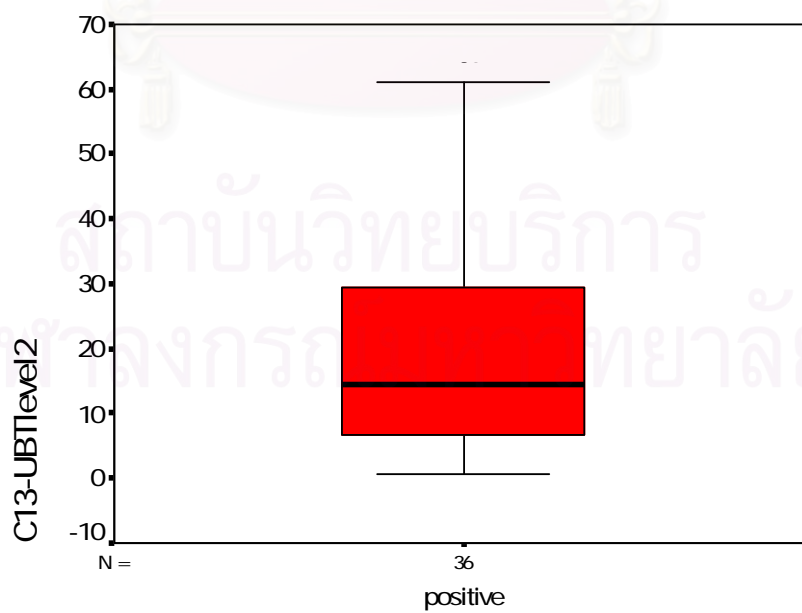
ภาพที่ 5 รูปกราฟที่ แสดงระดับของ $^{13}\text{CO}_2$ ก่อนและหลังการรับประทานยา Omeprazole



ภาพที่ 6 รูปกราฟที่ แสดงระดับของ $^{13}\text{CO}_2$ ก่อนรับประทานยา omeprazole (UBT 1)



ภาพที่ 7 รูปกราฟที่ แสดงระดับของ $^{13}\text{CO}_2$ หลังรับประทานยา omeprazole (UBT 2)



บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการรับประทานยาลดกรดในกระเพาะอาหาร omeprazole ในขนาดปกติที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคกระเพาะอาหารเป็นเวลา 14 วัน มีผลต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธียูเรียเบรทเทส โดยพบว่าอัตราการเกิดผลลบลง (false negative) คือร้อยละ 13.9 เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งพบความแตกต่างของอัตราการเกิดผลลบลง ตั้งแต่ร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 38[55,66-68,77] จะเห็นว่าอัตราการเกิดผลลบลงจากการทานยา omeprazole 20 มก. ต่อวันเป็นเวลา 14 วัน เหมือนกันยังมีผลให้เกิดผลลบลงแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา

จากกลไกของการเกิดผลลบลงที่ยังไม่ทราบแน่ชัด ทำให้ยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจนว่าทำไมจึงเกิดความแตกต่างของอัตราการเกิดผลลบลงค่อนข้างมาก อาจเป็นไปได้ว่า ยาชนิดเดียวกันเมื่อรับประทานไป แม้จะออกฤทธิ์เหมือนกัน แต่อาจมีความแตกต่างในแง่ความสามารถในการลดกรดขึ้นอยู่กับการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละคน ยา omeprazole อาจมีผลยับยั้งเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร (antibacterial activity) ได้ไม่เท่ากันในแต่ละคน และในแง่ของการยับยั้งเอนไซม์ urease ไม่เท่ากัน (anti urease activity) นอกจากนั้นอาจมีปัจจัยเรื่องจำนวนของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในกระเพาะอาหารที่แตกต่างกันด้วย ซึ่งทั้งหมดเป็นสมมติฐานที่อาจเป็นไปได้ และต้องรอการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม เพื่ออธิบาย การศึกษาโดย CONNOR และคณะ[66] พบว่าถ้าให้ยา omeprazole 20 มก.ต่อวัน เป็นเวลานานกว่าเดิม ซึ่งในการศึกษาส่วนใหญ่มักให้ทาน 14 วัน โดยเพิ่มเป็น 28 วัน ผลพบว่าการให้ยานานขึ้นมีผลทำให้ผู้ป่วยที่ไม่มีผลลบลงหลังจากทานยาครบ 14 วัน กลับเกิดผลลบลงจากการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธียูเรียเบรทเทส เมื่อทานยาครบ 28 วันได้ แสดงว่าระยะเวลาของการทานยายิ่งนานมากขึ้น มีผลทำให้อัตราการเกิดผลลบลงมากขึ้น โดยในการศึกษานี้พบอัตราการเกิดผลลบลงถึงร้อยละ 52 แต่เมื่อให้หยุดยาแล้วมาตรวจยูเรียเบรทเทสซ้ำ พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดผลการตรวจกลับมาเป็นบวกที่ 6 วันหลังหยุดยา การศึกษานี้แสดงว่าระยะเวลาที่ทานยานานมากน้อย ไม่มีผลต่อระยะเวลาที่ต้องหยุดยาก่อนมาตรวจ ผู้วิจัยคิดว่าสิ่งที่เห็นชัดเจนจากการวิจัยนี้ คือการเกิดผลลบลง นั้นเกิดขึ้นจริงหลังทานยา omeprazole 20 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 14 วัน และเกิดขึ้นร้อยละ 13.9 และผู้ป่วยทั้งหมดหลังหยุดยา 7 วัน ผลการตรวจยูเรียเบรทเทสกลับมาเป็นบวก

การศึกษานี้มีอัตราการเกิดผลลบลงค่อนข้างต่ำจากที่คาดไว้ก่อนหน้านี้จากการคำนวณทางสถิติ อาจมีผลมาจาก จำนวนตัวอย่างค่อนข้างน้อย เพราะข้อจำกัดคืองบประมาณที่จำกัด การเกิดผลลบลงที่ค่อนข้างต่ำนี้ ผู้วิจัยคิดว่ายังมีความสำคัญในทางปฏิบัติเพราะการเกิดผลลบลงย่อมทำให้เกิดผลเสียในผู้ป่วยแต่ละราย มากน้อยต่างกัน เช่น กรณีเป็นแผลทำให้แผลกลับเป็นซ้ำ และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจนเกิดอันตรายกับผู้ป่วยได้ เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร หรือในกรณีที่ เป็น NUD การเกิดผลลบลงทำให้ผู้ป่วยพลาดโอกาสที่จะได้รับการรักษาโดยการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งเป็นวิธีการรักษาวิธีหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยหายจากอาการปวดท้องและไม่เป็นเรื้อรังและทำให้ผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องทานยาลดกรดเป็นระยะเวลานาน ซึ่งอาจเกิดผลเสียและสิ้นเปลือง ในขณะที่อีกมุมมองหนึ่ง คือ การเกิดผลลบลงทำให้เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ยังคงอยู่ในกระเพาะอาหารของผู้ป่วย เมื่อเวลาผ่านไปทำให้เกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้ เพราะการศึกษาที่ผ่านมาทราบเป็นอย่างดีว่าเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร จึงสามารถนำไปให้คำแนะนำผู้ป่วยที่จำเป็นต้องทานยา omeprazole หรือเคยได้รับยาตัวนี้มาก่อนว่าควรหยุดยาอย่างน้อย 7 วัน เพื่อจะไม่รบกวนการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

การศึกษาของ CHEY และคณะ[67] พบว่าขนาดของยา omeprazole มีผลต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธียูเรียเบรทเทส โดยการศึกษานี้พบว่า ถ้ารับประทานยาขนาด 20 มก.ต่อวัน นาน 14 วัน อัตราการเกิดผลลบลงเป็นร้อยละ 38.5 โดยในกลุ่มที่ผลการตรวจยังเป็นบวกอยู่ เมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น 40 มก. ต่อวัน อีก 14 วัน คือครบ 28 วัน ผลการตรวจยูเรียเบรทเทสพบว่าเกิดผลลบลงเพิ่มขึ้น 1 คน ใน 5 คน , อีก 2 คนผลเป็น indeterminate แต่ทั้ง 5 คน พบว่าระดับของ $^{14}\text{CO}_2$ excretion ลดลง การศึกษาของ CHEY และคณะ[67] น่าจะบอกว่าอาจเป็นเพราะขนาดยาที่มากขึ้นหรือระยะเวลาที่ทานนานขึ้น ทำให้อัตราการเกิดผลลบลงมากขึ้น แต่ไม่สามารถแปลผลโดยตรงว่าเป็นเพราะขนาดยาอย่างเดียวที่มีผล

ผู้วิจัยคิดว่างานวิจัยที่ทำขึ้นนี้เลือกยา omeprazole มาใช้ด้วยเหตุผลว่าเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม proton pump inhibitor และเป็นยาที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลาย เหตุผลที่รับประทานยาเป็นระยะเวลา 14 วัน เพราะเป็นระยะเวลาที่แพทย์มักใช้ในการประเมินการตอบสนองของยาในผู้ป่วย และเป็นระยะเวลาที่ยามีผลในการลดกรดได้เต็มที่ (pharmacokinetic of acid suppression)[76] จึงเห็นว่าคำตอบที่ได้คืออัตราการเกิดผลลบลง แม้เกิดเพียงร้อยละ 13.9 แต่ในทางปฏิบัติน่าจะแนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายที่จำเป็นต้องตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ให้หยุดยามาก่อน 7 วัน เพื่อลดอัตราการเกิดผลลบลงเพราะการเกิดผลลบลง ทำให้ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ไม่ได้ได้รับการรักษาผลที่ตามมาอาจทำให้อาการปวดท้องไม่หาย และหากเป็นแผลในกระเพาะอาหาร (GU) หรือแผลในลำไส้ส่วนต้น (DU) แล้วไม่ได้รับการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

เพราะจากการแปลผลว่าเป็นลบต่อการตรวจ ทั้งที่มีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรอยู่ ทำให้แปลไม่หาย , หายช้า หรือกลับเป็นซ้ำในภายหลัง

ในทางปฏิบัติผู้ป่วยบางรายมักได้ยา omeprazole มาก่อนเป็นระยะเวลาานมากกว่า 2 สัปดาห์ เมื่ออาการไม่ดีขึ้นจึงมาตรวจหาสาเหตุของอาการปวดท้อง ระยะเวลาที่ได้ยามาก่อนการตรวจแม้จะนานกว่าระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษา ผู้วิจัยคิดว่าไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง ในการให้คำแนะนำคนไข้ ให้หยุดยา omeprazole อย่างน้อย 7 วันก่อนการตรวจ เพราะมีหลักฐานในการศึกษาที่ผ่านมาดังที่กล่าวไปข้างต้น[66] การรับประทานยาที่นานขึ้นมีผลทำให้เกิดผลลบลงต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มากขึ้น ดังนั้นในทางปฏิบัติผู้ป่วยที่ยังทานยานาน ก็น่าจะได้รับประโยชน์จากการแนะนำให้หยุดยาก่อนมาตรวจมากขึ้น

ปัญหาอีกอย่างหนึ่งในงานวิจัยนี้คือการตรวจพบอัตราการเกิดผลลบลงเท่ากับร้อยละ 13.9 ซึ่งในความเป็นจริงอัตราการเกิดผลลบลงอาจมากหรือน้อยกว่านี้ เพราะอาจมีปัญหาเรื่องการรับประทานยา (compliance) ที่ไม่สม่ำเสมอ แต่ผู้วิจัยไม่สามารถทราบได้ เนื่องจากในงานวิจัยนี้ compliance ได้มาจากการสอบถามผู้ป่วยและนับเม็ดยา ซึ่งเป็นความเชื่อใจกันระหว่างแพทย์และผู้ป่วย ในความเป็นจริงผู้ป่วยอาจรับประทานทานยาไม่ครบแต่บอกแพทย์ว่ารับประทานครบทำให้การเกิดผลลบลงไม่เกิดขึ้นกับกลุ่มที่ compliance ไม่ดี นอกจากนี้ก็ยังอาจมีปัจจัยอีกหลายอย่างที่ เป็นตัวกวน (confounder) ต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธีการยูเรียเบรทเทส ที่ยังไม่ทราบในปัจจุบัน จึงทำให้ในแต่ละการศึกษาที่ผ่านมาทำในประเทศต่าง ๆ กันมีอัตราการเกิดผลลบลงต่างกัน

ในงานวิจัยนี้สามารถตอบคำถามได้เฉพาะยา omeprazole แต่ไม่สามารถตอบได้ว่ายาตัวอื่น ในกลุ่ม PPI เช่น pantoperazole, esomysrazole ฯลฯ ทำให้เกิดผลลบลงต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร หรือไม่ ความเป็นไปได้ อาจมีตั้งแต่ไม่มีผล หรือ อัตราการเกิดผลลบลงอาจมากหรือน้อยหรือเท่ากันกับยา omeprazole แต่ผู้วิจัยคิดว่าไม่มีผลมากนักต่อคำแนะนำ เพราะเพื่อประโยชน์ของผู้ป่วยเอง ผู้วิจัยคิดว่ายังสามารถให้คำแนะนำให้หยุดยา ก่อนมาตรวจอย่างน้อย 7 วัน ได้เช่นกัน แต่ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ในงานวิจัยนี้การเกิดผลลบลง (false negative) หลังจากที่ใช้ผู้ป่วยทานยา omeprazole 14 วัน ไม่ได้เป็นผลจาก test error แน่แน่นอนเพราะหลังจากที่ให้ผู้ป่วยหยุดยา 7 วัน ผู้ป่วยทุกคนมีผลการตรวจกลับมาเป็นบวกซึ่งเป็นตัวช่วยยืนยันว่าผลลบที่เกิดหลังทานยาเป็นผลลบลงจริง

สิ่งที่เป็นข้อสังเกตเพิ่มเติมจากการศึกษานี้คือ ระดับของ delta over baseline (DOB) ของค่า¹³CO₂ ในการตรวจยูเรียเบรทเทสครั้งที่ 1 ก่อนได้ยา omeprazole ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผลลบลงมีค่าค่อนข้างจะต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่เกิดผลลบลง แม้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม

อาจอธิบายว่าการเกิดผลลบลงมักเกิดในกลุ่มที่ระดับ DOB ต่ำอยู่ก่อนแล้ว เมื่อได้รับยา omeprazole ซึ่งทำให้ค่าเฉลี่ยของ DOB ลดลงกว่าเดิม ทำให้เกิดผลลบลงได้ง่ายขึ้น แต่เหตุใดจึงมีความแตกต่างของการตอบสนอง ยังไม่สามารถอธิบายได้ ในการศึกษาี้ ต้องอาศัยงานวิจัยเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษานี้พบว่าอัตราการเกิดผลลบลงจากยา omeprazole ต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธียูเรียเบรทเทส คือร้อยละ 13.9 และระยะเวลาหลังหยุดยาแล้วผลการตรวจยูเรียเบรทเทส กลับมาเป็นบวกคือ 7 วัน

การรับประทานยา omeprazole มีผลรบกวนการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จริง โดยทำให้เกิดผลลบลงต่อการตรวจ ดังนั้นในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหาร ส่วนบน และตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยวิธี urease test หรือ urea breath test และมีประวัติรับประทานยา omeprazole มาก่อน จำเป็นต้องหยุดยาอย่างน้อยเป็นเวลา 7 วันก่อนตรวจ เพื่อลดการเกิดผลลบลง ในผู้ป่วยที่รับประทานยาในกลุ่ม PPI แต่เป็นยาตัวอื่น ผู้วิจัยคิดว่าควรแนะนำให้หยุดยาอย่างน้อย 7 วันเช่นกัน แต่ต้องการหลักฐานสนับสนุนด้วยการทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

การศึกษานี้เป็นการเริ่มต้นศึกษาที่ทำให้ทราบว่ามีการเกิดผลลบลงต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ของยารักษาแผลในกระเพาะอาหาร omeprazole แต่ยังไม่สามารถอธิบายถึงกลไกและสาเหตุได้ ดังนั้นจึงต้องมีการวิจัยต่อไปในอนาคตเพื่อศึกษาถึงกลไกการเกิด เพื่อนำไปสู่ความรู้ที่มีประโยชน์ ในการพัฒนาองค์ความรู้ เพื่อการดูแล รักษาผู้ป่วยให้ได้ผลดียิ่งขึ้นต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Warren JR, Marshall BM. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet** 1983; 1:1273-5.
2. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adult in the United State. **J Infect Dis** 2000; 181: 1359
3. Perez-Perez GI, Taylor DN, Wong Srichanalai LBJ, et al. Seroprevalence of infection in Thailand. **J Infect Dis** 1990; 161: 1237-41.
4. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. **N Eng J Med** 1991; 324(15): 1043-8.
5. Veldhuyzen van Zanten SJ, Sherman PM. *Helicobacter pylori* infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and nonulcer dyspepsia: a systemic review. **Can Med Ass** 1994; 150(2): 177-85.
6. Graham DY, Lew GM, Klein PD. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term of gastric and duodenal ulcer. **Ann Intern Med** 1992; 116(9); 705-8.
7. Dooley CA, Cohen H, Fitzgibbons PL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. **N Eng J Med** 1989; 321(23):1562-6.
8. Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. **Gastroenterology** 1997; 93(2): 371-83.
9. Drumm B, Sherman P, Cutz E. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. **N Eng J Med** 1987; 316(25): 1557-61.
10. Isaacson PG, Spencer J. Is gastric lymphoma an infectious disease? **Human Pathol** 1993; 24(6): 569-70.
11. Pieramico O. Orocecal-transit time in patients with non-ulcer dyspepsia: role of chronic gastritis and *Helicobacter pylori*. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1991; 3: 627-31.

12. Kachintorn U, Luengrojanakul P, Atisook K, Theerabutra C, Tanwandee T, Boonyapisit S, et al. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease: prevalence and association with antral gastritis in 210 patients. **J Med Assoc Thai** 1992; 75(7): 386-92.
13. Cochrance 2006. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia (Review)
14. Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V, et al. Masking of 13 C urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. **Aliment pharmacol Ther** 2004; 20:117-122.
15. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วย dyspepsia และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในประเทศไทย. สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย พ.ศ.2542;1-12
16. Topley, Wilson's. **Microbiology & microbial infection bacteriology** 10th edition 2005.
17. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. **Lancet** 1984; 1: 1311
18. Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, et al. Are genetic influences on peptic ulcer dependent or independent of genetic influences for *Helicobacter pylori* infection? **Arch Intern Med** 160; 105: 2000
19. Hulten K, Han SW, Enroth H, et al: *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. **Gastroenterology** 1996; 110:1031.
20. Hulten K, Enroth H, Nystrom T, et al: Presence of *Helicobacter* species DNA in Swedish water. **J Appl Microbiol** 1998; 85:282.
21. McKeown I, Orr P, MacDonald S, et al: *Helicobacter pylori* in the Canadian arctic: Seroprevalence and detection in community water samples. **Am J Gastroenterol** 1999; 94: 1823.
22. Nurgalieva ZZ, Malaty HM, Graham DY, et al: *Helicobacter pylori* infection in Kazakhstan: effect of water source and household hygiene. **Am J Trop Med Hyg** 2002; 67: 201.
23. Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, et al: *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: Public health implications. **Infect Immun** 1994; 62: 2367.

24. Dore MP, Sepulveda AR, Osato MS, et al: *Helicobacter pylori* in sheep milk. **Lancet** 1999; 354:132.
25. Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA, et al: PCR identification of *Helicobacter pylori* in faeces from gastritis patients [letter]. **Lancet** 1993; 341:447.
26. Krajden S, Fuksa M, Anderson J, et al: Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. **J Clin Microbiol** 1989; 27:1397.
27. Ferguson Jr DA, Li C, Patel NR, et al: Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. **J Clin Microbiol** 1993; 31:2802.
28. Nguyen AM, Engstrand L, Genta RM, et al: Detection of *Helicobacter pylori* in dental plaque by reverse transcription-polymerase chain reaction. **J Clin Microbiol** 1993; 31:783.
29. Perez-Perez GI, Witkin SS, Decker MD, et al: Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in couples. **J Clin Microbiol** 1991; 29:642.
30. Malaty HM, Evans Jr DJ, Abramovitch K, et al: *Helicobacter pylori* infection in dental workers: A seroepidemiology study. **Am J Gastroenterol** 1992; 87: 1728.
31. Axon AT: Review article: Is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route? **Aliment Pharmacol Ther** 1995; 9:585.
32. Langenberg W, Rauws EA, Oudbier JH, et al: Patient-to-patient transmission of *Campylobacter pylori* infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. **J Infect Dis** 1990; 161:507.
33. Graham DY, Alpert LC, Smith JL, et al: Iatrogenic *Campylobacter pylori* infection is a cause of epidemic achlorhydria. **Am J Gastroenterol** 1988; 83: 974.
34. Graham DY. Community acquired acute *Helicobacter pylori* gastritis. **J Gastroenterol Hepatol** 2000; 15:1353.
35. Kumagai T, Malaty HM, Graham DY, et al: Acquisition versus loss of *Helicobacter pylori* infection in Japan: Results from an 8-year birth cohort study. **J Infect Dis** 1998; 178:717.
36. Feldman M, Friedman L S, Brandt L J: **Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease pathophysiology/diagnosis/management 8th edition** 2006.

37. Crabtree JE: Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. **Aliment Pharmacol Ther** 1996; 10(Suppl 1):29.
38. Yamaoka Y, Kikuchi S, El Zimaity HM, et al: Importance of *Helicobacter pylori* oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. **Gastroenterology** 2002; 123:414.
39. Crowe SE, Alvarez L, Dytoc M, et al: Expression of interleukin 8 and CD54 by human gastric epithelium after *Helicobacter pylori* infection in vitro. **Gastroenterology** 1995; 108:65.
40. Tarnasky PR, Kovacs TO, Sytnik B, et al: Asymptomatic *H. pylori* infection impairs pH inhibition of gastrin and acid secretion during second hour of peptone meal stimulation. **Dig Dis Sci** 1993; 38:1681.
41. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW: Non-gastrointestinal tract associations of *Helicobacter pylori* infection. **Arch Intern Med** 1999; 159:925.
42. Barabino A. *Helicobacter pylori*-related iron deficiency anemia: A review. **Helicobacter** 2002; 7:71.
43. Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, et al: Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. **Int J Hematol** 2003; 77:239.
44. Veneri D, Franchini M, Gottardi M, et al: Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. **Haematologica** 2002; 87:1177.
45. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al: Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. **Br J Haematol** 2004; 124:91.
46. Annibale B, Marignani M, Monarca B, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. **Ann Intern Med** 1999; 131: 668-72.
47. Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, et al. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. **Dig Liver Dis** 2004; 36: 455–60.

48. Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pasific Concensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. **J Gastroenterol Hepatol** 1998; 13(1): 1-12
49. Genta RM, Robason GO, Graham DY: Simultaneous visualization of *Helicobacter pylori* and gastric morphology: A new stain. **Hum Pathol** 1994; 25:221.
50. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, et al: Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterology** 1995; 109:136.
51. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, et al: Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. **Am J Gastroenterol** 2003; 98: 1005.
52. Al-Assi MT, Miki K, Walsh JH, et al: Noninvasive evaluation of *Helicobacter pylori* therapy: Role of fasting or postprandial gastrin, pepsinogen I, pepsinogen II, or serum IgG antibodies. **Am J Gastroenterol** 1999; 94: 2367.
53. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concept in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht III Consensus Report.. **Gut** 2006; 10:1136.
54. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Concensus report. **Aliment Pharmacol Ther** 2002; 16(2): 167-80
55. Chey WD, Spybrook M, Carpenter S, Nostrant TT, Elta GH, Scheiman JM. Prolonged effect of Omeprazole on the 14C-urea breath test. **Am J Gastroenterol** 1996; 91:89-92.
56. Graham DY, Genta R, Evans DG, Reddy R, Charridge JE, Olson CA, et al. *Helicobacter pylori* does not migrate from the antrum to the corpus in response to omeprazole. **Am J Gastroenterol** 1996; 91:2120-4.
57. Graham DY. An alternative explanation of the effect of citric acid on proton pump inhibitors-associated false negative urea breath test. **Am J Gastroenterol** 2001; 96:3037- 9.

58. Klein PD, Malaty HM, Martin RF, Graham KS, Genta RM, Graham DY. Non invasive detection of *Helicobacter pylori*-infection in clinical practice: The ^{13}C - urea breath test. **Am J Gastroenterol** 1996; 91: 690-4.
59. Nakshabendi IM, Zhang QB, Mokhashi M, Gemmel CG, Lee FD, Russel RI. Effect of omeprazole therapy on the survival of *Helicobacter pylori*, urease activity, and antral gastritis histology in patients with duodenal ulcer. **Helicobacter** 1996; 1:155-8.
60. Stoschus B, Dominguez-munaz JE, Kalhori N, Sauerbruch T, Malfertheiner. Effect of omeprazole on *Helicobacter pylori* urease activity in vivo. **Eur J Gastroenterol hepatol** 1996;8: 811-3
61. Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V, Aeed H, Boaz M, Moss SF, et al. Masking of ^{13}C - urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: compare between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. **Aliment Pharmacol Ther** 2004; 20:117-122.
62. Iwahi T, Satoh H, Nakoa M, Iwasaki T, Yamazaki T, Kubo K, et al. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *Helicobacter pylori*. Effect of test meal on ^{13}C - urea breath test. **Gastroenterology**.
63. Nakoa M, Malfertheiner P. Growth inhibitory and bactericidal activities of lansoprazole compared with those of omeprazole and lansoprazole against *Helicobacter pylori*. **Helicobacter** 1998; 3: 21-7.
64. Perri F, Maes B, Geypens B, Ghooos Y, Hiele M, Rutgeerts P. The influence of the isolated doses of drugs, feeding and colonic bacterial ureolysis on urea breath test results. **Aliment Pharmacol Ther** 1995; 9: 705-9.
65. Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Haglund O, Olbe L. Effect of omeprazole- a gastric proton pump inhibitor- on pentagastrin stimulated acid acretion in man. **Gut** 1983; 24: 270-6.
66. Connor SJ, Seow F, Ngu MC, Katekaris PH. The effect of dosing with Omeprazole on the accuracy of ^{13}C - urea breath test in *Helicobacter pylori*-infected subjects. **Aliment Pharmacol Ther** 1999; 13: 1287-93.

67. Savario V, Bisov G, Pivari M, et al. Effect of gastric acid suppression on ¹³C-urea breath test: Comparison of Ranitidine with Omeprazole. **Aliment pharmaco Ther** 2000;14:291-297
68. Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, Imbesi V, Maconi G, Anderloni A, et al. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the ¹³C- urea breath test. **Aliment Pharmacol Ther** 2002; 16:553-7.
69. Alan F, Mohamed E, Eric B, Kelly O'Mara. Effect of standard and high dose Ranitidine on ¹³C-urea breath test Results. **Am J Gastroenterol** 1998;93:1297-1299
70. Vincenzo S, Daniela T, Pietro D, et al. Negative effect of Ranitidine on the Results of Urea Breath Test for the Diagnosis of *Helicobacter pylori*. **Am J Gastroenterol** 2001;96:348-352
71. Stermor E, Tabak M, Potasman I, Levy N; Tamir A, Neeman I. Effect of ranitidine on the urea breath test: a controlled trial. **J Clin Gastroenterol** 1997;25:323-7
72. Graham DY, Klein PD, Opekun AR, Smith KE, Polasani RR, et al. In vivo susceptibility of *Campylobacter pylori*. **Am J Gastroenterol** 1989;84:233-8
73. Kazunari M, Ryugo S, Tadayoshi O, et al. Influence of anti-ulcer drugs used in Japan on the result of 13 C urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **J Gastroenterol** 2003;38:937-941
74. Kyoichi A, Hirofumi F, Tagafumi M, et al. Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **J of Gastroenterol and Hepatol** 2003; 18: 168-171
75. Arakawa T, Koyabashi K, Yoshikawa T, Tarnaski A. Rebamipide: overview of its mechanism of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. **Dig Dis Sci** 1998; 43(9suppl) :5s-13s
76. Cedeberg C, Thomson A, Mahachai V, Westin JA, Kirdeikis P, Fisher D, et al. Effect of intravenous and oral omeprazole on 24-hour intragastric acidity in duodenal ulcer patients. **Gastroenterology** 1992; 103:913-8.

77. Shirin H, Frenkel D, Shevah O, Levine A, Bruck R, Moss SF, et al. Effect of proton pump inhibitors on the continuous real time ^{13}C - urea breath test. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:46- 50.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

ชื่อโครงการ การศึกษาผลของยารักษาแผลในกระเพาะอาหารโอมีพราโซล ต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย

เพื่อทราบถึงผลของยาที่ใช้รักษาแผลในกระเพาะอาหารโอมีพราโซล ที่มีต่อการตรวจหาเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

ขั้นตอนและวิธีการศึกษา

ผู้ป่วยซึ่งตรวจโดยการส่องกล้องระบบทางเดินอาหารส่วนบนไม่พบความผิดปกติ หรือการอักเสบ และตรวจพบการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรให้ได้รับยารักษาแผลในกระเพาะอาหารโอมีพราโซล นาน 14 วัน แล้วนัดกลับมาตรวจ ยูเรียเบรทเทส ณ วันที่ 14 ของการทานยา หากผลเป็นลบ จะนัดกลับมาตรวจยูเรียเบรทเทส ซ้ำที่ 7, 14 วันหลังหยุดยาตามลำดับ แต่หยุดเมื่อผลเป็นบวก

ผลข้างเคียงของการตรวจ ยูเรียเบรทเทส

ไม่มีผลข้างเคียง ของการสัมผัสสารรังสี หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการศึกษานี้ กรุณาติดต่อ พญ.จิรดา ทองใบ โทรศัพท์ 02-2564265 ในเวลาราชการ หรือ 01-9076097

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้วและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้

ลงชื่อ.....ผู้ยินยอม

(.....)

ลงชื่อ.....พยาน

(.....)

ลงชื่อ.....แพทย์ผู้วิจัย

(.....)

ภาคผนวก ข
แบบบันทึกผู้ป่วย

การศึกษาผลของยารักษาแผลในกระเพาะอาหารโอมีพราโซล ต่อการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร

- Number_____
- Age _____ Sex : Male Female
Weight _____ Height _____ BMI _____
- Main symptom _____ Duration _____
Associated symptom _____
- Underlying disease _____
Current medication _____
Drug allergy _____
- Alcohol Yes No Smoking Yes No
- History of Abdominal Surgery Yes No
- Family History of GI malignancy Yes No
- EGD finding (_____) _____
Rapid urease test (_____) Positive Negative
UBT day 0 (_____) Positive Negative
Medication _____ Side effect Yes No
Compliance _____
- UBT day 14 (_____) Positive Negative
UBT day 21 (_____) Positive Negative
UBT day 28 (_____) Positive Negative
- Eradication H. pylori Yes No
- Regimen _____

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	แพทย์หญิง สุริดา ทองใบ
ภูมิลำเนา	ลำปาง
การศึกษา	แพทยศาสตร์บัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ1 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ปีการศึกษา 2538
พ.ศ. 2542-2545	แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2548-2550	ปัจจุบันกำลังฝึกอบรมหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร ที่หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย