

### วิจารณ์ผลการทดลอง

เป็นที่ยอมรับกันมานานแล้วว่ากรดเกลือในน้ำย่อยในกระเพาะอาหารมีบทบาทที่สำคัญในการทำให้เกิดพยาธิสภาพและการกลับคืนสู่สภาพปกติของโรคแผลเปื่อยเปปติค ปัจจุบันการรักษาโรคนี้อาจจะใช้ยาพวก antacid หรือ anticholinergic ยานี้จะไป neutralize หรือยับยั้งการหลั่งกรดเกลือในกระเพาะอาหาร ในรายที่อาการของโรครุนแรงมาก อาจต้องให้การรักษาโดยการผ่าตัด กระบวนการที่กรดเกลือทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นนี้ ยังไม่ทราบว่าเกิดขึ้นได้อย่างไร

การศึกษาถึงหน้าที่และการทำงานของกระเพาะอาหารในด้านที่เกี่ยวกับการหลั่งกรดนี้ อาจเป็นกุญแจไขไปสู่คำตอบได้ว่า โรคแผลเปื่อยเปปติคเกิดขึ้นได้อย่างไร การศึกษานี้ได้ทำมานานแล้วในต่างประเทศ เช่น มีการศึกษาการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารในตอนกลางคืน ในผู้ป่วยด้วยโรคแผลเปื่อยเปปติค โดย Woodward และคณะ (1949) และ Levin และคณะ (1948, 1948a) พบว่าในผู้ป่วยพวกนี้จะมีการหลั่งกรดออกมามากกว่าในคนปกติ ต่อมามีการศึกษาทดลองทำการทดสอบการทำงานของกระเพาะอาหารโดยให้ผู้ป่วยทดลองกิน test meal แล้วดูคน้ำย่อยในกระเพาะอาหารมาหาปริมาณกรดที่หลั่งออกมา แต่วิธีนี้เลิกใช้แล้วในปัจจุบันเนื่องจากได้ผลไม่แน่นอน

Kay (1953) เป็นคนแรกที่ใช้ฮีสตามีนเป็นตัวกระตุ้นการหลั่งกรดในการทดสอบการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร วิธีนี้มีผู้นำมาดัดแปลงใช้กันอย่างแพร่หลายโดยใช้ตัวกระตุ้นการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารต่าง ๆ กัน เช่น ใช้ ฮีสตาลอก ซึ่งเป็น analog ของฮีสตามีน และ pentagastrin (Bouchier, 1973)

จากผลการทดสอบฮีสตาลอกเสริมที่ทำได้ในการทดลองครั้งนี้ ถึงแม้ว่าการทดสอบจะทำในผู้ป่วยน้อยราย ยังไม่สามารถสรุปผลที่แน่นอนได้ แต่เป็นการศึกษาเพิ่มเติมในคนไทยหลังจากที่ วิกิจ วิรานุกัตต์ และคณะ (1971) ได้ทำไว้ และผลที่ได้สามารถนำมาเปรียบเทียบกับผลการทดลองของผู้อื่นได้ โดยพบว่าคนไทยปกติจะมีปริมาณกรดในสารคัดหลั่งพื้นฐาน (BAO) และสารคัดหลั่งสูงสุด (MAO) เป็น  $2.10 \pm 1.14$  mEq/ ชั่วโมง และ  $12.56 \pm 5.01$  mEq/ ชั่วโมง ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ทดลองอื่น ๆ ตามตารางที่ 13 หน้า 49 ผลที่ได้เฉพาะค่า MAO นั้น ผลการทดลองครั้งนี้มีค่าเทียบเท่ากับค่าของ Lopes และคณะ (1959), Grossman และคณะ (1963), Vakil (1965), Goyal (1966), Trudeau และ McGuigan (1971) และ Quina และคณะ (1974) แต่สูงกว่าค่าของ

วิกิจ วิราวุธศักดิ์ และคณะ (1971) และ Fung (1969) เล็กน้อย และต่ำกว่าค่าของ Kay (1953), Baron (1963) และ Wormsley และ Grossman (1965) เล็กน้อย

สำหรับผู้ป่วย duodenal ulcer จากการทดลองมีค่า BAO และ MAO  $4.28 \pm 2.32$  และ  $19.85 \pm 6.03$  mEq/ชั่วโมง ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าค่าที่พบในคนปกติที่ไม่เป็นโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร ซึ่งมีค่า BAO และ MAO  $2.10 \pm 1.14$  และ  $12.56 \pm 5.01$  mEq/ชั่วโมง อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$ ) เมื่อเปรียบเทียบค่า BAO และ MAO ในผู้ป่วย duodenal ulcer ที่ได้ครั้งหนึ่งกับค่าที่ได้โดยผู้ทดลองอื่น ตามตารางที่ 13 หน้า 49 จะเห็นว่าค่า BAO และ MAO ที่ได้ใกล้เคียงกับที่กลุ่มอื่น ๆ ได้เคยทำไว้ ยกเว้นค่า MAO ของ Kay (1953), Baron (1963) และ Wormsley และ Grossman (1965) ซึ่งได้ค่าสูงกว่า MAO ของการทดลองครั้งนั้นและของคณะอื่น ๆ มาก

Card และ Marks (1960) พบว่าการที่ผู้ป่วย duodenal ulcer มีการหลั่งกรดเกลือออกมามากกว่าในคนปกติ เพราะมีจำนวน parietal cells มากกว่าในคนปกติ และ Goyal (1965) ก็ได้ให้เหตุผลว่า การที่เขาได้ทำการทดสอบการหลั่งกรดในคนเอเชีย (อินเดีย) ปกติ ได้ค่า MAO ต่ำกว่าผลที่ได้จากผู้ทำการทดลองในชาวตะวันตกนั้นเป็นเพราะคนเอเชียมีปริมาณ parietal cell น้อยกว่าชาวตะวันตก Marks (1961) กล่าวว่ามีการหลั่งกรดออกมามากในผู้ป่วย duodenal ulcer อาจเป็นเพราะ vagus nerve ทำงานมากเกินไป Cox และ Barnes (1945) ก็พบว่า mucosa cells ในกระเพาะอาหารที่ถูกกระตุ้นด้วยฮีสตามีนอยู่เสมอ จะมีการแบ่งตัวมากขึ้นอย่างผิดปกติ ดังนั้นการที่ผู้ป่วย duodenal ulcer บางรายมี parietal cells มากนั้นอาจเป็นเพราะมีการหลั่งฮิสตามีนแกสตรินมากระตุ้น parietal cells มากเกินไป หรือ vagus nerve ทำงานมากเกินไป ทำให้ parietal cells แบ่งตัวมากขึ้นได้

จากผลการทดลองของ Baron (1963) พบว่าผู้ป่วย duodenal ulcer ที่มีการหลั่งกรดออกมามากไม่จำเป็นต้องมี parietal cells มากเสมอไป, Donaldson และคณะ (1974) ได้ทำการศึกษา mucopolysaccharide ในน้ำย่อยในกระเพาะอาหารของผู้ป่วย duodenal ulcer และของคนปกติ พบว่า ในผู้ป่วย duodenal ulcer จะมี free sialic acid และ total sialic acid ต่ำกว่าในคนปกติ ความผิดปกตินี้อาจทำให้ไฮโดรเจนไอออนในน้ำย่อยในกระเพาะอาหารซึมกลับเข้า mucosa cells ได้ลดลง (Silen, 1973) จึงทำให้ผู้ป่วย duodenal ulcer มีกรดค้างอยู่ในกระเพาะอาหารมาก

สำหรับผู้ป่วย gastric ulcer แม้ค่า BAO จะสูงกว่าในคนปกติเล็กน้อย แต่ก็ไม่มี  
 นัยยะสำคัญทางสถิติ ส่วนค่า MAO นั้นก็ไม่แตกต่างไปจากในคนปกติเช่นกัน (ตารางที่ 9,10)  
 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ทดลองอื่น ๆ (ตารางที่ 13 หน้า 49) ทั้งค่า BAO และ MAO ส่วใหญ่ใกล้เคียง  
 เคียงกัน Bouchier (1973) อธิบายว่า ผู้ป่วย gastric ulcer อาจมีการหลั่งกรดใน  
 กระเพาะอาหารสูงเกือบเท่าผู้ป่วย duodenal ulcer ก็ได้ แต่ผลการทดสอบการหลั่งกรดได้  
 ค่าต่ำ อาจเป็นเพราะว่าในผู้ป่วยพวกนี้มีการชยอนกลับของน้ำดีเข้าสู่กระเพาะอาหาร กรดน้ำดี  
 ในน้ำดีจะทำให้ไฮโดรเจนไอออนซึมกลับเข้าสู่ mucosa cells ได้เร็วขึ้น จึงทำให้มีการกรดเหลือ  
 อยู่ในกระเพาะอาหารน้อย

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าค่า BAO และ MAO ในผู้ป่วย duodenal ulcer มีค่าสูงกว่าใน  
 คนปกติ นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบปริมาณกรดในน้ำย่อยในกระเพาะอาหารตลอดคืน (ตารางที่ 9-  
 10 หน้า 46) ผลเหมือนกับที่ Woodward และคณะ (1949) และ Levin และคณะ (1948,  
 1948a) ทำไว้ คือ ผู้ป่วย duodenal ulcer จะมีปริมาณกรดตลอดคืนสูงมากกว่าคนปกติอีก  
 ด้วย ทั้งปริมาณของน้ำย่อยและความเป็นกรด ส่วนในผู้ป่วย gastric ulcer ทั้งค่า BAO  
 และ MAO และปริมาณกรดตลอดคืน (ตารางที่ 9,10 หน้า 46) ไม่พบความแตกต่างจากคนปกติ  
 อย่างไรก็ตามในผู้ป่วย duodenal ulcer ส่วนน้อยบางราย ( 1 ใน 8 ราย) ก็พบว่าค่า  
 BAO และ MAO เท่ากับในคนปกติและในทางกลับกันผู้ป่วย gastric ulcer บางราย ( 2 ใน  
 9 ราย) ก็พบว่ามีการหลั่งกรดสูงกว่าในคนปกติก็มี ซึ่ง du Plessis (1965) ก็ได้เคยราย  
 งานผลในทำนองเดียวกันไว้ และ Aukee (1972) และ Marcussen (1970) เคยแสดง  
 ให้เห็นว่าผู้ป่วย gastric ulcer ที่มีแผลเปื่อยอยู่ที่บริเวณ antrum จะมีการหลั่งกรดในกระ  
 เเพาะอาหารออกมามากได้ ซึ่งแสดงว่าการหลั่งกรดมากหรือน้อยในผู้ป่วย gastric ulcer  
 ก็อาจขึ้นอยู่กับตำแหน่งของแผลนั้นด้วย

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคแผลเปื่อยเปปติคที่ตรวจทาง x-ray ไม่พบ  
 แผลเปื่อย (peptic ulcer unidentified group) ได้ค่า BAO และ MAO เฉลี่ยเป็น  
 $4.45 \pm 3.14$  และ  $18.37 \pm 5.90$  mEq/ชั่วโมง ผลที่ได้ใกล้เคียงกับที่ Vakil (1965) ทำไว้  
 คือ  $3.77$  และ  $16$  mEq/ชั่วโมง และเป็นที่น่าสนใจว่าค่าที่ได้ใกล้เคียงกับผลที่ทำได้ในผู้ป่วย  
 duodenal ulcer ในการทำการทดลองครั้งนี้ ซึ่งผลการผ่าตัดผู้ป่วยโรคแผลเปื่อยในกระเพาะ  
 อาหารได้ช่วยสนับสนุนผลการทดลองครั้งนี้โดยที่พบว่าประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วยในกลุ่มที่มี  
 อาการของโรคแผลเปื่อยเปปติคแต่ x-ray ไม่พบนั้นเป็น duodenal ulcer (เกษม ดิมวงศ์  
 1975)

จากการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งในกระเพาะอาหาร 1 ราย ได้ค่า BAO และ MAO 6.26 และ 13.24 mEq/ชั่วโมง ซึ่งเฉพาะค่า BAO ได้สูงกว่าผู้ทดลองอื่น (ตามตารางที่ 13 หน้า 49) แต่ได้ใกล้เคียงกับที่ Vakil (1965) และ วิกิจ วิรานุวัตต์ (1971) ทำไว้ ตำแหน่งของมะเร็งในกระเพาะอาหารอาจมีส่วนทำให้การหลังกรดแตกต่างกันไปด้วย ผู้ป่วยในชุดของ วิกิจ วิรานุวัตต์ เป็นมะเร็งที่บริเวณ pyloric antrum และพบว่า มีการหลังกรดสูง ทั้งนี้อาจเป็นเพราะยังไม่มี การทำลายของ parietal cell มากพอ และ มะเร็งในกระเพาะอาหารในคนไทยมีการเกิด atrophic gastritis รวมด้วยเพียง 15% เท่านั้น (วิกิจ วิรานุวัตต์ และคณะ, 1971) ผู้ป่วยบางรายอาจมีเซลล์มะเร็งเกิดขึ้นที่บริเวณ parietal cells เองโดยตรงแล้วอาจทำให้ การทำงานของเซลล์ผิดปกติไปซึ่งอาจมีการหลังกรดมากหรือน้อยนั้นขึ้นอยู่กับความเปลี่ยนแปลงของ เซลล์นั้น Carlborg และคณะ (1970), Donaldson และคณะ (1974) ได้ศึกษา mucopolysaccharide ในผู้ป่วยมะเร็งในกระเพาะอาหารพบว่า sialic acid ในน้ำย่อยในกระเพาะอาหารมีมากกว่าในคนปกติและในผู้ป่วย duodenal ulcer แสดงถึงความผิดปกติในการทำงานของ mucosa cells ในกระเพาะอาหาร สาเหตุแห่งความผิดปกตินี้ยังต้องการการศึกษาอีกมาก จะเห็นได้ว่า การหลังกรดและการมีจำนวนกรดในกระเพาะอาหารสูงนั้นไม่น่าจะเป็น สาเหตุของการเกิดแผลเปื่อยเปปติค Bouchier (1973) ได้กล่าวว่า แม้ว่าจะมีการหลังกรด ออกมาในกระเพาะอาหารมากกว่าปกติในผู้ป่วย duodenal ulcer แต่ pH ที่บริเวณ duodenum ไม่ต่ำมากไม่น่าจะทำให้เกิดแผลขึ้นได้ เพราะผู้ป่วยโรคนี้อาจมีการหลัง bicarbonate มา neutralize กรดใน duodenum ไม่ผิดปกติ จากผลการศึกษาของ Marcussen และคณะ (1970) สรุปได้ว่ากระบวนการที่จะทำให้เกิดแผลเปื่อยเปปติคขึ้นได้นั้น น่าจะขึ้นอยู่กับความทนกรดของ mucosa cells มากกว่าปริมาณกรดที่หลังออกมาผิดปกติ du Plessis (1965) ก็เคยรายงานผลในทำนองเดียวกัน เขาเชื่อว่า mucosa cells ในกระเพาะอาหารของคนที่เป็นโรคนี้อาจมีความทนกรดลดลง เพราะทั้ง ๆ ที่ MAO ในผู้ป่วย gastric ulcer มีค่าต่ำก็ยังมี แผลเปื่อยเกิดขึ้นได้ในกระเพาะอาหาร

สรุปแล้วสาเหตุที่สำคัญที่น่าจะทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคแผลเปื่อยเปปติคขึ้นได้นั้นน่าจะ ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของ mucosa cells ในการทนกรดและทนต่อพยาธิสภาพอื่น ๆ มากกว่าการ หลังกรดและจำนวนกรดที่สูงหรือต่ำ เพราะฉะนั้นการศึกษาต่อไปถึงอิทธิพลของฮอโรโมนในกระเพาะอาหารที่ Bynum และคณะ (1972) เชื่อว่าเป็นตัวควบคุมการเจริญเติบโตของ mucosa cells น่าจะเป็นประโยชน์ในการศึกษาหาสาเหตุการเกิดพยาธิสภาพของโรคแผลเปื่อยเปปติคได้

การศึกษาระดับแกสตรินในผู้ป่วยด้วยโรค duodenal ulcer เพื่อหาสาเหตุว่าการที่ผู้ป่วย duodenal ulcer มีกรดหลังออกมามากกว่าในคนปกติตามที่ได้ศึกษามาแล้วข้างต้นนั้น อาจจะเป็นผลมาจากระดับแกสตรินในเลือดสูงกว่าปกติหรือไม่ เพราะแกสตรินนั้นเป็นที่ทราบกันแล้วว่ามีฤทธิ์กระตุ้น parietal cells โดยตรงให้หลั่งกรดในกระเพาะอาหาร

จากผลการศึกษาระดับแกสตรินโดยวิธี radioimmunoassay เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยในคนปกติซึ่งได้ค่า  $71.5 \pm 3.9$  pg/ml (mean  $\pm$  SE) กับผลของผู้ทดลองอื่น ตามตารางที่ 24 ค่าที่ได้ใกล้เคียงกับผลของ Trudeau และ McGuigan (1971), Reeder และคณะ (1970) Schrupf และ Sand (1972) และ Stadil และ Rehfeld (1973) แต่ต่ำกว่าค่าของ McGuigan และ Trudeau (1968), Hansky และ Cain (1969), Byrnes และคณะ (1970) Ganguli และ Hunter (1972) และสูงกว่าค่าของ Korman และคณะ (1973) การที่ได้ค่าเฉลี่ยของระดับแกสตรินในซีรัมของคนปกติแตกต่างกันไปเช่นนี้อาจเนื่องจาก normal control group ที่ใช้นั้น ผู้ทดลองบางกลุ่มใช้ผู้ป่วยในโรงพยาบาลที่ไม่มีอาการของโรคในระบบทางเดินอาหาร บางกลุ่มใช้คนปกตินอกโรงพยาบาล และการใช้เทคนิคในการวัด และแกสตรินมาตรฐานที่ใช้แตกต่างกัน อีกประการหนึ่ง ในการศึกษาครั้งนี้ใช้เทคนิคการแยก free antigen และ bound antigen ออกจากกันด้วย แอนติบอดีชนิดที่สอง เหมือนวิธีการของ McGuigan (1968) ส่วนผู้ทดลองอื่นใช้ anion exchange resin, ผงถ่าน และ polyethylene glycol ซึ่งเทคนิคทั้ง 3 นี้จะวัดปริมาณฮอร์โมนได้ต่ำกว่าเทคนิคที่ใช้แอนติบอดีชนิดที่สอง

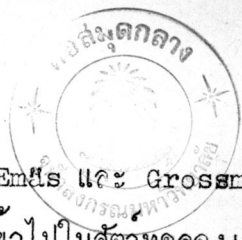
เมื่อเปรียบเทียบระดับแกสตรินในซีรัมของคนปกติ ( $71.5 \pm 3.7$  pg/ml) และในผู้ป่วย duodenal ulcer ( $95.6 \pm 7.9$  pg/ml) จะเห็นว่าผู้ป่วย duodenal ulcer มีระดับแกสตรินสูงกว่าในคนปกติอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$ ) ตามตารางที่ 22, 23 ผลที่ได้ใกล้เคียงกับที่ Byrnes และคณะ (1970) ได้ทำไว้ นอกจากนั้น เมื่อ Yalow และ Berson (1971) Korman และคณะ (1971a), Walsh และคณะ (1971) และ Ganguli และ Hunter (1972) และ McGuigan และ Trudeau (1970, 1973) ได้ทำการวัดระดับของแกสตรินในซีรัมหลังรับประทานอาหาร 1 ชั่วโมง ในคนปกติและผู้ป่วยด้วยโรค duodenal ulcer พบว่าผู้ป่วย duodenal ulcer มีระดับแกสตรินในซีรัมสูงกว่าในคนปกติอย่างเห็นได้ชัด Berson และ Yalow (1972) ยังได้กล่าวไว้ว่า Thompson และคณะ และ Berson และคณะ ได้วัดแกสตรินในซีรัมของผู้ป่วย duodenal ulcer สูงกว่าในคนปกติเช่นกัน ผลที่ได้ต่างจากผลที่ได้โดย Hansky และ Cain (1969), Trudeau และ McGuigan (1970)

Korman และคณะ (1971a) และ Ganguli และ Hunter (1972) ที่ได้ศึกษาเกี่ยวกับ แกสตรินในผู้ป่วย duodenal ulcer ต่ำกว่าในคนปกติ และ Schrupf และ Sand (1972) และ Stadil และ Rehfeld (1973) ที่พบว่า ระดับแกสตรินในผู้ป่วย duodenal ulcer และในคนปกติไม่แตกต่างกัน

จากผลการวัดปริมาณกรดในน้ำย่อยในกระเพาะอาหารของผู้ป่วย duodenal ulcer ตามตารางที่ 6 จะเห็นได้ว่าในผู้ป่วย duodenal ulcer มีค่า BAO สูงกว่าในคนปกติ และเมื่อหาระดับแกสตรินในผู้ป่วยโรคเดียวกันนี้ก็ได้ค่าสูงกว่าในคนปกติ และจากผลงานของ Feurle และคณะ (1972) ที่ได้ศึกษาระดับแกสตรินในเลือดที่เปลี่ยนแปลงไปทุกชั่วโมง ตลอดเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าระดับแกสตรินก่อนรับประทานอาหาร และ BAO ในผู้ป่วย duodenal ulcer มีค่าสูงกว่าในคนปกติเช่นเดียวกัน

จากการวัดระดับแกสตรินในซีรัมด้วยวิธี bioassay ในผู้ป่วย duodenal ulcer เปรียบเทียบกับในคนปกติ Herring และ Blair (1969) พบว่า ในคนปกติมีค่า fasting serum gastrin ต่ำกว่าในผู้ป่วย duodenal ulcer คือได้ค่า  $289 \pm 70.4$  และ  $921 \pm 132$  pg/ml (mean  $\pm$  SE) ตามลำดับ Colin-Jones และ Leonard-Jones (1972) พบว่า สามารถวัดฤทธิ์ของแกสตรินได้เฉพาะในซีรัมของผู้ป่วย duodenal ulcer หลังรับประทานอาหาร ไปแล้ว 1-2 ชั่วโมงเท่านั้น ส่วนในซีรัมของคนปกตินั้น มีระดับแกสตรินต่ำจนไม่สามารถวัดได้ โดยวิธีนี้

Zollinger และ Ellison (1955) ได้ศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งซึ่งมีเนื้องอกบริเวณ non  $\beta$  islet cell ของตับอ่อน มีการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารสูงกว่าในคนปกติและมีแผล เปื่อยเกิดขึ้นที่บริเวณ duodenum ด้วย และได้ให้ชื่อโรคนี้นี้ว่า Zollinger-Ellison (Z-E) syndrome จากการศึกษาก่อนของ Gregory และคณะ (1960), Rawson และคณะ (1960) Sircus (1964) และ Bank และคณะ (1964) เขาพบว่า ในซีรัม บัสสวาระ และเนื้องอก ของตับอ่อน ของผู้ป่วย Z-E syndrome นั้นสารที่ทำหน้าที่คล้ายแกสตรินอยู่ในระดับที่สูง กว่าในคนปกติมาก และในเวลาต่อมา Gregory และคณะ (1967) และ McGuigan และ Trudeau (1968) ก็ได้ทำการพิสูจน์ให้เห็นว่า สารตัวนี้คือฮิสตามีนแกสตรินนั่นเอง ดังนั้นจาก อาการของโรคคือมีแผลเปื่อยเกิดขึ้นที่ duodenum มีการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารสูงกว่า คนปกติที่ตรวจพบในผู้ป่วย Zollinger-Ellison syndrome นี้ทำให้เข้าใจว่า ระดับแกสตริน ที่สูงจะไปกระตุ้นการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารให้หลั่งออกมามากกว่าปกติ และระดับแกสตรินที่



สูงนี้อาจทำให้เกิดแผลเปื่อยขึ้นที่บริเวณ duodenum ก็ได้ ซึ่ง Emfis และ Grossman (1967) และ Gobble และ Adkins (1967) ได้ทดลองฉีดแกสตรินเข้าไปในสัตว์ทดลองเช่น สุนัข แมว และหนูตะเภา เป็นเวลานาน ๆ ในที่สุดพบว่าแผลเปื่อยเกิดขึ้นในกระเพาะอาหาร และ duodenum ได้

Berson และ Yalow (1972) กล่าวว่า การหลั่งกรดในกระเพาะอาหารและระดับแกสตรินในเลือดของผู้ป่วย duodenal ulcer ที่สูงกว่าในคนปกตินั้นอาจเนื่องมาจากการทำงานของระบบควบคุมการหลั่งฮอโมนแกสตรินโดย feedback mechanism (ระหว่าง gastrin-acid secretion และ secretin) บทพร่องไป Andersson (1972) ได้ทำการศึกษาทดลองในสุนัขปกติ และได้อธิบายว่า ความเป็นกรดที่ duodenal bulb จะทำให้การหลั่งกรดในกระเพาะอาหารลดลง เนื่องจากสภาวะเช่นนี้อาจทำให้มีการหลั่ง secretin หรือ ฮอโมนอื่น ไปยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร แต่เมื่อเพิ่มสภาพความเป็นกรดใน duodenum ให้มีทางยาวจาก duodenal bulb ลงไป 20-30 ซม. การหลั่งกรดในกระเพาะอาหารกลับไม่ลดลง เขาได้ให้เหตุผลว่า secretin ที่หลั่งออกมาในสภาวะเช่นนี้อาจจะไม่สามารถไปยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารได้ ซึ่ง Berstad และคณะ (1972) ได้ทดลองในคนโดยฉีด pentagastrin แล้ววัดระดับ secretin และ การหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร แล้วสรุปว่า การควบคุมการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารโดย secretin เป็นแบบ competitive inhibition กับแกสตริน ดังนั้นถ้าผู้ป่วย duodenal ulcer มีความเป็นกรดที่ duodenum มากและมีระยะทางยาวในลักษณะดังกล่าวแล้วนั้นก็อาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้มีการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารและแกสตรินสูงในผู้ป่วย duodenal ulcer ได้ จึงจะต้องศึกษากันต่อไป

Berson และ Yalow (1972) ยังได้ให้ข้อสังเกตว่า พวกที่มีระดับแกสตรินในเลือดสูงอยู่เสมอภายหลังรับประทานอาหาร และในคนปกติที่รับประทานอาหารบ่อยครั้งเกินไปทำให้มีอาหารมากกระตุ้นการหลั่งแกสตรินอยู่เสมอ หรือในผู้ป่วยที่ไชยาพวก antacid หรือ anticholinergic มากเกินไป จึงทำให้การหลั่งกรดในกระเพาะอาหารลดลงจนเหลือน้อยจนอาจจะไม่พอที่จะไปยับยั้งการหลั่งแกสตรินจาก G-cells ใน antrum ได้ ทำให้แกสตรินในเลือดของคนทั้งสามกลุ่มนี้สูงขึ้น และอาจเกิดแผลเปื่อยเปติคูล่าขึ้นได้ นอกจากนี้ยังกล่าวอีกด้วยว่า การหลั่งแกสตรินออกมามากผิดปกติอาจเป็นเพราะความผิดปกติของ G-cells เอง โดยที่มีการตอบสนองต่อสิ่งเร้าได้มากกว่าปกติ Polak และคณะ (1972) และ Pearse และ Bussaloti (1970) ศึกษาปริมาณของ G-cells ใน pyloric antrum โดย immunofluorescence

ในผู้ป่วย duodenal ulcer และในคนปกติ พบว่า ผู้ป่วย duodenal ulcer บางรายมี G-cells มากกว่าในคนปกติ แต่อย่างไรก็ตามบางรายจำนวน G-cells ไม่แตกต่างจากที่พบในคนปกติ แกสตรินที่หลั่งออกมาจากผนังที่ Bynum และคณะ (1972) เชื่อว่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติของ mucosa cells ที่บริเวณ duodenum ทำให้มีความทนกรดและทนต่อพยาธิสภาพอื่น ๆ ลดลงทำให้เกิดแผลเปื่อยขึ้นได้ง่าย

ระดับแกสตรินในซีรัมของผู้ป่วยด้วยโรค gastric ulcer ที่ได้จากการทดลองครั้งนี้ มีค่า  $188 \pm 23.8$  pg/ml (mean  $\pm$  SE) พบว่ามีค่าสูงกว่าในคนปกติและผู้ป่วย duodenal ulcer อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (ตามตารางที่ 21, 22) ผลที่ได้นี้ใกล้เคียงกับผลการทดลองส่วนใหญ่ที่ได้รายงานไว้ คือของ Hansky และ Cain (1969), Korman (1971b), Trudeau และ McGuigan (1971), Ganguli และ Hunter (1972) และ Schrupf และ Sand (1972) แต่ส่วนน้อยของผู้รายงาน คือ Trudeau และ McGuigan (1970) ได้รายงานว่าในคนปกติ และ Byrnes (1970) และ Stadil และ Rehfeld (1973) ได้ค่าใกล้เคียงกับคนปกติ (ตารางที่ 24)

Bouchier (1973) อธิบายว่า สาเหตุอีกประการหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วย gastric ulcer มีแกสตรินในเลือดสูงนั้นอาจเป็นเพราะการย้อนกลับเข้าสู่กระเพาะอาหารของน้ำดี ซึ่งพบเสมอในผู้ป่วยพวกนี้ ที่ทำให้ไฮโครเจนไอออนในน้ำย่อยในกระเพาะอาหารมีกลับเข้าสู่ mucosa cells ของกระเพาะอาหารได้เพิ่มมากขึ้น ทำให้ความเป็นกรดบริเวณ antrum ลดลงแล้วไปลดการยับยั้งการหลั่งแกสตริน แกสตรินจึงถูกหลั่งออกมาได้มากขึ้น Korman และคณะ (1972, 1972a) กล่าวว่า การที่ผู้ป่วย gastric ulcer ที่มีแกสตรินในเลือดสูงนั้นอาจเป็นเพราะมี G-cells มากและมีแกสตรินหลั่งออกมาจาก duodenum ด้วย

Colin-Jones และ Leonard-Jones (1972) ได้ทดลองวัดฤทธิ์ของแกสตรินในซีรัมก่อนและหลังรับประทานอาหาร 1-2 ชั่วโมง ของผู้ป่วย duodenal ulcer ผู้ป่วย gastric ulcer และในคนปกติ โดยใช้วิธี bioassay พบว่าเฉพาะซีรัมหลังอาหารของผู้ป่วย duodenal ulcer เท่านั้น ที่พบว่ากระตุ้นการหลั่งกรดเพิ่มขึ้นในสัตว์ทดลองได้ แต่ซีรัมของผู้ป่วย gastric ulcer และของคนปกติ ไม่พบการหลั่งกรดเพิ่มขึ้นทั้ง ๆ ที่ในผู้ป่วย gastric ulcer มีค่าแกสตรินสูงกว่าในผู้ป่วย duodenal ulcer และคนปกติ สิ่งที่ได้สนับสนุนผลการทดลองครั้งนี้คือ การหลั่งกรดในผู้ป่วย gastric ulcer มีค่าใกล้เคียงกับคนปกติส่วนในผู้ป่วย duodenal ulcer มีค่าสูง เหตุใดแกสตรินจากซีรัมของผู้ป่วย duodenal ulcer จึงออก



ฤทธิ์การกระตุ้นการหลั่งกรดไคสูงกว่าแกสตรินจากซีรัมของผู้ป่วย gastric ulcer ทั้ง ๆ ที่ มีค่าแกสตรินในซีรัมสูงกว่าในผู้ป่วย duodenal ulcer ยังไม่สามารถอธิบายได้

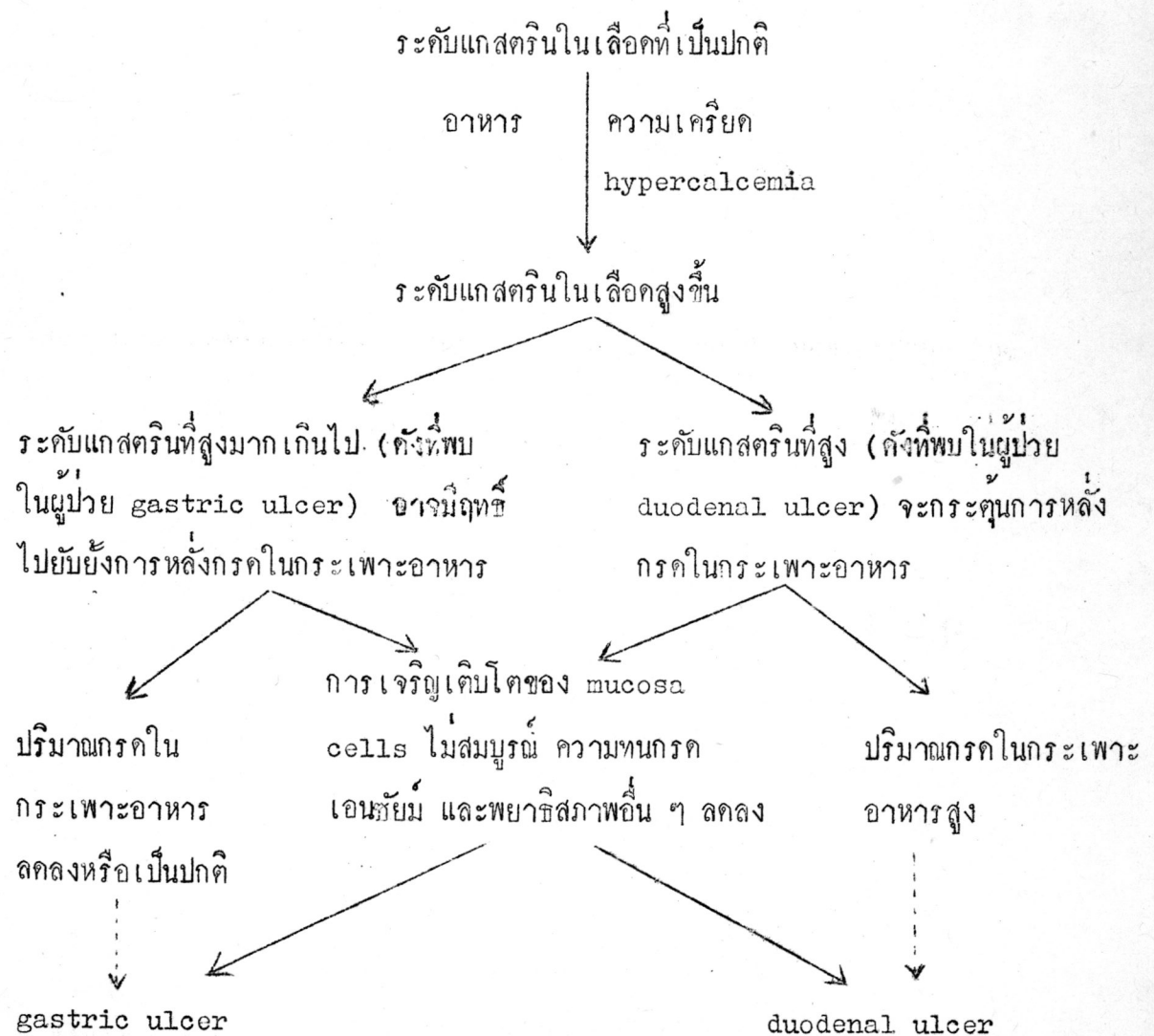
จากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคแผลเปื่อยเปปติคแต่ x-ray ไม่พบแผล ระดับแกสตรินในซีรัมมีค่าเป็น  $122.5 \pm 9.3$  pg/ml (mean  $\pm$  SE) ซึ่งมีค่าสูงกว่าในคนปกติ ( $71.5 \pm 3.9$  pg/ml) อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.005$ ) ค่าที่ได้ใกล้เคียงกับที่ Gedde (1974) ได้ทำไว้ การที่ผู้ป่วยแผลเปื่อยเปปติคกลุ่มนี้มีค่าแกสตรินสูงกว่าในคนปกติ แต่ไม่สามารถจัดอยู่ในกลุ่มใดได้ แต่ค่าที่ได้ค่อนข้างใกล้เคียงกับค่าที่พบในผู้ป่วย duodenal ulcer ซึ่ง เกษม ลีวงศ์ (1975) กล่าวว่าผู้ป่วยที่มีอาการของโรคแผลเปื่อยเปปติคที่ x-ray ไม่พบแผล ร้อยละ 90 มักจะเป็นผู้ป่วยที่เป็นโรค duodenal ulcer ผลที่ได้ก็สอดคล้องกับ ปริมาณกรดในกระเพาะอาหารที่วัดในผู้ป่วยโรคเดียวกันนี้ที่ไคค่าใกล้เคียงกับค่าที่ได้ในผู้ป่วย duodenal ulcer เช่นกัน

ในผู้ป่วยควายโรค pernicious anemia มีระดับแกสตรินในเลือดสูงมากกว่าในคนปกติ มาก นอกจากนั้นยังมีการหลั่งกรดและ pepsin ในกระเพาะอาหารน้อยมากหรือไม่มีการหลั่งเลย เพราะ parietal cells และ chief cells ฝ่อไป (Wintrobe, 1974) แกสตรินที่สูง มากผิดปกติในผู้ป่วยพวกนี้อาจจะมีผลต่อการควบคุมการเจริญเติบโตของ gastric epithelial cells และทำให้ parietal cells และ chief cells ฝ่อไปได้ จากการศึกษานี้ของ Miller และคณะ (1973) ที่ไคทำโดยนำเอา gastric epithelial mucosa cells ในกระเพาะอาหารมาเลี้ยงใน media ที่ไม่มีแกสตริน และมีแกสตริน (pentagastrin) พบว่า mucosa cells ที่เลี้ยงโดยขาดแกสตรินนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น fibroblast เพราะฉะนั้นเมื่อมีการผิดปกติของระดับแกสตรินเกิดขึ้นไม่ว่าจะสูงขึ้นหรือต่ำลงก็อาจจะมีผลทำให้ gastric mucosa cells ทำงานผิดปกติไปได้เช่นกัน

ในปัจจุบันยังไม่มีผู้ใดบอกได้ถึงสาเหตุที่แน่ชัดของการเกิดโรคแผลเปื่อยเปปติค โดยการ ศึกษาการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารแต่เพียงอย่างเดียว เพราะยังให้ข้อมูลไม่เพียงพอ และการ เกิดแผลเปื่อยเปปติคอาจมีสาเหตุมาจากฮอโมนแกสตรินก็ได้ โดยที่เมื่อดูจากผลการศึกษานี้ การหลั่งกรด และระดับแกสตรินในผู้ป่วยควบคู่กันไปจะเห็นได้ว่า การที่ระดับแกสตรินในซีรัมของผู้ป่วย gastric ulcer มีค่าสูง (เมื่อวัดด้วยวิธี radioimmunoassay) แต่แกสตรินในผู้ป่วยพวกนี้ มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารของสัตว์ทดลองต่ำใกล้เคียงกับคนปกติ จึงเป็น เหตุให้ปริมาณกรดที่หลั่งออกมาในกระเพาะอาหารของผู้ป่วย gastric ulcer ไม่แตกต่างจาก

ที่พบในคนปกติ และแม้กระทั่งผู้ป่วย gastric ulcer ก็ยังมีแผลเปื่อยเกิดขึ้นในกระเพาะอาหารได้ และจากการที่พบว่าในผู้ป่วย duodenal ulcer มีระดับแกสตรินในซีรัมสูงและก็มีแผลเปื่อยเกิดขึ้นได้เช่นกัน จึงทำให้เข้าใจว่า สมดุลของการหลั่งฮอร์โมนแกสตรินที่เปลี่ยนแปลงไปหรือบกพร่องไป เป็นเหตุให้ระดับแกสตรินสูงขึ้น ระดับแกสตรินที่สูงขึ้นนี้น่าจะเป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคแผลเปื่อยเปดเกิดขึ้นได้มากกว่าจะเกิดเพราะมีการเปลี่ยนแปลงในการหลั่งกรดแกสตรินที่สูงขึ้นนี้อาจจะไปมีผลต่อความสมบูรณ์ และการเจริญเติบโต และความทนต่อพยาธิสภาพอื่น ๆ รวมทั้งกลไกการป้องกันการย่อยโดยเอนไซม์ pepsin ของ mucosa cells ในกระเพาะอาหารได้ ตามที่ Bynum (1972) ได้กล่าวไว้

จากผลของการทดลองครั้งนี้และข้อมูลที่ได้จากการศึกษาของผู้อื่น อาจนำมาเขียนเป็น diagram แสดงถึงกลไกการเกิดโรคแผลเปื่อยเปดได้ดังนี้



สำหรับระดับแกสตรินในผู้ป่วยมะเร็งในกระเพาะอาหารที่ศึกษารั้งนี้ค่าตั้งแต่ 52-250 pg/ml และค่าเฉลี่ย  $134 \pm 17.9$  pg/ml (mean  $\pm$  SE) ตามตารางที่ 24 หน้า 71 เมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาของ McGuigan และ Trudeau (1973) ซึ่งเป็นรายแรกที่คิดหาระดับแกสตรินในเลือดของผู้ป่วยโรคนี จะเห็นได้ว่าค่าที่ต่ำกว่าค่าของ McGuigan และ Trudeau (1973) ที่ได้ค่า  $344 \pm 52$  pg/ml เขาได้แยกผู้ป่วยออกเป็น 3 พวก ตามตำแหน่งของเนื้องอมะเร็งที่พบในส่วนต่าง ๆ ของกระเพาะอาหาร เขาพบว่า ผู้ป่วยมะเร็งที่ gastric antrum ที่ส่วนต่อของ antrum กับส่วนตัว (body) ของกระเพาะอาหาร และส่วนตัว (body) ของกระเพาะอาหารระดับ fasting serum gastrin ได้ค่า  $80 \pm 18$ ,  $257 \pm 32$  และ  $1028 \pm 389$  pg/ml (mean  $\pm$  SE) ตามลำดับ จะเห็นว่า ระดับแกสตรินในผู้ป่วยโรคมะเร็งในกระเพาะอาหาร มีค่าแตกต่างกันออกไปตามตำแหน่งของเนื้องอมะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามทุกรายจะมีค่าสูงกว่าในคนปกติมาก

เป็นที่น่าสังเกตว่าในผู้ป่วยมะเร็งในกระเพาะอาหาร จะมีการหลังกรดในกระเพาะอาหารมากกว่า หรือเท่ากับในคนปกติ (ตารางที่ 9 หน้า 46) แต่การศึกษาในผู้ป่วยโรคนีเกี่ยวกับบทบาทของแกสตรินยังมีน้อยและทำได้ยาก เนื่องจากอาการของโรคในระยะเริ่มต้นมักจะตรวจไม่พบ เพราะไม่มีอาการแสดงให้เห็นอย่างชัดเจน ผู้ป่วยจะมารับการรักษาในโรงพยาบาลก็เมื่ออาการของโรคมียาวแล้ว การศึกษาในผู้ป่วยระยะนี้จึงทำได้ยากมาก เนื่องจากภาวะทางร่างกายของผู้ป่วยไม่อำนวยให้ทว

ถึงแม้ว่าการศึกษารั้งนี้จะทำในผู้ป่วยจำนวนที่ยังไม่มากพอ เนื่องจากผู้ป่วยโรคแผลเปื่อยเปปติคที่มีความจำเป็นจะต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมีน้อยราย จึงเป็นการยากที่จะทำการศึกษาได้ในผู้ป่วยมารายในระยะเวลาดังนั้น ข้อมูลที่ได้จึงไม่มากพอที่จะนำมาใช้เป็นมาตรฐานเปรียบเทียบเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคได้อย่างเป็นที่มั่นใจ แต่ก็มีประโยชน์ในการที่จะวางแนวทางที่จะศึกษาและวิจัยเกี่ยวกับโรคแผลเปื่อยเปปติคที่พบได้เสมอในคนไทย ปัจจุบันการรักษาพยาบาลโรคนีเป็นการรักษาที่ปลายเหตุ เมื่อหยุดให้ยาแก่ผู้ป่วย หรือเมื่อแผลเปื่อยหายแล้วโอกาสที่จะกลับเป็นโรคนีได้อีกมีมาก ดังนั้นถ้าทราบถึงสาเหตุที่แน่นอนของการเกิดโรคนีจะทำให้การรักษาพยาบาลได้ผลดียิ่งขึ้น นอกจากนี้จากการที่พบว่าระดับแกสตรินทั้งในผู้ป่วย duodenal ulcer ผู้ป่วย gastric ulcer และในผู้ป่วยมะเร็งในกระเพาะอาหารมีค่าสูงกว่าในคนปกติทั้งสิ้น และถ้าเราได้ข้อมูลจำนวนมากกว่าที่เป็นอยู่นี้ เราอาจจะใช้การตรวจหาระดับแกสตรินในซีรัมก่อนและหลังอาหาร เพื่อช่วยทำ screening diagnosis ในคนที่ไม่มีอาการทาง gastrointestinal-tract

เลย ค่าแกสตรินที่สูงขึ้นก่อนและหลังอาหารอาจบอกได้ถึงแนวโน้มที่จะเกิดแผลเปื่อยเปปติคขึ้นได้  
หรืออาจบอกได้ถึงมะเร็งในกระเพาะอาหารที่ซ่อนเร้นอยู่ก็ได้ ซึ่งเราสามารถทำการวินิจฉัย  
ให้แน่นอนยิ่งขึ้นได้โดยดำเนินการตรวจด้วย x-ray ต่อไป