การศึกษาหาอัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรทั้งชนิดที่ดื้อและไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินด้วยยาสูตรซีเควนเชียล

นาย ณัฐวุฒิ สิริมนตาภรณ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ERADICATION RATE OF SEQUENTIAL THERAPY IN CLARITHROMYCIN-RESISTANT AND CLARITHROMYCIN-SENSITIVE *HELICOBACTER PYLORI*

Mr. Nathavut Sirimontaporn

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic year 2008
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาหาอัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรทั้งชนิดที่ดื้อและไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินด้วยยาสูตรซีเควนเชียล
โดย	นาย ณัฐวุฒิ สิริมนตาภรณ์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อดิศร ภัทราดูลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์)

.... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย)

.... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม)

.... กรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ ณัฐ พสุธารชาติ)

.... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(อาจารย์ แพทย์หญิง ปิยะธิดา หาญสมบูรณ์)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ณัฐวุฒิ สิรินนตาภรณ์ : การศึกษาหาอัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรทั้งชนิดที่ดื้อและไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินด้วยยาสูตรซีเควนเชียล (ERADICATION RATE OF SEQUENTIAL THERAPY IN CLARITHROMYCIN-RESISTANT AND CLARITHROMYCIN-SENSITIVE *HELICOBACTER PYLORI*) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ. พญ. วโรชา มหาชัย, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ.พญ. ดวงพร ทองงาม, 75 หน้า

วัตถุประสงค์: เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ดื้อต่อยาปฏิชีวนะเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก เพราะว่ามีผลต่อประสิทธิภาพของการรักษา การศึกษานี้แสดงถึงผลของสูตรยา Sequential therapy ต่อการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในประเทศไทย

ระเบียบวิธีวิจัย: ผู้ป่วย 115 คน อายุตั้งแต่ 20-77 ปี, อายุเฉลี่ย 49.48$\pm$13.65 ปี, เพศชาย 53 คน เพศหญิง 62 คน ทั้งหมดมีผลบวกจากการตรวจเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรด้วยวิธี rapid urease test ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาสูตร 10 วัน Sequential therapy ซึ่งประกอบด้วย amoxicillin 1 g BID + lansoprazole 30 mg BID 5 วันแรก ตามด้วย lansoprazole 30 mg BID+ metronidazole(500) BID+ clarithromycin MR 1000 mg OD อีก 5 วันที่เหลือ ดูการกำจัดเชื้อโดยการเป่า Urea Breath test อย่างน้อย 4 สัปดาห์หลังการกินยาครบ 10 วัน

ผลการศึกษา: ผลการส่องกล้องร้อยละ 74.8 เป็น กระเพาะอาหารอักเสบ, ร้อยละ 18.3 เป็น แผลในกระเพาะอาหาร , ร้อยละ 7.0 เป็น แผลในลำไส้เล็กส่วนต้น , ผลการกำจัดเชื้อได้ประสิทธิภาพทั้งหมดร้อยละ 94.8 โดยแบ่งออกเป็นร้อยละ 97.1 สำหรับเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน และ ร้อยละ 57.2 สำหรับเชื้อที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน ผู้ป่วยทั้งหมดสามารถทานยาได้ครบตามกำหนด และมีผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย เช่น ปวดศีรษะหรือใจสั่น ไม่มีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษากลางคัน และความชุกของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินในการศึกษานี้คิดเป็นร้อยละ 6.14

สรุป: การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรโดยใช้สูตรยา 10 วัน Sequential therapy ให้ผลการกำจัดเชื้อที่สูง ผู้ป่วยสามารถทนผลข้างเคียงได้ จึงอาจใช้เป็นการรักษาเป็นสูตรการรักษาลำดับแรกในอนาคต

ภาควิชา.........อายุรศาสตร์............................ลายมือนิสิต..

สาขาวิชา........อายุรศาสตร์............................ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก..............................

ปีการศึกษา.....2551............................ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม..............................

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

507 47701 30: MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEYWORDS: CLARITHROMYCIN RESISTANCE STRAIN *HELICOBACTER PYLORI* / SEQUENTIAL THERAPY

NATHAVUT SIRIMONTAPORN : ERADICATION RATE OF SEQUENTIAL THERAPY IN CLARITHROMYCIN-RESISTANT AND CLARITHROMYCIN-SENSITIVE *HELICOBACTER PYLORI*. ADVISOR : ASSOC. PROF. VAROCHA MAHACHAI, M.D., CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. DUANGPORN THONG-NGAM, M.D., 75 pp.

Background & Aim: Antibiotic resistance of *Helicobactor pylori* is problematic worldwide because it affects the overall efficacy of current antibiotic regimens adversely. We present the new and promising 10 day sequential regimen treatment for *H. pylori* eradication in Thailand.

Methods: A total of 115 patients (age range 20-77 years; mean age 49.48 ± 13.65 years) were recruited. There were 53 male and 62 female patients with positive *H.pylori* detected by rapid urease test. All received 10 day sequential regimen consisting of lansoprazole 30 mg plus amoxicillin 1 g, BID for 5 days then lansoprazole 30 mg with metronidazole 500 mg, BID and clarithromycin MR 1,000 mg OD for 5 consecutive days. The success of eradication was evaluated by negative urea breath test at least 4 weeks after treatment.

Results: There were endoscopic findings of 74.8% with gastritis, 18.3% with gastric ulcer and 7.0% with duodenal ulcer. Overall eradication rate was 106 of 115 patients (94.8%) with 97.1% in Clarithromycin sensitive subgroup and 57.2% in Clarithromycin resistance subgroup. All patients could complete and tolerated the treatment without any drop out. The mild adverse effects with headache and palpitation were observed. The prevalence of clarithromycin-resistant *H.pylori* in this study has dropped down to 6.14%.

Conclusions: The 10 day sequential treatment for *H.pylori* provides the high eradication rate which is well tolerated and may have the role as the first line therapy in the Thai population.

Department:......................Medicine.............Student's Signature..................................

Field of Study:................Medicine............Advisor's Signature..................................

Academic Year:............2008 ....Co-Advisor's Signature..................................

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.รศ.พญ. วโรชา มหาชัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.รศ.พญ. ดวงพร ทองงาม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.รศ.นพ. รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

3.อ.พญ. รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

4.พญ. วิริยาพร ฤทธิทิศ ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

5.นพ. บุญเลิศ อิมราพร ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

6.นพ. สุขประเสริฐ จุฑาก่อเกียรติ ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

7.พญ.ฉัตรพร กิตติตระกูล ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

8.นพ. ฉัตรชัย เกรียงกิรากูร ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

9.นพ. พรเทพ อังศุวัชรากร ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

10.นพ. สุรชัย อมรสวัสดิ์วัฒนา ให้ความเอื้อเฟื้อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย

11.นาง พนารัตน์ ไทยใหม่ ประสานงานเรื่องการเป่าคาร์บอน14 UBT

12.นางสาว สุภาการ ไชยธงรัตน์ ประสานงานเรื่องการเป่าคาร์บอน14 UBT

13.เจ้าหน้าที่ห้องส่องกล้องทุกท่าน ช่วยปฏิบัติงานอย่างเข้มแข็ง

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.อ.ดร.ธนิษฐา ฉัตรสุวรรณ ให้คำปรึกษาเรื่องการเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์

2.นางสาว ปัญจพร ประเสริฐสิน ให้คำปรึกษาเรื่องการเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์

ขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี

สุดท้ายขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ของผู้วิจัยที่ได้อบรมสั่งสอน ให้กำลังใจมาตลอด

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ

กิตติกรรมประกาศ.....ฉ

สารบัญ.....ช

สารบัญตาราง.....ฌ

สารบัญแผนภูมิ.....ญ

สารบัญภาพ.....ฏ

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....ฏ

บทที่

1 บทนำ..... 1

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา..... 1

วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....2

ข้อตกลงเบื้องต้น.....2

ข้อจำกัดของงานวิจัย.....3

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 4

2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....5

3 วิธีการดำเนินการ.....32

รูปแบบการวิจัย 32

ระเบียบวิธีการวิจัย.....32

การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....32

วิธีการศึกษาวิจัย.....33

การเก็บรวบรวมข้อมูล.....36

การวิเคราะห์ข้อมูล.....36

ปัญหาทางจริยธรรม.....36

4 ผลการวิจัย.....38

5 อภิปรายผลวิจัยและสรุปผลการวิจัย.....45

รายการอ้างอิง.....53

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน้า

ภาคผนวก………………………………………………………………………………….67
ภาคผนวก ก เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย...................68
เอกสารความแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.........72
ภาคผนวก ข แบบฟอร์มเก็บข้อมูล………………………………………..74
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์………………………………………………………………...75

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่ หน้า

1. แสดงข้อบ่งชี้ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ตาม Maastricht 2-2000 Consensus…………………………………………………………………… 24
2. แสดงถึงวิธีการตรวจหาเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ด้วยวิธีต่างๆ………………… 25
3. แสดงความแม่นยำของการตรวจวินิจฉัยรวมถึงประโยชน์และข้อจำกัดของ วิธีต่างๆ ในการตรวจหาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร……………………….. 26
4. แสดงข้อบ่งชี้ในการตรวจหาและกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร....................... 27
5. แสดง regimen ขนาดยา และระยะเวลาการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร........ 28
6. แสดงผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในการกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.................. 29
7. แสดงถึงตัวอย่างการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยสูตรยา sequential และ สูตร clarithromycin based triple therapy สำหรับการกำจัดเชื้อครั้งแรก……. 30
8. แสดงถึงสูตรยาที่ใช้ในการกำจัดเชื้อกรณีรักษาไม่หาย... 31
9. แสดงข้อมูล เพศ อายุ ผลการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารของผู้ป่วยทั้งหมด......... 38
10. แสดงข้อมูล เพศ อายุ ผลการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารของผู้ป่วยแยกตามเพศ.. 39
11. แสดงถึงผลการเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรแบ่งตามเพศ และผลส่องกล้อง……. 42
12. แสดงประสิทธิภาพการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรด้วยการวัดด้วย ^{14}C Urea Breath test โดยแยกเชื้อเป็นกลุ่มที่ดื้อและไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน……. 43

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ หน้า

1. แสดงเปอร์เซนต์ผลการเป่า ^{14}C Urea Breath test แยกตามเพศ........................ 40
2. แสดงเปอร์เซนต์ผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร แยกตามเพศ............................ 40
3. แสดงเปอร์เซนต์ผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร แยกตามผลการเป่า ^{14}C Urea Breath Test.. 41
4. แสดงเปอร์เซ็นต์ผลเพาะเชื้อแล้วพบว่าเชื้อดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินแยกตามเพศ......... 42
5. แสดงเปอร์เซนต์ผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร แยกตามผลการเพาะเชื้อ............... 43
6. แสดงเปอร์เซนต์ผลการเป่า ^{14}C Urea Breath test แยกตามผลการเพาะเชื้อ........... 44

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

รูปภาพที่ หน้า

1. แสดงถึงวิธีดำเนินงานวิจัย.....37
2. แสดงภาพแกรมสเตนของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....48
3. แสดงภาพการตรวจ urease test เพื่อวินิจฉัยเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....48
4. แสดงภาพการตรวจ oxidase test เพื่อวินิจฉัยเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....49
5. แสดงภาพการตรวจ catalase test เพื่อวินิจฉัยเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร.....49
6. แสดงภาพการตรวจ rapid urease test (CLO test®)..... 50
7. แสดงภาพ colony ของเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ขึ้นบนอาหารเลี้ยงเชื้อ Columbia agar plate.....50
8. แสดงภาพ การวาง E test สำหรับยาคลาริโทมัยซิน ลงบน อาหารเลี้ยงเชื้อ และให้ค่า MIC เท่ากับ 4 mg/l.....51
9. แสดงภาพ การวาง E test สำหรับยาคลาริโทมัยซิน ลงบน อาหารเลี้ยงเชื้อ และให้ค่า MIC เท่ากับ 0.016 mg/l.....52

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

H. pylori	*Helicobacter pylori*
NUD	Non Ulcer Dyspepsia
GU	Gastric Ulcer
DU	Duodenal Ulcer
PPIs	Proton pump inhibitor
UBT	Urea Breath Test
Od	Once a day
Bid	Twice daily
Tid	Three times daily
Qid	Four times daily
DPM	Disintegrations per minute
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
RUT	Rapid Urease Test
H_2RA	Histamine-2 receptor antagonist
MALT	Mucosal associated lymphoid tissue
MIC	Minimal Inhibitory Concentration

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1
บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพไลไร เป็นเชื้อแบคทีเรียกรัมลบ แท่งสั้นหรือเกลียวที่อาศัยอยู่ในชั้นผิวของกระเพาะอาหารของคน โดยในปี ค.ศ.1983 Warren และ Marshall เป็นผู้วิจัยกลุ่มแรกซึ่งค้นพบความสำคัญของแบคทีเรียกลุ่มนี้ และสามารถเพาะเชื้อแบคทีเรียดังกล่าวได้ โดยตั้งชื่อว่า *Campylobacter pyloridis*[1,2] และต่อมาในปี ค.ศ.1989 เปลี่ยนชื่อเป็น เฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร *(Helicobacter pylori)*

ในปัจจุบันเป็นที่ยอมรับแล้วว่าการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร เป็นปัญหาที่สำคัญ ซึ่งนำมาถึงโรคต่างๆ เช่นแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (peptic ulcer) กระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง(chronic gastritis) เยื่อบุกระเพาะอาหารฝ่อ (atrophic gastritis) มะเร็งเยื่อบุท่อน้ำเหลือง (mucosal associated lymphoid tissue lymphoma) มะเร็งกระเพาะอาหาร(gastric cancer) [3,4] การรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร สามารถกระทำได้หลายวิธี โดยใช้ ยากลุ่ม H_2 antagonist หรือกลุ่ม Proton pump inhibitor บวกกับ ยาปฏิชีวนะ กลุ่ม amoxicillin, clarithromycin, metronidazole หรือ tetracycline ทั้งในการรักษาในแบบ triple หรือ quadruple regimen [5,6] มีหลายการศึกษาซึ่งแสดงให้เห็นถึงการลดลงอย่างมากของอัตราการเกิดแผลในกระเพาะอาหารหลังจากที่ได้กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรแล้ว[7]

คลาริโทมัยซิน (clarithromycin) เป็นยากลุ่ม macrolide ที่มีที่ใช้ในการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ในเกือบทุก regimen อย่างไรก็ตามการใช้ยาคลาริโทมัยซินในการรักษาโรคติดเชื้อต่างๆ ในปัจจุบันนำมาซึ่งปัญหาการดื้อต่อยา คลาริโทมัยซินของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ที่เพิ่มขึ้น มีรายงานการดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินในประเทศต่างๆ เช่น สหรัฐอเมริกา 12.9%[8], ญี่ปุ่น 20.4%[9] , สาธารณรัฐประชาชนจีน 13.5% [10] , อิตาลี 24.1% [11], สวิตเซอร์แลนด์ 9% [12] ส่วนในประเทศไทยมีรายงานการเพิ่มขึ้นในการดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน จาก 19%[13] ในปี ค.ศ.2002 เป็น 23% [14] ในปี ค.ศ.2004

การใช้สูตรยารักษา เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ด้วยสูตรยา standard triple therapy ด้วยยากลุ่ม amoxicillin, clarithromycin, proton pump inhibitor เป็นเวลา 7 วัน ในการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรที่ดื้อต่อยา คลาริโทมัยซินนั้นทำให้ประสิทธิภาพของการรักษาลดลงอย่างมาก

มีการรายงานถึงประสิทธิภาพของการรักษาเพียง 56% ในประเทศไทย [14] , 48% ในเนเธอร์แลนด์[15] , 28.6% ในฮ่องกง [16] และ 48% ในประเทศอิตาลี [17]

มีการคิดค้นการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์โดยใช้สูตรยาใหม่ ที่ชื่อว่าการรักษาแบบ ซีเควนเชียล (Sequential treatment) ซึ่งการศึกษานี้คิดค้นในประเทศอิตาลีโดย Zullo และคณะในปี ค.ศ.2000[18] การรักษาแบบ Sequential ใช้เวลาทั้งสิ้น 10 วันประกอบไปด้วย การรักษาในช่วง induction phase 5 วันแรก และ maintainance phase 5 วันหลัง โดยใช้ Amoxicillin 1000 mg bid + PPI bid ใน 5 วันแรก ต่อด้วยการรักษาอีก 5 วันหลังด้วย PPI bid + Clarithromycin 500 mg bid + Tinidazole 500 mg bid

การศึกษาถึงประสิทธิภาพของ sequential treatment พบว่า แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ 93.7%, 75.9%,79.6% เมื่อเทียบกับ standard triple therapy เป็นเวลา 7 วัน และ 10 วัน ตามลำดับ ในการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร [19] และในการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินพบว่าสามารถให้ผลการรักษาถึง 89% เมื่อเทียบกับ 29% ในการรักษาโดยใช้ standard triple therapy เป็นเวลา 10 วัน [20]

การศึกษาส่วนใหญ่ของ sequential therapy จะทำการศึกษาในประเทศอิตาลี โดยมีการศึกษาจำนวนไม่มากนอกทวีปยุโรป โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาในประเทศแถบเอเชีย ซึ่งมีสภาวะ การดื้อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรต่อยาคลาริโทมัยซินค่อนข้างสูง

จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อดูประสิทธิภาพ การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อและไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน ด้วยการใช้ยาสูตรซีเควนเชียล ซึ่งเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบผลของการรักษาโดยใช้สูตรยา Sequential therapy ในคนไทยที่มีภาวะดื้อและไม่ดื้อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ต่อยาคลาริโทมัยซิน และเพื่อทราบถึงความชุกของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน ในประเทศไทย

ข้อตกลงเบื้องต้น

1. การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร หมายถึง การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ รูปร่างเป็นเกลียว ชื่อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งตรวจยืนยันการพบเชื้อโดยการตรวจ urease test และ/หรือวิธีเพาะเชื้อ (culture)

2. เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน หมายถึง เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ทดสอบด้วย epsilometer test (E test) ต่อยา คลาริโทมัยซิน แล้วได้ค่า minimum inhibition concentration (MICs) > 1.0 microgram/milliliter.
3. การประเมินการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำโดยการตรวจ ^{14}C urea breath Test (PY-test®) โดยวัดค่า DPM (disintegrations per minute) < 50 แปลผลว่า กำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้สำเร็จ
4. non-ulcer dyspepsia (NUD) คือผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้องบริเวณด้านบน และตรวจไม่พบแผลในกระเพาะอาหาร
5. gastric ulcer คือ การตรวจพบแผลในกระเพาะอาหารจากการส่องกล้องทางเดินอาหาร
6. duodenal ulcer คือ การตรวจพบแผลในลำไส้เล็กส่วน duodenum จากการส่องกล้องทางเดินอาหาร

ข้อจำกัดของงานวิจัย

1. การส่งตัวอย่างชิ้นเนื้อต้องกระทำให้เร็ว การทิ้งชิ้นเนื้อไว้ในตู้เย็นค้างคืนก่อนส่ง จะทำให้ผลการเพาะเชื้อต่ำกว่าความเป็นจริง

2. ผู้ป่วยต้องเข้าใจวิธีการกินยาที่ถูกต้องเนื่องจาก sequential therapy แบ่งการกินยาเป็น 2 ช่วง คือ 5 วันแรก และ 5 วันหลัง ซึ่งยาทั้ง 2 ช่วงจะไม่เหมือนกัน

3. ผู้ป่วยอาจจะไม่กลับมาตรวจติดตามด้วยการเป่า ^{14}C Urea Breath test ทำให้ขาดข้อมูลไป

4. เนื่องจากการวิจัยนี้จะต้องทำให้สำเร็จภายในเวลาทั้งสิ้นประมาณ 1 ปี และผู้ทำการวิจัยจะต้องเป็นผู้รับผิดชอบในค่าใช้จ่ายต่างๆ ทั้งหมด อันได้แก่ ค่ายา, ค่าทำ culture with Epsilometer test, และค่าเป่า^{14}C Urea Breath Test ซึ่งเป็นค่าใช้จ่ายจำนวนมาก การเพิ่มกลุ่มจำนวนอาสาสมัครให้มากขึ้น จะนำมาซึ่งค่าใช้จ่ายที่มากขึ้น อีกทั้งจะต้องใช้เวลาในการเก็บมากขึ้น ซึ่งทำให้ไม่ทันเวลาดังกล่าว

5. ไม่มีการกำหนดกลุ่มควบคุมซึ่งก็คือการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรด้วยสูตรยา standard triple therapy เพื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยวิธีใหม่ คือการรักษาด้วยสูตรยา Sequential therapy เพราะได้มีการทำการศึกษามาแล้วในประเทศไทย ที่รพ. จุฬาลงกรณ์ ถึงประสิทธิภาพของยาสูตร Standard triple therapy ในเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรที่ดื้อ และไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน ซึ่งผลที่ออกมา คือถ้าเชื้อนั้นดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน จะให้ผลการรักษาเพียง 56%

6. การวิจัยนี้ได้ผลของกลุ่มที่มีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินจำนวนน้อย จึงทำให้การแปลผลประสิทธิภาพของยากลุ่มซีเควนเชียลในประชากรกลุ่มนี้ไม่ชัดเจน ควรมีการศึกษาในประชากรกลุ่มนี้ในประเทศไทยต่อไป

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงประสิทธิภาพของยากลุ่ม sequential therapy ต่อเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรทั้งกลุ่มที่ดื้อและไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน

2. ทราบถึงความปลอดภัย และผลข้างเคียงของการใช้ยาสูตร sequential therapy

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นแบคทีเรีย ซึ่งอาศัยอยู่ในเยื่อบุกระเพาะอาหารของมนุษย์ ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 50 ของประชากรทั่วโลก[21] เชื้อยังสามารถพบได้ในบริเวณ gastric metaplasia ใน duodenum, rectum และ Meckel's diverticulum ได้อีกด้วย[22] เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรยังพบในแมว, primates ชนิดอื่น ที่ไม่ใช่มนุษย์ ซึ่งการค้นพบในสัตว์นั้นพบไม่บ่อยนัก อาจเกิดเนื่องจากสัตว์ได้สัมผัสกับมนุษย์[23]

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำให้เกิดอาการทางคลินิกในระบบทางเดินอาหารได้มากมาย ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยทางตัวเชื้อและปัจจัยทางด้านมนุษย์ โดยมีบทบาททำให้เกิด gastritis ซึ่งสัมพันธ์กับ duodenal ulcers และ gastric ulcers, mucosal atrophy, gastric carcinoma หรือ gastric lymphoma[24] เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มีความสัมพันธ์อย่างมากในการเกิด duodenal ulcers และ gastric ulcers โดยพบว่าอัตราการเกิด peptic ulcer ในผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด peptic ulcer ในช่วงชีวิต จากร้อยละ 3 ในข้อมูลประเทศสหรัฐอเมริกาจนถึงร้อยละ 25 จากข้อมูลของประเทศญี่ปุ่น[25] นอกจากนี้ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ยังเพิ่มความเสียงต่อการเกิด gastric cancer โดยเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จัดเป็น type I (definite) carcinogen ตั้งแต่ปี ค.ศ.1994[26]

การวินิจฉัย การติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แบ่งเป็น invasive และ non-invasive ซึ่งวิธี invasive จะต้องใช้การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ร่วมกับการตัดชิ้นเนื้อจากเยื่อบุกระเพาะอาหาร โดยนิยมตัดชิ้นเนื้อบริเวณ antrum ห่างจากรูเปิด pylorus 1-2 ซม. ซึ่งมีความไวร้อยละ 90-93.3[27] จากนั้นส่งชิ้นเนื้อไปตรวจ urease test ซึ่งเป็นวิธีตรวจที่มีราคาถูก และรวดเร็วในการตรวจหา urease activity ซึ่งมีความไวร้อยละ 79-100 และความจำเพาะถึงร้อยละ 92-100[28] และอาจพบผลลบปลอมได้ในกรณี ผู้ป่วยมีเลือดออกในกระเพาะอาหารในระยะเวลาไม่นาน หรือในผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะ หรือยากลุ่ม antisecretory นอกจากนี้ยังมีวิธีการตรวจทางพยาธิวิทยา (histology) โดยดูจากเสมียร์และชิ้นเนื้อโดยดูสดจาก phase contrast microscope หรือย้อมแกรม hematoxylin and eosin (H&E) จะพบเชื้อแกรมลบรูปเกลียว ถ้าไม่พบให้ตรวจด้วย special stain คือ modified giemsa, genta, และ Warthin-Starry silver และยังมีวิธีเพาะเชื้อ (culture) ซึ่งถือเป็น gold standard แต่มีความยุ่งยากในการเตรียมอุปกรณ์และไม่ได้แนะนำให้ใช้กันทั่วไป

ยกเว้นในกรณีสงสัยมีการดื้อยาที่ใช้ในการรักษา หรือล้มเหลวจากการรักษาโดยสูตรยามาตรฐาน เพราะจะสามารถตรวจความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะได้ด้วย

ส่วนวิธี noninvasive ได้แก่การตรวจ urease activity ซึ่งผลิตโดยเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะสามารถบอก active infection ได้โดยมีความไวและความจำเพาะมากกว่าร้อยละ 90 ซึ่งการตรวจนี้อาจใช้ในการวินิจฉัยตั้งแต่ก่อนการรักษา และใช้ติดตามผลการรักษาว่าสามารถกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้หรือไม่ ส่วนวิธี serologic testing นิยมใช้กันเนื่องจากมีราคาถูกและใช้ตรวจวินิจฉัยเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรก่อนการรักษาได้ แต่ไม่สามารถใช้ติดตามการรักษาได้ และวิธี stool antigen test ซึ่งมีความไวร้อยละ 89-98 และความจำเพาะมากกว่า ร้อยละ 90[28] วิธีนี้เหมาะสมในการติดตามผลการรักษา

ข้อบ่งชี้ในการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ตาม MASSTRICHT II-2000 Consensus (ตารางที่1)[29] ซึ่งจัดเป็น strong recommendations ได้แก่ โรคแผลเปปติก (รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนของโรคแผลเปปติก) MALToma, atrophic gastritis, ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารจากมะเร็งกระเพาะอาหาร ผู้ป่วยซึ่งเป็นญาติระดับ first degree ของผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหาร ส่วนข้อบ่งชี้ซึ่งเป็น advisable ได้แก่ functional dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, ก่อนการให้ยา NSAIDs นอกจากนี้ยังมี Asia Pacific consensus ซึ่งจะแตกต่างออกไปอีก และพบว่ามีหลาย consensus แตกต่างกันออกไปตามแต่ละพื้นที่ของโลก

การกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร นิยมเริ่มต้นด้วยการใช้ proton pump inhibitor based triple therapy ซึ่งประกอบด้วย omeprazole 20 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และ clarithromycin 500 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง[30] หรือให้ proton pump inhibitor ตัวอื่นแทน เช่น lansoprazole 30 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ pantoprazole 40 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ซึ่งได้ผลในการรักษาตั้งแต่ร้อยละ 78.9-82.8[31] ส่วนระยะเวลาในการรักษาต่างกัน คือในยุโรปและไทยใช้เวลารักษา 7 วัน ส่วนในสหรัฐอเมริกาใช้เวลารักษา 14 วัน เป็นต้น

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

ปี ค.ศ. 1983 Warren และ Marshall ได้รายงานการค้นพบเชื้อแบคทีเรียจากชิ้นเนื้อเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารในผู้ป่วย ซึ่งเป็น chronic active gastritis[1] โดยในครั้งแรกได้เรียกว่า *Campylobacter* (รูปร่างเป็น curve rod) *pyloridis* ต่อมาเปลี่ยนชื่อเป็น *Helicobacter pylori* หลังจากได้พบว่า ลักษณะทางพันธุกรรม และ biochemical ของเชื้อนี้ไม่ตรงกับ *Campylobacter*

genus หลังจากนั้นก็มีงานวิจัยค้นคว้าเกี่ยวกับ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ตามมาอีกมากมาย เป็นที่ยอมรับว่าเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นหนึ่งในเชื้อแบคทีเรียที่มีการติดเชื้อในมนุษย์ และทำให้เกิดโรคในมนุษย์ ได้แก่ กระเพาะอาหารอักเสบ แผลเปปติก มะเร็งกระเพาะอาหาร gastric MALT lymphoma

ระบาดวิทยา

ความชุกของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในประชากรปกติทั่วไป ขึ้นกับอายุ เศรษฐานะ ซึ่งแตกกต่างกันไปในแต่ละประเทศ พบว่า ความชุกของโรคในประชากรวัยกลางคน ในประเทศที่กำลังพัฒนา พบประมาณร้อยละ 80 เทียบกับประเทศที่พัฒนาแล้วพบประมาณ ร้อยละ 20-50[32]

โดยพบว่าส่วนใหญ่ได้รับเชื้อตั้งแต่เด็ก ในประเทศกำลังพัฒนาพบว่า ในเด็กมักได้รับเชื้อตั้งแต่อายุ 10 ปี ขณะที่ประเทศพัฒนาแล้วจะพบว่า ความชุกจะเพิ่มขึ้นในประชากรที่อายุมากขึ้น ความชุกของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในสหรัฐอเมริกา ได้ลดลง ในประชากรผิวขาวที่เป็นชนชั้นกลางและชนชั้นสูง ซึ่งอายุน้อยกว่า 50 ปี พบมีความชุกเพียง ร้อยละ 10 แต่การติดเชื้อยังพบได้บ่อยๆ ในชนชั้นล่าง และประชากรผู้อพยพจากประเทศที่กำลังพัฒนา[33]

นอกจากนี้ ความชุกของโรคยังแตกต่างกันในระหว่างเชื้อชาติ แม้จะอยู่ในเศรษฐานะใกล้เคียงกัน ซึ่งอาจจะอธิบายจาก ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม หรือปัจจัยทางด้านพันธุกรรม โดยปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม พบว่า การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มักเริ่มตั้งแต่วัยเด็ก จากนั้นการติดเชื้อในวัยผู้ใหญ่ จะพบประมาณร้อยละ 0.3-0.5 ต่อปี

ในประเทศพัฒนาแล้ว อัตราการหายจากการติดเชื้อในทุกช่วงอายุ จะมีมากกว่าหรือเท่ากับอัตราการได้รับเชื้อ จึงทำให้ความชุกโดยรวมลดลง[34]

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการติดเชื้อคือ เศรษฐานะของครอบครัวในวัยเยาว์ โดยดูจากสมาชิกในครอบครัว ความสะอาด สุขอนามัยของครอบครัว ในสหรัฐอเมริกา พบว่ากลุ่มประชากรผิวดำ และ Hispanics ยังมีเศรษฐานะอยู่ในระดับค่อนข้างต่ำ จึงทำให้มีความชุกของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ของประชากรกลุ่มนี้ในระดับค่อนข้างสูง

ส่วนปัจจัยทางพันธุกรรม พบว่า ในฝาแฝดที่เป็น monozygotic ไม่ว่าจะอยู่ด้วยกันหรือแยกกันอยู่ ก็จะมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ร่วมกันสูงกว่าฝาแฝดที่เป็น dizygotic ในกลุ่มอายุใกล้เคียงกัน[35]

การติดต่อ

วิธีการติดต่อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จากคนสู่คนนั้น ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน มีหลักฐานว่า เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร พบได้ในน้ำ ซึ่งตรวจพบได้โดยวิธี Polymerase chain reaction (PCR) และมีหลักฐานทางระบาดวิทยาถึงการติดต่อโดยผ่านทางน้ำ ในประเทศเปรู และโคลัมเบีย[36] ส่วนประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา ญี่ปุ่น สวีเดน ซึ่งมีการบำบัดน้ำให้สะอาด จะไม่พบว่ามีเชื้อนี้ในน้ำบริโภค แม้ว่าจะมีการพบเชื้อนี้ในบริเวณแหล่งน้ำใต้ดิน น้ำบ่อ[37]

ส่วนวิธีติดต่อจากคนไปสู่คนนั้น มีวิธีที่อาจเป็นได้คือ

1. การติดต่อโดยการปนเปื้อนทางอุจจาระและการรับประทาน (fecal-oral) ซึ่งมีหลักฐานสนับสนุนโดยการตรวจพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในอุจจาระ โดยวิธี PCR และเพาะเชื้อ [38] การตรวจพบเชื้อในอุจจาระจะพบมากขึ้น ถ้ามีการถ่ายเหลว
2. จากปากสู่ปาก (oral-oral) ซึ่งมีหลักฐานคือ พบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยการเพาะเชื้อและตรวจ PCR ในน้ำลายและคราบฟัน[39] แต่มีหลักฐานคัดคานว่า สามีภรรยาที่ไม่มีบุตร จะมีความชุกต่ำที่จะพบการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรพร้อมกันทั้งคู่[40] นอกจากนี้ในทันตแพทย์ และผู้ช่วยทันตแพทย์ ก็ไม่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อ[41]
3. วิธีจากกระเพาะอาหารไปสู่ปาก (gastro-oral) หลักฐานคือ การติดต่อจากคนไข้ ไปสู่ อีกคนโดยวิธีผ่านกล้อง endoscopes ซึ่งทำความสะอาดไม่เพียงพอ[42] นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่าแพทย์ผู้ทำการส่องกล้องผู้ป่วย และมิได้สวมถุงมือ ก็พบมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสูงขึ้น

ในประเทศพัฒนาแล้ว การติดต่อของเชื้อระหว่างบุคคล มักเป็นการสัมผัสโดยตรง ผ่านทางการอาเจียน น้ำลาย หรืออุจจาระ ส่วนประเทศกำลังพัฒนา การติดต่อโดยผ่านทางน้ำที่ใช้บริโภค เป็นปัจจัยสำคัญ

มนุษย์เป็นแหล่งเก็บเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่สำคัญ แต่อย่างไรก็ตาม สามารถพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร นี้แยกได้จากสัตว์อื่นๆ เช่น ลิง แมว แต่ยังไม่ทราบชัดเจนว่า แรกเริ่มสัตว์เหล่านี้ได้รับเชื้อมาได้อย่างไร อย่างน้อยการสามารถพบเชื้อได้ในน้ำลายและน้ำย่อย จากกระเพาะอาหารแมว ก็สงสัยว่าจะมีการติดต่อมายังมนุษย์ได้[43] มีรายงานการพบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในน้ำนม และเนื้อเยื่อบุกระเพาะอาหารของแกะ และพบว่าในคนเลี้ยงแกะมีอัตราการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สูงกว่าพี่น้องของคนเหล่านี้[44]

สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบคทีเรียวิทยา

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นเชื้อแบคทีเรียรูปร่างบิดเกลียว ติดสีแกรมลบ ชอบอยู่ในสภาวะออกซิเจนน้อย (microaerophillic) ขนาดกว้าง 0.5 ไมครอน ยาวประมาณ 3-5 ไมครอน ในหลอดทดลอง เชื้อนี้เจริญเติบโตได้ช้า ซึ่งเพาะเชื้อโดยใช้สารเพาะเลี้ยงพิเศษ โดยเติบโตได้ในตู้อบอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส และในบรรยากาศที่มีออกซิเจนประมาณร้อยละ 5 คาร์บอนไดออกไซค์ร้อยละ 10 โดยใช้เวลาเพาะเลี้ยงประมาณ 3-7 วัน[45] หลังจากเพาะเชื้อในหลอดทดลอง เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรจะให้โคโลนี ซึ่งมีขนาดเล็กเท่าๆกัน ไม่มีสี และเมื่อศึกษารูปร่างของเชื้อ จะพบว่ามี unipolar sheathed flagella 4-7 อัน การที่ เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรมีรูปร่างบิดเป็นเกลียว มี flagella และมีเอนไซม์ช่วยในการย่อยเยื่อบุผิว จะช่วยให้เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ผ่านจากชั้น mucus ไปยังเยื่อบุกระเพาะอาหารได้ดี เยื่อหุ้ม flagella เป็นเยื่อหุ้มซึ่งประกอบด้วยโปรตีน และ lipopolysaccharides ซึ่งอาจช่วยป้องกัน flagella จากการทำลายของกรดในกระเพาะอาหาร โดย flagella filament ประกอบด้วย โปรตีน flagellin 2 ชนิด คือ Fla A และ Fla B ซึ่งทั้งสองชนิดมีความจำเป็นในการเคลื่อนไหวของเชื้อ

ในชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารที่ตัดออกมาและตรวจพบเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยการย้อมแกรม พบว่า แบคทีเรียมีขนาดเล็ก และโค้งมากกว่าเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ได้จากการเพาะเลี้ยงในสภาวะที่ไม่เหมาะสมในการเจริญเติบโต เช่น ในหลอดอาหารเพาะเชื้อที่มีอาหารน้อย พบว่า เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะมีรูปร่างเป็นตัวยู และไม่เป็นรูปทรงกระบอก กลายเป็นรูปร่างทรงกลม (coccoid cells)[46] การปรับรูปร่างนี้ ช่วยให้เชื้ออยู่รอดได้ มีบางรายงานเชื่อว่า coccoid forms นี้อาจเป็นรูปแบบ degeneration และไม่สามารถนำไปเพาะเชื้อได้อีก

คุณสมบัติทางเคมีชีววิทยาของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้แก่ การที่เชื้อทำปฏิกิริยาให้ผลบวกต่อ urease, catalase, และ oxidase โดยเฉพาะปฏิกิริยาต่อ urease ของเชื้อนี้มีความสำคัญและมีปริมาณมาก ทำให้เราสามารถตรวจวินิจฉัย โดยตรวจพบเอนไซม์ในเยื่อบุกระเพาะอาหาร และ breath test ตรวจโดยใช้ carbon isotopes จับกับ urea นอกจากนี้ urease ยังมีบทบาทสำคัญในการ colonization และความอยู่รอดของเชื้อแบคทีเรีย ในกระเพาะอาหาร[47] urease จะช่วยย่อย urea ให้กลายเป็น ammonia ซึ่งจะช่วยในการ buffer และปกป้องแบคทีเรียจากการทำลายจากกรด อีกทั้ง urease ยังมีบทบาทในการทำให้เกิด tissue damage และเปลี่ยนแปลงระบบภูมิคุ้มกัน

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มี virulence factors ต่างๆดังนี้ ประมาณร้อยละ 50 ของสายพันธุ์ต่างๆ สามารถสร้าง vacuolating cytotoxin ซึ่งมักสามารถถอดรหัสจากยีน vac A[48] มีอย่างน้อย 5 alleles ที่ต่างกันของ Vac A ซึ่งมักทำให้เกิดโรคของกระเพาะอาหารอย่างรุนแรง[49] นอกจากนี้เฮ

ลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ยังมีสายพันธุ์ ที่ทำให้เกิดโรค ซึ่งมีส่วนของแบคทีเรียที่เรียกว่า Pathogenic island (PAI) โดยมียีน cag A เป็นตัวกำหนด โดย cag-PAI ประกอบด้วย ยีน 31 ตัว ซึ่งถอดรหัส และขนย้าย macromolecules ออกนอกเซลล์ และระหว่างเซลล์

นอกจากนี้ยังมีโปรตีน adhesions และโปรตีน เมมเบรนส่วนนอก ซึ่งทำให้เกิดความรุนแรง และมี antigenic variation.

ผลของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

การติดเชื้อเฉียบพลัน (Acute infection)

มีการศึกษาถึงผลของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แบบเฉียบพลัน โดยมีอาสาสมัคร 2 รายรับประทานเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร หลังจากได้ส่องกล้อง และตัดชิ้นเนื้อกระเพาะอาหาร ไปตรวจยืนยันว่า ไม่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มาก่อน[50-52] โดยทั้ง 2 ราย เกิดเป็น neutrophilic gastritis โดย 1 รายนั้น วัดความเป็นกรดด่างได้มากกว่า 7.0 จากวันที่ 8 ถึงวันที่ 39 หลังจากรับประทาน ส่วนอีก 1 รายเกิดอาการคลื่นไส้ และจุกเสียดบริเวณ ลิ้นปี่ ผลของการติดเชื้อที่พบเร็วที่สุด คือพบมีการเพิ่มการหลั่งกรด (basal acid secretion) หลังจากนั้นตามด้วยมีการลดการหลั่งกรด

Harfor และคณะ[53] ได้ศึกษาค้นคว้าผลการตัดชิ้นเนื้อกระเพาะอาหาร พบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร 7 รายจาก 12 ราย และมีการรตรวจซีรัม เพื่อดู IgG และ IgM antibodies ต่อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในช่วงก่อนเกิด ขณะเกิด และหลังเกิดภาวะ hypochlorhydria โดยข้อมูลจากการศึกษานี้ ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลัง พบว่า กระเพาะอาหารอักเสบเฉียบพลันที่มี hypochlorhydria มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แบบเฉียบพลัน แต่หลังจากตัวเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร กับผู้ติดเชื้อมีการปรับสมดุลแล้ว การอักเสบก็จะลดลง และการหลั่งกรดก็จะกลับมาในภาวะปกติ

การเชื้อแบบเรื้อรัง (chronic infection)

ยังไม่ทราบกันว่า การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แบบเฉียบพลันนั้น จะหายได้เองเมื่อใด แต่การศึกษาในเด็กพบว่า มีโอกาสหายจากการติดเชื้อได้บ่อย แต่การติดเชื้อในผู้ใหญ่มักเป็นตลอดชีวิต [53] และผลของการติดเชื้ออาจไม่ส่งผลใดๆเลยก็ได้ หรือเกิดโรคต่างๆตามมา เช่นโรคแผลเปปติก โรค atrophic gastritis แบบเรื้อรัง มะเร็งกระเพาะอาหารชนิด adenocarcinoma และ lymphoma

โรคจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

กระเพาะอาหารอักเสบเฉียบพลัน (Acute Gastritis)

ความสามารถของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในการเกิด acute gastritis ทำให้เกิดอาการปวดจุกเสียดแน่นบริเวณลิ้นปี่ คลื่นไส้ และอาเจียนโดยไม่มีไข้ และจากผลการตรวจส่องกล้องในกระเพาะอาหาร พบได้หลายลักษณะ ตั้งแต่มีการอักเสบเล็กน้อย จนถึงมีการอักเสบมากจนดูคล้ายมะเร็งกระเพาะอาหาร หรือ gastric lymphoma ส่วนผลการตรวจชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร จะพบเม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลด์มาแทรกอยู่ มีผนังกระเพาะอาหารบวม และแดง กระเพาะอาหารอักเสบเฉียบพลัน ถ้าไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม จะกลายเป็นแบบเรื้อรัง

กระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง (Chronic Gastritis)

การวินิจฉัยที่แน่นอนสำหรับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร คือการตรวจพบแบคทีเรียรูปร่างเป็นแท่งเกลียวจากชิ้นเนื้อ โดยเฉพาะในลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม อาจพบ coccoid ซึ่งเป็นรูปแบบที่เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ใช้ในการปรับตัวให้อยู่รอดในสภาวะแวดล้อมที่ไม่เหมาะสม เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะเริ่มต้นบริเวณ mucus และจับกับ epithelial cells บริเวณผิว mucosa และ gastric pit เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะพบได้ในกระเพาะอาหารส่วน antrum และ body ในการอักเสบเรื้อรัง จะพบ lymphocyte, plasma cell , eosinophil และ macrophage มารวมตัวกัน

หลังการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรนานมากขึ้น chronic superficial gastritis จะกลายเป็น atrophic gastritis ซึ่งมี 3 รูปแบบ ได้แก่ 1) atrophic gastritis ที่เป็นมาก บริเวณ body พบร้อยละ 31 2) atrophic gastritis ที่เป็นมากบริเวณ antrum พบร้อยละ 45 3) atrophic gastritis ที่เป็นมากทั้งบริเวณ antrum และ body พบร้อยละ 24[54]

กลไกการเกิดการทำลายต่อผิวกระเพาะอาหาร จาก superficial gastritis จนกลายเป็น atrophic gastritis นั้น ยังไม่ทราบชัดเจน และอาจมีหลายปัจจัย ปัจจัยหลัก อาจเป็นจากสภาวะแวดล้อม เนื่องจากอัตราส่วนของประชากรที่มีการติดเชื้อแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิประเทศ ทำให้มีความแตกต่างกันในลักษณะของตำแหน่งของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

Atrophic gastritis ชนิดที่เป็นมากบริเวณ body ของกระเพาะอาหาร มักจะสัมพันธ์กับ pernicious anemia ผู้ป่วยเหล่านี้ การสูญเสียหน้าที่ในการหลั่งกรด หลั่งเปปซิโนเจน และ intrinsic factor ดังนั้น pernicious anemia จึงเป็นตัวบอกถึงภาวะ diffuse corporal atrophic gastritis ในรูปแบบซึ่งรุนแรง และระยะสุดท้ายของโรค[55] เชื่อกันว่าพยาธิกำเนิดของ chronic atrophic gastritis สัมพันธ์กับ pernicious anemia ผ่านทาง autoimmune เนื่องจากมีการพบ

antibodies ต่อตำแหน่งของการหลั่งกรด และโรคนี้สัมพันธ์กับ autoimmune disease อื่น ต่อมาพบว่า pernicious anemia อาจเกิดได้เป็นผลมาจากการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แบบเรื้อรัง โดยพบว่ามักเป็นการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรแบบที่ทำให้เกิด multifocal atrophic gastritis ซึ่งแตกต่างจาก autoimmune pernicious anemia ซึ่งมักจะมี antral mucosa ปกติ

โรคแผลเปปติก

ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะมีการอักเสบของเยื่อบุกระเพาะอาหาร (gastritis) และหากไม่ได้ทำการรักษาจะเกิดเป็น gastric atrophy และ intestinal metaplasia แต่หากได้รับการรักษา เพื่อกำจัด เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แล้ว ก็จะทำให้ภาวะนี้หายไปได้ การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรมีความสัมพันธ์ กับการเกิดแผลเปปติก ในสหรัฐอเมริกา พบผู้ป่วย duodenal ulcers จะมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ประมาณร้อยละ 80

การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรแล้วทำให้เกิด ulcers นั้น ยังไม่เป็นที่เข้าใจนัก และอาจเกิดได้จากหลายปัจจัย พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร น้อยกว่าร้อยละ 20 ที่เกิดแผลเปปติก[56] เป็นเหตุผลว่า ยังมีอีกหลายปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดแผลเปปติก รวมทั้ง susceptibility ของ host และความรุนแรง ของสายพันธุ์เชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร อย่างไรก็ดี พบว่าเมื่อกำจัดเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยใช้ยาปฏิชีวนะ พบว่า สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดแผลเปปติก เป็นซ้ำได้น้อยกว่าร้อยละ 10 ใน 1 ปี[57]

การศึกษาถึง virulence factors ของเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร กับการเกิดโรค แผลเปปติก พบว่า cag A gene ซึ่ง encode cag A protein ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งมี cag A(+) จะมีการอักเสบของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหารมากกว่าปกติ และมีการหลั่ง interleukin 8 (IL-8) มาก และมีแนวโน้มจะเกิดแผลเปปติก มากกว่าผู้ที่ติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่มี cagA(-)[58] การทำงานของ cag A protein จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ cytoskeleton ใน gastric epithelial cells[59]

Higashi และ คณะ[60] พบว่า การที่ gastric epithelial cells ติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่มี cag A protein จะทำให้เกิด cell elongation และ spreading นอกจากนี้ virulence factor อื่นทีพบคือ Vac A gene ซึ่ง encode vacuolating cytotoxin พบว่า allelic variant ของ Vac A gene ใน middle region (m1 และ m2) และ cleaved signal sequence (s1a, s1b และ s2) อาจทำหน้าที่ที่เกี่ยวกับ cytotoxicity activity ของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยการติดเชื้อที่มี s1a/m1 จะพบว่ามีการอักเสบของเยื่อบุกระเพาะอาหารที่รุนแรง และเกิด duodenal ulcers ได้มาก[61]

ปัจจัยที่มีผลต่อ attachment ของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร กับ gastric epithelial cell คือ blood group antigen-binding adhesion (Bab A) ซึ่งจับกับ human Lewis (b) surface epitopes โดยการศึกษาจากเยอรมัน พบว่าการที่มี Bab A_2 genotype จะสัมพันธ์กับการเกิด duodenal ulcer และ adenocarcinoma[62] แต่กลับไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในประชากรญี่ปุ่น[63]

ผลของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในผู้ป่วยบางรายกระตุ้นให้เกิด acid hypersecretion และเกิด duodenal ulcer ขณะที่ผู้ป่วยบางราย เกิด gastric atrophy, intestinal metaplasia และ cancer ซึ่งมีผู้พยายามเสนอทฤษฎีว่า ผลของการติดเชื้อนั้นขึ้นอยู่กับความรุนแรง และตำแหน่งการเกิด gastritis[64] ตามทฤษฎีนี้ การติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่บริเวณ antrum เป็นส่วนใหญ่ จะทำให้บริเวณที่หลั่งกรดยังทำงานได้ดี จึงมีกรดหลั่งมากทำให้เกิด duodenal ulcers ขณะที่มีการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร บริเวณ body ซึ่งมี Oxyntic mucosa ทำให้เกิด gastric atrophy และลดการหลั่งกรด ทำให้เกิด gastric ulcer และ cancer

โรคมะเร็งกระเพาะอาหาร

เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นสาเหตุของ chronic active gastritis และ atrophic gastritis ซึ่งเป็นพยาธิสภาพเบื้องต้น ของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ดังนั้นในปี ค.ศ. 1994 NIH-consensus conference ได้จัดให้ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นสาเหตุของแผลเปปติก และต่อมา The International Agency for Research on Cancer (IARC) ได้ประกาศให้ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็น group I human carcinogen สำหรับการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารชนิด adenocarcinoma นอกจากนี้ก็ยังมีหลักฐานสนับสนุนว่า เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารชนิด lymphoma ด้วย

IARC ได้ประเมินพบว่า มะเร็งกระเพาะอาหารที่เกิดในประเทศที่พัฒนาแล้วประมาณร้อยละ 36 ส่วนในประเทศกำลังพัฒนาประมาณร้อยละ 47 มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งประมาณเป็นจำนวนผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารทั่วโลกประมาณ 350,000 ราย

มีหลายทฤษฎีที่พยายามอธิบายบทบาทของเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในการเกิดมะเร็ง เช่น

1) ทฤษฎีการกระตุ้นนิวโตรฟิล (Neutrophil activation) พบว่า นิวโตรฟิล ซึ่งมี CD11a/CD18- และ CD11b/CD18- ซึ่งถูกกระตุ้นโดยการติดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ทำปฏิกิริยากับ intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ส่งผลให้เกิดการรวมตัวกันของนิวโตรฟิล ในตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ จากนั้นนิวโตรฟิลจะหลั่ง reactive oxygen metabolites เช่น

peroxide และ hydroxyl ions ซึ่งจะทำลาย DNA และเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) เกิดเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็ง[66]

2) ทฤษฎีการเกิดภาวะความเป็นกรดในกระเพาะอาหารลดลง (hypochlorhydria) พบว่า ภาวะ atrophic gastritis เกิดพัฒนาต่อเป็น gastric metaplasia จะมีการสูญเสียการหลั่งกรด ของ parietal cell ทำให้ค่าความเป็นกรดด่างในกระเพาะอาหารสูงขึ้น จึงมีแบคทีเรีย ซึ่งจะเปลี่ยน nitrate ให้กลายเป็น nitrite ทำปฏิกิริยากับส่วนประกอบอื่นๆ กลายเป็น carcinogen นอกจากนี้ยังพบว่า ascorbic acid สามารถยับยั้งปฏิกิริยา nitrosation นี้ได้ ดังนั้น ในผู้ป่วยที่เป็น chronic gastritis จะมี ascorbic acid ลดลง ทำให้เกิดปฏิกิริยา nitrosation มากขึ้น จึงเกิด carcinogen เพิ่มขึ้น[67]

3) เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ต่างๆกัน จะสามารถก่อให้เกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้ต่างกัน เช่น บางสายพันธุ์สามารถสร้างโปรตีน cytotoxin-associated gene A (cag A) ซึ่งถ้าติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่มี cag A จะพบว่ามีการสร้าง proinflammatory cytokine IL-8 และทำลาย epithelial cell มากขึ้น[68] แต่ผลของ cag A กับการเกิด gastric cancer นั้น ยังไม่แน่ชัด[69-70]

4) Apoptosis และ hyperproliferation หลังจากมีการทำลาย DNA อย่างรุนแรง apoptosis (programmed cell death) จะเป็นกลไกป้องกันการแบ่งตัวของ DNA ที่กลายพันธุ์ พบว่า atrophic gastritis เกิดจากการมีการทำลายและสูญเสีย glands อธิบายจากการเกิด apoptosis และจะพบอัตราการเกิด apoptosis บริเวณ antrum สูงขึ้น ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งจะกลับสู่ภาวะปกติ หลังจากการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แล้ว

มะเร็งกระเพาะอาหารชนิด Lymphoma (Gastric lymphoma)

Primary non-Hodgkin lymphoma (NHL) ของกระเพาะอาหารพบค่อนข้างน้อย พบประมาณร้อยละ 5 ของเนื้องอกกระเพาะอาหาร และคิดเป็นร้อยละ 10 ของมะเร็ง lymphoma ทั้งหมด สาเหตุของการเกิด primary gastric NHL ยังไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากคำจำกัดความ NHL คือโรคมะเร็ง ที่เกิดจากกลุ่มเซลล์ต่อมน้ำเหลือง[71] การเกิด primary gastric lymphoma ต้องมีการเปลี่ยนแปลงเนื้อเยื่อบุกระเพาะอาหารเป็น mucosa- associated lymphoid tissue (MALT) ในเยื่อบุผิวก่อน ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงการเกิดมะเร็ง โดยพบว่าการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สัมพันธ์กับการเกิด MALT lymphoma ของกระเพาะอาหารครั้งแรกในปี ค.ศ. 1988[72] Wotherspeon และคณะ[73] ได้

ศึกษา พบเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็นจำนวนมากใน gastric lymphoma ชนิด MALT (MALToma) โดยพบประมาณ ร้อยละ 92 จึงเสนอทฤษฎีว่า เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และ *Helicobacter heilmanii* อาจจะกระตุ้นให้เกิด MALT ในเยื่อบุกระเพาะอาหาร และพัฒนากลายเป็น NHL ซึ่งเซลล์ต้นกำเนิดเหล่านี้ ค่อยๆพัฒนากลายเป็น malignant lymphoma ผ่านขบวนการเจริญเติบโตแบบควบคุมไม่ได้ ผ่าน genetic alterations, mutation deletions และ amplifications

อาการของผู้ป่วย gastric lymphoma ประกอบด้วย ปวดจุกเสียด บริเวณลิ้นปี่ ซึ่งพบไ บ่อยที่สุด น้ำหนักลด เบื่ออาหาร อาเจียน ถ่ายเป็นสีดำ อาเจียนเป็นเลือด การวินิจฉัย ขึ้นกับผลการตรวจชิ้นเนื้อกระเพาะอาหาร และตรวจพบ B cell โดยการย้อม immunohistochemistry ซึ่งจะพบการเปลียนแปลงของ lymphoepithelial ส่วนประกอบของ polymorphic cells พบ germinal center ที่มีการกระตุ้นในสภาวะปกติ เยื่อบุกระเพาะอาหารไม่พบมีเนื้อเยื่อน้ำเหลือง (lymphoid tissue) อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะทำให้ผิวกระเพาะอาหารอักเสบ ทำให้เกิดการสะสมของ CD4+ lymphocyte และ B cell เข้ามายังชั้น gastric lamina propria เกิดขบวนการนำเสนอ antigen แล้วตามกด้วยการกระตุ้น T cell การแบ่งตัวของ B cell และเกิดเป็น lymphoid follicle ซึ่งจะมีลักษณะที่คล้ายกับที่พบทีใน Ileum บริเวณ Peyer's patch[74] ซึ่ง follicles นี้จะมีลักษณะเฉพาะคือ บริเวณตรงกลางประกอบด้วย centroblasts และ centrocytes และล้อมรอบด้วย B cell เรียกว่า mantle และ mantle นี้จะล้อมรอบด้วย marginal zone ซึ่งประกอบด้วย B cells

มีผู้พยายามศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และ MALToma เช่น การเกิด MALToma อาจสัมพันธ์กับบางสายพันธ์ของ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งสมารถผลิตโปรตีน cag A, Eck และคณะ [75] ได้รายงานพบว่า ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่า เป็น MALToma จะมี serum IgG antibody ต่อ cag A พบได้ บ่อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 95 เทียบกับร้อยละ 67)

การวินิจฉัยภาวะติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

เครื่องมือที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ กลุ่มที่ต้องอาศัยการส่องกล้องกระเพาะอาหาร (biopsy-based tests) และ กลุ่มที่สามารถตรวจทางอ้อมโดยไม่ต้องตรวจโดยการส่องกล้องกระเพาะอาหาร (non invasive tests) ดังตารางที่ 2

Rapid Urease test (RUT)

เป็นการตรวจวินิจฉัย ภาวะติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยอาศัยคุณสมบัติ ของเชื้อที่สามารถสร้างเอนไซม์ urease ซึ่งมีหน้าที่ในการเปลี่ยนยูเรีย เป็นคาร์บอนไดออกไซค์และแอมโมเนีย หลักการของ RUT คือการใช้ชิ้นเนื้อที่ได้จากการส่องกล้องกระเพาะอาหารวางลงบนแผ่นตรวจที่มีสารยูเรียปริมาณมาก และตัววัดความเป็นกรดด่าง โดยจะเปลียนสีเมื่อมีความเป็นด่างอันเนื่องมาจากแอมโมเนีย ซึ่งเกิดจากเอนไซม์ urease ดังกล่าว อุปกรณ์ตรวจ RUT มี 3 ชนิด ได้แก่ ชนิดที่เป็น agar gel slide เช่น CLO test® หรือ Hp-fast® ชนิดที่เป็น membrane test เช่น Pronto dry® และชนิดที่เป็น liquid-based test โดยทั่วไปควรแปลผลภายใน 24 ชั่วโมง สำหรับกรณีที่มีการใช้แผ่นตรวจชนิด membrane test ซึ่งทำให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นเร็ว และสามารถอ่านผลได้ภายใน 1 ชั่วโมง ก็พบว่า ส่วนหนึ่งอาจมีการเปลี่ยนสีของแผ่นตรวจได้ภายหลัง 1 ชั่วโมง โดยเฉพาะในรายที่มีเชื้อปริมาณน้อย แนะนำให้เพิ่มความไว และความเร็วในการตรวจด้วยการ warm slide และการตัดชิ้นเนื้อสองชิ้นกรณีใช้ forceps ขนาดปกติ จากตำแหน่ง incisura angularis และ greater curvature of antrum[76] หรือชิ้นเดียว กรณี jumbo biopsy

การตรวจด้วยวิธีนี้ พบว่าความแม่นยำมากกว่าร้อยละ 90 ดังตารางที่ 3 และมีข้อดีกล่าวคือ ทำได้ง่าย ราคาไม่แพง และทราบผลเร็ว ข้อจำกัดในการตรวจวิธีนี้ คือ ความแม่นยำจะลดลงเมื่อปริมาณเชื้อน้อยกว่า 10^4 ตัว เช่นในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยจาก meta-analysis ของการศึกษาเพื่อประเมินความไว และความจำเพาะของ RUT ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในทางเดินอาหาร พบว่า ความไวรวม (pooled sensitivity) เท่ากับ 0.67 (95%CI, 0.64-0.70) และ 0.93 (95%CI, 0.90-0.96) ตามลำดับ[77] สำหรับความจำเพาะรวม (pooled specificity) นอกจากนี้ผู้ที่ได้รับยาลดกรดโดยเฉพาะกลุ่ม proton pump inhibitors และกลุ่ม bismuth รวมถึงยาปฏิชีวนะก็ทำให้ความไวในการตรวจ ลดลงร้อยละ 25[78] จากปริมาณเชื้อที่น้อยลงด้วยเช่นกัน จึงแนะนำให้หยุดยาดังกล่าวก่อนอย่างน้อย สองสัปดาห์[79,80] หรืออาจต้องใช้วิธีตรวจวินิจฉัย วิธีอื่นๆร่วมด้วยในการตรวจในกรณีที่มีเลือดออกในทางเดินอาหาร

การตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา หรือ histology

การตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา เพื่อตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แนะนำให้ตัดชิ้นเนื้ออย่างน้อย 3 ตำแหน่ง คือ incisura angularis, greater curvature of corpus และ greater curvature of antrum[81] เนื่องจากการกระจายของเชื้อเป็นหย่อมๆ ในกระเพาะอาหาร แม้ว่าการตรวจชิ้นเนื้อที่เดียวจาก incisura angularis สามารถวินิจฉัย ได้มากกว่าร้อยละ 90 ก็ตาม ส่วนการย้อมเชื้อนั้น มีสารหลายชนิดที่ย้อมเพื่อ วินิจฉัยได้ เช่น Warthin- Starry stain, Hp silver stain, Dieterle, Giemsa, Giminez, Acridine orange, Mcmullen และ immunostaining อย่างไรก็ตาม แนะนำให้ย้อม hematoxylin & eosin (H&E stain) เพื่อดูพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อ และ stains เฉพาะ

สำหรับเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เช่น silver stains หรือ Giemsa stains ส่วน Genta stains นั้นประกอบด้วย H&E, *H pylori* selective stains และ alcian blue stain

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะมีลักษณะ short, curved หรือ spiral bacillus อยู่บน gastric epithelial surface หรือ gastric pits เชื้ออื่นที่อาจมีลักษณะคล้ายเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร แต่มีรูปร่างยาวกว่า คือ *H. Heilmanii* และ *H. bizzozeroni* ซึ่งอาจติดเชื้อมา จากสุนัข หรือแมว ความไวและความจำเพาะของวิธีนี้ค่อนข้างดี ดังตารางที่ 2 และยังสามารถตรวจพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อได้อีกด้วย อย่างไรก็ตาม ความไวขึ้นกับปริมาณเชื้อเช่นเดียวกับ RUT ดังนั้นยา bismuth, proton pump inhibitors และยาปฏิชีวนะ ทำให้ความไวในการตรวจลดลงเช่นกัน

การเพาะเชื้อหรือ culture

การเพาะเชื้อจากเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารแม้ว่าจะมีความจำเพาะ ถึงร้อยละ 100 แต่ความไวนั้นค่อนข้างต่ำประมาณร้อยละ 50-60 เท่านั้น เนื่องจากระบวนการการเพาะเชื้อทำให้ยากและเชื้อมักจะตาย ง่ายระหว่างกระบวนการเก็บชิ้นเนื้อ การเพาะเชื้อต้องอาศัยความชำนาญที่สูงของห้องปฏิบัติการ นอกจากนี้ค่าใช้จ่ายในการตรวจยังค่อนข้างสูงอีกด้วย การเพาะเชื้อมีความสำคัญเมื่อมีความชุกของเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อยาสูง เพราะจำเป็นต้องตรวจหาความไวของเชื้อที่เพาะขึ้นต่อยาที่ใช้ในการรักษา เช่นเดียวกับ RUT และ histology ยาที่ลดปริมาณเชื้อ เช่น proton pump inhibitor (PPI), H_2 receptor blocker (H_2RA) และยาปฏิชีวนะ ควรหยุดอย่างน้อยสองสัปดาห์ก่อนการตรวจเช่นกัน

Urea breath test (UBT)

อาศัยหลักการของเอนไซม์ urease ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยให้ผู้ป่วยทานอาหารที่มียูเรีย ซึ่งมี C^{13} หรือ C^{14} เป็นองค์ประกอบ ถ้าผู้ป่วยมีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งมี เอนไซม์ urease จะย่อยสลายก๊าซคาร์บอนไดออกไซค์ที่มี C^{13} หรือ C^{14} ออกมาทางลมหายใจ หลังจากนั้นใช้สารที่จับกับก๊าซคาร์บอนไดออกไซค์เป็นเวลา 20 นาที แล้ววัดปริมาณสารของ C^{13} หรือ C^{14} พบว่า UBT มีความไว และความจำเพาะสูง และแสดงถึง active infection เช่นเดียวกับ rapid urease tests อย่างไรก็ตาม มีข้อจำกัดบางประการ เช่นผู้ป่วยที่ผ่าตัดกระเพาะอาหาร หรือได้รับยา เช่น PPI, bismuth หรือ ยาปฏิชีวนะ[82] โดยแนะนำให้หยุดยาปฏิชีวนะ หรือ bismuth อย่างน้อย 28 วัน และหยุด PPI อย่างน้อย 7-14 วัน[83] สำหรับ H_2RA นั้นยังมีข้อมูลขัดแย้งกันอยู่ว่ามีผลต่อการทดสอบหรือไม่[84,85] อย่างไรก็ตามแนะนำให้หยุดยาก่อน 24-48 ชั่วโมงก่อนตรวจ ส่วน antacid ไม่มีผลต่อการตรวจ

ส่วนการตรวจหาเชื้อขณะมีเลือดออกในทางเดินอาหารนั้นพบว่ามีผลเล็กน้อยต่อการตรวจวิธีนี้ กล่าวคือมีความไว และความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 93 และร้อยละ 92 ตามลำดับ[77] ข้อดีของ C^{13} คือไม่มีคุณสมบัติของกัมมันตรังสี จึงสามารถใช้ได้ในเด็ก และหญิงตั้งครรภ์ได้ แต่ข้อด้อยคือ mass spectrometer ในการตรวจที่ยุ่งยากและราคาแพงกว่า เครื่องมือเสียง่ายกว่า แต่สามารถใช้ infra-red spectroscopy แทนซึ่งมีราคาถูกและใช้งานง่ายกว่า[86]

Antibody testing

เป็นการวัดระดับของ immunoglobulin จำเพาะต่อเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยสามารถตรวจพบได้ในเลือด ปัสสาวะ น้ำลาย แต่ที่เป็นประโยชน์ในการวินิจฉัย คือการตรวจ immunoglobulin G ในเลือด ซึ่งจะตรวจพบภายหลังการติดเชื้อประมาณ 3-4 สัปดาห์ และจะคงอยู่ในเลือดได้นานหลายปี แม้จะกำจัดเชื้อสำเร็จก็ตาม[87] ดังนั้นผลบวกจึงไม่ได้บ่งถึง ภาวะ active infection การตรวจหา antibody นั้นมี 3 วิธี คือ enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Latex agglutination tests และ Western blotting ข้อดีคือ ราคาถูก ทำได้โดยไม่ต้องส่องกล้องทางเดินอาหาร และได้ผลเร็ว มีการศึกษา meta-analysis เกี่ยวกับ kits ที่วางขายในปัจจุบัน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของความไว และความจำเพาะ[88] อย่างไรก็ดี antigens ที่ใช้ในการตรวจจากที่หนึ่งไม่สามารถใช้กับที่อื่นๆได้ จึงแนะนำให้ทดสอบ kits เพื่อประเมิน local validationด้วย[89,90]

การแปลผลกรณีได้ผลบวกนั้นมี 3 ภาวะ คือ ติดเชื้อขณะนั้นจริง, เคยติดเชื้อแต่ขณะนี้หายแล้ว , หรือเป็นผลบวกลวงจาก antibody อื่น[91] ข้อดีของการตรวจวิธีนี้คือ ยาไม่มีผลต่อการตรวจ ข้อด้อยคือ ไม่บ่งถึง active infection ดังกล่าวข้างต้น และการแปลผล ต้องพิจารณาร่วมกับความชุกของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรด้วย เช่น อาจเกิดผลบวกลวงได้ในพื้นที่ที่มีความชุกของเชื้อต่ำ แนะนำให้ตรวจหา antibody ร่วมกับ rapid urease tests ในกรณีที่มีเลือดออกจากแผลเปปติกในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น หรือในรายที่เชื้อมีปริมาณน้อย เช่น extensive mucosal atrophy[92] หรือ MALT lymphoma[93] เป็นต้น

Stool antigen tests

เป็นการตรวจหา antigen ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ในอุจจาระโดยอาศัยวิธี enzymatic immunoassays (EIA) ซึ่งบ่งถึง active infection ได้ การตรวจมี 2 ชนิดคือ ใช้ polyclonal antibodies และ monoclonal antibodies ในการตรวจจับกับ antigen วิธีที่ใช้ polyclonal antibodies นั้นมีการใช้อย่างกว้างขวาง และมีการศึกษาพบว่า ความแม่นยำในการวินิจฉัย และการตรวจยืนยันว่าหายขาดหลังการรักษาเทียบเท่ากับ Urea breath tests[94,95] การตรวจพบ antigen ใน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อุจจาระ 7 วันหลังการรักษา บ่งถึงการกำจัดเชื้อที่ไม่ได้ผล[96] มีการศึกษา meta-analysis เกี่ยวกับความแม่นยำของ monoclonal antibodies ในการตรวจหาเชื้อ พบว่า monoclonal stool antigen tests มีความแม่นยำในการตรวจหาเชื้อก่อนการรักษาโดยรวมเท่ากับร้อยละ 95 ดีกว่าเมื่อเทียบกับ polyclonal stool antigen tests ซึ่งเท่ากับร้อยละ 83 ส่วนการตรวจยืนยันการหายขาด หลังการรักษาพบว่า monoclonal tests ก็มีค่าความไว (sensitivity) มากกว่า polyclonal tests คือเท่ากับร้อยละ 91 และร้อยละ 76 ตามลำดับ[97]

ปัจจุบันมีการพัฒนาเทคนิคการตรวจด้วยการใช้แผ่นตรวจซึ่งเพียงหยดอุจจาระผสมน้ำลงบนแผ่นตรวจ สามารถอ่านผลได้ภายใน 5 นาที พบว่าความไวและความจำเพาะประมาณร้อยละ 92[98]

การตรวจหาเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรควรกระทำเมื่อมีข้อบ่งชี้เท่านั้น โดยอ้างอิงจากตาราง 4

ส่วนการทดสอบเพื่อพิสูจน์ว่าเชื้อถูกกำจัด ได้หรือไม่นั้น แนะนำให้ตรวจในผู้ป่วยต่อไปนี้ คือ ผู้ป่วยที่มี *H pylori* associated ulcers, MALT lymphoma, early gastric cancer และผู้ป่วยที่ยังมีอาการทั้งที่ได้รับการรักษาแบบ test and treat strategy ซึ่งเป็นคำแนะนำจาก expert consensus[99] โดยควรตรวจหลังการให้ยากำจัดเชื้ออย่างน้อย 4 สัปดาห์ และแนะนำให้ตรวจด้วยวิธี urea breath test เป็นหลัก แต่อาจใช้ stool antigen ได้ ส่วนการส่องกล้องซ้ำนั้น ควรทำเมื่อมีความจำเป็นต้องตรวจ เช่นการตรวจติดตามแผลในกระเพาะอาหารหลังการรักษา อย่างไรก็ตาม ควรตรวจหาเชื้อด้วยการตรวจทางพยาธิวิทยา หรือตรวจพร้อมกับ rapid urease test พบว่าการตรวจด้วย rapid urease test อย่างเดียวนั้นมีความไวลดลงกรณีตรวจหลังการรักษา[100] เนื่องจากแอนติบอดีต่อเชื้อจะยังคงอยู่หลังการรักษาเป็นเวลานาน จึงไม่แนะนำให้ตรวจทาง serology

การรักษาภาวะการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

ในปัจจุบันการรักษาภาวะติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มีความยุ่งยาก และซับซ้อน เหตุผลเนื่องมาจากภาวะเชื้อดื้อยาซึ่งส่งผลทำให้การรักษามาตรฐานเดิม ไม่ประสบผลสำเร็จ โดยสาเหตุหลักเกิดจากการใช้ยาปฏิชีวนะกันอย่างไม่เหมาะสมนั่นเอง โดยทั่วไปเป้าหมายของการกำจัดเชื้อ คือ อัตราการกำจัดเชื้ออย่างน้อยต้องร้อยละ 80 ขึ้นไป[102] ยาที่ใช้รักษาภาวะ การติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ประกอบด้วยยาปฏิชีวนะ และยาลดกรด ซึ่งประกอบด้วยยาหลายสูตรมากที่ใช้ในปัจจุบัน ดังในตารางที่ 5 ซึ่งอ้างอิงมาจาก American College of Gastroenterology 2007 โดยถ้าผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน (primary treatment) แนะนำให้ใช้การรักษาเรียกว่า triple therapy ที่เป็นการให้ ยา clarithromycin based ร่วมกับยา amoxicillin หรือ metronidazole และยากลุ่ม PPI เป็นเวลา 14 วันดังตารางที่ 5 มีการศึกษา meta-analysis รวม 7 การศึกษา จำนวนผู้ป่วยมากกว่า 900 คน เปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยา clarithromycin based ระยะเวลา 7 วัน

และ 14 วัน พบว่าที่ระยะเวลา 14 วันให้ผลการกำจัดเชื้อดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ[103] (Odds ratio= 0.62 95% CI =0.45-0.84) นอกจากนี้ยังมีการศึกษา meta-analysis ยืนยันว่าการให้ยา 14 วัน สามารถเพิ่มอัตราการกำจัดเชื้อได้อีก ร้อยละ 12 (95% CI = 7-17%)[104] และมีการศึกษาชนิด randomized study ขนาดใหญ่ในผู้ป่วยจำนวน 486 คนในประเทศอิตาลี ในปี ค.ศ. 2006 พบว่าการให้ยา 14 วันดีกว่าการให้ยา 7 วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน[105] ส่วนการให้ยาระยะเวลา 10 วัน เทียบกับ 7 วันนั้น มีการศึกษาพบว่าไม่แตกต่างกัน[106]

ดังนั้นในปัจจุบัน guideline ส่วนใหญ่จะแนะนำให้ใช้เวลารักษาเป็นเวลา 14 วัน[101,102] อย่างไรก็ตาม เนื่องจากประชากรที่ใช้ศึกษาเป็นประชากรที่แตกต่างกัน อัตราการเกิดเชื้อดื้อยาที่ไม่เหมือนกัน จึงอาจต้องอาศัยข้อมูลพื้นฐาน จากการศึกษาแต่ละพื้นที่เป็นส่วนช่วยในการตัดสินใจเกียวกับระยะเวลาการรักษาด้วย[107] ในผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยา เพนนิซิลลินและไม่เคยได้ยาหรือสงสัยว่าอาจดื้อยา clarithromycin อาจใช้ยาสูตร clarithromycin ร่วมกับ amoxicillin ได้ แต่กรณีถ้าแพ้ เพนนิซิลลินอาจใช้ metronidazole แทน amoxicillin ได้

สูตร bismuth based quadruple therapy ซึ่งประกอบด้วย bismuth, tetracycline, metronidazole ร่วมกับยา proton pump inhibitor หรือ H_2 receptor antagonist เป็นเวลา 10-14 วัน มีการศึกษา meta-analysis เปรียบเทียบกับยา clarithromycin based triple therapy ซึ่งประกอบด้วย 5 การศึกษา พบว่าอัตราการกำจัดเชื้อ ไม่ต่างกัน โดยทั่วไปการให้ยา proton pump inhibitor หรือยา H_2 receptor antagonist ไม่ต่างกัน ยกเว้นกรณีเชื้อดื้อยา metronidazole[108] ถึงแม้ประสิทธิภาพของยาสูตร quadruple therapy จะไม่แตกต่างจาก triple therapy ก็ตามแต่ยากลุ่มนี้ก็มีปัญหาเรื่องผลข้างเคียง และความยุ่งยากในการรับประทานยามากกว่า จึงอาจพิจารณาใช้ยาสูตรนี้ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยา เพนนิซิลลิน หรือเคยได้รับยา หรือสงสัยว่าดื้อต่อกลุ่มยา clarithromycin ในปัจจุบันพบว่า มีเชื้อดื้อต่อยา clarithromycin มากขึ้นเรื่อยๆ เนื่องจากมีการใช้ยากลุ่ม macrolide กันอย่างกว้างขวาง ทำให้การใช้ยาสูตรที่มี clarithromycin ได้ผลไม่ดีเท่าที่ควร ในประเทศไทยพบว่ามีอัตราดื้อต่อยา clarithromycin ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สูงถึงร้อยละ 23[14] ดังนั้นใน guildeline ของ Maastricht III แนะนำให้เลือกสูตรยาที่ไม่มี clarithromycin หรืออาจตรวจหา ภาวะดื้อต่อยา clarithromycin ในพื้นที่ที่มีการดื้อต่อยา clarithromycin มากกว่าร้อยละ 15-20[102]

ส่วนสูตรยา sequential therapy ซึ่งประกอบด้วยยา PPI และ amoxicillin เป็นเวลา 5 วัน แล้วตามด้วยการให้ PPI, clarithromycin และ tinidazole อีก 5 วัน โดยอาศัยหลักการที่ยา amoxicillin เข้าไปออกฤทธิ์ที่ผนังเซลล์ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรก่อนเพื่อป้องกัน ไม่ให้เชื้อสามารถขับยาโดยเฉพาะ clarithromycin ออกจากเซลล์แบคทีเรียได้[109] ในระยะหลังได้มีการศึกษาออกมาค่อนข้างมาก พบว่าประสิทธิภาพการกำจัดเชื้อค่อนข้างดี คือสามารถกำจัดเชื้อได้มากกว่าร้อยละ

90[110] และมีข้อมูลยืนยันว่าสูตรนี้มีประสิทธิภาพเหนือกว่า clarithromycin based triple therapy อย่างมีนัยสำคัญทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ และคนสูงอายุ[111-113] ตัวอย่างการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาแบบ first line ด้วยยาสูตร sequential และสูตร clarithromycin based แสดงในตารางที่ 7 นอกจากจะมีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อในรายที่ไม่เคยรักษามาก่อนแล้ว ยังมีแนวโน้มว่าสามารถกำจัดเชื้อที่ดื้อต่อยา clarithromycin ด้วยโดยมี post hoc analysis ของการศึกษาชนิด randomized trial ขนาดใหญ่เฉพาะกลุ่มที่มีการดื้อต่อยา clarithromycin พบว่า จากการตรวจ genotypic resistance พบว่าอัตราการกำจัดเชื้อมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือประมาณร้อยละ 80 เมื่อเทียบกับ clarithromycin based triple therapy คือประมาณร้อยละ 40[114]

อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่ทำในทวีปยุโรป โดยเฉพาะประเทศอิตาลี ซึ่งมีความชุกของเชื้อที่ดื้อต่อยา clarithromycin แตกต่างกับประเทศไทย ดังนั้นจึงต้องอาศัยข้อมูลในประเทศไทยและประเทศอื่นๆในอนาคต นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลที่ว่าสามารถใช้ metronidazole แทน tinidazole ได้หรือไม่

ปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้การกำจัดเชื้อไม่สำเร็จ คือผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ และภาวะดื้อยาของเชื้อเอง ซึ่งการรับประทานยานั้นมีความสำคัญมากโดยควรเน้นย้ำผู้ป่วยทุกครั้งก่อนให้ยารักษาว่าให้รับประทานยาจนครบและแนะนำถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ หลังจากการรักษาโดยเฉพาะอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย การรับรสที่ผิดปกติ รวมถึงภาวะ disulfiram-like reaction จากการดื่มเหล้ากรณีใช้ยา metronidazole ผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดที่พบบ่อยแสดงในตารางที่ 6 ภาวะดื้อต่อยามีความสำคัญต่อการเลือกสูตรยาที่ใช้ในการรักษา โดยเฉพาะ clarithromycin พบว่าการดื้อยาเกิดจากการมี point mutation ในตำแหน่ง domain V ของ 23S ribosomal RNA และส่งผลต่อการรักษาด้วยยาค่อนข้างมาก[115-117] ต่างจากยา metronidazole ถึงจะมีความชุกของการดื้อยาค่อนข้างมาก เมื่อเทียบกับ clarithromycin แต่ในทางคลินิก สามารถแก้ไขด้วยการเพิ่มปริมาณยา metronidazole หรือการใช้ PPI แทนที่ H_2 receptor antagonist มีการศึกษาว่าถ้าเคยได้รับยากลุ่ม macrolide หรือ metronidazole มาก่อนจะเพิ่มโอกาสการดื้อยาต่อเชื้อได้[118] นอกจากนี้การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ และภาวะดื้อต่อยาของเชื้อเองแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวกับคุณสมบัติของเชื้อ และผู้ที่ได้รับเชื้อที่ส่งผลต่อการกำจัดเชื้อด้วย กล่าวคือ meta-analysis ซึ่งรวมทั้งหมด 14 การศึกษา พบว่าเชื้อที่ไม่มี cag A มีโอกาสดื้อต่อยามากกว่าเชื้อที่มี cag A อย่างมีนัยสำคัญ (risk ratio=2, 95% CI =1.6-2.4)[119] นอกจากนั้นคนที่มี CYP2C19 polymorphism จะมีผลทำให้การกำจัดยา PPI เร็วกว่าปกติ ก็จะส่งผลต่อการรักษาด้วยยาที่มี PPI เป็นส่วนประกอบเช่นกัน[120]

กรณีการรักษาในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อนแต่ไม่สำเร็จนั้น แนะนำใช้สูตรยาที่ไม่มียาเดิมที่ใช้ในการรักษาครั้งแรก สูตรยาที่แนะนำให้ใช้เป็น second line therapy แสดงไว้ในตารางที่ 8 ซึ่งประกอบด้วย bismuth based quadruple therapy และ levofloxacin based regimen ข้อมูลของการใช้ยาสูตร bismuth based quadruple therapy นั้นพบว่าน่าจะมีประโยชน์เพราะโดยส่วนใหญ่มักเริ่มการรักษาครั้งแรกด้วยสูตรยา clarithromycin based triple therapy มาก่อน ยกเว้นถ้าเคยใช้รักษาผู้ป่วยตั้งแต่แรก การศึกษา pooled analysis จาก 16 การศึกษา พบว่าอัตราการกำจัดเชื้อเฉลี่ยเท่ากับร้อยละ 76 (ร้อยละ 60-100) เมื่อใช้ bismuth based quadruple regimen สำหรับการรักษาในครั้งที่ 2[121] ใน Maaastricht III consensus แนะนำให้ใช้สูตรนี้เป็น second line ในการรักษาด้วย อย่างไรก็ตาม พบว่าในบางพื้นที่นั้นไม่มียา bismuth ที่จะใช้ในการรักษา และจากที่กล่าวมาแล้วสูตรยานี้ต้องกินยาจำนวนมากและมีผลข้างเคียงพอสมควร

สูตรยา levofloxacin based triple therapy ประกอบด้วย levofloxacin, amoxicillin และ PPI พบว่าข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยายังมีน้อย และอัตราการกำจัดเชื้อมีได้ตั้งแต่ ร้อยละ 63 ถึงร้อยละ 94[122-124] นอกจากนั้นมีการศึกษาชนิด meta-analysis ของ 4 การศึกษาเปรียบเทียบ 10 วันของการใช้สูตรยา levofloxacin based กับ 7 วันของ bismuth based regimen พบว่าสูตรยา levofloxacin based มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อน้อยและมีผลข้างเคียงน้อยกว่า สูตร bismuth based อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอัตราการกำจัดเชื้อโดยรวมเท่ากับ ร้อยละ 87 และร้อยละ 68 ตามลำดับ[123] มีหนึ่งการศึกษาที่ใช้ tinidazole แทน amoxicillin ในการรักษาพบว่าอัตราการกำจัดเชื้อค่อนข้างดี คือประมาณ ร้อยละ 84[125] ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาสูตร levofloxacin based ในประเทศไทย และในหลายๆประเทศที่มีการใช้ยา quinolone กันอย่างแพร่หลาย ส่วน Maastricht III consensus แนะนำให้ใช้ยาสูตร levofloxacin based เป็น third line นอกจากนี้แล้วยังมีการศึกษาเกี่ยวกับยา rifabutin ที่ใช้ในการรักษาเชื้อวัณโรค และยา furazolidone ซึ่งใช้ในการรักษา Giardiasis หรือการติดเชื้อในลำไส้ พบว่าส่วนใหญ่เป็นการศึกษาขนาดเล็ก ผลการกำจัดเชื้อโดยรวม ร้อยละ 38 ถึงร้อยละ 91[126] มีการศึกษาล่าสุดโดยการให้ rifabutin, amoxicillin และ pantoprazole เป็นเวลา 12 วัน อัตราการกำจัดเชื้อสูงถึงร้อยละ 91[127-130] และการดื้อยา clarithromycin และ metronidazole ก็ไม่มีผลต่อการรักษาด้วยยา rifabutin เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม การใช้ยา rifabutin มีโอกาสเกิดพิษต่อไขสันหลัง และตาได้ และที่สำคัญ ยามีผลต่อเชื้อ mycobacterium ซึ่งพบบ่อยในประเทศกำลังพัฒนา เนื่องจากผลการรักษาที่หลากหลายและมีข้อมูลค่อนข้างจำกัดในการรักษาครั้งที่สาม (third line) Maastricht III consensus จึงแนะนำให้รักษาตามผลของการทดสอบการดื้อต่อยาในห้องปฏิบัติการ (susceptibility test)

การรักษาอื่นๆที่ใช้เป็นทางเลือก ได้แก่ การให้ probiotics, bovine lactoferrin และ curcumin ซึ่งมีการศึกษาในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา Probiotics เป็นจุลชีพที่ยังมีชีวิต และนำมาใช้เพื่อปรับสมดุลของนิเวศวิทยาของระบบทางเดินอาหาร การศึกษาส่วนใหญ่ใช้แบคทีเรียชนิด Lactobacillus ซึ่งมีคุณสมบัติผลิตกรดแลคติก หน้าที่ของ probiotics ต่อกระเพาะอาหารคือทำให้คุณสมบัติในการปกป้องผิวเยื่อบุกระเพาะอาหารคงตัว และลดการอักเสบของเยื่อบุกระเพาะอาหาร[131]

นอกจากนี้เชื้อบางชนิด เช่น Lactobacillus และ bifidobacteria มีความสามารถในการปล่อยสาร bacteriocins ซึ่งมีคุณสมบัติในการยับยั้งการเจริญเติบโต และการเกาะติดของผนังกระเพาะอาหารของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้ ส่วน bovine lactoferrin นั้นเป็นการรักษาเสริมร่วมกับการยาสูตรมาตรฐาน (adjuvant therapy) เมื่อเปรียบเทียบกับยาสูตรที่ไม่มี probiotics พบว่าอัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ได้ผลขัดแย้งกัน บางการศึกษาพบว่าได้ผลดีกว่า แต่บางการศึกษาพบว่าไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม มีการศึกษา meta-analysis พบว่าผลข้างเคียงของสูตรยาที่มี probiotics ร่วมด้วย น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[132]

กล่าวโดยสรุป คือการรักษาด้วยสูตรยามาตรฐานเดิม อาจไม่ได้ผลดีตามที่คาดหวัง เนื่องมาจากการดื้อยาตั้งแต่แรก (primary drug resistance) ที่พบมากขึ้นเรื่อยๆ การใช้สูตรยา sequential therapy เป็นการรักษาที่ให้ผลการกำจัดเชื้อที่ดี แม้ว่าเชื้อจะมีภาวะดื้อต่อยา clarithromycin แต่ยังจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลที่เพิ่มขึ้นในประเทศต่างๆ ซึ่งจะมีข้อมูลการตอบสนองของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่แตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาถึงภาวการณ์ดื้อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร และหาอัตราการกำจัดเชื้อของแต่ละสูตรยา เพื่อกำหนดเป็นมาตรฐานในการดูแลผู้ป่วยที่แตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 แสดงข้อบ่งชี้ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ตาม Maastricht 2-2000 Consensus

ข้อบ่งชี้ (หลังการทราบว่ามีการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร)	ระดับหลักฐานสนับสนุน
Strong recommendations	
1. Peptic ulcer (active or not, including complicated ulcer)	1
2. MALToma	2
3. Atrophic Gastritis	2
4. Post gastric cancer resection	3
5. Patients who are first-degree relative of gastric cancer patients	3
6. Patient's wishes (after full consultation with their physician)	4
Advisable recommendations	
1. Functional dyspepsia	2
2. Gastroesophageal reflux disease	3
3. Use of NSAIDs	2

หมายเหตุ ระดับหลักฐานสนับสนุน

1. มีหลักฐานสนับสนุนเป็น well-designed and appropriately controlled studies
2. มีหลักฐานสนับสนุนเป็น well-designed cohort หรือ case-controlled studies, เป็น Indirect evidence
3. เป็นรายงานผู้ป่วย
4. เป็นประสบการณ์ทางคลินิก
5. ไม่มีหลักฐานสนับสนุน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 แสดงถึงวิธีการตรวจหาเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ด้วยวิธีต่างๆ

Biopsy-based tests	Non-invasive tests
Rapid urease test (RUT)	Urea breath test (UBT)
Histology	Stool antigen test
Culture	Serology

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 แสดงความแม่นยำของการตรวจวินิจฉัยรวมถึงประโยชน์และข้อจำกัดของวิธีต่างๆ ในการตรวจหาการติดเชื้อ *H.pylori* ดัดแปลงจาก Update on *H.pylori* Treatment[99]

Am Fam Physician 2007;75:351-8 PPI= proton pump inhibitor

การทดสอบ	ค่าความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	ประโยชน์
Invasive			
Endoscopic with biopsy			Diagnostic strategy of choice in children with persistent or severe upper abdominal symptoms
Histology	>95	100	Sensitivity reduced by PPIs, antibiotics, and bismuth-containing compounds
Urease activity	93 to 97	>95	Sensitivity reduced by PPIs, antibiotics, bismuth containing compounds and active bleeding
Culture	70 to 80	100	Technically demanding
Non invasive			
Serology for Immunoglobulin G	85	79	Sensitivity and specificity vary widely; positive result may persist for months after eradication, Reliability in children not adequately validated; not recommended
UBT	95 to 100	91 to 98	Requires seperate appointments; sensitivity reduced by PPIs, antibiotics, and bismuth-containing compounds; reliable test for cure Best available non invasive test in children but higher false-positive rates in infants and children younger than six years compared with school-age children and adolescents
H.pylori stool antigen	91 to 98	94 to 99	Test for cure seven days after therapy is accurate Sensitivity reduced by PPIs, antibiotics and bismuth-containing compounds Easy to perform independent of age; possible alternative to UBT; monoclonal antibody-based test most reliable

สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 แสดงข้อบ่งชี้ในการตรวจหาและกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร[101]

ข้อบ่งชี้ในการตรวจวินิจฉัยและกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร
ข้อบ่งชี้ชัดเจนและแนะนำให้ปฏิบัติ
1. มีแผลในกระเพาะอาหารและในลำไส้เล็กส่วนต้น
2. เคยมีแผลแต่ไม่เคยตรวจหรือกำจัดเชื้อมาก่อน
3.มะเร็งต่อมน้ำเหลืองกระเพาะอาหารชนิด low grade gastric MALT lymphoma
4.หลังการทำ resection มะเร็งกระเพาะอาหารระยะแรกด้วยวิธีส่องกล้อง
5.ผู้ป่วยที่มีอาการ dyspepsia ที่ยังไม่ได้ส่องกล้อง (uninvestigated dyspepsia) ทั้งนี้ขึ้นกับความชุกของเชื้อ
ข้อบ่งชี้ที่แนะนำให้ตรวจ
1.ผู้ป่วยที่มีอาการ dyspepsia ที่ไม่มีแผล (non –ulcer dyspepsia)
2.โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease)
3.คนที่ใช้ยา non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
4.ภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็กโดยไม่ทราบสาเหตุ
5.คนที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 แสดง regimen ขนาดยา และระยะเวลาการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร อ้างอิงจาก American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *H.pylori* Infection. Am J Gastroenterol 2007;102:1808-25

สูตรการรักษา	ระยะเวลารักษา (วัน)	อัตราการกำจัดเชื้อ (ร้อยละ)	หมายเหตุ
Standard dose PPI bid Clarithromycin 500 mg bid Amoxicillin 1,000 mg bid	7-14	70-85	Consider in non penicillin allergic patients who have not previously received macrolide
Standard dose PPI bid Clarithromycin 500 mg bid Metronidazole 500 mg bid	7-14	70-85	Consider in penicillin allergic patients who have not previously received a macrolide or are unable to tolerate bismuth quardruple therapy
Bismuth subsalicylate 525 mg p.o. qid Metronidazole 250 mg qid Tetracycline 500 mg qid Ranitidine 150 mg bid or standard dose PPI od to bid	7-14	75-90	Consider in penicillin allergic patients
5 days PPI bid+amoxicillin 1 g bid followed by 5 days PPI bid+ clarithromycin 500 mg bid+ tinidazole 500 mg bid	10	>90	Requires validation outside Europe

PPI= Proton pump inhibitor; p.o.= orally; od= daily; bid= twice daily; tid= three times daily; qid= four times daily. Standard dosage for PPI are as follows: Lansoprazole 30 mg p.o., Omeprazole 20 mg p.o.,Pantoprazole 40 mg p.o., rabeprazole 20 mg p.o., esomeprazole 40 mg p.o.

Note: the above recommended treatments are not all FDA approved. The FDA approved regimens are as follows:

1. Bismuth 525 mg qid + Metronidazole 250 mg qid+ Tetracycline 500 mg qid+ PPI 2 weeks
2. Lansoprazole 30 mg bid+ Clarithromycin 500 mg bid+ Amoxicillin 1 g bid x 10 days
3. Omeprazole 20 mg bid+ Clarithromycin 500 mg bid+ Amoxicillin 1 g bid x 10 days
4. Esomeprazole 40 mg bid+ Clarithromycin 500 mg bid+ Amoxicillin 1 g bid x 10 days
5. Rabeprazole 20 mg bid+ Clarithromycin 500 mg bid+ Amoxicillin 1 g bid x 7 days

ตารางที่ 6 แสดงผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในการกำจัดเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร

ชนิดยา	ผลข้างเคียง
Proton pump inhibitors	ท้องเสีย ปวดศีรษะ
Clarithromycin	ไม่สบายท้อง ท้องเสีย การรับรสผิดปกติ
Metronidazole	แน่นท้อง metallic taste, disulfiram –like reaction ถ้าดื่มเหล้า
Amoxicillin	ไม่สบายท้อง ท้องเสีย ปวดศีรษะ
Tetracycline	ไม่สบายท้อง ผื่นแพ้แสง ฟันเปลี่ยนสีในเด็ก
Bismuth	ลิ้นและอุจจาระสีดำ ไม่สบายท้อง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 แสดงถึงตัวอย่างการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยสูตรยา sequential และ สูตร clarithromycin based triple therapy สำหรับการกำจัดเชื้อครั้งแรก (first line), ITT= intention to treat

		อัตราการกำจัดเชื้อ(ITT)		
จำนวนผู้ป่วย	ปีที่ศึกษา	Sequential therapy	Triple therapy	Reference
300	2007	89%	77%	20
213	2006	94%	76% (7 days) 82% (10 days)	113
179	2005	94%	80%	112
342	2004	94%	71% (7 days) 80% (10 days)	136

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 8 แสดงถึงสูตรยาที่ใช้ในการกำจัดเชื้อกรณีรักษาไม่หาย อ้างอิงจาก American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *H.pylori* Infection. Am J Gastroenterol 2007;102:1808-25

สูตรการรักษา	ระยะเวลารักษา (วัน)	อัตราการกำจัดเชื้อ (ร้อยละ)	หมายเหตุ
Bismuth quadruple therapy PPI od+ tetracycline qid+ Peptobismol® qid+ Metronidazole qid	7	68% (95% CI 62-74%)	Accessible, cheap but high pill count and frequent mild side effects
Levofloxacin triple therapy Levofloxacin 500 mg od+ Amoxicillin 1 g bid+ PPI bid	10	87% (95% CI 82-92%)	Requires validation

PPI= Proton pump inhibitor; od= daily; qid= four times daily; bid= twice daily

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3
วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research design)

Analytic Cohort Study

ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากรที่ศึกษา (Population)

เกณฑ์ในการคัดเลือก (Inclusion criteria)

1. อายุ18-80 ปี ที่เข้ามารับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนที่หน่วยระบบทางเดินอาหาร ฝ่ายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์
2. มีผลการตรวจ rapid urease test ที่เป็นบวก ใน 1 ชั่วโมง
3. ยินยอมเข้ารับการวิจัย

เกณฑ์ในการคัดออก (Exclusion criteria)

1. กำลังตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
2. ได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 3 อาทิตย์ที่ผ่านมา
3. มีโรคประจำตัว เช่น โรคไตวายเรื้อรัง โรคตับแข็ง ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรคมะเร็ง โรคหลอดเลือดสมองตีบ หรือโรคระบบเลือดที่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือด
4. ผู้ที่กำลังได้รับยาละลายลิ่มเลือด
5. ผู้ที่มีประวัติการแพ้ยา เช่น Amoxicillin, Clarithromycin เป็นต้น
6. ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม proton pump inhibitors ภายใน 14 วันก่อนรับการตรวจ

ขนาดตัวอย่าง (Sample Size)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง ใช้สูตรในการคำนวณดังนี้

$$n/group = \frac{2\,(Z\alpha/2 + Z\beta)^2\ \bar{P}\bar{Q}}{(p1-p2)^2}$$

- α = 0.10 , β = 0.2
- p1 = อัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสำเร็จในกลุ่มที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินด้วยสูตรยา ซีเควนเชียล = 0.78

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- p2 = อัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสำเร็จในกลุ่มที่ไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัย-ซินด้วยสูตรยา ซีเควนเชียล = 0.95
- P¯ = P1+P2 / 2 Q¯ = 1-P¯
- N / group = 50

วิธีการศึกษาวิจัย (Study Methods)

1. คัดเลือกผู้ป่วยที่มาส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ที่เป็นไปตามเกณฑ์ในการคัดเลือกและไม่อยู่ในเกณฑ์ในการคัดออก
2. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย โดยต้องเซ็นชื่อยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
3. คัดเลือกเอาผู้ป่วยที่มีผลตรวจ rapid urease test เป็นบวกใน 1 ชั่วโมงเข้าการศึกษา
4. Biopsy 2 ชิ้นจากบริเวณ gastric antrum ส่งตรวจด้วยวิธี เพาะเชื้อ และ Epsilometer test

4.1 วิธีการเพาะแยกเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ โลไร

นำชิ้นเนื้อกระเพาะอาหารบริเวณ antrum ไปเพาะแยกเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรโดยบดชิ้นเนื้อ และเพาะบนอาหารเลี้ยงเชื้อสองชนิดคือ

Columbia agar ผสมกับเลือดแกะและ horse serum ชนิดละ 7 % และยาต้านจุลชีพ (Vancomycin 10mg/L,Cefsulodin 5mg/L, Trimethroprim 5 mg/L และ Amphotericin B 5mg/L)

Columbia agar ผสมกับเลือดแกะและ horse serum ชนิดละ 7 % แต่ไม่มีส่วนผสมของยาต้านจุลชีพ

หลังจากนั้นนำไปอบที่อุณหภูมิ 37 $^{\circ}$C ภายใต้สภาวะ microaerophilic เป็นเวลาประมาณ 5 – 10 วัน

4.2. การตรวจยืนยันพิสูจน์เอกลักษณ์ของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยทำการทดสอบคุณสมบัติของเชื้อโดย

4.2.1 การศึกษาลักษณะโคโลนี และย้อมสีแกรม จากนั้นนำไปดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะพบว่าเชื้อติดสีแกรมลบ (สีแดง) มีรูปร่างโค้งงอหรือบิดเป็นเกลียว (ภาพที่ 1)

4.2.2 การทดสอบคุณสมบัติทางชีวเคมีโดยการตรวจหาเอนไซม์ urease, catalase และ oxidase ซึ่ง

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร จะให้ผลบวกในทั้ง 3 การทดสอบ

<u>Urease test</u> (ภาพที่ 2)

เป็นการทดสอบความสามารถของเชื้อในการสร้างเอนไซม์ urease โดยดูผลจากการเปลี่ยนยูเรียให้ได้เป็น แอมโมเนีย ซึ่งทำให้ pH เพิ่มขึ้นและเปลี่ยนสีอินดิเคเตอร์คือ phenol red จากสีเหลือง เป็นสีชมพูบานเย็น

<u>วิธีทดสอบ</u>

เลือก pure colony มา 1 loop เพาะเชื้อลงบน urea agar บ่มที่ 37°C 4-24 ชั่วโมง

<u>การแปลผล</u>

ผลบวก : อาหารเลี้ยงเชื้อที่นำมาทดสอบเปลี่ยนเป็นสีชมพูบานเย็น

ผลลบ : อาหารเลี้ยงเชื้อที่นำมาทดสอบไม่มีการเปลี่ยนสี

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรจะให้ผลบวกอย่างรวดเร็วภายในเวลาไม่เกิน 5 นาที

<u>Catalase test</u> (ภาพที่ 3)

เป็นการทดสอบความสามารถของเชื้อในการสร้างเอนไซม์ catalase และคุณสมบัติของเอนไซม์นี้คือสามารถเปลี่ยน H_2O_2 เป็น O_2 และ น้ำ

<u>วิธีทดสอบ</u>

ใช้เข็มเขี่ยเชื้อมาพอสมควรแตะบนสไลด์ที่สะอาดแล้วหยด 3% H_2O_2 ลงบนเชื้อที่อยู่บนสไลด์ดูฟองก๊าซที่เกิดขึ้นในทันที

<u>การแปลผล</u>

ผลบวก : มีฟองก๊าซเกิดขึ้นทันที

ผลลบ : ไม่มีฟองก๊าซเกิดขึ้น

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรจะให้ผลบวก

<u>Oxidase test</u> (ภาพที่ 4)

เป็นการทดสอบความสามารถของเชื้อในการสร้างเอนไซม์ Cytochrome oxidase ซึ่งการตรวจสอบการมีเอนไซม์นี้จะใช้รีเอเจน ที่ปกติไม่มีสีแต่จะมีสีเมื่อถูกออกซิไดซ์ และรีเอเจนที่ใช้ในการทดสอบคือ Tetramethyl-p-Phenylenediamine Dihydrochloride เมื่อถูกออกซิไดซ์จะมีสีม่วงหรือสีน้ำเงินเข้ม

<u>วิธีทดสอบ</u>

หยดสารละลายบนแผ่นกระดาษกรองปราศจากเชื้อแล้วใช้เข็มเขี่ยเชื้อมาขีดบนกระดาษกรองนั้น

<u>การแปลผล</u>

ผลบวก : เกิดสีม่วงหรือสีน้ำเงินเข้มบนกระดาษกรองบริเวณที่ขีดเชื้อทดสอบ

ผลลบ : ไม่มีการเปลี่ยนสีบนกระดาษกรองบริเวณที่ขีดเชื้อทดสอบ

เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรจะให้ผลบวก

4.3 การเก็บเชื้อ

เก็บเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ใน brain heart infusion broth ผสมกับ 20 % glycerol ที่ – $70^{\circ}C$ เพื่อไว้ใช้ในการศึกษาต่อไป

4.4 การทดสอบความไวรับของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรต่อยาต้านจุลชีพโดยยาที่นำมาทดสอบ คือ Clarithromycin ตรวจหาค่า MIC (Minimum Inhibitory Concentration) โดยวิธี E – test

4.4.1 เลือก pure colony ของเชื้อที่ได้จากการ subculture ที่มีอายุ 3 วัน เขี่ยลงใน brain heart infusion broth

4.4.2 ปรับความขุ่นให้ได้ 3 McFarland

4.4.3 ใช้ pipette ดูด suspension ของเชื้อ 1 ml ใส่ในอาหารเลี้ยงเชื้อ (Columbia blood agar) แล้วใช้ spreader กระจาย suspension ของเชื้อให้สม่ำเสมอ หลังจากนั้นให้ดูด suspension ส่วนเกินทิ้งไป เมื่อ plate แห้ง จึง E-test strip ซึ่งคือแผ่นพลาสติกที่มีความเข้มข้นของยาเป็น gradient จากความเข้มข้นต่ำไปสูง (0.016 ถึง 256 mg/L) วางลงบนอาหารเลี้ยงเชื้อ นำไปบ่มที่อุณหภูมิ $37^{\circ}C$ ภายใต้ microaerophilic เป็นเวลานาน 3 วัน จึงอ่านผล MIC (MIC คือ ค่าความเข้มข้นของยาที่ต่ำที่สุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อ) โดย Criteria ที่ถือว่ามี ภาวะ clarithromycin resistance คือมีค่า MIC$\geq$ 1 mg/l และ ภาวะ clarithromycin susceptible คือมีค่า MIC< 1 mg/l

5.ผู้ป่วยที่มีผล rapid urease test ที่ 1 ชั่วโมงเป็นบวกทุกราย จะได้รับการรักษาด้วยสูตรยา Sequential therapy ประกอบด้วย amoxicillin (500)mg 2 cap bid + Lansoprazole FDT(30)mg 1 tab bid ใน 5 วันแรก จากนั้นต่อด้วย Clarithromycin (500) MR 2 tab od + Lansoprazole FDT (30)mg 1 tab bid + Metronidazole (500)mg 1 tab bid อีก 5 วันที่เหลือ รวมใช้เวลารักษา 10 วัน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

6.หลังจากทานยาครบแล้ว 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ด้วยวิธีเป่า ^{14}C Urea Breath Test (Pytest®)

โดยที่ DPM < 50 อ่านผลว่า negative

DPM > 50 อ่านผลว่า positive

ถ้าได้ Eradication หมายถึง ตรวจไม่พบเชื้อเลยด้วยวิธีนี้ (UBT เป็น negative)

No eradication หมายถึง ยังสามารถตรวจพบเชื้อได้ด้วยวิธีนี้ (UBT เป็น positive)

7.สอบถามอาการแสดงที่เปลี่ยนไปว่า ดีขึ้น เท่าเดิม หรือ แย่ลง, ผลข้างเคียงที่เกิดจากยา

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บข้อมูลจากประวัติผู้ป่วยนอก และ เก็บรวบรวมข้อมูลโดยแพทย์ผู้ทำการวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ อัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน และอัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน วิเคราะห์โดย Chi-square test หรือ Fisher's exact test ซึ่งการวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำโดยโปรแกรม SPSS version 16

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นมีน้อยมาก เนื่องจากการตัดชิ้นเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารเพื่อส่งตรวจหาเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรเป็นสิ่งที่ทำเป็นมาตรฐานอยู่แล้ว การตัดชิ้นเนื้อเล็กๆเพิ่มอีก 2 ชิ้นก็จะไม่ทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายเพิ่มใดๆ ส่วนการรักษาด้วยยาสูตร Sequential therapy ก็ได้มีการศึกษายืนยันได้ว่าปลอดภัย ผลข้างเคียงไม่แตกต่างจากการรักษาสูตรมาตรฐาน อีกทั้งด้วยยาเองก็ไม่ได้เป็นยาใหม่อะไร อีกทั้งคนที่มีประวัติเคยแพ้ยากลุ่มดังกล่าวมาก่อนนี้ ก็จะไม่ถูกนำมาเข้าในการศึกษา อีกทั้งอาสาสมัคร สามารถที่จะเลือกที่จะเข้ารับการศึกษาวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยไม่มีการขู่บังคับใดๆ โดยข้อมูลของอาสาสมัครทุกท่านจะถูกเก็บเป็นความลับ และอาสาสมัครจะไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆตลอดการวิจัยนี้

โครงการนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมโครงการวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่1 แสดงถึงวิธีดำเนินงานวิจัย

กลุ่มประชากรที่เข้ารับการส่องกล้องที่หน่วยทางเดินอาหาร รพ.จุฬาลงกรณ์

↓

ผลการตรวจ Rapid urease test ได้ผล บวก ภายใน 1 ชั่วโมง

ชิ้นเนื้อ 2 ชิ้นจะถูกส่งไปเพาะเชื้อ และทำการวาง Epsilometer test (E test)

↓

ผู้ป่วยทุกคนที่มีผลการตรวจด้วย Rapid urease test เป็นบวก จะได้รับ การรักษาด้วย Sequential regimen เป็นเวลา10 วัน

↓

หลังการรักษาแล้ว 1 เดือน ผู้เข้าทำการศึกษาทุกคนจะได้รับการตรวจหาเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ด้วยวิธี^{14}C Urea Breath test

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4
ผลการวิจัย

ผลการวิเคราะห์

จากผลการศึกษาโดยการตรวจกระเพาะอาหารของผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ที่ห้องส่องกล้องของหน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง ตุลาคม 2550 – มกราคม 2552

มีผู้ป่วยเข้ารับการส่องกล้องทางเดินอาหารที่เข้าร่วมการวิจัยนี้ทั้งสิ้น 115 คน โดยผู้ป่วยทุกคนเป็นผู้ที่มีผลบวกต่อ rapid urease test ทั้งสิ้น โดยประกอบด้วยเพศชาย 53 คน คิดเป็นร้อยละ 46 และเพศหญิง 62 คน คิดเป็นร้อยละ 54

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 115 คน คือ 49.5 ปี โดยแยกเป็นอายุเฉลี่ยของเพศชายเท่ากับ 47.9 ปี และ เพศหญิงเท่ากับ 50.7 ปี โดยผู้ป่วยที่อายุน้อยที่สุด ที่เข้าร่วมการศึกษาเท่ากับ 20 ปี และอายุมากที่สุดเท่ากับ 77 ปี

ผลการส่องกล้องทางเดินอาหารของผู้ป่วยทั้ง 115 คน พบว่ามีผู้ป่วยเป็น Non Ulcer Dyspepsia (NUD) มากที่สุด คือ 86 คน คิดเป็นร้อยละ 74.8 รองลงมาได้แก่ Gastric Ulcer (GU) คือ 21 คน คิดเป็นร้อยละ 18.3 และ Duodenal Ulcer (DU) เท่ากับ 8 คนคิดเป็นร้อยละ 7.0

ตารางที่ 9 แสดงข้อมูล เพศ อายุ ผลการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารของผู้ป่วยทั้งหมด

ตัวแปร	จำนวน	เปอร์เซนต์
เพศหญิง/เพศชาย	62/53	53.9/46.1
อายุ (ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	49.5 + 13.7 ปี	
ผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร		
Non Ulcer Dyspepsia (NUD)	86	74.8
Gastric Ulcer (GU)	21	18.3
Duodenal Ulcer (DU)	8	7.0
ผล ^{14}C Urea Breath test		
ผลบวก	6	5.2
ผลลบ	109	94.8

ตารางที่ 9 (ต่อ) แสดงข้อมูล เพศ อายุ ผลการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารของผู้ป่วยทั้งหมด

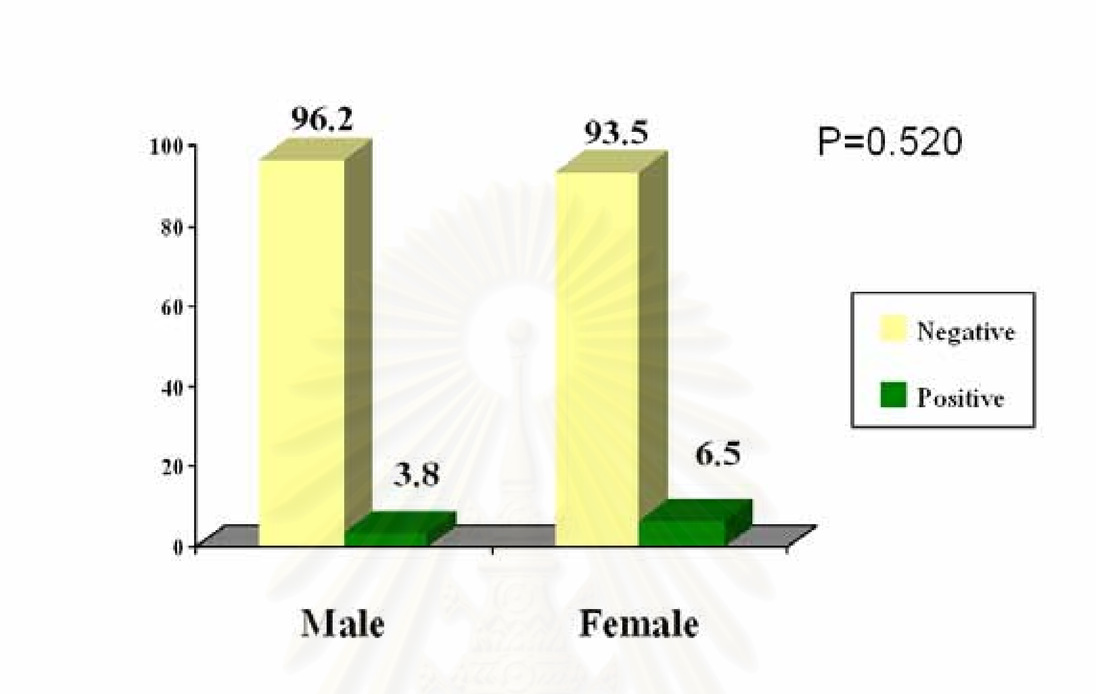
ตัวแปร	จำนวน	เปอร์เซนต์
ผลเพาะเชื้อ		
ผลบวก	114	99.1
ผลลบ(เพาะเชื้อไม่ขึ้น)	1	0.9
ผลเพาะเชื้อพบว่าดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน (MIC $\geq$1 mg/L)		
ดื้อยา	7	6.1
ไม่ดื้อยา	107	93.9

ตารางที่ 10 แสดงข้อมูล เพศ อายุ ผลการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารของผู้ป่วยแยกตามเพศ

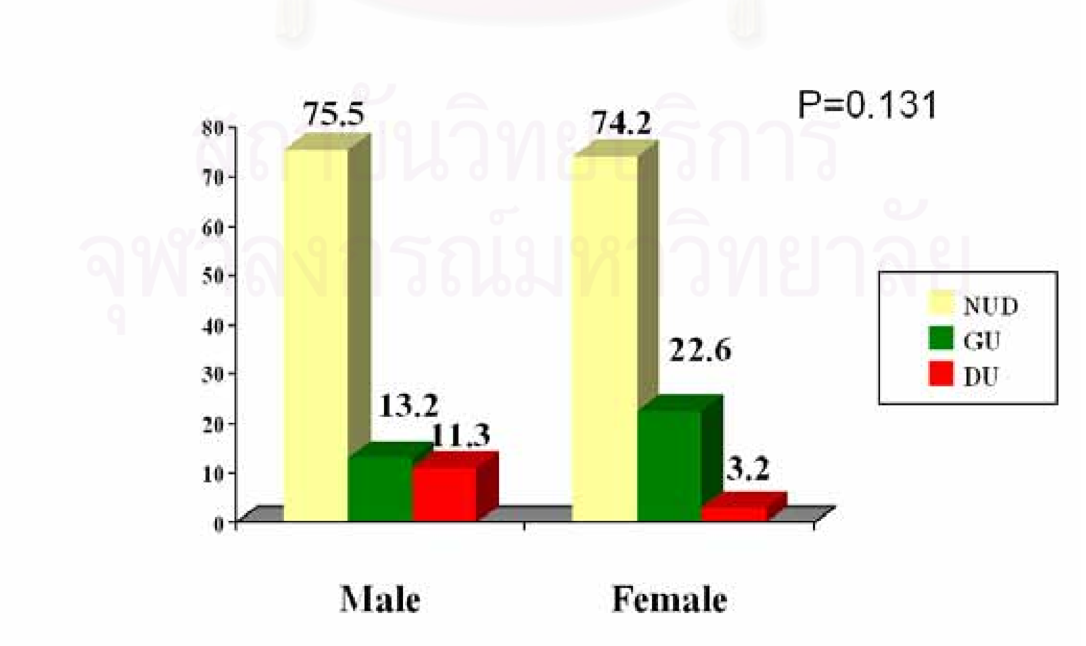
Variable	เพศชาย (53 คน)	เพศหญิง (62 คน)
อายุเฉลี่ย (ปี)	47.9	50.7
Non Ulcer Dyspepsia (คน)	40	46
Gastric ulcer (คน)	7	14
Duodenal ulcer(คน)	6	2

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงเปอร์เซนต์ผลการเป่า ^{14}C Urea Breath test แยกตามเพศ (positive= ยังคงมีการติดเชื้ออยู่, negative= หายจากการติดเชื้อ)

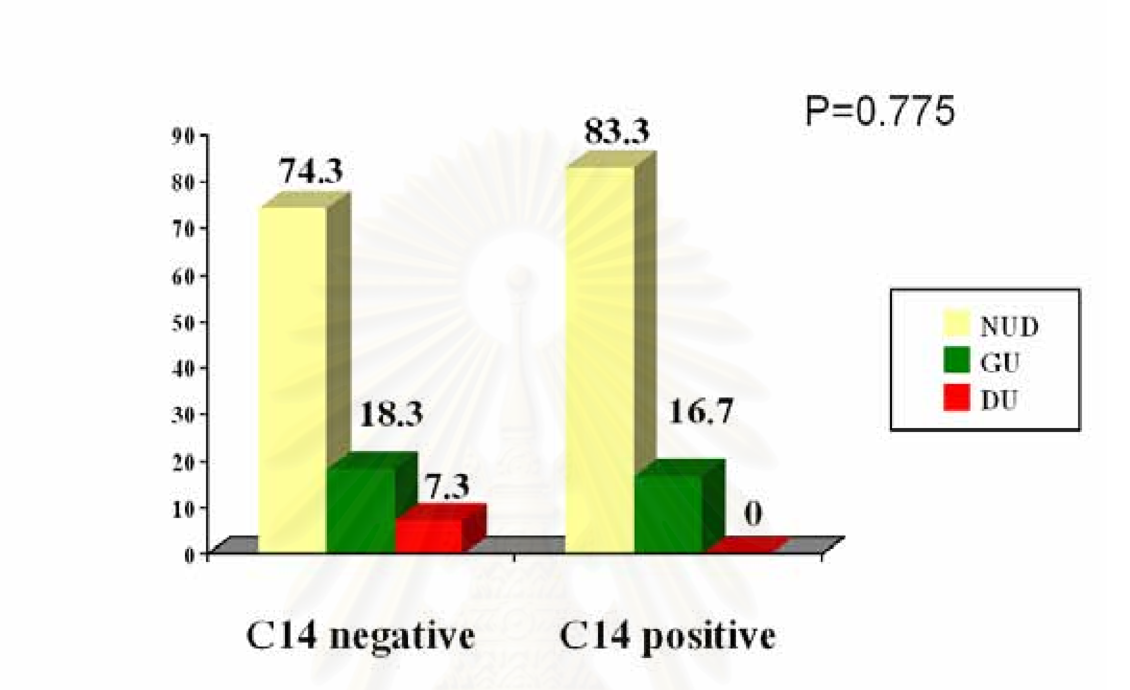


แผนภูมิที่ 2 แสดงเปอร์เซนต์ผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร แยกตามเพศ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 3 แสดงเปอร์เซนต์ผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร แยกตามผลการเป่า ^{14}C Urea Breath test



ผู้ป่วยทั้ง 115 คนจะได้รับการรักษาด้วยสูตรยา Sequential therapy ซึ่งประกอบด้วย Amoxicillin(500) 2 tab bid + Lansoprazole FDT(30) 1 tab bid เป็นเวลา 5 วัน หลังจากนั้นจะต่อด้วย Lansoprazole FDT (30) 1 tab bid+ Metronidazole (500) 1 tab bid และ Clarithromycin MR(500) 2 tab od อีก 5 วันที่เหลือ รวมการทานยาทั้งสิ้น 10 วัน

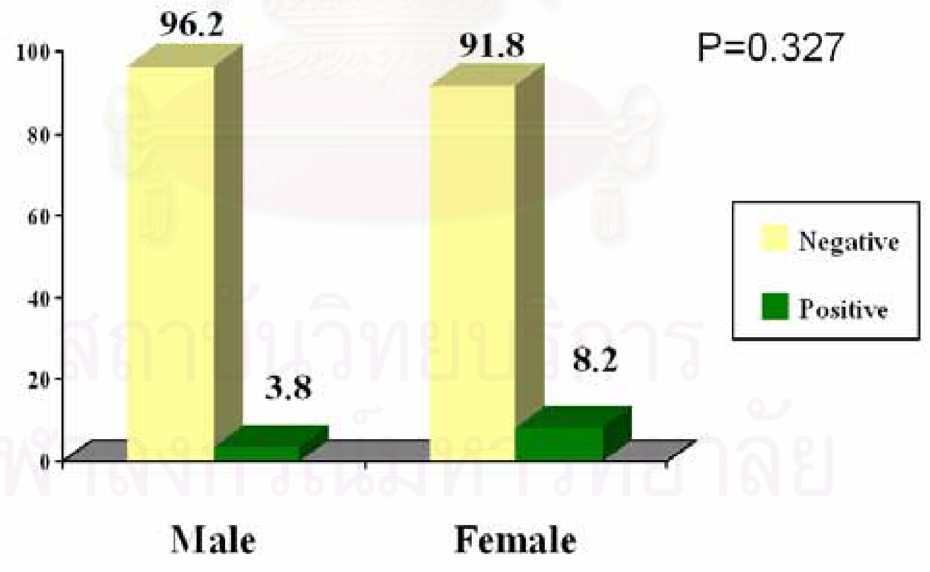
ชิ้นเนื้อจากบริเวณ antrum ของกระเพาะอาหารผู้ป่วยจะถูกส่งไปทำ culture for *Helicobacter pylori* with sensitivity testing for Clarithromycin resistant โดยการใช้วิธี Epsilometer test (E-test) ซึ่งผลการทำ Culture พบว่าสามารถ cultureขึ้นเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้ทั้งสิ้น 114 จาก 115 คน คิดเป็นร้อยละ 99.1

ผลการวาง E-test โดยใช้ค่า cut-off โดยดูค่า MIC (minimal inhibitory concentration) โดยการบอกว่าเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ได้มีภาวะดื้อต่อยา clarithromycin โดยใช้ค่า MIC $\geq$ 1 mg/l ส่วนถ้าค่า MIC $<$ 1 mg/l จะถือว่าเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรไม่ดื้อต่อยา clarithromycin ผลมีดังนี้ พบว่ามีผู้ป่วยที่พบว่ามีการดื้อต่อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรต่อยา clarithromycin จำนวน 107 คนคิดเป็นร้อยละ 93.9 ส่วนผู้ป่วยที่มีการดื้อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรต่อยา clarithromycin มีจำนวนทั้งสิ้น 7 คน คิดเป็นร้อยละ 6.14

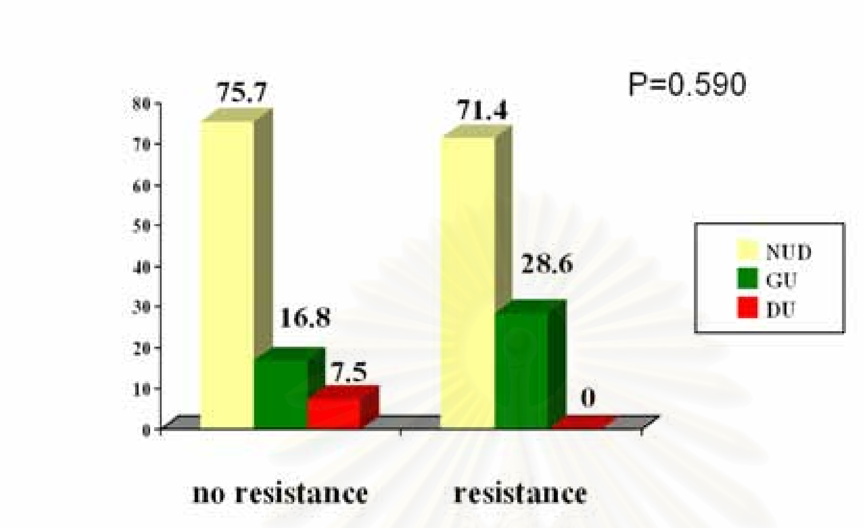
ตารางที่ 11 แสดงถึงผลการเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรแบ่งตามเพศ และผลส่องกล้อง

Variables	**เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ไม่ดื้อต่อยา คลาริโทมัยซิน** (107 คน)	**เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน** (7 คน)
เพศ (ชาย / หญิง)	50 คน/ 57 คน	2 คน / 5 คน
Non Ulcer dyspepsia	81 คน	5 คน
Gastric ulcer	18 คน	2 คน
Duodenal ulcer	8 คน	0 คน

แผนภูมิที่ 4 แสดงเปอร์เซนต์ผลเพาะเชื้อแล้วพบว่าเชื้อดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินแยกตามเพศ (positive= มีการดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินอยู่, negative= ไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน)



แผนภูมิที่ 5 แสดงเปอร์เซนต์ผลการส่องกล้องทางเดินอาหาร แยกตามผลการเพาะเชื้อ



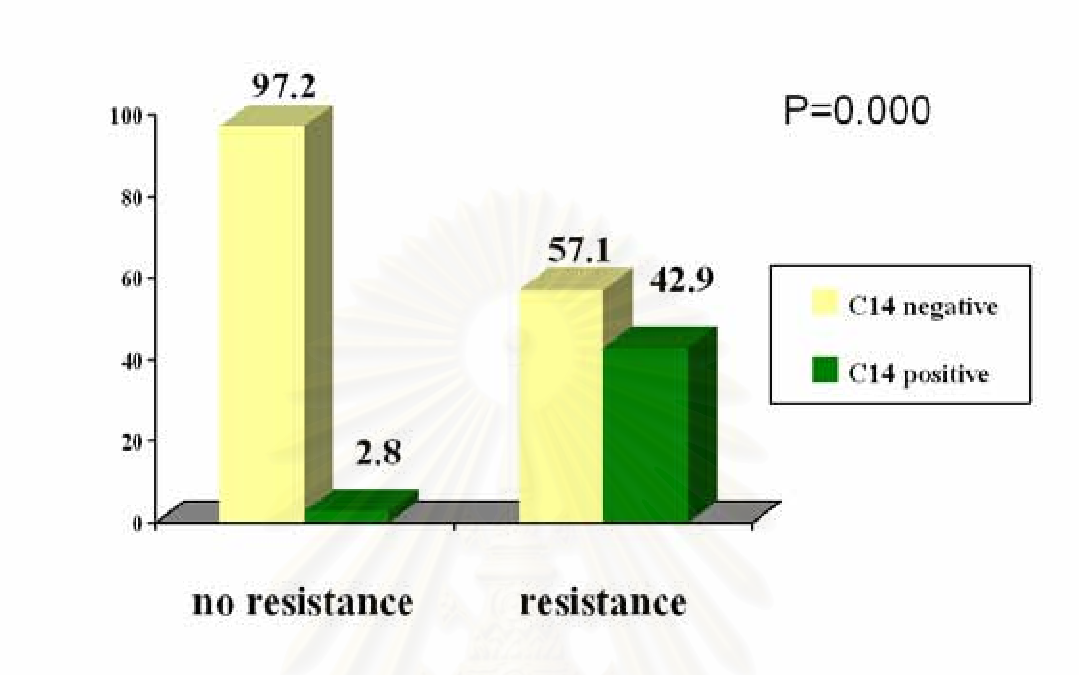
ผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยใช้สูตรยา Sequential therapy เป็นเวลาทั้งสิ้น 10 วัน โดยดูการกำจัดเชื้อโดยให้ผู้ป่วยทุกคน กลับมาทำการตรวจโดยวิธี ^{14}C Urea Breath test ที่อย่างน้อย 4 สัปดาห์หลังการทานยาครบ พบว่า ผู้ป่วยทั้งสิ้น 115 คนได้กลับมาทำการตรวจโดยวิธี ^{14}C Urea Breath test โดยไม่มีผู้ใดขาดการติดตามไป พบว่า มีผู้ป่วยเพียง 6 คน (ร้อยละ 5.2)ที่ยังมีผลบวกต่อเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ซึ่งแสดงโดยการให้ผลบวก มีค่ามากกว่า 50 DPM ส่วนผู้ป่วยอีก 109 คน (ร้อยละ 94.8) มีผลลบต่อเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร โดยแสดงด้วยการให้ผลลบ (มีค่าน้อยกว่า 50 DPM)

ตารางที่ 12 แสดงประสิทธิภาพการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรด้วยการวัดด้วย ^{14}C Urea Breath test โดยแยกเชื้อเป็นกลุ่มที่ดื้อและไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน

Variables	**เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ไม่ดื้อต่อยา คลาริโทมัยซิน** (107 **คน**)	**เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน** (7 **คน**)
ผลบวกต่อ ^{14}C Urea Breath test	3 **คน** (2.80%)	3 **คน** (42.86%)
ผลลบต่อ ^{14}C Urea Breath test	104 **คน** (97.20%)	4 **คน** (57.14%)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 6 แสดงเปอร์เซนต์ผลการเป่า ^{14}C Urea Breath test แยกตามผลการเพาะเชื้อ



พบว่าไม่มีผู้ป่วยที่ไม่มาทำการตรวจติดตามเลย ทั้ง 115 คนมาทำการตรวจติดตามด้วยการเป่า ^{14}C Urea Breath test ทุกคน

ผลข้างเคียงของการทานยาสูตร Sequential therapy

ผลข้างเคียงของการใช้ยาสูตร 10 วัน Sequential therapy พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดทนผลข้างเคียงซึ่งมีเล็กน้อย เช่น รสขมที่ปาก, คลื่นไส้, ถ่ายเป็นน้ำ ,ปวดศีรษะเล็กน้อย, ใจสั่น ซึ่งผลข้างเคียงทั้งหมดนี้เกิดกับส่วนน้อยเท่านั้น และผู้ป่วยทั้งหมดสามารถทานยาครบตามกำหนด 10 วัน

บทที่ 5
อภิปรายผลการวิจัย

ความชุกของการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรแตกต่างกันทั้งในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนาและกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว ในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนา การติดเชื้อส่วนใหญ่จะเริ่มต้นตั้งแต่ในช่วงเด็ก และร้อยละ 70-90 จะติดเชื้อก่อนอายุ 20 ปี[133] การรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรยังเป็นความท้าทายอยู่ในปัจจุบันเนื่องจากปัญหาที่มีอัตราการดื้อยาของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่เพิ่มขึ้นเนื่องมาจากการใช้ยาปฏิชีวนะกันอย่างแพร่หลาย และขาดการควบคุม

การประชุมที่เมือง Maastricht (The third Maastricht Consensus)มีข้อตกลงเกี่ยวกับการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรว่า การรักษาที่ได้ผลจะต้องให้ผลการรักษา โดยมีผลการกำจัดเชื้ออย่างน้อยที่สุดคือร้อยละ 80[102] แต่ในขณะนี้ยาส่วนใหญ่ก็ให้ผลการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ไม่ถึงตามที่ตั้งไว้ ซึ่งสาเหตุของปัญหานี้ ส่วนใหญ่มาจากปัญหาเรื่องเชื้อดื้อยา ซึ่งจะแตกต่างกันตามภูมิภาคต่างๆ มีรายงานว่าการดื้อยาของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรต่อยาคลาริโทมัยซินทำให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลงอย่างมาก[134]

ในประเทศไทย มีการศึกษาถึงความชุกของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน ว่ามีอัตราเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 19 ในปี พ.ศ.2545[13] ไปเป็นร้อยละ 23 ในปี พ.ศ. 2547[14] ซึ่งผลการศึกษานี้ชี้บ่งว่าถ้ามีการดื้อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินแล้วนั้น ผลการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐานเป็นเวลา 7 วันจะลดลงเหลือเพียงร้อยละ 56[14]

การรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรด้วยวิธีการรักษาใหม่ ด้วยสูตรยา Sequential therapy เป็นการรักษาแนวใหม่โดยใช้แนวคิดการใช้ยาปฏิชีวนะหลายๆตัว โดยกลไกการกำจัดเชื้อของยากลุ่มนี้ยังไม่ชัดเจน แนวคิดที่ว่าแบคทีเรียสามารถขับเอายาคลาริโทมัยซินออกจากตัว โดยป้องกันการที่ยาคลาริโทมัยซินจะเข้าไปรวมกับไรโบโซมของตัวแบคทีเรียเอง[11] เนื่องจากยา amoxicillin จะออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งจะทำลายผนังเซลล์ของแบคทีเรีย และทำให้ยาปฏิชีวนะตัวอื่น เช่นคลาริโทมัยซินสามารถเข้าไปกำจัดแบคทีเรียได้ง่ายขึ้น ซึ่งประสิทธิภาพของการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรโดยใช้สูตรยา Sequential therapy นี้อาจเนื่องมาจากการใช้ยาปฏิชีวนะถึง 3 ตัว หรือเนื่องมาจากการใช้ยา metronidazole ซึ่งไม่มีในการรักษาด้วยสูตรมาตรฐาน

การศึกษานี้ อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรทั้ง 2 เพศ คือเพศชายเท่ากับ 47.9 ปี และเพศหญิงเท่ากับ 50.7 ปี ซึ่งจัดเป็นผู้ป่วยในวัยกลางคน เมื่อมีอายุสูงขึ้นแล้วมาด้วยอาการปวดท้องลิ้นปี่ ก็มีแนวโน้มจะได้รับการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหาร ซึ่งสอดคล้องกับ

แนวทางตามคำแนะนำของกลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ที่แนะนำให้ตรวจหาสาเหตุของผู้ป่วยที่มาด้วย dyspepsia ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป และมีอาการเตือน (alarm symptoms)ร่วมด้วย

ผลการส่องกล้องทางเดินอาหารพบว่ามีผลการส่องกล้องเป็น NUD (Non Ulcer Dyspepsia) มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลก่อนหน้านี้ว่าผลการส่องกล้องทางเดินอาหารของผู้ป่วย dyspepsia จะมีลักษณะเป็น gastritis โดยเฉพาะอย่างยิ่ง antral gastritis มากที่สุด การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาสูตร Sequential therapy ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในคนไทย และเป็นการศึกษาแรกเกี่ยวกับยากลุ่มนี้ในประเทศไทย ซึ่งการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าในประเทศไทยมีการลดลงของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินอย่างมาก โดยในการศึกษานี้ใช้การเพาะเชื้อ และ การใช้ Epsilometer test (E-test) โดยการดู MIC (Minimal Inhibitory Concentration) มาดูการดื้อยาของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร เป็น gold standard ซึ่งผลการเพาะเชื้อในการศึกษานี้ สามารถเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้สูงถึง 114 ราย จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 115 ราย ซึ่งเป็นผลการเพาะเชื้อที่สูงมากถึง 99.13% ซึ่งสูงกว่าการรายงานก่อนหน้านี้ที่พบว่ามีโอกาสเพาะเชื้อขึ้นเพียง 56%[135] โดยเหตุผลที่อธิบายถึงประสิทธิภาพที่สูงของการเพาะเชื้อ คือ 1. การที่ใช้ case ที่มีผล rapid urease test เป็นบวกภายใน 1 ชั่วโมงซึ่ง case ส่วนใหญ่จะเป็น case ที่มีเชื้อมากเพราะให้ผลบวกเร็ว 2. ผู้ทำการวิจัยจะนำชิ้นเชื้อไปส่งถึงห้องเพาะเชื้อเพื่อนำเชื้อลง plate เพาะเชื้อโดยเร็วที่สุด และถ้าไม่สามารถไปได้ทันทีก็จะนำเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรเข้าเก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสทันที พยายามให้เชื้ออยู่ใน room temperature น้อยที่สุด - 3. เหตุผลที่อาจเป็นไปได้อีกคือนักวิทยาศาสตร์ผู้ทำการเพาะเชื้อมีความเชี่ยวชาญในการเพาะเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรค่อนข้างมาก ถึงแม้ในครั้งแรกเชื้ออาจจะขึ้นเพียงจำนวนน้อย ก็สามารถทำการ sub-culture เพื่อให้เชื้อมีการเพิ่มจำนวนที่มากขึ้น เพื่อจะเพียงพอต่อการวาง E-test ได้

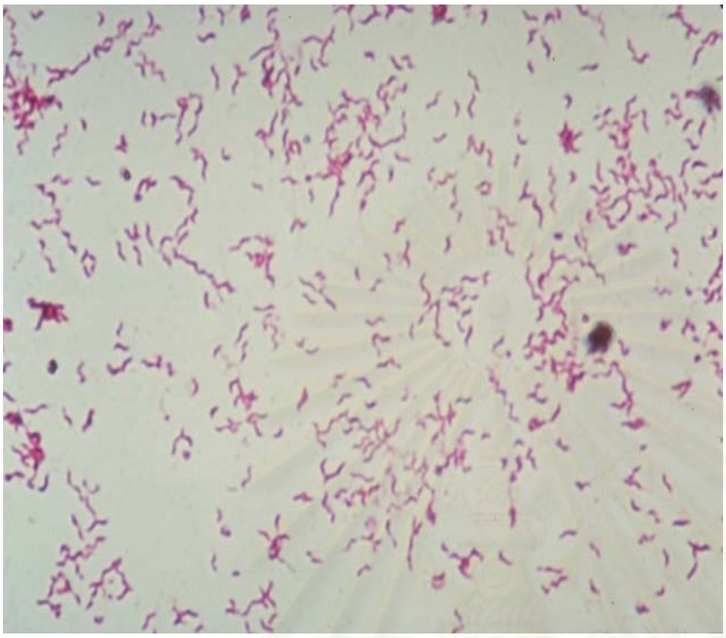
สาเหตุที่อัตราการดื้อยาของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร ต่อยาคลาริโทมัยซินมีแนวโน้มลดลงอาจมีสาเหตุเนื่องมาจากในช่วงระยะเวลาปี พ.ศ. 2545-2550 ในช่วงที่ยาคลาริโทมัยซิน ออกสู่ท้องตลาดใหม่ๆ มีการใช้ยากันอย่างแพร่หลาย ทั้งในเรื่องของการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ภาวะปอดอักเสบ ปอดติดเชื้อ ต่อมทอนซิลอักเสบ หรือการติดเชื้อทางผิวหนัง ทำให้มีการดื้อของเชื้อแบคทีเรียต่อยาชนิดนี้มากขึ้น ซึ่งรวมถึงเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรด้วย อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันมียาปฏิชีวนะที่ออกมาใหม่มากขึ้น ทั้งในกลุ่ม macrolide เองหรือกลุ่ม oral cephalosporin กลุ่มใหม่ เช่น ยา oral cefdinir ซึ่งออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อมากกว่า และผู้ป่วยอาจทนผลข้างเคียงได้มากกว่า ทำให้การใช้ยา clarithromycin ลดลง ส่งผลให้เชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไร มีการดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน ลดลงด้วย จึงทำให้ผลของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน มี

จำนวนลดลงมาเหลือ ร้อยละ 6.14 ในช่วงการศึกษานี้ซึ่งเป็นการศึกษาการดื้อของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรต่อยาคลาริโทมัยซิน ในช่วงปี พ.ศ. 2550-2551

ส่วนประสิทธิภาพของยาสูตร Sequential therapy ในประเทศไทย ค่อนข้างสูง โดยสามารถกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้ประสิทธิภาพสูงถึง ร้อยละ 94.78 และไม่สามารถกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้เพียง ร้อยละ 5.22 ซึ่งเมื่อทำการศึกษาลงไปในแต่ละกลุ่มที่แตกต่างกันพบว่า กลุ่มประชากรที่มีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสายพันธุ์ที่ไม่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน การรักษาด้วยสูตรยา Sequential therapy จะให้ประสิทธิภาพสูงถึง ร้อยละ 97.20 ส่วนในกลุ่มที่มีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรสายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน ซึ่งมีทั้งสิ้น 7 คน พบว่าสามารถกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรได้ 4 คน คิดเป็นร้อยละ 57.14 และไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ 3 คนคิดเป็นร้อยละ 42.86 ซึงพบว่าในกลุ่มที่มีเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซิน ประสิทธิภาพของยาสูตร Sequential therapy ก็ยังไม่เป็นที่พอใจ (แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) คงต้องการการศึกษาที่มีจำนวนประชาการมากกว่านี้ในอนาคต อย่างไรก็ตามด้วยประสิทธิภาพของยากลุ่มนี้ที่ค่อนข้างสูง บวกกับผลข้างเคียงที่น้อยและทนได้ และราคายาที่ไม่สูง (ไม่แตกต่างจากการใช้ยากลุ่ม standard triple therapy) และผลของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในประเทศไทยที่ลดลง ทำให้การใช้ยากลุ่ม Sequential therapy ในการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรเป็นอาจเป็นอีกตัวเลือกที่มีประสิทธิภาพในการมาใช้เป็นการรักษาลำดับแรก ในการรักษาการติดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรในประเทศไทยได้ในอนาคต.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

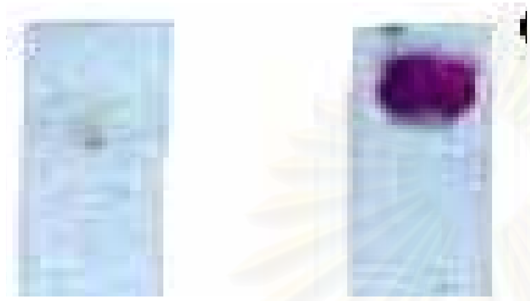
ภาพที่ 2 Gram stain of *Helicobacter pylori*



ภาพที่ 3 Urease test: *Helicobacter pylori* is positive for urease test

ภาพที่ 4 Oxidase test:

Helicobater pylori is positive for oxidase test



Negative **Positive**

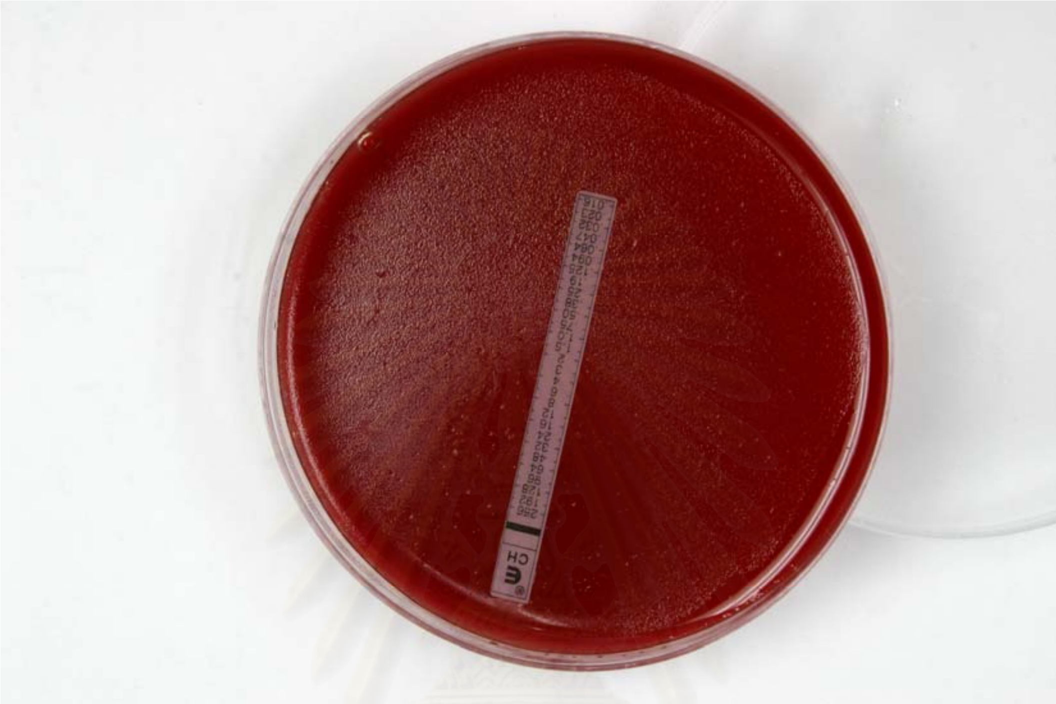
ภาพที่ 5 Catalase test: *Helicobacter pylori* is positive for catalase test

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 6 ภาพ rapid urease test (CLO test®) แสดงผลเป็น บวก(สีแดง) และ ลบ(สีเหลือง)

ภาพที่ 7 แสดงถึงภาพ colony ของเชื้อ เฮลิโคแบคเตอร์ ไพโลไรที่ขึ้นบนอาหารเลี้ยงเชื้อ Columbia agar plate

ภาพที่ 8 แสดงการวาง E test ลงบน อาหารเลี้ยงเชื้อ และให้ค่า MIC เท่ากับ 4 mg/l



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 9 แสดงการวาง E test ลงบน อาหารเลี้ยงเชื้อ และให้ค่า MIC เท่ากับ 0.016 mg/l

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

[1] Warren JR, Marshall BM. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet** 1983;1:1273-5.

[2] Marshall BJ, Royce H, Annear DI, et al. Original isolation of Campylobacter pyloridis from human gastric mucosa. **Microbiol.Lett** 1984;25:83-8.

[3] Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like organism, gastritis and peptic ulcer disease, **Gastroenterology** 1987;93:371-2.

[4] Graham DY, Lew GM, Klein PD. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer; a randomized, controlled study. **Ann Intern Med** 1992;116:705-8.

[5] Boer WA and Tytgat GN. The best therapy of *Helicobacter pylori* infection. **Scand J Gastroenterol** 1995;30:401-7.

[6] Rene WM, Hulst VD, Keller JJ, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection; a review of the world literature. **Helicobacter** 1996;1:6-19.

[7] de Boer WA, Tytgat GN. Regular review; treatment of *Helicobacter pylori* infection. **BMJ** 2000;320:31-4.

[8] Duck WM, Sobel J, Pruckler JM, et al. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicofacter pylori* infected persons, United States. **Emerg Infect Dis** 2004;10:1088-94.

[9] Masuda H, Hiyama T, Yoshihara M, et al. Characteristics and trends of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* isolates in Japan over a decade. **Pathobiology** 2004;71:159-163.

[10] Zheng X, Hu F, Wang W. The prevalence and mechanism of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin in Beijing. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi** 2001;10:1413- 5.

[11] De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. **Ann Int Med** 2006;144:94-100.

[12] Soltermann A, Perrren A, Schmid S, et al. Assessment of *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance mutations in achival gastric biopsy samples. **Swiss Med wkly** 2005;135:327-33.

[13] Tangmankongworakoon N, Mahachai V, Thong-Ngam D et al. Pattern of drug resistant Helicobacter pylori in dyspeptic patients in Thailand. **J Med assoc Thai** 2003 Jun86;suppl2: s439-44.

[14] Mahachai V, Thong-Ngam D, Noophun P, Tumwasorn S, Kullavanijaya P. Efficacy of clarithromycin-based triple therapy for treating *Helicobacter pylori* in Thai non-ulcer dyspeptic patients with clarithromycin resistant strains. **J Med Assoc Thai** 2006;89: Suppl 3:S74-8.

[15] Houben MH, van de Beek D, Hensen EF et al. A systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy—the impact of antimicrobial resistance on eradication rates. **Aliment Pharmacol Ther** 1999;13:1047-55.

[16] Gu Q, Xia HH, Wang JD et al. Update on clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* in Hong Kong and its effect on clarithromycin-based triple therapy.**Digestion** 2006;73:101-6.

[17] Francois F, Blaser MJ. Improving *Helicobacter pylori* eradication regimens. **Ann Intern Med** 2006;144:140-1.

[18] Zullo A, Rinaldi V, Winn S et al. A New highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. **Aliment Pharmacol Ther** 2000;14:715-8.

[19] Zullo A, Francesco VD, Hassan C et al. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication GUT online, published on June 2007

[20] Vaira D, Zullo A, Vakil N et al. Sequential therapy versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication : a randomized trial. **Ann Intern Med** 2007;146:556-63.

[21] Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. **Clin Microbiol Rev**.1997;10:720-41.

[22] Cothi de G, Newbold K, B'Conner H. Campylobacter-like organisms and heterotropic gastric mucosa in Meckel's diverticular. **J Clin Pathol** 1989;42:132-34.

[23] Bransdon MA, Schoenknecht FD. *Campylobacter pylori* isolated from the stomach of the monkey, Macaca nemestrina. **J Clin Microbio** 1988;26:1725-28.

[24] Dixon MF. Pathology of gastritis and peptic ulceration. In :Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL,eds.:physiology and genetics. Washington D.C.: ASM Press.2001:459-69.

[25] Schlemper RJ, Van der Werf SD, Biemand I, Lamers CB .Seroepidemiology of gastritis in Japanese and Dutch male employees with and without ulcer disease. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 1996;8:33-9.

[26] Personnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. **N Engl J Med** 1991;325:1127-31.

[27] de Boer WA, de Vos RJ. Accuracy of pre-treatment and post-treatment biopsy based test for the detection of H.pylori infection. In de Boer WA. Studies on epidemiology. Diagnostic and therapy. Thesis. Amsterdam 1996.

[28] Graham DY, Qureshi WA. Markers of infection, in:Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, eds.: Physiology and genetics. Washington D.C.Asiapress,2001;499-510.

[29] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection—the Masstricht II-2000 Consensus Report. **Aliment Pharmacol Ther**.2002;16:167-80.

[30] Lind T, Megraud F, Unge P, et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of with1-week triple therapies. **Gastroenterology**1999;116:248-53.

[31] Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, et al. Evaluation of treatment regimens to cure infection- a meta analysis. **Aliment Pharmacol Ther** 1999;13:857-64.

[32] Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. **Lancet** 1984;1:1311.

[33] Everhart JE: Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter* pylori. **Gastroenterol Clin North Am** 2000;29:599-78

[34] Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, et al. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. **Gastroenterology** 1992;102:41-6.

[35] Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection:Genetic and environmental influences. A study of twins. **Ann Intern Med**1994;120:982-6.

[36] Hulten K, Han SW, Enroth H, Klein PD, Opekun AR, Gilman RH, et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water of Peru. **Gastroenterology** 1996;110:1031-5.

[37] McKeown I, Orr P, Macdonald S, Kabani A, Brown R, Coghalan G, et al. *Helicobacter pylori* in the Canadian arctic : Seroprevalence and detection in community water samples. **Am J Gastroenterol** 1999;94:1823-9.

[38] Parsonnet J, Shmuely H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. **JAMA** 1999;282:2240-5.

[39] Krajden S, Fuksa M, Anderson J, Kempston J, Boccia A, Petrea C, et al. Examination of human stomach biopsies, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. **J Clin Microbiol** 1989;27:1397-8.

[40] Perez-Perez GI, Witkin SS, Decker MD, Blaser MJ. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in couples. **J Clin Microbiol** 1991;29:642-44.

[41] Malaty HM, Evans DJ, Afranoritch K, et al. *Helicobacter pylori* infection in dental workers. A seroepidemiology study. **Am J Gastroenterol** 1992;87:1728-31.

[42] Langenberg W, Rauws EAJ, Oudbier JH, Tytgat GNJ. Patient-to-patient transmission of *Campylobacter pylori* infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. **J Infect Dis** 1990;161:507-11.

[43] Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, Paster BJ, Yan LL, et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat. Public health implication (published erratum appears in Infect Immun 1995;63:1146) **Infect Immun** 1994;62:2367.

[44] Dore MP, Bilotta M, Vaira D, Manca A, Massarelli G, Leandro G, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. **Dig Dis Sci** 1999;44:1161.

[45] Mobley HL. Defining Helicobacter pylori as a pathogen. Strain heterogeneity and virulence. **Am J Med** 1996;100(Suppl 5A):2S.

[46] Catrenich CE, Makin KM. Charactererization of the morphologic conversion of *Helicobacter pylori* from bacillary to coccoid forms. **Scand J Gastroenterol** 1991;181:58-64.

[47] Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. **Infect Immun** 1991;59:2470-5.

[48] Leunk RD, Johnson PT, David BC, Kraft WG, Morgan DR. Cytotoxic activity in broth cultures filtrates of *Campylobacter pylori*. **J Med Microbiol** 1988;26:93-9.

[49] Atherton JC, Cao P, Peek RM Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific vac A types with cytotoxin production and peptic ulceration. **Biol Chem** 1995;270:1771-7.

[50] Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric Campylobacter. **Med J Aust** 1985;142:436-9.

[51] Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloriidis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. **Am J Gastroenterol** 1987;82:192-9.

[52] Morris AJ, Ali MR, Nicholson GI, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Long-term follow up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. **Ann Intern Med** 1991;114:662-3.

[53] Harford WV, Barnett C, Lee E, Perez-Perez G, Blaser MJ, Peterson WL. Acute gastritis with hypochlorhydria. Report of 35 cases with long-term follow up. **Gut** 2000;47:467-72.

[54] Karnes WE jr, Samloff IM, Siurala M, Kekki M, Sipponen P, Kim SW, et al. Positive serum antibody and negative tissue staining for *Helicobacter pylori* in subjects with atrophic body gastritis. **Gastroenterology** 1991;101:167-74.

[55] Mardh S, Song Y. Characterization of antigenic structures in autoimmune atrophic gastritis with pernicious anemia. **Acta Physiol Scand** 1989;136:581-7.

[56] Blaser MJ. Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal. Should all be eliminated? **Lancet** 1997;349:1020-22.

[57] Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence. A review. **Gastroenterology** 1996;110:1244-52.

[58] Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G, et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. **Proc Natl Acad Sci USA** 1993;90:5791-5.

[59] Odenbreit S, Puls J, Sedlmainer B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* Cag A into gastric epithelial cells by type IV secretion. **Science** 2000;287:1497-500.

[60] Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, et al. SHP-2 tyrosine phosphotase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* cag A protein. **Science** 2002;295:683-6.

[61] Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterology** 1997;112:92-9.

[62] Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Boren T, Rad R, Schepp W, et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesion. **Proc Natl Acad Sci USA** 1999;96:12778-83.

[63] Mizushima T, Sugiyama T, Komatsu Y, Ishizuka J, Kato M, Asaka M. Clinical relevance of the babA2 genotype of *Helicobacter pylori* in Japanese clinical isolates. **J Clin Microbiol** 2001;39:2463-5.

[64] Graham DY, Yamaoka Y. H pylori and cagA relationships with gastric cancer duodenal ulcer and reflux esophagitis and its complication. **Helicobacter** 1998;3:145-51

[65] International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC 1994;61:177.

[66] Yoshida N, Granger DN, Evan DJ Jr, Evans DG, Graham DY, Anderson DC, et al Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*- induced inflammation. **Gastroenterology** 1993;105:1431.

[67] Block G, Vitamin C and cancer prevention. The epidemiologic evidence. **Am J Clin Nutr** 1991;53(1 Suppl):270s.

[68] Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, Xiang Z, Tompkins DS, Perry S, et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with cagA-positive phenotype. **J Clin Pathol** 1995;48:41.

[69] Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with cagA positive or cagA negative *Helicobacter pylori* infection. **Gut** 1997;40:297.

[70] Ogura K, Kanai F, Meada S, Yoshida H, Ogura M, Lan KH, et al. High prevalence of cytotoxin positive *Helicobacter pylori* in patients unrelated to the presence of peptic ulcers in Japan. **Gut** 1997;41:463.

[71] Diebold J, Audouin J, Viry B, Ghandour C, Betti P, D'Oranano G. Primary lymphoplasmacytic lymphoma of the larynx. A rare localization of MALT-type lymphoma. **Ann Otol Rhinol Larnygol** 1990;99:577-80.

[72] Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pyroli*? **J Clin Pathol** 1989;42:1269-71.

[73] Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. **Lancet** 1991;338:1175-6.

[74] Lydyard P, Grossi C. Secondary lymphoid organs and tissues. In: Immunology,4th ed, Roitt I, Brostoff J, Male D, Mosby, London 1996. P 31.

[75] Eck M. MALT- type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the cagA protein. **Gastroenterology** 1997;112:1482.

[76] Woo JS, el-Zimmaity HM, Genta RM, Yousfi MM, Graham DY. The best gastric site for obtaining a positive rapid urease test. **Helicobacter** 1996;1:256.

[77] Gisbert JP, Abraira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. **Am J Gastroenterol** 2006;101:848-63.

[78] Midolo P, Marshall BJ. Accurate diagnostic of Helicobacter pylori. Urease tests. **Gastroenterol Clin North Am** 2000;29:871-8.

[79] Chey WD, Woods M, Scheiman JM, Nostrant TT, DelValle J. Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the 14C-urea breath test by a pH-dependent mechanism. **Am J Gastroenterol** 1997;92:446-50.

[80] Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for Helicobacter pylori. **Ann Intern Med** 1998;129:547-50.

[81] el-Zimaity HM. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori with biopsy. **Gastroenterolol Clin North Am** 2000;29:863-9.

[82] Gatta L, Vaili N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13 C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. **Am J Gastroenterol** 2004;99:823-9.

[83] Graham DY, Opekun AR, Jogi M, et al. False negative urea breath tests with H2-receptor antagonists: interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. **Helicobacter** 2004;9:17-27.

[84] Cutler AF, Elnaggar M, Brooks E, O'Mara K. Effect of standard and high dose ranitidine on 13C urea breath test results. **Am J Gastroenterol** 1998;93:1297-9

[85] Savarino V, Tracci D, Dulbecco P, et al. Negative effect of ranitidine on the results of urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. **Am Gastroenterol** 2001;96:348-52.

[86] Taniguchi Y, Kimura K, Sohara H, et al. Simple 13C urea breath test with infra-red spectrophotometer. **J Gastroenterol** 1996;31 Suppl 9:37-40.

[87] Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing. **Gastroenterol Clin North Am** 2000;29:853-62.

[88] Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. **Am J Gastroenterol** 1996;91:1138-44.

[89] Makristathis A, Hirschl AM, Lehours P, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter** 2004;9Suppl 1:7-14.

[90] Hoang TT, Wheeldon TU, Bengtsson C, Phung DC, Sorberg M, Granstrom M. Enzyme linked immunosorbent assay for *Helicobacter pylori* needs adjustment for the population investigated. **J Clin Microbiol** 2004;42:627-30.

[91] McNulty C, Teare L, Owen R, Tompkins D, Hawtin P, McColl K. Test and treat for dyspepsia—but which test? **BMJ** 2005;330:105-6.

[92] *Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. **Scand J Gastroenterol** 2000;35:138-41.

[93] Lehours P, Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Cantet F, Megraud F. Which test to use to detect Helicobacter pylori infection in patients with low-grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma? **Am J Gastroenterol** 2003;98:291-5.

[94] Vaira D, Holton J, Menegatti M, et al. Review article: invasive and non-invasive tests for Helicobacter pylori infection. **Aliment Pharmacol Ther** 2000;14 Suppl 3:13-22.

[95] Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European study group. **Lancet** 1999;354:30-3.

[96] Vaira D, Vakil N, Menegatti M, et al. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. **Ann Intern Med** 2002;136:280-7.

[97] Gisbert JP, de la Morena F, Abraira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of H.pylori infection: a systematic review and meta-analysis. **Am J Gastrolenterol** 2006;101:1921-30.

[98] Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of Helicobacter pylori: invasive and non-invasive tests. **Best Practice & Reseach** 2007;21:299-313.

[99] Ables AZ, Simon I, Melton ER. Update on Helicobacter pylori treatment. **Am Fam Physi** 2007:75:351-8.

[100] Laine L, Sugg J, Suchower L, Neil G. Endoscopic biopsy requirements for post treatment diagnosis of Helicobacter pylori. **Gastrointest Endosc** 2000;51:664-9.

[101] Chey WD, Wong BC. American college of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. **Am J Gastroenterol** 2007;102:1808-25.

[102] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus report. **Gut** 2007;56:772-81.

[103] Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther** 2000;14:603-9.

[104] Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? **Can J Gastroenterol** 2003;17 Suppl B:36B-40B.

[105] Paoluzi P, Iacopini F, Crispino P, et al. 2-week triple therapy for *Helicobacter pylori* infection is better than 1-week in clinical practice: a large prospective single-center randomized study. **Helicobacter** 2006;11:562-8

[106] Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. **Aliment Pharmacol Ther** 2004;20:99-107.

[107] Egan BJ, Keticic M, O'Connor HJ, O'Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori*. **Helicobacter** 2007;12 Suppl 1:31-7.

[108] Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events and adherence related to first-line anti *Helicobacter pylori* quadruple therapies. **Aliment Pharmocol Ther** 2004;20:1071-82.

[109] Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. **Gastroenterology clinics of North America** 2006;35:229-47.

[110] Zullo A, de Francessco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled data analysis. **Gut** 2007;56:1353-7.

[111] Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, et al. Improved efficacy of 10 day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in Children: a randomized trial. **Gastroenterology** 2005;129:1414-9.

[112] Zullo A, Gatta I, de Francesco V, et al. High rate of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study. **Aliment Pharmacol Ther** 2005;21:1419-24.

[113] Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, Piglionica D, Morini S, Zullo A. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. **Can J Gastroenterol** 2006;20:113-7.

[114] de Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin- resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. **Ann Intern Med** 2006;144:94-100.

[115] Tankovic J, Lamarque D, Lascols C, Soussy CJ, Delchier JC. Impact of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin on the efficacy of the

omeprazole-amoxicillin-clarithromycin therapy. **Aliment Pharmacol Ther** 2001;15:707-13.

[116] Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollon F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin in active peptic ulcer. **Aliment Pharmacol Ther** 1999;13:775-80.

[117] Lee JH, Shin JH, Roe IH, et al. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected adults. **Antimicrob and Chemother** 2005;49:1600-3.

[118] McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance , and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. **Ann Intern Med** 2003;139:463-9.

[119] Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, et al. Systematic review and meta-analysis: importance of cagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther** 2006;24:273-80.

[120] Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms of *H.pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. **Am J Gastroenterol** 2006;101:1467-75.

[121] Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. **Scand J Gastroenterol** 2001;36:690-700.

[122] Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. **Aliment Pharmacol Ther** 2006;23:35-44.

[123] Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin- based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. **Am J Gastroenterol** 2006;101:488-96.

[124] Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H pylori* treatment failures. **Am J Gastroenterol** 2006;101:243-7.

[125] Giannini EG, Bilardi C, Dulbecco P,et al. A study of 4- and 7-day triple therapy with rabeprazole, high dose levofloxacin and tinidazole rescue treatment for *Helicobacter pylori* eradication. **Aliment Pharmacol Ther** 2006;23:281-7.

[126] Perri F, Festa V, Clemente R,et al. Randomized study of two "rescue" therapies for *Helicobacter pylori*- infected patients after failure of standard triple therapies. **Am J Gastroenterol** 2001;96:58-62.

[127] Borody TJ, Pang G, Wettstein AR, et al. Efficacy and safety of rifabutin containing "rescue therapy" for resistant *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther** 2006;23:481-8.

[128] Wong WM, Gu Q, Lam SK, et al. Randomized controlled study of rabeprazole, levofloxacin and rifabutin triple therapy vs quadruple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther** 2003;17:553-60.

[129] Miehlke S, Hansky K, Schneider-Brachert W, et al. Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. **Aliment Pharmacol Ther** 2006;24:395-403.

[130] Bock H, Koop H, Lehn N, Heep M. Rifabutin-based triple therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication treatment: preliminary experience. **J Clinical Gastroenterol** 2000;31:222-5.

[131] Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? **Aliment Pharmaco Ther** 2006;23:1077-86.

[132] Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect ofs supplementation with probiotics on eradiation rates and adverse events

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

during *Helicobacter pylori* eradication therapy. **Aliment Pharmacol Ther** 2007;25:155-68.

[133] Zendehdel N, Nasseri-Moghaddam S, Malekzadeh R, Massarrat S, Sotoudeh M, Siavoshi F. *Helicobacter pylori* reinfection rate 3 years after successful eradication. **J Gastroenterol Hepatol** 2005;20:401-4.

[134] Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: effect of antibiotic resistance on the efficacy of triple and quadruple first-line therapy for *Helicobacter pylori*. **Aliment Pharmacol Ther** 2007;1:343-57.

[135] Kullavanijaya P, Thong-Ngam D, Hanvivatvong O, Nunthapisud P, Tangkijvanich P, Suwanagool P. Analysis of eight different methods for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with dyspepsia. **J Gastroenterol and Hepatol** 2004;19:1392-6.

[136] De Francesco V, Zullo A, Hassan C, Della Valle N, Pietrini L, Minenna M.F. et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective, randomized study. **Digestive and Liver Disease** 2004;36:322-6

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ : การตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินด้วยวิธี PCR with Hybridization test และผลของการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินด้วย Sequential therapy

แพทย์ผู้ทำการวิจัย นพ. ณัฐวุฒิ สิริมนตาภรณ์
ที่อยู่ หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์
เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4356 , 02-256-4265
มือถือ 081-499-4144

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้ ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยนี้มีขึ้นเพื่อเป็นการยอมรับว่าท่านยินยอมเข้าร่วมการวิจัย โดยไม่ได้ถูกบังคับในการเข้าร่วมการวิจัยนี้ เมื่อท่านได้รับการตรวจแล้วพบว่า สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ ท่านจะได้รับการปฏิบัติดังนี้

1. ได้รับการตัดชิ้นเนื้อกระเพาะอาหาร เป็นจำนวนทั้งสิ้น 3 ชิ้นเล็ก (เพิ่มอีก 2 ชิ้นเล็กจากการตัดชิ้นเนื้อปกติ) เพื่อส่งตรวจภาวะการดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ด้วยวิธี PCR with Hybridization , Culture method with Epsilometer test
2. ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา **Sequential therapy** { Amoxycillin (500) 2 เม็ด เช้า และ เย็น และ Prevacid FDT(30) 1 เม็ด เช้า และ เย็น เป็นเวลา 5 วัน ต่อด้วย Klacid MR (500) 2 เม็ดเช้า วันละ 1 ครั้ง และ Prevacid FDT(30) 1 เม็ด เช้า และ เย็น และ Metronidazole (500) 1 เม็ด เช้า และ เย็น อีก 5 วันที่เหลือ รวมทั้งสิ้น 10 วัน }
3. ได้รับการตรวจติดตามประสิทธิภาพของการรักษา ด้วยวิธี เป่า ^{14}C Urea Breath test หลังจากการรักษาครบแล้ว 1 เดือน
4. ผู้วิจัยจะตัดชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารโดยใช้เครื่องมือขนาดเล็กตัดชิ้นเนื้อเพื่อส่งตรวจ
5. ถ้าท่านอ่านข้อความทั้งสิ้นครบถ้วนแล้ว ไม่ประสงค์ในการเข้ารับการทานยาในกลุ่ม ซีเควนเชียล ท่านจะได้รับการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรด้วยการใช้สูตรยามาตรฐาน Triple therapy เป็นเวลาทั้งสิ้น 7 วัน

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทราบอัตราการกำจัดเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรทั้งในกลุ่มที่ดื้อและไม่ดื้อต่อยากลุ่มคลาริโทมัยซินของยากลุ่มซีเควนเชียล อีกทั้งสามารถทราบถึงความชุกของเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินในประเทศไทย โดยใช้วิธี PCR และ Hybridization test และสามารถทราบถึงความแม่นยำของการใช้วิธี PCR และ Hybridization test เปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐานคือ การทำ culture และการวาง Epsilometer test โดยอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการปฏิบัติตามข้อปฏิบัติที่ได้กล่าวไปในข้างต้น

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้วิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำการวิจัยได้รับทราบ

ข้อมูลเกี่ยวกับการตัดชิ้นเนื้อตรวจ

การตัดชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร จะใช้เครื่องมือ biopsy forcep ในการตัดชิ้นเนื้อจะได้ชิ้นเนื้อแต่ละชิ้นขนาด 3-4 มิลลิเมตร ท่านจะไม่รู้สึกเจ็บในขณะตัดชิ้นเนื้อตรวจ แต่อาจมีเลือดออกบริเวณรอยที่ทำการตัดชิ้นเนื้อได้แต่สามารถหยุดเองได้ถ้ากลไกการแข็งตัวของเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และทำด้วยความระมัดระวัง แต่ถ้ามีเลือดออกมากไม่หยุดก็สามารถทำการรักษาโดยฉีดยา adrenaline เข้าในบริเวณที่ตัดชิ้นเนื้อจะทำให้เลือดหยุดได้

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมโครงการวิจัย

สิ่งที่ท่านควรปฏิบัติคือ

- ท่านต้องให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่แพทย์ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ห้ามท่านใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่แพทย์ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา หรือการซื้อยาจากใบสั่งแพทย์ ที่ไม่ได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำวิจัย
- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
-ท่านต้องนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่มาพบ

ค่าใช้จ่ายสำหรับอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

อาสาสมัครทุกท่านจะได้รับยา Amoxicillin(500) จำนวน 20 เม็ด, ยา Prevacid FDT(30) จำนวน 20 เม็ด, ยา Klacid MR(500) จำนวน 10 เม็ด และยา Metronidazole(500) จำนวน 10 เม็ด ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ส่วนค่าใช้จ่ายอื่นๆเช่น ค่าปฏิบัติการทางการแพทย์ การทำ culture with Epsilometer test , การทำ PCR และ Hybridization test และการทำ ^{14}C Urea Breath Test ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางที่ได้มาพบแพทย์ทั้งหมดด้วย

<u>**การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย**</u>

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่ให้ความร่วมมือ และไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

<u>**ความรับผิดชอบของผู้วิจัยต่ออาสาสมัครที่เข้าร่วมในโครงการวิจัย**</u>

หากอาสาสมัครมีอาการข้างเคียง หรือความไม่สบายเกิดขึ้น ขอให้รีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียง หากอาการข้างเคียงเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม และไม่เสียค่าใช้จ่าย

การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

<u>**สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**</u>

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้ร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไร

ก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลเสียใด ๆ ทั้งสิ้น

9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่

10. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านมีข้อปัญหาทางด้านจริยธรรมการวิจัย สามารถติดต่อได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอานันทมหิดลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

<u>เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย</u>

การวิจัยเรื่อง : **การตรวจหาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร ที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินด้วยวิธี** PCR with Hybridization test **และผลของการรักษาเชื้อเฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไรที่ดื้อต่อยาคลาริโทมัยซินด้วย** Sequential therapy

วันให้คำยินยอม วันที่.............เดือน.......................................พ.ศ...

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว...ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่................................. และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทาง รักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในเอกสารยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

....ลงนามผู้ยินยอม

(..) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ ....เดือน...................................พ.ศ............................

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

....ลงนามผู้ทำวิจัย

(...) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ ....เดือน....................................พ.ศ.............................

....ลงนามพยาน

(...) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ ....เดือน....................................พ.ศ.............................

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

แบบฟอร์มเก็บข้อมูล

วันที่ส่องกล้อง ....เดือน.........................ปี......................

ลำดับที่…………………………..

เพศ .... อายุ ....

<u>การตรวจวินิจฉัยด้วยการส่องกล้อง</u>

1. Normal 2. Non ulcer Dyspepsia (NUD) 3. DU 4. GU

<u>ผลการตรวจด้วยวิธี PCR</u>

1. Wild type 2. Mutation 3. can not detected

<u>ผลการตรวจด้วย Culture</u>

1. Positive 2. Negative

<u>ผลการตรวจด้วย E-Test</u>

1. Susceptible 2. Resistant 3. can not detected

<u>ผลการเป่า C-13 Urea Breath test เมื่อสิ้นสุดการรักษา</u>

1. Positive 2. Negative

<u>ผลข้างเคียงของการทานยา สูตร Sequential therapy</u>

1. Headache 2. Dizziness

4. Nausea, Vomiting 8. Bitter test

Others …………………………

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติของผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นายแพทย์ ณัฐวุฒิ สิริมนตาภรณ์
ภูมิลำเนา	กรุงเทพมหานคร
การศึกษา	แพทยศาสตร์บัณฑิต
	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2542

พ.ศ. 2542-2543	แพทย์ใช้ทุน รพ. นครนายก จ.นครนายก
พ.ศ. 2543-2545	แพทย์ประจำ รพ. บ้านนา จ.นครนายก
พ.ศ. 2545-2548	แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สำเร็จการศึกษาได้รับวุฒิบัตร ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป
พ.ศ. 2548-2550	อายุรแพทย์ ประจำ รพ. เจริญกรุงประชารักษ์ จ.กรุงเทพมหานคร
พ.ศ. 2550-2552	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย