การเปรียบเทียบผลการตรวจพบภาวะการสร้างแก๊สไฮโดรเจนผิดปกติจากการตรวจด้วยวิธีการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนจากลมหายใจออกหลังรับประทานกูลโคสเทียบกับแลคทูโลสซึ่งทำร่วมกับการตรวจติดตามการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กด้วยสารรังสี

นางสาว ถิรทัย เตรีกุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2548
ISBN : 974-53-2613-5
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARISON OF ABNORMAL HYDROGEN PRODUCTION BETWEEN LACTULOSE AND GLUCOSE HYDROGEN BREATH TEST: INTERPRETING WITH SMALL BOWEL SCINTIGRAPHY

Miss. Tiratai Tereekul

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2005

ISBN : 974-53-2613-5

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเปรียบเทียบผลการตรวจพบภาวะการสร้างแก๊สไฮโดรเจนผิดปกติจากการตรวจวิธีการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนจากลมหายใจออกหลังรับประทานกูลโคสเทียบกับแลคทูโลสซึ่งทำร่วมกับการตรวจติดตามการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กด้วยสารรังสี
โดย	นางสาว ถิรทัย เตรีกุล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาญวิทย์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สุภัทรพร เทพมงคล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาญวิทย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สุภัทรพร เทพมงคล)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธวัชชัย ชัยวัฒนรัตน์)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถิรทัย เตรีกุล : การเปรียบเทียบผลการตรวจพบภาวะการสร้างแก๊สไฮโดรเจนผิดปกติ จากการตรวจด้วยวิธีการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนจากลมหายใจออกหลังรับประทานกูลโคสเทียบกับแลคทูโลสซึ่งทำร่วมกับการตรวจติดตามการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กด้วยสารรังสี (COMPARISON OF ABNORMAL HYDROGEN PRODUCTION BETWEEN LACTULOSE AND GLUCOSE HYDROGEN BREATH TEST: INTERPRETING WITH SMALL BOWEL SCINTIGRAPHY) อ. ที่ปรึกษา : ผศ. นพ. สุเทพ กลชาญวิทย์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. พญ. สุภัทรพร เทพมงคล; 76 หน้า. ISBN : 974-53-2613-5.

ความสำคัญและที่มา: การตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้น้ำตาลกูลโคสและแลคทูโลสเป็นการทดสอบที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นวิธีตรวจทางอ้อมในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปรมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อสรุปว่าน้ำตาลชนิดใดจะเป็นสารทดสอบที่ดีกว่ากัน

ระเบียบวิธีวิจัย: ผู้ป่วย 39 รายที่สงสัยว่าจะมีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปรมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กได้เข้ารับการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกภายหลังจากรับประทานน้ำตาลกูลโคส 50 กรัมหรือแลคทูโลส 10 กรัมที่ให้ร่วมกับสารรังสี Tc 99m phytate ห่างกันเป็นเวลา 7 วัน โดยได้รับการเลือกให้รับประทานน้ำตาลชนิดใดก่อนอย่างสุ่ม ผู้ป่วยจะได้รับการเก็บตัวอย่างลมหายใจก่อนทำการทดสอบ และหลังจากนั้นทุกๆ 15 นาทีร่วมกับการถ่ายภาพรังสีติดตามการเคลื่อนไหวของลำไส้ไปจนสารทดสอบที่รับประทานไปถึงยังลำไส้ใหญ่ นิยามของผลบวกจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนคือมีค่าความเข้มข้นของแก๊สสูงขึ้นอย่างน้อย 10 ส่วนในหนึ่งล้านส่วนณ เวลาที่ก่อนที่สารทดสอบจะไปถึงยังลำไส้ใหญ่ orocecal transit time คือเวลาที่สารทดสอบเดินทางจากปากถึงลำไส้ใหญ่

ผลการวิจัย: (แสดงข้อมูลเป็นค่า mean±SEM) ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนครบทั้งสองครั้ง ระยะเวลาในการเดินทางของสารทดสอบจากปากถึงลำไส้ใหญ่จากการทดสอบโดยใช้กูลโคสมีค่าเท่ากับ 192.31±16 นาที ซึ่งมีค่ายาวกว่าจากการตรวจด้วยแลคทูโลส (63±5 min) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p<0.01$ ผู้ป่วย 10 รายให้ผลบวกจากการตรวจด้วยกูลโคสและมีจำนวน 4 รายที่ให้ผลบวกจากแลคทูโลส ($p=0.15$) มีผู้ป่วยหนึ่งรายที่ให้ผลการทดสอบเป็นบวกในการทดสอบทั้งสอง ในจำนวนผู้ป่วยที่ให้ผลการทดสอบเป็นบวกนั้นมีถึง 13 รายที่ให้ผลบวกเกิดขึ้นในช่วงครึ่งแรกของเวลาที่สารทดสอบเดินทางจากปากไปถึงลำไส้ใหญ่ พบว่าผู้ป่วยที่ให้ผลบวกจากการตรวจจะมีค่าระยะเวลาที่สารทดสอบเดินทางจากปากถึงลำไส้ใหญ่ยาวกว่าในกลุ่มที่ให้ผลลบทั้งในกรณีที่ใช้สารทดสอบเป็นกูลโคสและแลคทูโลส อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเป็น 259.5±16.7 นาที vs 169.1±14.3 นาที สำหรับกูลโคส และ105±7.1 นาที vs 58.2±4.8 นาที $p<0.05$ ตามลำดับ

สรุป: การวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้น้ำตาลกูลโคสน่าจะมีแนวโน้มที่มีความไวมากกว่าการใช้น้ำตาลแลคทูโลส อย่างไรก็ตามกูลโคส 50 กรัม ไม่สามารถที่จะตรวจพบแบคทีเรียที่ก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กส่วนปลายได้ แม้ว่าแลคทูโลสจะสามารถตรวจพบภาวะดังกล่าวในลำไส้เล็กส่วนปลายได้แต่ก็ไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ให้ผลบวกจากการตรวจด้วยกูลโคสได้ จึงเป็นข้อสนับสนุนสมมติฐานที่ว่าแลคทูโลสอาจจะไม่สามารถถูกย่อยสลายได้โดยแบคทีเรียในผู้ป่วยบางราย

ภาควิชา .....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา..... อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2548.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4774728230: MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)
KEYWORDS: SMALL BOWEL BACTERIAL OVERGROWTH/ HYDROGEN BREATH TEST/ OROCECAL TRANSIT STUDY

TIRATAI TEREEKUL: COMPARISON OF ABNORMAL HYDROGEN PRODUCTION BETWEEN LACTULOSE AND GLUCOSE HYDROGEN BREATH TEST: INTERPRETING WITH SMALL BOWEL SCINTIGRAPHY. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. SUTEP GONLACHANVIT, M.D., THESIS CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. SUPATPORN TEPMONGKOL, M.D. 76 pp. ISBN : 974-53-2613-5.

Background: Glucose and lactulose hydrogen breath tests have been advocated as indirect methods for identifying patients with small bowel bacterial overgrowth. It is controversy regarding which substrate is better.

Subjects and method: 39 patients who were suspected of having small bowel bacterial overgrowth underwent 2 H_2 hydrogen breath tests with 50 gm glucose or 10 gm lactulose orally, in random orders, 7 days apart. The glucose or lactulose solution was administered with Tc 99m phytate. A breath sample was obtained at baseline. Then scintigraphic images and breath samples were obtained at time 0 and every 15 min after ingestion of the glucose or lactulose until the radioactive substances reach the cecum. Positive H_2 breath test was defined as an increase of H_2 10 ppm above baseline before the radioactive substances reach the cecum. Orocecal transit time was the time spent for the radioactive substance to travel from oral cavity to cecum.

Results: (data expressed as mean±SEM) All patients completed both breath test studies. Orocecal transit time for glucose was 192.31±16 min, significantly longer than lactulose (63±5 min, $p<0.001$). 10 and 4 patients had positive glucose and lactulose H_2 breath test respectively ($p=0.15$). One patient had positive of both H_2 breath tests. 13 patients with positive glucose and lactulose breath test had increase H_2 production begin in the first half of the orocecal transit time, no patient with glucose breath test had positive test begin in the second half of the orocecal transit time. Patients who had positive at least one breath test had significant longer orocecal transit time of glucose (259.5±16.7 min) and lactulose (105±7.1 min) compared to patients who had negative results of both breath tests. (169.1±14.3 min and 58.2±4.8 min, for glucose and lactulose, respectively, $p<0.05$)

In conclusions: Glucose H_2 breath test trends to be more sensitive than lactulose breath test for detection of abnormal H_2 production in the small bowel. However, 50 gm glucose breath test could not detect abnormal H_2 production in the distal half of the small bowel. Although lactulose breath test could detect abnormal H_2 production in the distal small bowel, it could not identify most patients with positive glucose breath test, supporting the hypothesis that lactulose may not be fermented by gut flora in some patients.

Department.....Medicine.....Student's signature.....

Field of study..... Medicine.....Advisor's signature.....

Academic year... 2005..... .Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สุเทพ กลชาญวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และรองศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุภัทรพร เทพมงคล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ นอกจากนี้ยังได้รับความช่วยเหลือและคำแนะนำอย่างดียิ่งจาก รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงวโรชา มหาชัย อาจารย์นายแพทย์ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ดวงพร ทองงาม ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร อาจารย์นายแพทย์ประเดิมชัย คงคำและคณะกรรมการหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต(อายุรศาสตร์) ทุกท่านที่ได้ให้คำแนะนำและติดตามผลการดำเนินงานวิจัยให้เป็นไปตามกำหนดเวลา ขอขอบคุณ คุณพนารัตน์ ไทยใหม่ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการของหน่วยโรคระบบทางเดินอาหารที่เป็นกำลังสำคัญช่วยในการทำการทดสอบผู้ป่วยที่เข้าร่วมรักษา และช่วยเหลืองานวิจัยในด้านต่างๆ ขอบคุณ คุณวสันต์ ปัญญาแสง ให้คำปรึกษาด้านวิธีการวิจัยและการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ขอขอบคุณสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ที่ได้ให้การสนับสนุนสำหรับงานวิจัยครั้งนี้ด้วย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ

กิตติกรรมประกาศ..... ฉ

สารบัญ..... ช

สารบัญตาราง..... ฌ

สารบัญภาพ..... ฎ

สารบัญแผนภูมิ..... ฐ

สารบัญคำย่อ..... ฑ

บทที่

1. บทนำ..... 1
   - 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย..... 1
   - 1.2 คำถามการวิจัย (Research Questions)..... 2
   - 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)..... 3
   - 1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)..... 3
   - 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)..... 3
   - 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น..... 4
   - 1.7 คำสำคัญ (Key Words)..... 4
   - 1.8 ชนิดของเครื่องมือวินิจฉัย (Diagnostic Test)..... 4
   - 1.9 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)..... 5
   - 1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application).... 5
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 6
3. วิธีการวิจัย..... 36
4. ผลการวิจัย..... 44
5. อภิปรายผลการวิจัย..... 55
6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ..... 59

รายการอ้างอิง..... 60

หน้า

ภาคผนวก..... 70
ภาคผนวก ก ข้อมูลหรับผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย..... 71
ภาคผนวก ข ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย..... 73
ภาคผนวก ค แบบเก็บข้อมูลสำหรับงานวิจัย..... 74
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... 80

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1: แสดง microbiologic and physiochemical ecology of the normal human intestinal tract…..... 7
ตารางที่ 2: แสดงเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้ใหญ่ของคน..... 8
ตารางที่ 3: แสดงถึงภาวะส่งเสริมที่ทำให้เกิดภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก…..... 11
ตารางที่ 4: พยาธิสรีรวิทยาของภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก..... 13
ตารางที่ 5: แสดงลักษณะทางคลินิคของภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก……..... 16
ตารางที่ 6: แสดงคุณสมบัติของแบคทีเรียในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ในการทำปฏิกริยาต่างๆที่ใช้ในการระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรีย……..... 29
ตารางที่ 7: แสดงคุณสมบัติของแบคทีเรียในกลุ่ม *Bacteroides* ในการทำปฏิกริยาต่างๆที่ใช้ในการระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรีย……..……..... 30
ตารางที่ 8: แสดงการรักษาในภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก..... 35
ตารางที่ 9: ข้อมูลทางกายภาพและข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย…… 45
ตารางที่ 10: แสดงค่า orocecal transit time จากการตรวจด้วยกูลโคสและแลคทูโลส..... 46
ตารางที่ 11: แสดงผลการเปรียบเทียบผลบวกที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนระหว่างการใช้สารทดสอบเป็นกูลโคสและแลคทูโลส…… 47
ตารางที่ 12: แสดงค่า orocecal transit time ในกลุ่มที่ให้ผลบวกและลบจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้สารทดสอบเป็นน้ำตาลกูลโคสและแลคทูโลส……..... 48
ตารางที่ 13: ตารางแสดงข้อมูลในรายละเอียดของผู้ป่วยทั้ง 13 รายที่ให้ผลบวกในการทดสอบการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออก…….. 49
ตารางที่ 14: univariate analysis แสดงความสัมพันธ์ของอาการต่างๆกับผลบวกที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้สารทดสอบเป็นกลูโคส..... 50
ตารางที่ 15: univariate analysis แสดงความสัมพันธ์ของอาการต่างๆกับผลบวกที่ได้จากการตรวจ วิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้สารทดสอบเป็นแลคทูโลส…….. 51

หน้า

ตารางที่ 16: multivariate analysis แสดงความสัมพันธ์ของอาการต่างๆกับผลบวกที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้สารทดสอบเป็นกูลโคส 52
ตารางที่ 17: multivariate analysis แสดงความสัมพันธ์ของอาการต่างๆกับผลบวกที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้สารทดสอบเป็นแลคทูโคส..... 53
ตารางที่ 18: แสดงผลข้างเคียงจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้สารทดสอบกลูโคส และแลคทูโลส..... 54

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่1: โครงสร้างระดับอุลตร้า (ultrastructural study) ของ microvilli……..... 16

ภาพที่ 2: แสดง upper gastrointestinal and small bowel series ในผู้ป่วย scleroderma พบว่ามีการขยายตัวของลำไส้ตลอดลำไส้เล็ก ……..... 18

ภาพที่ 3: แสดง upper gastrointestinal and small bowel series ในผู้ป่วยที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มผิดปกติในลำไส้เล็กเนื่องจาก small bowel diverticula……..... 19

ภาพที่ 4: แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของแลคโตสและแลคทูโลส……..... 24

ภาพที่ 5: ผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนที่พบความผิดปกติโดยใช้กลูโคส และแสดงให้เห็นว่า ค่าความเข้มข้นพื้นฐานของแก๊สไฮโดรเจนนั้นสูงกว่าปกติ……..... 25

ภาพที่ 6: แสดงผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้น้ำตาลแลคทูโลสในผู้ป่วยปกติ…. 26

ภาพที่ 7: แสดงผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้น้ำตาลแลคทูโลสที่ผิดปกติในผู้ป่วยโดยพบลักษณะของ double peak……..... 26

ภาพที่ 8: แสดงผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้น้ำตาลแลคทูโลสในผู้ป่วยที่เป็น methane producer ……..... 27

ภาพที่ 9: แสดงภาพ scintigram พบว่าเริ่มมี cecal radioactivity ที่เวลา 30 นาที……..... 31

ภาพที่ 10: แสดงภาพความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนที่มีลักษณะเป็น double peak ทีมี peak แรกเกิดขึ้นตามหลัง cecal radioactivity แปลผลว่าไม่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มผิดปกติในลำไส้เล็ก…..... 32

ภาพที่ 11 : แสดงภาพความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนที่มีลักษณะเป็น double peak ทีมี peak แรกเกิดขึ้นก่อน cecal radioactivity แปลผลว่าผู้ป่วยมีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มผิดปกติในลำไส้เล็ก..... 32

ภาพที่ 12: แสดงภาพความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนที่มีลักษณะเป็น single peak ซึ่งเกิดขึ้นก่อนจุดเริ่มต้นของ cecal radioactivity แปลผลว่าผู้ป่วยมีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มผิดปกติในลำไส้เล็ก 33

ภาพที่ 13: แสดงภาพถ่ายของเครื่อง gamma camera ……..... 38

ภาพที่ 14: แสดงภาพถ่ายของเครื่อง gamma camera……..... 39

หน้า

ภาพที่ 15: แสดงเวลาที่การตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนให้ผลบวกเมื่อเทียบระยะเวลาของ
การตรวจ orocecal transit time 48

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1: แสดงความหนาแน่นและชนิดของแบคทีเรียตลอดทางเดินอาหาร……..... 7

แผนภูมิที่ 2: แสดงผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้กูลโคสและแลคทูโลส……..... 47

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญคำย่อ

CFU	=	Colony Forming Unit
SCOT	=	Scintigraphic Orotransit Study
OCT	=	Orocecal Transit Study
GH_2BT	=	Glucose Hydrogen Breath Test
LH_2BT	=	Lactulose Hydrogen Breath Test
ppm	=	part per million
GERD	=	Gastroesophageal Reflux Disease
DM	=	Diabetes Mellitus
SEM	=	Standard Error Mean
na	=	not available
µCi	=	Microcurie

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก (small bowel bacterial overgrowth) เป็นภาวะที่เกิดจากจำนวนเชื้อแบคทีเรียที่เดิมมีอยู่แล้วในปริมาณที่ไม่มากกลับมีปริมาณเพิ่มขึ้น ซึ่งในภาวะปกตินั้นปริมาณเชื้อแบคทีเรียที่มีอยู่ในทางเดินอาหารของคนเรา จะมีปริมาณมากน้อยตามตำแหน่งของทางเดินอาหารนั้นๆ กล่าวคือ ในกระเพาะอาหารซึ่งมีกรดอยู่มากก็จะมีปริมาณเชื้อแบคทีเรียน้อย โดยอยู่ที่ประมาณ 0-10^3 colony forming unit (CFU)/ml และปริมาณแบคทีเรียจะเพิ่มขึ้นตามลำดับจากลำไส้ส่วน duodenum jejunum และ ileum ซึ่งมีประมาณ 10^5 – 10^9 CFU/ml[1] ปัจจุบันเรายังไม่ทราบถึงอุบัติการที่แท้จริงของภาวะดังกล่าวเนื่องจากไม่ได้มีการตรวจค้นเพื่อยืนยันการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีอาการหรือปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะดังกล่าวทุกราย นอกจากนี้เครื่องมือในการทำการตรวจวินิจฉัยก็ยังไม่มีการพัฒนาก้าวหน้าเท่าที่ควร และยังไม่มีข้อสรุป (metaanalysis) ว่าควรเลือกใช้การตรวจค้นด้วยวิธีใดหากพบผู้ป่วยที่สงสัยภาวะดังกล่าว ภาวะผิดปกติดังกล่าวสามารถทำให้เกิดอาการผิดปกติของทางเดินอาหารต่างๆ เช่นอาการท้องอืด ท้องเสีย ปวดท้อง และอาการที่เกิดจากการขาดวิตามินบี 12 หรือสารอาหารอื่นๆ นอกจากนี้ยังอาจเป็นสาเหตุส่งเสริมหรือเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิดการติดเชื้อบางอย่างเช่น การติดเชื้อของทางเดินน้ำดี การเกิด spontaneous bacterial peritonitis ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง และกระตุ้นให้อาการของ inflammatory bowel disease กำเริบขึ้นได้[1] การให้การวินิจฉัยภาวะดังกล่าวสามารถทำได้ด้วยวิธีต่างๆ โดยวิธีที่เป็นมาตราฐานคือ การทำการส่องกล้องหรือใส่สายสวนเข้าถึงลำไส้เล็กส่วนต้น แล้วดูดสารน้ำส่งตรวจเพาะเชื้อและหาปริมาณแบคทีเรียโดยตรง[2,3] ซึ่งหากตรวจพบปริมาณแบคทีเรียอย่างน้อย10^5 CFU/ml ขึ้นไปก็สามารถให้การวินิจฉัยว่ามีภาวะแบคทีเรียเจริญเติบโตมากผิดปกติในลำไส้เล็กได้ อย่างไรก็ตามวิธีการดังกล่าวก็มีข้อเสียหลายประการ กล่าวคือ ทำยาก และจัดเป็นวิธีการที่ invasive ประการอื่นๆคือ เนื่องจากการตรวจด้วยวิธีนี้เป็นการมีการเก็บสารน้ำจากลำไส้เล็กเพียงตำแหน่งเดียว ดังนั้นคงจะไม่สามารถเป็นตัวแทนที่ดีของลำไส้เล็กทั้งหมด[4] นอกจากนี้แล้วเทคนิคการเพาะเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจน (anaerobic bacteria) นั้นทำได้ยาก และมีโอกาสเกิดผลลบปลอมได้[5] และในทางกลับกันก็อาจเกิดผลบวกปลอมได้จากการปนเปื้อนของแบคทีเรียในช่องปาก[6]

การตรวจพิเศษเพื่อวินิจฉัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กอาจทำได้โดยวิธีทางอ้อมคือ ตรวจหาแก๊สที่ผลิตขึ้นจากการที่แบคทีเรียย่อยสลายอาหารในลำไส้ เป็นที่มาของการตรวจที่เรียกว่า การตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออก (hydrogen breath test) ซึ่งทำการตรวจโดยให้ผู้ป่วยรับประทานน้ำตาลที่แบคทีเรียสามารถย่อยสลายได้ หลังจากนั้นก็เก็บลมหายใจออกของผู้ป่วยเป็นระยะๆ แล้วนำไปวิเคราะห์ปริมาณแก๊สไฮโดรเจน อย่างไรก็ตามจากการศึกษาและข้อมูลในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปว่า น้ำตาลชนิดใดที่จะสารที่ดีที่สามารถทำให้ตรวจหาการสร้างแก๊สไฮโดรเจนที่ผิดปกตินี้ได้ดีกว่ากัน[4] การวินิจฉัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กด้วยวิธีนี้อาศัยเกณฑ์ที่ว่าตรวจพบปริมาณความเข้มข้นแก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกที่มากเกินค่าที่กำหนด ภายในเวลา 90 นาทีแรก จะเห็นได้ว่าการแปลผลการตรวจด้วยหลักเกณฑ์ดังกล่าวอาจจะมีปัญหาในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะการส่งผ่านภายในลำไส้เล็ก (small bowel transit time) ที่ช้าหรือเร็วกว่าปกติ อย่างไรก็ตามการตรวจโดยวิธีนี้ก็ยังเป็นวิธีที่ใช้กันมากที่สุดในทางคลินิค เนื่องจากทำง่ายและเป็น noninvasive test จึงได้มีการพยายามเพิ่มความไวและความจำเพาะในการแปลผล โดยในการศึกษานี้ได้มีการนำการตรวจติดตามการเคลื่อนไหวส่งผ่านภายในลำไส้ (small bowel scintigraphy) มาทำร่วมกัน ทำให้การแปลผลการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนนั้นมีความถูกต้องแม่นยำมากยิ่งขึ้น กล่าวคือการตรวจนี้จะช่วยทำให้สามารถระบุได้ว่าแก๊สไฮโดรเจนความเข้มข้นที่มากผิดปกตินั้นมาจากส่วนใดของลำไส้

ในการศึกษานี้มุ่งเน้นที่จะเปรียบเทียบผลการตรวจพบการสร้างแก๊สไฮโดรเจนที่มากผิดปกติจากการตรวจ hydrogen breath test โดยใช้น้ำตาลสองชนิดเปรียบเทียบกันคือ กลูโคส และ แลคทูโลส ซึ่งตรวจพร้อมกันไปกับ small bowel scintigraphy ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีภาวะ small bowel bacterial overgrowth ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ในแง่ของอัตราการตรวจพบ เพื่อเป็นแนวทางในการเลือกใช้ชนิดของน้ำตาลในการตรวจต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.2 **คำถามการวิจัย** (Research Questions)

อัตราการตรวจพบ abnormal hydrogen production ระหว่างวิธี lactulose และ glucose hydrogen breath test ซึ่งทำร่วมกับ small bowel scintigraphy ในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก (small bowel bacterial overgrowth) ว่าต่างกันหรือไม่

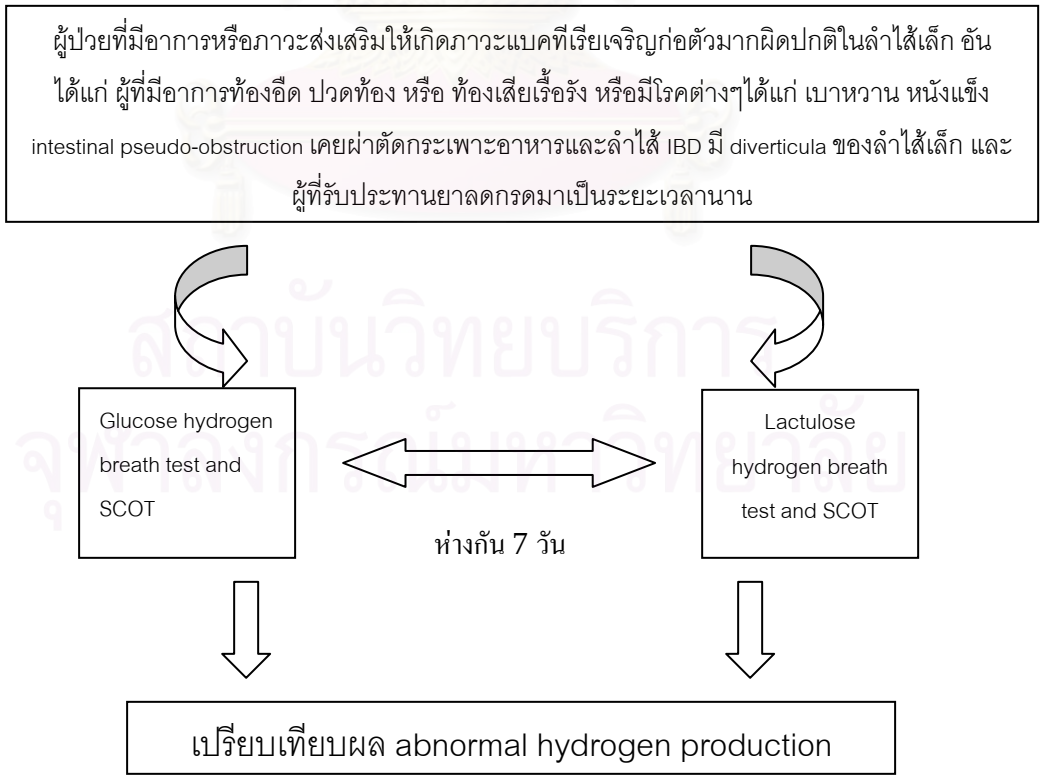
1.3 **วัตถุประสงค์ของการวิจัย** (Objectives)

เพื่อศึกษาว่าอัตราการตรวจพบ abnormal hydrogen production ระหว่างการตรวจด้วยวิธี lactulose และ glucose hydrogen breath test ซึ่งทำการตรวจร่วมกับ small bowel scintigraphy ในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก (small bowel bacterial overgrowth) ว่าต่างกันหรือไม่

1.4 **สมมุติฐาน** (Hypothesis)

อัตราการตรวจพบ abnormal hydrogen production ระหว่างวิธี lactulose และ glucose hydrogen breath test ซึ่งทำร่วมกับ small bowel scintigraphy ในผู้ป่วยที่สงสัย small bowel bacterial overgrowth มีความแตกต่างกัน โดยการตรวจด้วยวิธีที่ใช้กลูโคส น่าจะดีกว่า

1,5 **กรอบแนวความคิดในการวิจัย** (Conceptual Framework)



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

1.ผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีภาวะ small bowel bacterial overgrowth ได้แก่ผู้ป่วยที่มีอาการท้องอืด ปวดท้อง หรือท้องเสียเรื้อรัง รวมถึงผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน โรคหนังแข็ง ภาวะ intestinal pseudoobstruction มีประวัติเคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือลำไส้มาก่อน ผู้ป่วย inflammatory bowel disease ผู้ที่มี diverticula ของลำไส้เล็ก และผู้ป่วยที่รับประทานยาลดกรดมาเป็นระยะเวลานาน

2.การซักประวัติจากผู้ป่วยจะทำโดยแพทย์ผู้ทำการวิจัยเพียงผู้เดียว

3. การตรวจ small bowel scintigraphy จะแปลผลโดยอาจารย์ผู้เชี่ยวชาญด้านรังสีนิวเคลียร์เพียงท่านเดียว

1.7 คำสำคัญ (Key Words)

Small bowel bacterial overgrowth

Hydrogen breath test

Orocecal transit study

1.8 ชนิดของเครื่องมือวินิจฉัย (Diagnostic Test)

1. Hydrogen breath test ทำโดยการให้ผู้ป่วยดื่มน้ำตาลที่ใช้ในการตรวจ ซึ่งในที่นี้ก็คือ กลูโคส หรือ แลคทูโลส โดยในการศึกษานี้จะใช้ glucose ขนาด 50 กรัม และแลคทูโลสขนาด 15 กรัม หลังจากนั้นจึงทำการเก็บลมหายใจออกของผู้ป่วยทุก 15 นาทีโดยใช้ bag ที่มี reservoir เพื่อเก็บ end-alveloar breath samples ซึ่งมีเป็น commercial device ชื่อ alveosampler แล้วดูดเก็บไว้ใน syringe ที่เตรียมไว้ แล้วจึงนำไปทำการวิเคราะห์หาปริมาณแก๊สไฮโดรเจนด้วยเครื่องวิเคราะห์ต่อไป เมื่อสิ้นสุดการตรวจ นอกจากนี้แล้วผู้ป่วยจะดื่มน้ำตาลที่ผสมกับน้ำและรังสี Tc 99m phytate เพื่อใช้ในการตรวจติดตามการเคลื่อนผ่านภายในทางเดินอาหารดังจะกล่าวต่อไป

2. Small bowel scintigraphy ทำพร้อมไปกันกับการตรวจ hydrogen breath test กล่าวคือ หลังจากที่ผู้ป่วยดื่มน้ำตาลร่วมกับสารรังสีแล้ว ก็จะทำการถ่ายภาพของช่องท้องด้วย gamma camera เพื่อติดตามการเคลื่อนผ่านของสารที่ดื่มไปภายในทางเดินอาหารทุก 15 นาทีเช่นเดียวกันกับ

การเก็บลมหายใจออกของผู้ป่วย จนกระทั่งพบว่าสารนั้นๆได้เข้าสู่ลำไส้ใหญ่ส่วน cecum ก็ถือว่าเป็นการเสร็จสิ้นการตรวจ

1.9 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

1. hydrogen breath test หมายถึง การตรวจความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกหลังจากให้ผู้ป่วยรับประทานน้ำตาลที่จะสามารถถูกย่อยสลายได้ด้วยแบคทีเรียในลำไส้
2. Small bowel scintigraphy หมายถึงการตรวจติดตามสารรังสีนิวเคลียร์ที่ให้ผู้ป่วยรับประทานเข้าไป เพื่อศึกษาถึง ระยะเวลาในการเดินทางของสารนั้นนับตั้งแต่รับประทานไปจนถึงลำไส้ใหญ่
3. การแปลผล abnormal hydrogen production ร่วมกับ small bowel scintigraphy มีนิยามดังนี้[7,8]
    - ผลบวก คือ initial rise in breath hydrogen concentration at least 10 ppm above basal, commencing at least 15 min before first increase in cecal radioactivity
    - ผลลบ คือ the first such increase in hydrogen concentrations coincide with or follow the first such increase in cecal radioactivity

1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application)

ทำให้ทราบว่า การใช้กลูโคสหรือแลคทูโลส มีความแตกต่างกันหรือไม่ในการตรวจหา abnormal hydrogen production ใน hydrogen breath test ซึ่งแปลผลร่วมกับ small bowel scintigraphy ในผู้ป่วยที่สังสัยจะมีภาวะ small bowel bacterial overgrowthเนื่องจากกลูโคสมีราคาถูกกว่า และการตรวจโดยใช้แลคทูโลสก็มีข้อเสียที่อาจจะก่อให้เกิดผลข้างเคียงคือท้องเสียหรือถ่ายเหลวได้ ซึ่งผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ให้ตรวจด้วยวิธีดังกล่าวกลุ่มหนึ่งก็มีปัญหาเรื่องของท้องเสียอยู่แล้ว จึงอาจจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลงจากผลข้างเคียงดังกล่าว นอกจากนี้ยังทำให้ช่วยเห็นแนวโน้มของรูปแบบความแตกต่างของลักษณะ abnormal hydrogen production ที่ตรวจได้จากวิธีทั้งสอง เป็นแนวทางสำหรับการเลือกใช้สารในการตรวจ hydrogen breath test ต่อไป

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures)

2.1 Normal enteric flora

ก่อนจะกล่าวถึงภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก (small bowel bacterial overgrowth) นั้น จะขอกล่าวถึงที่มาของแบคทีเรียในลำไส้ของมนุษย์ กล่าวคือได้มีการศึกษาถึงการได้รับมาของแบคทีเรียประจำถิ่นภายในทางเดินอาหารของคนเรามาเป็นเวลาหลายสิบปี และมีการตีพิมพ์วรรณกรรมที่ทบทวนเกี่ยวกับหัวข้อนี้ไว้หลายชิ้น[9-11]

นับตั้งแต่กำเนิดภายในทางเดินอาหารของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมนั้นปราศจากเชื้อโรค แต่เมื่อเวลาผ่านไปไม่กี่ชั่วโมงขณะที่อยู่ภายในสิ่งแวดล้อมธรรมดาทั่วๆไปนั้น ก็จะเริ่มมีการก่อตัวของแบคทีเรียภายในทางเดินอาหารโดยเชื้อจะผ่านเข้ามาทางปาก เชื้อโดยมากมักจะเป็น coliforms และ streptococci จากสิ่งแวดล้อมในสถานเลี้ยงดู และจากเชื้อประจำถิ่นในอุจจาระของมารดา[12,13] ในขณะที่ facultative bacteria เหล่านี้เพิ่มจำนวนขึ้นในลำไส้ พวกมันก็จะมีการใช้ออกซิเจนทำให้เกิดภาวะแวดล้อมที่เอื้อต่อการเจริญเติบโตของแบคทีเรียชนิดที่ไม่พึ่งออกซิเจน (anerobic bacteria) ซึ่งจะเกิดขึ้นตามมาในช่วงสัปดาห์แรกๆของทารกแรกคลอด (neonate) โดยจะเป็นเชื้อในกลุ่ม *bifidobacteria clostridia* และ *bacteroides* อัตราและรูปแบบของการได้รับเชื้อแบคทีเรียมาก็แตกต่างกันตามวิธีคลอด ซึ่งมีการศึกษาพบว่าทารกที่คลอดโดยวิธีธรรมชาติจะมีเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจนที่เป็น *Bacteroides fragilis* ถึง 61 %[14] ในขณะที่ทารกที่คลอดโดยวิธี cesarean section จะพบแบคทีเรียดังกล่าวเพียง 9% เป็นหลักฐานแสดงถึงว่ามีการปนเปื้อนเกิดขึ้นในช่วงระยะคลอดผ่านทางช่องทางคลอด นอกจากนี้ระดับของสุขอนามัยในสิ่งแวดล้อมที่เลี้ยงดูทารกแรกคลอด การได้รับยาปฏิชีวนะ การได้รับการดูแลในหอผู้ป่วยวิกฤต รวมถึงการเลี้ยงทารกด้วยนมมารดาหรือนมผสมก็มีบทบาทเช่นกัน ส่วนเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจนอื่นๆที่พบในลำไส้ของคนที่โตแล้ว เช่น *peptostreptococci peptococci eubacteria* และ *lactobacilli* นั้นจะได้รับมาภายหลังในช่วงทารกเช่นกัน (infancy) และทารกจะมีแบคทีเรียประจำถิ่นที่มีลักษณะเดียวกับผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 1 เดือน[15]

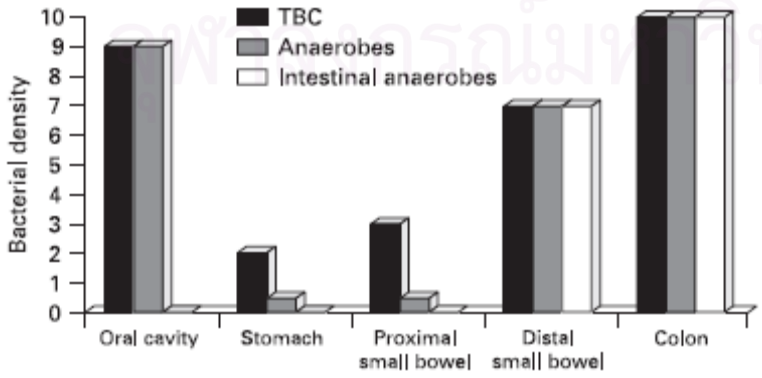
ปริมาณเชื้อแบคทีเรียในทางเดินอาหารจะมีปริมาณเรียงตามลำดับจากน้อยไปมากดังแสดงในตารางที่ 1 และภาพที่ 1[16] เชื้อแบคทีเรียในช่องปากส่วนใหญ่จะถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะ

อาหาร คงเหลือไว้เพียงแบคทีเรียบางสายพันธุ์ที่สามารถอยู่รอดได้ เป็นผลให้ปริมาณแบคทีเรียในกระเพาะมักไม่เกิน 10^3 CFU/ml[17] เชื้อแบคทีเรียในกระเพาะมักเป็นชนิดกรัมบวก และต้องพึ่งออกซิเจน เชื้อที่แยกได้ส่วนใหญ่เป็นพวก *streptococci, staphylococci, lactobacilli* และยังพบเชื้อราบางชนิดด้วย[18] ลำไส้เล็กเป็นส่วนต่อของตำแหน่งที่มีปริมาณแบคทีเรียน้อยในกระเพาะอาหาร กับบริเวณที่เต็มไปด้วยเชื้อแบคทีเรียคือ ลำไส้ใหญ่ ในสภาวะปกติ เชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นที่อยู่ในลำไส้เล็กส่วนต้นนั้นจะคล้ายคลึงกับในกระเพาะอาหาร โดยจะมีปริมาณเชื้อแบคทีเรียอยู่ที่ 10^3-10^4 CFU/ml โดยจะเป็นเชื้อชนิด *streptococci, staphylococci* และ *lactobacilli* และสามารถพบเชื้อจำพวก *Veillonellae* และ *Actinomycos sp.* ได้ ในขณะที่จะพบเชื้อกลุ่ม coliforms และ แบคทีเรียชนิดที่ไม่พึ่งออกซิเจนอื่นๆในปริมาณน้อย

parameter	stomach	jejunum	ileum	colon
total bacterial count*	0-3	0-4	5-9	10-12
Aerobes, facultative anaerobes*	0-3	0-4	2-5	2-9
Anaerobes*	0	0	3-7	9-12
Redox potential(mV)	+150	- 50	- 150	- 200
pH	2.0-4.0	6.0-7.0	7.5	6.8-7.3

* Log_{10} CFU/ml content

ตารางที่ 1[1]: แสดง microbiologic and physiochemical ecology of the normal human intestinal tract



แผนภูมิที่ 1[16]: แสดงความหนาแน่นและชนิดของแบคทีเรียตลอดทางเดินอาหาร : density is given by log_{10} CFU/ml of luminal contents in fasting state. TBC= Total bacterial count

ในตำแหน่งของลำไส้เล็กส่วนปลาย (distal ileum) เชื้อแบคทีเรียกรัมลบเริ่มจะมีจำนวนเพิ่มมากขึ้น เชื้อกลุ่ม coliforms และแบคทีเรียชนิดที่ไม่พึ่งออกซิเจนอื่นๆเช่น *Bacteriodes, Bifidobacterium, Fusobacterium* และ *Clostridium* จะพบในปริมาณมากเช่นกัน ความสามารถของลำไส้เล็กส่วนปลายในการเป็นที่ให้แบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจนอยู่อาศัยนั้นแสดงให้เห็นถึงการที่บริเวณดังกล่าวมี oxidation-reduction potential (Eh) ต่ำคือ -150mV ซึ่งก็ถือว่าต่ำแล้วแม้ว่าจะไม่ต่ำเท่าใน cecum ซึ่งมีค่าดังกล่าวเท่ากับ -200 mV[19] เมื่อถึงตำแหน่งปลายต่อ ileocecal sphincter ปริมาณความหนาแน่นของแบคทีเรียจะเพิ่มขึ้นอย่างมาก ภายในลำไส้ใหญ่จะมีเชื้อแบคทีเรียถึง 10^{11} 10^{12} CFU/ml และจะพบปริมาณเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจนมากกว่าเชื้อชนิดที่พึ่งออกซิเจนถึง 1000 เท่า และเชื้อที่พบส่วนใหญ่ได้แก่ *Bacteroides, Bifidobacterium และ Eubacterium* ส่วนเชื้อแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจนที่เป็น ชนิดรูปกลมและติดสีกรัมบวก เช่น *Clostridia, enterococci* และ เชื้อกรับลบรูปแท่งในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ก็พบได้บ่อยเช่นกัน ตารางที่ 2 แสดงเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้ใหญ่ของคน

Bacterial genus	Prevalence (%)
Anaerobes	100
Bacteriodes	100
Porphyromonas	30-70
Bifidobacterium	20-60
Lactobacilli	25-35
Clostridium	*
Peptostreptococcus	*
Peptococcus	*
Various methanogens	
Facultative aerobes	
Enterococcus	100
E. coli	100
Enterobacteriaceae other than E. coli	40-80
Staphylococcus	30-50

* Although exact prevalence is unknown, these are very common in fecal flora

ตารางที่ 2[1]: แสดงเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้ใหญ่ของคน

2.2 กลไกป้องกันตนเองของร่างกายในการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มมากผิดปกติในลำไส้เล็ก

1. กรดในกระเพาะอาหาร เชื่อว่าเป็นกลไกสำคัญในการควบคุมให้แบคทีเรียในส่วนของลำไส้เล็กตอนต้นนั้นมีปริมาณเพียงเล็กน้อยอยู่ตลอดเวลา ซึ่งจะเห็นได้ชัดในตัวอย่างผู้ป่วยที่มีภาวะ achlorhydria หรือ hypochlorhydria ซึ่งเกิดจากทั้งการผ่าตัดหรือการรักษาด้วยยากลุ่มลดกรด โดยมีการศึกษาพบว่าหลังจากได้รับยา cimetidine และความเป็นกรดด่างในกระเพาะมีค่าสูงกว่า 4[20] จะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของแบคทีเรีย และอีกการศึกษาหนึ่งพบว่าที่ความเป็นกรดด่างเท่ากับ 4 แบคทีเรียส่วนใหญ่จะถูกทำลายภายใน 30 นาที และที่ความเป็นกรดด่างต่ำกว่านี้ 99%ของแบคทีเรียจะถูกทำลายภายในเวลาเพียง 5 นาที[21] โดยจะพบว่ามีแบคทีเรียชนิด coliforms และ แบคทีเรียรูปแท่งกรัมลบชนิดที่ไม่พึ่งออกซิเจนเพิ่มมากขึ้น[22-24]

2. การบีบตัวเคลื่อนไหวที่ปกติของลำไส้เล็ก (normal peristaltic activity) ทำให้แบคทีเรียถูกบีบไล่ไปลำไส้ใหญ่ก่อนที่จะมี colonization เกิดขึ้น กลไกนี้เป็น mechanical cleansing ที่ดีดังจะเห็นได้ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีปัญหาด้านการเคลื่อนไหวของลำไส้ ทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่า blind loop syndrome และเกิดภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มมากผิดปกติในลำไส้เล็กตามมาได้[18,22,25-27]

3. Proteolytic enzyme ในลำไส้จะย่อยทำลายแบคทีเรียในลำไส้เล็ก

4. Intestinal mucous layer จะค่อยดักจับเชื้อแบคทีเรียไว้

5. Ileocecal valve ที่ทำหน้าที่ได้เป็นปกติ จะคอยป้องกันการเคลื่อนไหลย้อนกลับของเชื้อแบคทีเรียจากลำไส้ใหญ่ไปยังลำไส้เล็กส่วนปลาย

6. ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีบทบาทในภาวะดังกล่าวคือมี secretory IgA[28] และ T cell เป็นกลไกป้องกัน โดยจะพบว่าอุบัติการของภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีปัญหาภูมิคุ้มกันบกพร่อง

2.3 นิยามของภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก (small bowel bacterial overgrowth)

คือภาวะที่ตรวจพบปริมาณเชื้อแบคทีเรียจากการเพาะเชื้อสารน้ำที่ดูดจากลำไส้เล็กตอนต้นได้มากกว่าหรือเท่ากับ 10^5 CFU/ml ชื่ออื่นๆที่เคยมีการใช้เรียกภาวะดังกล่าวคือ blind loop syndrome, contaminated small bowel, small bowel stasis และ stagnant loop syndrome อุบัติการที่แท้จริง

ของโรคในประเทศไทยไม่มีผู้รายงานไว้ แต่ในสหรัฐอเมริกามีรายงานพบว่า 20-43% ของผู้ป่วยเบาหวานที่มีปัญหาท้องเสียเรื้อรังนั้นมีสาเหตุมาจากภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก[29] ที่มาของการค้นพบภาวะดังกล่าวนั้น Faber[30] ได้รายงานในปี 1897 ถึงความสัมพันธ์ระหว่าง pernicious anemia กับภาวะ small bowel stricture และหลังจากนั้นก็ได้มีการแสดงให้เห็นว่าหลังจากได้ทำการผ่าตัดแก้ไขแล้ว ภาวะโลหิตจางก็ดีขึ้นตามไปด้วย

2.4 ภาวะส่งเสริมที่ทำให้เกิดภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก (condition favoring bacterial overgrowth)

ปัจจัยสำคัญหลักๆที่ทำให้เกิดภาวะดังกล่าวก็คือการที่กลไกป้องกันตนเอง 2 ประการดังที่กล่าวไปข้างต้นนั้นบกพร่องไป กล่าวคือ เป็นภาวะที่กรดในกระเพาะอาหารลดลงทำให้เชื้อแบคทีเรียที่กลืนผ่านทางปากลงไปไม่ได้มีการถูกทำลาย หรือเป็นจากความผิดปกติทางกายวิภาคหรือในแง่การเคลื่อนไหวของลำไส้เล็ก โดยความผิดปกติในแง่โครงสร้างทางกายวิภาคอาจจะมีปัญหาเรื่องของลำไส้เล็กอุดกั้น ซึ่งมีสาเหตุมาจาก intestinal stricture จาก Crohn's disease lymphoma หรือลำไส้ที่ได้รับผลกระทบจากการฉายรังสี[31-33] การผ่าตัดบางอย่างเช่น end-to-side enteroenteric anastomosis Billroth II anastomosis jejunoileal bypass และ Koch distal ileal pouch ก็ทำให้เกิดภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณเช่นกัน[34] เช่นเดียวกับ diverticula ของลำไส้เล็กก็จะส่งผลให้เกิดstangnant pocket ของลำไส้เล็ก ส่วนโรคที่ทำให้มีการทำงานเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กลดลงเช่น scleroderma idiopathic intestinal pseudoobstruction และ diabetic autonomic neuropathy[35] เป็นต้น ส่วนปัจจัยที่ส่งผลให้กรดในกระเพาะอาหารลดลงมีหลายประการ เช่นการที่มีอายุมากขึ้น(aging) โดยพบว่าอุบัติการของการสูงขึ้นของค่าความเป็นกรดด่างในกระเพาะอาหารนั้นเพิ่มขึ้นตามอายุที่มากขึ้น กล่าวคือ 80 %ของผู้ป่วยอายุมากกว่า 75 ปีที่มีสุขภาพแข็งแรงดีพบมีภาวะ hypochlorhydria โดยมีค่าความเป็นกรดด่างในช่วงอดอาหารมากกว่า 3 และค่าเฉลี่ยของความเป็นกรดด่างอยู่ที่ 6.6 [36] สาเหตุอื่นที่ส่งผลให้กรดลดลงคือ โรค autoimmune บางอย่างเช่น pernicious anemia[37] และภาวะขาดสารอาหาร ซึ่งจะพบว่าในภาวะขาดสารอาหารนั้นจะมีการก่อตัวเพิ่มปริมาณของแบคทีเรียกรัมลบมากขึ้น[38] นอกจากนี้ยังมีสาเหตุจากยาและการผ่าตัด โดย Greenlee และคณะ[39] พบว่าหลังจากทำการผ่าตัด gastrectomy และ truncal vagotomy จะมีความหนาแน่นของเชื้อแบคทีเรียเพิ่มขึ้น 100-1,000 เท่าในลำไส้เล็กส่วน jejunum ตารางที่ 3[40] แสดงถึงภาวะส่งเสริมที่ทำให้เกิดภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก

Intestinal stasis
Anatomic
Stricture (e.g. Crohn's disease, radiation enteritis)
Diverticulosis of the small intestine
Surgical operations
End-to-side enteroenteric anastomosis
Billroth II anastomosis
Jejunoileal bypass
Koch distal ileal pouches
Small intestinal motility disorders
Scleroderma
Idiopathic intestinal pseudoobstruction
Diabetic autonomic neuropathy
Abnormal Connection between proximal and distal bowel
Fistulae (secondary to peptic ulcer disease, carcinoma)
Gastrocolic
Gastrojejunocolic
Resection of the ileocecal valve
Hypochlorhydria
Chronic atrophic gastritis
Hypochlorhydric medications
Surgical therapy for peptic ulcer disease
Immunodeficiency
Primary immunodeficiency states
Acquired immnunodeficiency syndrome
Mulnutriton
Age

ตารางที่ 3[40] : แสดงถึงภาวะส่งเสริมที่ทำให้เกิดภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก

2.4 **พยาธิสรีรวิทยา** (Pathogenesis)

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กจะถูกกล่าวถึงในแง่ผลลัพธ์ที่เกิดตามมาจากการที่เชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นในลำไส้ใหญ่ได้ถูกเปลี่ยนแปลงที่มาอยู่ในลำไส้เล็ก เชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นซึ่งปกติอยู่ภายในลำไส้ใหญ่นั้นจะมีการเมตาบอลิซึ่มสารที่อยู่ภายในลำไส้ ดังแสดงในตารางที่ 4[40] ในภาวะปกติปริมาณของสารในลำไส้ที่จะถูกแบคทีเรียทำปฏิกริยาด้วยนั้นมีปริมาณจำกัด เนื่องจากถูกดูดซึมกลับโดยลำไส้เล็ก แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก แบคทีเรียก็จะสามารถเข้าทำปฏิกริยาย่อยสลายกับสารอาหารภายในลำไส้ได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังมีหลักฐานสนับสนุนว่าเยื่อบุของทางเดินอาหารก็ได้รับผลกระทบด้วย ส่งผลให้เกิดภาวะการดูดซึมสารอาหารจำพวกไขมัน คาร์โบไฮเดรท และโปรตีนผิดปกติไป[41,42] แต่อย่างไรก็ตามพบว่าไม่มีการบุกรุกทำลายเยื่อบุโดยเชื้อแบคทีเรียโดยตรง[43]

การดูดซึมไขมันและวิตามินที่ละลายในไขมันผิดปกติ (malabsorption of fat and fat-soluble vitamins)

กลไกหลักของความผิดปกติในการดูดซึมไขมันและวิตามินที่ละลายในไขมันคือการที่ bile acid ถูก deconjugate โดยแบคทีเรียในลำไส้[44,45] กลไกในการดูดซึมไขมันโดยปกติต้องอาศัยปริมาณของ conjugated bile acid ที่พอเพียงสำหรับการรวมตัวกันเป็น mixed micelles ดังนั้นการที่ bile acid ถูก deconjugate โดยแบคทีเรียที่อยู่ภายในลำไส้โดยเฉพาะอย่างยิ่งแบคทีเรียชนิดที่ไม่พึ่งออกซิเจนและมักเป็นชนิดกรับลบ[46] จึงทำให้ระดับของ bile acid ลดลงต่ำกว่าระดับที่จะสร้างเป็น micelle ได้ ดังมีหลักฐานสนับสนุนคือ ภาวะ steatorrhea ในผู้ป่วย[44] และในสัตว์ทดลอง [45] ที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กจะดีขึ้นด้วยการให้ conjugated bile acid เข้าไป ผลแทรกซ้อนที่เกิดตามมาคือการขาดวิตามินเอ ดี และ อี ซึ่งจะพบว่ามีข้อสังเกตุที่ว่าจะไม่พบการขาดวิตามินเคในผู้ป่วยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก เนื่องจากว่าวิตามินเคสามารถถูกสร้างจากแบคทีเรียที่อยู่ภายในลำไส้เองได้ จึงมักไม่พบภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติในผู้ป่วยดังกล่าว นอกจากนี้มีผู้กล่าวว่า เมตาโบไลท์ ที่เกิดจากการทำปฏิกริยาของแบคทีเรีย เช่น hydroxylated fatty acid และ unconjugated bile acid อาจจะมีพิษต่อเยื่อบุของลำไส้เป็นอีกกลไกหนึ่งที่ทำให้มีการดูดซึมของสารอาหารจำพวกไขมัน คาร์โบไฮเดรท และโปรตีนผิดปกติไป และ

ตัวเมตาโบไลท์เหล่านี้จะทำหน้าที่เป็น secretogogues อันมีส่วนเป็นสาเหตุของภาวะท้องเสียในผู้ป่วย

<u>Bacterial metabolism of intestinal substances</u>
Impaired deconjugation of bile acid
Impaired vitamin B 12 metabolism
Impaired metabolism of carbohydrates
Malabsorption of fats and vitamin A, D, and E; generation of secretogogues
Malabsorption of vitamin B 12
Intestinal gas (H , CO), osmotic diarrhea
<u>Mucosal injury</u>
Decreased brush border enzyme activity
Lactase, enterokinase, peptidase
Impaired uptake of monosaccharides
Impaired uptake of peptides
Impaired uptake of lipids
Lactose intolerance
Hypoproteinemia
Carbohydrate intolerance
Fat malabsorption

ตารางที่ 4[40]: พยาธิสรีรวิทยาของภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก

ภาวะไม่ทนต่อสารคาร์โบไฮเดรท (carbohydrate intolerance)

ภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กทำให้เกิดภาวะไม่ทนต่อสารคาร์โบไฮเดรทเป็นผลจากการลดลงของ disaccharidases ที่ brush border และลด uptake ของ monosaccharide[47] โดยเอนไซม์แลคเตส จะเป็นเอนไซม์อันดับแรกที่จะลดลงและก็เป็นอันดับสุดท้ายที่จะกลับมาสู่สภาพปกติหลังจากได้รับยาปฏิชีวนะรักษา[48] มีหลักฐานสนับสนุนว่าแบคทีเรียชนิดที่ไม่พึ่งออกซิเจนจะผลิต protease และ glycosidases ซึ่งจะถูกปล่อยออกมาและมาทำลายเอนไซม์ hydrolases ที่อยู่บน brush border[49] ภาวะไม่ทนต่อสารคาร์โบไฮเดรททำให้เกิดการส่งผ่านสารคาร์โบไฮเดรทซึ่งมีออสโมติกสูงอยู่ภายในลำไส้เล็กเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะท้องเสียได้ เม

ตาโบลิซึ่มของแบคทีเรียอันทำให้เกิดแก๊สไฮโดรเจนและคาร์บอนไฮดรอกไซด์นั้นอาจจะมีบทบาทในแง่ของอาการปวดท้องในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และเป็นที่มาพื้นฐานของการตรวจวินิจฉัยด้วย breath test

ภาวะโปรตีนในเลือดต่ำ (Hypoproteinemia)

ภาวะโปรตีนในเลือดต่ำพบได้บ่อยในภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก แม้ว่าภาวะโปรตีนในเลือดต่ำที่รุนแรงจะพบไม่บ่อยก็ตาม[50] กลไกการเกิดมีหลายประการด้วยกันคือ ตัวแบคทีเรียเองก็แย่งใช้โปรตีน และพบมีการuptake กรดอะมิโนและเปปไทด์ลดลงในการทดลองซึ่งเชื่อว่าเป็นผลมาจากการมีเยื่อบุที่ได้รับบาดเจ็บ และพบการลดลงของระดับ enterokinase ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ซึ่งอาจจะมีผลทำให้ประสิทธิภาพในการกระตุ้นการทำงานของ pancreatic proteases ลดลง[51] นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงภาวะ protein losing enteropathy ในผู้ป่วยและสัตว์ทดลองที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กอีกด้วย[52]

การดูดซึมวิตามินที่ละลายในน้ำผิดปกติ (Malabsorption of water-soluble vitamins)

ความสัมพันธ์ของปัญหา macrocytic anemia กับภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กนั้นเป็นผลมาจากการที่เชื้อแบคทีเรียในลำไส้แย่งใช้วิตามินบี 12 โดยตรงกับตัวผู้ป่วย โดยพบว่าแบคทีเรียที่มีบทบาทสำคัญในกรณีนี้นั้นเป็นแบคทีเรียชนิดที่ไม่พึ่งออกซิเจนเพราะมีการทำการทดลองพบว่ามีเพียงการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อฆ่าเชื้อแบคทีเรียจำพวกดังกล่าวเท่านั้นที่จะสามารถแก้ไขภาวะขาดวิตามินบี 12 ได้[53] เชื้อแบคทีเรียชนิดที่ไม่พึ่งออกซิเจนนั้นแตกต่างจากแบคทีเรียชนิดที่พึ่งออกซิเจนตรงที่มันสามารถนำวิตามินบี 12 มาใช้ได้ทั้งในรูปที่อยู่เป็นอิสสระและในรูปที่จับอยู่กับ intrinsic factor[54] และเมื่อแบคทีเรียนำวิตามินมาใช้แล้ว เมตาบอลิซึ่มของมันยังให้สารที่ไปแย่งจับและลดการดูดซึมวิตามินอีกด้วย[55] ในทางตรงกันข้ามระดับของโฟเลตในเลือดจะอยู่ในเกณฑ์ปกติและอาจสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก เนื่องจากแบคทีเรียจะสร้างโฟเลตแล้วจะถูกดูดซึมต่อไป สำหรับวิตามินตัวอื่นๆ มีการรายงานว่าระดับของ thiamin[56] และ nicotinamide[57] ก็ลดต่ำลงด้วย

แม้ว่าจะไม่พบความสัมพันธ์ของภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กในผู้ป่วยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก แต่ก็มีรายงานในสัตว์ทดลอง[58] ว่ามีการเพิ่มการสูญเสียของธาตุเหล็กและเลือดภายในลำไส้ ส่วนภาวะการขาดสาร mineral และ trace element นั้นไม่พบมีการรายงานในภาวะนี้

โรคตับ (Liver disease)

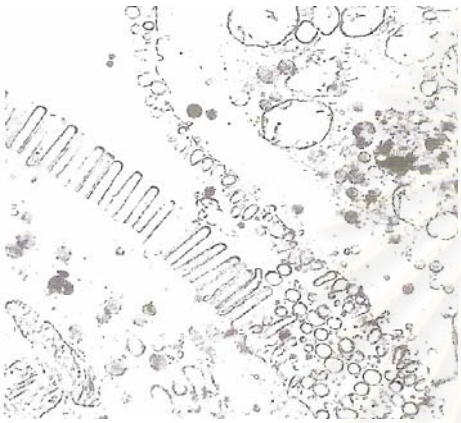
พบมีหลักฐานการได้รับบาดเจ็บของตับและทางเดินน้ำดีในสัตว์ทดลองที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก[59] และการบาดเจ็บดังกล่าวสามารถป้องกันได้ด้วยการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ[60] และมีผู้กล่าวว่าผนังโพลีเมอร์ของเซลล์แบคทีเรียหรือสารพิษของแบคทีเรียในกรณีของ blind loop syndromeเป็นสาเหตุของความผิดปกติในตับในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงทางพันธุกรรม นอกจากนี้ยังพบอุบัติการของภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กและระดับของ tumor necrosis factor α สูงในกลุ่มผู้ป่วย nonalcoholic steatohepatitis (NASH) และมีผู้กล่าวว่าภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กมีบทบาทในพยาธิสรีรวิทยาของการเกิด NASH เพราะเชื่อว่าเป็นตัวกระตุ้นให้มีการหลั่งซัยโตไคน์[61,62]

พบภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยตับแข็ง[63,64] กลไกการเกิดมีหลายประการร่วมกันและรวมถึงภาวะกรดในกระเพาะอาหารที่ลดลงและภาวะการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กที่ช้าผิดปกติ และมีข้อสันนิษฐานว่าผู้ป่วยตับแข็งที่มีปัญหาดังกล่าวจะเป็นภาวะชักนำให้เกิดปัญหาของ spontaneous bacterial peritonitis ได้[63-65]

2.5 **พยาธิสภาพ** (Pathology)

แบคทีเรียที่อยู่ภายในลำไส้ทำให้เกิดผลกระทบต่อเซลล์ของลำไส้อย่างชัดเจน ในสภาวะที่ปราศจากเชื้อโรค villi ของเยื่อบุลำไส้จะผอมเรียวและมีลักษณะที่ยาว ร่วมกับความลึกของ crypt จะค่อนข้างตื้น เซลล์ของเยื่อบุจะเป็น cuboidal cell มากกว่าที่จะเป็น columnar cell และ lamina propria จะประกอบไปด้วย stroma ที่มีปริมาณเล็กน้อย ซึ่งจะมีเซลล์เม็ดเลือดขาวประเภทลิมโฟไซต์และแมคโครฟาสจำนวนไม่มาก จะไม่พบพลาสม่าเซลล์ และลักษณะของ Payer patches จะมีขนาดที่เล็กกว่า และมีจำนวน geminal centers ที่น้อยกว่า หากทำการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ชนิด light microscopy จะไม่พบลักษณะทางพยาธิสภาพที่แตกต่างกันระหว่างลำไส้เล็กที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณขึ้นผิดปกติกับลำไส้เล็กที่มีเพียงเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่น จุดประสงค์หลักของการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาก็คือ เพื่อที่จะแยกโรคจากโรคของเยื่อบุลำไส้บางชนิดเช่น celiac sprue อย่างไรก็ตามอาจพบหลักฐานทางพยาธิวิทยาของการทำลายเยื่อบุลำไส้ได้ในบางกรณีศึกษาที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก โดยลักษณะผิดปกติที่อาจตรวจพบได้คือ subtotal villus atrophy และ มีการเพิ่มปริมาณของเซลล์ในปฏิกริยาการอักเสบภายในส่วนของ

lamina propria [42] อาจพบบางตำแหน่งมีแผล (ulcer) หรือเยื่อบุหลุดลอกบางส่วน (erosion) ได้ในบางราย จากการศึกษาโครงสร้างระดับอุลตร้า (ultrastructural study) พบว่ามี vacuolization ของ microvillus membrane และ mitochondria มีการบวมเกิดขึ้น ดังแสดงในภาพที่ 1[41] ซึ่งเป็นสิ่งที่สนับสนุนให้เห็นว่าภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กสามารถทำให้เกิดความเสียหายแก่เซลล์ของลำไส้ (enterocyte) ได้



ภาพที่1 [41]:แสดงโครงสร้างระดับอุลตร้าของ microvilli เซลล์ทางด้านซ้ายแสดงลักษณะปกติ ส่วนเซลล์ทางด้านขวาแสดงลักษณะของ mitochondria และ endoplasmic reticulum ที่บวม

2.6 อาการและอาการแสดงทางคลินิค (Clinical manifestation)

ลักษณะทางคลินิคของภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กสามารถคาดเดาได้ตามพยาธิสรีรวิทยาของความผิดปกตินี้ ดังแสดงในตารางที่ 5[40]

Diarrhea
Steatorrhea
Malnutrition
Macrocytic anemia
Abdominal pain
Peripheral neuropathy
Tetany
Osteomalacia
Night blindness
Dermatitis, hepatic injury, nephrotoxicity, and arthritis (observed in jejunoileal bypass)

ตารางที่5[40]: แสดงลักษณะทางคลินิคของภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก

โดยทั่วไปลักษณะทางคลินิคในผู้ป่วยที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กนั้นจะคล้ายคลึงกันไม่ว่าจะมีสาเหตุมาจากอะไรก็ตาม อย่างไรก็ตามอาการในผู้ป่วยแต่ละคนก็ยังมีความหลากหลายแตกต่างกันตามธรรมชาติของการดำเนินโรคของความผิดปกติของลำไส้เล็กแต่ละชนิด อาการที่เด่นในภาวะนี้คือท้องเสียและน้ำหนักลดซึ่งเป็นผลจากความผิดปกติในการย่อยและการดูดซึมสารอาหารทั้งจำพวกไขมัน คาร์โบไฮเดรท และโปรตีน อาการอื่นที่พบได้เช่นท้องอืด (bloating) และอาการปวดท้องเป็นๆหายๆ ผู้ป่วยที่มีสาเหตุของความผิดปกติมาจากลำไส้ตีบแคบหรือมีการอุดตัน และผู้ป่วยกลุ่มที่มีความผิดปกติในการเคลื่อนไหวของลำไส้ รวมถึงกลุ่มที่เคยได้รับการผ่าตัดแล้วเกิดเป็น blind loop syndrome มักจะมาด้วยอาการ abdominal discomfort ท้องอืดและมีอาการปวดท้องรอบๆสะดือได้ ซึ่งอาการเหล่านี้อาจจะนำมาก่อนเป็นเวลานานเป็นปีก่อนที่จะเริ่มมีอาการท้องเสียและการดูดซึมอาหารที่ผิดปกติ ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีปัญหาเรื่องของการเคลื่อนไหวของลำไส้อันได้แก่ scleroderma chronic intestinal pseudo-obstruction short bowel syndrome และโรคของลำไส้บางอย่างเช่น Crohn's diaseae radiation enteritis intestinal lymphoma อาจจะมาด้วยอาการท้องเสียและมีความผิดปกติในการดูดซึมสารอาหารซึ่งคงจะแยกได้ยากว่าเป็นผลจากภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก หรือเป็นจากตัวโรคนั้นๆเอง

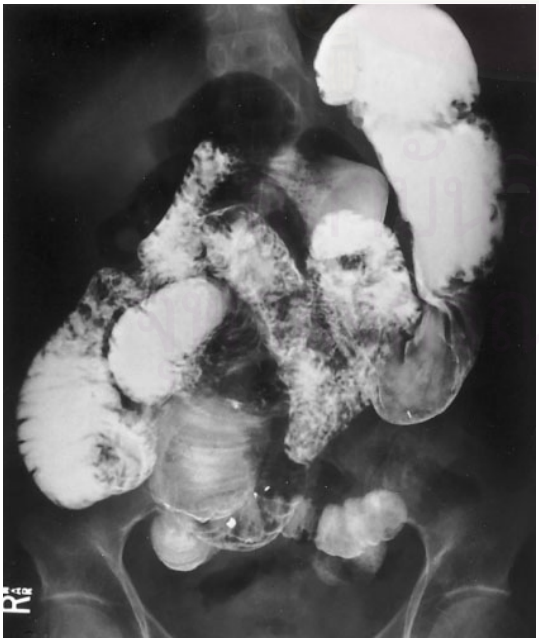
30% ของผู้ป่วยที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กจะมีความรุนแรงของโรคมากจนสามารถทำให้เกิดการขาดวิตามินบี 12 ซึ่งจะส่งผลให้มีปัญหา macrocytic and megaloblastic anemia และอาจพบความผิดปกติของระบบประสาทได้คือ posterolateral spinal cord demyelinization, cerebral cognitive defect และ peripheral neuropathyได้[66,67] ปัญหาในแง่การเสียหน้าที่ในการดูดซึมวิตามินจะทำให้เกิด night blindness จากการขาดวิตามินเอ osteomalacia และ hypocalcemic tetany จากการขาดวิตามินดี การขาดวิตามินเคจะทำให้เกิดภาวะ coagulopathy ส่วนการขาดวิตามินอี จะทำให้มีปัญหา neuropathy, retinopathy และ T cell abnormality[68]

นอกจากนี้อาจพบปัญหาโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก ซึ่งอาจเป็นผลจากการมีการสูญเสียเลือดในทางเดินอาหาร อันเกิดตามหลังจากการมีแผลที่เกิดขึ้นในลำไส้ส่วนที่มีสารอาหารคั่งค้างอยู่ (stagnant bowel loop) ผู้ป่วยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กจึงมีผลการตรวจพบ fecal occult blood และพบลักษณะของ hypochromic microcytic anemia เกิดขึ้นพร้อมกันกับภาวะ megaloblastic anemia ได้ [58] ภาวะ hypoproteinemia และ hypoalbuminemia นั้นพบได้บ่อยและอาจมีความรุนแรงมากจนทำให้ผู้ป่วยมีอาการบวมได้ อาการและอาการแสดงที่นอกเหนือจากในระบบทางเดินอาหารอื่นๆที่สามารถพบได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เคยได้รับการทำผ่าตัด

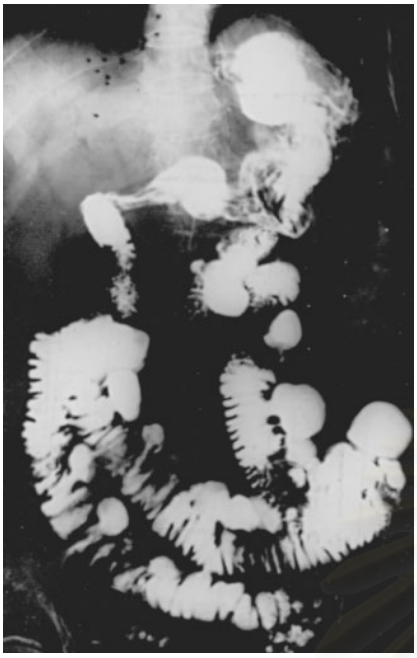
jejunoileal bypass คือ ผิวหนังอักเสบ ตับอักเสบ ความผิดปกติของไต และข้ออักเสบ[69-71] และอาจพบอาการ episodic ataxia และ delirium อันเป็นผลจากการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรทแล้วมีภาวะ D-lactic acidosisขึ้น ซึ่งภาวะนี้จะพบได้ในกรณีของ short bowel syndrome[72]เป็นต้น

2.7 **การวินิจฉัย** (Diagnosis)

เราควรจะคิดถึงภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการ ท้องเสียเรื้อรัง ท้องอืด ท้องเฟ้อ ร่วมกับภาวะที่เสี่ยงต่อการเกิดแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก โดยไม่ต้องคำนึงว่าจะตรวจพบปัญหาเกี่ยวกับความผิดปกติในการดูดซึมสารอาหารหรือไม่ เมื่อพบกรณีดังกล่าวเราจะสามารถให้การวินิจฉัยโดยการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการกล่าวคือ การตรวจขั้นพื้นฐาน เช่น complete blood count (CBC) จะพบลักษณะที่เข้าได้กับโรคโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กและ megaloblastic anemia ได้ การตรวจอุจจาระหา quantitative stool fat เพื่อเป็นการยืนยันว่ามี steatorrhea จริง นอกจากนี้การตรวจเพิ่มเติมทางรังสีบางอย่างจะช่วยวินิจฉัยภาวะที่เพิ่มความเสี่ยงหรือส่งเสริมให้เกิดภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก เช่นการทำการตรวจ barium small bowel series เพื่อช่วยวินิจฉัยความผิดปกติของลำไส้เล็กที่พบในโรค scleroderma ดังแสดงในภาพที่ 2[1] หรือความผิดปกติทางกายวิภาคบางอย่างของลำไส้เล็กเช่น diverticula ดังแสดงในภาพที่ 3[1]



ภาพที่ 2[1]: แสดง upper gastrointestinal and small bowel series ในผู้ป่วย scleroderma พบว่ามีการขยายตัวของลำไส้ตลอดลำไส้เล็ก



ภาพที่ 3[1] : แสดง upper gastrointestinal and small bowel series ในผู้ป่วยที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มผิดปกติในลำไส้เล็กเนื่องจาก small bowel diverticula

การตรวจ Schilling test เพื่อตรวจหาความผิดปกติในการดูดซึมวิตามินบี 12 โดยจะพบความผิดปกติในขั้นตอนแรกของการทดสอบ และในขั้นตอนที่สองที่มีการให้ intrinsic factor เข้าไปก็ไม่สามารถแก้ไขความผิดปกติได้ แต่เมื่อให้ยาปฏิชีวนะเข้าไปจะสามารถแก้ไขความผิดปกติในการดูดซึมวิตามินบี 12 ให้กลับมาสู่สภาพปกติได้[73]

ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กนั้นสามารถทำได้โดยวิธีทางตรง (direct method) คือการตรวจหาปริมาณเชื้อแบคทีเรียโดยตรง และวิธีทางอ้อม (indirect method) คือการตรวจหาแก๊สที่เกิดขึ้นจากการที่เชื้อแบคทีเรียย่อยสลายสารอาหารในลำไส้ ซึ่งการตรวจทั้งสองวิธีมีรายละเอียด ข้อดี และข้อเสียดังที่จะกล่าวต่อไปนี้

การเพาะเชื้อสารน้ำจากลำไส้เล็กตอนต้น (Microbiologic culture of small bowel aspirates)

การตรวจด้วยวิธีนี้เป็นวิธีมาตราฐาน (gold standard) ทำโดยการส่องกล้องหรือใส่สายสวนเข้าถึงลำไส้เล็กส่วนต้นเพื่อดูดสารน้ำภายในลำไส้เล็กส่งเพาะเชื้อ ซึ่งจะต้องรีบทำการส่งสารน้ำดังกล่าวทันทีและใช้ anaerobic transport media ในการส่ง โดยส่งเพาะหาเชื้อแบคทีเรียทั้งชนิดที่พึ่งและไม่พึ่งออกซิเจน โดยพบว่าการจะตรวจพบปริมาณแบคทีเรียในจำนวนที่สามารถให้การวินิจฉัยภาวะนี้ได้นั้นสัมพันธ์กับความสามารถในการตรวจหาแบคที่เรียชนิดที่ไม่พึ่งออกซิเจน นอกจากนี้ยังมี

รายงานวิธีการอื่นที่ใช้ในการเก็บสารน้ำของลำไส้เช่น วิธีที่ใช้แคปซูล[74] การใช้เข็มเจาะดูดสารน้ำภายในลำไส้โดยตรง[75] และ string test[76] เป็นต้น เราจะสามารถให้การวินิจฉัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กได้เมื่อพบปริมาณเชื้อแบคทีเรียมากกว่าหรือเท่ากับ 10^5 CFU/ml ขึ้นไป โดยเชื้อแบคทีเรียที่พบได้บ่อยได้แก่ *streptococci, Bacterioides, Escherichia coli* และ *Lactobacilli* เป็นต้น เชื้อแบคทีเรียชนิดอื่นๆที่มีรายงานว่าเพาะเชื้อขึ้นได้แก่ *Streptococcus mitis, streptococcus salivarius, staphylococcus aureus, klebsiella sp., clostridium, enterobacter, citrobacter, bifidobacterium sp,* และพบเชื้อราจำพวก yeast ได้บ้าง[77-79] จะเห็นได้ว่าการตรวจด้วยวิธีนี้นั้นมีข้อเสียคือทำได้ยากและ invasive และยังมีข้อสงสัยว่าวิธีนี้จัดเป็นวิธีมาตราฐานจริงหรือ บ้างก็ว่าเป็นวิธีมาตราฐานที่ไม่ดีเท่าใดนัก กล่าวคือ สามารถให้ผลบวกลวงได้จากการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นที่อยู่ในช่องปาก[80] ในทางตรงกันข้ามผลเพาะเชื้ออาจเป็นผลลบลวงโดยเฉพาะในกรณีที่ภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กเกิดจากเชื้อแบคทีเรียชนิดที่ไม่พึ่งออกซิเจนที่เพาะเชื้อขึ้นยาก (obligate anaerobes) [5,17] การตรวจโดยการดูดสารน้ำจากลำไส้เล็กตอนต้นน่าจะไม่สามารถเป็นตัวแทนของสารน้ำตลอดทั้งในลำไส้เล็กได้ คือจะมีข้อผิดพลาดในเรื่องของ random error ได้ โดยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กอาจจะไม่ได้เป็นทั่วตลอดลำไส้ส่งผลให้ไม่สามารถให้การวินิจฉัยภาวะนี้ในกรณีที่ความผิดปกติอยู่ในลำไส้เล็กส่วนปลายได้[81] เป็นต้น ข้อเสียอีกประการหนึ่งคือค่าใช้จ่ายในการตรวจค่อนข้างแพงเมื่อเทียบกับวิธีอื่นๆ ในทางปฏิบัติในคลินิคเราไม่ได้ใช้การตรวจโดยวิธีนี้บ่อยนักเนื่องจากข้อเสียหลายประการที่กล่าวข้างต้น และมีการทดสอบอื่นสามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคได้เช่นกันคือ Breath test ซึ่งกำลังจะกล่าวถึงต่อไป

การตรวจด้วยวิธีวิเคราะห์แก๊สในลมหายใจออก (Breath test)

การตรวจด้วยวิธีวิเคราะห์แก๊สในลมหายใจออกเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับการตรวจวินิจฉัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก โดยจัดเป็นวิธีที่ noninvasive ผู้ป่วยไม่เจ็บตัว และค่าใช้จ่ายถูกกว่าการตรวจเพาะเชื้อที่กล่าวไปแล้วข้างต้น การตรวจในวิธีนี้ทำโดยการวิเคราะห์แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ หรือแก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกของผู้ป่วย ซึ่งแก๊สเหล่านี้จะถูกสร้างขึ้นมาในช่วงที่มีปฏิกริยาเมตาบอลิซึ่มระหว่างแบคทีเรียในลำไส้กับสาร (substrate) ที่ใช้ในการตรวจที่ให้ผู้ป่วยรับประทาน

Bile acid หรือ ^{14} C-cholylglycine breath test นั้นเป็นวิธีแรกเริ่มของการตรวจด้วยวิธีวิเคราะห์แก๊สในลมหายใจออก แต่ข้อด้อยของการทดสอบด้วยวิธีนี้ก็คือจะไม่สามารถแยกโรคระหว่างภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก กับโรคที่ทำให้มีการเสียหน้าที่ในการดูดซึมสารอาหารของลำไส้ส่วน ileum ได้[82] และการตรวจนี้มีความไวและความจำเพาะที่ต่ำปัจจุบันเราจึงไม่ใช้การตรวจด้วยวิธีนี้แล้ว

^{14}C-D-xylose เป็น radioactively labeled pentose เป็นสารที่ดีในการนำมาใช้ตรวจวิเคราะห์แก๊สในลมหายใจออก เนื่องจากหลังจากถูกดูดซึมแล้วจะมีปฏิกริยาเมตาบอลิซึมน้อย xylose จะถูกดูดซึมในส่วนของลำไส้เล็กตอนต้น ในขณะที่ bile acid จะถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนปลาย ดังนั้นการใช้ xylose ในการตรวจก็จะช่วยลดโอกาสเกิดผลบวกลวงที่เกิดจากการที่ xylose ถูกแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ย่อยสลายได้[27] xylose จะถูกย่อยสลายโดยแบคทีเรียชนิดพึ่งออกซิเจนกรัมลบ ปฏิกริยาดังกล่าวจะทำให้ได้แก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่มีสารรังสีเชื่อมติดอยู่(14-CO_2) ซึ่งสามารถตรวจพบได้ในลมหายใจออก หลังจากให้ผู้ป่วยรับประทาน^{14}C-D-xylose 1 กรัม เราจะพบว่า 85 % ของผู้ป่วยจะสามารถตรวจพบแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ที่สูงขึ้นผิดปกติได้ภายในเวลา 60 นาที การตรวจโดยวิธีนี้เมื่อเปรียบเทียบกับการตรวจโดยวิธีเพาะเชื้อพบว่ามีความไวประมาณ 30-100% และมีความจำเพาะที่ค่อนข้างสูงคือ 89=100%[83,84] มีการศึกษาเปรียบเทียบความไวของการตรวจระหว่าง ^{14} C-D-xylose , lactulose และ glucose hydrogen breath tests กับผลการตรวจด้วยวิธีเพาะเชื้อ พบว่า ^{14} C-D-xylose breath test มีความไวสูงกว่า lactulose และ glucose hydrogen breath test คือมีความไวเท่ากับ 95% 75% และ 55% ตามลำดับ[78] พบว่า^{14}C-D-xylose breath test มีความไวสูงที่สุดในจำนวน breath test ด้วยกัน อย่างไรก็ตามสารที่ใช้ตรวจเป็นสารรังสีจึงมีข้อห้ามในการใช้กับเด็กและสตรีตั้งครรภ์ และเป็นการตรวจพิเศษที่ไม่ได้มีในทุกสถาบัน ปัจจุบันได้มีความพยายามที่จะหลีกเลี่ยงการใช้สารรังสีในการตรวจโดยใช้ stable isotopes คือ ^{13}C-D-xylose ร่วมกับ mass spectrometry ซึ่งยังมีใช้น้อยแต่อาจจะได้รับความนิยมแพร่หลายในอนาคต

Hydrogen breath test

จากความจริงที่ว่าเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมไม่สามารถที่จะผลิตแก๊สไฮโดรเจนได้เอง จึงเป็นที่มาของการใช้การตรวจวิเคราะห์หาแก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกเพื่อใช้เป็นสิ่งที่บอกถึง metabolic activity ของแบคทีเรียในลำไส้ เนื่องจากการตรวจด้วยวิธีนี้ไม่มีการใช้สารรังสี จึงมีข้อดีกว่าวิธี ^{14}C-D-xylose breath test ในการตรวจหาภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติใน

ลำไส้เล็ก เราสามารถตรวจพบแก๊สไฮโดรเจนในปริมาณมากผิดปกติในผู้ป่วยที่มีปัญหาดังกล่าว หลักการในการตรวจก็คือ ให้ผู้ป่วยรับประทานคาร์โบไฮเดรทที่เป็นสารทดสอบ ซึ่งในปัจจุบันนี้นิยมใช้กันมากที่สุดได้แก่ น้ำตาลแลคทูโลส และกลูโคส และเมื่อแบคทีเรียทำปฏิกริยากับน้ำตาลแล้วก็จะได้แก๊สไฮโดรเจนซึ่งสามารถตรวจวัดปริมาณได้จากลมหายใจออกของผู้ป่วย นอกจากนี้ในขั้นตอนการเตรียมผู้ป่วยจะต้องแนะนำให้หลีกเลี่ยงอาหารบางประเภทในวันก่อนที่จะมาทำการตรวจ กล่าวคือ ควรจะเลี่ยงอาหารคาร์โบไฮเดรทที่ดูดซึมยาก เช่น ขนมปัง ข้าวโพด ข้าวเหนียว และ pasta เป็นต้น เพราะอาจจะทำให้มี prolonged hydrogen secretion และผู้ป่วยจะต้องงดสูบบุหรี่หรือออกกำลังกายเป็นเวลาอย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อนทำการตรวจ เพื่อลดการ wash out แก๊สไฮโดรเจนออกจากร่างกายมากเกินไป ผู้ป่วยต้องเลี่ยงการรับประทานยาปฏิชีวนะเป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนทำการตรวจเพื่อลดโอกาสเกิดผลลบปลอม และหากผู้ป่วยทานยาบางกลุ่มที่มีผลต่อการทำงานบีบตัวของลำไส้เช่น tricyclic antidepressant, ca channel blocker, prokinetic drugs และ macrolide antibiotics ก็ต้องแนะนำให้หยุดใช้ยาเหล่านี้อย่างน้อย 7 วันก่อนทำการตรวจเพื่อลดการเกิดผลลบปลอมเช่นกัน นอกจากนี้แบคทีเรียในช่องปากอาจจะเป็นสาเหตุของผลบวกลวงได้จากการที่น้ำตาลถูกแบคทีเรียในช่องปากย่อยสลายแล้วได้แก๊สไฮโดรเจนเช่นกัน ดังนั้นจึงต้องให้ผู้ป่วยบ้วนปากด้วยน้ำยาทำยาฆ่าเชื้อทุกครั้งเป็นขั้นตอนแรกของการตรวจเสมอ

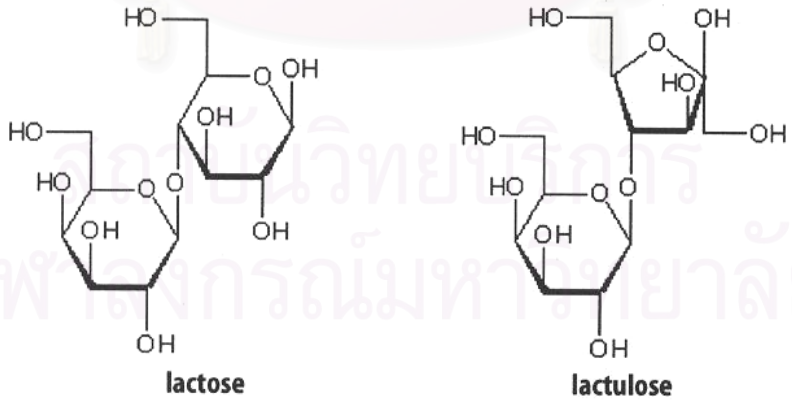
ในแง่ของน้ำตาลที่จะเลือกใช้ในการทดสอบนั้นยังไม่มีข้อตกลงที่ชัดเจนว่าน้ำตาลตัวใดเป็นตัวที่ดีที่สุด โดยน้ำตาลแต่ละชนิดก็มีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกันกล่าวคือ กลูโคส เป็นสารที่ถูกดูดซึมได้ง่ายในทางเดินอาหาร หลังจากรับประทานแล้วเชื่อว่าจะสามารถถูกดูดซึมได้หมดในลำไส้เล็ก จึงมีข้อดีในการลดโอกาสเกิดผลบวกปลอมจากการทดสอบวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจน เนื่องจากไม่มีน้ำตาลกลูโคสที่หลงเหลือไปถึงลำไส้ใหญ่แล้วถูกแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ย่อยสลาย แต่ข้อเสียของกลูโคสก็คือจากการที่ตัวมันเองถูกดูดซึมได้เร็วก็เป็นไปได้ว่ามันจะถูกดูดซึมหมดในลำไส้เล็กส่วนต้นและไม่มีเหลือไปถึงลำไส้เล็กส่วนปลายทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กของบริเวณดังกล่าวได้

ส่วนน้ำตาลแลคทูโลสนั้น เป็น semi-synthetic disaccharide ซึ่งประกอบไปด้วย กาแลคโตส และ ฟรุกโตส โดยมีชื่อทางเคมีคือ 4-O-β-D-galactopyranosyl-D-fructose เป็น isomerization product ของ แลคโตส พบได้ใน heat-treated milk products และถูกค้นพบครั้งแรกในปี คศ. 1930[85] ซึ่งทั้งแลคโตสและแลคทูโลสนั้นเหมือนกันทั้งในแง่สูตรโครงสร้างทางเคมีคือ $C_{12}H_{22}O_{11}$ และน้ำหนักโมเลกุลซึ่งเท่ากับ 342.3[86] ภาพที่ 4[86] แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของแลคโตสและแลคทูโลส

แลคทูโลสเป็นน้ำเชื่อมสีเหลืองใส ไม่มีกลิ่น และมีรสหวาน แต่ก็อาจถูกเตรียมมาในรูปของผงสีขาวที่ละลายในน้ำได้เช่นกัน นับตั้งแต่ปีคศ. 1950 แลคทูโลสถูกนำมาใช้ในมนุษย์ในการรักษาโรคในฐานะที่เป็น prebiotic ในปัจจุบันข้อบ่งชี้ในการใช้แลคทูโลสที่สำคัญที่สุดคือใช้รักษาภาวะ hepatic encephalopathy ในผู้ป่วยที่มีปัญหาท้องผูก ส่วนข้อบ่งชี้อื่นที่มีการใช้ในบางประเทศคือใช้ในการรักษาคนไข้ที่เป็นพาหะของเชื้อ salmonella โดยเชื่อว่าแลคทูโลสจะไปทำให้สภาวะความเป็นกรดด่างในลำไส้ใหญ่มีความเป็นกรดมากทำให้เชื้อ salmonella ไม่สามารถอยู่รอดได้[87] ข้อแตกต่างจากน้ำตาลชนิดอื่นๆคือ แลคทูโลสจะไม่สามารถถูกย่อยได้ด้วยเอนไซม์ของเยื่อบุลำไส้ในคนที่ตำแหน่ง β-1-4-glycosidic bond แต่จะทำปฏิกริยากับแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ได้ และเนื่องจากเป็นสารที่ไม่ถูกดูดซึมในลำไส้ เราจึงนำมาใช้ในการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนเพื่อใช้ในการวินิจฉัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก โดยจากคุณสมบัติที่ว่าแลคทูโลสไม่ถูกดูดซึมในลำไส้แลคทูโลสจึงมีข้อดีเหนือกว่ากลูโคสในแง่ที่สามารถตรวจพบภาวะแบคทเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กได้ตลอดทั้งลำไส้เล็ก แต่ข้อเสียของแลคทูโลสก็คืออาจจะทำให้เกิดผลบวกปลอมได้มากจากการที่พบว่าแลคทูโลสนั้นมีผลทำให้ small bowel transit time นั้นสั้นลง ดังแสดงในผลของการศึกษาหนึ่ง[88] ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการตรวจหา orocecal transit time ระหว่างวิธี scintigraphy และวิธีการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยอาศัยแลคทูโลส พบว่าแลคทูโลสมีผลทำให้ small bowel transit time สั้นลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p valule = 0.004 นอกจากนี้ยังมีอีกการศึกษาหนึ่ง[89] ที่แสดงให้เห็นถึงผลของแลคทูโลสที่มีต่อ small bowel transit นั้นมีความหลากหลายแตกต่างกันแล้วแต่จังหวะที่ให้สารเข้าไปซึ่งจะทำให้ small bowel transit time เร็วขึ้นตามระยะของ migratory motor complex (MMC) ที่มากขึ้นตามลำดับ กล่าวคือ small bowel transit time จะมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 150,120 และ 94 นาที หากให้แลคทูโลสแก่ผู้ป่วยในช่วงที่การทำงานของลำไส้เล็กอยู่ในระยะ MMC ที่ I ถึง III ตามลำดับ จากเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กโดยวิธีการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกนั้นเราอาศัยเวลาเป็นปัจจัยหนึ่งในการตัดสินคือหากพบแก๊สไฮโดรเจนสูงขึ้นจากระดับพื้นฐานภายในช่วง 90 นาทีแรก จึงจะให้การวินิจฉัยภาวะดังกล่าว ซึ่งถ้าแลคทูโลสมีผลเร่ง small bowel transit time ให้เร็วขึ้นก็จะมีผลให้แลคทูโลสไปถึงยังลำไส้ใหญ่เร็วกว่าปกติและถูกแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ย่อยสลายเกิดแก๊สไฮโดรเจนให้ตรวจพบได้ตั้งแต่ในช่วงเวลาแรกๆของการตรวจ หากเราไม่ได้มีการตรวจติดตามการเคลื่อนผ่านของสารในลำไส้เล็กไปด้วยแล้วเราก็จะให้การวินิจฉัยว่ามีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กตามเกณฑ์ในการวินิจฉัยที่ใช้กันมาตั้งแต่ในอดีต จากเหตุผลดังกล่าวจึงทำให้ตัวน้ำตาลแลคทูโลสแม้จะมี

คุณสมบัติที่ดีในแง่เป็นสารที่ไม่ถูกดูดซึมในลำไส้เล็ก ก็อาจจะไม่ใช้สารที่ดีที่สุดที่จะนำมาใช้ในการตรวจด้วยวิธีนี้ จึงเป็นที่มีของงานศึกษาวิจัยชิ้นนี้

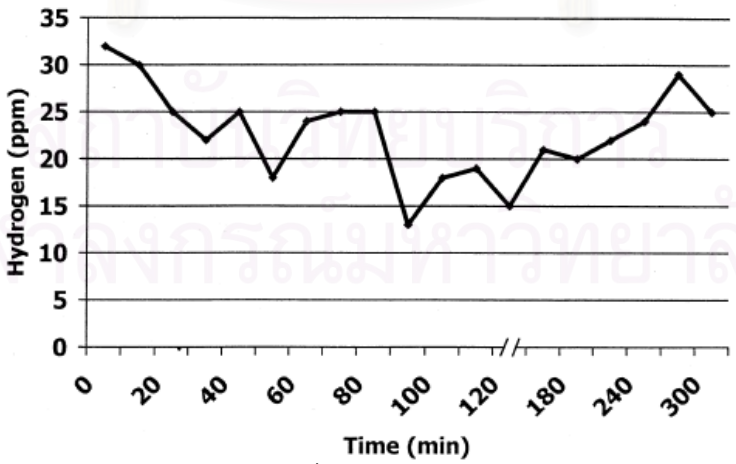
การแปลผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกนั้นมีเกณฑ์ในการวินิจฉัยแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา เช่น ในการศึกษาของ King [78] จะใช้เกณฑ์สำหรับแลคทูโลส คือ ตรวจพบ double peak ของแก๊สไฮโดรเจน โดย peak แรกต้องสูงขึ้นอย่างน้อย 10 part per million (ppm) จากค่าพื้นฐาน และพบ peak ที่สองซึ่งเป็นผลของแก๊สที่เกิดจากการย่อยสลายของแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่สูงเกิน 20 ppm และใช้เกณฑ์สำหรับกลูโคสคือ พบ peak ของไฮโดรเจนสูงขึ้น 2 peak ติดๆกันโดยต้องมีค่าสูงขึ้นอย่างน้อย 20 ppm จากค่าพื้นฐาน ในการศึกษาของ Corazza [79] ใช้เกณฑ์สำหรับกลูโคสคือค่าความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนที่สูงขึ้นอย่างน้อย 10 ppm จากค่าพื้นฐาน ถือว่าให้ผลบวก และสำหรับแลคทูโลสนั้นใช้เกณฑ์ double peak เหมือนกับของ King ภาพที่ 5-8[90] แสดงตัวอย่างการแปลผลของการทดสอบวิธีนี้ ข้อสังเกตุประการหนึ่งในการแปลผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้น้ำตาลแลคทูโลสคือ ผู้ป่วยทุกรายต้องมีระดับความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนสูงขึ้นในช่วงที่น้ำตาลถึงลำไส้ใหญ่ (colonic peak) ในกรณีที่ไม่พบลักษณะดังกล่าวสามารถมีคำอธิบายได้คือ ผู้ป่วยมีแบคทีเรียประจำถิ่นที่เปลี่ยนแปลงไปซึ่งอาจเป็นผลมาจากยาปฏิชีวนะหรือภาวะเป็นกรดภายในลำไส้ใหญ่ หรือเนื่องจากมี small bowel transit time ที่ช้ามากผิดปกติ และสาเหตุสุดท้ายที่เป็นไปได้คือปฏิกริยาระหว่างแบคทีเรียในลำไส้และน้ำตาลแลคทูโลสก่อให้เกิดแก๊สมีเทนแทนที่จะได้แก๊สไฮโดรเจนดังแสดงในภาพที่ 9 [90]



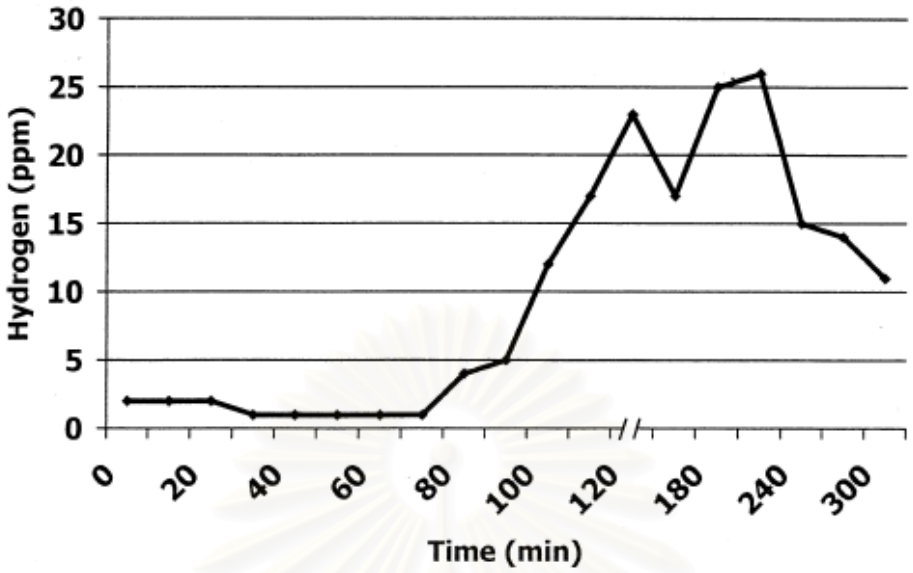
ภาพที่ 4[86]: แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของแลคโตสและแลคทูโลส

ในแง่ของขนาดของน้ำตาลที่ใช้ตรวจ ในกรณีของกลูโคสใช้ขนาด 50-80 กรัม โดยมีรายงานการศึกษาพบว่าการใช้กลูโคสปริมาณที่สูงขึ้นคือ 80 กรัม จะช่วยทำให้ความไวของการตรวจเพิ่มมากยิ่งขึ้น[91] ส่วนแลคทูโลสนั้นขนาดที่ใช้กันในการทดสอบนี้คือ 10-12 กรัม

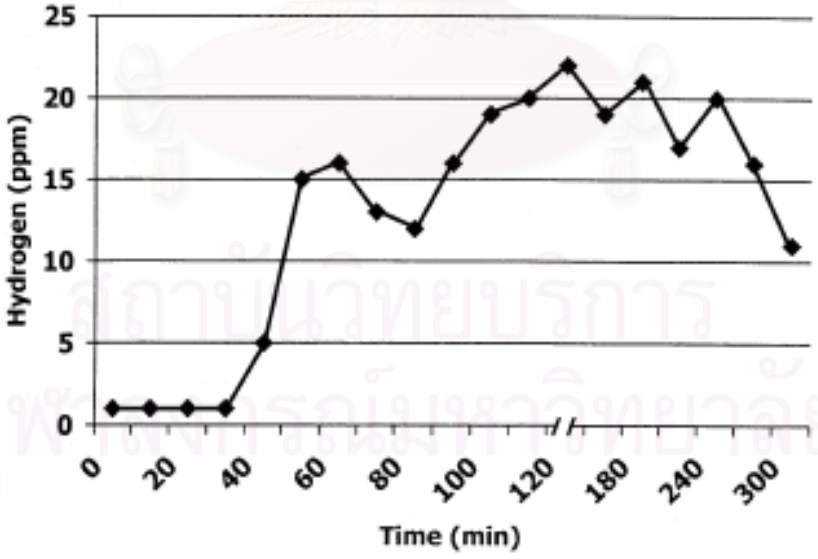
ข้อมูลเกี่ยวกับความไวและความจำเพาะของการตรวจโดยใช้กลูโคสและแลคทูโลสที่มีในปัจจุบันนั้นมีความหลากหลายมาก บางรายงานพบความไวของการตรวจสูงมากดังในรายงานของ Paul [77] ซึ่งศึกษาความไวของการตรวจวิเคราะแก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกที่ใช้สารทดสอบเป็นกลูโคสขนาด 50 กรัม และคาร์โบไฮเดรทในรูปของแพนเค้กปริมาณ 50 กรัม เปรียบเทียบกับผลการตรวจเพาะเชื้อของ jejunal fluid โดยทำในผู้ป่วยจำนวน 45 คนที่มีอาการสงสัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก พบว่าในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 27 คนที่ให้ผลเพาะเชื้อเป็นผลบวก และการตรวจวิเคราะแก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกด้วยกลูโคสให้ผลบวกจำนวน 25 คน โดยมีความไวและความจำเพาะเท่ากับ 93% และ 78% ตามลำดับ การศึกษาที่ทำในแงเปรียบเทียบผลของการใช้กลูโคสกับแลคทูโลสก็มีหลายชิ้น เช่น การศึกษาของ Corazza[79] โดยความไวและความจำเพาะจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้กลูโคสและแลคทูโลสเท่ากับ 62% Vs 68% และ 83% Vs 44% ตามลำดับ ส่วนในอีกการศึกษาหนึ่ง[78] พบความไวของการตรวจด้วยกลูโคสและแลคทูโลสเป็น 75% Vs 55 %ตามลำดับ โดยในการศึกษาทั้งสองนี้มีการใช้ขนาดของกลูโคสในขนาดสูงใกล้เคียงกันคือ 75 และ 80 กรัม ตามลำดับ ดังจะเห็นได้ว่าข้อมูลยังมีความหลากหลายอยู่ และไม่มี metaanalysis ในข้อมูลที่จะบอกว่าสารใดเป็นสารดีที่สุดที่จะนำมาใช้ในการแปลผลการตรวจวิเคราะแก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออก



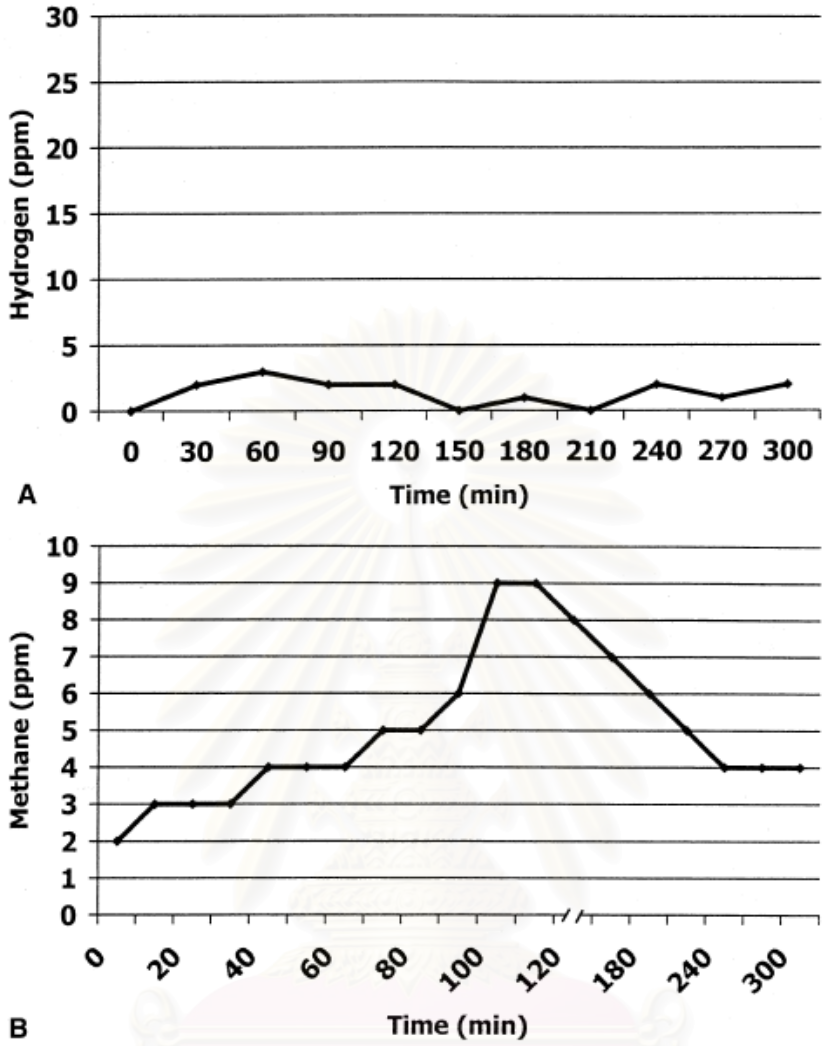
ภาพที่ 5: ผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนที่พบความผิดปกติโดยใช้กลูโคส และแสดงให้เห็นว่า ค่าความเข้มข้นพื้นฐานของแก๊สไฮโดรเจนนั้นสูงกว่าปกติ



ภาพที่ 6: แสดงผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้น้ำตาลแลคทูโลสในผู้ป่วยปกติ



ภาพที่ 7: แสดงผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้น้ำตาลแลคทูโลสที่ผิดปกติในผู้ป่วย โดยพบลักษณะของ double peak



ภาพที่ 8: แสดงผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้น้ำตาลแลคทูโลสในผู้ป่วยที่เป็น methane producer, ภาพ A แสดงให้เห็นว่าผลการตรวจเป็นลบคือแทบจะไม่พบแก๊สไฮโดรเจน, ภาพ B แสดงให้เห็นผลตรวจวิเคราะห์แก๊สมีเทนในผู้ป่วยรายเดียวกันเมื่อให้ทำการตรวจซ้ำ

เมื่อเราศึกษาในแง่ของความสามารถของแบคทีเรียในการย่อยสลายน้ำตาลนั้นก็พบว่าการตรวจวิเคราะแก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออก นั้นมีข้อจำกัดที่ว่าประมาณ 15-20% ของคนทั่วไปจะไม่มีแบคทีเรียประจำถิ่นที่สามารถย่อยสลายสารอาหารแล้วให้แก๊สไฮโดรเจนได้[92] และเมื่อศึกษาในรายละเอียดเปรียบเทียบระหว่างกลูโคสและแลคทูโลสแล้วพบว่า กลูโคสนั้นมีคุณสมบัติที่ถูกย่อยสลายได้โดยแบคทีเรียประจำถิ่นส่วนใหญ่ในลำไส้ของคนเราโดยแบคทีเรียในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* อันได้แก่ *Citrobacter sp, Enterobacter sp, Escherichia sp, Klebsiella sp*

ทุกตัวสามารถย่อยสลายกลูโคสได้ 100% ดังแสดงในตารางที่ 6[93] ส่วนในกลุ่มของแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจนนั้น แบคทีเรียในกลุ่ม *Bacteroides fragilis* ทุกตัวสามารถย่อยน้ำตาลกลูโคสได้ดังแสดงในตารางที่ 7[93] และแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจนต่างๆเช่น กลุ่ม *Actinomycetes sp., Bifidobacterium sp, Propionibacterium sp., Clostridium sp.* และแบคทีเรียชนิดไม่พึ่งออกซิเจนชนิด cocci เช่น *peptostreptococci* เกือบทุกตัวสามารถย่อยน้ำตาลกูลโคสได้เช่นกัน เนื่องจากคุณสมบัติของกลูโคสที่ถูกย่อยสลายได้ด้วยแบคทีเรียประจำถิ่นส่วนใหญ่ในลำไส้จึงได้ถูกใช้ในการทดสอบขั้นพื้นฐานในการแบ่งหรือบอกชนิดของแบคทีเรียในขั้นตอนของการเพาะเชื้อ ในขณะที่น้ำตาลแลคทูโลสไม่ได้ถูกใช้ใน test panel ดังกล่าวเลย นอกจากนี้ยังมีข้อมูลว่า 25-40% ของแบคทีเรียในลำไส้ผู้ป่วยบางกลุ่ม[94] ไม่สามารถย่อยน้ำตาลแลคทูโลสได้ จากข้อมูลข้างต้นจึงทำให้มีสมมติฐานว่ากลูโคสน่าจะเป็นสารที่ดีกว่าแลคทูโลสในการนำมาใช้ตรวจหาภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กด้วยวิธีการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจน สุดท้ายก็คือผลข้างเคียงของแลคทูโลสซึ่งเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วก็คือทำให้มีอาการท้องเสียได้ ผลข้างเคียงประการอื่นๆที่มีรายงานได้แก่ ผายลมบ่อยขึ้น อาการปวดท้องแบบโคลิกและ borborygmi, bloating, flatulence, mild abdominal distention และ meteorism[29,95]

ข้อที่ต้องคำนึงถึงในการแปลผลวิธีการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกคือ ผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดอาจมีผลในการแปลผลการวิเคราะห์แก๊ส นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กจะมีระดับความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนในขณะอดอาหาร (fasting breath hydrogen)ในปริมาณที่สูงได้ โดยในการศึกษาของ Perman[96] พบว่าในคนปกติจะมีระดับความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนในขณะอดอาหารเฉลี่ยเท่ากับ 7.1±5.0 ppm พบค่าสูงเกิน 30 pmm เพียง <1% และค่าสูงสุดที่พบได้ในคนปกติคือ 42 ppm และค่าที่เกินกว่านี้จะสัมพันธ์กับภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก

โดยสรุปการตรวจด้วยวิธีนี้มีข้อดีที่ปลอดภัย ทำได้ง่ายและสามารถตรวจในเด็กและสตรีที่กำลังตั้งครรภ์หรือสตรีวัยเจริญพันธ์ได้ แต่ยังมีข้อจำกัดในแง่ของความไวและความจำเพาะซึ่งพบว่ายังด้อยกว่าการตรวจโดยใช้ ^{14}C-D-xylose

Reaction of the Genera of *Enterobacteriaceae* in Tests Commonly Used for Identification*†

Genus	IMViC Reactions				Decarboxylases			Miscellaneous Tests					Hydrolytic Enzymes		
	IND	MR	VP	CIT	LYS	ARG	ORN	H_2S	URE	PHE	MOT	GAS	DNA	GEL	LIP
Core genera															
Escherichia	+	+	−	−	+	V	V	−	−	−	+	+	−	−	−
Shigella	(−)	+	−	−	−	(−)	V	−	−	−	−	−	−	−	−
Citrobacter	V	+	−	+	−	V	V	+	(+)	−	+	+	−	−	−
Salmonella	−	+	−	+	+	(+)	+	+	−	−	+	+	−	−	−
KES group															
Klebsiella	(−)	(−)	+	+	+	−	−	−	+	−	−	+	−	−	−
Enterobacter	−	−	+	+	V	(+)	+	−	V	−	+	+	−	−	−
Serratia	−	(−)	+	+	+	−	+	−	(−)	−	+	V	+	+	+
Proteus group															
Proteus	V	+	(−)	V	−	−	V	+	+	+	+	+	V	+	(+)
Providencia	+	+	−	+	−	−	−	−	V	+	+	V	−	−	−
Morganella	+	+	−	−	−	−	+	−	+	+	+	(+)	−	−	−
Miscellaneous genera															
Yersinia	V	+	−	−	−	−	V	−	(+)	−	−	−	−	−	V
Hafnia	−	V	(+)	−	+	−	+	−	−	−	+	+	−	−	−
Rarely isolated genera															
Kluyvera	(+)	+	−	+	+	−	+	−	−	−	+	+	−	−	−
Cedecea	−	+	V	+	−	V	V	−	−	−	+	(+)	−	−	−
Edwardsiella	+	+	−	−	+	−	+	+	−	−	+	+	−	−	−
Ewingella	−	(+)	+	+	−	−	−	−	−	−	V	−	−	−	−
Rahnella	−	(+)	+	+	−	−	−	−	−	+	−	+	−	−	−
Tatumella	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−
Budvicia	−	+	−	−	−	−	−	(+)	V	−	V	V	−	−	−
Koserella/Yokenella	−	+	−	+	−	+	+	−	−	−	+	+	−	−	−
Leclercia	+	−	−	−	−	−	V	−	V	−	V	+	−	−	−
Leminorella	−	+/−‡	−	+/−‡	−	−	−	+	−	−	−	+/−‡	−	−	−
Xenorhabdus	V	−	−	V	−	−	−	−	(−)	−	+	−	−	V	−
"Nonclinical" genera															
Buttiauxella	−	+	−	+	−	−	+	−	−	−	+	+	−	−	−
Obesumbacterium	−	(−)	−	−	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−

*See text for explanation of how data for each genus are weighted for species that are most commonly encountered in clinical specimens.

†: + = vast majority (perhaps ≥90%) positive; (+) = most strains (75%–85%) positive; V = variable (26%–74% positive); (−) = most strains negative (11%–25% positive); − = vast majority negative (≤10% positive); IND = indole; MR = methyl red; VP = Voges-Proskauer; CIT = Simmons' citrate; LYS = lysine; ARG = arginine; ORN = ornithine; H_2S = hydrogen sulfide production on triple sugar iron; URE = urea hydrolysis; PHE = phenylalanine; MOT = Motility; GAS = gas from D-glucose; DNA = DNAse (25° C); GEL = gelatin (22° C); LIP = lipase (corn oil); LAC = lactose; SUC = sucrose; MAN = D-mannitol; DUL = dulcitol; SAL = salicin; ADO = adonitol; INO = *myo*-inositol; SOR = D-sorbitol; ARA = L-arabinose; RAFF = raffinose; RHAM = L-rhamnose; MALT = maltose; XYL = D-xylose; TRE = trehalose.

‡One species is 100% positive for the reaction, the other species is 0% positive.

§One species is 83% positive, the other species is 0% positive.

ตารางที่ 6[97]: แสดงคุณสมบัติของแบคทีเรียในกลุ่ม *Enterobacteriaceae* ในการทำปฏิกริยาต่างๆที่ใช้ในการระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรีย

Characteristics of Bile-Resistant (*B. fragilis* Group and Related) *Bacteroides* spp.*†

Group and Species	Characteristic												
					Fermentation of								
	Growth in 20% Bile	Indole	Catalase	Esculin Hydrolysis	Glucose	Sucrose	Maltose	Rhamnose	Salicin	Trehalose	Arabinose	Xylan	Fatty Acids From PYG
B. fragilis group													
B. distasonis	+	−	+⁻	+	+	+	+	V	+	+	−⁺		A, p, S (pa, ib, iv, l)
B. caccae	+	−	−	+	+	+	+	+⁻	−⁺	+	+		A, p, S (iv)
B. eggerthii	+	+	−	+	+	−	+	+⁻	−	−	+		A, p, S (ib, iv, l)
B. fragilis	+	−	+	+	+	+	+	−	−	−	−		A, p, S, pa (ib, iv, l)
B. merdae	+	−	−⁺	+	+	+	+	+	+	+	−⁺		A, p, S (ib, iv)
B. vulgatus	+	−	−⁺	−⁺	+	+	+	+	−	−	+		A, p, S
B. ovatus	+	+	−⁺	+	+	+	+	+	+	+	+	+	A, p, S, pa (ib, iv, l)
B. stercoris	+	+	−	+⁻	+	+	+	+	−⁺	−	−⁺		A, p, S, l (ib, iv)
B. thetaiotaomicron	+	+	+⁻	+	+	+	+	+	−⁺	+	+	−	A, p, S, pa (ib, iv, l)
B. uniformis	W⁺	+	−⁺	+	+	+	+	−⁺	+⁻	−	+		a, p, l, S (ib, iv)
Other													
B. splanchnicus	W⁺	+	−	+	+	−	−	−	−	−	+		A, P, ib, b, iv, S (l)

*From Jousimies-Somer HR, Finegold SM: Anaerobic gram-negative bacilli and cocci. In Balows A, et al, editors: *Manual of clinical microbiology*, ed 5. Washington, DC, 1991, American Society for Microbiology. Used by permission.

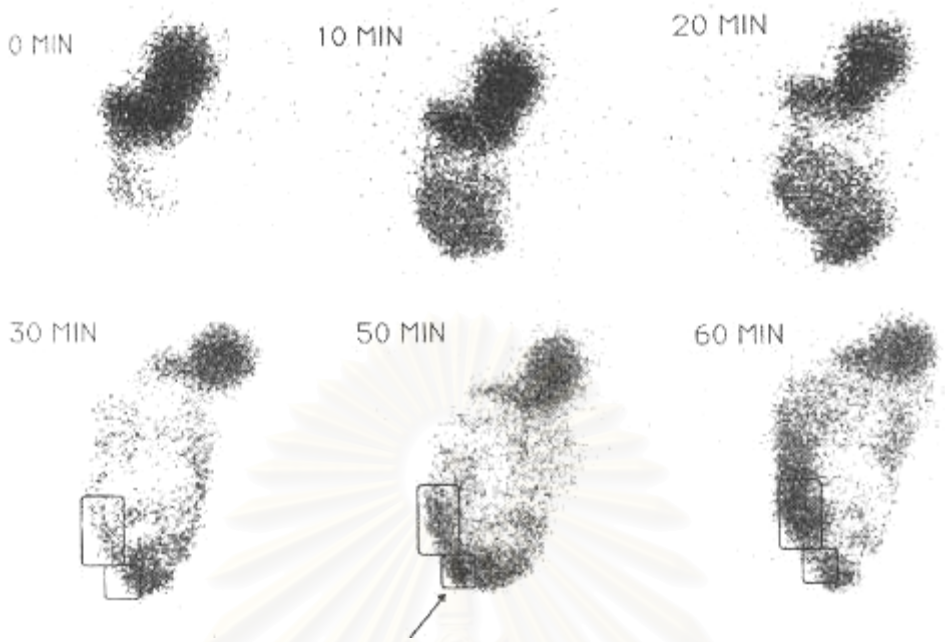
† + = positive reaction for the majority of strains (includes weak as well as strong acid production from carbohydrates); − = negative reaction; *W* = weak reaction; *W*⁺ = most strains give weak reaction, some give negative reaction; +⁻ = most strains positive, some strains negative; −⁺ = most strains negative, some strains positive. Sugars: + = pH <5.5; *W* = pH 5.5.–5.7; − = pH >5.7. Capital letters indicate major metabolic products from peptone–yeast extract–glucose (PYG); lowercase letters indicate minor products, and parentheses indicate a variable reaction for the following fatty acids: *A* = acetic; *P* = propionic; *F* = formic; *IB* = isobutyric; *B* = butyric; *IV* = isovaleric; *V* = valeric; *L* = lactic; *S* = succinic; *PA* = phenylacetic. Note that isoacids are primarily from carbohydrate-free media (e.g., peptone-yeast extract) in the case of saccharolytic organisms.

ตารางที่ 7[93]: แสดงคุณสมบัติของแบคทีเรียในกลุ่ม *Bacteroides* ในการทำปฏิกริยาต่างๆที่ใช้ในการระบุชนิดของเชื้อแบคทีเรีย

การตรวจติดตามการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กด้วยสารรังสี (Small bowel scintigraphy)

หลักการของการตรวจติดตามการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กด้วยสารรังสีคือ ให้ผู้ป่วยดื่มน้ำตาลที่มีสารติดสารรังสีซึ่งอาจเป็น Technechium sulfur colloid หรือ Technechium phytate แล้วให้ผู้ป่วยนอนถ่ายภาพด้วย gamma camera เป็นระยะๆ เช่นทุกๆ 10-15 นาทีเพื่อติดตามการเคลื่อนที่ไปของสารรังสีในทางเดินอาหาร ซึ่งก็จะสามารถติดตามได้ตลอดว่าสารที่ดื่มเข้าไปถึงบริเวณใดที่เวลาเท่าไร ภาพที่ 9 แสดงภาพจาก gamma camera ที่ตรวจติดตามการเคลื่อนไหวของลำไส้

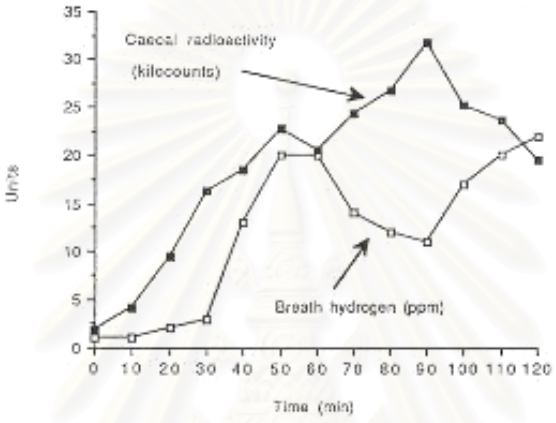
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



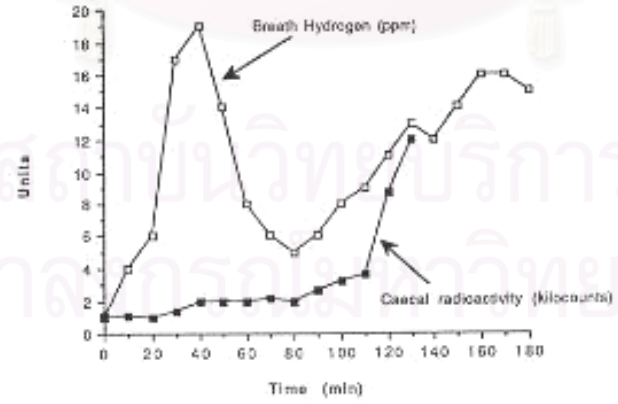
ภาพที่ 9: แสดงภาพ scintigram พบว่าเริ่มมี cecal radioactivity ที่เวลา 30 นาที ดังแสดงในรูปสี่เหลี่ยมรูปใหญ่

ที่มาของการตรวจติดตามการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กด้วยสารรังสีที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กคือ ทำให้เราสามารถระบุได้ชัดเจนว่าช่วงเวลาที่ระดับความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนสูงขึ้นนั้นเกิดขึ้นในช่วงที่สารน้ำตาลที่ใช้ตรวจถูกแบคทีเรียในลำไส้เล็กย่อยสลายจริง ไม่ใช่ผลบวกลวงอันเกิดจากแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่โดยเฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมี small bowel transit time ที่เร็วกว่าปกติ โดยมีหลักฐานในงานวิจัยของ Stephen และคณะ[98] ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย 28 คน ซึ่งในจำนวนนี้มี 18 คนที่ยืนยันภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กด้วยการตรวจเพาะเชื้อ และได้เปรียบเทียบการแปลผลการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนจากการตรวจด้วยแลคทูโลสเพียงลำพัง เทียบกับการแปลผลการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนดังกล่าวควบคู่ไปกับผลของการตรวจติดตามการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กด้วยสารรังสี พบว่าการใช้การทดสอบทั้งสองร่วมกันในการแปลผลช่วยเพิ่มความไวและความจำเพาะของการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนให้สูงขึ้นจาก 16.7% เป็น 38.9% และ 70% เป็น 100% ตามลำดับ เหตุผลที่ความจำเพาะเพิ่มขึ้นนั้นมีคำอธิบายดังที่ได้กล่าวถึงข้างต้นแล้ว ส่วนการที่ความไวของการตรวจเพิ่มขึ้นด้วยนั้นอธิบายได้จากการที่ เกณฑ์การวินิจฉัยในอดีตต้องอาศัยลักษณะ double peak ซึ่ง

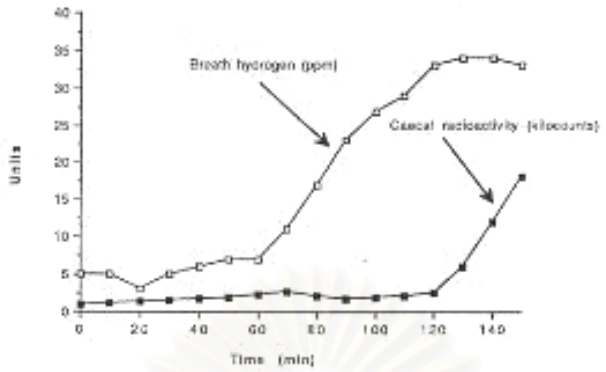
พบว่าจากการแปลผลร่วมกันในวิธีดังกล่าวผู้ป่วยรายที่แม้จะให้ผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนพบเพียง single peak ก็สามารถให้ผลบวกได้หากยืนยันเทียบกับผลการตรวจติดตามการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กพบว่าที่เวลาที่พบระดับความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนสูงขึ้นนั้นสารน้ำตาลที่รับประทานเข้าไปยังคงอยู่ในส่วนของลำไส้เล็ก เป็นต้น ภาพที่ 10-12 [97] แสดงตัวอย่างของการแปลผลโดยอาศัยสองวิธีร่วมกัน



ภาพที่ 10: แสดงภาพความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนที่มีลักษณะเป็น double peak ที่มี peak แรกเกิดขึ้นตามหลัง cecal radioactivity แปลผลว่าไม่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มผิดปกติในลำไส้เล็ก



ภาพที่ 11 : แสดงภาพความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนที่มีลักษณะเป็น double peak ที่มี peak แรกเกิดขึ้นก่อน cecal radioactivity แปลผลว่าผู้ป่วยมีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มผิดปกติในลำไส้เล็ก



ภาพที่ 12: แสดงภาพความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนที่มีลักษณะเป็น single peak ซึ่งเกิดขึ้นก่อนจุดเริ่มต้นของ cecal radioactivity แปลผลว่าผู้ป่วยมีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มผิดปกติในลำไส้เล็ก

การตรวจด้วยวิธีนี้ไม่ยุ่งยาก แต่อาจจะใช้เวลานานหากผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องการเคลื่อนไหวของลำไส้ที่ช้าผิดปกติ ข้อเสียอื่นคือผู้ป่วยต้องได้รับสารรังสีจึงเป็นข้อห้ามในการตรวจผู้ป่วยเด็กและสตรีที่กำลังตั้งครรภ์หรือสตรีในวัยเจริญพันธ์ นอกจากนี้ยังไม่สามารถทำได้ในทุกสถาบันเพราะต้องอาศัย gamma camera ซึ่งในประเทศไทยมีเครื่องดังกล่าวอยู่แต่ในโรงเรียนแพทย์เท่านั้น

2.8 การวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis)

ภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กต้องให้การวินิจฉัยแยกจากโรคใดก็ตามที่ทำให้เกิดปัญหาในเรื่องของความผิดปกติในการย่อยและดูดซึมอาหารเช่น โรคของเยื่อบุลำไส้เล็กอันได้แก่ celiac's disease โรคติดเชื้อโดยเฉพาะอย่างยิ่งจากพยาธิหรือโปรตัวซัว ตัวอย่างเช่น giardiasis หรือกรณีของโรคของตับอ่อนที่มีภาวะ pancreatic insufficiency เป็นต้น

2.9 การรักษา (Treatment)

เป้าหมายของการรักษาภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กคือต้องแก้ไขสาเหตุหรือโรคเดิมที่เป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดภาวะดังกล่าวในกรณีที่สามารถทำได้เช่นการผ่าตัดลำไส้แก้ไขลักษณะผิดปกติที่เป็นสาเหตุ หากไม่สามารถแก้ไขได้ จำเป็นต้องอาศัยการรักษาโดยการให้ยาปฏิชีวนะ โดยในทางทฤษฎีแล้วการเลือกชนิดของยาปฏิชีวนะควรจะเป็นไปตามความไวของเชื้อจากผลการผลเชื้อทางห้องปฏิบัติการ อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติทางคลินิคเราไม่ได้ทำการเพาะเชื้อในผู้ป่วยทุกราย ดังนั้นเรามักจะให้ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้างๆ ซึ่งยาปฏิชีวนะที่ได้ผลดีโดยทั่วไปอาจใช้ยาตัวเดียวหรือหลายตัวที่ให้ผลครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียทั้งชนิดพึ่งและไม่พึ่งออกซิเจน ในอดีตยาที่นิยมใช้อดีตคือ tetracycline 250 มิลลิกรัม วันละ 4 เวลา พบว่าจะสามารถทำให้ภาวะการเสียหน้าที่ในการดูดซึมของลำไส้ดีขึ้นได้ภายในเวลาหนึ่งอาทิตย์ แม้ว่าหลักฐานในปัจจุบันจะบ่งว่า 60% ของผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยา tetracycline แต่ยังคงมีการศึกษาที่รายงานว่ายา doxycycline หรือ minocycline ยังคงได้ผลดีในการเลือกใช้เป็นยาตัวแรก[99]

Amoxicillin-clavulanic acid เป็นยาที่ฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้างและรับประทานสะดวกเพียงวันละสองเวลาจึงได้รับความนิยมนำมาใช้ในการรักษาโรคนี้ มีการศึกษาขนาดเล็กที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยานี้ในการรักษาอาการของผู้ป่วย[100,101] ยาอื่นๆที่มีเป็นทางเลือกได้แก่ cephalexin 250 มิลลิกรัม วันละ 4 เวลา ร่วมกับ metronidazole 250 มิลลิกรัม วันละ 3 เวลา หรือ ciprofloxacin 250 มิลลิกรัมวันละ 2 เวลา หรือ trimethoprim-sulfamethoxazole[102] มีการศึกษา crossover randomized trial โดยใช้ยา amoxicillin-clavulanic และ norfloxacin ให้เป็นเวลา 7 วัน พบว่ายาทั้งสองให้ผลดีในการรักษาอาการท้องเสียที่เกิดจากภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กและสามารถลดปริมาณความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สในลมหายใจออก[103] ระยะเวลาของการรักษาส่วนใหญ่คือ 7 -10 วัน จะทำให้อาการดีขึ้น ซึ่งอาจจะดีอยู่ได้เป็นเวลาหลายเดือน ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเป็นซ้ำอย่างรวดเร็วหลังหยุดรับประทานยาปฏิชีวนะ การรักษาผู้ป่วยในกรณีนี้อาจจำเป็นจะต้องให้ยาเป็นรอบเช่นให้รับประทานยาเป็นเวลาหนึ่งสัปดาห์ในแต่ละเดือน หรือให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาแบบควบคุมในแง่ของระยะเวลาในการให้ยา หรือในกรณีผู้ป่วยที่รักษายากและมีอาการเป็นซ้ำบ่อยๆ แพทย์ผู้ให้การรักษาจำเป็นต้องประเมินในผู้ป่วยเป็นรายๆไปในแง่ของประโยชน์ที่ได้รับและผลเสียที่จะเกิดตามมาจากการให้ยาเป็นระยะเวลายาวนาน ตัวอย่างเช่น เกิดอาการท้องเสีย ลำไส้อักเสบจากเชื้อ *Clostridium difficile* ภาวะเชื้อดื้อยา และในแง่ของค่าใช้จ่ายในการรักษา

ยาในกลุ่ม prokinetic อาจจะช่วยได้บ้าง สามารถใช้ร่วมกันกับยาปฏิชีวนะได้ มีการศึกษาเล็กๆในสัตว์ทดลองพบว่ายากลุ่มนี้อาจจะก่อให้เกิดประโยชน์ในภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กในสัตว์ทดลอง[104,105] ส่วนการศึกษาในคนพบว่ายา cisapride สามารถกำจัดภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กได้[103] มีการศึกษาใช้ octreotide ในขนาดต่ำคือ 50 ไมโครกรัม พบว่าช่วยลดอาการคลื่นไส้อาเจียน ท้องอืด และปวดท้อง และรักษาภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กได้ซึ่งยืนยันจากการที่สามารถแก้ไขความผิดปกติที่ตรวจพบจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกให้กลับมาสู่ลักษณะปกติได้[106]

ยาอื่นเช่น probiotic มีการศึกษาให้ *Saccharomyces boulardii* เป็นเวลา 7 วันพบว่าไม่ได้ประโยชน์ แต่มีอีกการศึกษาหนึ่งใช้ *Lactobacillus plantarum* 299V และ *Lactobacillus* GG ในเด็กที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กจาก short bowel syndrome พบว่าได้ประโยชน์[107] โดยสรุปพบว่าผลจากการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้ให้ผลดี หรือในบางการศึกษาก็ไม่สามารถให้ข้อสรุปได้[108-109]

นอกจากนี้สิ่งที่ต้องศึกษาควบคู่ไปกับการให้ยาปฏิชีวนะคือ การดูแลฟื้นฟูในเรื่องของอาหารและโภชนาการ และให้วิตามินที่ขาดทดแทนเช่น การให้วิตามินบี 12 ในผู้ป่วยที่มีภาวะ cobalamin deficiency เป็นต้น ตารางที่8[40] แสดงการรักษาในภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก

Nutritional supplement
Increase calorie intake
Correct micronutrient deficiency (e.g. vitamin B12)
Correction of intestinal stasis
Surgery (e.g. resection of stricture)
Prokinetic agents (e.g. octreotide in scleroderma)
Antibiotic treatment

ตารางที่ 8[40] : แสดงการรักษาในภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้า (Prospective Analytic Study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป้าหมาย (Target population): คือผู้ป่วยที่มีอาการหรือภาวะส่งเสริมที่สงสัยว่าจะมีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือผู้ป่วยที่มีอาการหรือภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กที่มารับการรักษาที่ รพ.จุฬาลงกรณ์

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยอายุ 18-70 ปี
2. ผู้ป่วยมีอาการที่สงสัยว่าจะมีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก ได้แก่ อาการท้องอืด ปวดท้อง หรือ ท้องเสียเรื้อรัง
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะส่งเสริมให้เกิด ภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก ได้แก่ เบาหวาน หนังแข็ง intestinal pseudoobstruction มีประวัติเคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือลำไส้มาก่อนผู้ป่วย inflammatory bowel disease ผู้ที่มี diverticula ของลำไส้เล็ก และผู้ป่วยที่ต้องรับประทานยาลดกรดเป็นระยะเวลานาน
1. ผู้ป่วยต้องไม่ได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออก (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยหญิงที่ตั้งครรภ์

2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลต่อการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและลำไส้ และไม่สามารถหยุดก่อนทำการศึกษาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 7 วัน โดยยาในกลุ่มดังกล่าวได้แก่ tricyclic antidepressant, calcium channel blockers, prokinetic drugs, macrolide antibiotics

ขนาดตัวอย่าง (Sample Size)

$N = (Z\alpha/2\sqrt{P1Q1} + Z\beta\sqrt{P2Q2})2 / (P1-P2)2$

กำหนด $\alpha = 0.05$

$\beta = 0.2$

$Z\alpha/2 = Z0.05/2 = 1.96$ (two tailed)

$Z\beta = Z\ 0.2 = 0.84$

P1 = rate of test positive from simultaneous small bowel scintigraphy with glucose hydrogen breath test

P2 = rate of test positive from simultaneous small bowel scintigraphy with lactulose hydrogen breath test.

P1 = 0.75

P2 = 0.55

$$N = \frac{(1.96x\sqrt{(0.75)(0.25)}+0.84x\sqrt{(0.55)(0.45)})2}{(0.75-0.55)2}$$

N = 39

นั่นคือจะต้องใช้ตัวอย่างจำนวน 39 ราย

วิธีการศึกษา (Methods)

1. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ hydrogen breath test ร่วมกับ small bowel scintigraphy 2 ครั้งห่างกันเป็นเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ โดยใช้ substrate สลับกันระหว่างกูลโคส และแลคทูโลส ซึ่งการให้ผู้ป่วยรายใดทำการทดสอบด้วยน้ำตาลตัวใดก่อนนั้นทำโดยสุ่มด้วยวิธี block of four randomization

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. ผู้ป่วยได้รับคำอธิบายให้หลีกเลี่ยงอาหารคาร์โบไฮเดรทที่อาจจะดูดซึมไม่สมบูรณ์ เช่น ข้าวโพด ขนมปัง หรือมันฝรั่ง ในเย็นวันก่อนมาตรวจ
3. ผู้ป่วยได้รับคำอธิบายให้งดสูบบุหรี่หรือออกกำลังกายในวันที่มาทำการตรวจ
4. ผู้ป่วยจะต้องงดอาหารหรือน้ำทางปากมาเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
5. ผู้ป่วยใช้น้ำยาฆ่าเชื้อบ้วนปากก่อนทำการตรวจทันที
6. ผู้ป่วยจะต้องรับประทานกลูโคส 50 กรัม หรือ แลคทูโลส 10 กรัม ร่วมกับ 500 µCi ของ Tc 99 m phytate ในน้ำ 100 ซีซี หลังจากนั้นจะได้รับการถ่ายภาพรังสีช่องท้องด้วย gamma camera ทุก 15 นาที เป็นเวลา 3 ชั่วโมง หรือจนพบทางภาพรังสีที่บ่งชี้ว่าสารรังสีนิวเคลียร์ที่ติดตามได้ถึงลำไส้ใหญ่แล้ว
7. ผู้ป่วยจะได้รับการเก็บลมหายใจออกในทุกครั้งที่มีการถ่ายภาพรังสีเพื่อนำไปวิเคราะห์ปริมาณความเข้มข้นของแก๊สต่อไป โดยแปลผลร่วมกับ small bowel scintigraphy โดยจะเก็บลมหายใจก่อนในขณะนั่งพักแล้วให้ถ่ายภาพรังสีด้วย gamma camera ในท่ายืน

ภาพที่ 13-14 แสดงภาพถ่ายของเครื่อง gamma camera และ เครื่องตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออก ตามลำดับ

ภาพที่ 13: แสดงภาพถ่ายของเครื่อง gamma camera

ภาพที่ 14: แสดงภาพถ่ายของเครื่อง gas chromatography สำหรับตรวจวัดความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจน

3.3 การแปลผลข้อมูล

ผลบวก: มีการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของแก๊สไฮโดรเจนอย่างน้อย 10 part per million (ppm) จากค่าพื้นฐานเป็นเวลาอย่างน้อย 15 นาทีก่อนที่จะสารรังสีจะไปถึงยังลำไส้ใหญ่ส่วนต้น

ผลลบ: ไม่พบการเพิ่มขึ้นของแก๊สไฮโดรเจนปริมาณอย่างน้อย 10 ppm หรือมีการเพิ่มขึ้นของแก๊สไฮโดรเจนอย่างน้อย 10 ppm จากค่าพื้นฐานแต่เกิดขึ้นพร้อมกับหรือตามหลังจากที่สารรังสีเริ่มไปถึงยังลำไส้ใหญ่ส่วนต้นแล้ว

3.4 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บในแบบเก็บรวบรวมข้อมูลและ ลงข้อมูลไว้ในคอมพิวเตอร์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. การสรุปข้อมูล
2. การนำเสนอข้อมูล นำเสนอในรูปตาราง แผนภูมิแท่ง
3. การทดสอบสมมติฐาน

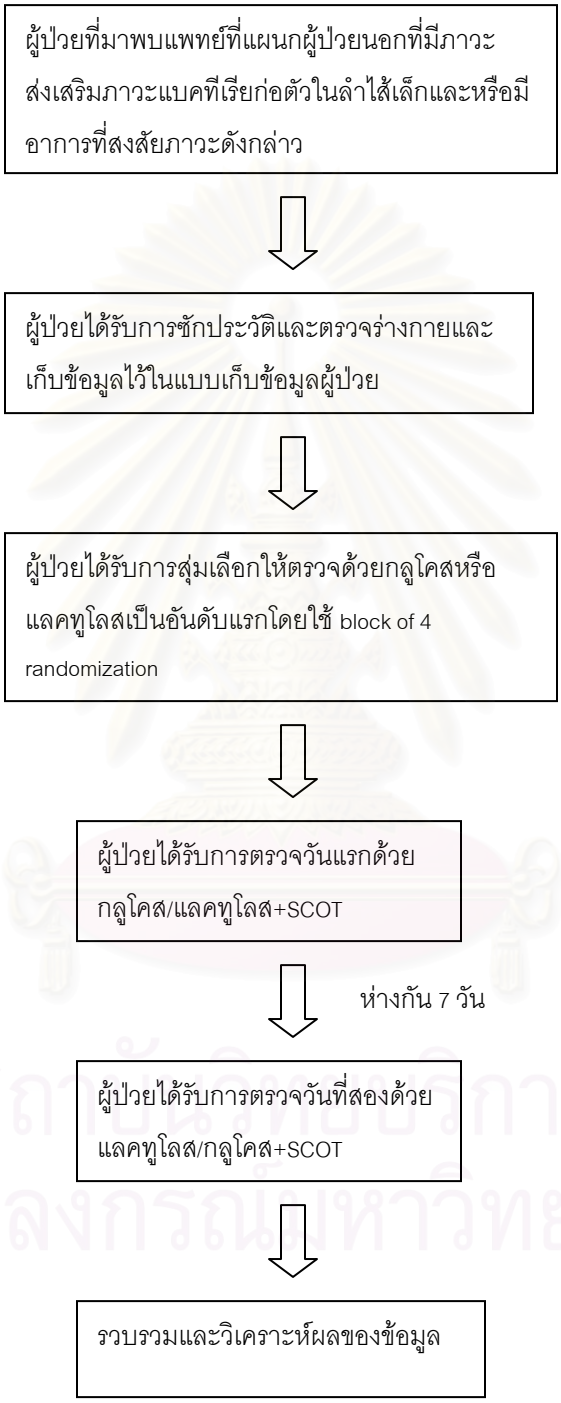
กรณีที่ข้อมูลเป็นจำนวนนับใช้ chi square test โดย $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

กรณีที่เป็นข้อมูลต่อเนื่องใช้ Student T-test โดย $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

วิเคราะห์เปรียบข้อมูลของผลการวิเคราะห์ความผิดปกติของแก๊สไฮโดรเจนระหว่างการตรวจโดยใช้กลูโคสและแลคทูโลสว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่โดยใช้วิธีการทางสถิติคือ McNemar Chisquare's test

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.6 แผนผังวิธีการศึกษาวิจัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.7 **ปัญหาทางจริยธรรม** (Ethical Consideration)

ผู้ป่วยทุกรายให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) หลังจากผู้วิจัยหรือ ผู้ช่วยงานวิจัยอธิบายถึงวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่จะได้รับ และความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้น รวมถึงการส่งโครงร่างงานวิจัยให้คณะกรรมการจริยธรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พิจารณาเพื่อขอความเห็นชอบก่อนซึ่งผ่านคณะกรรมการและได้รับการอนุมัติโดยไม่ต้องแก้ไข ซึ่งในการทำการวิจัยนี้ ความเสี่ยงที่ผู้ป่วยอาจจะได้รับ หรือผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีความกังวลเกี่ยวกับการได้รับสารรังสี ซึ่งจะมีความเสี่ยงได้ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กและสตรีที่ตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามเราไม่เลือกผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้ามาทำการศึกษาอยู่แล้ว จึงไม่น่าจะเป็นปัญหา และมีการอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจว่าปริมาณรังสีที่ได้รับนั้นขนาดน้อยมากและไม่มีปัญหาตกค้างในร่างกาย ปัญหาในข้ออื่นคือในวันที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจด้วยแลคทูโลสอาจจะเกิดผลข้างเคียงทำให้มีอาการท้องเสียได้ เราก็มีมาตรการติดตามแก้ไขและให้คำปรึกษาหากมีอาการท้องเสียหรือผลข้างเคียงอื่นเกิดขึ้น โดยจะมีการโทรศัพท์ติดตามอาการและให้ผู้ป่วยโทรศัพท์ปรึกษาแพทย์ผู้ทำการวิจัยได้ตลอดเวลาเพื่อเป็นการอำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วย และหากมีอาการมากก็จะแนะนำให้มาโรงพยาบาลทันที และแพทย์ผู้ทำวิจัยจะให้การดูแลเป็นกรณีพิเศษ นอกจากนี้ในการตรวจผู้ป่วยจะต้องอดอาหารเป็นเวลาค่อนข้างนาน หากผู้ป่วยหิวหรือไม่สามารถทำการตรวจจนจบได้ก็จะพิจารณาหยุดการตรวจเพื่อที่จะไม่ให้เกิดอาการหรือผลเสียแก่ผู้ป่วย

3.8 **ข้อจำกัดในการวิจัย** (Limitation)

ประชากรที่ศึกษาในงานวิจัยนี้เป็นผู้ป่วยที่มีอาการสงสัยว่าจะมีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก และหรือมีโรคหรือภาวะส่งเสริมให้เกิดปัญหาดังกล่าว ดังนั้นอาจจะไม่ใช่ตัวแทนที่ดีของผู้ป่วยภาวะนี้จริงๆทั้งหมด

3.9 **อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข** (Obstacles and Strategies to solve problems)

ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก จากประวัติโรคประจำตัวมีความเสี่ยงที่จะเป็นนั้นพบได้พอสมควรแต่ผู้ป่วยอาจจะไม่แสดงอาการมากนัก ทำให้การชักจูงผู้ป่วยเข้าร่วมในการวิจัยอาจจะไม่ได้รับความร่วมมือเท่าที่ควร วิธีแก้ไขต้องชี้แจงให้เห็นความสำคัญ

ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการวิจัยเนื่องจากการตรวจใช้เวลานาน ผู้ป่วยอาจจะรู้สึกไม่สะดวกบ้าง ทางแก้ไขต้องอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงความสำคัญและประโยชน์ที่จะได้รับจากการตรวจ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ข้อมูลทางกายภาพและข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย

การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยจำนวน 39 ราย ข้อมูลทางกายภาพและข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยนำเสนอในตารางที่ 9 โดยประชากรที่นำมาศึกษา แบ่งเป็นเพศชาย 10 ราย (25.6 %) เพศหญิง 29 ราย (74.4 %) อายุเฉลี่ย 50.56 ปี โดยอยู่ในช่วงอายุตั้งแต่ 30-77 ปี ผู้ป่วยมีอาการก่อนมาพบแพทย์เป็นระยะเวลานานเฉลี่ย 31.6 เดือน อาการสำคัญที่มาพบแพทย์คือ อาการท้องอืด (92.3%) รู้สึกว่าท้องบวมโตขึ้น 76.9%) อาการผายลมบ่อย (61.5%) อาการถ่ายอุจจาระเหลว (64.1%) และอาการปวดท้อง (51.3%) ผู้ป่วยที่รวมเข้ามาในการศึกษามีโรคประจำตัวต่างๆคือ gastroesophageal reflux disease (GERD) 28.2% scleroderma 20.5% เบาหวาน 17.9% และ small bowel diverticulum 2.6 % มีผู้ป่วยมากกว่าครึ่งหนึ่งที่มีประวัติได้รับยาลดกรดเป็นระยะเวลานานคือมี 21 ราย (53.8%) และมีผู้ป่วยจำนวน 9 รายที่เคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือลำไส้ โดยแบ่งเป็นผู้ที่เคยได้รับการผ่าตัด Billoth II gastrojejunostomy 4 ราย (10.3%) และผู้ที่เคยได้รับการผ่าตัดไส้ติ่ง 5 ราย (12.8%)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ลักษณะทางกายภาพของผู้ป่วย	*N (%)*
อายุเฉลี่ย (ปี) *(ค่าเฉลี่ย □ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)*	50.56 ± 13.4
เพศ ชาย	10 (25.6 %)
หญิง	29 (74.4 %)
ระยะเวลาที่มีอาการก่อนมาพบแพทย์	31.6 ± 33.3
อาการสำคัญที่มาพบแพทย์	
Abdominal pain	20 (51.3)
Abdominal pain relief after defecation	17 (43.6)
Abdominal bloating	36 (92.3)
Flatus	24 (61.5)
Constipation	16 (41)
Diarrhea	20 (51.3)
Loose stool	25 (64.1)
Hard stool	13 (33.3)
Urgency	7 (17.9)
Tenesmus	24 (61.5)
Early satiety	21 (53.8)
Prolonged fullness	18 (46.2)
Abdominal distention	30 (76.9)
โรคประจำตัว	
DM	7 (17.9)
Scleroderma	8 (20.5)
Small bowel diverticulum	1 (2.6)
GERD	11 (28.2)
มีประวัติใช้ยาลดกรดเป็นระยะเวลานาน	21 (53.8)
มีประวัติเคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือลำไส้	9 (23.1)
B II gastrojejunostomy	4 (10.3)
Appendectomy	5 (12.8)

ตารางที่ 9: แสดงข้อมูลทางกายภาพของผู้ป่วย

4.2 **ผลการตรวจ** small bowel scintigraphy

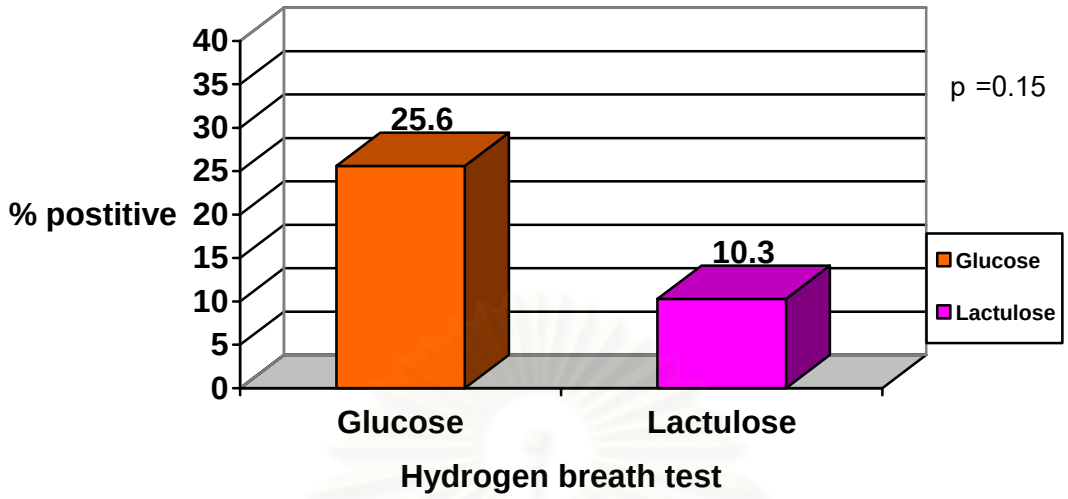
จากการตรวจ small bowel scintigraphy ทำให้ได้ค่าระยะเวลาที่สารที่ใช้ตรวจเดินทางจากปากจนถึงลำไส้ใหญ่ (orocecal transit time) โดยพบว่าการตรวจโดยใช้น้ำตาลสองชนิดคือกลูโคสและแลคทูโลสนั้นได้ค่า orocecal transit time ที่แตกต่างกัน โดย orocecal transit time จากการใช้สารทดสอบเป็นกลูโคสนั้นให้ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 192.31 นาที ส่วนค่าดังกล่าวจากการใช้สารทดสอบเป็นแลคทูโลสนั้นได้ค่าเฉลี่ยคือ 63.08 นาที จะเห็นได้ว่าค่า orocecal transit time ทั้งสองนี้ต่างกันมากกว่าสามเท่า ซึ่งเมื่อคำนวณทางสถิติแล้วพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ p value = 0.000 ดังแสดงในตารางที่ 10

	Glucose		Lactulose		p value
	Mean	SEM	Mean	SEM	
Scintigraphic orocecal transit time (min)	192.31	16	63.08	5	0.000

ตารางที่ 10: แสดงค่า orocecal transit time จากการตรวจด้วยกลูโคสและแลคทูโลส

4.3 **ผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออก**

จากผู้ป่วยที่เข้าทำการศึกษาทั้งหมด 39 ราย ผลการทดสอบที่ได้แสดงในภาพที่ 16 กล่าวคือ พบว่ามี 10 รายที่ให้ผลบวกจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกเมื่อใช้สารทดสอบเป็นกูลโคสคิดเป็น 25.6% ของคนไข้ทั้งหมด และมีผู้ป่วยเพียง 4 ราย(10.3%) ที่ให้ผลบวกจากการตรวจดังกล่าวโดยใช้สารทดสอบเป็นแลคทูโลส เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างผลบวกที่เกิดจากการทดสอบวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนระหว่างน้ำตาลทั้งสองชนิดแล้วพบว่า แม้ตัวเลขจริงจะดูแตกต่างกัน กล่าวคือดูเหมือนการทดสอบด้วยกลูโคสจะให้ผลบวกที่มากกว่า แต่เมื่อนำมาคำนวณทางสถิติแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 11



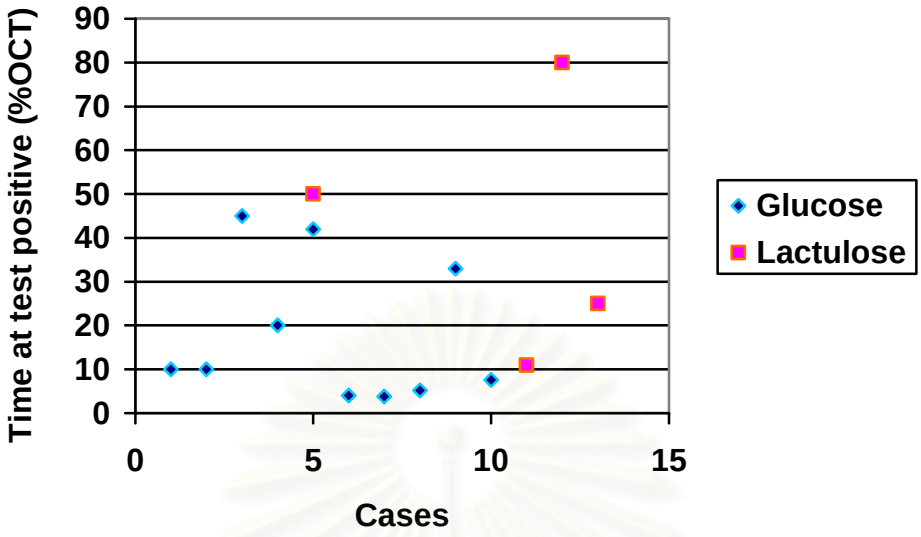
แผนภูมิที่ 2: แสดงผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้กลูโคสและแลคทูโลส

	Glucose N (%)	Lactulose N (%)	p value
Positive hydrogen breath test	10 (25.6)	4 (10.3)	0.15

ตารางที่ 11: แสดงผลการเปรียบเทียบผลบวกที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนระหว่างการใช้สารทดสอบเป็นกลูโคสและแลคทูโลส

พบว่าในจำนวนผู้ป่วย 10 รายที่ให้ผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกเมื่อใช้น้ำตาลกลูโคสเป็นสารทดสอบนั้นเมื่อนำมาแปลผลคู่กับผล glucose orocecal transit time พบว่าผู้ป่วยทุกรายให้ผลบวกอยู่ในช่วงครึ่งแรกของ orececal transit time ส่วนในกรณีของการตรวจโดยใช้สารทดสอบเป็นแลคทูโลสนั้น พบว่าสามในสี่รายให้ผลลักษณะเดียวกัน แต่ผู้ป่วยหนึ่งรายที่ให้ผลบวกในช่วงครึ่งหลังของ orocecal transit time

ภาพที่ 15 แสดงเวลาที่การตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนให้ผลบวกเมื่อเทียบระยะเวลาของการตรวจ orocecal transit time



ภาพที่ 15: แสดงเวลาที่การตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนให้ผลบวกเมื่อเทียบระยะเวลาของการตรวจ orocecal transit time

นอกจากนี้เมื่อศึกษาถึงรายละเอียดในกลุ่มที่ให้ผลการทดสอบจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนเป็นบวกนั้นพบว่า ค่า orocecal transit time ในกลุ่มนี้ยาวกว่ากลุ่มที่ให้ผลการทดสอบเป็นลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบความแตกต่างนี้ทั้งในกรณีที่ใช้สารทดสอบเป็นกลูโคสและแลคทูโลส ดังแสดงไว้ในตารางที่ 12

	orocecal transit time (min)		p value
	negative	positive	
Glucose hydrogen breath test	169.1	259.5	0.012
Lactulose hydrogen breath test	58.29	105	0.008

ตารางที่ 12: แสดงค่า orocecal transit time ในกลุ่มที่ให้ผลบวกและลบจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้สารทดสอบเป็นน้ำตาลกลูโคสและแลคทูโลส

รายละเอียดของผู้ป่วยที่ให้ผลการทดสอบเป็นบวกทั้ง 13 รายได้แสดงไว้ในตารางที่ 13

Case	Age	Sex	Underlying	Glucose OCT (min)	Result of glucose H2BT	% Time at test of glucose positive	Lactulose OCT (min)	Result of lactulose H2 BT	% Time at test of lactulose positive
1	34	F	PPI	150	Pos	10	60	Neg	-
2	55	F	Scleroderma, GERD, PPI	330	Pos	10	90	Neg	-
3	33	F	Scleroderma, PPI	330	Pos	45	90	Neg	-
4	49	F	Scleroderma, GERD, PPI	75	Pos	20	15	Neg	-
5	54	F	Scleroderma, GERD, PPI	285	Pos	42	150	Pos	50
6	56	F	none	375	Pos	4	90	Neg	-
7	35	M	Billoth II	390	Pos	3.8	30	Neg	-
8	48	F	GERD, PPI	285		5.2	60	Neg	-
9	43	F	Scleroderma, GERD, PPI	165	Neg	-	135	Pos	11
10	52	M	Billoth II	135	Neg	-	75	Pos	80
11	50	F	GERD, PPI	405	Neg	-	60	Pos	25
12	50	F	DM	180	Pos	33	30	Neg	-
13	31	M	none	195	Pos	7.6	45	Neg	-

ตารางที่ 13: ตารางแสดงข้อมูลในรายละเอียดของผู้ป่วยทั้ง 13 รายที่ให้ผลบวกในการทดสอบการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออก (M = male, F = female, GERD = Gastroesophageal Reflux Disease, PPI= Proton Pump Inhibitor หมายถึงผู้ป่วยที่รับประทานยาลดกรดมาเป็นเวลานาน, Billoth II = ผู้ป่วยที่เคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหาร Billoth II gastrojejunostomy, Pos = positive, Neg = negative)

4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างอาการที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์และผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนจากลมหายใจออก

จากตารางที่ 14 และ 15 เมื่อใช้การคำนวณทางสถิติด้วยวิธี univariate analysis เพื่อหาความสัมพันธ์ของอาการของผู้ป่วยกับผลการทดสอบวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนนั้น แสดงให้เห็นว่าอาการสำคัญที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์นั้น พบว่าไม่มีอาการใดเลยที่เป็นตัวทำนายถึงผลบวกของการทดสอบวิธีวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออก ไม่ว่าจะใช้สารทดสอบเป็นกลูโคส หรือแลคทูโลสก็ตาม

Symptom	Glucose H_2 breath test		p value
	Positive N(%)	Negative N(%)	
Abdominal pain	5 (50)	5 (50)	1.000
Abdominal pain relief after defecation	7 (70)	3 (30)	0.071
Abdominal bloating	9 (90)	1 (10)	1.000
Flatus	5 (50)	5 (50)	0.463
Constipation	5 (50)	5 (50)	0.711
Diarrhea	5 (50)	5 (50)	1.000
Loose stool	6 (60)	4 (40)	1.000
Hard stool	4 (40)	6 (60)	0.704
Urgency	1 (10)	9 (90)	0.653
Tenesmus	7 (70)	3 (30)	0.711
Early satiety	4 (40)	6 (60)	0.465
Prolonged fullness	5 (50)	5 (50)	1.000
Abdominal distention	9 (90)	1 (10)	0.400

ตารางที่ 14: univariate analysis แสดงความสัมพันธ์ของอาการต่างๆกับผลบวกที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้สารทดสอบเป็นกลูโคส

Symptom	Lactulose H_2 breath test		p value
	Positive N(%)	Negative N (%)	
Abdominal pain	2 (50)	2 (50)	1.000
Abdominal pain relief after defecation	1 (25)	3 (75)	0.618
Abdominal bloating	4 (100)	0 (0)	1.000
Flatus	2 (50)	2 (50)	0.631
Constipation	1 (25)	3 (75)	0.631
Diarrhea	2 (50)	2 (50)	1.000
Loose stool	2 (50)	2 (50)	0.609
Hard stool	1 (25)	3 (75)	1.000
Urgency	0 (0)	4 (100)	1.000
Tenesmus	3 (75)	1 (25)	1.000
Early satiety	3 (75)	1 (25)	0.609
Prolonged fullness	2 (50)	2 (50)	1.000
Abdominal distention	2 (50)	2 (50)	0.223

ตารางที่ 15: univariate analysis แสดงความสัมพันธ์ของอาการต่างๆกับผลบวกที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้สารทดสอบเป็นแลคทูโลส

โดยพบว่าค่า p value ของอาการทั้ง 13 อาการนั้นมีค่ามากกว่า 0.05 ทั้งสิ้น และแม้จะได้เลือกอาการที่มีค่า p value ค่อนข้างต่ำแต่ยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติมาคำนวณต่อในส่วนของ multivariate analysis ร่วมกับอาการอื่นๆที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีปัญหาแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติเช่น อาการปวดท้อง ท้องอืด ท้องเสีย และถ่ายเหลวแล้วก็ตาม ก็ยังพบว่าไม่สามารถตรวจพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอาการต่างๆดังกล่าวกับผลบวกจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนจากลมหายใจออกได้ ดังแสดงผล multivariate analysis ในตารางที่ 16 และ 17

symptom	p value	adjusted odd ratio	95% confident interval	
			lower	upper
Abdominal pain	0.514	0.418	0.030	5.743
Abdominal pain relieve after defecation	0.134	4.719	0.620	35.896
Abdominal bloating	0.599	0.221	0.001	61.347
Flatus	0.245	0.266	0.029	2.483
Constipation	0.280	0.203	0.011	3.653
Diarrhea	0.880	1.188	0.125	11.262
Loose stool	0.586	2.372	0.106	53.052
Hard stool	0.710	0.624	0.052	7.527
Urgency	0.183	0.098	0.003	2.988
Tenesmus	0.340	2.891	0.327	25.562
Early satiety	0.132	0.074	0.003	2.182
Prolonged fullness after meal	0.401	3.600	0.181	71.577
Abdominal distention	0.153	19.028	0.335	1081.561

ตารางที่ 16: multivariate analysis แสดงความสัมพันธ์ของอาการต่างๆกับผลบวกที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้สารทดสอบเป็นกลูโคส

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

symptom	p value	adjusted odd ratio	95% confident interval	
			lower	upper
Abdominal pain	0.994	0.000	0.000	-
Abdominal pain relieve after defecation	0.992	0.000	0.000	-
Abdominal bloating	0.998	7.149+128	0.000	-
Flatus	0.993	0.000	0.000	-
Constipation	0.999	0.000	0.000	-
Diarrhea	0.992	9.3E+15	0.000	-
Loose stool	0.998	0.000	0.000	-
Hard stool	0.996	4.59E+40	0.000	-
Urgency	0.999	0.000	0.000	-
Tenesmus	0.996	0.000	0.000	-
Early satiety	0.999	8.73E+96	0.000	-
Prolonged fullness after meal	0.996	0.000	0.000	-
Abdominal distention	0.992	0.000	0.000	-

ตารางที่ 17: multivariate analysis แสดงความสัมพันธ์ของอาการต่างๆกับผลบวกที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้สารทดสอบเป็นแลคทูโลส

4.5 ผลข้างเคียงจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้สารทดสอบกลูโคส และแลคทูโลส

การตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกอาจจะเกิดอาการข้างเคียงได้จากสารน้ำตาลที่ใช้ทดสอบ โดยพบว่าในการศึกษานี้หากสารทดสอบเป็นกลูโคส ผู้ป่วยจะมีอาการท้องอืดได้ 4 ราย (10.3%) อาการปวดท้อง 3 ราย (7.7%) ผายลมบ่อยขึ้น 1 ราย (2.6%) และไม่พบอาการท้องเสียและเรอบ่อย ส่วนการตรวจด้วยน้ำตาลแลคทูโลสนั้นพบอาการท้องอืด อาการปวดท้องและอาการผายลมบ่อยในปริมาณที่เท่ากัน แต่พบอาการท้องเสียได้มากกว่าอย่างชัดเจนคือ 5 ราย (12.8%) และพบอาการเรอบ่อยได้ 3 ราย (7.7%) ในขณะที่ไม่พบเลยในกรณีที่ใช้สารทดสอบเป็นน้ำตาลกลูโคส

อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบอาการข้างเคียงต่างๆทั้ง 5 อาการนั้นระหว่างการตรวจที่ใช้สารทดสอบเป็นกลูโคสและแลคทูโลสเราพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังแสดงในตารางที่ 18

Side effect	Glucose hydrogen breath test N (%)	Lactulose hydrogen breath test N(%)	p value
Bloating	4 (10.3)	4 (10.3)	0.36
Abdominal pain	3 (7.7)	3 (7.7)	1.00
Diarrhea	0	5 (12.8)	na
Flatus	1 (2.6)	1 (2.6)	1.00
Bleching	0	3 (7.7)	na

ตารางที่ 18: แสดงผลข้างเคียงจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้สารทดสอบกลูโคส และแลคทูโลส : na = not available (ไม่สามารถคำนวณทางสถิติได้)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

การอภิปรายผลการวิจัย

การตรวจวินิจฉัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กนั้นต้องอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งมีวิธีต่างๆดังที่กล่าวไปแล้วในบทข้างต้น วิธีการตรวจที่สามารถทำได้ง่ายผู้ป่วยไม่เจ็บตัว และสามารถปฏิบัติได้จริงในทางคลินิคก็คือการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกหลังจากให้รับประทานน้ำตาลที่ใช้ในการทดสอบ ข้อมูลที่มีในปัจจุบันก็คือ ยังไม่มีข้อสรุปว่าสารที่ใช้ทดสอบใดจะเป็นตัวที่ดีที่สุด โดยการศึกษาที่ได้ทำมาแล้วในอดีตให้ผลแตกต่างกันไป ในทิศทางที่ไม่เป็นไปในทางเดียวกัน กล่าวคือบ้างก็ให้ผลว่ากูลโคสดีกว่า และบ้างก็ให้ผลว่าแลคทูโลสดีกว่า การศึกษาที่นำเสนอนี้ถูกออกแบบมาให้ตอบคำถามว่า สารทดสอบสองชนิดดังกล่าวมีความแตกต่างกันหรือไม่ในแง่การให้ผลบวกในการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจน โดยเป็นการศึกษาชนิดวิเคราะห์แบบไปข้างหน้า (prospective analytic study)

จากข้อมูลในบทที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง วัยกลางคน โดยมีอัตราส่วนของเพศหญิงต่อเพศชายเท่ากับ 2.9:1 ซึ่งในปัจจุบันก็ยังไม่มีข้อมูลว่าสัดส่วนของเพศในผู้ป่วยภาวะนี้เป็นอย่างไรเนื่องมาจากส่วนใหญ่ไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้ชัดเจนทำให้เราไม่ทราบอุบัติการที่แท้จริงของโรค ส่วนอาการที่เข้าได้กับภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กที่พบในการศึกษานี้คือ ท้องอืด ปวดท้อง ถ่ายเหลว และท้องบวมโตขึ้น โดยส่วนหนึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะส่งเสริมให้เกิดแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก เช่น โรคเบาหวาน scleroderma small bowel diverticulum เคยได้รับการผ่าตัดกระเพาะอาหารหรือลำไส้มาก่อน หรือมีประวัติการรับประทานยาลดกรดมาเป็นระยะเวลานาน

ผลการตรวจ orocecal transit time พบว่า ค่า orocecal transit time จากการใช้สารทดสอบเป็นน้ำตาลกลูโคสนั้นมากกว่าการใช้แลคทูโลสถึงสามเท่ากว่า ซึ่งพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (192.31±16 นาที VS 63.08±5 นาที ตามลำดับ, p value=0.000) ผลที่ได้ดังกล่าวเป็นไปตามที่คาดการณ์ว่า การใช้แลคทูโลสนั้นทำให้ orocecal transit time สั้นลง ซึ่งการศึกษานี้ก็ให้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาที่เคยทำไว้ในอดีต อย่างไรก็ตามจะเห็นได้ว่าความแตกต่างของระยะเวลาของ orocecal transit time ที่เกิดขึ้นระหว่างการตรวจด้วยกลูโคสและแลคทูโลสนั้น ไม่เพียงแต่ เกิดจาก

การที่แลคทูโลสทำให้ orocecal transit time สั้นลงเท่านั้น แต่ส่วนหนึ่งก็เป็นผลเนื่องมาจากน้ำตาลกลูโคสทำให้ orocecal transit time ยาวกว่าปกติมากด้วย ทำให้เราพบข้อมูลที่ว่าน้ำตาลกลูโคสทำให้ small bowel transit time ยาวกว่าปกติ เนื่องจากเมื่อตรวจทานภาพรังสีของการตรวจ scintigraphy แล้วพบว่าการล่าช้าของ transit time นั้นเกิดขึ้นในส่วนของลำไส้เล็ก

จากการเปรียบเทียบผลบวกของการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกระหว่างการใช้สารทดสอบเป็นน้ำตาลกลูโคสเทียบกับแลคทูโลสนั้นพบว่า ผลบวกจากการใช้น้ำตาลกูลโคสเท่ากับ 10 ราย (25.6%) ส่วนจากการใช้แลคทูโลสเท่ากับ 4 ราย (10.3%) แม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็สามารถบอกถึงความน่าจะเป็นหรือแนวโน้มที่ว่าการใช้น้ำตาลกลูโคสเป็นสารทดสอบสำหรับการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกน่าจะให้ผลบวกที่สูงกว่า ซึ่งน่าจะอธิบายได้จากการที่เรามีข้อมูลอยู่แล้วว่าแบคทีเรียส่วยใหญ่ในลำไส้สามารถย่อยสลายน้ำตาลกลูโคสได้ ในขณะที่แลคทูโลสนั้นมีข้อจำกัดที่ประมาณ 25-40% ของผู้ป่วยมีแบคทีเรียที่ไม่สามารถย่อยสลายน้ำตาลแลคทูโลสได้ นอกจากนี้การแปลผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในอดีตที่ไม่ได้ทำ small bowel scintigraphyร่วมด้วยนั้นน่าจะให้ผลบวกลวงอยู่พอสมควรอันเป็นผลเนื่องมาจากการที่แลคทูโลสทำให้ลำไส้บีบตัวเร็วขึ้นจนน้ำตาลไปถึงลำไส้ใหญ่เร็ว และถูกแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ย่อยสลายได้แก๊สไฮโดรเจน จากตารางที่ 12 พบว่าผลบวกจากการทดสอบวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนแปรผันตรงกับระยะเวลาของ orocecal transit time กล่าวคือพบผลบวกในผู้ป่วยที่มี orocecal transit time ยาวกว่าในกรณีผู้ป่วยที่ให้ผลลบ ทำให้อาจแปลผลได้ว่า การที่ transit time ช้านั้นจะเพิ่มโอกาสที่สารทดสอบจะสัมผัสและถูกแบคทีเรียย่อยสลายให้ได้แก๊สขึ้น จึงอาจจะเป็นอีกเหตุผลหนึ่งที่อธิบายว่ากลูโคสให้ผลการทดสอบที่ดีกว่าเพราะกูลโคสทำให้ small bowel transit time ช้าลงด้วย อาจจะมีผู้โต้แย้งว่าการศึกษานี้มีข้อด้อยตรงที่ไม่ได้ทำการตรวจที่ถือว่าเป็นมาตราฐานสำหรับการวินิจฉัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กคือการเพาะเชื้อสารน้ำจากลำไส้เล็กส่วนต้น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มุ่งเน้นเปรียบเทียบผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนจากลมหายใจออกระหว่างการใช้กลูโคสและแลคทูโลสเป็นสารทดสอบ ไม่ได้ต้องการจะตรวจหาความไวหรือความจำเพาะจากการใช้สารทั้งสองชนิดดังกล่าว นอกจากนี้ข้อสนับสนุนการศึกษานี้อีกประการหนึ่งคือถึงแม้จะไม่มีการทำการทดสอบที่เป็นมาตราฐาน แต่การผลบวกที่ได้จากการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนนั้นไม่มีผลบวกลวง เนื่องจากเซลล์ของร่างการมนุษย์ไม่สามารถผลิตแก๊สไฮโดรเจนขึ้นได้ [110] แก๊สที่ตรวจพบจึงมาจากปฏิกริยาระหว่างสารที่ใช้ทดสอบกับแบคทีเรียในลำไส้เท่านั้น การที่ผลบวกที่ได้จากการเปรียบเทียบในทั้งสองกลุ่มนั้นไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจจะมี

คำอธิบายต่างๆคือ จำนวนประชากรที่ใช้ในการศึกษาอาจจะน้อยเกินไป ทำให้ไม่เห็นความแตกต่าง ทั้งนี้เนื่องจากประชากรที่นำเข้ามาทำการศึกษานั้นทุกรายอาจจะไม่ได้มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กอยู่จริง หากแต่มีอาการที่เข้าได้ นอกจากนี้ความไวของการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนเพื่อวินิจฉัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กนั้นค่อนข้างต่ำ และข้อจำกัดอีกประการหนึ่งก็คือ 15-20 % ของประชากรทั่วไปมีแบคทีเรียที่ไม่สามารถสร้างแก๊สไฮโดรเจนได้ แต่จะผลิตแก๊สอื่นๆ เช่น มีเทน แทน เป็นต้น ทำให้เกิดผลลบลวงได้ จากการศึกษาในอดีตที่พบว่าการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้สารทดสอบเป็นน้ำตาลกลูโคสนั้น จะให้ผลการทดสอบไวขึ้นหากใช้น้ำตาลกลูโคสในขนาดที่สูงขึ้น คือ 80 กรัม เมื่อเทียบกับ 50 กรัม ในการศึกษานี้ใช้น้ำตาลกลูโคสขนาด 50 กรัม จึงเป็นไปได้ว่าหากเราเพิ่มขนาดให้สูงขึ้นก็อาจจะทำให้พบผลบวกที่มากขึ้นตามและอาจจะทำให้พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้

จากผลการตรวจที่พบว่าผลบวกที่ได้ในการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกนั้นเกิดขึ้นในช่วงต้นของ orocecal transit time ทั้งสิ้น เป็นข้อมูลที่ช่วยยืนยันว่ากลูโคสเป็นสารที่ถูกดูดซึมได้ทั้งหมดในลำไส้เล็ก จึงไม่มีการเกิดผลบวกลวงจากการที่น้ำตาลตกค้างไปถึงลำไส้ใหญ่แล้วถูกแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ย่อยสลายจนได้เป็นแก๊สไฮโดรเจนเกิดขึ้น ส่วนการทดสอบด้วยแลคทูโลสนั้นพบผลบวกได้ทั้งในส่วนต้นและส่วนปลายของ orocecal transit time กล่าวคือพบผลบวกในครึ่งแรกของ orocecal transit time 3 ราย และอีกหนึ่งรายให้ผลบวกในส่วนครึ่งหลัง

รายละเอียดในส่วนของผู้ป่วยที่ให้ผลบวกจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกนั้นพบว่า มีผู้ป่วย 1 รายที่ให้ผลบวกตรงกันทั้งจากการใช้สารทดสอบเป็นกลูโคสหรือแลคทูโลส และมีผู้ป่วย 9 รายที่ให้ผลบวกจากการตรวจโดยใช้น้ำตาลกลูโคส แต่ไม่พบผลในทำนองเดียวกันจากการตรวจโดยใช้น้ำตาลแลคทูโลส ซึ่งน่าจะอธิบายได้จากเหตุผลดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้นคือ การใช้กลูโคสน่าจะให้โอกาสพบผลบวกที่มากกว่า อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยอยู่จำนวน 3 รายที่การตรวจโดยใช้น้ำตาลกลูโคสไม่สามารถพบผลบวกในขณะที่ให้ผลบวกในการตรวจด้วยน้ำตาลแลคทูโลส เหตุผลที่เป็นเช่นนั้นน่าจะเกิดจากการที่กลูโคสถูกดูดซึมไปอย่างรวดเร็วมากในลำไส้เล็กส่วนต้นๆ ทำให้ไปไม่ถึงลำไส้เล็กในส่วนที่มีแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติ จึงมีความเป็นไปได้ที่ว่าหากเราจะต้องการเพิ่มโอกาสการตรวจพบผลบวกผิดปกติในการวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนซึ่งใช้น้ำตาลทดสอบเป็นกลูโคสก็สามารถทำได้โดยการใช้ผู้ป่วยรับประทานยากลุ่ม prokinetic ซึ่งจะช่วยเร่งการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็ก ทำให้น้ำตาลกลูโคสสามารถไปถึงยังลำไส้เล็กส่วนปลายได้

ตารางที่ 13 และ 14 เป็นตารางแสดงผลการวิเคราะห์ multivariate analysis ระหว่างความสัมพันธ์ของอาการต่างๆที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ กับผลบวกที่ได้จากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกโดยใช้สารทดสอบเป็นกลูโคสและแลคทูโลส ผลที่ได้คือไม่พบว่ามีอาการใดๆที่สามารถเป็นปัจจัยที่ใช้ในการทำนายผลบวกจากการทดสอบดังกล่าวได้ เราจึงไม่อาจจะอาศัยอาการผู้ป่วยเป็นตัวคาดเดาผลการตรวจ ซึ่งก็สอดคล้องกับความจริงที่ว่า ในคนที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กจำนวนหนึ่งเองก็เป็นผู้ที่ไม่มีอาการแสดงใดๆ (asymptomatic)ดังที่พบในการศึกษาในกลุ่มผู้สูงอายุ[111] ส่วนผลข้างเคียงจากการใช้น้ำตาลทดสอบทั้งสองชนิดดังแสดงในตารางที่ 14 นั้นแม้จะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกๆอาการ แต่ก็พบว่าแลคทูโลสทำให้ผู้ป่วยมีอาการท้องเสียได้ถึง 5 รายในขณะที่ไม่พบอาการดังกล่าวเลยในการตรวจด้วยกลูโคส ซึ่งผลข้างเคียงดังกล่าวก็เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วสำหรับแลคทูโลส และเราก็ใช้คุณสมบัติดังกล่าวมารักษาผู้ป่วยที่มีปัญหาท้องผูกหรือ ภาวะผิดปกติทางสมองจากโรคตับเรื้อรัง แต่เนื่องจากในกรณีของผู้ป่วยที่มีภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กนั้น ส่วนหนึ่งจะมีอาการท้องเสียอยู่แล้ว หากเมื่อมารับการตรวจโดยใช้แลคทูโลส ก็อาจจะทำให้อาการของผู้ป่วยทรุดลงได้ จึงถือว่าการใช้สารทดสอบเป็นน้ำตาลกลูโคสน่าจะมีข้อดีกว่าในแง่ผลข้างเคียงเรื่องของท้องเสียนั้นน้อยกว่าด้วย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ผลบวกที่พบจากการตรวจด้วยวิธีวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกเปรียบเทียบระหว่างการใช้น้ำตาลกลูโคสเทียบกับน้ำตาลแลคทูโลสเป็นสารทดสอบ ซึ่งตรวจและแปลผลร่วมกับ small bowel scintigraphy ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะแบคทีเรียก่อตัวเพิ่มปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กนั้นพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็พบว่ามีแนวโน้มว่าการตรวจด้วยน้ำตาลกลูโคสจะให้โอกาสเกิดผลบวกที่มากกว่า เพื่อให้เห็นความแตกต่างดังกล่าวที่ชัดเจนขึ้นอาจจะต้องเพิ่มประชากรที่ศึกษาให้มากขึ้น นอกจากนี้การศึกษานี้อาจจะเป็นที่มีหรือเป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษาอื่นๆที่สามารถทำตามมาได้ในอนาคต เช่น อาจจะศึกษาโดยใช้น้ำตาลทั้งสองชนิดร่วมกันในคราวเดียว หรือการเพิ่มขนาดของน้ำตาลกลูโคสจาก 50 กรัมเป็น 80 กรัม รวมถึงการให้ยาที่มีผลเป็น prokinetic เช่น domperidone หรือ metoclopramide เพื่อช่วยให้การเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กเร็วขึ้นในการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนโดยใช้น้ำตาลกลูโคส โดยแนวทางต่างๆดังกล่าวอาจจะช่วยเพิ่มโอกาสในการตรวจพบผลบวกจากการตรวจวิเคราะห์แก๊สไฮโดรเจนในลมหายใจออกได้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Clark R, Gregg, Phillip P. Toskes. Enteric bacterial flora and small bowel bacterial overgrowth syndrome. **Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease** 7th Edition; volume II: 1783-93.
2. Kirsh M. Bacterial overgrowth. **Am J Gastroenterol** 1990;85:231.
3. Sherman PM. Bacterial overgrowth. In: Yamada T, Alpers DH, Owyang C, et al., eds. **Textbook of gastroenterology**, 1st ed. Philadelphia: JB Lippincott,1991:1530
4. Per-OVe Stotzer, Anders F. Kilander. Comparison of the 1-Gram^{14} C-D- Xylose Breath Test and the 50-Gram Hydrogen Glucose Breath Test for Diagnosis of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. **Digestion** 2000;62:165-71
5. Tabaqchali S. The Pathophysiological Role of Small Intestinal Bacterial Flora. **Scand J Gastroenterol** 1970;5(suppl 6): 139-63
6. Hamilton I, Worsley BW, Cobden I, Cooke EM, Shoesmith JG, Axon ATR. Simultaneous Culture of Saliva and Jejunal Aspirate in the Investigation of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. **Gut** 1982;23:847-53
7. Stephen M Riordan, Christopher J. McIver, Brenda M Walker, Vic M Duncombe, Terry D Bolin, Mervyn C Thomas. The Lactulose Breath Hydrogen Test and Small Intestinal Bacterial Overgrowth. **Am J Gastroenterol** 1996;91(9):1795-803.
8. G R Corazza, M G Menozzi, Strocchi, L Rasciti, D vaira, R Lecchini, et al. The Diagnosis of Small Bowel Bacterial Overgrowth. **Gastroenterology** 1990;98:302-9.
9. Simon GL, Gorbach SL. The human intestinal microflora . **Dig Dis Sci** 1986;31(suppl):147s-162s
10. Hanson LA, Dahlman-Hoglund A, Karlsson M, et al. Normal microbial flora of the gut and the immune system. Im Hanson LA, Yolken RH (eds): Probiotics, other Nutritional Factors, and Intestinal Microflora. **Philadelphia, Lippincott-Raven** 1999: p 217

11. Toskes PP, Ki,ar A. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome. In Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds): **Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders 1998: p1523

12. Rolfe RD. Interactions among microrganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host. **Rev Infect Dis** 6 1984; (suppl 1): S73

13. Adlerberth I. Establishment of a normal intestinal microflora in the newborn infant. In Hanson LA, Yolken RH (eds): Probiotics, Other Nutritional Factors, and Intestinal Microflora. **Philadelphia, Lippincott-Raven** 1999: p 63

14. Long SS, Swenson RM. Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infants. **J Pediatr** 1977;91:298-301

15. Michael Kirsch. Bacterial Overgrowth. Am J Gastroenterol 1990;85(3): 231-237

16. Einar Husebye. The Pathogenesis of Gastrointestinal Bacterial Overgrowth. **Chemotherapy** 2005;51(suppl 1):1-22

17. Drasar BS, Shiner M, Mcleod GM. Studies on the intestinal flora. I. The bacterial flora of the gastrointestinal tract in healthy and achlorhydric persons. **Gastroenterology** 1969;56:71-79

18. Gorbach SL, Plaut AG. Nahas L, Weinstein L. Studies of intestinal microflora. II. Microorganism of the small intestine and their relations to oral and fecal flora. **Gastroenterology** 1967;53:856-867

19. Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. **Gastroenterology** 1984;86:174-193

20. Deane S. Youngs D, Poxon V, Keighley MRB, Alexander-Williams J, Burdon DW. Cimetidine and gastric microflora. **Brit J Surg** 1980;67:371

21. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: Studies in vivo and in vitro. **Gut** 1972;13:251-6

22. Broido PW, Gorbach SL, Nyhus LM. Microflora of the gastrointestinal tract and the surgical malabsorption syndromes. **Surg Gynecol Obstet** 1972;135:449-60

23. Muscroft TJ, Deane SA, Youngs D, Burdon DW, Keighley MRB. The microflora of the postoperative stomach. **Br J Surg** 1981;68:560-64

24. Enanker LK, Nilsson F, Ryden AC, Schwan A. The aerobic and anaerobic microflora of the gastric remnant more than 15 years after Billroth II resection . **Scand J Gastroenterol** 1982;17:715-720

25. Drude RB Jr., Hines C JR. The pathophysiology of the intestinal bacterial overgrowth syndromes. **Arch Intern Med** 1980;140:1349-52

26. Gorbach SL, Tabaqchali S. Bacteria, bile and the small bowel. **Gut** 1969;10:963-72

27. Kind CE, Toskes PP/ Small intestine bacterial overgrowth. **Gastroenterol** 1979;76: 1035-55

28. Riodan, SM, McIver, CJ, Wakefield, D, et al. Small intestinal mucosal immunity and morphometry in luminal overgrowth of indigenous gut flora. **Am J Gastroenterol** 2001;96:494.

29. Richard EF, Tamer MA. Bacterial overgrowth syndrome. **Pediatrics, Division of Neurology, Shands hospital, University of Florida.** February 4, 2005.

30. Faber K. Perniciose anmie bei dunndarmstricturen. **Berl Klin Wochenschr** 1897; 34:643-6.

31. Bishop RF, Anderson CM. Bacterial flora of stomach and small intestine in children with intestinal obstruction. **Arch Dis Child** 1960;35:487.

32. Swan RW. Stagnant loop syndrome resulting from small bowel irradiation injury and intestinal bypass. **Gynecol Oncol** 1974;8:441.

33. Russel RM, Abadi O, Ismail-Beigi F. Role of bacterial overgrowth in the malabsorption syndrome of primary small intestinal lymphoma. **Cancer** 1977;89:8579.

34. Iivonen MK, Ahola TO, Matkainen MJ. Bacterial overgrowth, intestinal transit, and nutrition after total gastrectomy. **Scand J Gastroenterol** 1998;33:63.

35. Goldstein F, Wirts CW, Kowlessar OD. Diabetic diarrhea and steatorrhea: microbiologic and clinical observations. **Ann Intern Med** 1970;72:215.

36. Husebye E, Skar V, Hoverstad T, Melby K. Fasting hypochlohydria with gram positive gastric flora is highly prevalent in healthy old people. **Gut** 1992;33:1331-7.

37. McCloy RF, Arnold R, Bardhan KD, Cattan D, Klinkenberg-Knol E, Maton PN, et al. Pathophysiolgical effects of long-term acid suppression in man. **Dig Dis Sci** 1995;40:96S-120S.

38. Gilman RH, Patanen R, Brown KH, Spira WM, Khanan S, Greenberg B, et al. Deceased gastric acid secretion and bacterial colonization of the stomach in severely malnourished Bangladeshi children. **Gastroenterology** 1988;94:1308-14.

39. Greenlee HV, Gelbart SM, DeOrio AJ, Francescatti DS, Paez J, Reinhardt GF. The influence of gastric surgery on teh intestinal flora. **Am J Clin Nutr** 1977;15:1826-33.

40. Ellen Li. Bacterial overgrowth. **Tadataka Yamada Textbook of Gastroenterology** 4th ed;volume I (chapter 78): 1617-24.

41. Toskes PP, Giannella RA, Jervis HR, et al. Small intestinal mucosal injury in teh experimental blind loop syndrome. Light and electron-microscopic and histochemical studies. **Gastroenterology** 1975;68:193.

42. Ament ME, Shimoda SS, Saunders DR, et al. Pathogenesis of steatorrhea in three cases of small intestinal stasis syndrome. **Gastroenterology** 1972;63:782

43. Sherman P, Fleming N, Forstner J, et al. Bacteria and the mucus blanket in experimental small bowel bacterial overgrowth. **Am J Pathol** 1987:126:527

44. Tabaqchi S, Hatzioanuou J, Booth CC. Bile-salt deconjugation and steatorrhea in patients with the stagnant loop syndrome. **Lancet** 1968;2:12.

45. Kim YS, Spritz N, Blum M, et al. The role of altered bile acid metabolism in the steatorrhea of experimental blind-loop syndrome. **J Clin Invest** 1966;45:956.

46. Richard B, Drude Jr, Chesley Hines Jr. The Pathophysiology of Intestinal Bacterial Overgrowth Syndromes. **Arch Intern Med** 1980;140:1349-52.

47. Riepe SP, Goldstein J, Alpers DH. Effect of secreted Bacteroides proteases on human intestinal brush border hydrolases. **J Clin Invest** 1980;66:314

48. Sherman P, Wesley A, Forstner G. Sequential disaccharidase loss in rat intestinal blind loop: impact of malnutrition. **Am J Physiol** 1985;248:G626

49. Jonas A, Krishnan C, Forstner G. Pathogenesis of mucosal injury in the blind loop syndrome: release of disaccharidases from brush border membrane extracts of bacteria obtained from intestinal blind loops in rats. **Gastroenterology** 1978;75:791

50. Jones EA, Craigie A, Tavill AS, et al. Protein metabolism in the intestinal stagnant loop syndrome. **Gut** 1968;9:466.

51. utgeerts L, Mainguet P, Tytgat G, et al. Enterokinase in contaminated small bowel syndrome. **Digestion** 1974;10:249

52. King CE, Toskes PP. Protein losing enteropathy in the human and experimental rat blind-loop syndrome. **Gastroenterology** 1981;80:834

53. Schonby H, Halvorsen JF, Hofstad T, Hovdenak N. Stagnant loop syndrome in patients with continent ileostomy (intraabdominal ileal reservoir). **Gut** 1983;18:795.

54. Giannella RA, Broitman SA, Zamchek N. Competition between bacteria and intrinsic factor for vitamin B 12: implication for vitamin B 12 malabsorption in intestinal bacterial overgrowth. **Gastroenterology** 1972;62:255.

55. Brandt LJ, Bernstein LH, Wagle A. Production of vitamin B12 analogues in patients wit small bowel bacterial overgrowth. **Ann Intern Med** 1977;87:546

56. Lervol L, Eugene C, Anciaux ML, et al. Polynevrite compliquantune colonization bacterienne chronique du grele an cours d' une diverticulose jejunale. **Gastroenterol Clin Biol** 1988;12:585.

57. Tabaqchali S, Pallis C. Reversible nicotinaminde deficiency encephalopathy in a patient with jejunal diverticulosis. **Gut** 1970;11:1024.

58. Giannella RA, Toskes PP. Gastrointestinal bleeding and iron absorption in the experimental loop syndrome. **Am J Clin Nutr** 1976;29:754.

59. Lichtman SN, Keku J, Clark RL, et al. Biliary tract disease in rats with experimental small bowel bacterial overgrowth. **Hepatology** 1991;13:766.

60. Lichtman SN, Keku J, Schwab JH, Sartor RB. Hepatic injury associated with small bowel bacterial overgrowth in rats is prevented by metronidazole and tetracycline. **Gastroenterology** 1991;100:513.

61. Wigg AJ, Roberts-Thromson C, Dymock RB. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumor necrosis factor – α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. **Gut** 2001;48:206.

62. Farrell GC. Is bacterial ask the flash that ignites NASH?. **Gut** 2001;48:148.

63. Morencos FC, De la Heras Castano G, Martin Ramos L, et al. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. **Dig Dis Sci** 1995;40:1252.

64. Grimm I, Shaheen N. Small bowel bacterial overgrowth: epiphenomenon or bad actor in cirrhosis?. **Gastroenterology** 1996;110:955.

65. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestinal dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. **Hepatology** 1998;28:1187.

66. Bjornekett A, Hoverstad T, Hovig T. Bacterial overgrowth. **Scand J Gastroenterol** 1985;109:123

67. Banwell JG, Kister LA, Giannella RA, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. **Gastroenterology** 1981;80:834.

68. Saltzman JR, Russell RM. Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth. **Comp Ther** 1994;20:523.

69. Ely PH. The bowel bypass syndrome: a response to bacterial peptidoglycans. **J Am Acad Dermatol** 1980;2:473,

70. Jorizzo RL, Apisarnthanarax P. Subrt P, et al. Bowel bypass syndrome without bowel bypass. **Arch Intern Med** 1983;143:457.

71. Hocking MP, Duerson MC, O'Leary JP, Woodward ER. Jejunoileal bypass for morbid obesity. **N Eng J Med** 1983;308:995.

72. Bongaerts GP, Tolboom JJ, Naber AH, et al. Role of bacteria in the pathogenesis of short bowel syndrome. **Gastroenterology** 1981;80:504.

73. Toskes P. Malabsorption. In Bennett JC, Plum F (eds): **Cecil Textbook of Medicine**, 20th ed. Philadelphia, WB Saunders 1996: p 665

74. Darsar BS, Shiner M. Studies on the intestinal flora. II. Bacterial flora of the small intestine in patients with gastrointestinal disorders. **Gut** 1969;10:812.

75. Thadepallie H, Lou SMA, Bach VT, et al. Microflora of the small intestine. **Am J Surg** 1979;138:845.

76. Liebman WM, Rosenthal P. Evaluation of the string test in intestinal bacterial overgrowth. **Am J Dis Child** 1983;137:1177.

77. Paul Kerlin, Lawrence Wong. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth of the small intestine. **Gastroenterology** 1988;95:982-8.

78. King CE, Toskes PP. Comparison of the 1-gram [^{14}C] xylose, 10 gram lactulose, and 80 gram glucose H_2 breath tests in patients with small intestinal bacterial overgrowth. **Gastroenterology** 1986;91:1447-51.

79. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. **Gastroenterology** 1990;98:302-9.

80. Hamilton I, Worsley BW, Cobden I, Cooke EM, Shoesmith JG, Axon ATR. Simultaneous Culture of Saliva and Jejunal Aspirate in the Investigation of Small Intestinal Aspirate in the Investigation of Small Intestinal Bacterial Overgrowth. **Gut** 1982;23:847-53.

81. Orenstein SR, Whitington PF. Intestinal bacterial overgrowth in the pediatric patient. **J Tenn Med Assoc** 1984;77:198.

82. King CE, Toskes PP. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. **CRC Crit Rev Clin Lab Sci** 1984;77;198.

83. Haboubi NY, Montogomery RD. Small bowel bacterial overgrowth in elderly people: clinical significance and response to treatment. **Age Ageing** 1992;21:13.

84. Pruthi HS, Metha SK, Pathk CM, et al. Evalulation of ^{14} C-D-xylose breath test in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. **Indian J Med Res** 1984;80:598.

85. Montogomery EM, Hudson CS. Relationship between rotary power and structure in the sugar group XXVII. Synthesis of a new saccharide ketose(lactulose) from lactose. **J Am Chem Soc** 1930;52:2101-06.

86. Christian Schumann. Medical, nutritional and technological properties of lactulose. An update. **Eur J Nutr** 2002;41(suppl 1):1/17-1/25.

87. Hoffmann K. Behandlung von gesunden Salmonellen-Ausscheidernmit Lactulose. **Dtsch Med Wochenschr** 1975;100:1429-31.

88. Mark A. Miller, Henry P. Parkman, Jean-Luc C. Urbain, Kevin L. Brown, Daniel J. Donahue, et al. Comparison of scintigraphy and lactulose breath hydrogen test for assessment of orocecal transit. **Dig Dis Sci** 1997;42(1):10-8.

89. Mark A Miller, Henry P Parkman, Jean – Luc C Urbain, Kevin L Brown, Daniel J Donahue, Linda C Knight, et al. Comparison of Scintigraphy and Lactulose Breath Hydrogen Test for Assessment of Orocecal Transit. **Dig Dis Sci** 1997;42(1):10.

90. Joseph Romagnuolo, Dan Schiller, Robert J. Bailey. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: An evidence-based review of indication and pitfalls in interpretation. **Am J Gastroenterol** 2002;97(5):1113-26.

91. King CE, Toskes PP, Ahmed EP, Hardy ER. The 80 gram glucose hydrogen breath test: a quick alternative to the urint xylose screening test. **Gastroenterology** 1983;84:1208.

92. Rhodes JM, Middleton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small bowel bacterial overgrowth. **Scand J Gastroenterol** 1979;14:333.

93. Alice S. Weissfeld, Ann Marie McNamara, Vernon L. Tesh, Barbara L. Howard. Enterobacteriaceae. **Clinical and Pathogenic Microbiology** 2nd edition. Page 308.

94. Lewindon PJ, Robb TA, Moore DJ, et al. Bowel dysfunction in cystic fibrosis: Importance of breath testing. **J Paediatr Child Health** 1998;34:149.

95. Elkington SE. Lactulose. **Gut** 1970;11:1043-48

96. Perman JA, Modler SIV, Ronald G. Barr. Fasting breath hydrogen concentration: normal value and clinical application. **Gastroenterology** 1984;87:1358-63.

97. Alice S. Weissfeld, Ann Marie McNamara, Vernon L. Tesh, Barbara L. Howard. Enterobacteriaceae. **Clinical and Pathogenic Microbiology** 2nd edition. Page 308.

98. Stephen M. Riordan, Christopher J. McIver, Brenda M. Walker, Vic M. Duncombe, Terry D. Bolin, et al. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth. **Am J Gastroenterol** 1996;91(9):1795-1803.

99. Funayama Y, Sasaki I, Naito H, et al. Monitoring and antibacterial treatment for postoperative bacterial overgrowth in Crohn's disease. **Dis Colon Rectum** 1999;42:1072.

100. Haboubi NY, Lee GS, Montogomery RD. Duodenal mucosal morphometry of elderly patients with small intestinal bacterial overgrowth: Response to antibiotic treatment. **Age Ageing** 1991;20:29

101. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, et al. Chronic diarrhea and diabetes mellitus: Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. **Diab Metab** 1998;23:530.

102. Kocoshis SA, Schleewitz K, Lovelace G, et al. Duodenal bile acids among children: Keto derivatives and aerobic small bowel bacterial overgrowth. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1987;6:686.

103. Attar A, Flourie B, Rambaud JC, Franchisseur C,et al. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. **Gastroenterology** 1999;117:794.

104. Wang X, Soltesz V, Axelson J, et al. Cholecystokinin increases small intestinal motility and reduces enteric bacterial overgrowth and translocation in rats with surgically induced acute liver failure. **Digestion** 1996;57:67.

105. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis. **Hepatology** 2000.31:858.

106. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. **N Eng J Med** 1991;325:1461.

107. Vanderhoof JA, Young RJ, Murray N, Kaufman SS. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1998;28:155.

108. Verne GN, Eaker EY, Hardy E, et al. Efeect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. **Dig Dis Sci** 1995;40:1892.

109. Stozer PO, Blomberg L, Conway PL,et al. Probiotic treatment of small intestinal bacterial overgrowth by Lactobacillus fermentum KLD. **Scand J Infect Dis** 1996;28:615.

110. Anderson IH, Levine AS, Levitt MD. Incomplete absorption of the carbohydrate in all-purpose wheat flour. **NEJM** 1981;304:891-2.

111. Hellemans J, Joosten E, Ghoos Y, Carehon H, Vantrappen G, Pelemans W, et al. Positive 14CO2 bile acid breath test in elderly patients. **Age Aging** 1984;13(3):138-43

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วย

การศึกษาทางคลินิค : การศึกษาเปรียบเทียบอัตราการตรวจพบภาวะแบคทีเรียก่อตัวในปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็กในผู้ป่วยกลุ่มโรคลำไส้แปรปรวน ระหว่างวิธี simultaneous small bowel scintigraphy with lactulose hydrogen breath test กับวิธี simultaneous small bowel scintigraphy with glucose hydrogen breath test.

เรียน ผู้ป่วยทุกท่าน

ท่านเป็นผู้ได้รับเชิญจากแพทย์ให้เข้าร่วมการศึกษาทางคลีนิคเพื่อประเมินผลอัตราการตรวจพบภาวะแบคทีเรียก่อตัวในปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก โดยเปรียบเทียบระหว่าง วิธี simultaneous small bowel scintigraphy with lactulose hydrogen breath test กับวิธี simultaneous small bowel scintigraphy with glucose hydrogen breath test ก่อนที่ท่านจะตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอเรียนให้ท่านทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

ภาวะแบคทีเรียก่อตัวในปริมาณมากผิดปกติในลำไส้เล็ก เป็นสาเหตุหนึ่งของอาการผิดปกติทางระบบทางเดินอาหารอันประกอบไปด้วย อาการท้องอืด อาการท้องเสีย อาการปวดท้อง และภาวะขาดวิตามิน ในทางคลินิคพบว่าอาการต่างๆเหล่านี้คล้ายกับอาการของกลุ่มโรคลำไส้แปรปรวน ซึ่งไม่สามารถแยกกันได้จากเพียงการซักประวัติและตรวจร่างกาย จึงจำเป็นต้องอาศัยการตรวจค้นทางห้องปฏิบัติการ

ในการศึกษาวิจัยนี้จะผู้ป่วยจะต้องได้รับการตรวจหาภาวะดังกล่าวโดย การตรวจค้น 2 วิธี เป็นจำนวน 2 ครั้งซึ่งต่างกันที่ชนิดของน้ำตาลที่ใช้ในการตรวจ การตรวจ small bowel scintigraphy เป็นการตรวจโดยถ่ายภาพรังสีเป็นระยะทุกๆ 15 นาทีหลังจากให้ผู้ป่วยดื่มสารทดสอบซึ่งเป็นน้ำตาลแลกทูโลสหรือกูลโคสที่ได้รับการเคลือบสารรังสีเป็นระยะเวลารวมประมาณ 4 ชั่วโมง ร่วมกับการเก็บลมหายใจออกเพื่อตรวจปริมาณแก๊สไฮโดรเจนในทุกๆครั้งที่มีการถ่ายภาพรังสี

ในการตรวจด้วยวิธีดังกล่าวผู้ป่วยจะไม่ได้รับอันตรายหรือความเสี่ยงใดๆ เพียงแต่การตรวจจำเป็นต้องอาศัยระยะเวลาที่นานพอสมควร จึงอาจจะทำให้เกิดความไม่สะดวกบ้างเท่านั้น

การเข้าร่วมการศึกษานี้เป็นไปโดยสมัครใจ ท่านอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการศึกษานี้ได้ทุกเมื่อ โดยไม่กระทบต่อการดูแลรักษาที่ท่านจะได้รับจากแพทย์

ประการสำคัญที่ควรทราบคือ ผลของการศึกษานี้ จะใช้สำหรับวัตถุประสงค์ทางวิชาการเท่านั้น โดยข้อมูลต่างๆจะถูกเก็บไว้ในคอมพิวเตอร์ และไม่มีการแพร่งพรายสู่สาธารณชน ขอรับรองว่าจะไม่มีการเปิดเผยชื่อของท่านตามกฎหมาย

หากท่านมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใด กรุณาติดต่อ พญ. ถิรทัย เตรีกุล หน่วยโรคระบบทางเดินอาหาร ตึกพร้อมพันธุ์ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โทร 02-2564265 ซึ่งยินดีให้คำตอบแก่ท่านทุกเมื่อ ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

ใบยินยอมของผู้เข้าร่วมการศึกษา

เลขที่คนไข้……..

ชื่อ…… นามสกุล……..

ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้รักษา ซึ่งได้ลงนามด้านท้ายของหนังสือนี้ ถึงวัตถุประสงค์ ลักษณะและแนวทางการศึกษาการทดสอบ simultaneous small bowel scintigraphy and lactulose/glucose hydrogen breath test รวมทั้งทราบถึงประโยชน์และความเสี่ยงหรือข้อเสียที่อาจจะเกิดขึ้น ข้าพเจ้าได้ซักถาม ทำความเข้าใจเกี่ยวกับการศึกษาดังกล่าวนี้เป็นที่เรียบร้อยแล้ว

ข้าพเจ้ายินดีเข้าร่วมการศึกษาวิจัยครั้งนี้โดยสมัครใจ และอาจถอนตัวจากการเข้าร่วมศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และยอมรับสิ่งไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น และจะปฏิบัติตัวตามคำแนะนำของแพทย์ทุกประการ

ข้าพเจ้าได้รับทราบจากแพทย์ผู้รักษาว่า หากข้าพเจ้าได้รับความผิดปกติเนื่องจากการทดลองข้าพเจ้าจะได้รับความคุ้มครองจตามกฎหมาย และหากข้าพเจ้าเข้ารับการรักษาทางการแพทย์อื่นๆ โดยมิได้ปรึกษาแพทย์ผู้รับผิดชอบการศึกษานี้และมิได้แจ้งให้แพทย์ทราบในทันทีถึงความผิดปกติของร่างกายที่เกิดขึ้นได้ จะถือว่าข้าพเจ้าทำให้การคุ้มครองความปลอดภัยเป็นโมฆะ (ตามที่กฎหมายกำหนด)

ข้าพเจ้ายินดีให้ข้อมูลของข้าพเจ้าแก่คณะแพทย์ผู้รักษา เพื่อเป็นประโยชน์ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้ ข้าพเจ้ายินดีเข้าร่วมการศึกษานี้ ภายใต้เงื่อนไขที่ได้ระบุไว้แล้วในข้างต้น

…….. ……..

สถานที่/ วันที่ ( )

ลงนามผู้ป่วย

…….. ……..

สถานที่ / วันที่ ( )

ลงนามแพทย์ผู้ให้การรักษา

…….. ……

สถานที่/ วันที่ ( )

ลงนามพยาน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

เลขที่ …… ID

1 2

แบบเก็บข้อมูลสำหรับงานวิจัย

<u>เรื่อง</u> การเปรียบเทียบผลการตรวจพบภาวะการสร้างแก๊สไฮโดรเจนผิดปกติ จากการตรวจด้วยวิธีการวัดแก๊สไฮโดรเจนจากลมหายใจออกหลังรับประทานกูลโคสเทียบกับแลคทูโลสซึ่งทำร่วมกับการตรวจติดตามการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กด้วยสารรังสี

I ข้อมูลส่วนตัว เฉพาะเจ้าหน้าที่

1. อายุ……ปี …. AGE

3 4

2. เพศ ……..1. ชาย …….. 2. หญิง …. SEX

5

3. ส่วนสูง …….. เซนติเมตร …. HEIGHT

6 7 8

4. น้ำหนัก ……กก. …. WEIGHT

9 10 11

5. ภูมิลำเนา ….. ADDRESS

….. 1. ภาคกลาง 12

….. 2. ภาคเหนือ

….. 3. ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

….. 4. ภาคตะวันออก

….. 5. ภาคใต้

6. อาชีพ ….. CAREER

…...0. ไม่ได้ประกอบอาชีพ 13

…… 1. ประกอบอาชีพ

….. 1. รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ/ รับจ้าง

….. 2. ประกอบธุรกิจส่วนตัว

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

II ข้อมูลเกี่ยวกับการเจ็บป่วย

7. อาการสำคัญที่มาพบแพทย์ ..... CHIEF COMPLAINT

.....1. อาการปวดท้อง 14 15

.....2. อาการปวดหรืออึดอัดไม่สบายท้องซึ่งดีขึ้นหลังจากถ่ายอุจจาระ

.....3. อาการท้องอืด

..... 4.อาการผายลมบ่อยๆ

.....5. อาการท้องผูก

.....6. อาการท้องเสีย

.....7. อาการถ่ายเหลว ----- loose bowel movement

.....8. อาการถ่ายอุจจาระแข็ง

.....9. อาการปวดท้องถ่ายอุจจาระที่ต้องรีบไปเข้าห้องน้ำทันที

.....10. อาการหลังถ่ายอุจจาระที่รู้สึกว่าถ่ายไม่หมดหรือไม่สุด

.....11. อาการรู้สึกอิ่มเร็วหลังจากเพิ่งเริ่มรับประทานอาหาร

.....12. อาการรู้สึกอิ่มอยู่นานหลังจากรับประทานอาหารเรียบร้อยแล้ว

.....13. อาการที่สังเกตุพบว่าท้องอืดบวมขึ้น

8. อาการของระบบทางเดินอาหาร ..... GI SYMPTOM

.....1. อาการปวดท้อง 16 17

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

.....2. อาการปวดหรืออึดอัดไม่สบายท้องซึ่งดีขึ้นหลังจากถ่ายอุจจาระ

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

.....3. อาการท้องอืด

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

..... 4.อาการผายลมบ่อยๆ

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

……5. อาการท้องผูก

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

……6. อาการท้องเสีย

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

……7. อาการถ่ายเหลว ----- loose bowel movement

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

……8. อาการถ่ายอุจจาระแข็ง

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

……9. อาการปวดท้องถ่ายอุจจาระที่ต้องรีบไปเข้าห้องน้ำทันที

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

……10. อาการหลังถ่ายอุจจาระที่รู้สึกว่าถ่ายไม่หมดหรือไม่สุด

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

…….11. อาการรู้สึกอิ่มเร็วหลังจากเพิ่งเริ่มรับประทานอาหาร

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

……12. อาการรู้สึกอิ่มอยู่นานหลังจากรับประทานอาหารเรียบร้อยแล้ว

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

……13. อาการที่สังเกตุพบว่าท้องอืดบวมขึ้น

Scale 1 = ไม่มีเลย 2 = มีน้อยมาก, แทบจะไม่มีเลย 3 = มีเล็กน้อย 4 = มีปานกลาง

5 = มีปานกลางจนถึงมาก 6 = มีรุนแรง 7 = มีรุนแรงมาก

* มีอาการน้อยมาก = ถ้าไม่คิดถึงก็ไม่มีอาการเลย, มีอาการเล็กน้อย = มีอาการแต่ไม่มีผลต่อกิจวัตรประจำวัน , มีอาการปานกลาง = อาการมีผลต่อกิจวัตรประจำวันแต่ไม่ถึงกับต้องเปลี่ยนแปลงการดำเนินชีวิตประจำวันนั้นๆ , มีอาการปานกลางจนถึงมาก = อาการมีผลต่อกิจวัตรประจำวันและส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงการดำเนินชีวิตประจำวัน เช่น ทำให้ไปทำงานได้ไม่เต็มที่ , มีอาการรุนแรง = อาการมีผลทำให้ต้องหยุดงานแต่ไม่ถึงกับต้องนอนพักตลอด , มีอาการรุนแรงมาก = อาการเป็นมากจนไปทำงานไม่ได้และต้องนอนพักตลอด

9. ระยะเวลาที่มีอาการก่อนมาพบแพทย์…… เดือน …… DURATION OF SYMPTOM

18 19 20

10. โรคประจำตัวอื่นๆ …… UNDERLYING DISEASE

21

..... 0. ไม่มี

….. 1 มี

…… 1. DM

…… 2. SCLERODERMA

…… 3. INTESTINAL PSEUDOOBSTRUCTION

…… 4. INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

…… 5. DIVERTICULA OF SMALL BOWEL

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

.....6 NEUROLOGICAL PROBLEM

.....1 CVA

.....2 PARKINSON DISEASE

.....3 OTHER .....

11. ประวัติการผ่าตัด ..... PREVIOUS SURGERY

.....0. ไม่มี 22

..... 1. มี

..... 1. ผ่าตัดกระเพาะอาหารและลำไส้..... ระบุ

..... 2. ผ่าตัดเกี่ยวกับระบบอื่นๆ

12. ประวัติการใช้ยาเป็นประจำ ..... MEDICATION

..... 0. ไม่มี 23

..... 1. มี

.....1. ประวัติใช้ยาลดกรดเป็นเวลานานๆ

.....2. ประวัติใช้ยาอื่นๆ..... ระบุ

13. ประวัติการใช้ยาปฏิชีวนะในช่วง 1 เดือนก่อนหน้านี้ ..... ANTIBIOTIC USE

.....0. มี 24

.....1. ไม่มี

14. ประวัติการสูบบุหรี่ ..... SMOKING

..... 0. ไม่มี 25

.....1. มี จำนวน..... มวน/ วัน

15. ประวัติการดื่มสุรา ..... ALCOHOLIC DRINKING

.....0. ไม่มี 26

.....1. มี ปริมาณ ..... / วัน เป็นระยะเวลา ..... ปี

16. ผลการตรวจโดยใช้กูลโคส ..... GLUCOSE

..... 0 . ผลลบ 27

..... 1. ผลบวก

17. ผลการตรวจโดยใช้แลคทูโลส ..... LACTULOSE

..... 0. ผลลบ 28

..... 1. ผลบวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

18. orocecal transit time…….. นาที …….. OROCECAL TRANSIT TIME

29 30 31

19. ผลข้างเคียงของการตรวจโดยใช้กูลโคส …….. SIDE EFFECT OF GLUCOSE

…….0. ไม่มี 32

…….1. มี

…… 1. ท้องอืด แน่นท้อง

…… 2. ปวดท้อง

…….3. ท้องเสีย

…….4 ผายลมมากขึ้น

20. ผลข้างเคียงของการตรวจโดยใช้แลคทูโลส ……. SIDE EFFECT OF LACTULOSE

…….0. ไม่มี 33

…….1. มี

…… 1. ท้องอืด แน่นท้อง

…… 2. ปวดท้อง

…….3. ท้องเสีย

…….4 ผายลมมากขึ้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวถิรทัย เตรีกุล เกิดเมื่อวันที่ 28 มิถุนายน พ.ศ. 2517 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตร์บัญฑิต เกียรตินิยมอันดับ 1 จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดลเมื่อปี พ.ศ. 2540 เข้าทำงานตำแหน่งแพทย์ประจำกรมแพทย์ทหารเรือที่ โรงพยาบาลสมเด็จพระนางเจ้าสิริกิติ์ ปีพ.ศ.2540-2541 โรงพยาบาลกรมสรรพาวุธ ทหารเรือปีพ.ศ 2541-2542 และทำงานประจำหน่วยอายุรกรรมโรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า ทหารเรือในปีพ.ศ. 2542-2543 หลังจากนั้นได้ลาศึกษาต่อแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อปี พ.ศ. 2543-2546 หลังจบการศึกษาแล้วได้เข้าทำงานตำแหน่งอายุรแพทย์โรงพยาบาลยันฮีในปีพ.ศ. 2546-2547 และได้ลาออกมาศึกษาต่อที่หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ เมื่อ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2546 ถึงปัจจุบัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย