

บทที่ 5

อภิปรายผลการศึกษา

เป็นที่ทราบกันดีในปัจจุบันว่า *H. pylori* สัมพันธ์กับการเกิดโรคในทางเดินอาหารมากมายหลายชนิด รวมทั้งโรคแผลเปปติคทั้งแผลในกระเพาะอาหารและแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น²⁻⁵ เมื่อกำจัดเชื้อนี้แล้วจะสามารถลดการเกิดแผลซ้ำและลดการเกิดเลือดออกซ้ำของแผลเปปติคได้¹⁴⁻²⁰ จึงเป็นที่ยอมรับกันทั่วโลก²⁷⁻³⁰ว่าควรรักษาผู้ป่วยทุกรายที่มีโรคแผลเปปติคร่วมกับเชื้อนี้

วิธีการตรวจหาเชื้อนี้มีหลายวิธี ทั้งที่ invasive และ noninvasive มีข้อดีข้อเสียที่แตกต่างกัน และเป็นที่ยอมรับในปัจจุบันว่า การวินิจฉัยว่ามี *H. pylori* ควรใช้อย่างน้อย 2 วิธีการตรวจที่แตกต่างกัน¹³ การวิจัยเกี่ยวกับ *H. pylori* ในประเทศไทย ไม่นิยมใช้วิธี noninvasive ซึ่งได้แก่ *H. pylori* antibody และ urea breath test เนื่องจากมีข้อจำกัดคือ *H. pylori* antibody ถ้าใช้ commercial kit ความไวและความจำเพาะจะลดลง เป็นร้อยละ 63-97 และ 68-92 ตามลำดับ⁸⁻¹¹ จึงจำเป็นต้อง locally validated ด้วยวิธีการตรวจอื่น ๆ อย่างน้อย 2 วิธี ส่วน urea breath test ยังไม่มีเครื่องมือตรวจในประเทศไทย ในการศึกษาครั้งนี้จึงใช้วิธี invasive โดยวินิจฉัยว่ามี *H. pylori* จากผลบวกของ CLO test ร่วมกับ การตรวจทางพยาธิหรือการเพาะเชื้อ¹³ เหตุที่ไม่ควรใช้ผลบวกของวิธีการตรวจชนิดเดียว ยกเว้นการเพาะเชื้อซึ่งความจำเพาะสูง แต่ความไวในการวินิจฉัยต่ำเพียงร้อยละ 60 ในประเทศไทย¹² เนื่องจาก CLO test มีผลบวกปลอม ได้ร้อยละ 10 ใน Campylobacter-like organism อื่นๆ เช่น *H. heilmannii*, *C. jejuni* หรือ bacterial overgrowth จาก *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*¹³ ส่วนการตรวจทางพยาธิ มีผลบวกปลอมได้ใน *H. heilmannii* (พบเพียง 0.5%)¹³, *H. cinadei*, *H. fennelliae*, *Flexispira rappni*, *Gastrospirillum hominis* ซึ่งมีรูปร่างคล้ายกัน¹³ และการศึกษาที่ใช้ CLO test เป็นตัวคัดเลือกเพื่อตรวจหา *H. pylori* ต่อไปทางการตรวจทางพยาธิและการเพาะเชื้อ เพราะเป็นการทดสอบที่ราคาถูกที่สุดและได้ผลไวที่สุดเมื่อเทียบกับการทดสอบอื่น และเนื่องจากต้องให้ยารักษาซึ่งราคาแพงไปก่อนที่จะทราบผลการเพาะเชื้อ ถ้าให้ในกลุ่ม CLO test ได้ผลลบซึ่งโอกาสที่จะเพาะเชื้อขึ้นนั้นน้อยมาก¹³ จะทำให้เปลืองค่ายาให้กับผู้ป่วยที่ไม่ถือว่าเป็นประชากรตัวอย่างในการศึกษาครั้งนี้ ส่วนการวินิจฉัยว่ากำจัด *H. pylori* ได้นั้นในการศึกษานี้ต้องได้ผลลบทั้ง CLO test, การตรวจทางพยาธิ และการเพาะเชื้อ เนื่องจาก CLO test มีผลลบปลอมร้อยละ 10 ถ้าได้ ยาปฏิชีวนะหรือ ยาต้านปั๊มโปรตอน การตรวจทางพยาธิอาจพบ coccoid form ของ *H. pylori* หลังการรักษา ซึ่งทำให้เกิดผลลบปลอมได้ ส่วนการเพาะเชื้อ เนื่องจากความไวในการวินิจฉัยต่ำร้อยละ 60¹² จึงอาจไม่ดีเพียงพอในการใช้เป็นวิธีวินิจฉัยการกำจัดเชื้อได้เพียงการทดสอบเดียว ส่วนการดื้อต่อเมโทรนิดาโซล วินิจฉัยจาก MIC₉₀ ที่มากกว่า 32 มก./ล. ด้วยวิธี Epsilometer test

เหตุที่ใช้ค่านี้เป็นจุดตัด เนื่องจากสัมพันธ์กันกับ serum level หลังจากได้ standard dose ของ เมโทรนิดาโซล³¹ (ซึ่งยังไม่มีวิธีทดสอบใดที่เป็นมาตรฐานในการบอกว่ามีการดื้อยา และจุดตัดที่บอกการดื้อยาก็ไม่อาจดูได้จาก serum level แต่ควรดูที่ local gastric concentration โดยเฉพาะในชั้นเยื่อเมือก เพราะเป็นที่อยู่ของ *H. pylori* ซึ่งยากที่จะตรวจได้)

การศึกษานี้เลือกกำจัด *H. pylori* เฉพาะในโรคแผลเปปติกเท่านั้นซึ่งทั่วโลกยอมรับ²⁷⁻³⁰ การศึกษาเดิมที่ผ่านมามีทั้งที่สนับสนุน³⁶⁻⁴² และคัดค้าน⁴³⁻⁴⁴ ว่าการดื้อต่อเมโทรนิดาโซลของ *H. pylori* มีผลต่อการกำจัดเชื้อนั้น ล้วนแต่ศึกษาในผู้ป่วยทั้งโรคแผลเปปติก และ non-ulcer dyspepsia โดยส่วนใหญ่จะเป็น non-ulcer dyspepsia ซึ่งยังไม่เป็นที่ยอมรับทั่วโลกว่าต้องรักษา ใน non-ulcer dyspepsia ดังนั้นผลที่ได้จะไม่บ่งบอกถึงผลการกำจัดเชื้อในผู้ป่วยโรคแผลเปปติก ที่จำเป็นต้องกำจัดเชื้อโดยแท้จริง

การรักษาต้องใช้สูตรยารวม สูตรที่ดีและเป็นที่ยอมรับทั่วโลก²⁷⁻³⁰ คือ สูตรยาสามตัว ได้ผลร้อยละ 90 ขึ้นไป ประกอบด้วย ยาต้านปั๊มโปรตอน + ยาปฏิชีวนะอีก 2 ตัว การศึกษานี้เลือกใช้สูตรยา โอมิพราโซล + คลาริโธรมัยซิน + เมโทรนิดาโซล นาน 1 สัปดาห์แม้ว่าสูตรยา โอมิพราโซล + อะม็อกซิซิลลิน + เมโทรนิดาโซล น่าจะเหมาะกว่าในแง่ที่ไม่มีรายงานการดื้อต่อ อะม็อกซิซิลลิน แต่เหตุที่ไม่เลือกใช้สูตรยาลงนี้เพราะอาจเกิด noncompliance ได้มากกว่าซึ่งพบว่าเป็นปัญหาในการรักษามากที่สุดถึงร้อยละ 20-30 เนื่องจากต้องให้ยานาน 2 สัปดาห์ (การให้ 1 สัปดาห์ยังไม่เป็นที่ยอมรับเท่ากับสูตรยาที่มีคลาริโธรมัยซิน) และ พบว่ามี ปัญหาท้องเสียจากอะม็อกซิซิลลิน สูงถึงร้อยละ 20

อัตราการดื้อต่อเมโทรนิดาโซลของ *H. pylori* ที่ได้รับร้อยละ 51.92 ใกล้เคียงกับที่นายแพทย์ กำธร เผ่าสวัสดิ์และคณะเคยรายงานเมื่อ พ.ศ. 2535 คือ ร้อยละ 51¹² เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม *H. pylori* ที่ไวต่อเมโทรนิดาโซล 25 ราย และที่ดื้อต่อเมโทรนิดาโซล 27 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในแง่ เพศ, อายุ, ชนิดของแผลเปปติก, ผลการรักษาแผลเปปติก และการสูบบุหรี่ อัตราการหายของโรคแผลเปปติกที่ 10 และ 8 สัปดาห์ หลังได้รับโอมิพราโซล 6 สัปดาห์สำหรับแผลในกระเพาะอาหาร และ 4 สัปดาห์สำหรับแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น พบว่าได้ผลมากกว่าร้อยละ 90 ใกล้เคียงกับการศึกษาในต่างประเทศ

การสูบบุหรี่ พบว่าไม่มีความแตกต่างเช่นกันซึ่งคัดค้านกับการศึกษาเดิมที่เคยรายงานว่าการดื้อต่อเมโทรนิดาโซลของ *H. pylori* มีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่⁴⁵

และที่สำคัญตามวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ พบว่าไม่มีความแตกต่างในผลการกำจัด *H. pylori* ด้วยสูตรยา โอมิพราโซล + คลาริโธรมัยซิน + เมโทรนิดาโซล นาน 1 สัปดาห์ ซึ่งสนับสนุนบางการศึกษาในต่างประเทศที่พบว่าการดื้อต่อเมโทรนิดาโซลของ *H. pylori* ในหลอดทดลองไม่มีผลต่อการกำจัด *H. pylori* ในผู้ป่วยที่มีแผลเปปติก⁴³⁻⁴⁴

แต่อัตราการกำจัดเชื้อที่ได้ พบว่าต่ำมากประมาณร้อยละ 50 กว่าทั้งสองกลุ่ม ซึ่งควรจะได้มากกว่าร้อยละ 90 ในกลุ่ม *H. pylori* ที่ไวต่อเมโทรนิดาโซล เมื่อพิจารณาถึงผลของวิธีการตรวจที่วินิจฉัยว่าไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ทั้งหมด 21 ราย พบว่า ทุกรายผลการเพาะเชื้อเป็น

ลบ มีผลบวกจาก CLO test อย่างเดียว 1 รายใน 21 ราย (อยู่ในกลุ่มที่ติดต่อเมโทรนิดาโซล) มีผลบวกจากการตรวจทางพยาธิ 18 รายใน 21 ราย (อยู่ในกลุ่มที่ไวต่อเมโทรนิดาโซล 10 ราย และอยู่ในกลุ่มที่ติดต่อเมโทรนิดาโซล 8 ราย) มีผลบวกทั้งจาก CLO test และการตรวจทางพยาธิ 2 รายใน 21 ราย (อยู่ในกลุ่มที่ติดต่อเมโทรนิดาโซลทั้ง 2 ราย)

CLO test เป็นการตรวจ function ของ *H. pylori* ในการสร้าง urease ซึ่งบ่งว่าควรจะเป็น active *H. pylori* ดังนั้น ผู้ป่วย 3 ราย ที่ผล CLO test เป็นบวก ก็ควรจะเป็นผู้ป่วยที่ไม่สามารถกำจัดเชื้อ *H. pylori* ได้

ส่วนผู้ป่วยที่ผลการตรวจทางพยาธิเป็นบวกอย่างเดียว 18 ราย ไม่สามารถบอกได้ว่าผลบวกจากการตรวจทางพยาธินั้นเป็นผลบวกจริงหรือผลบวกปลอม เพราะผลการเพาะเชื้อที่จะยืนยันได้ว่าเป็น *H. pylori* จริง ได้ผลลบทั้ง 21 ราย ดังนั้นการที่ผลการกำจัดเชื้อต่ำกว่าที่ควรจะเป็น อาจอธิบายได้ดังนี้คือ

1. ถ้าเชื้อที่พบจากผลการตรวจทางพยาธิ เป็น *H. pylori* จริง (true positive) และเป็นเชื้อที่มีชีวิต (alive *H. pylori*) เหตุที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องจากสูตรยาที่ใช้ อาจไม่ได้ผลในการรักษาสำหรับผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก และบ่งถึงความจำเป็นในการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิผลของสูตรยาอื่นๆ ที่ใช้รักษา *H. pylori* ในประเทศไทยในปัจจุบันนี้ ทั้งในแง่ชนิดของยาและระยะเวลา ที่ใช้ว่าได้ผลดีจริงหรือไม่
2. ถ้าเชื้อที่พบจากผลการตรวจทางพยาธิ เป็น *H. pylori* จริง (true positive) แต่เป็นเชื้อที่กำลังจะตายหรือตายแล้ว (dying or dead *H. pylori*) เหตุที่เป็นเช่นนี้อาจเกิดจากระยะเวลาในการตรวจซ้ำไม่เพียงพอเพื่อวินิจฉัยว่ากำจัดเชื้อได้ และเพื่อพยายามตอบคำถามว่าเป็นเชื้อที่มีชีวิต หรือเป็นเชื้อที่กำลังจะตายหรือตายแล้ว จึงติดตามผู้ป่วยและทำการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนซ้ำในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทางพยาธิหลังรักษาเป็นบวกอย่างเดียวซึ่งมีทั้งหมด 18 รายที่ 2 เดือนหลังการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารส่วนบนครั้งที่ 2 โดยในระหว่างนี้ไม่ได้รับยาใดๆ ที่มีผลต่อ *H. pylori* จำนวน 8 รายใน 18 รายที่ติดตามมาได้ พบว่า ผลการตรวจทางพยาธิเป็นบวกอย่างเดียวเช่นเดิมมี 4 ราย ผลทั้ง CLO test, การตรวจทางพยาธิ และการเพาะเชื้อ เป็นลบมี 4 ราย ซึ่งก็ยังสามารถเป็นไปได้ว่า เชื้อที่พบนั้นเป็นเชื้อที่มีชีวิตหรือกำลังจะตายหรือตายแล้วก็ได้ จึงจำเป็นต้องติดตามผู้ป่วยเหล่านี้ต่อไป ถ้าสุดท้ายสามารถสรุปได้ว่า เป็นเชื้อที่ยังมีชีวิต นั้นหมายความว่า เป็น inactive form ที่ไม่สามารถสร้าง urease ได้ ทำให้ CLO test ได้ผลลบ และไม่แบ่งตัวทำให้เพาะเชื้อไม่ขึ้น แต่ถ้าสุดท้ายสามารถสรุปได้ว่า เป็นเชื้อที่ตายไปแล้ว นั้นหมายความว่า เวลาในการตรวจหา *H. pylori* หลังรักษา ควรจะเลื่อนออกไปให้นานกว่านี้ ซึ่งจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

- เพื่อที่จะให้ทราบเวลาที่เหมาะสมที่ควรจะทำการศึกษา *H. pylori* ที่มากพอจะหลีกเลี่ยงการเกิดผลบวกปลอมจากการตรวจทางพยาธิจากทวารของ *H. pylori*
3. ถ้าเชื้อที่พบจากผลการตรวจทางพยาธิ ไม่เป็น *H. pylori* จริง (false positive) เหตุที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องจากเป็นเชื้ออื่นที่มี overgrowth ขึ้นมาแทนและมีรูปร่างคล้ายกัน เช่น *H. heilmannii* ผลการกำจัดเชื้อ *H. pylori* จะเปลี่ยนไปเป็นร้อยละ 100 ในกลุ่มที่มี *H. pylori* ที่ไวต่อเมโทรนิดาโซล และร้อยละ 86.96 ในกลุ่มที่มี *H. pylori* ที่ไวต่อเมโทรนิดาโซล (เพราะ CLO test ได้ผลบวก 3 ราย) แต่ก็ไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดิม (P value > 0.05, Chi-square test)

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้บอกได้เพียงแนวโน้มว่าการติดเชื้อเมโทรนิดาโซลของ *H. pylori* ไม่มีผลต่อการกำจัดเชื้อในผู้ป่วยไทยที่มีโรคแผลเปปติก แต่จำนวนผู้ป่วยน้อยเกินกว่าที่จะสรุปได้แน่ชัดเนื่องจากมีข้อจำกัดในเวลาและงบประมาณ จึงจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป