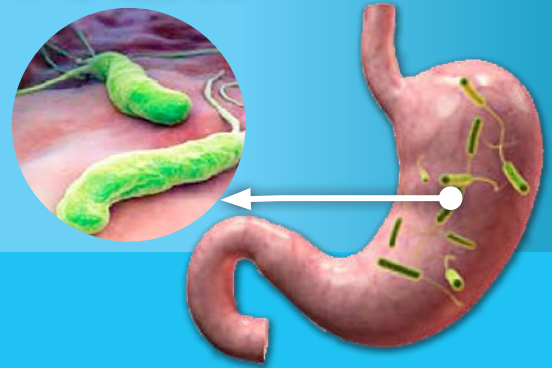


# โรคและภาวะแทรกซ้อน จากการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* ในกระเพาะอาหาร และวิธีการตรวจพิสูจน์เชื้อ

[Disease-related complications of *H. pylori* infection and diagnostic modalities]



**พ.ศ.สุริยา กิระติชนานนท์**

[Dr. Suriya Keeratichananont, MD. Gastroenterologist and Hepatologist]

อายุรแพทย์โรคระบบทางเดินอาหาร ศูนย์โรคระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลกรุงเทพ

Gastroenterology and Hepatology Center, Department of Medicine, Bangkok Hospital

[Bangkok Dusit Medical Services: BDMS Hospital network]

## ที่มาและความสำคัญของเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* (Introduction)

โดยทั่วไปกระเพาะอาหารจัดเป็นอวัยวะที่มักไม่เกิดการติดเชื้อเนื่องจากมีสภาพความเป็นกรดที่สูงซึ่งไม่เหมาะต่อการเจริญพันธุ์ของเชื้อโรค แต่ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่ามีเชื้อโรคบางชนิดที่สามารถยึดเกาะกับผิวกระเพาะอาหารได้อย่างยาวนาน และสามารถก่อให้เกิดโรครวมถึงภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายต่อร่างกายได้หลายอย่าง เชื้อที่กล่าวถึงนี้คือ เชื้อแบคทีเรีย "เฮลิโคแบคเตอร์ไพโลไร (*Helicobacter pylori*)" หรือที่นิยมเรียกกันสั้น ๆ ว่า เชื้อ "เฮซ ไพโลไร (*H. pylori*)" นั้นเอง

เชื้อ *H. pylori* ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1982 เป็นเชื้อแบคทีเรียขนาดเล็กมีรูปร่างเป็น curvilinear gram negative bacilli เคลื่อนที่โดยใช้ polar flagella จะแพร่เชื้อโดยผ่านทางอาหารและน้ำดื่ม เป็นสำคัญ นอกจากนี้ยังสามารถแพร่เชื้อได้ด้วยวิธีจากคนสู่คน (โดยผ่านสารคัดหลั่งของผู้ที่ติดเชื้อนี้อยู่ก่อนแล้ว เช่น น้ำลาย น้ำย่อย หรือคราบอาเจียน) จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่า อย่างน้อยร้อยละ 50

ของประชากรทั่วโลกเคยติดเชื้อแบคทีเรียชนิดนี้มาแล้ว โดยประเทศที่มีการติดเชื้อในประชากรอย่างน้อยร้อยละ 20-30 จะถูกจัดเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์การติดเชื้อที่สูง สำหรับประเทศไทยนั้นมียางานความชุกของการติดเชื้อ *H. pylori* ในประชากรประมาณร้อยละ 17-55 (ขึ้นอยู่กับช่วงอายุ ภูมิภาค และวิธีที่ใช้ในการตรวจหาเชื้อ)<sup>1-5</sup>

## พยาธิสรีรวิทยา โรค และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการติดเชื้อ *H. pylori* (Pathophysiology, diseases and associated complications from *H. pylori*)

หลังจากได้รับเชื้อ *H. pylori* เข้าสู่กระเพาะอาหารแล้ว เชื้อจะสร้างสารบางอย่าง เช่น adhesins BabA (HopS), OipA (HopH), SabA (HopP) และ outer membrane proteins เพื่อใช้ยึดติดกับผิวกระเพาะอาหาร<sup>6-9</sup> จากนั้นเชื้อจะสร้างเอนไซม์และสารอื่น ๆ อีกหลายชนิด เช่น urease, catalase, phospholipases, cytotoxin associated gene (CagA), CagL, vacuolating cytotoxin (VacA) และ HspB เป็นต้น สารเหล่านี้จะช่วยให้เชื้อสามารถคงอยู่ในร่างกายและทำให้ผิวกระเพาะ



ภาพที่ 1.1 nodular gastritis



ภาพที่ 1.2 erosive gastritis

ภาพที่ 1 เชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* ทำให้กระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรังบวมมนูนตะปุ่มตะป่ำคล้ายดิงเนื่องออกเล็ก ๆ (nodular gastritis, ภาพที่ 1.1) หรือทำให้ผิวกระเพาะอาหารถลอก (erosive gastritis, ภาพที่ 1.2)

อาหารเกิดการอักเสบที่เรื้อรัง (chronic active gastritis, ภาพที่ 1) โดยมากในระยะนี้มักจะไม่มีเกิดอาการที่รุนแรง แต่ต่อมากจะมีการทำลายและเกิดการตายของเซลล์เยื่อผิวอย่างต่อเนื่อง (gastric epithelial cells apoptosis)<sup>10-17</sup> จนทำให้มีอย่างน้อยร้อยละ 15 ของผู้ติดเชื้อ

สามารถป่วยเป็นโรคต่าง ๆ ตามมาได้หลายชนิด (ดังตารางที่ 1) เช่น โรคแผลในกระเพาะอาหารและแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (peptic ulcers พบได้ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ติดเชื้อ ดังภาพที่ 2 และ 3) ทำให้มีอาการปวดท้อง ไม่สบายท้อง และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตกเลือด

ตารางที่ 1 โรคและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่สามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ที่ติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* (diseases and associated complications from *H. pylori*)

โรคและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจากการติดเชื้อแบคทีเรีย <i>H. pylori</i>
<b>โรคและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับกระเพาะอาหาร (intra-gastric diseases)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• กระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง (chronic active gastritis) ทำให้ผิวกระเพาะอาหารบวมซ้ำ มีรอยแดง ผิวถลอกหลุดลอก</li> <li>• กระเพาะอาหารเป็นแผล (gastric ulcer: GU), ลำไส้เล็กส่วนต้นอักเสบเป็นแผล (duodenal ulcer: DU)</li> <li>• มะเร็งกระเพาะอาหารชนิด gastric adenocarcinoma</li> <li>• มะเร็งต่อมน้ำเหลืองในกระเพาะอาหาร (gastric lymphomas: MALT lymphoma, B-cell lymphoma)</li> </ul>
<b>โรคและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นกับอวัยวะอื่น ๆ ของร่างกาย (extragastric diseases)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia)</li> <li>• โรคเกล็ดเลือดต่ำทำให้เลือดออกง่ายผิดปกติตามอวัยวะต่าง ๆ ชนิด idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)</li> <li>• โรคขาดวิตามินบี 12 (vitamin B12 or cobalamin deficiency)</li> </ul>



ภาพที่ 2 เชื้อ *H. pylori* ทำให้เป็นโรคแผลในกระเพาะอาหาร (*H. pylori* induced gastric ulcer: GU)



ภาพที่ 3 เชื้อ *H. pylori* ทำให้เป็นโรคแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (*H. pylori* induced duodenal ulcer: DU)



ภาพที่ 4 เชื้อ *H. pylori* ทำให้เกิดโรคมะเร็งในกระเพาะอาหาร ชนิด gastric adenocarcinoma

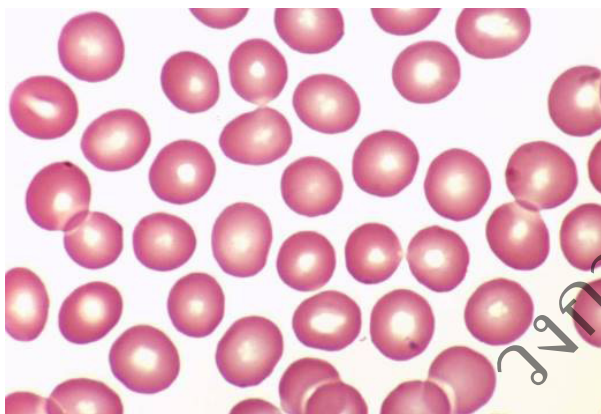


ภาพที่ 5 เชื้อ *H. pylori* ทำให้เกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในกระเพาะอาหารชนิด gastric B-cell lymphomas

ที่รุนแรงจากแผล (massive bleeding from peptic ulcer) หรือเกิดการทะลุถึงขาดของผนังกระเพาะอาหาร (gastric perforation) ซึ่งเป็นอันตรายต่อชีวิต นอกจากนี้เชื้อ *H. pylori* ยังเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผิวงกระเพาะอาหารเกิดภาวะ chronic atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia (precancerous lesions) และในที่สุดสามารถกลายเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด gastric lymphomas ตามมาได้ (พบได้ร้อยละ 3-4 และร้อยละ 1 ของผู้ติดเชื้อตามลำดับภาพที่ 4 และ 5) ซึ่งมะเร็งเหล่านี้จัดเป็นมะเร็งที่มีการทำนายโรคไม่ดี ทำให้ผู้ป่วยมีอายุขัยที่สั้น<sup>17-28</sup>

นอกจาก *H. pylori* จะก่อให้เกิดโรคและภาวะแทรกซ้อนโดยตรงต่อกระเพาะอาหารของผู้ที่ติดเชื้อแล้ว จากข้อมูลวิจัยพบว่า เชื้อนี้ยังสามารถทำให้เกิดโรคที่เป็นอันตรายต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกายได้อีกด้วย เช่น

- โรคซีดหรือโลหิตจางชนิดขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia, ภาพที่ 6) เกิดจากการที่เชื้อทำให้ผิวงกระเพาะอาหารถลอกเป็นแผล มีการเสียเลือดที่เรื้อรังในทางเดินอาหาร นอกจากนี้เชื้อยัง



ภาพที่ 6.1 เม็ดเลือดแดงที่ปกติ

เม็ดเลือดทุกชนิดได้น้อยลง (pancytopenia) เกิดความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น กล้ามเนื้ออ่อนแรง (weakness), เดินเซเสียการทรงตัว (sensory ataxia) และความจำเสื่อม (dementia)<sup>31-33,35</sup>

จากข้อมูลที่กำลังถึงในข้างต้น ผนวกกับคำแนะนำของสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2558<sup>36</sup> รวมถึงบทสรุปสาระสำคัญจากการประชุมในระดับนานาชาติของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* จาก 24 ประเทศทั่วโลก ประจำปี พ.ศ. 2560 (The Maastricht V/Florence Consensus Conference)<sup>37</sup> ได้ให้คำแนะนำไว้ว่า ผู้ที่มีอาการหรือลักษณะตรงตามข้อใดข้อหนึ่งในตารางที่ 2 จัดเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ และมีโอกาสที่จะเกิดโรครวมถึงเกิดภาวะแทรกซ้อนจากเชื้อ *H. pylori* ในอนาคต และถือเป็นข้อบ่งชี้ (indications) ที่ควรได้รับการตรวจหาเชื้อ พร้อมทั้งควรได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อกำจัดเชื้อ *H. pylori* เมื่อตรวจพบเชื้อดังกล่าว (test and treat if positive)<sup>36-38</sup>

สำหรับวิธีการตรวจหาเชื้อปฏิชีวนะที่จะช่วยยืนยันถึงภาวะติดเชื้อ *H. pylori* ในกระเพาะอาหารนั้นมีอยู่ด้วยกันหลายวิธี สามารถจำแนกวิธีการตรวจหาเชื้อได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ ดังนี้<sup>36,37,43-49</sup>



ภาพที่ 6.2 เม็ดเลือดแดงติดสีจาง ขนาดเล็กและผิดปกติ

ภาพที่ 6 เปรียบเทียบลักษณะเม็ดเลือดแดงที่ปกติ (ภาพที่ 6.1) กับภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* ส่งผลให้เม็ดเลือดแดงติดสีจาง มีขนาดเล็กและผิดปกติ (ภาพที่ 6.2)

รบกวนการดูดซึมและแย่งจับธาตุเหล็กไปใช้เป็นอาหารได้อีกด้วย<sup>29-33</sup> เมื่อเกิดภาวะโลหิตจางจะทำให้ร่างกายอ่อนเพลียไม่มีแรง หอบเหนื่อยง่าย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด และเป็นอันตรายต่อทั้งสมองและหัวใจ

- โรคเกล็ดเลือดต่ำชนิด idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) ผู้ป่วยจะมีอาการเลือดออกง่ายผิดปกติตามอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย (ภาพที่ 7) เกิดจากการที่เชื้อ *H. pylori* มี urease B antigen ที่คล้ายคลึงกับ platelet GP IIIa ของเซลล์เกล็ดเลือดจึงเกิด cross-react antibody ต่อเกล็ดเลือดขึ้น ทำให้มีการทำลายเกล็ดเลือดอย่างรวดเร็ว<sup>32-34</sup>

- โรคขาดวิตามินบี 12 (vitamin B12 or cobalamin deficiency) เกิดจากการที่เชื้อทำให้เซลล์กระเพาะอาหารชนิด parietal cells เกิดการฝ่ออย่างเรื้อรัง (chronic atrophic gastritis) มีความบกพร่องในการสร้าง intrinsic factors ส่งผลให้ลำไส้มีความบกพร่องในการดูดซึมวิตามินบี 12 จากอาหาร โรคนี้จะทำให้ร่างกายสร้าง



ภาพที่ 7 จ้ำเลือดที่เกิดขึ้นเองบนผิวหนังของผู้ป่วยโรคเกล็ดเลือดต่ำชนิด idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) อันเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori*

ตารางที่ 2 ผู้ที่ควรได้รับการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ในกระเพาะอาหาร (indications of testing for *H. pylori*)

ข้อบ่งชี้ในการตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย <i>H. pylori</i> ในกระเพาะอาหาร
1. ผู้ที่มีอาการปวดท้องบริเวณลิ้นปี่, เหนือสะดือหรือยอดอกเป็น ๆ หาย ๆ ในลักษณะปวดแสบท้อง จุกเสียด บีบเกร็ง แน่นท้อง ท้องอืดเพื่อมีลมมาก (dyspeptic symptoms) และ/หรือไม่ตอบสนองต่อยาต้านการหลังกรด
2. ผู้ที่เคยเป็นหรือกำลังป่วยเป็นโรคแผลในกระเพาะอาหารหรือแผลในลำไส้เล็กส่วนต้น (peptic ulcers: GU, DU)
3. ผู้ป่วยที่มีรอยถลอกในกระเพาะอาหาร (gastric erosions หรือ erosive gastritis)
4. ผู้ที่ใช้ต้องให้ยาแก้ปวดแก้อักเสบในกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือยาแอสไพริน (aspirin: ASA) ในระยะยาว ร่วมกับมีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างต่อการตกเลือดในทางเดินอาหารส่วนบน (high risk of UGIB) หรือเคยเป็นโรคแผลเปปติกมาก่อน (history of peptic ulcers)
5. ผู้ที่เป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร (patients with gastric adenocarcinoma) การรักษา <i>H. pylori</i> หลังรักษามะเร็งแล้วจะช่วยลดโอกาสเกิดมะเร็งซ้ำได้อย่างน้อยร้อยละ 58 ของผู้ป่วย <sup>39-41</sup>
6. ผู้ที่มีญาติสายตรงเป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร (1 <sup>st</sup> degree relative with gastric cancer) การรักษา <i>H. pylori</i> ในญาติสายตรงช่วยลดโอกาสเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้ถึงร้อยละ 25-39 <sup>42</sup>
7. ผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในกระเพาะอาหารชนิด MALT lymphoma หรือ low-grade B-cell lymphoma

**1. วิธีตรวจพิสูจน์เชื้อ *H. pylori* ในขณะที่ทำการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหาร (endoscopy-based diagnosis)** การตรวจประเภทนี้เหมาะสำหรับผู้ที่มีความจำเป็นต้องเข้ารับการตรวจส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (esophagogastroduodenoscopy: EGD) เพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรคที่ชัดเจนของอาการปวดท้องบริเวณกระเพาะอาหาร (dyspepsia) ตั้งแต่ในช่วงแรกของการ (ดังตารางที่ 3) ในขณะที่ส่องกล้องแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหารจะสะกดชิ้นเนื้อจากผิวกระเพาะอาหาร (gastric biopsy) แล้วนำมาตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง ดังแสดงในตารางที่ 3

ถึงแม้การตรวจเพาะเชื้อจากชิ้นเนื้อของกระเพาะอาหาร (culture) จะเป็นวิธีมาตรฐานและมีความจำเพาะสูงสุด (specificity 100%) ที่บ่งชี้ถึงการติดเชื้อ *H. pylori* แต่วิธีการนี้จัดเป็นวิธีที่มีความไวต่ำในการตรวจหาเชื้อ โดยมีความไว (sensitivity) เพียงร้อยละ 24-85% ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากเชื้อ *H. pylori* เป็นเชื้อที่เพาะเลี้ยงยาก อาศัยเวลานาน ต้องใช้ห้องปฏิบัติการและผู้เชี่ยวชาญพิเศษ โดยเชื้อจะเจริญพันธุ์อยู่ได้ในสภาวะที่มีออกซิเจนต่ำเท่านั้น (microaerophile) เมื่อได้ชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหารมาแล้วต้องรีบส่งผ่านชิ้นเนื้อด้วย Portagerm *pylori* หรือ Stuart's transport medium ภายใต้อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ภายใน 24 ชั่วโมง จากนั้นต้องรีบนำไปเพาะเชื้อในอาหารเลี้ยงเชื้อชนิดพิเศษ เช่น Pylori agar, Skirrow agar, Columbia blood agar, Brucella, Brain heart infusion หรือ Trypticase soy agar ที่เติมเลือดของม้าหรือแกะไว้ด้วย แล้วต้องนำจานเพาะเชื้อดังกล่าวไปเก็บไว้ในที่มีสภาวะเป็น microaerobic environment (80-90% N<sub>2</sub>, 5-10% CO<sub>2</sub>, 5-10% O<sub>2</sub>) เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 5-7 วัน เมื่อตรวจพบ colonies ของเชื้อแล้วต้องนำมาย้อมสีและมีการทดสอบว่าเป็นเชื้อ *H. pylori* จริง โดยเชื้อจะให้ผลบวกต่อปฏิกิริยา catalase, oxidase และ urease ตามลำดับ<sup>44</sup> อุปสรรคเหล่านี้จึงเป็นข้อจำกัดที่สำคัญสำหรับการตรวจด้วยวิธีเพาะเชื้อ ส่วนการตรวจหาด้วยวิธี PCR นั้นถึงแม้จะมีความไวและความจำเพาะในการตรวจเชื้อสูงกว่าร้อยละ 95 แต่ด้วยราคาค่าตรวจที่สูงและทำได้เพียงในบางสถาบันเช่นเดียวกันกับการเพาะเชื้อ ดังนั้น

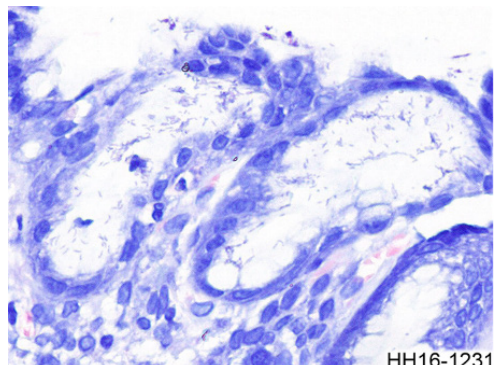
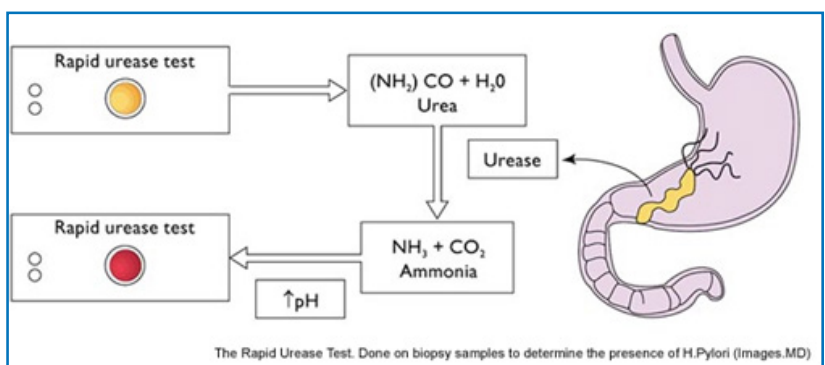
จึงแนะนำให้ใช้วิธี culture และ PCR เฉพาะเพียงในบางกรณี เช่น ใช้ในรายที่ไม่สามารถกำจัดเชื้อได้ด้วยยาปฏิชีวนะสูตรที่สอง (after failure of second-line treatment) หรือใช้ทดสอบเชื้อในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์การดื้อยา clarithromycin สูงเกินร้อยละ 15 หรือใช้ในงานศึกษาวิจัย เป็นต้น<sup>37</sup> ในเวชปฏิบัติสำหรับผู้ที่ได้รับการตรวจส่องกล้อง EGD นั้นมักได้รับการตรวจพิสูจน์เชื้อ *H. pylori* ด้วยวิธี rapid urease test (RUT) และ/หรือวิธีย้อมสี histochemical test เป็นหลัก เนื่องจากการตรวจที่ไม่ยุ่งยาก ราคาไม่สูง การตรวจ RUT เป็นการตรวจหาเอนไซม์ urease ที่ผลิตจากเชื้อ *H. pylori* โดยการนำชิ้นเนื้อที่สะกดจากผิวกระเพาะอาหาร 4-5 ตำแหน่ง หยดลงไปหลุมของชุดทดสอบที่มีสารยูเรีย (urea) อยู่ จากนั้นเอนไซม์ urease ของเชื้อจะทำการย่อย urea ให้เป็นแอมโมเนีย (NH<sub>3</sub>) กับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (CO<sub>2</sub>) โดยแอมโมเนียจะมีความเป็นด่างและทำให้เกิดการเปลี่ยนสีของชุดทดสอบ RUT เป็นการบ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อ *H. pylori* ในกระเพาะอาหาร (ภาพจำลองที่ 8) การทดสอบเชื้อด้วยวิธี RUT สามารถออกผลได้ในเวลาที่รวดเร็ว (ภายใน 5 นาที ถึง 24 ชั่วโมง ขึ้นอยู่กับชนิดของชุดทดสอบ) และเป็นการตรวจที่มีความไวและความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 85-95 และ 95-100 ตามลำดับ แต่ความไว และความจำเพาะของชุดทดสอบ RUT จะลดลงเมื่อมีการตกเลือดในทางเดินอาหารส่วนบน (UGIB) หรือผิวกระเพาะอาหารมีภาวะ atrophic gastritis หรือ gastric intestinal metaplasia<sup>37,44</sup>

ส่วนการตรวจด้วยวิธีการย้อมสีชิ้นเนื้อด้วยสีพิเศษ (histochemical staining test) นั้นเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ได้รับการนิยมนิยม เพราะนอกจากจะช่วยบอกความผิดปกติในระดับเซลล์ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ได้แล้ว ยังสามารถย้อมติดเชื้อ *H. pylori* ได้โดยตรงอีกด้วย (วิธีนี้มีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 90-100 มีความไวในการวินิจฉัยร้อยละ 64-97) โดยสีที่นิยมใช้คือ สี Giemsa เนื่องจากย้อมได้ง่าย ราคาถูก มีความไว และความจำเพาะที่สูงในการตรวจหาเชื้อ (ภาพที่ 9)<sup>50-51</sup>

นอกจากการย้อมสีชิ้นเนื้อทาง histochemical staining แล้ว หากตรวจไม่พบเชื้อและสงสัยว่าอาจเกิดภาวะผลลบปลอม

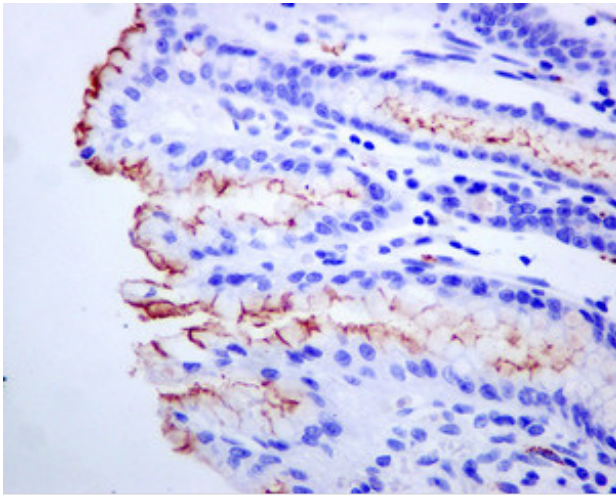
ตารางที่ 3 ข้อบ่งชี้ในการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนบน (EGD) เมื่อมีอาการปวดท้องบริเวณกระเพาะอาหาร และวิธีการตรวจพิสูจน์เชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* ในขณะที่ส่องกล้อง

ข้อบ่งชี้ในการตรวจสอบกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเมื่อปวดท้องบริเวณกระเพาะอาหาร (Indications for early EGD in dyspeptic patients)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• เริ่มมีอาการปวดท้อง dyspepsia ตอนอายุตั้งแต่ 45-55 ปี</li> <li>• มีอาการคลื่นไส้ อาเจียนบ่อย ๆ (persistent vomiting)</li> <li>• เบื่ออาหาร น้ำหนักลดผิดสังเกต (unintentional weight loss)</li> <li>• กลืนอาหารแล้วติด กลืนลำบาก หรือกลืนแล้วเจ็บทรวงอก (dysphagia or odynophagia)</li> <li>• อาการไม่ดีขึ้นหลังได้รับการรักษามาแล้วประมาณ 4 สัปดาห์</li> <li>• ตกเลือดในทางเดินอาหารส่วนบน เช่น อาเจียนเป็นเลือดสีแดงหรือสีดำเหมือนกาแฟ (coffee ground), ถ่ายอุจจาระเป็นเลือดสีแดงดำหรือสีดำ (melena) ตรวจพบเม็ดเลือดแดงปนออกมาในอุจจาระ (occult GI bleeding)</li> <li>• โลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) หรือซีดลงอย่างรวดเร็วโดยไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน (unexplained anemia)</li> <li>• มีคนในครอบครัวเป็นมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร (family history of GI cancers) หรืออาศัยอยู่ในประเทศที่มีความชุกของมะเร็งกระเพาะอาหารสูง (high-risk countries)</li> <li>• มีประวัติเคยผ่าตัดกระเพาะอาหารบางส่วนมาก่อน (history of partial gastrectomy)</li> <li>• คลำได้ก้อนในท้องหรือต่อมน้ำเหลืองโต (palpable abdominal mass or adenopathy)</li> <li>• ภาพรังสีวิทยาบ่งชี้ถึงสาเหตุของอาการปวดท้องชนิด organic dyspepsia</li> </ul>
วิธีการตรวจพิสูจน์เชื้อแบคทีเรีย <i>H. pylori</i> ในขณะที่ส่องกล้อง EGD (Diagnostic methods of <i>H. pylori</i> infection during the EGD)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rapid urease test (RUT) เป็นการตรวจหาเอนไซม์ urease ที่ผลิตโดยเชื้อ <i>H. pylori</i></li> <li>• Histochemical staining เป็นการย้อมสีชิ้นเนื้อแล้วตรวจหาเชื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์ สีย้อมชิ้นเนื้อดังกล่าว ได้แก่ สี Giemsa, Genta หรือ Warthin-Starry silver stain เป็นต้น</li> <li>• Immunohistochemical test (IHC) เป็นการย้อมสีเชื้อ <i>H. pylori</i> ด้วยวิธีทางอิมมูโนพยาธิวิทยา แล้วส่องดูเชื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์</li> <li>• Fluorescent in situ hybridization (FISH) เป็นการหาคู่เบสในชิ้นเนื้อโดยใช้สารเรืองแสงทำหน้าที่เป็น reporter molecule ติดกับ DNA-probe ที่มีลำดับของ nucleotide ที่สามารถจับกับ DNA ของเชื้อ และส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ชนิดเรืองแสง</li> <li>• Culture (เพาะเชื้อ)</li> <li>• Polymerase chain reaction (PCR) test หรือปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส</li> </ul>



ภาพจำลองที่ 8 แสดงหลักการตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* ด้วยวิธี rapid urease test (RUT) ผ่านการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหาร

ภาพที่ 9 แสดงการย้อมสี Giemsa (histochemical staining test) ลงบนชิ้นเนื้อที่สะกัดจากผิวกระเพาะอาหารและตรวจพบเชื้อ *H. pylori* (มีรูปร่างเป็นแท่ง curvilinear bacilli เล็ก ๆ เกาะอยู่บนเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร)

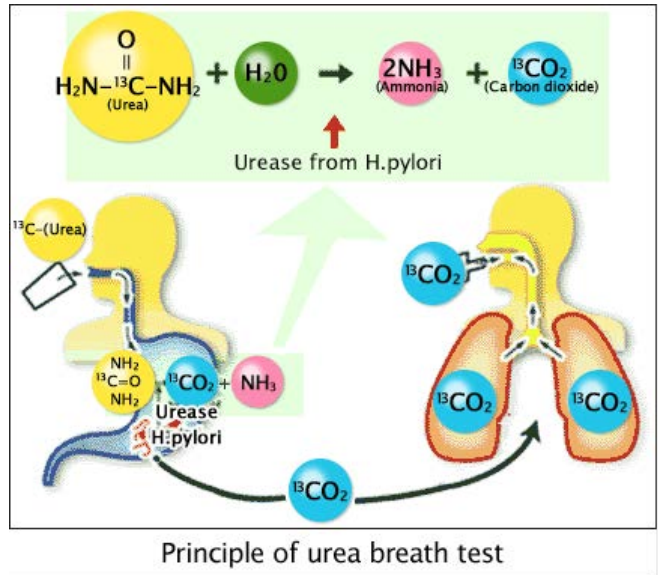


ภาพที่ 10 แสดงการใช้ specific *H. pylori* antibodies ย้อมหาเชื้อ *H. pylori* ที่เกาะอยู่ตามเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารด้วยวิธี immunohistochemical (IHC) โดยเชื้อ *H. pylori* จะย้อมติดสีน้ำตาลแดง

(false negative test) สามารถเพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยการติดเชื้อให้สูงขึ้นได้อีกด้วยการส่งสไลด์ชิ้นเนื้อดังกล่าวไปย้อมหาเชื้อด้วยวิธี immunohistochemical (IHC) ซึ่งใช้ specific *H. pylori* antibodies ย้อมหาเชื้อ *H. pylori* ที่เกาะบนเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร (ภาพที่ 10) หรืออาจเลือกตรวจด้วยวิธี fluorescent in situ hybridization (FISH) ซึ่งการตรวจทั้งสองวิธีนี้ใช้เวลาในการค้นหาเชื้อสั้นกว่าการเพาะเชื้อและการย้อมสีแบบ histochemical รวมทั้งเป็นการตรวจที่มีความไวและความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 97-100 เพียงแต่มีข้อจำกัดในด้านราคาและสถาบันที่สามารถส่งตรวจ tests ดังกล่าว<sup>44,50-52</sup>

**2. วิธีตรวจพิสูจน์เชื้อ *H. pylori* โดยไม่ต้องส่องกล้องกระเพาะอาหาร (non-invasive tests)** การตรวจประเภทนี้เหมาะสำหรับผู้ที่ยังไม่พร้อมที่จะทำการส่องกล้อง EGD ซึ่งปัจจุบันมีวิธีทดสอบที่ได้รับมาตรฐานในระดับสากลให้เลือกใช้ได้ 2 วิธี คือ

**2.1 ตรวจหาเชื้อ *H. pylori* โดยการตรวจผ่านทางลมหายใจ (Urea breath test: <sup>13</sup>C-UBT หรือ <sup>14</sup>C-UBT)** การตรวจ UBT จัดเป็นวิธีทดสอบเชื้อที่มีความไวและความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 95-97 และร้อยละ 95-100 ตามลำดับ เนื่องจากเป็นวิธีที่สามารถตรวจหาเชื้อได้ในทุกตำแหน่งของกระเพาะอาหาร<sup>42,53</sup> นิยมเลือกใช้ <sup>13</sup>C-UBT เนื่องจากมีความปลอดภัยสูง ไม่ส่งผลข้างเคียงใด ๆ ต่อผู้ถูกทดสอบ โดยใช้ได้ตั้งแต่ในเด็กอายุเกิน 6 ขวบ ผู้ใหญ่ รวมถึงหญิงตั้งครรภ์หรือในขณะกำลังให้นมบุตร สามารถรายงานผลตรวจได้อย่างรวดเร็วใน 45 นาที ปัจจุบันการทดสอบ UBT ได้รับการยอมรับโดยทั่วกันว่าเป็นวิธีทดสอบเชื้อแบบ non-invasive ที่มีความแม่นยำสูงสุดทั้งในช่วงแรกของการวินิจฉัยและในช่วงที่ต้องการยืนยันผลการรักษา (post-eradication assessment) ซึ่งในประเทศไทยมีคำแนะนำจากสมาคมแพทยระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยว่า “ควรตรวจพิสูจน์เชื้อซ้ำทุกรายในผู้ที่เคยติดเชื้อนี้มาก่อน โดยแนะนำให้ตรวจซ้ำเมื่อสิ้นสุดการรักษาไปแล้วอย่างน้อย 4-6 สัปดาห์ เนื่องจากเชื้อ *H. pylori* เป็น



ภาพที่ 11 หลักการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ผ่านทางลมหายใจ โดยวิธีทดสอบ <sup>13</sup>C-urea breath test (<sup>13</sup>C-UBT)

เชื้อที่มีอุบัติการณ์การดื้อยาที่สูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง”<sup>42,54-58</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าชุดทดสอบ UBT จะให้ความไวและแม่นยำในการตรวจหาเชื้อได้สูงกว่าการทดสอบด้วยวิธี RUT และ histochemical staining เมื่อผู้ป่วยกำลังอยู่ในภาวะตกเลือด (UGIB)<sup>44,59-60</sup>

การทดสอบ UBT อาศัยหลักการตรวจหาเอนไซม์ urease ของเชื้อ *H. pylori* เช่นกัน (ภาพที่ 11) เริ่มต้นด้วยการเป่าลมหายใจลงในถุงเก็บ (ซึ่งปกติจะมีก๊าซ CO<sub>2</sub> ชนิด <sup>12</sup>C isotope) จากนั้นผู้ทดสอบจะรับประทานเม็ดยา urea ที่มีธาตุ carbon ชนิด <sup>13</sup>C เมื่อสารละลาย urea สัมผัสกับผิวกระเพาะอาหารและจับกับเอนไซม์ urease ของเชื้อ *H. pylori* เอนไซม์ดังกล่าวจะทำกรย่อย urea ให้เป็นแอมโมเนียและก๊าซ <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> ตามลำดับ จากนั้นก๊าซ <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> ที่เกิดขึ้นจะซึมผ่านผิวกระเพาะอาหารและถูกขับออกทางลมหายใจทำให้เครื่องทดสอบสามารถตรวจพบ <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> ในถุงเก็บลมหายใจหลังรับประทานยาเม็ด urea และคำนวณเป็นระดับค่าความแตกต่างระหว่าง <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C isotope (delta over baseline: DOB) หากพบว่ามียกระดับค่า DOB ตั้งแต่ 2.5 ขึ้นไป จะแปลผลการทดสอบเป็นบวก (positive) ซึ่งหมายความว่า “มีการติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* ในกระเพาะอาหาร” นั้นเอง<sup>53-63</sup>

สำหรับการเตรียมความพร้อมและขั้นตอนในการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ผ่านทางลมหายใจด้วยวิธี <sup>13</sup>C-UBT นั้น ได้สรุปไว้อย่างละเอียดดังตารางที่ 4<sup>53-63</sup>

**2.2 ตรวจหาเชื้อ *H. pylori* โดยการตรวจผ่านทางอุจจาระ (stool antigen test: SAT)** เป็นชุดทดสอบที่มี antibodies ซึ่งจะจับกับ *H. pylori* antigens ในอุจจาระของผู้ติดเชื้อ ปัจจุบันมีชุดทดสอบ SAT ให้เลือกได้ทั้งชนิด monoclonal หรือ polyclonal antibodies และใช้หลักการทดสอบด้วย enzyme immunoassay (EIA) หรือ immunochromatographic assay (ICA) ถึงแม้ว่าการตรวจโดยใช้หลักการ ICA จะใช้อุปกรณ์น้อยและทำได้ง่ายกว่า แต่ผู้เชี่ยวชาญแนะนำให้ตรวจด้วยวิธี monoclonal antibody EIA based เนื่องจาก

ตารางที่ 4 การเตรียมความพร้อมและขั้นตอนการทำ <sup>13</sup>C-urea breath test (<sup>13</sup>C-UBT) เพื่อตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ผ่านทางลมหายใจ

การเตรียมความพร้อมก่อนเข้ารับการตรวจหาเชื้อแบคทีเรีย <i>H. pylori</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>งดการรับประทานยาปฏิชีวนะและยาที่มีฤทธิ์กดการเจริญของเชื้อ <i>H. pylori</i> เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ เช่น amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, levofloxacin, tetracycline และ bismuth เป็นต้น และงดใช้ยารักษาโรคกระเพาะอาหารกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) และ sucralfate อย่างน้อย 2 สัปดาห์ เพื่อป้องกันผลลบปลอม (false negative) ของการทดสอบ</li> <li>งดบุหรี่อย่างน้อย 1 วันก่อนการทดสอบ เพื่อป้องกันผลลบปลอมเช่นกัน</li> <li>งดน้ำอ้อย น้ำสับปะรด ข้าวโพด 1 วันก่อนการทดสอบ เพื่อป้องกันผลบวกปลอม (false positive)</li> <li>งดรับประทานอาหารและน้ำทุกชนิดก่อนการทดสอบ 4 ชั่วโมง (เพื่อให้เม็ดยา urea สัมผัสกับผิวกระเพาะอาหารได้อย่างทั่วถึง ช่วยป้องกันภาวะผลลบปลอมและเพื่อป้องกันการได้รับ <sup>13</sup>C-urea จากอาหารบางชนิดซึ่งทำให้เกิดผลบวกปลอมได้)</li> </ul>
ขั้นตอนการตรวจ <sup>13</sup> C-urea breath test ( <sup>13</sup> C-UBT) เพื่อพิสูจน์การติดเชื้อแบคทีเรีย <i>H. pylori</i> *
<ul style="list-style-type: none"> <li>เริ่มต้นด้วยการเป่าลมหายใจออกทางปากเข้าสู่ถุงเก็บลมหายใจหนึ่งที่หนึ่งจนเต็มถุง (สามารถเป่าลมซ้ำได้เพื่อให้ลมถูกบรรจุเต็มถุง)</li> <li>รับประทานยา <sup>13</sup>C-labelled urea (ขนาด 75-100 มิลลิกรัม) 1 เม็ด ตามด้วยน้ำเปล่า 100 มิลลิลิตร กลืนยาทันที ไม่ควรอมเม็ดยาไว้ในปากเพื่อป้องกันผลบวกปลอมจากการสัมผัสกับเชื้อแบคทีเรียในช่องปาก</li> <li>นอนตะแคงซ้ายเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นอยู่ในท่านั่งอีก 15 นาที เพื่อให้ urea สัมผัสกับผิวกระเพาะอาหารอย่างทั่วถึง แล้วให้เป่าลมหายใจออกทางปากเข้าสู่ถุงเก็บลมหายใจที่สอง (ห้ามเป่าลมหายใจเข้าสู่ถุงที่สองภายหลังการรับประทานยา urea เพียง 10 นาที เพราะจะเกิดผลบวกปลอมจากแบคทีเรียในช่องปากได้)</li> <li>เจ้าหน้าที่นำถุงที่บรรจุลมหายใจทั้งก่อนและหลังรับประทานเม็ดยา urea เข้าสู่เครื่องทดสอบ infrared spectroscope เพื่อตรวจวัดระดับค่าความแตกต่างของ <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C isotope (DOB) จากถุงบรรจุลมหายใจทั้งสอง หากผลการวัด DOB ได้ค่าตั้งแต่ 2.5 ขึ้นไป เครื่องจะแปลผลการทดสอบเป็นบวก (positive) ซึ่งหมายถึง “มีการติดเชื้อแบคทีเรีย <i>H. pylori</i> ในกระเพาะอาหารจริง”</li> <li>ขั้นตอนตั้งแต่เริ่มตรวจจนถึงการรายงานผลใช้เวลาประมาณ 45 นาที</li> </ul>

\*ขั้นตอนการตรวจ <sup>13</sup>C-UBT (UBT protocol) อ้างอิงจากวิธีการตรวจด้วยเครื่อง non-dispersive isotope selective infrared spectroscope (NDIRS), Thai Otsuka Pharmaceutical ซึ่งเป็นเครื่อง UBT ที่มีใช้ในประเทศไทย

มีความไว (92.2%) ความจำเพาะ (94.4%) และความถูกต้อง (93.4%) ที่สูงกว่าการตรวจด้วยวิธี polyclonal antibody ICA based<sup>64-66</sup> สำหรับข้อจำกัดของความนิยมในการตรวจด้วยวิธีนี้คือ ต้องเก็บอุจจาระในปริมาณที่เพียงพอ อุจจาระต้องเป็นก้อน ไม่เหลวเป็นน้ำ ต้องเก็บในอุณหภูมิต่ำที่เหมาะสมและต้องส่งตรวจภายในระยะเวลาที่ทางห้องปฏิบัติการกำหนดไว้<sup>67-68</sup> จากงานวิจัยพบว่าความร่วมมือของผู้เข้ารับการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ด้วยวิธี SAT นั้นต่ำกว่าการตรวจด้วยวิธี UBT อย่างมีนัยสำคัญ (compliance 48% for SAT vs. 86% for UBT test)<sup>37</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าในกรณีที่ต้องการยืนยันผลการรักษานั้น การตรวจด้วย SAT มีความถูกต้องในการรายงานผลที่ต่ำกว่าการตรวจด้วยวิธี UBT อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน<sup>69</sup>

ส่วนการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* โดยวิธีการตรวจเลือด serum *H. pylori* antibody (IgG, ELISA-based serological test) นั้นไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากการตรวจนี้มีความจำเพาะที่ต่ำมาก การตรวจเลือดช่วยบอกได้เพียงว่าร่างกายเคยติดเชื้อ *H. pylori* มาก่อนแล้วในอดีต แต่ไม่สามารถบอกได้ว่ายังคงมีเชื้อ *H. pylori* อยู่ในกระเพาะอาหารจนถึงปัจจุบันหรือไม่ (detect past infection but do not indicate active infection)<sup>36-37,42-43,47,70-71</sup>

### โดยสรุป

ภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori* ในกระเพาะอาหารยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญในประชากรไทย เชื้อ *H. pylori* ทำให้เกิดโรคและภาวะแทรกซ้อนที่อันตรายต่อร่างกายได้หลายประการ ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อหรือเสี่ยงต่อการป่วยเป็นโรคที่เกิดจากเชื้อนี้ควรได้รับการตรวจพิสูจน์เชื้อด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง โดยผู้ที่มีความจำเป็นต้องเข้ารับการตรวจส่งกล้องกระเพาะอาหารควรตรวจหาเชื้อด้วยวิธี rapid urease test และ/หรือวิธี histochemical staining ส่วนผู้ที่ไม่มีข้อบ่งชี้ในการส่องกล้องควรตรวจหาเชื้อด้วยวิธีตรวจผ่านทางลมหายใจ (urea breath test) หรือตรวจผ่านทางอุจจาระ (stool antigen test) เมื่อตรวจพบเชื้อ *H. pylori* ควรตั้งใจรักษาด้วยยาปฏิชีวนะและควรได้รับการตรวจพิสูจน์เชื้อซ้ำเพื่อยืนยันว่าหายจากภาวะติดเชื้อแล้ว ทั้งนี้เพื่อหวังผลป้องกัน รวมทั้งลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ จากเชื้อแบคทีเรีย *H. pylori*

เอกสารอ้างอิงที่สำคัญ

- Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:33.
- Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:45.
- Brown LM. *Helicobacter pylori*: Epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22:283-97.
- Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis* 2000;181:1359.
- ปิยะดา หวังรุ่งทรัพย์ และคณะ. การสำรวจการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* ในคนปกติของประเทศไทย วารสารเทคนิคการแพทย์เชียงใหม่ ปีที่ 44 ฉบับที่ 1 (มกราคม 2554) หน้า 38-44.
- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:449-90.
- Ilver D, Arqvist A, Ogren J, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998;279:373-7.
- Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A Mr(34,000) proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7533-8.
- Mahdavi J, Sondén B, Hurtig M, et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. *Science* 2002;297:573-8.
- Hu LT, Mobley HL. Purification and N-terminal analysis of urease from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1990;58:992-8.
- Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10 Suppl 1:57-64.
- Nilius M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* enzymes. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10 Suppl 1:65-71.
- Slomiany BL, Kasinathan C, Slomiany A. Lipolytic activity of *Campylobacter pylori*: effect of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol). *Am J Gastroenterol* 1989;84:1273-7.
- Hazell SL. Urease and catalase as virulence factors of *Helicobacter pylori*. In: *Helicobacter pylori* 1990. Menge H, Gregor M, Tytgat GN, et al. (Eds). Springer Verlag, Berlin 1991.
- Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996;100:2S-9S.
- Jenks PJ, Kusters JG. Pathogenesis and virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:s11-18.
- Huang Y, Wang QL, Cheng DD, et al. Adhesion and Invasion of Gastric Mucosa Epithelial Cells by *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol* 2016;6:159.
- Cullen D, Collins B, Christiansen K. Long term risk of peptic ulcer disease in people with *H. pylori* infection - A community based study. *Gastroenterology* 1993;104 (Suppl):A60.
- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994;120:977-81.
- Cirak MY, Akyon Y, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 1:4-9.
- Noto JM, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori*: an overview. *Methods Mol Biol* 2012;921:7-10.
- Parreira P, Magalhães A, Reis CA, et al. Bioengineered surfaces promote specific protein-glycan mediated binding of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Acta Biomater* 2013;9(11):5885-93.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52(24):6735-40.
- Wang F, Meng W, Wang B, et al. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett* 2014;345(2):196-202.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
- Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(4):713-39.
- Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, et al. *Helicobacter pylori* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002;50 Suppl 3:III19-24.
- OGura K, Hirata Y, Yanai A, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(3):279-83.
- Hudak L, Jaraisay A, Haj S, et al. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter* 2016 Jul. doi: 10.1111/hel.12330. [Epub ahead of print]
- Beckett AC, Piazuelo MB, Noto JM, et al. Dietary Composition Influences Incidence of *Helicobacter pylori*-Induced Iron Deficiency Anemia and Gastric Ulceration. *Infect Immun* 2016;84(12):3338-49.
- Campuzano-Maya G. Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2014;20(36):12818-38.
- Goni E, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2016;21 Suppl 1:45-8.
- Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, et al. Extragastric Diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2015;20 Suppl 1:40-6.
- Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, et al. The Effects of *Helicobacter pylori* Eradication Therapy for Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Gut Liver* 2016;10(3):356-61.
- Sarari AS, Farraj MA, Hamoudi W, et al. *Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B12 deficiency. *J Infect Dev Ctries* 2008;2(5):346-9.
- กลุ่มวิจัยโรคกระเพาะอาหาร สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฮลิคอบัคเตอร์ ไพโลไร (*Helicobacter pylori*) ในประเทศไทย พ.ศ. 2558 กรุงเทพฯ: บริษัท คอนเซ็ปท์ เมดิคัล จำกัด, 2558.
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66(1):6-30.
- O'Connor A, Fischbach W, Gisbert JP, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2016. *Helicobacter* 2016;21 Suppl 1:55-61.
- Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9636):392-7.
- Nakagawa S, Asaka M, Kato M, et al. *Helicobacter pylori* eradication and metachronous gastric cancer after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:214-8.
- Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(8):639-42.
- Caroline M, den Hoed, Ernst J, Kuipers. Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease? *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:34.
- Mégraud F, Floch P, Labenz J, et al. Diagnostic of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2016;21 Suppl 1:8-13.
- Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol* 2015;21(40):11221-35.
- Mentis A, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2015;20 Suppl 1:1-7.
- Kalali B, Formichella L, Gerhard M. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Changes towards the Future. *Diseases* 2015;3:122-35.
- Patel SK, Pratap CB, Jain AK, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? *World J Gastroenterol* 2014;20(36):12847-59.
- Mégraud F. The most important diagnostic modalities for *Helicobacter pylori*, now and in the future. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;9 Suppl 1:S13-5.
- Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-25.
- Rotimi O, Cairns A, Gray S, et al. Histological identification of *Helicobacter pylori*: comparison of staining methods. *J Clin Pathol* 2000;53(10):756-9.
- Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med* 2015;3(1):10.
- Rüssmann H, Kempf VA, Koletzko S, et al. Comparison of fluorescent in situ hybridization and conventional culturing for detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 2001;39(1):304-8.
- Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21(4):1305-14.
- Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, von Arnim U, et al. Validity of a modified <sup>13</sup>C-urea breath test for pre- and post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori* in the routine clinical setting. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2100-4.
- Savarino V, Vigneri S, Celle G. The <sup>13</sup>C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1999;45 Suppl 1:118-22.
- Graham DY, Klein PD. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori* <sup>13</sup>C-urea breath test. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:885-93.
- Gisbert JP, Pajares JM. Review article: <sup>13</sup>C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection -- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(10):1001-17.
- Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection: Review article. *Diagnosis and liver disease* 2005;37: 899-906.
- Gisbert JP, Abreira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(4):848-63.
- Velayos B, Fernández-Salazar L, Pons-Renedo F, et al. Accuracy of urea breath test performed immediately after emergency endoscopy in peptic ulcer bleeding. *Dig Dis Sci* 2012;57(7):1880-6.
- Braden B, Lembeck B, Kuker W, et al. <sup>13</sup>C-urea breath tests: current state of the art and future directions. *Dig Liver Dis* 2007;39(9):795-805.
- Leal YA, Flores LL, Fuentes-Panana EM, et al. <sup>13</sup>C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2011;16(4):327-37.
- Ling D. Carbon-13 urea breath test for *Helicobacter pylori* infection in patients with uninvestigated ulcer-like dyspepsia: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013;13(19):1-30.
- Gisbert JP, de la Morena F, Abreira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1921-30.
- Gisbert JP, de la Morena F, Abreira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1921-30.
- Korkmaz H, Kesli R, Karabagli P, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of five different stool antigen tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013;18(5):384-91.
- Shimoyama T. Stool antigen tests for the management of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2013;19(45):8188-91.
- Korkmaz H, Findik D, Ugurluoglu C, et al. Reliability of stool antigen tests: investigation of the diagnostic value of a new immunochromatographic *Helicobacter pylori* approach in dyspeptic patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(2):657-60.
- Perri F, Manes G, Neri M, et al. *Helicobacter pylori* antigen stool test and <sup>13</sup>C-urea breath test in patients after eradication treatments. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2756.
- She RC, Wilson AR, Litwin CM. Evaluation of *Helicobacter pylori* Immunoglobulin G (IgG), IgA, and IgM Serologic Testing Compared to Stool Antigen Testing. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16(8):1253-5.
- Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.