

## Evidence-based Guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN

### for *Helicobacter pylori* infection in children

Koletzko S, Jones NL, Goodman KT, et. On the behalf of *H.pylori* Working Group of ESPGHAN and NASPGHAN (J Pediatr Gastro Nutr 2011;53: 230-43)

- การติดเชื้อ *H.pylori* ในเด็กจะแตกต่างจากผู้ใหญ่ในหลายเรื่อง เช่น อุตุนิยมวิทยา การติดเชื้อ อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน การเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ซึ่งในเด็กแทบจะไม่พบ วิธีการวินิจฉัยและยาที่ใช้ซึ่งแตกต่างกันตามอายุเด็ก รวมทั้งอัตราการคือยาที่สูงกว่า เมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ การเกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กตอนต้น (แผลเปปติก, peptic ulcer disease) ที่เกิดการติดเชื้อ *H. pylori* ในเด็กจะพบน้อยกว่าผู้ใหญ่ การศึกษาแบบ multicenter study ในยุโรปในเด็กที่ติดเชื้อ *H. pylori* จำนวน 1,233 คน พบว่าเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปีมีแผลเปปติก น้อยกว่าร้อยละ 5 และในเด็กวัยรุ่นพบแผลร้อยละ 10 ส่วนมะเร็งกระเพาะอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori* มักจะเกิดในผู้ใหญ่ มีรายงานในผู้ป่วยเด็กจำนวนเล็กน้อยที่เป็น lymphoma

ข้อสรุปสำคัญของแนวเวชปฏิบัติดูแลรักษา *H. pylori* ในเด็ก มีดังนี้

1. จุดประสงค์หลักการตรวจวินิจฉัย คือ เพื่อหาสาเหตุของอาการระบบทางเดินอาหารไม่ได้ทำเพื่อหาการติดเชื้อ *H. pylori*
2. ไม่แนะนำให้ทำทดสอบหาเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหา functional abdominal pain
3. เด็กที่มี 1<sup>st</sup> degree relative เป็น gastric cancer อาจพิจารณาทดสอบหาการติดเชื้อ *H. pylori*
4. อาจพิจารณาทดสอบหาการติดเชื้อ *H. pylori* ในเด็กที่มี refractory iron-deficiency ที่ไม่พบสาเหตุอื่น

5. มีหลักฐานไม่เพียงพอที่บ่งชี้ว่า การติดเชื้อ *H. pylori* นั้นสัมพันธ์กับ otitis media, upper respiratory tract infection, periodontal disease, แพ้อาหาร, sudden infant death syndrome (SIDS), idiopathic thrombocytopenic purpura และภาวะตัวเตี้ย
6. การวินิจฉัยการติดเชื้อ *H. pylori* จากการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ควรที่จะตัดชิ้นเนื้อบริเวณ antrum และ corpus ส่งตรวจพยาธิวิทยา
7. การวินิจฉัยการติดเชื้อ *H. pylori* คือ การตรวจทางพยาธิวิทยาให้ผลบวกร่วมกับ urease test ได้ผลบวก หรือทำการเพาะเชื้อได้ผลเป็นบวก
8. <sup>13</sup>C-Urea breath test (UBT) ถือว่าเป็นวิธีการตรวจที่ noninvasive test ที่น่าเชื่อถือในการติดตามผลของการกำจัดเชื้อ *H. pylori*
9. การตรวจ *H. pylori* antigen ในอุจจาระโดยวิธี ELISA เป็นวิธีแบบ noninvasive ที่น่าเชื่อถือในการติดตามผลของการกำจัดเชื้อ *H. pylori*
10. การตรวจพบ antibodies (IgG, IgA) ต่อเชื้อ *H. pylori* ไม่ว่าจะพบในเลือด ซีรัม ปัสสาวะหรือน้ำลาย ยังไม่มีความน่าเชื่อถือเพียงพอสำหรับการวินิจฉัยการติดเชื้อ *H. pylori* ในทางคลินิก
11. แนะนำให้หยุด proton pump inhibitor (PPI) อย่างน้อย 2 สัปดาห์ และยาปฏิชีวนะ อย่างน้อย 4 สัปดาห์ ก่อนทำการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ไม่ว่าจะเป็นการตรวจโดยการตัดชิ้นเนื้อ หรือวิธี noninvasive (ตรวจอุจจาระ หรือ UBT)
12. แนะนำให้รักษากำจัดเชื้อในผู้ป่วยการติดเชื้อ *H. pylori* ที่มีแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น
13. ในผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ *H. pylori* โดยตรวจพยาธิวิทยา โดยที่ไม่มีแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น อาจพิจารณาให้การรักษากำจัดเชื้อ
14. ไม่แนะนำให้ใช้ “test and treat” strategy ในการรักษาผู้ป่วยเด็ก
15. ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อ *H. pylori* ที่มี first-degree relative เป็นมะเร็งกระเพาะอาหารอาจพิจารณาให้การรักษา
16. แนะนำให้มีการสำรวจคือยาปฏิชีวนะของเชื้อ *H. pylori* ในเด็กและวัยรุ่นในประเทศต่าง ๆ
17. การรักษาที่แนะนำอันดับแรก คือ triple therapy โดยใช้ยา PPI + amoxicillin + imidazole หรือ PPI + amoxicillin + clarithromycin หรือ bismuth salts + amoxicillin + imidazole หรือ sequential therapy

18. แนะนำให้ทำการตรวจความไวของเชื้อต่อ clarithromycin ก่อนให้การรักษาด้วยสูตรยาที่มี clarithromycin ในกรณีพื้นที่ที่มีอัตราการดื้อยา clarithromycin สูงกว่าร้อยละ 20
19. แนะนำให้ทำการรักษาด้วย triple therapy เป็นเวลา 7-14 วัน โดยพิจารณาจากค่าใช้จ่าย ความสม่ำเสมอในการกินยาและผลข้างเคียงจากการรักษา
20. แนะนำให้ตรวจผลการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ด้วย noninvasive test ที่เชื่อถือได้หลังจากให้การรักษาครบอย่างน้อย 4-8 สัปดาห์
21. เมื่อการรักษาล้มเหลวแนะนำให้ทำได้ 3 แนวทางดังต่อไปนี้
  - 1.) ส่องกล้องทางเดินอาหารเพื่อเพาะเชื้อและตรวจความไวของเชื้อ *H. pylori* ต่อยาปฏิชีวนะ
  - 2.) ตรวจ fluorescence in situ hybridization (FISH) โดยใช้ paraffin-embedded biopsies ที่มีอยู่เดิม ถ้ายังไม่เคยได้รับการตรวจหาความไวต่อยา clarithromycin
  - 3.) ปรับสูตรยาในการรักษาโดยเพิ่มยาปฏิชีวนะตัวใหม่หรือเพิ่ม bismuth และ/หรือเพิ่มขนาดยา และ/หรือเพิ่มระยะเวลาการรักษา

#### การลงคะแนน

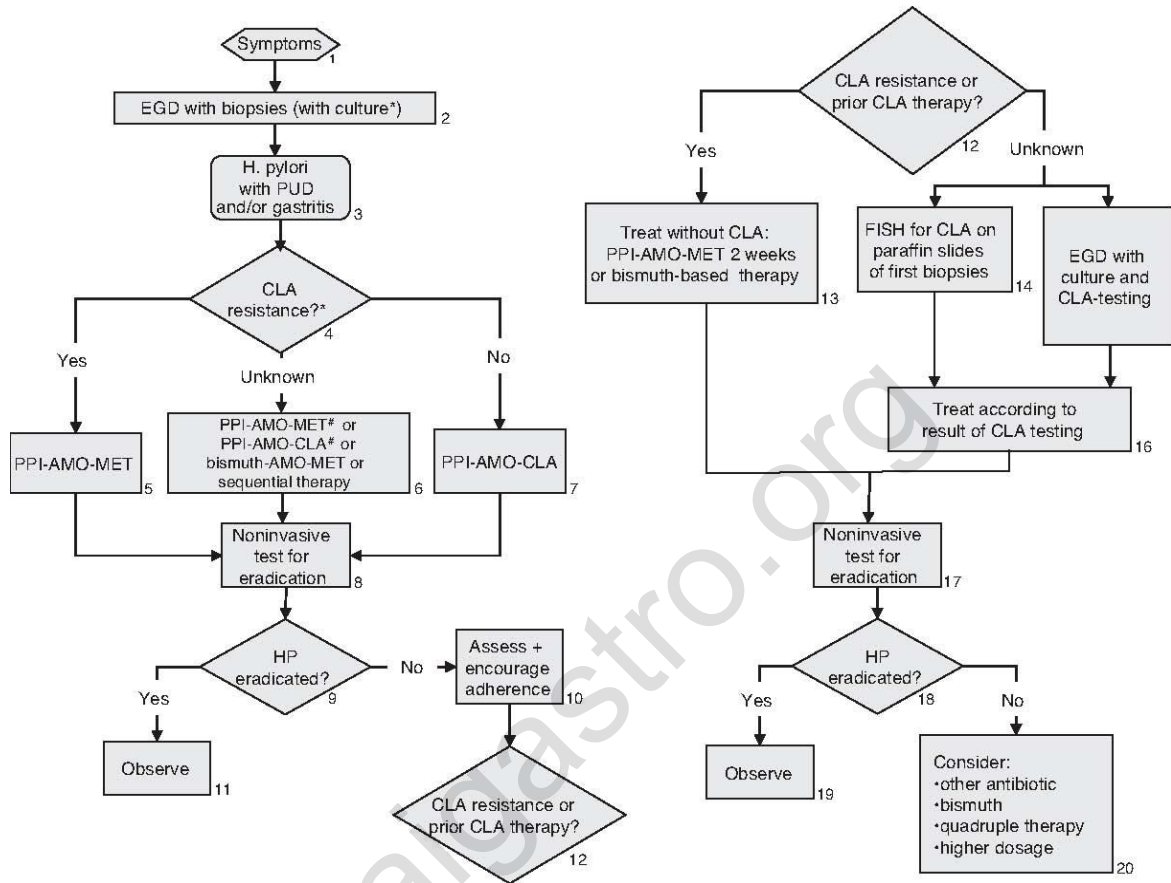
- ในแต่ละข้อสรุปของ guideline นี้จะต้องมีการลงความเห็นของกรรมการที่จัดทำ guideline ตาม quality of evidence ดังนี้
 

1. Agree strongly (A+)	2. Agree moderately (A)
3. Just agree (A-)	4. Just disagree (D-)
5. Disagree moderately (D)	6. Disagree strongly (D+)

โดยที่ผลรวมของคะแนน vote ที่มากกว่า 3 ใน 4 จึงถือเป็นข้อสรุปของ guideline และได้แบ่ง

#### Grades of evidence

1. High: งานวิจัยต่อไปไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับความเชื่อมั่นของหลักฐาน
2. Moderated: งานวิจัยต่อไปน่าจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับความเชื่อมั่นของหลักฐาน
3. Low: งานวิจัยต่อไปมีผลค่อนข้างมากต่อการเปลี่ยนแปลงระดับความเชื่อมั่นของหลักฐาน
4. Very low: ระดับความเชื่อมั่นของหลักฐานมีความไม่แน่นอนสูง



แผนภูมิที่ 1: แนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อ *H. pylori*

AMO = amoxicillin; CLA= clarithromycin; EGD= esophagogastroduodenoscopy; FISH= fluorescence in situ hybridization; HP= *H.pylori*; MET= metronidazole; PPI= proton pump inhibitor; PUD= peptic ulcer disease.

\*ในประชากรที่มีการดื้อยา clarithromycin แบบปฐมภูมิมากกว่าร้อยละ 20 หรือไม่ทราบอัตราการดื้อยา ควรตรวจความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะและเลือกยาปฏิชีวนะให้เหมาะสม ≠ กรณีไม่ได้ตรวจความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะพิจารณาเลือกยาตามความเหมาะสม

## ใครควรที่จะทำการทดสอบหาการติดเชื้อ *H. pylori*

**คำแนะนำข้อ 1.** จุดประสงค์หลักการตรวจวินิจฉัย คือ เพื่อหาสาเหตุของอาการระบบทางเดินอาหาร ไม่ได้ทำเพื่อหาการติดเชื้อ *H. pylori*.

Agree 100%. Grade of evidence: not applicable.

**คำแนะนำข้อ 2.** ไม่แนะนำให้ทำการทดสอบหาเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหา functional abdominal pain.

Agree 92%. Grade of evidence: high.

### ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 1 และ 2

อาการปวดท้อง คลื่นไส้ หรืออาการ dyspeptic symptoms นั้นเป็นอาการที่ไม่จำเพาะเจาะจง ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่า *H. pylori* gastritis เป็นสาเหตุทำให้ปวดท้องในผู้ป่วยที่ไม่มีแผลเปปติก และจาก meta-analysis จากการศึกษาทั้งสิ้น 45 รายงาน สรุปได้ว่าการติดเชื้อ *H. pylori* ไม่สัมพันธ์กับอาการปวดท้องเรื้อรังในเด็ก จากการวิเคราะห์แบบ multivariable พบว่าปัจจัยทางสังคมและครอบครัว เช่น ครอบครัวที่พ่อแม่หย่าร้าง ประวัติครอบครัวเป็น peptic ulcer disease หรือ functional pain มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ กับอาการปวดท้องแต่ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ *H. pylori*

โดยปกติแล้ว Functional abdominal pain ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นเองร้อยละ 30-70 ภายใน 2-8 สัปดาห์หลังจากวินิจฉัย และได้รับการ reassurance

โดยสรุปในปัจจุบันมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่าง *H. pylori* gastritis และอาการปวดท้องในกรณีที่ไม่มีแผลในกระเพาะ ดังนั้นจึงไม่ควรทำการทดสอบหาการติดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยที่เป็น functional abdominal pain ยกเว้นทำการตรวจหาเชื้อในขณะส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบนเพื่อหาสาเหตุอาการปวดท้องที่สงสัย organic cause

**คำแนะนำข้อ 3.** เด็กที่มี 1<sup>st</sup> degree relative เป็น gastric cancer อาจพิจารณาทดสอบหาการติดเชื้อ *H. pylori*

Agree 93%. Grade of evidence: high.

### ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 3

มีหลายการศึกษาในสัตว์ทดลอง การศึกษาทางระบาดวิทยาและทางคลินิก พบความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างการติดเชื้อ *H. pylori* และความถี่ของมะเร็งกระเพาะอาหารรวมทั้ง B - cell lymphoma (MALT) ซึ่งมะเร็งทั้งสองชนิดพบน้อยมากในช่วงอายุก่อน 20 ปี ถึงแม้ว่าจะไม่พบรายงานการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารในเด็ก แต่มีรายงานการเกิด MALT lymphoma ในเด็กได้ ในปี 1994 WHO ได้ระบุว่า *H. pylori* เป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogen) จาก meta- analysis พบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจะเพิ่มเป็น 2 - 3 เท่าในบุคคลที่ติดเชื้อ *H. pylori* โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับมะเร็งที่ตำแหน่ง noncardia แม้ว่าความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารไม่ได้ขึ้นอยู่กับการติดเชื้อ *H. pylori* เท่านั้น ยังมีปัจจัยด้าน bacterial virulence และปัจจัยอื่น ๆ เช่น host genetic และอิทธิพลของสิ่งแวดล้อมรวมทั้งอาหาร การกำจัด *H. pylori* อาจช่วยลดความเสี่ยงของโรคมะเร็งกระเพาะอาหาร บุคคลที่มีประวัติในครอบครัวเป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหารถือว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเด็กที่ติดเชื้อ *H. pylori* ที่มีบิดาหรือมารดาเป็นโรคมะเร็งกระเพาะอาหารจะมีความเสี่ยงสูงขึ้น จึงแนะนำให้ทำการตรวจหาเชื้อไม่ว่าจะเป็นวิธี noninvasive หรือตรวจจากชิ้นเนื้อในเด็กเหล่านี้ และควรให้การรักษาร่วมทั้งตรวจประเมินหลังการรักษาเพื่อให้แน่ใจว่าประสบความสำเร็จในการกำจัดเชื้อ *H. pylori*

ประมาณร้อยละ 70 ของ gastric MALT lymphoma สามารถหายได้ถ้ากำจัดเชื้อ *H. pylori* ดังนั้นการกำจัดเชื้อจึงมีความจำเป็นไม่ว่าจะอยู่ระยะใดของโรค lymphoma ในผู้ป่วย MALT lymphoma ที่มี translocation t(11;18)(q21;q21) ซึ่งเป็น marker บ่งชี้ถึง *H. pylori* independence ควรได้รับการรักษาแบบ conventional chemotherapy ร่วมกับการกำจัดเชื้อ *H. pylori*

ไม่แนะนำให้คัดกรองการติดเชื้อ *H. pylori* infection ในประชากรทั่วไปยกเว้นในกลุ่มประชากรที่มีความชุกของ *H. pylori* สูงอาจได้ประโยชน์ในการคัดกรองเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งกระเพาะที่เกิดจาก *H. pylori* และในกลุ่มประชากรที่มีความชุกของมะเร็งกระเพาะอาหารสูง หากมีโปรแกรมการตรวจคัดกรองมะเร็งกระเพาะอาหาร ควรแนะนำให้เด็กเข้าร่วมในการคัดกรองหาการติดเชื้อ *H. pylori* ด้วย และถ้าพบว่ามี gastric atrophy หรือ intestinal metaplasia ควรเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งอย่างใกล้ชิด

**คำแนะนำข้อ 4. อาจพิจารณาทดสอบหาการติดเชื้อ *H. pylori* ในเด็กที่มี refractory iron-deficiency ที่ไม่พบสาเหตุอื่น**

Agree: 100% Grade of evidence: low.

**ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 4**

Iron-deficiency anemia ในเด็กและวัยรุ่นอาจเป็นจากหลายสาเหตุ ถ้าเด็กยังมีอาการซีด แม้ว่าได้รับการรักษาด้วยการกินธาตุเหล็กแล้ว และการตรวจไม่พบสาเหตุที่แน่ชัด ควรพิจารณาทำ upper endoscopy และตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจสาเหตุอื่นๆ เช่น celiac disease รวมทั้งการตรวจหาการติดเชื้อ *H. pylori* เพราะการติดเชื้อ *H. pylori*

อาจเป็นสาเหตุของการเกิด iron-deficiency anemia ถึงแม้ว่าจะไม่พบ erosions หรือ ulceration หรืออาการทางระบบทางเดินอาหารอื่น ๆ

หลายการศึกษาพบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะธาตุเหล็กที่ต่ำ กับ การติดเชื้อ *H. pylori* แต่ทั้งภาวะธาตุเหล็กต่ำและการติดเชื้อ *H. pylori* สัมพันธ์กับการมีเศรษฐกิจต่ำและสุขอนามัยไม่ดี จากการศึกษาภาคตัดขวางไม่สามารถระบุได้ว่าอะไรเป็นเหตุอะไรเป็นผล จากการศึกษาแบบ randomized placebo-controlled ได้แบ่งผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อ *H. pylori* จำนวน 22 คน เป็น 3 กลุ่ม คือ ให้เหล็กเสริมอย่างเดียว กำจัดเชื้อ *H. pylori* อย่างเดียว หรือทั้งสองอย่าง พบว่าการกำจัดเชื้อ *H. pylori* เพิ่มระดับของฮีโมโกลบินโดยที่ไม่ได้ให้เหล็กเสริม ในขณะที่การให้เหล็กเสริมไม่ได้เพิ่มระดับของฮีโมโกลบิน การศึกษาในประเทศตุรกีในเด็กอายุ 6-16 ปี จำนวน 140 คน พบว่าการกำจัดเชื้อ *H. pylori* อย่างเดียวโดยไม่ให้ธาตุเหล็กเสริมก็สามารถทำให้ภาวะซีดจากขาดธาตุเหล็กดีขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษาเร็ว ๆ นี้ในประเทศบังกลาเทศและในอิตาลี พบว่าการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ผลไม่ยืนยันว่ามีประโยชน์ คงจะต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมว่าการติดเชื้อ *H. pylori* สามารถทำให้เกิด iron-deficiency anemia ได้หรือไม่ในกรณีที่ไม่มีแผล

**คำแนะนำข้อ 5. มีหลักฐานไม่เพียงพอที่บ่งชี้ว่า การติดเชื้อ *H. pylori* นั้น สัมพันธ์กับ otitis media, upper respiratory tract infection, periodontal disease, แพ้อาหาร, sudden infant death syndrome (SIDS), idiopathic thrombocytopenic purpura และภาวะตัวเตี้ย**

Agree: 100% Grade of evidence: low.

**ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 5**

ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานว่ามีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างอาการนอกระบบทางเดินอาหารกับการติดเชื้อ *H. pylori*

**ควรเลือกการทดสอบหาการติดเชื้อ *H. pylori* แบบใด และในสถานการณ์ใด**

เนื่องจากการทดสอบหาการติดเชื้อ *H. pylori* ได้หลายวิธี แบ่งเป็น invasive test ได้แก่ การตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุกระเพาะในระหว่างส่องกล้องทางเดินอาหารเพื่อส่งตรวจพยาธิวิทยา การเพาะเชื้อ การทดสอบด้วยวิธี rapid urease test, polymerase chain reaction และ FISH ส่วน noninvasive tests ได้แก่ การตรวจหา *H. pylori* antigens ในอุจจาระ การตรวจเลือดหา antibodies ต่อ *H. pylori* การทำ urea breath test (<sup>13</sup>C-UBT) การทำ UBT ต้องการความร่วมมือในการตรวจ ดังนั้นจะทำยากในเด็กทารก เด็กเล็ก หรือผู้พิการทางร่างกาย การศึกษาเกี่ยวกับความแม่นยำของการทดสอบมักมีเด็กทารกหรือเด็กเล็กเข้าร่วมจำนวนน้อย ดังนั้นจึงมีข้อมูลน้อยเกี่ยวกับความไวของการทดสอบในเด็กวัยนี้

การตรวจหาการติดเชื้อ *H. pylori* ต้องทำเทียบกับการตรวจมาตรฐาน อย่างไรก็ตามยังไม่มีมาตรฐานเดียวที่จะเป็นการทดสอบมาตรฐานที่น่าเชื่อถือ ยกเว้นการส่งชิ้นเนื้อเพาะเชื้อซึ่งมีความจำเพาะร้อยละ 100 แต่มีความไวต่ำ ดังนั้นจึงแนะนำให้วินิจฉัยการติดเชื้อ *H. pylori* อย่างน้อย 2 วิธี คำนิยามของการที่ตรวจไม่พบเชื้อ *H. pylori* คือ การตรวจแบบ invasive 2-3 วิธีได้ผลลบ การตรวจทุกวิธีสามารถใช้ทดสอบหลังการกำจัดเชื้อไปแล้ว แต่การส่งตรวจทาง serology อาจยังให้ผลเป็นบวกถึงแม้ว่าจะกำจัดเชื้อ *H. pylori* ไปแล้ว

ควรหยุดยาปฏิชีวนะ เช่น penicillin และ cephalosporines อย่างน้อย 4 สัปดาห์และยาลดกรด PPI อย่างน้อย 2 สัปดาห์ ก่อนทำการทดสอบหาเชื้อ *H. pylori* เพราะจะทำให้เกิด false-negative ได้

**คำแนะนำข้อ 6.** การวินิจฉัยการติดเชื้อ *H. pylori* ในระหว่างการส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน ควรตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุกระเพาะอาหารบริเวณ antrum และ corpus เพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา

Agree: 93% Grade of evidence: moderate.

**คำแนะนำข้อ 7.** การวินิจฉัยเบื้องต้นว่าติดเชื้อ *H. pylori* คือ มีการตรวจทางพยาธิวิทยาร่วมกับ rapid urease test ให้ผลบวกหรือการเพาะเชื้อได้ผลเป็นบวก

Agree: 100% Grade of evidence: moderate.

**ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 6 และ 7**

ในการตรวจพยาธิวิทยา ควรตัดชิ้นเนื้อเยื่อบุกระเพาะอาหาร 2 ชิ้นจาก antrum และ corpus เนื่องจากความไวของการตรวจพบเชื้อขึ้นกับจำนวนชิ้นเนื้อ เชื้อ *H. pylori* ส่วนใหญ่พบมากบริเวณ antrum แต่ในสภาวะที่กระเพาะมีความเป็นกรดลดลง เชื้ออาจพบเฉพาะบริเวณ corpus เท่านั้น

การรายงานผลพยาธิวิทยาให้ใช้ตาม updated Sydney Classification การย้อมด้วย Giemsa หรือ silver stain และ immunohistochemistry อาจจะช่วยเพิ่มความไวในการตรวจหาเชื้อ แต่ไม่ควรย้อม hematoxylin and eosin ด้วย เพราะจะทำให้เห็น atrophy และ intestinal metaplasia ได้ดีกว่า ในเด็กที่สงสัยว่าติดเชื้อ *H. pylori* แนะนำว่าควรส่งตรวจชิ้นเนื้อร่วมกับการทดสอบด้วยวิธี rapid urease test และถ้าทำได้ควรส่งเพาะเชื้อ ถ้าส่องกล้องพบว่ามีลักษณะ antral nodularity และ/หรือ gastric หรือ duodenal erosions หรือ ulcerations ควรที่จะสงสัยการติดเชื้อ *H. pylori*

การส่งตรวจทางพยาธิวิทยามีความไวประมาณร้อยละ 66-100 ส่วน rapid urease test มีความไวประมาณร้อยละ 75-100 อย่างไรก็ตามความไวของการตรวจต่าง ๆ ขึ้นกับความชุก (prevalence) ของการติดเชื้อด้วย หากความชุกต่ำ positive predictive value จะลดลง ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลในการแนะนำให้ตรวจ invasive test มากกว่า 1 การทดสอบในเด็ก และถ้าการตรวจทางพยาธิวิทยาและวิธี rapid urease test ได้ผลแตกต่างกันแนะนำให้ทำ



noninvasive test (UBT หรือ stool test) และให้ถือว่ามีการติดเชื้อเมื่อได้ผลบวกตั้งแต่ 2 การทดสอบขึ้นไป มีข้อยกเว้นคือ ถ้าผลเพาะเชื้อได้ผลบวกถือว่าวินิจฉัยได้เลย เนื่องจากความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 100 และยกเว้นในกรณีที่มี bleeding peptic ulcer และมีผลการตรวจพยาธิวิทยาพบเชื้อ *H. pylori* ให้พิจารณาการรักษาการติดเชื้อได้โดยการศึกษานในผู้ใหญ่ที่มี bleeding peptic ulcer พบว่าผลการตรวจแบบ invasive diagnostic tests มีความไวลดลง แต่มีความจำเพาะสูงอยู่

**คำแนะนำข้อ 8.**  $^{13}\text{C}$ -UBT ถือว่าเป็นวิธีการตรวจที่ noninvasive test ที่น่าเชื่อถือในการติดตามผลของการกำจัดเชื้อ *H. pylori*

Agree: 94% Grade of evidence: high.

#### ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 8

การทำ UBT ผู้ป่วยควรมีกระเพาะว่างก่อนที่จะที่จะได้รับเครื่องดื่มที่เป็นกรด (เช่น น้ำส้ม หรือน้ำแอปเปิ้ล หรือ citric acid solution) เพราะ urease activity ของแบคทีเรียจะลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อค่า pH เพิ่มขึ้น หลังจากกิน tracer ควรให้ดื่มเครื่องดื่มอื่น ๆ ตามเข้าไปเพื่อป้องกันการ degradation ของ tracer โดย oral flora ซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญในทารกและเด็กเล็ก ที่ทำให้ความจำเพาะต่ำในเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 ปีเมื่อเทียบกับเด็กโตมากกว่า การเกิด false-positive อาจเกิดในเด็กเล็กได้เนื่องจากมี distribution volume ต่ำกว่า และมีความแตกต่างในการสร้าง  $\text{CO}_2$

**คำแนะนำข้อ 9.** การตรวจ *H. pylori* antigen ในอุจจาระด้วยวิธี ELISA ที่ validate แล้ว เป็นวิธีแบบ noninvasive ที่น่าเชื่อถือในการติดตามผลการกำจัดเชื้อ

Agree: 86% Grade of evidence: moderate.

#### ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 9

การตรวจหาเชื้อ *H. pylori* antigen ในอุจจาระเป็นการตรวจแบบ noninvasive ที่น่าสนใจ เพราะเหมาะสำหรับนำมาใช้ทางด้านคลินิกและการศึกษาทางระบาดวิทยา การตรวจหา *H. pylori* antigen ในอุจจาระมีหลายวิธี เช่น enzyme immunoassay (EIA) based on polyclonal หรือ monoclonal antibodies และ immunochromatographic tests (หรือที่เรียกว่า rapid or quick tests) การตรวจอุจจาระสะดวกในการใช้กับผู้ป่วยเด็กมากกว่าการทำ UBT ซึ่งไม่ต้องอาศัยความร่วมมือจากเด็กและง่ายในการนำส่งตรวจ โดยสามารถเก็บอุจจาระที่อุณหภูมิห้องได้ 5 วันหรือแช่ช่องแข็งนานเป็นเดือนหรือเป็นปี นอกจากนี้ยังมีราคาถูกกว่า UBT และการแปลผลไม่มีผลกระทบจากอายุเข้ามาเกี่ยวข้อง

ในปัจจุบันมีเพียง EIA ที่ใช้ monoclonal antibodies ที่มีความแม่นยำเทียบเท่ากับ UBT ซึ่งถือว่าเป็น reference standard ของ noninvasive tests สำหรับ monoclonal EIA มีความไวในการตรวจดีกว่า polyclonal ทั้งก่อนและหลังการรักษาและความแม่นยำในการตรวจไม่แตกต่างกันในเด็กกลุ่มอายุต่าง ๆ กัน การทดสอบด้วยวิธี immunochromatography มีความแม่นยำต่ำกว่าวิธี EIA

ปัจจุบัน ELISA test เพื่อตรวจ *H. pylori* antigen ในอุจจาระกำลังพัฒนาอยู่ ดังนั้นคำแนะนำข้อนี้จะใช้ได้เมื่อมีการประเมินแล้วว่า ELISA มีความแม่นยำพอ ๆ กับ UBT

**คำแนะนำข้อ 10. การตรวจพบ antibodies (IgG, IgA) ต่อเชื้อ *H. pylori* ในเลือด ซีรัม ปัสสาวะหรือน้ำลาย ยังไม่มีความน่าเชื่อถือเพียงพอสำหรับการวินิจฉัยการติดเชื้อ *H. pylori* ในทางคลินิก**

Agree: 87% Grade of evidence: high.

#### **ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 10**

การติดเชื้อ *H. pylori* จะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ specific IgM ในระยะแรกและ IgG และ IgA antibodies ในระยะต่อมา โดยตรวจพบได้ทั้งในเลือด ซีรัม ปัสสาวะและน้ำลาย โดยทั่วไปแล้วการตรวจทาง serology ไม่สามารถใช้ในการวินิจฉัยหรือการติดตามการรักษาได้เนื่องจากความไวและความจำเพาะของการตรวจดังกล่าวในเด็กมีความแตกต่างกันค่อนข้างมาก อีกทั้งยังสามารถตรวจพบ IgG ได้นานหลายเดือนหรืออาจจะเป็นปี แม้ว่าจะหายจากการติดเชื้อแล้วก็ตาม ดังนั้นการตรวจดังกล่าวจึงไม่สามารถใช้ในการติดตามผลการรักษา

แม้ว่าการตรวจ serology มีความสะดวกไม่ยุ่งยาก ราคาไม่แพง แต่ปัญหาใหญ่ คือ ความไวของการตรวจเมื่อนำมาใช้ในเด็กเล็กและมีความแตกต่างมากในแต่ละชุดทดสอบ การตรวจ IgA มีความไวเพียงร้อยละ 20-50 เท่านั้น จึงไม่เหมาะในการใช้วินิจฉัย ส่วน IgG มีความไวมากกว่าการตรวจ IgA แต่ค่า out-off ที่ใช้ในผู้ใหญ่มีความไวต่ำเมื่อนำไปใช้ในเด็ก โดยเฉพาะเด็กต่ำกว่า 6-8 ปี ส่วนการตรวจ office-based นั้นยังมีความแม่นยำต่ำกว่า จึงไม่ควรนำมาใช้ การตรวจ Immunoblotting มีความแม่นยำกว่าการตรวจ serology วิธีอื่น มีรายงานว่า third-generation EIA มีความแม่นยำไม่แพ้ UBT แต่ยังอยู่ในระหว่างการวิจัย

**คำแนะนำข้อ 11. แนะนำให้หยุด proton pump inhibitor (PPI) อย่างน้อย 2 สัปดาห์ และยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนทำการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ไม่ว่าจะเป็นการตรวจโดยการตัดชิ้นเนื้อหรือวิธี noninvasive (ตรวจอุจจาระหรือ UBT)**

Agree: 100% Grade of evidence: high.

#### **ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 11.**

การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่า การได้รับยาปฏิชีวนะหรือ PPI จะทำให้มีผลลบลงในการตรวจหาเชื้อ *H. pylori* ได้ เนื่องจากปริมาณของเชื้อลดลง จึงแนะนำให้หยุดยาปฏิชีวนะอย่างน้อย 4 สัปดาห์ และหยุด PPI อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนการทำการตรวจ

### ควรรักษาในผู้ป่วยกลุ่มใดบ้าง

**คำแนะนำข้อ 12. ผู้ป่วยที่มีแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นซึ่งตรวจพบการติดเชื้อ *H. pylori* ร่วมด้วย ควรรักษากำจัดเชื้อ**

Agree: 100% Grade of evidence: high.

#### ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 12

การศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ใหญ่พบว่า การรักษาภาวะติดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยที่มีแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น มีประโยชน์อย่างชัดเจนในการลดการเกิดแผลซ้ำและการเกิดเลือดออกซ้ำ แม้ว่าการศึกษาในเด็กยังมีน้อย ผลการศึกษาในผู้ใหญ่จะนำมาปรับใช้ในเด็กได้ ดังนั้น จึงแนะนำให้ทำการรักษาในผู้ป่วยเด็กทุกรายที่มีแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นซึ่งตรวจพบการติดเชื้อ *H. pylori* ร่วมด้วยรวมไปถึงแผลที่หายแล้ว หรือผู้มีประวัติแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นมาก่อน

**คำแนะนำข้อ 13. ในผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อ *H. pylori* จากการตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา โดยที่ไม่มีแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น อาจพิจารณาให้การรักษากำจัดเชื้อ**

Agree: 79% Grade of evidence: low.

#### ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 13

ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอถึงความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อ *H. pylori* กับอาการปวดท้อง โดยไม่มีแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น การรักษากำจัดเชื้ออาจไม่ได้ทำให้อาการปวดท้องดีขึ้น การศึกษาในผู้ใหญ่พบว่า การกำจัดเชื้ออาจลดโอกาสเกิดแผลในกระเพาะอาหารในผู้ป่วยที่มีอาการ dyspepsia แม้ว่าการศึกษาในผู้ใหญ่ในบางประเทศที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร พบว่าการกำจัดเชื้ออาจช่วยลดการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารในประชากรที่ยังไม่มี precancerous lesion แต่ข้อมูลนี้อาจจะไม่สามารถนำมาใช้ได้กับประชากรประเทศอื่น ๆ ดังนั้นการรักษาเด็กติดเชื้อ *H. pylori* โดยที่ไม่มีแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นนั้นควรพิจารณาเป็นราย ๆ ไป โดยการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์และบิดามารดา และครอบครัว โดยคำนึงถึงประโยชน์ที่จะได้และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการรักษา

คำแนะนำข้อ 14. ไม่แนะนำให้ใช้ “test and treat” strategy ในการรักษาผู้ป่วยเด็ก

Agree: 80% Grade of evidence: moderate.

#### ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 14

สิ่งที่ได้กล่าวแล้วว่าวัตถุประสงค์หลักของการตรวจ คือ การหาสาเหตุของอาการทางระบบทางเดินอาหาร ไม่ใช่เพียงแต่ตรวจหาการติดเชื้อ *H. pylori* ดังนั้น ไม่แนะนำให้ทำการตรวจการติดเชื้อ *H. pylori* ด้วยวิธี noninvasive tests เพื่อให้การรักษาในผู้ป่วยเด็ก โดยอาศัยหลักฐานการติดเชื้อจากวิธีตรวจดังกล่าว ซึ่งแตกต่างจาก guideline ในผู้ใหญ่ เนื่องจากในเด็กยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสนับสนุนแนวทางดังกล่าว

#### ควรให้การรักษาอย่างไร

คำแนะนำข้อ 15. ควรพิจารณาให้การรักษาในผู้ป่วยเด็กที่มีการติดเชื้อ *H. pylori* และมี first-degree relative เป็นมะเร็งกระเพาะอาหาร

Agree: 93% Grade of evidence: low.

#### ความคิดเห็นต่อข้อแนะนำข้อ 15

เช่นเดียวกับคำแนะนำข้อ 3

คำแนะนำข้อ 16. แนะนำให้สำรวจการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อ *H. pylori* ในเด็กและวัยรุ่นในประเทศต่าง ๆ

Agree: 100% Grade of evidence: not applicable.

#### ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 16

การดื้อยา clarithromycin และ metronidazole พบมากขึ้นในหลายประเทศไม่ว่าจะเป็นยุโรปหรือสหรัฐอเมริกา ซึ่งการดื้อยาดังกล่าวส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษา เนื่องจากข้อมูลการดื้อยาในประเทศต่าง ๆ ยังมีน้อยมาก ดังนั้นจึงแนะนำให้สำรวจการดื้อยาปฏิชีวนะเป็นระยะ ๆ

คำแนะนำข้อ 17. การรักษาที่แนะนำคือ triple therapy โดยใช้ยาในกลุ่ม PPI + amoxicillin + imidazole หรือ PPI + amoxicillin + clarithromycin หรือ bismuth salts + amoxicillin + imidazole หรือ sequential therapy

Agree: 100% Grade of evidence: moderate.

คำแนะนำข้อ 18. แนะนำให้ทำการตรวจความไวของเชื้อต่อ clarithromycin ก่อนให้การรักษาด้วยสูตรยาที่มี clarithromycin ในกรณีที่มีอัตราการดื้อยา clarithromycin ในประชากรสูงกว่าร้อยละ 20

Agree: 93% Grade of evidence: moderate.

คำแนะนำข้อ 19. แนะนำให้ทำการรักษาด้วย triple therapy เป็นเวลา 7-14 วัน โดยพิจารณาจากค่าใช้จ่าย ความสม่ำเสมอในการกินยาและผลข้างเคียงจากการรักษา

Agree: 93% Grade of evidence: moderate.

### ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 17-19

จุดมุ่งหมายของการรักษา คือใช้ regimen ที่มีอัตราการกำจัดเชื้อ (eradication rate) อย่างน้อยร้อยละ 90 ซึ่งจะช่วยป้องกันการดื้อยารวมไปถึงการแพร่กระจายของเชื้อสายพันธุ์ดื้อยาในประชากร นอกจากนี้ยังลดการให้รักษาซ้ำ ลดการส่งกลไกทางเดินอาหารอีกด้วย ในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* การให้ PPI ร่วมกับยาปฏิชีวนะ 2 ชนิดถือเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยเด็กซึ่งมีการศึกษายืนยันประสิทธิภาพการรักษาแล้วว่าดีกว่าการใช้ยาเพียง 2 ชนิด

ในระยะหลังพบว่า eradication rate ลดลง โดยการศึกษาในประเทศกลุ่มยุโรปพบว่าการกำจัดเชื้อโดยรวมลดลงเหลือเพียงร้อยละ 65 และ 79 ในผู้ป่วยเด็กที่มีแผลในกระเพาะอาหารซึ่งคาดว่าน่าจะเกิดจากการดื้อยา ปฏิชีวนะที่เพิ่มสูงขึ้น การดื้อยา clarithromycin เป็นส่วนสำคัญที่ทำให้ eradication rate ลดลง การศึกษาในเด็กพบว่าทางเลือกใช้ยาปฏิชีวนะโดยการนำเอาความไวของเชื้อต่อ clarithromycin และ metronidazole มาใช้ประกอบการพิจารณาทำให้เพิ่มอัตราการกำจัดเชื้อเป็นร้อยละ 90 ดังนั้นแนะนำให้เลือกใช้ clarithromycin-based regimen เฉพาะในกรณีที่สามารถตรวจการตรวจความไวของเชื้อต่อ clarithromycin ได้หรือใช้ในประเทศที่มีอัตราการดื้อยา clarithromycin ต่ำ

จากการที่มีอัตราการกำจัดเชื้อต่ำลงเมื่อให้การรักษาด้วยสูตรยามาตรฐาน ทำให้มีการพัฒนาทางเลือกอื่นในการรักษาการติดเชื้อ *H. pylori* ในปัจจุบันมีการรักษาแบบ sequential therapy ซึ่งให้ PPI และ amoxicillin เป็นเวลา 5 วันตามด้วย triple therapy (PPI + clarithromycin + metronidazole/tinidazole) อีก 5 วัน จากการศึกษาในผู้ป่วยเด็กพบว่าสามารถเพิ่มอัตราการกำจัดเชื้อจากร้อยละ 75 เป็นร้อยละ 97 เมื่อใช้ sequential therapy พบว่าการให้ amoxicillin ในช่วงแรกจะช่วยลดปริมาณเชื้อลง ส่งผลให้การดื้อยา clarithromycin ลดลง จึงมีประสิทธิภาพในการรักษาสูงขึ้นและสามารถใช้เป็น first-line treatment ได้เช่นเดียวกับสูตรยามาตรฐาน

Bismuth-based therapy เป็นยาอีกสูตรที่สามารถใช้เป็น first-line treatment ได้ โดยมีการศึกษาในยุโรปพบว่าประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่า PPI นอกจากนี้ราคายังถูกกว่า PPI อีกด้วย อย่างไรก็ตามการใช้ bismuth อาจต้องคำนึงถึงความสม่ำเสมอในการรับประทานเนื่องจากรสชาติไม่ค่อยดีนัก

สำหรับระยะเวลาในการรักษายังมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก อย่างไรก็ตามระยะหลังพบว่าทำให้การรักษาานขึ้นจะทำให้อัตราการกำจัดเชื้อสูงขึ้น ดังนั้นจึงแนะนำให้รักษานาน 7-14 วัน โดยคำนึงถึงค่าใช้จ่าย ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาและผลข้างเคียงจากการรักษา

สำหรับยาที่แนะนำเป็น first-line treatment การติดเชื้อ *H. pylori* ในเด็กตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 : ยาที่แนะนำให้ใช้เป็น first-line treatment สำหรับ *H. pylori* ในเด็ก

- PPI (1-2 mg/kg/day) + amoxicillin (50 mg/kg/day) + metronidazole (20 mg/kg/day)
- PPI (1-2 mg/kg/day) + amoxicillin (50 mg/kg/day) + clarithromycin (20 mg/kg/day)
- Bismuth salts (bismuth subsalicylate or subcitrate 8 mg/kg/day) + amoxicillin (50 mg/kg/day) + metronidazole (20 mg/kg/day)
- PPI (1-2 mg/kg/day) + amoxicillin (50 mg/kg/day) เป็นเวลา 5 วันตามด้วย PPI (1-2 mg/kg/day) + clarithromycin (20 mg/kg/day) + metronidazole (20 mg/kg/day) เป็นเวลา 5 วัน

(หมายเหตุ ①. ขนาดยาสูงสุดสำหรับ amoxicillin 1000 mg/วัน, metronidazole 1000 mg/วัน, clarithromycin 1000 mg/วัน ②. ให้ยารวันละ 2 ครั้ง

คำแนะนำข้อ 20. แนะนำให้ตรวจผลการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ด้วย noninvasive test ที่เชื่อถือได้หลังจากให้การรักษาครบอย่างน้อย 4-8 สัปดาห์

Agree: 93% Grade of evidence: low.

ความคิดเห็นต่อคำแนะนำข้อ 20

หลังจากให้การรักษาครบควรได้รับการตรวจยืนยันการกำจัดเชื้อ *H. pylori* เนื่องจากอาการที่ดีขึ้นไม่ได้บ่งบอกถึงการหายของเชื้อเสมอไป การตรวจที่แนะนำได้แก่ <sup>13</sup>C-UBT และการตรวจ *H. pylori* antigen ในอุจจาระ โดยวิธีทาง monoclonal ELISA ส่วนการตรวจด้วยการส่องกล้องไม่ได้แนะนำให้ทำหลังการรักษาในผู้ป่วยทุกราย ยกเว้นสงสัยผลจากสาเหตุอื่นหรือต้องการเพาะเชื้อเพื่อตรวจความไวต่อยาปฏิชีวนะ

คำแนะนำข้อ 21. เมื่อการรักษาล้มเหลวแนะนำให้ทำได้ 3 แนวทางดังต่อไปนี้

1. ส่องกล้องทางเดินอาหารเพื่อเพาะเชื้อและตรวจความไวของเชื้อ *H. pylori* ต่อยาปฏิชีวนะ

2. ตรวจ fluorescence in situ hybridization (FISH) โดยใช้ paraffin-embedded biopsies ที่มีอยู่เดิม ถ้ายังไม่เคยได้รับการตรวจหาความไวต่อยา clarithromycin
3. ปรับสูตรยาในการรักษาโดยเพิ่มยาปฏิชีวนะตัวใหม่หรือเพิ่ม bismuth และ/หรือเพิ่มขนาดยา และ/หรือระยะเวลาการรักษา

Agree: 100% Grade of evidence: not applicable.

### ความคิดเห็นต่อข้อแนะนำข้อ 21

การดื้อยาไม่ว่าจะเป็นแบบปฐมภูมิหรือทุติยภูมิจะส่งผลให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง การศึกษาชี้ให้เห็นว่าการดื้อยาแบบทุติยภูมิอาจจะพบได้บ่อยในเด็ก จึงแนะนำว่าควรทำการเพาะเชื้อและตรวจความไวต่อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

ในกรณีที่ไม่มีผลการเพาะเชื้อ และความไวต่อยาปฏิชีวนะก่อนการรักษา การให้ second-line treatment ควรพิจารณาเลือกยาปฏิชีวนะที่ไม่ได้รับก่อนในการรักษาครั้งแรก ซึ่งควรเปลี่ยนกลุ่มยา หรือตรวจ FISH จากชิ้นเนื้อครั้งแรกที่มีอยู่ก่อนการรักษาเพื่อหาการดื้อยา clarithromycin แบบปฐมภูมิ นอกจากนี้การใช้ clarithromycin ใน second-line therapy ควรเลือกใช้เฉพาะในรายที่ตรวจแล้วพบว่าเชื้อมีความไวต่อ clarithromycin เท่านั้น ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่สามารถเพาะเชื้อและตรวจความไวของเชื้อได้แนะนำให้ใช้ second-line therapy หรือ salvage therapy ได้แก่ quadruple therapy (PPI + metronidazole + amoxicillin + bismuth) หรือ triple therapy (PPI + levofloxacin หรือ moxifloxacin + amoxicillin) เป็นเวลา 14 วัน

### บทสรุป

แนวเวชปฏิบัติฉบับนี้ จัดทำขึ้นโดยอาศัย evidence-based ที่มีอยู่และข้อมูลที่ทันสมัย โดยเป็นความร่วมมือระหว่าง ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) และ NASPGHAN (North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) ซึ่งอาจจะเหมาะสมกับสถานการณ์ในประเทศทางยุโรปและสหรัฐอเมริกา แต่อาจจะต้องปรับให้เหมาะสมกับประเทศอื่น ๆ นอกภูมิภาค

ผู้เรียบเรียง พญ อมรพรรณ แก่นสาร

พญ ชติมา เงินมาก

พญ อติสรา คำรงมณี

รศ พญ สุพร ตรีพงษ์กรุณา

Pthaigastro.org