

การปลูกถ่ายจุดชีพด้วยอุจจาระในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน :
การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

อรุช เพชรเชิดชู

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์
ปีการศึกษา 2564

**FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH
IRRITABLE BOWEL SYNDROME :
A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

ARUZ PETCHERDCHOO

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science**

**Department of Anti-Aging and Regenerative Medicine
College of Integrative Medicine, Dhurakij Pundit University**

Academic Year 2021



ใบรับรองวิทยานิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์

ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ ในคน ไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อคติमान
เสนอ โดย อรุณ เพชรเชิดชู
สาขาวิชา วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
กลุ่มวิชา วิทยาศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ดร.นายแพทย์ ภาวิศ หน่อไชย

ได้พิจารณาเห็นชอบ โดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว


..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ รองศาสตราจารย์ ดร.มยุรี สันติสิริระ)


..... กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
(ดร.นายแพทย์ ภาวิศ หน่อไชย)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์พันธ์ศักดิ์ สุกระตุกณ์)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว


..... คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

วันที่ ...9...เดือน...กรกฎาคม...พ.ศ....2565...

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ
ชื่อผู้เขียน	อรุณ เพชรเชิดชู
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร. นายแพทย์ภาวิต หนองไชย
สาขาวิชา	วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
ปีการศึกษา	2564

บทคัดย่อ

ภาวะลำไส้แปรปรวนเป็นอาการหนึ่งของการทำงานผิดปกติของระบบกระเพาะและลำไส้ที่มีความชุกอยู่ในช่วงร้อยละ 5 ถึง 9.9 ในประเทศไทย พยาธิสรีรวิทยาของอาการมีสมมติฐานว่าอาจสัมพันธ์กับแกนสมอง-ลำไส้ใน 2 ทิศทาง รวมทั้งการรบกวนความสมดุล ไมโครไบโอมในลำไส้ ภาวะลำไส้แปรปรวนนี้มีผลต่อการอยู่ในสังคม การทำงานและค่าใช้จ่ายสุขภาพโดยตรง

การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระสามารถใช้บำบัดอาการภาวะลำไส้แปรปรวน เนื่องจากมีสมมติฐานว่าการไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ในนั้นสัมพันธ์กับอาการ อีกทั้งมีข้อมูลว่าจุลชีพในลำไส้สามารถควบคุมการทำงานของสมองผ่านระบบแกนเชื่อมโยงระหว่างลำไส้ สมองและไมโครไบโอม

งานวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในเรื่องการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน แล้วนำข้อมูลที่ได้อามาวิเคราะห์ห่อภิมาณเพื่อศึกษาประสิทธิผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระที่มีต่อภาวะลำไส้แปรปรวน โดยมีผลลัพธ์หลักคืออาการภาวะลำไส้แปรปรวนที่ดีขึ้น ส่วนผลลัพธ์รองคือ ผลข้างเคียงจากการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ

การทบทวนวรรณกรรมพบว่า มีงานวิจัยที่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 7 บทความที่ทำการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมทั้งหมด โดยมี 6 บทความเป็นการวิเคราะห์ชนิดต้องการการรักษา (Intention-to-treat) ซึ่งมีคนไข้ 48 ถึง 165 คน ขณะที่ 1 บทความเป็นการวิเคราะห์ชนิดปฏิบัติตามการรักษา (Per Protocol) ซึ่งมีคนไข้ 16 คน เมื่อพิจารณางานวิจัยที่มีการวิเคราะห์ข้อมูลต้องการการรักษา สังเกตได้ว่ามี 4 บทความวิจัยที่เสี่ยงต่ออคติสูงในหัวข้อการขาดข้อมูลผลลัพธ์ (Missing outcome data) และมี 1 บทความที่มีความเสี่ยงต่ออคติในกระบวนการสุ่ม (Randomization process) แต่อย่างไรก็ตามเมื่อ

พิจารณางานวิจัยที่มีการวิเคราะห์ข้อมูลที่ปฏิบัติตามการรักษา พบว่างานวิจัยมีความเสี่ยงต่ออคติของข้อมูลในหัวข้อย่อยการเบี่ยงเบนจากการรักษาที่ทดลอง (Deviations from the intended interventions) สูง เนื่องจากงานวิจัยได้คัดเลือกผู้เข้าการทดลองใหม่ให้ครบตามจำนวน 16 คน เมื่อคนไข้ขาดหายไป อีกทั้งยังทำให้งานวิจัยมีความเสี่ยงต่ออคติในหัวข้อย่อยการขาดข้อมูลผลลัพธ์ (Missing outcome data)

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า มีการตอบสนองของอาการที่ดีขึ้นของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและมีค่าความหลากหลายสูง เมื่อวิเคราะห์ความไวด้วยวิธีการตัด พบว่าการตัดงานวิจัยที่ให้ผลแย้งกับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระสูงสุดได้ทำให้ค่าการตอบสนองสูงขึ้น อีกทั้งค่าการตอบสนองยังมีนัยสำคัญทางสถิติและค่าความหลากหลายลดลง ขณะที่การตัดงานวิจัยที่ให้ผลสนับสนุนการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระทำให้ค่าการตอบสนองลดลง แต่ค่าการตอบสนองไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและค่าความหลากหลายลดลง

การตรวจสอบโดยวิธี GRADE พบว่าหลักฐานมีคุณภาพต่ำมาก เนื่องจาก (1) มีคนไข้ขาดหายไปจากการทดลอง (Risk of bias) (2) ค่าความหลากหลายมีค่าสูงและค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์มีช่วงกว้าง แม้มีช่วงซ้อนทับกัน (Inconsistency) (3) 95%CI มีช่วงกว้างแม้มีตัวอย่างถึง 465 คน (Imprecision) แต่ (4) งานวิจัยที่คัดเข้าได้เปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรและการบำบัดที่สนใจ และผลลัพธ์สำคัญที่ต้องการศึกษา (ไม่มี Indirectness)

ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่า ภาวะลำไส้แปรปรวนตอบสนองต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อใช้ (1) เกณฑ์ IBS-Symptom (2) การปลูกถ่ายด้วยการใช้ชนิดแบบแช่แข็งอย่างเดียว (3) ช่องทางหลอดส่องตรวจกระเพาะ (Gastroscope) (4) ช่องทางที่ไม่ใช่การรับประทาน และ (5) ช่องทางการส่งในระบบลำไส้ส่วนล่าง นอกจากนี้ช่องทางการใช้หลอดส่องตรวจกระเพาะมีผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อพิจารณาลึกลงไปถึงรายละเอียดของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น พบว่ามีอาการไม่รุนแรง

Thesis Title	Fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome : a systematic review and meta-analysis
Author	Aruz Petcherdchoo
Thesis Advisor	Dr. Phawit Norchai, M.D.
Department	Anti-aging and Regenerative Medicine
Academic Year	2021

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome is known as one of the gastrointestinal tract disorders, and its prevalence in Thailand is between 5% and 9.9%. Its pathophysiology is understood as related to bidirectional brain-gut axis, and also to gut microbiome imbalance. Such irritable bowel syndrome affects living in society, working, and costing of direct care.

Fecal microbiota transplantation is found useful for treating the irritable bowel syndrome, because it is evident that gut microbiota imbalance is relevant to the syndrome. And also, it was revealed that the gut microbiota influenced brain via the bidirectional brain-gut axis.

This research aims at performing a systematic review in the topic of fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome, and the obtained data are further used for meta-analysis. The primary outcome is in terms of the improvement of irritable bowel syndrome, while the secondary outcome is in terms of adverse events due to fecal microbiota transplantation.

The systematic review shows that there are 7 randomized controlled trial researches corresponding to inclusion criteria; 6 intention-to-treat analysis (48 to 165 patients) and 1 per protocol analysis (16 patients). From the intention-to-treat analysis, 4 researches are found to be in high risk categorized as missing outcome data. And, 1 research is found to be in high risk categorized as randomization process. In the per-protocol analysis, the research is found to be in high risk categorized

as deviations from the intended interventions, due to the process of inclusion until completing 16 patients. This process also causes high risk of missing outcome data.

From the meta-analysis, there is improvement of irritable bowel syndrome after fecal microbiota transplantation compared to placebo, however, without significance. Moreover, the heterogeneity is quite high. Using the sensitivity analysis by research trimming, it is found that the exclusion of a research which most disagrees with the fecal microbiota transplantation leads to better improvement of symptom, with significance. Moreover, the heterogeneity decreases. However, the exclusion of a research which most agrees with the fecal microbiota transplantation leads to lower improvement of symptom, with no significance. However, the heterogeneity decreases.

Using the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) tool, the quality of the body of evidence is found to be very low due to (1) missing of patients (Risk of bias), (2) showing high heterogeneity and wide range of relative risk in spite of overlapping (Inconsistency), (3) wide range of 95%CI in spite of 465 patients (Imprecision). However, (4) the included researches directly compares interested populations, interested interventions, and important outcomes. (no Indirectness)

Subgroup analysis reveals the improvement of irritable bowel syndrome after fecal microbiota transplantation compared to placebo with significance when using (1) IBS-symptom criteria (2) frozen fecal microbiota transplantation (3) gastroscope for transplantation (4) non-oral interventions, and (5) lower GI tracts in transplantation. However, the use of gastroscope causes adverse events due to fecal microbiota transplantation over placebo, with significance. When considering in details, it is found that the adverse events are nevertheless not severe.

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้อย่างสมบูรณ์ด้วยความอนุเคราะห์จากบุคคลหลายท่าน ขอกราบขอบพระคุณ ดร. นายแพทย์ภาวิต หน่อไชย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำโดยสละเวลาอันมีค่าทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้อย่างสมบูรณ์ ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. เอกพล กาละดี ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการทบทวนวรรณกรรม ขอขอบคุณ กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ รวมทั้งขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ประจำหลักสูตรวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยแพทยบูรณาการทุกท่าน

คุณประโยชน์อันพึงได้จากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ผู้วิจัยขอมอบให้เพื่อตอบแทนคุณบิดา มารดา และครอบครัว รวมถึงคณาจารย์ผู้มีพระคุณและกัลยาณมิตรทุกท่าน

อรุณ เพชรเชิดชู



สารบัญ

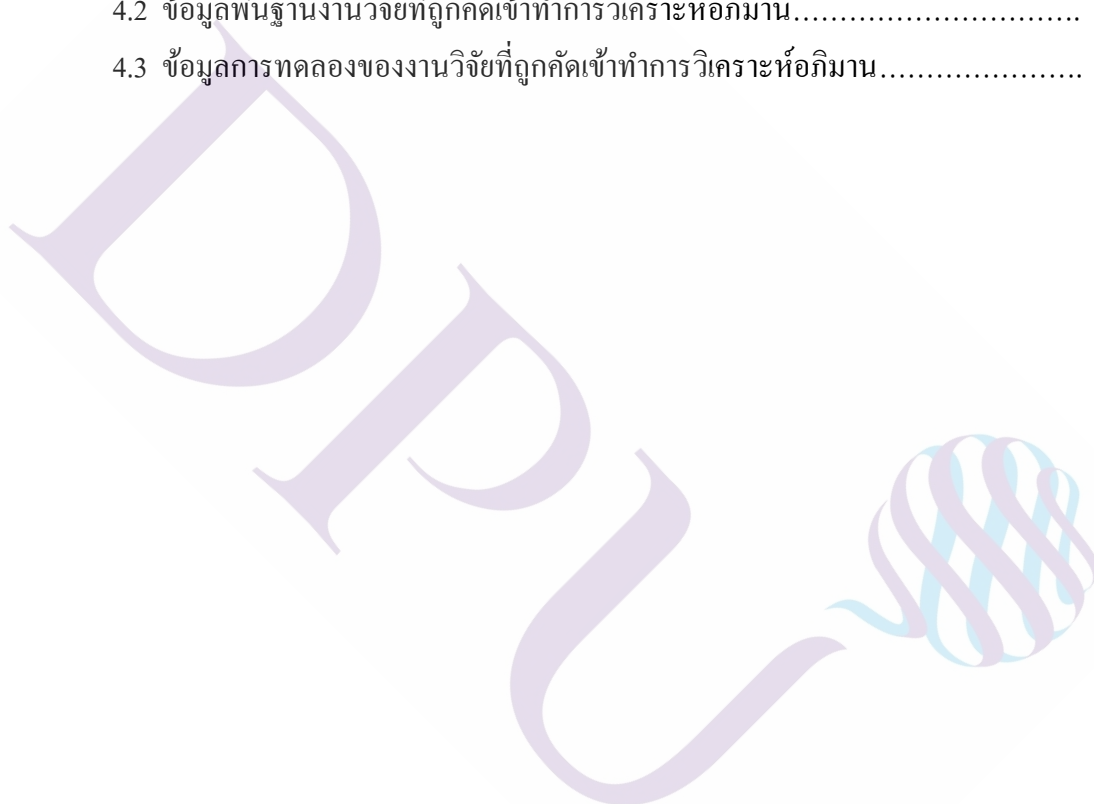
	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ฅ
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามงานวิจัย.....	3
1.3 สมมติฐานงานวิจัย.....	3
1.4 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	3
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.7 นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย.....	4
2. แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	6
2.1 แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับการผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร.....	6
2.2 แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับภาวะลำไส้แปรปรวน.....	9
2.3 แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับจุลชีพในลำไส้.....	21
2.4 แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ.....	30
2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	35
3. ระเบียบวิธีวิจัย.....	48
3.1 การสืบค้นวรรณกรรม.....	48
3.2 เกณฑ์และกระบวนการคัดเลือกงานวิจัย.....	49
3.3 การดึงข้อมูลจากงานวิจัย.....	50

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3.4 การตรวจสอบความเสี่ยงต่ออคติของการทดลอง.....	50
3.5 การวิเคราะห์ทางสถิติ.....	51
3.6 การวิเคราะห์เพิ่มเติม.....	51
3.7 จริยธรรมในการวิจัย.....	52
4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	53
4.1 กระบวนการคัดเลือกงานวิจัย.....	53
4.2 การตรวจสอบความเสี่ยงต่ออคติของการทดลอง.....	57
4.3 การวิเคราะห์ทางสถิติ.....	60
4.4 การวิเคราะห์เพิ่มเติม.....	67
5. สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	85
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	85
5.2 การอภิปรายผลการวิจัย.....	90
5.3 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ.....	93
บรรณานุกรม.....	95
ภาคผนวก.....	118
ประวัติผู้เขียน.....	120

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 ความรุนแรงของอาการท้องผูก ท้องร่วง ปวดช่องท้องและภาวะลำไส้แปรปรวน.....	7
4.1 ตัวอย่างงานวิจัยที่ถูกคัดออก.....	54
4.2 ข้อมูลพื้นฐานงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ.....	55
4.3 ข้อมูลการทดลองของงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ.....	56



สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 การทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร 33 ชนิดแบ่งตามอวัยวะ.....	10
2.2 ลักษณะอาการเกี่ยวกับภาวะลำไส้แปรปรวน.....	12
2.3 การมีสมดุลและเสียสมดุลในลำไส้.....	23
2.4 พยาธิกำเนิดของภาวะลำไส้แปรปรวน (IBS).....	25
2.5 ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมของ Xu et al. (2019).....	37
2.6 ขั้นตอนการคัดเลือกผลการศึกษานี้ของ Myneedu et al. (2019).....	40
2.7 ขั้นตอนการคัดเลือกผลการศึกษานี้ของ Ianiro et al. (2019).....	44
3.1 ขั้นตอนการวิจัย.....	52
4.1 กระบวนการคัดเลือกงานวิจัย.....	54
4.2 แผนภูมิสรุปความเสี่ยงต่อข้อมูลที่ต้องการการรักษา (Intention-to-treat, ITT).....	58
4.3 แผนภูมิสรุปความเสี่ยงต่อข้อมูลที่ปฏิบัติตามการรักษา (Per protocol, PP).....	59
4.4 ผลการวิเคราะห์ห่อถักการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวน.....	61
4.5 อิทธิพลของงานวิจัยต่อการวิเคราะห์ห่อถักการตอบสนองภาวะลำไส้แปรปรวน...	62
4.6 ผลการวิเคราะห์ห่อถักการตอบสนองของ IBS เมื่อตัดงานวิจัยของ Halkjaer et al. (2018).....	63
4.7 ผลการวิเคราะห์ห่อถักการตอบสนองของ IBS เมื่อตัดงานวิจัยของ El-Salhy et al. (2020).....	64
4.8 Funnel Plot ของงานวิจัย 7 บทความได้ทำการวิเคราะห์ห่อถัก.....	65
4.9 ผลการวิเคราะห์ห่อถักการตอบสนองของ IBS เมื่อตัดงานวิจัยของ Holster et al. (2019b).....	66
4.10 ผลการตรวจสอบตรวจสอบคุณภาพของตัวหลักฐานของงานวิจัย 7 บทความ.....	67
4.11 ผลการวิเคราะห์ห่อถักการตอบสนองของ IBS เมื่อพิจารณาผลลัพธ์.....	70
4.12 ผลการวิเคราะห์ห่อถักการตอบสนองของ IBS เมื่อพิจารณาชนิดการปลูกถ่าย...	71

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพที่	หน้า
4.13 ผลการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยการตอบสนองของ IBS เมื่อพิจารณาช่องทางที่ใช้.....	72
4.14 ผลการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยการตอบสนองของ IBS เมื่อพิจารณาการบริหาร.....	74
4.15 ผลการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยการตอบสนองของ IBS เมื่อพิจารณาช่องทางส่งในระบบ ลำไส้.....	75
4.16 ผลการวิเคราะห์ห้ปริมาณผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยา หลอก.....	76
4.17 อิทธิพลของงานวิจัยต่อผลการวิเคราะห์ห้ปริมาณผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพ ด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก.....	77
4.18 ผลการวิเคราะห์ห้ปริมาณผลข้างเคียง เมื่อตัดงานวิจัยของ Holster et al. (2019b).....	78
4.19 ผลการวิเคราะห์ห้ปริมาณผลข้างเคียง เมื่อตัดงานวิจัยของ El-Salhy et al. (2020).....	78
4.20 ผลการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยผลข้างเคียง เมื่อแยกพิจารณาช่องทางที่ใช้.....	79
4.21 ผลการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยผลข้างเคียง เมื่อแยกพิจารณาผลิตภัณฑ์.....	81
4.22 ผลการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยผลข้างเคียง เมื่อแยกพิจารณาชนิดการปลูกถ่าย.....	82
4.23 ผลการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยผลข้างเคียง เมื่อแยกพิจารณาการบริหาร.....	83
4.24 ผลการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยผลข้างเคียง เมื่อพิจารณาช่องทางส่งในระบบลำไส้.....	84

บทที่ 1

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel syndrome, IBS) เป็นอาการหนึ่งของการทำงานผิดปกติของระบบกระเพาะและลำไส้ (Functional gastrointestinal disorder, FGID) ในประเทศไทย พบว่ามีความชุกของภาวะลำไส้แปรปรวนนี้อยู่ในช่วงร้อยละ 5 ถึง 9.9 ตามเกณฑ์มาตรฐานแมนนิงหรือโรมฉบับที่ 1 หรือ 2 ในปี ค.ศ. 2017 ขณะที่ทั่วโลกมีความชุกประมาณร้อยละ 5.8 ถึง 17.5 ตามข้อมูลที่รายงานในปี ค.ศ. 2012 (Sperber et al., 2017) พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology) ของภาวะลำไส้แปรปรวนยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างชัดเจน แต่มีสมมติฐานว่าอาจสัมพันธ์กับแกนสมอง-ลำไส้ใน 2 ทิศทาง (Bidirectional brain-gut axis) รวมทั้งอาจสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงหลายประการ เช่น พันธุกรรม อาหาร จิตใจ การติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร และการรบกวนไมโครไบโอม (Microbiome ซึ่งหมายถึง จุลินทรีย์และยีนของจุลินทรีย์) ในลำไส้ (Black & Ford, 2020)

เกณฑ์มาตรฐานโรม (Rome criteria) ฉบับที่ 4 ได้นิยามภาวะลำไส้แปรปรวนว่าเป็นอาการปวดในช่องท้องที่เป็น ๆ หาย ๆ โดยสังเขปดังนี้ (1) ปวดอย่างน้อย 1 วันต่อสัปดาห์ใน 3 เดือนที่ผ่านมา และสัมพันธ์กับการถ่ายอุจจาระ ความถี่และลักษณะของการถ่ายอุจจาระ และ (2) มีอาการปวด 3 เดือนที่ผ่านร่วมกับการเริ่มรู้สึกมีอาการครั้งแรกอย่างน้อย 6 เดือนก่อนการวินิจฉัยภาวะลำไส้แปรปรวน ลักษณะของการถ่ายอุจจาระ 3 ชนิดอาจใช้บ่งบอกภาวะลำไส้แปรปรวน นั่นคือท้องผูก (IBS with constipation, IBS-C) ท้องร่วง (IBS with diarrhea, IBS-D) และผสมกัน (IBS with alternating diarrhea and constipation, IBS-M) Sultan & Malhotra (2017) กล่าวเพิ่มเติมว่า อาการทั่วไปของคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน อาจรวมไปถึงอาการเครียดเกินไปเมื่อมีการถ่ายอุจจาระ กิจกรรมเร่งด่วนและการรู้สึกว่าถ่ายไม่สุด อีกทั้งอาจมีอาการกำเริบหลังอาหาร (Postprandial exacerbation) แก๊สเยอะเกินและท้องเฟ้อ (Flatulence) นอกจากนี้ยังมีสัญญาณเตือนของภาวะลำไส้แปรปรวนที่แตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล เช่น น้ำหนักลด การตื่นในเวลากลางคืนเนื่องจากอาการในระบบทางเดินอาหาร การมีเลือดในอุจจาระ ประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งในลำไส้หรือโรคลำไส้อักเสบ (Inflammatory bowel disease, IBD) การใช้ยาปฏิชีวนะ เป็นต้น

ภาวะลำไส้แปรปรวนมีผลต่อคุณภาพชีวิต (Quality of life, QOL) เช่น คนไข้ที่มีอาการชนิดท้องร่วงจะกลัวการกลั่นไม่อยู่เมื่ออยู่สังคม (Buono et al., 2017) รวมทั้งกลัวสถานที่ที่ไม่มีห้องน้ำ นอกจากนี้ยังมีผลไปถึงค่าใช้จ่ายสุขภาพโดยตรง (Direct care cost) ที่เกี่ยวกับการรักษาอาการอยู่ในช่วง 45.6 ถึง 200 ล้านดอลลาร์ต่อปีในสหราชอาณาจักร (Canavan et al., 2014) จนถึง 2 พันล้านดอลลาร์ต่อปีในประเทศจีน (Zhang et al., 2016) และในหลาย ๆ ครั้งคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนมีความลำบากในการทำงานเนื่องจากผลของอาการ นั่นคือคนไข้เหล่านี้อาจหยุดงานแบบ Absenteeism หรืออาจจะยังทำงานแต่ไม่สามารถทำงานได้เต็มที่ซึ่งคือแบบ Presenteeism (Black & Ford, 2020)

การรักษาภาวะลำไส้แปรปรวนทำได้หลายวิธี ดังนี้ (1) การปรับอาหาร ลดอาหารที่เป็นตัวกระตุ้นอาการหรือจำกัดอาหาร เช่น อาหารไขมันสูงเกิน (2) การรักษาด้วยการไม่ช้ำยา เช่น การบำบัดจิตใจ การออกกำลังกาย การเล่นโยคะ (3) การรักษาด้วยยาแผนปัจจุบัน เช่น ยาคลายกล้ามเนื้อ (เพื่อลดอาการหดเกร็งลำไส้) ยาระบาย (ในกรณีที่ท้องผูก) (4) การรักษาแบบโบราณหรือใช้สมุนไพร เช่น น้ำมันเปปเปอร์มินต์ เป็นต้น (5) การเปลี่ยนแปลงจุลินทรีย์ในลำไส้ เช่น โพรไบโอติก (Probiotic) การปลูกถ่ายจุลินทรีย์ด้วยอุจจาระ (Fecal microbiota transplantation, FMT)

การปลูกถ่ายจุลินทรีย์ด้วยอุจจาระเป็นวิธีที่ส่งสารอุจจาระที่เตรียมโดยใช้วิธีพิเศษ ทั้งนี้สารนี้ได้รับจากคนที่มีสุขภาพดี (Healthy donor) แล้วนำไปสู่คนไข้หรือผู้รับ (Recipient) เพื่อปรับปรุงหรือฟื้นฟูความสมดุลของชุมชนจุลินทรีย์ในลำไส้ (Ser et al., 2021) เนื่องจากมีสมมติฐานว่า การไม่สมดุล (Imbalance) ของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Gut microbiota) หรือ การเสียสมดุลในลำไส้ (Gut dysbiosis) ซึ่งสังเกตได้จากความไม่สมดุลของไมโครไบโอมในระบบทางเดินอาหารนั้นสัมพันธ์กับภาวะลำไส้แปรปรวน (Holtmann et al., 2016; Cryan et al., 2019) การเสียสมดุลนี้สัมพันธ์กับกลไกความผิดปกติของลำไส้และภาวะลำไส้แปรปรวน เพราะมีข้อมูลว่าจุลินทรีย์ในลำไส้สามารถควบคุมการทำงานของสมองมนุษย์ผ่านระบบประสาทในลำไส้ (Mishima & Ishihara, 2020) ที่เรียกว่า ระบบแกนเชื่อมโยงระหว่างลำไส้ สมองและไมโครไบโอม (Gut-brain-microbiome axis) โดยแกนนี้เป็นการสื่อสาร 2 ทิศทางระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้และระบบประสาทในลำไส้ รวมทั้งในระบบประสาทส่วนกลาง (Cryan et al. 2019; Martin et al., 2018) โดยมีสื่อกลางเป็นเซลล์ประสาทร่วมกับต่อมไร้ท่อและสารอื่น ๆ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของลำไส้และความไวเกินไปของช่องท้อง (Visceral hypersensitivity) ตัวอย่างเช่น สารเซโรโทนินที่เป็นสารหลักในพยาธิวิทยาของภาวะลำไส้แปรปรวนนั้นสัมพันธ์กับการเพิ่มความไวเกินไปของเยื่อเมือกในลำไส้ อีกทั้งบางส่วนของสารเซโรโทนินนี้ผลิตจากเชื้อจุลินทรีย์บางชนิด เช่น *Streptococcus spp.* เป็นต้น (Roshchina, 2010) ดังนั้นการเสียสมดุลในลำไส้

จึงเป็นไปได้ทั้งสาเหตุและผลลัพธ์ของการผิดปกติของการส่งสัญญาณของสารเซโรโทนินซึ่งนำไปสู่ภาวะลำไส้แปรปรวน ด้วยเหตุเหล่านี้การฟื้นฟูสมดุลของลำไส้ด้วยการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระอาจสามารถส่งผลต่อภาวะลำไส้แปรปรวน

งานวิจัยที่เกี่ยวกับการศึกษาประสิทธิผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเพื่อบำบัดคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนมีอยู่หลายฉบับ ไม่ว่าจะเป็นการทดลองแบบแขนเดียว (Single-arm trial) หรือการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial, RCT) อีกทั้งยังมีงานวิจัยที่ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณไปแล้วล่าสุดทั้งหมด 4 กลุ่มวิจัย นั่นคือ Xu et al. (2019) Ianiro et al. (2019) และ Green et al. (2020) ศึกษาเฉพาะการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ขณะที่ Myneedu et al. (2019) ศึกษาทั้งการทดลองแบบแขนเดียวและการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากมีงานวิจัยเพิ่มขึ้นมา เช่น การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม เป็นต้น ทำให้สามารถศึกษาประสิทธิผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนได้ดียิ่งขึ้น เนื่องจากมีจำนวนตัวอย่างมากขึ้น

1.2 คำถามงานวิจัย

การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระมีประสิทธิผลต่อภาวะลำไส้แปรปรวนหรือไม่

1.3 สมมติฐานงานวิจัย

คนไข้ที่มีการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระมีอาการภาวะลำไส้แปรปรวนดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.4 วัตถุประสงค์งานวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระต่อภาวะลำไส้แปรปรวนด้วยวิธีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis)

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

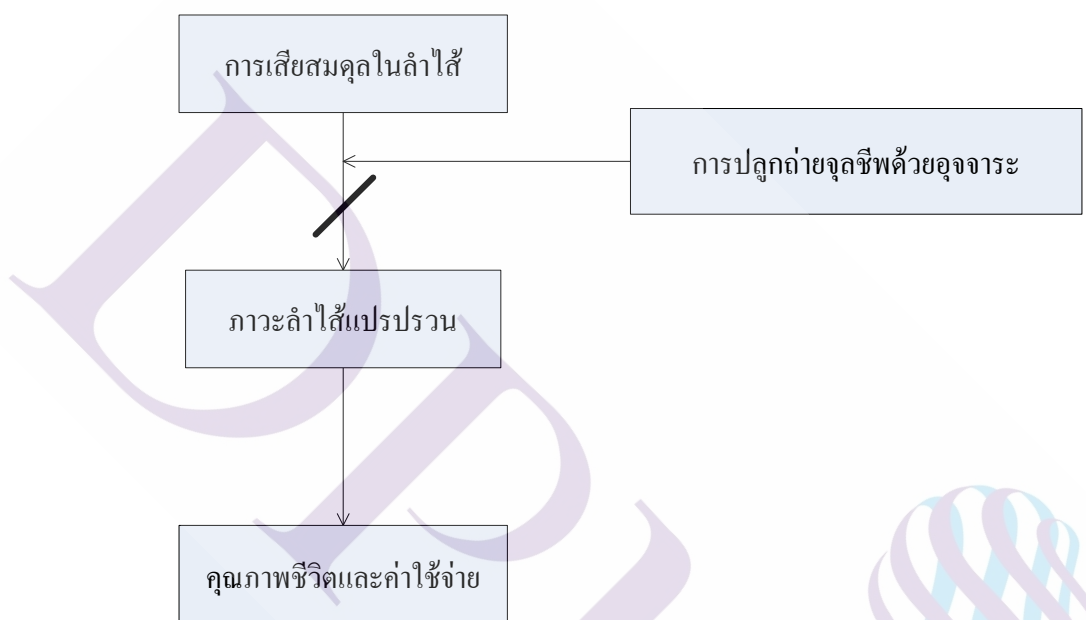
1.5.1 ทราบถึงประสิทธิผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระต่อภาวะลำไส้แปรปรวน

1.5.2 ทราบถึงวิธีการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระที่มีประสิทธิผลต่อภาวะลำไส้แปรปรวน

1.5.3 เพิ่มคุณภาพชีวิต (Quality of life) หลังคนไข้ภาวะลำไส้แปรปรวนมีอาการดีขึ้น

1.5.4 ลดค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาภาวะลำไส้แปรปรวนและเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานหลังมีอาการดีขึ้น

1.6 กรอบแนวคิดในการวิจัย



1.7 นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย

Irritable bowel syndrome (IBS) หมายถึง ภาวะลำไส้แปรปรวน

Functional gastrointestinal disorder (FGID) หมายถึง การทำงานผิดปกติของระบบ
กระเพาะและลำไส้

Bidirectional brain-gut axis หมายถึง แกนสมอง-ลำไส้ใน 2 ทิศทาง

Rome criteria หมายถึง เกณฑ์มาตรฐานโรม

IBS with constipation (IBS-C) หมายถึง ภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูก

IBS with diarrhea (IBS-D) หมายถึง ภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วง

IBS with alternating diarrhea and constipation (Irritable bowel syndrome-mixed, IBS-M) หมายถึง ภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วงและท้องผูกผสมกัน

Inflammatory bowel disease (IBD) หมายถึง โรคลำไส้อักเสบ

Quality of life (QOL) หมายถึง คุณภาพชีวิต

Direct care cost หมายถึง ค่าใช้จ่ายสุขภาพโดยตรง

Absenteeism หมายถึง การหยุดงานของคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน

Presenteeism หมายถึง การมาทำงานของคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน แต่ไม่สามารถทำงานได้เต็มที่

Fecal microbiota transplantation (FMT) หมายถึง การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ

Healthy donor หมายถึง คนที่มีสุขภาพดีที่สามารถให้สารอุจจาระได้

Recipient หมายถึง คนไข้ที่ได้รับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ

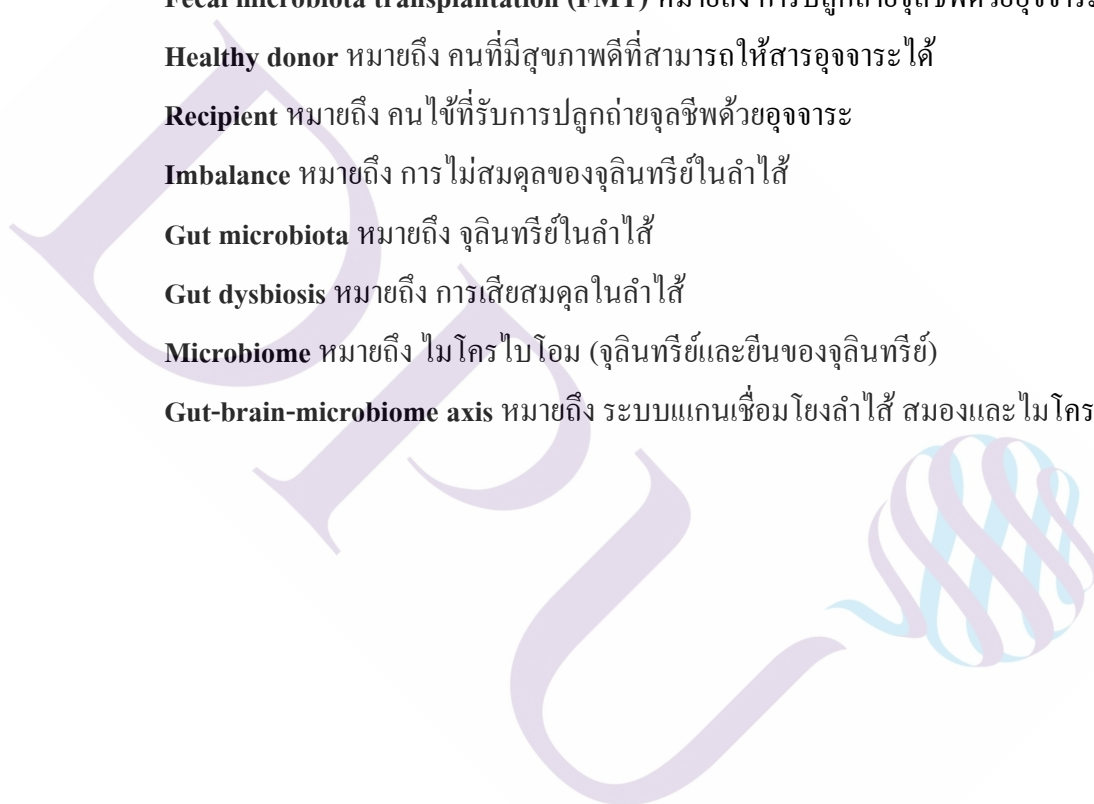
Imbalance หมายถึง การไม่สมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้

Gut microbiota หมายถึง จุลินทรีย์ในลำไส้

Gut dysbiosis หมายถึง การเสียสมดุลในลำไส้

Microbiome หมายถึง ไมโครไบโอม (จุลินทรีย์และยีนของจุลินทรีย์)

Gut-brain-microbiome axis หมายถึง ระบบแกนเชื่อมโยงลำไส้ สมองและไมโครไบโอม



บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับการผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร

อาการโรคทางเดินอาหาร (Gastrointestinal tract symptom) เป็นอาการเกี่ยวกับการปวดท้อง ท้องร่วง ท้องผูก ท้องอืด แน่นท้อง คลื่นไส้ และอาเจียน ซึ่งเป็นอาการทั่วไปของพยาธิวิทยาอินทรีย์ (Organic pathology) ที่อาจเกิดขึ้นร่วมกับมะเร็งทางเดินอาหาร โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (Inflammatory bowel disease, IBD) แผลในกระเพาะอาหาร (Peptic ulcer) และความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของลำไส้ (Motility disorder) เช่น ภาวะกระเพาะอาหารบีบตัวช้า (Gastroparesis) (Black et al., 2020) อย่างไรก็ตามเป็นที่ทราบกันดีอยู่ว่าการตรวจคนไข้บางประเภทไม่สามารถพบความผิดปกติที่อธิบายข้างต้นและบ่อยครั้งจะเรียกอาการเหล่านั้นว่าเป็นอาการที่เกี่ยวกับการทำงาน (Functional symptom) Shivaji & Ford (2014) กล่าวว่าการทำงานที่ผิดปกติของระบบกระเพาะและลำไส้หรือรวมเรียกว่า ระบบทางเดินอาหาร (Functional gastrointestinal disorder, FGID) มีหลายอาการ เช่น ภาวะลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel syndrome, IBS) อาการปวดกระเพาะเนื่องจากการทำงานผิดปกติ (Functional dyspepsia, FD) ท้องผูกเนื่องจากการทำงานผิดปกติ (Functional constipation) ท้องร่วงเนื่องจากการทำงานผิดปกติ (Functional diarrhea) เป็นต้น การทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารมีคำนิยามหลาย ๆ คำรวมกัน นั่นคือการมีการรบกวนการเคลื่อนไหวของลำไส้ (Motility disturbance) การไวเกินไประบบทางเดินอาหาร (Visceral hypersensitivity) การทำงานของเยื่อและภูมิคุ้มกันลำไส้ที่เปลี่ยนแปลงไป (Altered mucosal and immune function) จุลชีพในลำไส้ที่เปลี่ยนแปลงไป (Altered gut microbiota) และการประมวลผลของระบบสมองส่วนกลางที่เปลี่ยนแปลงไป (Altered CNS processing.) (Aziz et al., 2016) Drossman & Hasler (2016) กล่าวว่าเนื่องจากพยาธิสรีรวิทยาที่ไม่ทราบชัดเจนและการหลีกเลี่ยงที่จะใช้คำว่า การทำงาน (Functional) จึงมีการนิยามอาการผิดปกติของระบบระบบทางเดินอาหารว่าเป็น การสั่งงานผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างสมองและลำไส้ (Brain-gut interaction disorder) เพื่อให้สะท้อนถึงความเป็นวิทยาศาสตร์ที่มีเหตุผล ทั้งนี้เป็นเวลากว่า 30 ปีที่องค์กร โรม (Rome Foundation) หรือ

ผู้เชี่ยวชาญในระบบทางเดินอาหาร (Gastroenterologist) และสถาบันการศึกษาในสาขาสุขภาพในระบบทางเดินอาหารได้สร้างและปรับปรุงมาตรฐานที่ใช้วินิจฉัยและแยกแยะผู้ป่วยที่มีการทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารโดยใช้ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญและหลักฐานที่มีอยู่ (Black et al., 2020) ตารางที่ 1 แสดงการทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร 33 ชนิดที่แบ่งตามอวัยวะ

ตารางที่ 2.1 การทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร 33 ชนิดแบ่งตามอวัยวะ

อวัยวะที่ผิดปกติ	ความผิดปกติ
หลอดอาหาร (Esophagus)	การปวดหน้าอกเรื้อรัง (Functional chest pain) การจุกเสียดท้องเรื้อรัง (Functional heartburn) การไวเกินไปของอาการกรดไหลย้อน (Reflux hypersensitivity) การมีก้อนกลม (Globus) การกลืนลำบาก (Functional dysphagia)
กระเพาะอาหารและลำไส้ส่วนต้น (Gastroduodenal)	การปวดกระเพาะเรื้อรัง (Functional dyspepsia) ภาวะไม่สบายท้องหลังรับประทานอาหาร (Postprandial distress syndrome) ภาวะการปวดที่ลิ้นปี่ (Epigastric pain syndrome) การเรอ (Belching disorder) การเรอจากเหนือกระเพาะมากเกินไป (Excessive supergastric belching) การเรอจากกระเพาะมากเกินไป (Excessive gastric belching) การคลื่นไส้และอาเจียน (Nausea and vomiting) คลื่นไส้อาเจียนเรื้อรัง (Chronic nausea vomiting syndrome) อาเจียนเป็น ๆ หาย ๆ (Cyclic vomiting syndrome) ภาวะอาเจียนรุนแรงจากกัญชา (Cannabinoid hyperemesis syndrome) ภาวะสำรอก (Rumination syndrome)
ลำไส้ (Bowel)	ภาวะลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel syndrome, IBS) ภาวะลำไส้แปรปรวนแบบท้องผูก (Irritable bowel syndrome-constipation, IBS-C) ภาวะลำไส้แปรปรวนแบบท้องร่วง (Irritable bowel syndrome-diarrhea, IBS-D) ภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วงและท้องผูกแบบผสม (IBS with alternating diarrhea and constipation หรือ Irritable bowel syndrome-mixed, IBS-M) ภาวะลำไส้แปรปรวนแบบไม่มีนิยาม (Unclassified) การท้องผูกเรื้อรัง (Functional constipation) การท้องร่วงเรื้อรัง (Functional diarrhea) ท้องอืดและการยืดขยายช่องท้องเรื้อรัง (Functional abdominal bloating or distension) ภาวะลำไส้แปรปรวนที่ไม่ทราบสาเหตุ (Unspecified functional bowel syndrome) ท้องผูกเนื่องจากสารโอปิออยด์ (Opioid-induced constipation)

ตารางที่ 2.1 การทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร 33 ชนิดแบ่งตามอวัยวะ (ต่อ)

อวัยวะที่ผิดปกติ	ความผิดปกติ
ระบบทางเดินอาหารจากสื่อส่วนกลาง (Centrally mediated disorder of gastrointestinal pain)	การปวดช่องท้องที่มีสื่อจากส่วนกลาง (Centrally mediated abdominal pain syndrome) ภาวะไร้ความรู้สึกหรือภาวะปวดมากในทางเดินอาหารเนื่องจากสารโอปิออยด์ (Necrotic bowel syndrome or opioid-induced gastrointestinal hyperalgesia)
ถุงน้ำดีและ Sphincter of Oddi (Gallbladder and Sphincter of Oddi)	การปวดถุงน้ำดี (Biliary pain) ถุงน้ำดีทำงานผิดปกติเรื้อรัง (Functional gallbladder disorder) การผิดปกติของกล้ามเนื้อ sphincter of Oddi ที่ถุงน้ำดี (Functional biliary sphincter of Oddi disorder) การผิดปกติของกล้ามเนื้อ sphincter of Oddi ที่ตับอ่อน (Functional pancreatic sphincter of Oddi disorder)
กล้ามเนื้อหูรูดทวารหนัก (Anorectal disorder)	การกลั้นอุจจาระไม่อยู่ (Fecal incontinence) การเจ็บปวดลำไส้ตรงและทวารหนัก (Functional anorectal pain) การปวดทวารหนักเรื้อรังซึ่งเกิดจากกล้ามเนื้อตึงในบริเวณอุ้งเชิงกรานและทวารหนัก (Levator ani syndrome) การเจ็บปวดลำไส้ตรงและทวารหนักไม่ทราบสาเหตุ (Unspecified functional anorectal pain) อาการปวดอย่างรุนแรงในบริเวณทวารหนัก (Proctalgia fugax) การอุจจาระผิดปกติเรื้อรัง (Functional defecation disorder) แรงขับอุจจาระไม่เพียงพอ (Inadequate defecation propulsion) การอุจจาระไม่ต่อเนื่อง (Dyssynergic defecation)

หมายเหตุ IBS คือ Irritable bowel syndrome หรือ ภาวะลำไส้แปรปรวน

ที่มา Black et al. (2020)

ถ้าใช้เกณฑ์มาตรฐานโรมล่ำสุดฉบับที่ 4 คัดกรองคนไข้ที่มีภาวะการทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารตามตารางที่ 2.1 นั้นอาจมีอาการหลายรูปแบบและอยู่ภายใต้หลายปัจจัยร่วมกัน เช่น คนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel syndrome, IBS) อาจจะมีอาการอย่างแรกคือ ท้องอืด (Bloating) ซึ่งสัมพันธ์กับการย่อยอาหารบางชนิดผิดปกติ (Maldigestion) เช่น Fermentable oligosaccharides, disaccharides, or monosaccharides, and polyols (FODMAPs) อย่างที่สองอาจจะมี การปวดและโรคท้องร่วง (Diarrhea) ที่สัมพันธ์กับการไวเกินไปของระบบทางเดินอาหาร (Visceral hypersensitivity) การทำงานของเยื่อและภูมิคุ้มกันลำไส้ที่เปลี่ยนไป (Altered mucosal and immune

function) ตามด้วยการติดเชื้อแบคทีเรีย (Bacterial infection) ซึ่งเรียกว่า ภาวะลำไส้แปรปรวนหลังการติดเชื้อ (Post-infection IBS) หรืออย่างที่สามารถมีอาการของโรควิตกกังวล (Anxiety) และการปวดที่เกิดจากการควบคุมผิดปกติของสมอง (ประสาท) ส่วนกลาง (Central pain dysregulation) ที่สัมพันธ์กับโรคเครียดหลังผ่านเหตุการณ์ร้ายแรงหรือความรุนแรงทางการหรือทางเพศ เป็นต้น

การวินิจฉัยภาวะการทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร โดยพื้นฐานจะเป็นไปตามเกณฑ์มาตรฐานดังแสดงในตารางที่ 1 แต่ในทางปฏิบัติทางคลินิกเป็นที่ยอมรับกันว่าความผิดปกติในด้านการเคลื่อนไหวของลำไส้และการทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหารอื่น ๆ นั้นจะเกิดขึ้นพร้อมกันบ่อย ๆ (Black et al., 2020) ทำให้การวินิจฉัยนี้มีประโยชน์ต่อภาวะอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นพร้อมกัน เช่น อาจมีโรคภูมิแพ้กลูเตน (Coeliac Disease) เข้ามาเกี่ยวข้องด้วย อย่างไรก็ตามกระบวนการวินิจฉัยดังกล่าวต้องเป็นไปเพื่อช่วยไม่ให้มีการตรวจมากเกินไปจนเกิดความจำเป็น (Overinvestigation) (Drossman & Ruddy, 2020) โดยแพทย์สามารถแยกแยะการตรวจต่าง ๆ โดยอาศัยลักษณะทางกายภาพได้ เช่น อาการปวดที่เด่นชัด (Predominant pain) อาจนำไปสู่การตรวจวินิจฉัยอื่น ๆ ที่แตกต่างกัน เช่น โรคท้องร่วงหรือภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วง เป็นต้น

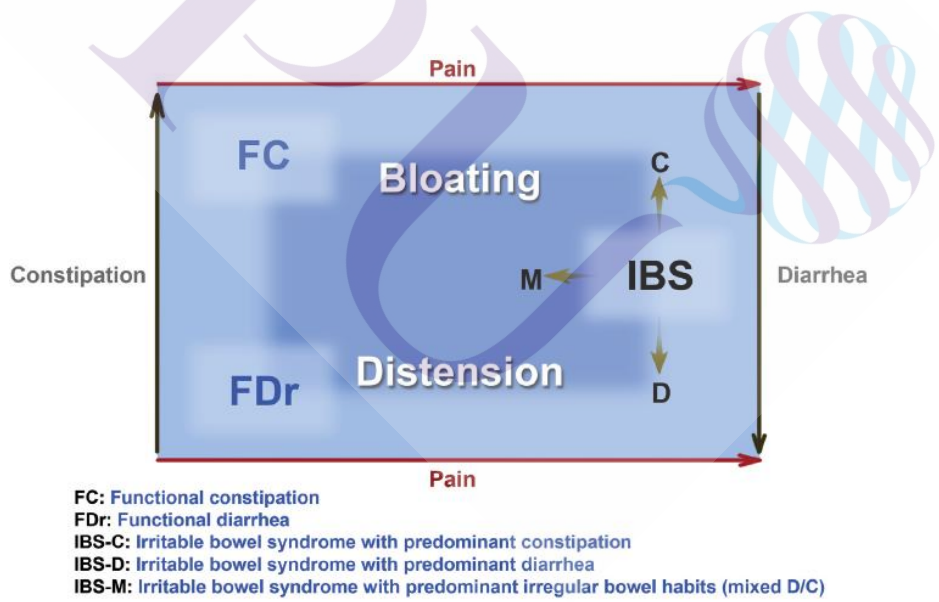
2.2 แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับภาวะลำไส้แปรปรวน

2.2.1 คำนิยามภาวะลำไส้แปรปรวน

ในปี ค.ศ. 1978 Manning et al. (1978) ได้เสนอเกณฑ์มาตรฐานการวินิจฉัยภาวะลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel syndrome, IBS) เป็นครั้งแรกโดยอาศัยการสังเกตตามอาการ 6 อย่าง ประกอบด้วย (1) ถ่ายเหลวเมื่อเริ่มมีอาการปวด (2) ถ่ายบ่อยเมื่อเริ่มมีอาการปวด (3) หายปวดหลังจากถ่ายอุจจาระ (4) ท้องบวมอืดอย่างเห็นได้ชัด (5) รู้สึกถ่ายไม่สุดเกินกว่าร้อยละ 25 ของเวลาอุจจาระ และ (6) ท้องร่วงเหลวเกินกว่าร้อยละ 25 ของเวลาอุจจาระ ต่อมาในปี ค.ศ. 1989 กลุ่มนักวิจัยของค็กรโรม (Rome Foundation) ใช้ข้อมูลการสำรวจประชากรเพื่อพัฒนาเกณฑ์มาตรฐาน โรม (Rome criteria) เพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะลำไส้แปรปรวนและการทำงานความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารอื่น ๆ ที่พิจารณาความผิดปกติทางลำไส้-สมอง (Thompson et al., 1999; Black & Ford, 2020) Sultan & Malhotra (2017) กล่าวว่าล่าสุดเกณฑ์มาตรฐานโรมฉบับที่ 4 ปี ค.ศ. 2016 ได้นิยามภาวะลำไส้แปรปรวนว่าเป็นการปวดในช่องท้องที่เป็น ๆ หาย ๆ (Recurrent abdominal pain) และเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของลักษณะและ/หรือความถี่ของอุจจาระ โดยค่าความถี่วิกฤต (Threshold) ของการปวดในช่องท้องของภาวะลำไส้แปรปรวนในเกณฑ์มาตรฐานโรมฉบับที่ 4 (Black & Ford, 2020) มีอาการ โดยสังเกตดังนี้

- ต้องปวดอย่างน้อย 1 วันต่อสัปดาห์ใน 3 เดือนที่ผ่านมา และสัมพันธ์กับการถ่ายอุจจาระ
ความถี่และลักษณะของการถ่ายอุจจาระ

- มีอาการปวด 3 เดือนที่ผ่านมาเริ่มรู้สึกมีอาการครั้งแรกอย่างน้อย 6 เดือนก่อนการ
วินิจฉัยภาวะลำไส้แปรปรวน และคนไข้ควรเข้าใจเกณฑ์มาตรฐานโรมน้อย 3 เดือนก่อนการวินิจฉัย
เกณฑ์มาตรฐานโรมนับที่ 4 ยังกล่าวถึงการดีขึ้นของอาการปวดในช่องท้องให้พิจารณาที่
ความสัมพันธ์กับการถ่ายอุจจาระ ไม่ใช่สัมพันธ์หลังการถ่ายอุจจาระ เนื่องจากคนไข้บางคนที่มีภาวะ
ลำไส้แปรปรวนอาจมีอาการปวดในช่องท้องมากขึ้นหลังการถ่ายอุจจาระ นอกจากนี้ยังได้ระบุลักษณะ
ของภาวะลำไส้แปรปรวนว่าเป็นความผิดปกติในระบบลำไส้-สมอง (Gut-brain interaction, DGBI) ซึ่ง
ต่างจากการทำงานของระบบทางเดินอาหาร (Functional gastrointestinal disorder) เพื่อป้องกัน
ความคลุมเครือและความสับสนต่อคำว่า การทำงาน (Functional) สุดท้ายภาวะลำไส้แปรปรวนจะต้อง
แยกกลุ่มจากความผิดปกติในระบบลำไส้-สมองอื่น ๆ จึงทำให้คนไข้ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้
แปรปรวนจะได้รับการแยกกลุ่มตามอาการ เช่น ท้องผูกผิดปกติ (Functional constipation) หรือท้องร่วง
ผิดปกติ (Functional diarrhea) (Black & Ford, 2020) Lacy et al. (2016) ได้แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง
ความรุนแรงของอาการท้องผูก ท้องร่วง ปวดช่องท้องและภาวะลำไส้แปรปรวนดังแสดงในภาพที่ 2.1



ภาพที่ 2.1 ความรุนแรงของอาการท้องผูก ท้องร่วง ปวดช่องท้องและภาวะลำไส้แปรปรวน
(ที่มา Lacy et al., 2016)

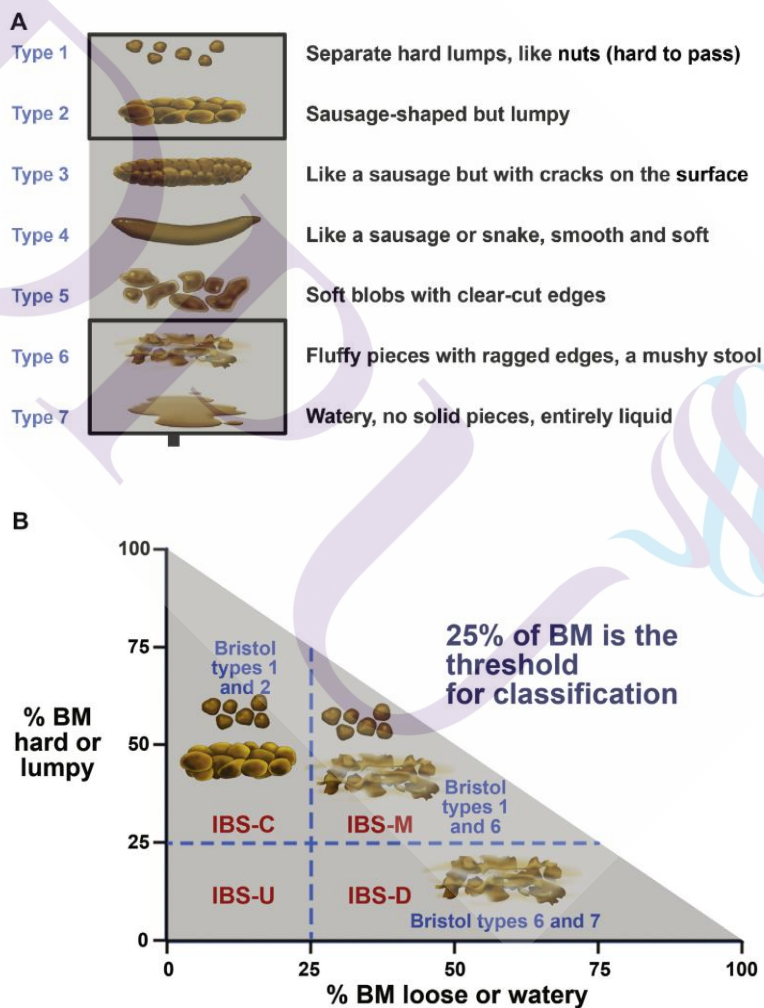
2.2.2 การวินิจฉัยภาวะลำไส้แปรปรวน

Sultan & Malhotra (2017) กล่าวว่าอาการภาวะลำไส้แปรปรวนอาจแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ดังนั้นแพทย์ควรคำนึงถึงภาวะลำไส้แปรปรวนถ้าคนไข้มีความรู้สึกไม่สบายหรือปวดในช่องท้อง (Abdominal discomfort or pain) การอุจจาระถี่ผิดปกติ (มากกว่า 3 ครั้งต่อวัน หรือน้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์) อีกทั้งมีอาการเครียดเกินไปเมื่อมีการถ่ายอุจจาระ กิจกรรมเร่งด่วนและการรู้สึกถ่ายไม่สุด หรืออาจมีอาการกำเริบหลังอาหาร (Postprandial exacerbation) แก๊สเยอะเกินและท้องเฟ้อ (Flatulence) สิ่งเหล่านี้เป็นอาการทั่วไปในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน ทั้งนี้อาการในระบบทางเดินอาหารอาจเป็น ๆ หาย ๆ มากกว่า 2 ปี รวมทั้งอาจมีอาการกำเริบจากความเครียดทางจิตสังคม (Psychosocial stress) ลักษณะการถ่ายอุจจาระ 3 ชนิดอาจบ่งบอกภาวะลำไส้แปรปรวน นั่นคือท้องผูก (IBS with constipation, IBS-C) ท้องร่วง (IBS with diarrhea, IBS-D) และผสมกัน (IBS with alternating diarrhea and constipation, IBS-M) (Lacy et al., 2016) ดังแสดงในภาพที่ 2.2 (ดูตารางที่ 2.1 ประกอบ)

ลักษณะอาการภาวะลำไส้แปรปรวนในแต่ละบุคคลอาจมีอาการแตกต่างกันไปจากที่เป็นและบ่อยครั้งจะใช้เป็นสัญญาณเตือนได้ เช่น น้ำหนักลด การตื่นในเวลากลางคืนเนื่องจากอาการในระบบทางเดินอาหาร การมีเลือดในอุจจาระ ประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งในลำไส้หรือโรคลำไส้อักเสบ (Inflammatory bowel disease) การใช้ยาปฏิชีวนะ และการเป็นไข้ นอกจากนี้ประวัติคนไข้ถือเป็นเครื่องมือหลักที่สำคัญในการวินิจฉัยคนไข้ภาวะลำไส้แปรปรวน เช่น การมีลักษณะที่เข้าเกณฑ์มาตรฐานแมนนิงจำนวน 3 ถึง 6 อย่างนั้นแสดงถึงความไว (Sensitivity) ประมาณร้อยละ 60 และค่าจำเพาะ (Specificity) ประมาณร้อยละ 80 ส่วนเกณฑ์มาตรฐานโรมมีความไวในช่วงร้อยละ 69 ถึง 96 และค่าจำเพาะอยู่ในช่วงร้อยละ 72 ถึง 85 ทั้งนี้เมื่อใช้เกณฑ์การวินิจฉัยมากขึ้น การวินิจฉัยในผู้หญิงและผู้ป่วยอายุน้อยมีความแม่นยำมากขึ้น แต่จุดอ่อนเกณฑ์ของเหล่านี้คือยังไม่มีวิธีตรวจมาตรฐาน (Gold standard) (Sood et al., 2014)

ในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูก แพทย์ควรพิจารณาภาวะอื่นด้วย เช่น การอุดตันบางส่วนของลำไส้ (Partial colonic obstruction) หรือความผิดปกติในการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ (Colonic dysmotility) (Sultan & Malhotra, 2017) ในคนไข้ที่มีอายุน้อยกว่า 45 ปีที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกแต่มีอาการเล็กน้อย ถ้าตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดเป็นปกติและไม่มีสัญญาณเตือนควรมีการบำบัดด้วยการใช้ไฟเบอร์หรือใช้ยาาระบายที่เพิ่มปริมาณน้ำ (Osmotic laxative) ก่อนการตรวจวินิจฉัยอื่น ส่วนคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วง แพทย์ควรพิจารณาภาวะอื่นด้วย เช่น โรคลำไส้อักเสบ การติดเชื้อ การดูดซึมผิดปกติ รวมทั้งผลกระทบจากยาและอาหาร ซึ่งวินิจฉัยต่างจาก

อาการท้องผูก ทั้งนี้ในคนไข้ที่มีความอ่อนไหว การรับประทานแลคโตส ฟรุคโตสและคาเฟอีนมากเกินไปอาจจะทำให้อุจจาระร่วง (Loose stool) นอกจากนี้การศึกษาบางฉบับได้ชี้ว่ามีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วงเกิดขึ้นพร้อมกับอาการลำไส้ใหญ่อักเสบขนาดเล็ก (Microscopic colitis) (Guagnozzi et al., 2016) ถึงแม้ว่าไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน ก็ควรมีการส่องกล้องลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) ร่วมกับการสุ่มตัดชิ้นเนื้อไปตรวจ (Biopsy) (Hilpüsch et al., 2017) แต่สำหรับคนไข้ที่มีอายุเกินกว่า 45 ปี หรือที่มีการติดต่อการรักษา มีอาการรุนแรงหรือเพ็งจะมีอาการนั้น การตรวจทุกส่วนของลำไส้ อาจมีความจำเป็น



ภาพที่ 2.2 ลักษณะอุจจาระกับภาวะลำไส้แปรปรวน

(ที่มา Lacy et al., 2016)

เมื่อได้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตรวจสอบคนไข้แล้ว แต่อาการที่เป็นสัญญาณไม่ปรากฏ แพทย์สามารถใช้วิธีอื่น ๆ ช่วยวินิจฉัยว่ามีภาวะลำไส้แปรปรวนได้ เช่น การตรวจการแพ็กอุตนอาจจะมีประโยชน์ในคนไข้ที่ไม่มีอาการท้องผูกแต่มีภาวะลำไส้แปรปรวน (Sultan & Malhotra, 2017; Cash et al., 2011) นอกจากนี้ยังสามารถใช้ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (Biomarker) ของภาวะลำไส้แปรปรวนช่วยในการวินิจฉัยและเป็นแนวทางการรักษาในแต่ละบุคคล เช่น การตรวจดูการเคลื่อนผ่านของอุจจาระภายในลำไส้ใหญ่ (Colonic Transit) ความผิดปกติของการดูดซึมน้ำดี (Bile acid malabsorption) และสารเซโรโทนินสามารถใช้แสดงความชุกของภาวะลำไส้แปรปรวนบางชนิดได้ (Camilleri, 2015) อย่างไรก็ตามงานวิจัยในเกี่ยวกับดัชนีชี้วัดทางชีวภาพเหล่านี้ยังมีความจำเป็น

เมื่อคนไข้ไม่เข้าเกณฑ์มาตรฐาน โรมหรือแมนนิ่งแต่กลับมีสัญญาณเตือนทางอาการ รวมทั้งไม่ตอบสนองต่อการรักษาขั้นต้นแล้ว คำปรึกษาอื่น ๆ หรือวิธีการวินิจฉัยพิเศษ (Specialized diagnostic procedure) อาจมีความจำเป็น เช่น การตรวจเชื้อ *C. difficile* การวัด Fecal calprotectin ในตัวอย่างอุจจาระ การตรวจทางทวารหนัก (Digital rectal examination) การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) การศึกษาภาพถ่าย (Imaging study) เป็นต้น (Sultan & Malhotra, 2017)

2.2.3 ระบาดวิทยาของภาวะลำไส้แปรปรวน

จากข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic Review) ของความชุกของภาวะลำไส้แปรปรวนในการศึกษา 26 ฉบับใน 16 ประเทศ (Black & Ford, 2020) พบว่าประเทศไทยมีความชุกของภาวะลำไส้แปรปรวนอยู่ในช่วงร้อยละ 5 ถึง 9.9 ตามเกณฑ์มาตรฐานแมนนิ่งหรือโรมฉบับที่ 1 หรือ 2 ในปี ค.ศ. 2017 (Sperber et al., 2017) เมื่อวิเคราะห์การศึกษา 56 ฉบับทั่วโลก พบว่าความชุกของภาวะลำไส้แปรปรวนในผู้หญิงสูงกว่าผู้ชายอย่างมีนัยสำคัญ (Lovell & Ford, 2012) แต่เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลตามประเทศ พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างความชุกของภาวะลำไส้แปรปรวนในผู้หญิงเทียบกับผู้ชายในการศึกษาในเอเชียใต้ อเมริกาใต้ หรือในทวีปแอฟริกา (Gwee et al., 2018) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอีกฉบับหนึ่งได้วิเคราะห์ความชุกของการผิดปกติของความสัมพันธ์ระหว่างลำไส้และสมองในประชากรเร่ร่อนในประเทศอิสราเอล (Bedouin) พบว่ามีความชุกของภาวะลำไส้แปรปรวนเพิ่มขึ้นมากอย่างมีนัยสำคัญของพวกที่อาศัยในเมืองเทียบกับที่อาศัยในซานเมือง (ร้อยละ 9.4 ต่อ 5.8 โดย $P < 0.01$) ซึ่งอาจจะเกิดจากผลของความเครียดทางสังคมที่เพิ่ม อีกทั้งยังมีการศึกษาหนึ่งได้ชี้ว่าการอยู่ในภาวะสงครามในช่วงต้น ๆ ของชีวิตนั้นสัมพันธ์กับการเพิ่มความถี่ในการก่อให้เกิดภาวะลำไส้แปรปรวนในเวลาต่อมา (Klooker et al., 2019) นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 2020 มีการศึกษาหนึ่ง (Palsson et al., 2019) ได้ใช้การสำรวจประชากรออนไลน์ (Online population-base survey) ในประเทศ

สหรัฐอเมริกา แคนาดาและอังกฤษด้วยการใช้ทั้งเกณฑ์มาตรฐานโรมฉบับที่ 3 และ 4 พบว่าความชุกเมื่อใช้เกณฑ์มาตรฐานโรมฉบับที่ 4 ในการวินิจฉัยภาวะลำไส้แปรปรวนมีค่าประมาณครึ่งหนึ่งของความชุกเมื่อใช้เกณฑ์มาตรฐานโรมฉบับที่ 3 เนื่องจากในเกณฑ์มาตรฐานโรมฉบับที่ 4 ความถี่ของอาการปวดช่องท้องบ่อยมากขึ้น ทั้งนี้คณะทำงานองค์กรโรมได้รายงานว่าความชุกของภาวะลำไส้แปรปรวนและวิธีที่ใช้ในการศึกษามีความหลากหลายอย่างมาก อย่างไรก็ตามการสำรวจข้อมูลทั่วโลกขององค์กรโรมในปัจจุบันนี้ยังคงดำเนินอยู่ใน 34 ประเทศทั่วโลก แต่ยังคงมีคำถามในเรื่องความแตกต่างทางด้านพยาธิสรีระวิทยา (Pathophysiology) จิตวิทยา (Psychology) และสังคมวัฒนธรรม (Socioculture) ที่มีผลต่อความชุกของภาวะลำไส้แปรปรวนทั้งระหว่างประเทศและผลของความแตกต่างในวัฒนธรรม

2.2.4 ผลกระทบของภาวะลำไส้แปรปรวน

ภาวะลำไส้แปรปรวนมีผลต่อคุณภาพชีวิต (Quality of life, QOL) อย่างมาก (Gralnek et al., 2000; Frank et al., 2002) และอาจมากที่สุดใดคนไข้ที่มีอาการท้องร่วงเป็นหลัก (Singh et al., 2015) เพราะกลัวการกลืนไม่อยู่เมื่ออยู่สังคม (Buono et al., 2017) รวมทั้งกลัวสถานที่ที่ไม่มีห้องน้ำ ทำให้ไม่เต็มใจที่จะออกจากบ้าน แต่คนที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกเป็นไปได้มากที่จะหลีกเลี่ยงการมีเพศสัมพันธ์ เนื่องจากอึดอัดต่อการจดจ่อหรือความรู้สึกที่อยู่กับตัวเอง (Ballou et al. 2019) ผลกระทบของอาการภาวะลำไส้แปรปรวนในที่ทำงานรวมไปถึงการเสียน้ำได้ สังคมและความสามารถในการท่องเที่ยวก็ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตเช่นกัน อีกทั้งยังเชื่อว่ารู้สึกอับอายต่อครอบครัวและแพทย์ที่อาจไม่เข้าใจต่อการดำเนินชีวิต (Drossman et al., 2009) การปรึกษากับผู้เชี่ยวชาญในระบบทางเดินอาหาร (Gastroenterologist) เกี่ยวกับอาการภาวะลำไส้แปรปรวนกลับไม่ได้มีนัยสำคัญทางสถิติที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิต อีกทั้งสุดท้ายยังไม่สามารถรักษาให้หายได้ (Canavan et al., 2015) นอกจากนี้ยังมีข้อสังเกตว่า คุณภาพชีวิตในระยะยาวอาจเป็นผลมาจากอาการทางจิตใจมากกว่าอาการในระบบทางเดินอาหาร (Weerts et al., 2019) สิ่งนี้ย้ำถึงความสำคัญของทัศนคติแบบองค์รวมทั้งร่างกายและจิตใจในการรักษา

Black & Ford (2020) กล่าวว่าค่าใช้จ่ายในการดูแลสุขภาพโดยตรง (Direct care cost) ของภาวะลำไส้แปรปรวนเป็นค่าใช้จ่ายทั้งหมดที่เกี่ยวกับการบริการสุขภาพ การวิเคราะห์และการรักษาอาการนั้นสูงมาก โดยอยู่ในช่วง 45.6 ถึง 200 ล้านดอลลาร์ต่อปีในสหราชอาณาจักร (Canavan et al., 2014) จนถึง 2 พันล้านดอลลาร์ต่อปีในประเทศจีน (Zhang et al., 2016) การประเมินในปี ค.ศ. 2013 จากการศึกษา 35 ฉบับ พบว่าค่าใช้จ่ายโดยตรง (Direct cost) ในประเทศสหรัฐอเมริกามีความแปรปรวนอย่างมาก นั่นคืออยู่ระหว่าง 1562 และ 7547 ดอลลาร์ต่อคนไข้ต่อปี (Nellesen et al., 2013) อย่างไรก็ตามค่าโดยประมาณจากประเทศในยุโรป 6 ประเทศที่เป็นค่าต่ำกว่านั้นอยู่ระหว่าง 1183 ถึง 3358 ยูโร

ต่อคน (Flacco et al., 2019) แต่การเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายของแต่ละประเทศนั้นเป็นไปได้ค่อนข้างยาก เพราะวิธีที่ใช้และปีที่วิเคราะห์มีความแตกต่างกัน อีกทั้งยังไม่มีการศึกษาวิเคราะห์อย่างจริงจัง

คนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนบ่อย ๆ พบว่ามีความลำบากในการทำงานเนื่องจากผลของอาการ ดังนั้นคนไข้เหล่านี้จึงหยุดงานแบบ Absenteeism หรือยังทำงานแต่ไม่สามารถทำงานได้เต็มที่ซึ่งคือแบบ Presenteeism (Black & Ford, 2020) ในปี ค.ศ. 2018 มีการศึกษาโดยใช้แบบสอบถามคนไข้ 525 คนที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน พบว่าร้อยละ 24 ของคนไข้ที่เป็นลูกจ้างมีการหยุดงานแบบ Absenteeism และการทำงานแบบ Presenteeism นั้นมีจำนวนถึงร้อยละ 86 ของคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน ในการวิเคราะห์ข้อมูลจากประเทศในยุโรป 13 ประเทศ พบว่าค่าใช้จ่ายทางอ้อมเฉลี่ยโดยประมาณสูงถึง 2134 ยูโรต่อปีต่อคน (Flacco et al., 2019) นอกจากนี้การศึกษาในคนไข้ 152 คนที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน พบว่ามีความเครียดและเบื่อการะสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับคนที่มีสุขภาพดี 39 คน ($P=0.002$) ข้อสังเกตนี้เพิ่มอย่างสัมพันธ์กับความรุนแรงของอาการของคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน ($P<0.0001$) (Wong et al., 2013)

2.2.5 ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะลำไส้แปรปรวน

พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology) ของภาวะลำไส้แปรปรวนยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างชัดเจน แต่ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะนี้มีหลายประการ เช่น พันธุกรรม อาหาร ปัจจัยทางจิตใจ การติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal infection) และการรบกวนไมโครไบโอม (จุลินทรีย์และยีนของจุลินทรีย์) ในลำไส้ ทั้งหมดนี้มีอิทธิพลต่อแกนสมอง-ลำไส้ใน 2 ทิศทาง (Black & Ford, 2020) ดังอธิบายต่อไปนี้

คนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนหลายคนมีญาติที่มีการตรวจวินิจฉัยเหมือนกันและมีรายงานอาการเหมือนกัน (Black & Ford, 2020) อีกทั้งยังมีรายงานอาการภาวะลำไส้แปรปรวนเกิดในครอบครัว ซึ่งชี้ให้เห็นถึงลักษณะทางพันธุกรรมที่แอบซ่อนอยู่ (Saito et al., 2010; Wachrens et al., 2015) อย่างไรก็ตามข้อสังเกตนี้อาจมีตัวกวน (Confounder) อยู่ นั่นคือสมาชิกในครอบครัวเดียวกันอาจมีประสบการณ์ในวัยเด็กร่วมกันหรืออยู่ในสภาพแวดล้อมเดียวกัน ทำให้มีอาการภาวะลำไส้แปรปรวนเหมือนกัน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางพันธุกรรมโดยเปรียบเทียบข้อมูลทางชีวภาพในสหราชอาณาจักรของประชากร 9,576 คนที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนและ 336,449 คนที่ร่างกายแข็งแรงเป็นกลุ่มเปรียบเทียบจากหลาย ๆ ศูนย์สุขภาพจากกลุ่มประชากรในยุโรป อเมริกาและสวีเดน พบความแตกต่างของโครโมโซมสัมพันธ์กับความเสถียรของภาวะลำไส้แปรปรวนในผู้หญิงเท่านั้น นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับอาการท้องผูก (Constipation) จึงทำให้สนับสนุนแนวความคิดการใช้ฮอร์โมนเพศ (Sex hormone) เพื่อรักษา

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะลำไส้แปรปรวน อีกทั้งมีการศึกษาประชากรในประเทศญี่ปุ่น พบว่าอาการภาวะลำไส้แปรปรวนเกี่ยวข้องกับความหลากหลายทางพันธุกรรมในตัวรับ (Receptor) ของฮอร์โมนคอร์ติโคโทรปิน-รีลีสซิง (Corticotropin-releasing hormone, CRH) และยังพบว่าการให้ฮอร์โมนนี้จากภายนอก (Exogenous) สามารถเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ (Colonic motility) ดังนั้นวิถีของฮอร์โมนนี้อาจสัมพันธ์กับภาวะลำไส้แปรปรวน (Sato et al., 2012; Komuro et al., 2016)

สารเซโรโทนิน (Serotonin) มีหน้าที่ในแกนสมอง-ลำไส้ เพราะว่าเป็นทั้งสารสื่อประสาทในสมอง (Brain neurotransmitter) ที่สัมพันธ์กับอารมณ์ (Mood) และเป็นสารสื่อประสาทในลำไส้ (Enteric neurotransmitter) ที่สำคัญต่อการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal motility) และสรีรวิทยาของระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal physiology) (Black & Ford, 2020) ดังนั้นวิถีของสารเซโรโทนิน (Serotonergic pathway) จึงได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวาง ตัวอย่างเช่น ข้อมูลจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) การศึกษา 27 ฉบับที่มีคนจำนวน 7,039 คน พบว่าความเสียหายอย่างมีนัยสำคัญของภาวะลำไส้แปรปรวนสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของการขนส่งกลับของสารเซโรโทนิน (Serotonin reuptake transporter, SERT) ในทั้งชาวเอเชียและคนขาว (Zhu et al., 2018)

คนไข้บ่อยครั้งมีรายงานว่าอาหารเป็นตัวกระตุ้น (Trigger) อาการภาวะลำไส้แปรปรวน (Monsbakken et al., 2016) โดยเฉพาะอาหารของที่มีน้ำตาลและไขมันสูง ซึ่งสิ่งเหล่านี้สัมพันธ์กับภาวะลำไส้แปรปรวนในกลุ่มประชากรชาวฝรั่งเศส (n = 44,350) (Buscail et al., 2017) นอกจากนี้มีหลักฐานกล่าวถึงประสิทธิภาพของอาหารที่มี Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyol (FODMAP) ต่ำอาจมีผลต่อต่อภาวะลำไส้แปรปรวน นอกจากนี้มีข้อมูลจากการทดลองใช้ยาหลอก 106 คน แนะนำว่ากลูตามีน (Glutamine supplement) อาจเป็นประโยชน์ในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนหลังการติดเชื้อ (Post-infectious IBS, PI-IBS) เพราะอาจช่วยลดความสามารถในการซึมผ่านลำไส้ (Intestinal permeability) (Zhou et al., 2019)

อาการทางจิตใจ (Psychological symptom) อาจพัฒนามาจากความรุนแรงในชีวิตและสัมพันธ์กับภาวะลำไส้แปรปรวน หรืออาจจะแสดงอาการก่อนเริ่มมีอาการในระบบทางเดินอาหาร (Van Oudenhove et al., 2016) ทั้งนี้แกนสมอง-ลำไส้ (Brain-gut axis) ที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระบบประสาทส่วนกลางและส่วนภายนอก (Central and enteric nervous system) นั้นสำคัญในพยาธิสรีรวิทยาของภาวะลำไส้แปรปรวนและลักษณะการทำงานใน 2 ทิศทาง (Bidirectional) (Koloski et al., 2012) โดยระบบประสาทส่วนกลางสามารถเปลี่ยนแปลงสรีรวิทยา (Physiology) ของลำไส้ เช่น การเคลื่อนไหวหรือความไวเกินไปของเยื่อผนัง (Visceral hypersensitivity) ซึ่งส่งผลต่ออาการภาวะลำไส้แปรปรวน

เช่น พฤติกรรมการขนส่งของลำไส้หรืออาการปวด ในทางเดียวกันการเปลี่ยนแปลงในลำไส้ที่ตอบสนองต่อสมองก็มีผลต่อจิตใจและสุขภาพ (Quigley et al., 2018)

การอักเสบในระบบทางเดินอาหารเนื่องจากการติดเชื้อ (Infective gastroenteritis) นั้นบ่อยครั้งจะเป็นปัจจัยเสี่ยงในการพัฒนาของภาวะลำไส้แปรปรวน (Spiller & Garsed, 2009) โดยคนไข้เหล่านี้จะมีอาการถ่ายเหลวและบ่อยมากกว่าท้องผูก (Card et al., 2018) การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า 1 ใน 4 ของคนที่มีอาการอักเสบในระบบทางเดินอาหารเนื่องจากการติดเชื้อ (Infective gastroenteritis) มีรายงานการเกิดขึ้นซ้ำ ๆ ของลำไส้ที่เปลี่ยนแปลงไป 6 เดือนหลังจากการติดเชื้อเป็นช่วงเวลาหนึ่ง อีกทั้งมี 1 ใน 14 จะพัฒนาไปเป็นภาวะลำไส้แปรปรวน (Neal et al., 1997) ทั้งนี้เชื้อแบคทีเรียบางจำพวกมีผลต่อภาวะลำไส้แปรปรวนหลังการติดเชื้อ (PI-IBS) เช่น *E. coli* และ *C. difficile* (Wadhwa et al., 2016) ทั้งนี้อาการหลาย ๆ อย่างบางครั้งอาจจะเกิดขึ้นเป็นเวลามากกว่า 10 ปี (Schwille-Kiuntke et al., 2011)

หน้าที่ของไมโครไบโอมในลำไส้ (Gut microbiome) ได้รับความสนใจเพิ่มขึ้นอย่างมากมาโดย โดยเฉพาะแบคทีเรียนั้นอาจสำคัญต่อสุขภาพและโรคในระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ได้มีการชี้ให้เห็นว่าจุลินทรีย์ในอุจจาระของคนที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนอาจมีอิทธิพลต่อการเปลี่ยนแปลงในพฤติกรรมของลำไส้ (Parthasarathy et al., 2016) นอกจากนี้มีข้อมูลว่าน่าจะมีไมโครไบโอมที่สัมพันธ์กับภาวะลำไส้แปรปรวน ซึ่งทำให้ความหลากหลายของจุลินทรีย์ลดลง อีกทั้งตระกูลของจุลินทรีย์ *Metanogenic* หรือ *Clostridiales* อาจจะสัมพันธ์กับการเกิดอาการรุนแรงอื่น ๆ (Tap et al., 2017) วิธีการอักเสบ (Inflammatory pathway) ที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงไมโครไบโอมในลำไส้ ความสามารถในการรั่วซึมของลำไส้ และผลพลอยได้จากการย่อยสลายแบคทีเรีย (Bacterial metabolism) ของส่วนต่าง ๆ ในลำไส้ นั้นสามารถนำไปสู่การก่อเกิดโรคในระบบทางเดินอาหารที่สัมพันธ์กับไมโครไบโอม (Quigley, 2017) นอกจากนี้ในการจำกัด FODMAP เป็นเวลานาน ๆ อาจสามารถนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของไมโครไบโอมได้ (Halmos et al., 2015) อีกทั้งความแตกต่างทางอาหารหรือระบบสาธารณสุขของแต่ละประเทศ เช่น การให้ยาปฏิชีวนะ รวมทั้งปัจจัยทางภูมิศาสตร์ของถิ่นอาศัยและการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ของไมโครไบโอมท้องถิ่น (Native microbiome) สามารถก่อให้เกิดการอพยพ (Migration) ของไมโครไบโอมท้องถิ่น (Vangay et al., 2018) ที่ส่งผลถึงไมโครไบโอมในลำไส้ได้

2.2.6 การรักษาภาวะลำไส้แปรปรวน

Sultan & Malhotra (2017) กล่าวว่า การรักษาภาวะลำไส้แปรปรวนต้องการหลายวิธีและหลายสาขาพร้อมกัน ถึงแม้ว่าคนไข้หลาย ๆ คนที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนเล็กน้อยอาจตอบสนองต่อการปรับเปลี่ยนการดำเนินชีวิตและอาหาร แต่บางคนก็ยังมีอาการอยู่และต้องการการบำบัด โดยใช้ยา รวมทั้ง

การปรับพฤติกรรม ซึ่งขึ้นอยู่กับอาการหลักและความรุนแรงของอาการที่เป็นอยู่ นอกจากนี้ภาวะลำไส้แปรปรวนได้รับอิทธิพลโดยง่ายจากปัจจัยทางจิต (Psychological factor) ทำให้ยากต่อการวินิจฉัย ซึ่งเห็นจากบ่อยครั้งที่ผลของยาหลอก (Placebo) เกิดขึ้นในการศึกษาทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ (Enck et al., 2016; Qin et al., 2014)

การปรับอาหารไม่มีการพิสูจน์ว่าได้ผลกับการลดภาวะลำไส้แปรปรวน แต่ก็มีเหตุผลที่จะปรับเปลี่ยนอาหารที่เป็นตัวกระตุ้นอาการ (Trigger) (Sultan & Malhotra, 2017) คนไข้ควรได้รับคำแนะนำในการหลีกเลี่ยงอาหารที่สามารถทำให้อาการเลวร้ายลง เช่น อาหารไขมันสูงเกิน (เพราะนำไปสู่การเก็บแก๊ส) คาร์โบไฮเดรตบางชนิด (เช่น ถั่ว กระหล่ำปลี บรอกโคลี เพราะย่อยยาก อีกทั้งทำให้เกิดการหมักและแก๊ส) รวมทั้งคาเฟอีนและน้ำอัดลม (โดยเฉพาะคนไข้ที่มีอาการภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูก) (Eswaran et al., 2011) แต่อาหารที่สามารถรับประทาน เช่น อาหารที่ปราศจากกลูเตน (Gluten-free diet) หรืออาหารประเภท FODMAP ต่ำ ทั้งนี้การบริโภค FODMAP โดยทั่วไปควรจำกัดในคนไข้ที่มีอาการท้องอืด (Bloating) เกิดแก๊ส หรือมีอาการท้องเฟ้อ (Flatulence) คนไข้สามารถเริ่มต้นด้วยการปรึกษากับนักโภชนาการอาหาร (Nutritionist) หรือนักการอาหาร (Dietarian) นอกจากนี้การบริโภคไฟเบอร์ไม่เพียงพออาจจะสัมพันธ์กับภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูก การบริโภคไฟเบอร์ในรูปอาหารหรืออาหารเสริมเพิ่มขึ้นนั้นบ่อยครั้งจะได้รับการแนะนำให้เป็นการรักษาลำดับแรก แม้ว่าอาจทำให้เกิดแก๊สรวมทั้งมีอาการท้องอืดและท้องเฟ้ออย่างมากในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน การบริโภคไฟเบอร์ที่ละลายน้ำได้ (Soluble fiber) เช่น Polycarbophil compounds และ Ispaghula อาจจะได้รับ ความชื่นชอบมากกว่าไฟเบอร์ที่ไม่ละลายน้ำ เช่น รำข้าว (Bran) นอกจากนี้ล่าสุดผลการวิเคราะห์อภิมานข้อมูลการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในคนไข้จำนวน 96 คน พบประโยชน์เล็กน้อยของไฟเบอร์ที่ละลายน้ำได้ต่อภาวะลำไส้แปรปรวน แต่การบริโภคไฟเบอร์ในการศึกษานี้แตกต่างกัน (5 ถึง 30 กรัมต่อวัน) และช่วงเวลาในการทดลองค่อนข้างสั้น (3 ถึง 16 สัปดาห์) (Moayyedi et al., 2014)

การรักษาด้วยการไม่ใช้ยา (Nonpharmacologic intervention) ที่มีประสิทธิภาพในการลดอาการภาวะลำไส้แปรปรวนนั้นประกอบไปด้วย การให้ความรู้และความมั่นใจกับคนไข้ (Sultan & Malhotra, 2017) อีกทั้งความรู้เกี่ยวกับสิ่งที่ทำให้เกิดความเครียดทางจิตสังคม (Psychosocial stressor) และช่วยในการพัฒนากลยุทธ์ที่ช่วยการบริหารตนเองกับคนไข้ มีการศึกษาพบว่าคนไข้มีอาการดีขึ้นและใช้การบริการสุขภาพอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้นเมื่อได้รับข้อมูลสาเหตุทางสรีรวิทยา (Physiologic cause) ที่ถูกต้อง นอกจากนี้ความผิดปกติทางจิตใจหลาย ๆ อย่างสามารถนำไปสู่การปรับพฤติกรรมและจิตใจหลาย ๆ อย่างเพื่อช่วยลดอาการภาวะลำไส้แปรปรวน ทั้งนี้การบำบัดจิตใจมีอยู่ 4 แบบหลัก ๆ คือ

การบำบัดด้วยการปรับพฤติกรรมทางสมอง (Cognitive behavioral therapy, CBT) การบำบัดด้วยการปรับการเปลี่ยนแปลงของจิตใจระหว่างบุคคล (Psychodynamic interpersonal therapy) การบำบัดด้วยการสะกดจิตควบคุมลำไส้ (Gut-directed hypnosis) และการบำบัดด้วยการเจริญสติ (Mindfulness-based therapy) มีการศึกษาหนึ่งกล่าวถึงวิธีการปรับพฤติกรรมทางสมองที่สอนเทคนิคให้คนไข้เปลี่ยนพฤติกรรมและตรึงตรองเกี่ยวกับกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับอาการ วิธีการนี้สามารถทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นและลดความรุนแรงของอาการได้ โดยเฉพาะการรับรู้ถึงความเจ็บปวด รวมทั้งความผิดปกติในการวิตกกังวลและอาการซึมเศร้าร่วมด้วย นอกจากนี้การออกกำลังกายเป็นประจำเป็นการปรับการดำเนินชีวิตที่สำคัญต่อคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน (Grundmann & Yoon, 2014) การเล่นโยคะที่มีหลายท่าที่ประกอบกับรูปแบบการหายใจโดยเน้นไปที่การยืดกล้ามเนื้อและการผ่อนคลายพบว่ามีประโยชน์ต่อคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน การบริหารความเครียดด้วยวิธีอื่นประกอบไปด้วย การทำสมาธิ การรับคำปรึกษาและการสนับสนุน รวมทั้งการนอนหลับที่เพียงพอ ทั้งนี้ล่าสุดการวิเคราะห์ห่อภิมาณข้อมูลการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจำนวน 6 ฉบับ ที่มีคนไข้ 273 คน พบผลดีของโยคะเหนือการรักษาดั้งเดิมอื่น ๆ ทั้งในด้านการลดอาการลำไส้ ความรุนแรงของภาวะลำไส้แปรปรวนและโรควิตกกังวล (Schumann et al., 2016)

การรักษาด้วยยาในปัจจุบันนี้โดยปกติมีเป้าหมายเพื่อลดอาการหลักหนึ่งอาการหรือมากกว่า เช่น อาการปวดช่องท้องหรือท้องอืด ท้องผูกหรือท้องร่วง เป็นต้น (Sultan & Malhotra, 2017) ทั้งนี้การรักษาโดยพุ่งเป้าไปที่อาการทั่วไป เช่น ปวดช่องท้องหรือท้องอืดนั้นสามารถใช้ยาคลายกล้ามเนื้อเรียบ (Antispasmodics) เพื่อบรรเทาการหดเกร็งของช่องท้อง (Abdominal spasm) และตะคริว ซึ่งอาจมีผลไปถึงการลดอาการไวเกินไปของเยื่อเมือกลำไส้ (Visceral hypersensitivity) (Khalif et al., 2009) แต่ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ ปากแห้ง วิงเวียน ตามืด นอกจากนี้การใช้ยารักษาภาวะซึมเศร้า (Antidepressant) ในปริมาณน้อย ๆ ได้มีการแนะนำในคนไข้ที่ต่อต่อยาคลายกล้ามเนื้อเรียบและการปรับเปลี่ยนอาหาร ยารักษาภาวะซึมเศร้ากลุ่มไตรไซคลิก (Tricyclic antidepressant, TCA) ที่ยับยั้งการดูดกลับสารเซโรโทนิน (Selective serotonin reuptake inhibitor) โดยพื้นฐานใช้เพื่อรักษาอาการโรคซึมเศร้า โรควิตกกังวล และการปวดประสาท (Neuropathic pain) แต่กลไกของการออกฤทธิ์ต่อภาวะลำไส้แปรปรวนยังไม่ชัดเจน (Gershon & Tack, 2007) อีกทั้งอาจใช้เวลาหลายสัปดาห์จึงเห็นผล ยารักษาภาวะซึมเศร้ากลุ่มนี้สามารถใช้ร่วมกับยาคลายกล้ามเนื้อเรียบ เมื่อให้ตอนกลางคืนจะช่วยให้นอนหลับเพราะมีผลต่อการหลับ (Fatigue) และง่วงนอน ยาเหล่านี้โดยปกติจะเริ่มที่ปริมาณยาต่ำ (ต่ำกว่าใช้รักษาโรคซึมเศร้า) แล้วค่อย ๆ เพิ่ม

ในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูก ยาระบายที่เพิ่มปริมาณน้ำ (Osmotic laxative) เช่น Polyethylene glycol สามารถช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ในขณะหนึ่ง (Spontaneous bowel movement) และช่วยในอาการท้องผูก (McGraw, 2016) ยาระบายชนิด Hypertonic osmotic เช่น Milk of magnesia Magnesium citrate และ Sodium phosphate นั้นสามารถนำน้ำเข้าสู่ลำไส้ แต่ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้สูงอายุและคนที่มีความผิดปกติในไต (Renal impairment) เนื่องจากความเสี่ยงของความผิดปกติของแร่ธาตุ (Electrolytes abnormality) และการสูญเสียน้ำ อย่างไรก็ตามสารแลคตูโลส (Lactulose) ซึ่งเป็นยาระบายชนิดหนึ่งที่มีปริมาณน้ำควรหลีกเลี่ยงในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน เพราะว่าจะถูกทำให้แตกตัวโดยจุลินทรีย์ในลำไส้และผลิตแก๊สมากเกินไป นอกจากนี้สาร Polyethylene glycol ซึ่งเป็นโพลิเมอร์สายยาวของ Ethylene oxide นั้นเป็นโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่ซึ่งทำให้มีการกักเก็บน้ำในลำไส้ ทำให้อุจจาระนิ่มและเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ สารนี้ U.S. Food and Drug Administration (FDA) ได้ยินยอมให้มีการใช้เป็นเวลา 2 อาทิตย์ในผู้ใหญ่และเด็กที่ท้องผูกเป็นบางครั้ง รวมทั้งบ่อยครั้งจะมีให้ในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน (McGraw, 2016) สารนี้ค่อนข้างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพต่อคนที่ท้องผูกกลาง ๆ ถึงขั้นรุนแรงเมื่อมีการใช้ทุกวันหรือตามต้องการ นอกจากนี้ยา Linaclotide ก่อให้เกิดการหลั่งของคลอไรด์ในลำไส้ (Intestinal chloride) และไบคาร์บอเนต (Bicarbonate) ผ่านการกระตุ้น Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) ซึ่งเร่งให้อุจจาระเคลื่อนที่ผ่านลำไส้ใหญ่ (Castro et al., 2013) ยาี้สามารถใช้เป็นตัวเลือกลำดับที่สอง (Second-line therapy) หลังจากใช้ยาระบายไม่สำเร็จในคนไข้ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง ยาี้มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดในช่องท้องและท้องผูก แต่ผลสูงสุดต่อการบรรเทาอาการปวดช่องท้องอาจใช้เวลาถึง 12 สัปดาห์ รวมทั้งอาจมีอาการท้องร่วงเล็กน้อยถึงปานกลางเป็นผลข้างเคียง

ยา Loperamide เป็นยากลุ่มแรกที่ใช้รักษาคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วง ยาี้ยับยั้งการบีบตัวของกล้ามเนื้อของทางเดินอาหาร (Peristalsis) ทำให้ยืดเวลาที่อุจจาระเคลื่อนที่ผ่านลำไส้ใหญ่ (Efskind et al., 1996) ทั้งนี้ควรได้รับยาี้ตามความจำเป็นหรือตามตาราง โดยขึ้นอยู่กับความรุนแรงและความถี่ของอาการ แต่ต้องระวังเรื่องประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการระบบทางเดินอาหารบางอย่าง เช่น การปวดช่องท้องและความปลอดภัยที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา (Chang et al., 2014) ยา Eluxadoline ได้รับการอนุญาตให้เข้าสู่ตลาดในปี ค.ศ. 2015 เพื่อรักษาภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วง แต่ยาี้มีผลข้างเคียงคือ คลื่นไส้ ปวดช่องท้อง ท้องผูก ตับอ่อนอักเสบ (Pancreatitis) และกล้ามเนื้อหูรูดทำงานผิดปกติ (Sphincter of Oddi dysfunction) ยา Rifaximin เป็นยาปฏิชีวนะที่ดูดซึมยากและช่วยต่ออาการโดยทั่วไปของภาวะลำไส้แปรปรวนรวมทั้งท้องอืด (Chang et al., 2014)

ในปัจจุบันนี้ยังคงมียาใหม่หลายชนิดที่กำลังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาเพื่อใช้รักษาภาวะลำไส้แปรปรวน (Foxy-Orenstein, 2016) เช่น ยา Ramosetron (ยายับยั้งตัวรับสารเซโรโทนิน) อาจจะเป็นประโยชน์ต่อคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วง ยา Plecanatide อาจจะมีประโยชน์กับคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูก นอกจากนี้การรักษาภาวะลำไส้แปรปรวนกำลังเปลี่ยนจากการรักษาตามอาการไปเป็นการรักษาด้วยสมมติฐาน การรักษาด้วยวิธีใหม่มีเป้าหมายเพื่อรักษาพยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology) จริงที่ซ่อนอยู่

คนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนได้มีความพยายามใช้การบำบัดแบบโบราณหรือสมุนไพรเมื่อวิธีการรักษาที่มีอยู่นั้นไม่สามารถบรรเทาอาการได้ (Sultan & Malhotra, 2017) ถึงแม้ว่าการบำบัดด้วยสมุนไพรมีหลายชนิด แต่มีแค่ STW5-Iberogast (Ottillinger et al., 2013) น้ำมันเปปเปอร์มินต์ (Peppermint oil) (Khanna et al., 2014) และสมุนไพรจีนโบราณที่ให้ผลไปในทางที่ดี (Bensoussan et al., 2015) แต่สิ่งเหล่านี้ยังอยู่ในขั้นตอนการศึกษา

การเปลี่ยนแปลงจุลินทรีย์ในลำไส้ (Gut flora) ในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนซึ่งแบคทีเรียในลำไส้เล็กมากเกินไป (Small intestinal bacterial overgrowth) อาจมีความสำคัญ (Shanahan & Quigley, 2014) ตัวอย่างเช่น โปรไบโอติก (Probiotic) อาจจะมีประโยชน์ต่อการเปลี่ยนแปลงโดยตรงต่อจุลินทรีย์ในลำไส้ (Microbiota) หรือโดยทางอ้อมผ่านการปรับภูมิคุ้มกันในลำไส้ (Gut immune modulation) แม้ยังไม่มีการทราบถึงกลไกที่เกิดขึ้นจริง (Shanahan & Quigley, 2014) ทั้งนี้การศึกษาลบดับได้ชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ในระดับปานกลางของโปรไบโอติกต่ออาการทั่วไปของภาวะลำไส้แปรปรวน รวมทั้งการปวดช่องท้อง ท้องอืดและท้องเฟ้อ แต่การศึกษาเหล่านี้มีข้อจำกัดในเรื่องวิธีที่ใช้ (Ford et al., 2014) นอกจากนี้การสร้างระบบที่เหมาะสมที่สุดของสิ่งมีชีวิต (Organism) รวมทั้งปริมาณและช่วงเวลาการรักษาที่เหมาะสมที่สุดยังไม่เป็นที่เข้าใจ (Mazurak et al., 2015)

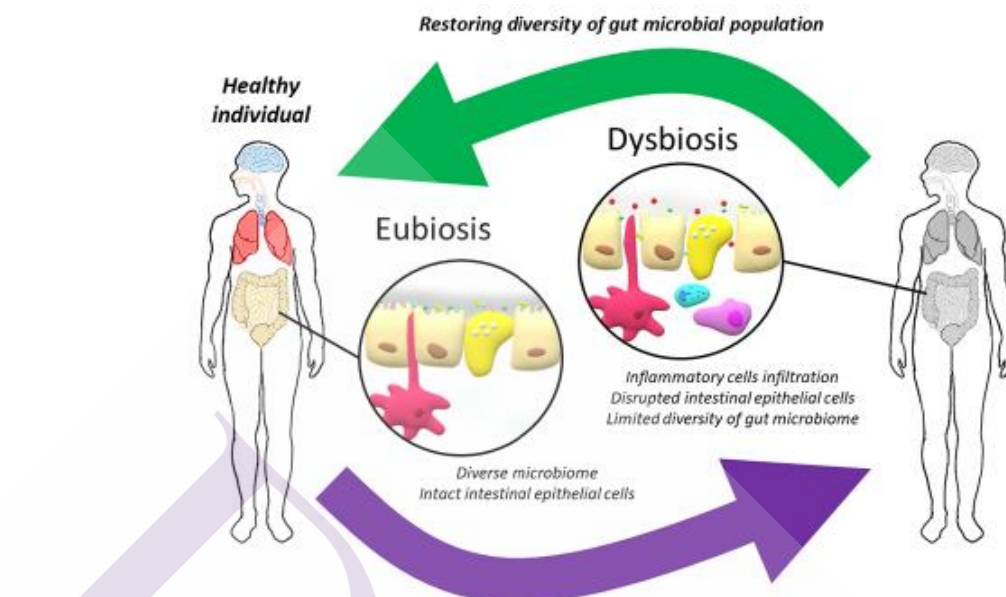
2.3 แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับจุลินทรีย์ในลำไส้

2.3.1 จุลชีพเฉพาะแห่งและสมดุลของจุลินทรีย์

Goldenberg & Merrick (2021) กล่าวว่าจุลินทรีย์เฉพาะแห่ง (Microbiota) เป็นคำที่ใช้อธิบายจุลินทรีย์ทั้งหมดที่พบในที่เฉพาะ เช่น ลำไส้มนุษย์ เป็นต้น อีกทั้งยังรวมไปถึงแบคทีเรีย ไวรัส อาเคีย (Archea) และ โปรโตซัว (Protozoa) ขณะที่ไมโครไบโอม (Microbiome) เป็นคำที่ใช้รวม ๆ เรียกจุลินทรีย์และยีนของจุลินทรีย์เหล่านี้ จุลชีพเฉพาะแห่งเป็นสิ่งที่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลาและแตกต่างกันไม่เพียงแต่เป็นคน ๆ ไป (Alpha diversity) แต่ยังเปลี่ยนแปลงตามเวลาในแต่ละบุคคล (Beta

diversity) ทั้งนี้การเก็บข้อมูลชีวเคมีเชิงวิเคราะห์เมแทบอลิซึม (Metabolomics) ซึ่งแสดงร่องรอยที่เกิดขึ้นหลังการทำงานของจุลินทรีย์เฉพาะแห่งรวมทั้งปฏิสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นกับเจ้าของถิ่น (Host) ได้เพิ่มข้อมูลของสิ่งแวดล้อมที่ซับซ้อนนี้อย่างมาก (Vernocchi et al., 2016; Mallick et al., 2019) เทคนิคการจัดลำดับสารพันธุกรรมสมัยใหม่ (Modern sequencing technique) ได้ช่วยให้สามารถเห็นถึงจุลินทรีย์เหล่านี้และความหลากหลายในเครือข่าย (Malla et al., 2018) Ser et al. (2021) กล่าวว่ามีการศึกษาหลายฉบับได้ชี้ให้เห็นถึงการพัฒนาไมโครไบโอมในลำไส้ทารก โดยไมโครไบโอมนี้อาจจะแตกต่างกันโดยขึ้นกับวิธีการส่งผ่าน (นั่นคือ ตั้งแต่เกิดผ่านช่องคลอดหรือผ่านช่องผ่าตัด) การหย่านมสามารถก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในไมโครไบโอมไปสู่ส่วนประกอบที่มีลักษณะเป็นผู้ใหญ่ (Backhed et al., 2015; Yang et al., 2016) ผลที่ตามมาคือโดยรวมมีความเป็นไปได้ที่ไมโครไบโอมมีการเปลี่ยนแปลงอย่างมาก และการเปลี่ยนแปลงหลาย ๆ อย่างเกิดจากอาหาร การใช้ยา หรือแม้กระทั่งความเครียดทางอารมณ์ (Voreades et al., 2014; Vila et al., 2020) ในปี ค.ศ. 2016 Sender et al. (2016) กล่าวว่าร่างกายมนุษย์ทั่วไป (ถ้ามัน้ำหนัก 70 กิโลกรัม) โดยประมาณมีเซลล์ 200 ชนิดที่รวมกันเป็น 30 ล้าน ๆ เซลล์ อีกทั้งได้ประมาณว่ามวลของเซลล์แบคทีเรียในร่างกายมีน้ำหนักประมาณ 0.2 กิโลกรัม ซึ่งประกอบไปเป็นเซลล์แบคทีเรีย 30 ล้าน ๆ เซลล์ นอกจากนี้ยังได้ชี้ว่าเซลล์แบคทีเรียมีจำนวนมากกว่าเซลล์ในร่างกายมนุษย์อย่างมากมาย อีกทั้งยังได้เสนออัตราส่วนโดยประมาณระหว่างเซลล์แบคทีเรียและเซลล์มนุษย์เป็น 1 ต่อ 1 โดยเซลล์แบคทีเรียเหล่านี้อาศัยอยู่ในลำไส้ใหญ่เป็นส่วนใหญ่ (ประมาณ 10 ล้าน ๆ เซลล์ หรือร้อยละ 33 ของเซลล์แบคทีเรียทั้งหมด)

Ser et al. (2021) กล่าวว่าการมีสมดุลในลำไส้ (Gut eubiosis) เป็นคำที่ใช้อธิบายสภาพที่แบคทีเรียในชุมชนมีความกลมกลืนกัน (Harmonic interbacterial condition) ซึ่งสังเกตได้จากความสมดุลที่เหมาะสมของไมโครไบโอมในระบบการย่อยอาหาร รวมทั้งความสัมพันธ์ที่มีการอยู่ร่วมกันระหว่างไมโครไบโอมและเจ้าของถิ่น (Host) ที่สอดคล้องกับสุขภาพมนุษย์ดังแสดงในภาพที่ 2.3 โดยทางทฤษฎีแล้วจุลินทรีย์ (Microorganism) ในลำไส้จะพยายามต่อสู้กับจุลินทรีย์ที่กำลังบุกกรุกเข้ามา (ตัวอย่างเช่น จากอาหาร หรือสิ่งแวดล้อม) เพื่อช่วยผู้ที่อาศัยอยู่ก่อนแล้ว (Habitat) รวมทั้งเสริมสร้างการกระจายของจุลินทรีย์เพื่อให้แน่ใจว่าสามารถดำรงชีวิตในมนุษย์ได้ อย่างไรก็ตามไมโครไบโอมในลำไส้ที่ปกติกจะอยู่ในสภาพสมดุล (Eubiosis) ในคน ๆ หนึ่งที่มีจุลินทรีย์ที่หลากหลายอยู่ภายในร่างกายด้วยการยอมรับและไม่ทำลายกัน (Tolerance to commensal) หรือมีแบคทีเรียที่เป็นมิตรกัน (Friendly bacteria) (Thaiss et al., 2016; Lau et al., 2021) การเบี่ยงเบนไปจากค่ามาตรฐานซึ่งมีนิยามว่าเป็นการเสียสมดุลในลำไส้ (Dysbiosis) ที่เกิดขึ้นเฉพาะแห่งนั้นคือภายในลำไส้ซึ่งเป็นระบบ (Brüssow, 2020)



ภาพที่ 2.3 การมีสมดุลและเสียสมดุลในลำไส้

(ที่มา Ser et al., 2021)

2.3.2 การเสียสมดุลของจุลชีพและภาวะลำไส้แปรปรวน

หน้าที่หลักอย่างหนึ่งของจุลชีพที่แข็งแรงในระบบทางเดินอาหารคือ การต้านทานการตั้งถิ่นฐานของจุลินทรีย์ก่อโรค (Pathobiont colonization) โดยใช้วิธีการเติมในส่วนที่สำคัญ (Distinct niche) การใช้ออกซิเจน การเปลี่ยนระดับกรด-ด่าง (pH) การออกหาแหล่งอาหาร การหลั่งของสารสื่อ (Transmitter) (Sorbara & Pamer, 2019) และรักษาระบบนิเวศวิทยาของจุลินทรีย์ในลำไส้ ซึ่งสำคัญต่อการดำรงชีวิตของเจ้าของถิ่น (Host) อย่างไรก็ตามก็ยังมีจุลชีพที่เป็นเชื้อโรคอาศัยอยู่กับจุลชีพที่เป็นผู้อาศัยปกติเช่นกัน (Ghaisas & Maher, 2016) แต่เชื้อโรคเหล่านี้เป็นจุลชีพกลุ่มน้อยและถูกกดโดยสภาพลำไส้ที่แข็งแรง แม้ว่าเชื้อโรคเหล่านี้สามารถเพิ่มจำนวนและได้รับการกระตุ้นเมื่อสภาพแวดล้อมในลำไส้เปลี่ยนแปลงไป เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะ อาหารและ/หรือการดำเนินชีวิตที่เปลี่ยนแปลงไป รวมทั้งหลังการอักเสบของลำไส้ (Enteritis) อย่างรุนแรง (Richard & Sokol, 2019) การไม่สมดุล (Imbalance) ในชุมชนของจุลินทรีย์นี้เป็นไปได้ที่จะส่งผลต่อการรักษาสภาพแวดล้อมของเยื่อบุผนังลำไส้ (Mucosal homeostasis) (Drago et al., 2019) การเสียสมดุลในลำไส้สั้นบ่อยครั้งสังเกตได้จากการผิดปกติของระบบทางเดินอาหารรวมถึงภาวะลำไส้แปรปรวน (Holtmann et al., 2016; Cryan et al., 2019)

ตัวอย่างเช่น การมีตระกูลอาร์เคีย (Archaea) ในลำไส้มากเกินไปอาจก่อให้เกิดภาวะลำไส้แปรปรวน ตัวอย่างเช่น *Methanobrevibacter smithii* สร้างแก๊สมีเทนอย่างมหาศาลในลำไส้เล็ก ซึ่งมีอิทธิพลต่อการส่งสัญญาณ (Motor) ของลำไส้และวงจรการเคลื่อนที่ของอุจจาระผ่านลำไส้ รวมทั้งยังสัมพันธ์กับภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูก (Ghoshal et al., 2016)

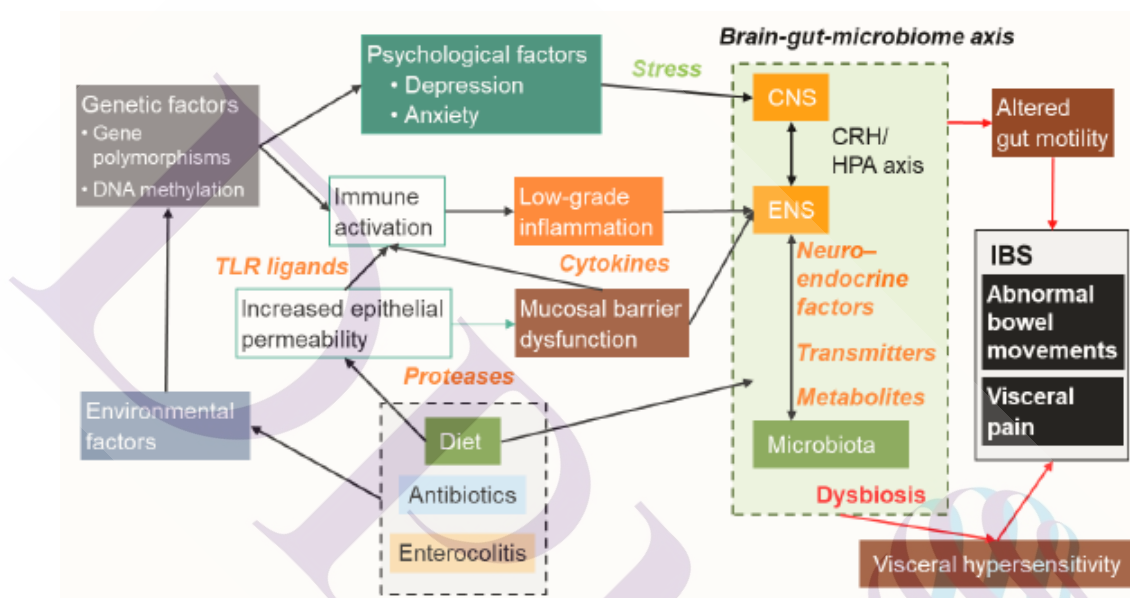
งานวิจัยในเรื่องไมโครไบโอมเติบโตอย่างรวดเร็วพร้อมกับเทคโนโลยีที่ล้ำสมัย ซึ่งรวมไปถึงการวิเคราะห์ลำดับสารพันธุกรรมทั้งหมด (Whole genome shotgun sequencing) และพหุโอมิกส์ (Multi-omics) (Zhang et al., 2019; Mishima & Ishihara, 2020) ซึ่งช่วยให้เห็นถึงการเสียสมดุลในลำไส้ที่สัมพันธ์กับภาวะลำไส้แปรปรวน (Cryan et al., 2019) ผลการศึกษาวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) ชี้ว่าอุจจาระที่มีระดับ *Lactobacillus* และ *Bifidobacterium* ต่ำกว่าร่วมกับการมีระดับ *E. coli* และ *Enterobacter* สูงกว่า พบได้ในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน (Wang et al., 2020) อีกทั้งการลดปริมาณแบคทีเรีย เช่น *Lactobacillus* *Bifidobacterium* และ *Faecalibacterium prausnitzii* สังเกตได้ในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วง (Liu et al., 2017)

ภาวะลำไส้แปรปรวนหลังการอักเสบ (PI-IBS) เป็นภาวะลำไส้แปรปรวนที่เกิดขึ้นหลังการอักเสบในลำไส้ที่รุนแรง (Severe enterocolitis) หรืออาจเกิดขึ้นหลังการอักเสบของระบบทางเดินอาหารเฉียบพลัน (Acute gastroenteritis) และยังคงเกิดอย่างต่อเนื่องแม้มีการกำจัดเชื้อโรคที่ก่อควแล้ว (Lee et al., 2017) แบคทีเรีย (เช่น *E. coli*) และไวรัส (เช่น *Norovirus*) รวมทั้งปรสิต (เช่น *Cryptosporidium*) บ่อยครั้งเป็นจุดชีพที่ก่อให้เกิดภาวะลำไส้แปรปรวนหลังการอักเสบ (Barbara et al., 2019) ซึ่งสัมพันธ์กับการเสียสมดุลในลำไส้ (Dysbiosis) ลักษณะทางคลินิกและข้อมูลจุลินทรีย์ในลำไส้ชี้ให้เห็นว่าภาวะลำไส้แปรปรวนหลังการอักเสบคล้ายกับภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วง (Jalanka-Tuovinen et al., 2014) ซึ่งบ่งบอกว่าการวิเคราะห์ภาวะลำไส้แปรปรวนหลังการอักเสบสามารถแสดงข้อมูลเชิงลึกของพยาธิสรีรวิทยาของภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วง ดังนั้นจึงได้มีความพยายามค้นหากลไกทางโมเลกุลโดยการวิเคราะห์แบบจำลองพร้อมทั้งข้อมูลเชิงลึกในไมโครไบโอมที่อาจสื่อไปถึงพยาธิสรีรวิทยาของภาวะลำไส้แปรปรวน (Klem et al., 2017, Holtmann et al., 2016)

2.3.3 กลไกของจุดชีพต่อภาวะลำไส้แปรปรวน

จุดชีพในลำไส้สามารถควบคุมการทำงานของสมองมนุษย์ผ่านระบบประสาทในลำไส้ (Mishima & Ishihara, 2020) ดังแสดงในภาพที่ 2.4 สังเกตได้ว่าภาวะลำไส้แปรปรวน (IBS) เป็นการผิดปกติที่ขึ้นอยู่กับปัจจัยเรื้อรังหลาย ๆ อย่างร่วมกับปัจจัยทางจิตใจที่มีอิทธิพลต่อระบบแกนเชื่อมโยงระหว่างลำไส้ สมองและไมโครไบโอม (Gut-brain-microbiome axis) ซึ่งเป็นการสื่อสาร 2 ทิศทาง

ระหว่างจุลินทรีย์ในลำไส้และระบบประสาทในลำไส้ (Enteric nerve system) รวมทั้งระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) (Cryan et al. 2019; Martin et al., 2018) โดยมีสื่อกลางเป็นความผิดปกติของเซลล์ประสาทผสมกับต่อมไร้ท่อและสารอื่น ๆ ทำให้เกิดเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของลำไส้รวมทั้งความไวเกินไปของช่องท้อง (Visceral hypersensitivity) ทั้งนี้กลไกของความผิดปกติของลำไส้และภาวะลำไส้แปรปรวนนี้สามารถเกิดจากการเสียดุลในลำไส้และสัมพันธ์กับหลายปัจจัยดังอธิบายต่อไปนี้



ภาพที่ 2.4 พยาธิกำเนิดของภาวะลำไส้แปรปรวน (IBS)
(ที่มาจาก Mishima & Ishihara, 2020)

2.3.3.1 กลไกในสารสื่อประสาท

Mishima & Ishihara (2020) กล่าวว่าสารที่จุลินทรีย์ผลิต (เช่น TLR ligands) และแอนติเจนสามารถซึมผ่านพื้นที่เยื่อผนังลำไส้ได้อย่างง่ายดายและไปกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกัน ซึ่งก่อให้เกิดการอักเสบ การยึดการอักเสบของผนังลำไส้และสารที่จุลินทรีย์ผลิตบางประเภทมีอิทธิพลโดยตรงหรือโดยอ้อมต่อการทำงานของระบบประสาทในลำไส้ (Enteric nerve system) และในสมองส่วนกลาง (CNS) รวมทั้งต่อการเปลี่ยนแปลงในการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร (GI motility) รวมทั้งความไวเกินไปของช่องท้อง โดยเป็นส่วนพยาธิกำเนิดของภาวะลำไส้แปรปรวน

สารสื่อประสาทที่เกิดจากจุลินทรีย์เฉพาะแห่งเป็นสิ่งสำคัญต่อภาวะลำไส้แปรปรวน โดยเฉพาะการปวดช่องท้อง (Visceral pain) (van Thiel et al., 2020; Lomax et al., 2019) สังเกตได้ว่า สารสื่อประสาทเหล่านี้โดยส่วนใหญ่ได้รับการสังเคราะห์ในลำไส้และมีผลต่อระบบประสาทในลำไส้ (Enteric nerve system) และประสาทส่วนกลาง (CNS) หรือในทางกลับกัน การทำงานผิดปกติของสารสื่อประสาทสัมพันธ์กับการเสียสมดุลในลำไส้ ทำให้เกิดภาวะลำไส้แปรปรวนผ่านระบบแกนเชื่อมโยงระหว่างลำไส้ สมองและไมโครไบโอม (Gut-brain-microbiome axis) ดังอธิบายต่อไปนี้

- สารฮิสตามีน (Histamine) สำคัญต่อภูมิคุ้มกันและสัมพันธ์กับภูมิแพ้ รวมทั้งการอักเสบ นอกจากนี้ยังช่วยในการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารและการเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านเยื่อผนังลำไส้ (Fabisiak et al., 2017; Potts et al., 2016) ทั้งนี้พบว่าระดับการแสดงออกของตัวรับสารฮิสตามีน (H1R และ H2R) ในตัวอย่างชิ้นเนื้อในลำไส้ของคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนนั้นมีการสังเคราะห์เพิ่มขึ้น (Sander, 2006) สารฮิสตามีนนี้สังเคราะห์โดยเซลล์ของเจ้าของถิ่น (Host) รวมทั้ง Mast cell และ Basophil ขณะที่ *E. coli* และ *Morganell morganii* ซึ่งเป็นจุลินทรีย์ที่อยู่อาศัยในลำไส้ นั้นเป็นแบคทีเรีย (Bacterial strain) ที่ผลิตสารฮิสตามีน (Barcik et al., 2019) เช่นกัน

- สารเซโรโทนิน (5-hydroxytryptamine, 5-HT) สังเคราะห์ทางชีวภาพส่วนใหญ่ในเซลล์ Enterochromaffin ในลำไส้เล็กที่เกี่ยวข้องกับการย่อยสลายสารทริปโตเฟน (Metabolism of tryptophan) (Gershon, 2013) แบคทีเรียผู้อาศัย เช่น *Corynebacterium spp.*, *Streptococcus spp.* และ *Enterococcus spp.* สามารถช่วยผลิตสารเซโรโทนินนี้โดยตรงเช่นกัน (Roshchina, 2010) นอกจากนี้แบคทีเรียประจำถิ่นที่สร้างสปอร์ (Indigenous spore-forming bacteria) ยังอาจควบคุมการสังเคราะห์ทางชีวภาพของสารเซโรโทนินของเจ้าของถิ่น (Host) (Yano et al., 2015) สารเซโรโทนินในลำไส้ (Enteric 5-HT) เป็นสารหลักในการเกิดพยาธิวิทยาของภาวะลำไส้แปรปรวน โดย 5-HT มีผลเพิ่มความสามารถการซึมผ่านผนังลำไส้ (Epithelial permeability) การไวเกินไปของเยื่อผนังลำไส้ (Visceral hypersensitivity) การกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกัน และการเปลี่ยนแปลงหลาย ๆ อย่างในการเคลื่อนไหวของลำไส้ สิ่งเหล่านี้รวมกันก่อให้เกิดอาการภาวะลำไส้แปรปรวน (Del Colle et al., 2020) สารปิดกั้นตัวรับสารเซโรโทนิน (Serotonin receptor antagonist) มีใช้อย่างแพร่หลายในทางคลินิกเพื่อรักษาภาวะลำไส้แปรปรวน (Binienda et al., 2018) การทำงานผิดปกติในวิถีของสารเซโรโทนินเป็นไปได้ที่ก่อให้เกิดการเสียสมดุลในลำไส้ของคนไข้ภาวะลำไส้แปรปรวน ดังนั้นการเสียสมดุลในลำไส้จึงเป็นไปได้ทั้งสาเหตุและผลลัพธ์จากการกระตุ้นที่ผิดปกติของการส่งสัญญาณของสารเซโรโทนินซึ่งนำไปสู่ภาวะลำไส้แปรปรวน

- สารกลูตาเมตซึ่งเป็นสารสื่อประสาทประเภทกระตุ้น (Excitatory neurotransmitter) ในทั้งระบบประสาทในลำไส้ (Enteric nerve system) และในสมอง (CNS) ซึ่งส่วนใหญ่ได้รับจากอาหาร (Baj et al., 2019) กลูตาเมตมีอิทธิพลต่อกระบวนการชีวภาพและการอยู่รอดของจุลชีพในลำไส้ รวมทั้งก่อให้เกิดการเสียชีวิตในลำไส้ ตัวอย่างเช่น จุลชีพในลำไส้ (รวมทั้ง *Bacteroides vulgatus* และ *Campylobacter jejuni*) เกี่ยวข้องกับการย่อยสลายกลูตาเมต (Chang et al., 2020) และสายพันธุ์แบคทีเรีย (Bacterial strain) จำพวกกรดแลคติกสามารถผลิตกลูตาเมต (Zareian et al., 2012) นอกจากนี้แบคทีเรียในลำไส้ยังใช้กลูตาเมตในการย่อยสลายไนโตรเจน (Nitrogen metabolism)

- สารกาบา (γ -Aminobutyric acid, GABA) เป็นสารสื่อประสาทประเภทยับยั้ง ซึ่งควบคุมการรับรู้การปวดช่องท้องจาก Peripheral afferent neuron (Mishima & Ishihara, 2020) สารกาบาสังเคราะห์จากกลูตาเมตผ่านเอนไซม์ Glutamate decarboxylase ในอาหาร สายพันธุ์แบคทีเรียหลายชนิด เช่น *Lactobacillus brevis* และ *Bifidobacterium dentium* นั้นสามารถสังเคราะห์สารกาบาในลำไส้ได้ด้วย (Mazzoli & Pessione, 2016) การส่งสัญญาณ GABAergic เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) หลายชนิด (Kumar et al., 2013) Aggarwal et al. (2018) ซึ่งว่าการลดความเข้มข้นของสารกาบาและการเปลี่ยนแปลงระบบการส่งสัญญาณ GABAergic สัมพันธ์กับการบรรเทาอาการอักเสบที่เป็นพยาธิกำเนิดของภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วง

- สารสื่อประสาทอื่น ๆ เช่น โดปามีน นอร์อะดรีนาลีนและอะซิติล โคลีนถูกผลิตจากแบคทีเรียในลำไส้ (Strandwitz, 2018; Weinstein et al., 2015; Asano et al., 2012) และมีอิทธิพลกับภาวะลำไส้แปรปรวน เพราะสารสื่อประสาทเหล่านี้ทำหน้าที่เป็นเครื่องมือในการสื่อสารระหว่างจุลินทรีย์ในระบบภูมิคุ้มกันในเยื่อเมือกลำไส้และการทำงานของสมอง ดังนั้นการเสียชีวิตในลำไส้ อาจจะทำให้เกิดการสูญเสียในการสื่อสาร ตัวอย่างเช่น สารโดปามีนเป็นสารตั้งต้นของนอร์อะดรีนาลีนและอะดรีนาลีนที่ทำหน้าที่กระตุ้นแบบการให้รางวัลในระบบประสาทส่วนกลาง (Strandwitz, 2018) สารโดปามีนนี้เกี่ยวข้องกับการรับรู้ความเจ็บปวด ความวิตกกังวลและโรคซึมเศร้าเนื่องจากความเจ็บปวดรวมทั้งการอักเสบของลำไส้ (Mitsi & Zachariou, 2016; Li et al., 2020) การหดตัวและผ่อนคลายในลำไส้เล็ก (Kirschstein et al., 2009) นอกจากนี้แบคทีเรียบางชนิด เช่น *E. coli O157:H7 (EHEC)* ใช้สารโดปามีนหรือนอร์อิพิเนฟริน (Norepinephrine) เพื่อการเติบโตและการทำงาน (Strandwitz, 2018)

2.3.3.2 กลไกในสารที่ได้จากการย่อยสลาย

จุลชีพเฉพาะแห่งสามารถผลิตสารหรือทำให้เกิดจากการย่อยสลาย (Metabolite) ซึ่งเป็นส่วนของกระบวนการทางชีวภาพและเอนไซม์ ซึ่งกระบวนการนี้มีอิทธิพลต่อปัจจัยทางสรีรวิทยาอย่าง

หลากหลายในลำไส้ของเจ้าของถิ่น (Rooks & Garrett, 2016; Sittipo et al., 2019) สารจากการย่อยสลายของจุลินทรีย์ที่สำคัญในพยาธิกำเนิดของภาวะลำไส้แปรปรวนประกอบด้วย ทริปโตเฟน (Tryptophan) กรดไขมันสายสั้น (Short-chain fatty acid, SCFA) วิตามินดีและน้ำดี (Bile acid) ดังอธิบายต่อไปนี้

- สารทริปโตเฟน (Tryptophan) เป็นกรดอะมิโนที่จำเป็นที่มีหน้าที่หลักในระบบแกนเชื่อมโยงระหว่างลำไส้ สมองและไมโครไบโอมผ่านวิถีการย่อยสลาย (Metabolic pathway) (Mishima & Ishihara, 2020) สารที่ได้จากการย่อยสลายเช่น กรด Kynurenic ช่วยในกระบวนการทางประสาทส่วนกลางและระบบทางเดินอาหาร รวมทั้งบรรเทาภาวะลำไส้แปรปรวนที่สัมพันธ์กับการอักเสบ (Kennedy et al., 2017) จุลชีพเฉพาะแห่งบางชนิด เช่น *E. coli*, *Achromobacter liquefaciens* และ *Bacteroides spp.* นั้นย่อยสลายสารทริปโตเฟนที่ได้จากอาหารให้กลายเป็นสารอินโดล (Indole) ที่มีประโยชน์ต่อการทำงานในลำไส้ แบคทีเรียในโพรไบโอติก เช่น *L. reuteri* และ *L. bulgaricus* สามารถกระตุ้นวิถีนี้เพื่อควบคุมการอักเสบและการเสียสมดุลในลำไส้ (Pernomian et al., 2020)

- กรดไขมันอิ่มตัวสายสั้น (Short-chain fatty acid, SCFA) ซึ่งสังเคราะห์โดยมีจุลินทรีย์ในลำไส้ที่ช่วยในการหมักแป้ง (Starch) มีประโยชน์มากต่อการรักษาสมดุลในลำไส้ เช่น การสร้างพลังงานจากเซลล์ลำไส้ใหญ่ การทำงานของผนังลำไส้ การควบคุมการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกัน เป็นต้น (Parada Venegas et al., 2019; Tan et al., 2014) คนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องผูกนั้นพบว่าในลำไส้ใหญ่มีการเพิ่มของระดับอะซิเตต (Acetate) และ โพรไพโอเนต (Propionate) รวมทั้ง *Veillonella* และ *Lactobacillus* (Tana et al., 2010) นอกจากนี้สารบิวทิเรต (Butyrate) ซึ่งเป็นกรดไขมันอิ่มตัวสายสั้นหลักชนิดหนึ่งนั้นมีความสำคัญต่อการต้านการอักเสบโดยการกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันที่ควบคุมการทำงาน (Regulatory immune cell) รวมทั้งช่วยเพิ่มการแบ่งตัวเซลล์ (Proliferation) และการตายของเซลล์แบบ Apoptosis (Corrêa-Oliveira et al., 2016) นอกจากนี้ยังพบว่าสารบิวทิเรตช่วยลดความเจ็บปวดในช่องท้องของอาสาสมัครที่มีร่างกายแข็งแรง (Vanhoutvin et al., 2009)

- วิตามินดีทำหน้าที่สำคัญในการรักษาสมดุล (Homeostasis) ของลำไส้โดยการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของผนังลำไส้ การตอบสนองของภูมิคุ้มกัน และการเป็นสารต้านจุลินทรีย์ (Antimicrobial agent) (Fakhoury et al., 2020) การขาดวิตามินดีอาจก่อให้เกิดไซโตไคน์สร้างการอักเสบ (Proinflammatory cytokine) เช่น TNF- α and IFN- γ ซึ่งทำให้การทำหน้าที่ของผนังเยื่อบุกร่องเนื่องจากไปลดการควบคุมโปรตีนในช่องระหว่างเซลล์ (Tight junction protein) (Reich et al, 2014) นอกจากนี้วิตามินดีในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ (Active form) สามารถทำปฏิกิริยากับจุลชีพในลำไส้และช่วยปรับปรุงการเสียสมดุลในลำไส้ อีกทั้งอาหารเสริมที่มีวิตามินดีพบว่าจะสามารถเพิ่มความเข้มข้นของ

25(OH)D ในเลือด รวมทั้งเพิ่มแบคทีเรียที่เป็นประโยชน์และลดแบคทีเรียที่เป็นเชื้อโรค (Charoenngam et al., 2020) นอกจากนี้ 1,25(OH)2D3 และตัวรับวิตามินดี (Vitamin D receptor, VDR) ทำปฏิกิริยากับ เซลล์ในลำไส้ (Paneth cell) และช่วยในการหลั่งเปปไทด์ที่ต้านจุลินทรีย์หรือแบคทีเรีย เช่น Cathelicidins β -defensin-2 และ Lysozyme (Hewison, 2011) ดังนั้นการทำงานของตัวรับวิตามินดีและ/หรือการขาดวิตามินดีนั้นก่อให้เกิดการเสียสมดุลในลำไส้และทำให้การป้องกันของเจ้าถิ่นอ่อนแอลง โดยการเกิดการอักเสบของเยื่อบุผนังลำไส้ส่วนปลายและการทำงานของผนังลำไส้ (Clark & Mach, 2016) นอกจากนี้คนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนมักมีระดับวิตามินดีในเลือดต่ำ ขณะที่อาหารเสริมที่มีวิตามินดีนั้นพบว่าสามารถปรับปรุงภาวะนี้ได้ (El Amrousy et al., 2018)

- การนำน้ำดีที่เหลือใช้กลับเข้าสู่ลำไส้ใหญ่ผ่านระบบนำมาใช้ใหม่ (Recycling) การเสียสมดุลของลำไส้และการผิดปกติของการขนส่งน้ำดีเหล่านี้ อาจก่อให้เกิดการหลั่งสารอิเลคโตรไลต์และของเหลวที่มีผลอย่างมากต่ออาการท้องร่วง (Diarrhea) (Walters, 2014; Oduyebo & Camilleri, 2017) ดังนั้นกระบวนการเหล่านี้จึงอาจสัมพันธ์กับพยาธิกำเนิดของภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วง (Peleman et al., 2017) ความผิดปกติในการดูดซึมน้ำดีเกิดขึ้นประมาณร้อยละ 30 ของคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนแบบท้องร่วง แต่การใช้ยาดูดซับน้ำดี เช่น Cholestyramine นั้นมีประสิทธิภาพในคนไข้เหล่านั้น (Slattery et al. 2015) อีกทั้งการบำบัดด้วยยาจับกับน้ำดี (Bile acid sequestrant) เป็นวิธีที่น่าเชื่อถือ แต่ว่ายานี้อาจขัดขวางการดูดซึมยารักษาภาวะลำไส้แปรปรวนอื่น ๆ และอาจทำให้ลดประสิทธิภาพยาเช่นกัน (Cangemi & Lacy, 2019)

2.3.3.3 กลไกในสารจากต่อมไร้ท่อ

เซลล์ลำไส้มีการหลั่ง GLP-1 หลังจากการกระตุ้นของสารหลายชนิด เช่น กรดไขมัน น้ำดี สารจากแบคทีเรีย (Martin et al., 2018, Tolhurst et al., 2012) GLP-1 ทำหน้าที่เป็นตัวแปรสัญญาณ (Signal transducer) ในระบบแกนเชื่อมโยงระหว่างลำไส้ สมองและไมโครไบโอมโดยมีจุลชีพในลำไส้เป็นสื่อช่วยเหลือโดยการแสดงออกของ GLP-1 และตัวรับ GLP-1 เนื่องจากจุลชีพนี้เร่งการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารและไปกดการแสดงออกของตัวรับ GLP-1 ในเซลล์ประสาทในลำไส้ (Myenteric neural cell) ทั่วทั้งระบบทางเดินอาหาร (Yang et al., 2017) ดังนั้นการเสียสมดุลในลำไส้มีความเป็นไปได้ที่จะมีอิทธิพลต่อภาวะลำไส้แปรปรวนผ่านการควบคุมของ GLP-1

2.3.3.4 กลไกในเอนไซม์

ผนังลำไส้ (Intestinal epithelial barrier) มีหน้าที่ปกป้องการคุกคามจากเชื้อโรค อีกทั้งยังรักษาความสามารถในการดูดซึมสารอาหารที่จำเป็น (Vancamelbeke & Vermeire, 2017) การทำงาน

ผิดปกติของเยื่อผนังลำไส้พบว่าก่อให้เกิดการเพิ่มความสามารถในการซึมผ่าน อีกทั้งก่อให้เกิดการอพยพของแบคทีเรียและกระตุ้นความผิดปกติหลายอย่างรวมไปถึงภาวะลำไส้แปรปรวน (Hyland et al., 2014) การลดของโปรตีนในช่องระหว่างเซลล์ (Tight junction protein) พบว่าสัมพันธ์กับภาวะลำไส้แปรปรวน (Cheng et al., 2015) นอกจากนี้ปัจจัยของจุลินทรีย์ที่สัมพันธ์กับการทำหน้าที่เยื่อผนังลำไส้ นั้นประกอบไปด้วย เอนไซม์เร่งการย่อยโปรตีน (Protease) สารสื่อประสาทและสารที่ได้จากการย่อยสลาย (Metabolites) เมื่อพิจารณาเอนไซม์เร่งการย่อยโปรตีนที่อยู่ผิว (Luminal protease) พบว่าจะจับกับตัวรับที่กระตุ้นเอนไซม์เร่งการย่อยโปรตีน (Protease activated receptor, PAR) โดยเอนไซม์นี้ได้มาจากการย่อยอาหารของเจ้าของถิ่นและจุลินทรีย์ที่เป็นผู้อยู่อาศัย (Pontarollo et al., 2020) การเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์เร่งการย่อยโปรตีนที่ได้มาจากจุลินทรีย์หลังการเสียดุลในลำไส้จะทำให้มีการโจมตีโดยตรงบนผนังลำไส้ผิวนอก (Epithelial barrier) หรือโดยทางอ้อมก่อให้เกิดความผิดปกติของผนังลำไส้เนื่องจากตัวรับบางตัวที่กระตุ้นเอนไซม์เร่งการย่อยโปรตีนในเซลล์ (van Thiel et al., 2020)

2.4 แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับการปลูกถ่ายจุลินทรีย์ด้วยอุจจาระ

2.4.1 ความเป็นมาของการปลูกถ่ายจุลินทรีย์ด้วยอุจจาระ

การปลูกถ่ายจุลินทรีย์ด้วยอุจจาระ (Fecal microbiota transplantation, FMT) เป็นวิธีที่ส่งสารอุจจาระที่เตรียมจากวิธีพิเศษ โดยสารนี้ได้รับจากคนที่มีสุขภาพดี (Healthy donor) แล้วนำไปสู่คนไข้หรือผู้รับ (Recipient) เพื่อปรับปรุงสภาพร่างกายเฉพาะแห่ง โดยการฟื้นฟูความสมดุลของชุมชนจุลินทรีย์ในลำไส้ (Ser et al., 2021) ทั้งนี้อุจจาระโดยทั่วไปจะเป็นของเสีย (Waste) หรือสารที่หลังจากร่างกาย (Bodily excretion) อีกทั้งส่วนประกอบหลักของอุจจาระมักเป็นซาก (Carcass) ของอาหารหลังจากที่ได้ผ่านระบบการย่อยอาหาร โดยที่สารอาหารส่วนใหญ่น่าจะได้รับการดูดซึมไปแล้ว แต่อย่างไรก็ตามตัวอย่างอุจจาระที่ได้จัดเตรียมทางคลินิกนั้นบ่อย ๆ ได้มีการเก็บสะสมสำหรับการคัดกรองเพื่อตรวจสอบเชื้อโรคที่เป็นอันตรายหรือสถานภาพของการอักเสบก่อน

Goldenberg & Merrick (2021) ได้ทบทวนวรรณกรรมและกล่าวว่าการรับประทานสารอุจจาระที่มีการบันทึกครั้งแรกนั้นใช้เพื่อรักษาอาการป่วยเนื่องจากอาการ “Charak Samhita” (ในภาษาสันสกฤต) โดย Panchgavya ซึ่งเป็นส่วนผสมของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากวัวจำนวน 5 ชนิด รวมทั้งมูลสัตว์ ได้มีการใช้เป็นยาอายุรเวทเป็นเวลามากกว่า 2000 ปีมาแล้ว โดยมีการอ้างถึงสรรพคุณต่อทั้งโรคติดต่อและไม่ติดต่อ (Communicable and non-communicable disease) (Dhama et al., 2005) ในศตวรรษที่ 4 แพทย์จีนโบราณที่มีชื่อเสียงชื่อ Ge Hong ได้ประสบความสำเร็จในการรักษาคนไข้ที่มีอาการอาหารเป็น

พิษและ/หรือท้องร่วงอย่างรุนแรงด้วยการให้รับประทานสารแขวนลอยที่ทำจากอุจจาระมนุษย์ที่เรียกว่า ชูปเหลื่อง (Zhang et al., 2012; Shi & Yang, 2018) นอกจากนี้ยังมีแพทย์ฝึกหัดชาวจีนโบราณชื่อ Li Shizhen ได้บันทึกถึงการให้สารอุจจาระเพื่อรักษาโรคในช่องท้องในตำราที่มีชื่อเสียงทางการแพทย์จีนโบราณชื่อ “Ben Cao Gang Mu” หรือ Compendium of Materia Medica

การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระได้เข้ามาเป็นยาสมัยใหม่ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1958 เมื่อมีการใช้รักษาคนไข้ 4 คนที่มีการอักเสบของลำไส้โดยการสวนทวารด้วยอุจจาระ (Fecal enema) (Eiseman et al., 1958) ต่อมาในปี ค.ศ. 1978 เมื่อมีนักวิจัยกลุ่มหนึ่งได้พบว่าการอักเสบนี้เป็นไปได้ที่เกิดขึ้นโดยแบคทีเรียที่เป็นเชื้อโรคชื่อ *C. difficile* (George et al., 1978) และไม่ได้เกิดขึ้นโดยบังเอิญ (By chance) แต่มีการเปลี่ยนแปลงบางอย่างเกิดขึ้นหลังกระบวนการการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ Ser et al. (2021) กล่าวว่า การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระข้ามตระกูลจุลินทรีย์อาจได้ผลเช่นกัน ตัวอย่างเช่น ทหารชาวเยอรมันจาก Afrika Corps รับประทานอุจจาระอุรระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 ทำให้สามารถฟื้นฟูจากอาการโรคบิดที่เกิดจากแบคทีเรียเมื่อไม่มียาปฏิชีวนะ (Lewin, 2001) ถึงแม้ว่าไม่มีใครสามารถอธิบายวิธีการรักษาในตอนนั้น แต่นักวิทยาศาสตร์ปัจจุบันนี้ได้ค้นพบยาและพบว่าอุจจาระสามารถใช้ในการฟื้นฟูไมโครไบโอมในลำไส้คนไข้ (Brandt, 2012; Xu et al., 2015) แต่เมื่อมองอีกมุมหนึ่ง สังเกตได้ว่าไมโครไบโอมในลำไส้ของผู้รับอาจจะถูกบังคับให้เข้าสู่กระบวนการสอนอีกครั้ง (Re-education process) และผ่านการฟื้นฟูสมดุลเนื่องจากสารอุจจาระซึ่งบางทีอาจจะมีแบคทีเรียมากกว่า 1000 ตระกูลที่สามารถทำงานได้ (Brandt and Aroniadis, 2013; de Groot et al., 2017)

2.4.2 กลไกการทำงานของ การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ

Goldenberg & Merrick (2021) กล่าวว่า การต้านการขยายอาณาจักร (Colonization resistance) โดยการใช้การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเป็นการปกป้องที่ต้องแลกด้วยจุลชีพเฉพาะแห่งที่แข็งแรง (Healthy microbiota) เพื่อต้านการยึดครองของเชื้อโรค ทั้งนี้การต้านจุลินทรีย์ถูกใช้ส่วนใหญ่เพื่อกำจัดหรืออย่างน้อยป้องกันการเติบโตของจุลินทรีย์ที่ก่อโรค แต่เมื่อใช้การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระนี่จะเป็นระบบอาจทำลายจุลชีพเฉพาะแห่งในร่างกายด้วยเช่นกัน รวมทั้งการสร้างชุมชนจุลินทรีย์ขึ้นมาใหม่นั้นอาจทำลายปฏิสัมพันธ์ระหว่างจุลชีพเฉพาะแห่งและภูมิคุ้มกันของเยื่อเมือก และก่อให้เกิดการอักเสบ อาจทำให้ลำไส้เต็มไปด้วยเชื้อโรค เช่น *C. difficile* เป็นต้น

การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระสามารถรักษาความคงที่และฟื้นฟูจุลชีพในลำไส้ให้มีความแข็งแรง (Khoruts & Sadowsky, 2016) เพื่อให้สามารถกระตุ้นผนังลำไส้ (Epithelial barrie) และนำไปสู่การผลิตชั้นเยื่อ (Mucus layer) ที่มีจัดเรียงอย่างเป็นระเบียบ รวมทั้งการรักษาช่องว่างระหว่างเซลล์

(Tight junction) และการผลิตเปปไทด์ต้านจุลชีพโดยเจ้าของถิ่น (Host) สิ่งเหล่านี้เป็นไปเพื่อสร้างพื้นที่ให้แก่จุลชีพเฉพาะแห่งภายในช่องลำไส้และสื่อสารระหว่างจุลชีพเฉพาะแห่งและเจ้าของถิ่นเมื่อมีการเสียดุลในลำไส้ที่สร้างความน่าเชื่อถือของผนังลำไส้ลดลง และในท้ายสุดมีการเสื่อมสลายทั้งหมดเนื่องจากการเปลี่ยนที่อยู่อาศัย (Translocation) ของจุลชีพเฉพาะแห่งที่เหลืออยู่ (Residual microbiota) ที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อ เช่น *C. difficile* เป็นต้น

แบคทีเรียที่ได้จากการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระมีส่วนช่วยภูมิคุ้มกันเช่นกัน ตัวอย่างเช่น *Bacteroides fragilis* ที่ช่วยผ่านทางน้ำตาลโมเลกุลคู่ชนิดเอ (Polysaccharide A, PSA) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการรักษาการพัฒนาของ CD4⁺ T-lymphocyte การปรับสมดุลการตอบสนองของ T-helper cell 1 และ 2 รวมทั้งกระบวนการการเกิดเซลล์ Lymphoid นอกจากนี้แบคทีเรียยังยับยั้งสารก่อการอักเสบ IL-17 และสนับสนุนการผลิตสารต้านอักเสบ IL-10 (Frisbee & Petri, 2020)

2.4.3 ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ

การเสียดุลในลำไส้ (เช่น อัตราส่วนระหว่าง *Firmicute* ต่อ *Bacteroidetes* มีค่าสูง) ซึ่งเกิดขึ้นในคนมากมายและอาจนำมาซึ่งภาวะลำไส้แปรปรวนสามารถฟื้นฟูได้โดยใช้การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (Goldenberg & Merrick 2021) แต่จนถึงปัจจุบันยังไม่มีผลการศึกษาระยะยาวแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized-controlled trial, RCT) ที่สรุปว่าเป็นประโยชน์ชัดเจน ตัวอย่างเช่น มีการทดลองที่ตีพิมพ์เมื่อไม่นานนี้แนะนำว่าการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระมีประสิทธิภาพต่อภาวะลำไส้แปรปรวนโดยผลตอบสนองขึ้นอยู่กับปริมาณที่ใช้ อีกทั้งยังสัมพันธ์กับการเสียดุลในลำไส้ที่ดีขึ้น (Ei-Salhy et al., 2020) แต่ผลต่อคะแนนความรุนแรงของอาการภาวะลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel syndrome – symptom severity score, IBS-SSS) ยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่อีกการศึกษาหนึ่งให้ข้อสังเกตว่าแม้มีการเปลี่ยนแปลงของจุลชีพเฉพาะแห่งอย่างถาวร แต่อาการทางคลินิกกลับไม่ได้ดีขึ้นมาก อีกทั้งยังดีเป็นช่วง ๆ ร่วมกับไม่มีผลต่อคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (Lahtinen et al., 2020) นอกจากนี้การศึกษาค้นคว้าที่ตีพิมพ์ถึงภาวะลำไส้แปรปรวนและภาวะล้าเรื้อรัง (Chronic fatigue syndrome, CFS) พบว่าคนไข้ที่มีการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระที่ผลิตโดยวิธีปราศจากออกซิเจน (Anaerobically produced FMT) แล้วส่งเข้าทางลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (Sigmoid colon) ทางทวารหนัก (Rectal catheter) โดยใช้อุจจาระจากผู้ให้ 10 คนที่ไม่มีการสุ่มแล้วมีอาการดีขึ้นมากกว่าวิธีการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยวิธีรับประทาน (เช่น ปรี/โปรไบโอติกพร้อมกับคำแนะนำทางอาหาร) อย่างเดียว (Kenyon et al., 2019) อย่างไรก็ตามธรรมชาติของการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ของการศึกษานี้ รวมทั้งการขาดการสุ่มและ

มาตรฐานที่ชัดเจนในการประเมินอาการที่ดีขึ้นนั้นจำกัดความสามารถในการแปรผลสู่ประชากรเป้าหมาย (Generalisability)

ผลการศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized-controlled trial, RCT) รายงานผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเพื่อรักษาอาการท้องผูกเนื่องจากการเคลื่อนที่ของอุจจาระช้ามีผลเป็นที่น่าพอใจ (Tian et al., 2017) นอกจากนี้ยังมีผลของกลุ่มทดลองเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าสามารถลดเวลาที่อุจจาระเดินทางในลำไส้ใหญ่ (Transit time) รวมทั้งความสม่ำเสมอของอุจจาระที่ดีขึ้น โดยรวมแล้วอาการดีขึ้นทางคลินิกพบได้ร้อยละ 53 ของกลุ่มทดลอง (เทียบกับร้อยละ 20 ในกลุ่มควบคุม) อย่างไรก็ตามถ้ากำหนดให้ใช้การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระในปริมาณ 100 มิลลิลิตรต่อวันติดต่อกัน 6 วันผ่านทางจมูกไปสู่ลำไส้ (Naso-intestinal route) พบว่ามีรายงานอัตราเชิงลบค่อนข้างสูง แต่เนื่องจากการศึกษานี้ไม่มีการปกปิด (Not blinded) ทำให้จำกัดความสามารถในการอ้างผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระอย่างเดียว รวมทั้งยังจำกัดการประยุกต์ใช้ผลที่ได้ให้กว้างยิ่งขึ้น นอกจากนี้จากการศึกษาแบบเปิดฉลาก (Open-label study) ในคนไข้ที่มีอาการเสมือนอุดตันลำไส้เรื้อรัง แนะนำว่าการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระสามารถบรรเทาอาการปวดและท้องอืดได้ (Gu et al., 2017)

Goldenberg & Merrick (2021) กล่าวว่า การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระมีหลักฐานว่าสามารถใช้บำบัดอาการอื่น ๆ เช่น วิตกกังวล อาการซึมเศร้า โรคลำไส้อักเสบ โรคพาร์กินสัน กลุ่มอาการออทิสติก โรคลมชัก โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ โรคอ้วน โรคไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ โรคตับแข็ง ภาวะตับอักเสบชนิดรุนแรงจากแอลกอฮอล์ (Alcoholic hepatitis) โรคไวรัสตับอักเสบบี เป็นต้น

2.4.4 ปัญหาในปัจจุบันของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ

Ser et al. (2021) กล่าวว่าถึงแม้มีความเป็นไปได้ในการบำบัดด้วยการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระในทางคลินิกในช่วง 2 ถึง 3 ปีที่ผ่านมา แต่วิธีนี้ได้ถูกเปลี่ยนจากสถานะยาใหม่ในปี ค.ศ. 2013 ไปเป็นสารและยาชีวภาพในปี ค.ศ. 2014 นอกจากนี้ FDA ได้ประกาศในปี ค.ศ. 2019 ว่าการบำบัดนี้ควรจะได้รับการศึกษาด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากมีคนไข้คนหนึ่งเสียชีวิตหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระและอีกคนหนึ่งเจ็บป่วยจากการติดเชื้อ (US Food and Drug Administration, 2019a, b) หลังการตรวจสอบหาสาเหตุที่เป็นไปได้ พบว่าคนไข้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันอ่อนแอ (Immunocompromised) ทั้งสองคนนี้ได้รับได้รับสารอุจจาระจากผู้ให้คนเดียวกันที่มีเชื้อ *E. coli* ที่สามารถผลิต Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) แต่สิ่งที่น่าสนใจคือตัวอย่างอุจจาระที่ใช้ไม่ได้มีการตรวจจุลินทรีย์แกรมลบ (Gram-negative) ที่ผลิต Extended-spectrum beta-lactamase สิ่งนี้พบหลังการตรวจสอบการเตรียมเก็บ

อุจจาระที่เกิดขึ้นหลังเกิดผลอันรุนแรงแล้ว ดังนั้น FDA จึงได้ประกาศว่าแพทย์ต้องตรวจสอบเชิงลึกต่อ Extended-spectrum beta-lactamase ก่อนการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ

ในปัจจุบันนี้มีองค์กรที่ไม่แสวงผลกำไร (Non-profit organization) ได้ส่งเสริมการวิจัยในการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระให้แก่แพทย์และนักวิทยาศาสตร์ (Chen et al., 2020; McCune et al., 2020) องค์กรซึ่งเหมือนกับธนาคารเก็บสะสมเลือด (Blood bank) ทำหน้าที่เป็นธนาคารอุจจาระที่คอยเก็บสะสมตัวอย่างอุจจาระจากผู้ให้ทั่วสหรัฐอเมริกา และถึงปัจจุบันนี้องค์กรนี้มีอุจจาระมากกว่า 3.5 ตัน และได้ส่งออกสาอุจจาระไปสู่ 7 ประเทศ แต่เนื่องจากการเกิดปัญหาการเสียชีวิตและเจ็บป่วยจากการติดเชื้อดังกล่าวข้างต้น องค์กรนี้จึงส่งเสริมให้เห็นถึงความสำคัญในการตรวจสอบคุณภาพก่อนการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ โดยเริ่มตั้งแต่การนัดหมายครั้งแรกกับผู้ให้ (Donor) ซึ่งจำเป็นต้องคัดกรองอย่างเข้มข้นด้วยแบบสอบถาม 200 คำถาม รวมทั้งมีการตรวจสอบทางคลินิกโดยผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์ ภายในและการประเมินทางชีววิทยาหลายขั้นตอนก่อนผ่านเข้ามาเป็นผู้ให้ ทั้งนี้เพื่อให้แน่ใจว่าตัวอย่างมีคุณภาพสูงสุด จากนั้นจึงมีการเก็บอุจจาระอย่างต่อเนื่องจากผู้ให้เป็นเวลา 60 วัน และสารเหล่านี้จะได้รับการเก็บรักษาในที่กักเก็บจนกระทั่งการตรวจสอบทุกขั้นตอน (เช่น การตรวจสอบทางคลินิก การตรวจสอบอุจจาระและเซรัมของอุจจาระ) เสร็จสิ้นลง ในช่วงเวลานี้เจ้าหน้าที่ห้องทดลองจะทำการประเมินทางชีวเคมีของตัวอย่างอุจจาระที่ได้เก็บสะสมจากผู้ให้ ร่วมกับการจัดลำดับสารพันธุกรรมเฉพาะที่แสดงร่องรอยของจุลินทรีย์ทุกชนิด ซึ่งเรียกว่า ลำดับสารพันธุกรรม 16S rRNA

ในปี ค.ศ. 2020 FDA ได้ประกาศข้อมูลเพิ่มเติมของคนไข้ 2 คนที่ติดเชื้อ Enteropathogenic *E. coli* (EPEC) ในลำไส้และคนไข้อีก 4 คนที่ติดเชื้อ Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) หลังได้รับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (US Food and Drug Administration, 2020a) (Ser et al., 2021) หลังจากนั้น FDA ยังได้ริเริ่มการประชุมกับบริษัท OpenBiome และเห็นชอบให้มีการใช้กฎที่เข้มข้นมากขึ้น รวมไปถึงการทำการทดสอบ Nucleic acid amplification tests (NAATs) เพื่อหา EPEC and STEC (US Food and Drug Administration, 2020b) อย่างไรก็ตามการมีเครื่องมือ Next-generation sequencing (NGS) นั้นค่าใช้จ่ายของการจัดลำดับสารพันธุกรรมได้ลดลงอย่างมากในช่วงหลายสิบปีที่ผ่านมา (Wetterstrand, 2013; Solares et al., 2018) เมื่อเปรียบเทียบกับการจัดลำดับของ Sanger อีกทั้งนักวิทยาศาสตร์ยังได้รับข้อมูลอย่างมากมาจกตัวอย่างที่คิดว่ามีปัญหาโดยทันที แล้วทำการวิเคราะห์จุลินทรีย์โดยปราศจากการเพาะเลี้ยง นอกจากนี้ NGS สามารถใช้เป็นเครื่องมือคัดกรองเพื่อให้ทราบข้อมูลประชากรจุลินทรีย์ในตัวอย่างอุจจาระภายในเวลาสั้น ข้อมูลนี้สามารถใช้ทำนายความเสี่ยงของการติดเชื้อถ้ามีการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (Besser et al., 2018) ทั้งนี้ถึงแม้ว่าผู้ให้อาจจะดูมีสุขภาพดี แต่จุลชีพบางชนิดสามารถ

คงอยู่ในร่างกายโดยปราศจากการก่อให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรง (Gopinath et al., 2012; Zhang et al., 2015) นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบกับ Nucleic acid amplification tests (NAATs) ซึ่งสามารถใช้ตรวจสอบสารพันธุกรรมเฉพาะของจุลินทรีย์แต่ละชนิด NGS ให้คำตอบที่รวดเร็วกว่ามากพร้อมทั้งมีข้อมูลเชิงลึกมากกว่าในเชิงประชากรจุลินทรีย์ในตัวอย่าง แม้กระนั้นก็ตาม NAATs สามารถใช้ร่วมกับ NGS โดย NGS ให้แนวทางประชากรจุลินทรีย์ในช่วงของการคัดกรองแรกเพื่อให้แน่ใจถึงสถานะสมดุลในลำไส้ (Eubiosis) ของไมโครไบโอม และคนที่ผ่านการตรวจสอบคุณภาพแล้วสามารถตรวจโดยใช้ NAATs เพื่อสังเกตการเติบโตของประชากรจุลินทรีย์ที่ไม่เป็นที่ต้องการหลายชนิด

2.4.5 ข้อสังเกตเรื่องการนำการปลูกถ่ายจุลินทรีย์ด้วยอุจจาระไปใช้

Ser et al. (2021) กล่าวว่า การนำการปลูกถ่ายจุลินทรีย์ไปใช้นั้นยังมีสิ่งที่จะต้องพิจารณา อย่างแรกคือ การพิจารณาช่วงเวลาและความถี่ของการปลูกถ่ายจุลินทรีย์ด้วยอุจจาระเพื่อรักษาแต่ละโรคนั้น อาจจะแตกต่างกันในคนไข้แต่ละคน เพราะเป้าหมายหลักคือแค่ฟื้นฟูและสร้างไมโครไบโอมในลำไส้ คนไข้ให้เป็นปกติเท่านั้น อย่างที่สองคือไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในวิธีการส่งเข้า (Delivery route/method) นั่นคือไม่สัมพันธ์กับการใช้วิธีการสวนทวารหรือแคปซูลที่มีสารอุจจาระแช่แข็ง (Hui et al., 2019) สุดท้ายไมโครไบโอมในลำไส้สามารถเปลี่ยนแปลงตลอดและได้รับผลกระทบจากหลายปัจจัย ดังนั้นจึงจำเป็นต้องพิจารณาให้รอบคอบเพื่อออกแบบแผนการรักษาโดยการปลูกถ่ายจุลินทรีย์ด้วยอุจจาระร่วมกับการค้นหาจุลินทรีย์ที่สำคัญต่อโรคแต่ละชนิด รวมทั้งกลไกเพื่อให้ได้ผลการรักษาระยะยาวที่มีประโยชน์สูงสุด (Goyal et al., 2016; Yu et al., 2020)

2.5 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.5.1 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานของ Xu et al. (2019)

Xu et al. (2019) ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมาน (Systematic review and meta-analyses) การศึกษาที่ทำการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized-controlled trial, RCT) เพื่อวิเคราะห์ประสิทธิผล (Efficacy) ของการปลูกถ่ายจุลินทรีย์ด้วยอุจจาระ (Fecal microbiota transplantation, FMT) ในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน โดยมีวิธีการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจาก 6 ฐานข้อมูลหลัก คือ MEDLINE (ปี ค.ศ. 1946 ถึงมิถุนายน ปี ค.ศ. 2018) EMBASE (ปี ค.ศ. 1947 ถึงกรกฎาคม ปี ค.ศ. 2018) Cochrane Central Register of Controlled Trials (ปี ค.ศ. 1993 ถึงกรกฎาคม ปี ค.ศ. 2018) และ Web of Science (ปี ค.ศ. 1900 ถึงกรกฎาคม ปี ค.ศ. 2018) รวมทั้งบทความในหนังสือ Digestive Disease Week และ United European Gastroenterology Week ในช่วงปี ค.ศ. 2008

ถึง 2018 โดยมีแพทย์ทำการผู้ประเมิน 2 คน และใช้โปรแกรม EndNote X8 ช่วย คำสำคัญที่ใช้สืบค้นมี ดังนี้ “faecal” or “fecal” or “feces” or “faeces” or “stool” or “microbiota” or “microflora” or “fecal flora” or “faecal flora,” and “transplant*” or “transfusion” or “implant*” or “instillation” or “donor*” or “enema” or “reconstitution or infusion*” or “transfer*” or “FMT” or “bacteriotherapy.” ร่วมกับ IBS (“IBS” or “irritable bowel syndrome”) ที่ปรากฏในชื่อเรื่องและเนื้อหา เกณฑ์การคัดเลือกวรรณกรรม เข้า (Inclusion criteria) มีรายละเอียด 5 ข้อดังนี้

- การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (RCT) แบบไปข้างหน้า (Prospective) ที่ยาหลอก เป็นกลุ่มคู่ขนานหรือสลับขา (Cross-over)

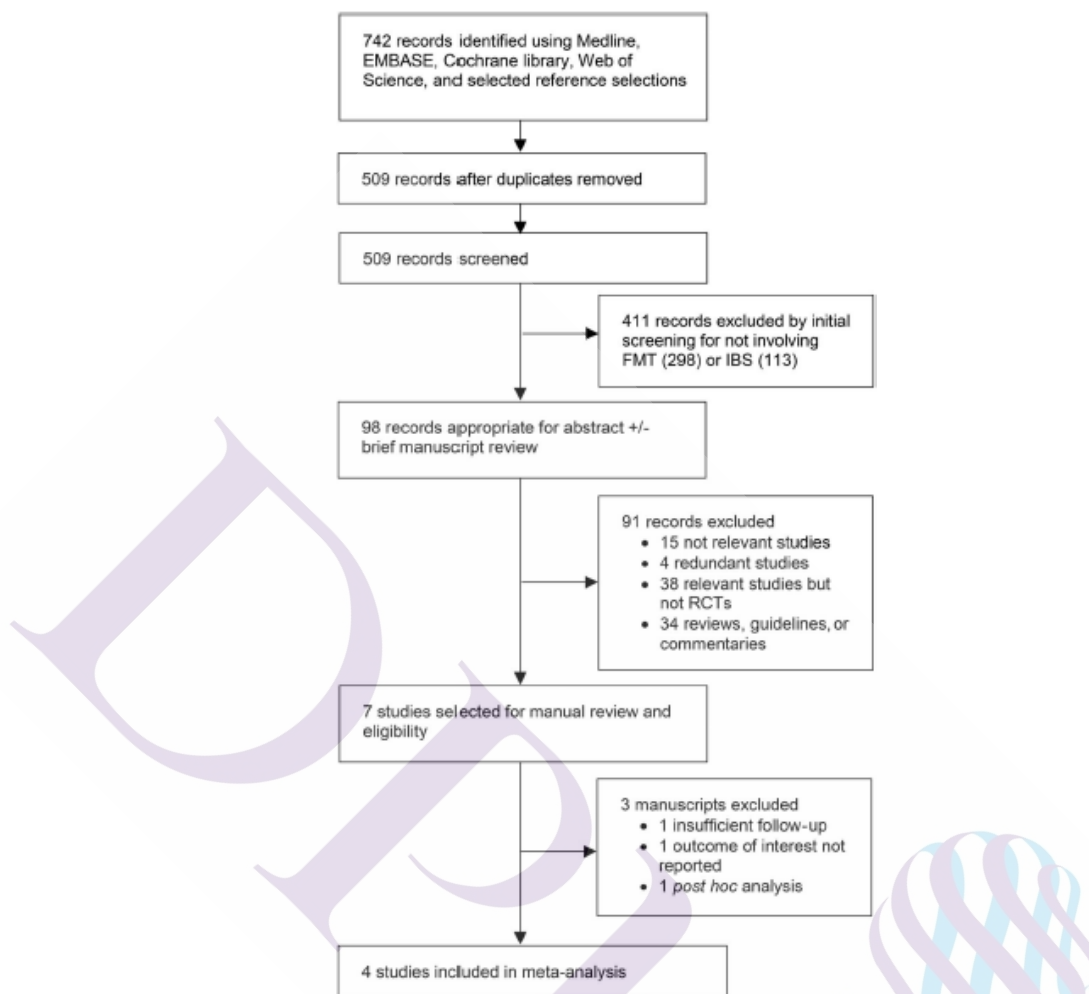
- คนใช้มีอายุมากกว่า 16 ปีและมีภาวะลำไส้แปรปรวนที่เข้าเกณฑ์มาตรฐานการประเมิน แมนนิง (Manning) ครุส (Kruis) โรม (Rome) ฉบับ 1 2 3 หรือ 4

- เป็นการเปรียบเทียบการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก (Placebo) ที่เป็น กระสายยาของจุลชีพแต่ไม่ใช่จุลชีพ หรือที่มีการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระตนเอง (Autologous FMT)

- มีผลลัพธ์หลักของการรักษาคือเพื่อให้อาการโดยทั่วไปของภาวะลำไส้แปรปรวนดีขึ้น ขณะที่ผลลัพธ์รองที่พิจารณาคือ คุณภาพชีวิต ข้อมูลจุลชีพเฉพาะแห่ง รวมทั้งผลข้างเคียงที่เลวร้าย ทั้งนี้ ได้สมมุติว่าข้อมูลทั้งหมดเป็นข้อมูลต้องการการรักษา (Intention-to-treat) แต่ข้อมูลที่ไม่สมบูรณ์หรือขาดหายไปจะสมมุติว่าเกิดจากความไม่สำเร็จจากการรักษา

- ระยะเวลาติดตามผลอย่างน้อย 8 สัปดาห์ เนื่องจากการมีอาการดีขึ้นในระยะสั้นต้องใช้ เวลา 4 ถึง 12 สัปดาห์ ตามการบำบัดอาการการทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (Irvine et al., 2016; Veldhuyzen van Zanten et al., 1999)

จากผลการสืบค้นวรรณกรรม พบว่ามีการศึกษา 742 ฉบับ แต่มีเพียง 7 ฉบับที่มีความเป็นไปได้ว่าเกี่ยวข้องกับภาวะเรื้อรัง อีกทั้งมี 4 จาก 7 ฉบับนี้ผ่านเกณฑ์การคัดกรอง (Eligibility) ซึ่งมี ผู้เข้าร่วมจำนวน 254 คน (152 คนได้รับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ ขณะที่อีก 102 คนได้รับยา หลอก) ภาพที่ 2.5 แสดงขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบนี้ สังเกตได้ว่าขั้นตอนเหล่านี้มี การใช้ Cochrane risk-of-bias tool เพื่อตรวจสอบคุณภาพของการศึกษาแต่ละฉบับตั้งแต่การสุ่ม (Randomization) การจัดกลุ่ม (Allocation) การปกปิดผู้เข้าร่วม (Participant blinding) การประเมินส่วนบุคคลและผลที่ได้ (Personnel and outcome assessment) ความสมบูรณ์ของข้อมูลของผลที่ได้ (Complete outcome data) การเลือกรายงานผล (Selective outcome reporting) และอคติอื่น ๆ (Higgins et al., 2011)



ภาพที่ 2.5 ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมของ Xu et al. (2019)

การวิเคราะห์ห่อถักนกระทำโดยใช้โปรแกรม STATA 14 (StataCorp, College Station, TX) ด้วยวิธี Weighted-random-effects meta-analyses เพื่อวิเคราะห์ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk, RR) และช่วงความมั่นใจร้อยละ 95 (95% Confidence interval, 95% CI) ของการศึกษาโดยรวม จากนั้นจึงแสดงผลในรูปแบบ Forest plot โดยใช้โปรแกรม R 3.5.0 อีกทั้งยังมีการวิเคราะห์ความหลากหลาย (Heterogeneity) ระหว่างการศึกษาโดยใช้ค่า I^2 ซึ่งถ้ามีค่ามากกว่า 50% จะกำหนดให้มีความหลากหลายอย่างมีนัยสำคัญ การวิเคราะห์ห่อถักนนั้นมีผลลัพธ์หลัก (Primary outcome) ในการศึกษาอาการทั่วไปที่ดีขึ้นของภาวะลำไส้แปรปรวน (Global IBS symptom) ซึ่งวัดได้จากการตอบแบบสอบถามที่มีให้เลือก 2 ข้อ (Dichotomous response) ที่แสดงถึงอาการโดยรวมว่าดีขึ้นหรือไม่ หรือการตอบแบบสอบถาม

อาการโดยรวม (Integrative symptom) เช่น เครื่องมือระบบให้คะแนนความรุนแรงของภาวะลำไส้แปรปรวน (IBS Severity Scoring System instrument, IBS-SSS) และดัชนีอาการการทำงานของโรคลำไส้ (Functional Bowel Disease Symptom) (Irvine et al., 2016)

จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอาการภาวะลำไส้แปรปรวนที่ดีขึ้นที่ 12 สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก (RR 0.93 และ 95% CI 0.48-1.79) ทั้งนี้ความหลากหลาย (Heterogeneity) ระหว่างการศึกษามีความสำคัญอย่างมีนัยสำคัญ ($I^2=79%$) นอกจากนี้มีการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis) เพื่อศึกษาวิธีการส่งสารอุจจาระ (Route of administration) ความแตกต่างในการทดลอง เกณฑ์การวินิจฉัย ชนิดของภาวะลำไส้แปรปรวน และความเล็งของอคติ โดยผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระด้วยปริมาณเดียว (Single-dose FMT) และส่งเข้าโดยใช้หลอดกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy tube) หรือหลอดสอดจุ่มไปลำไส้ส่วนต้น (Nasojejunal tube) โดยเทียบกับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระตนเองที่เป็นยาหลอก (Number needed to treat NNT เท่ากับ 5; RR 1.59; 95% CI 1.06–2.39; $I^2=0%$) รวมทั้งมีการลดของอาการที่ดีขึ้น (Likelihood of improvement) เมื่อปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระแบบแคปซูลด้วยปริมาณหลากหลาย (Multiple-dose capsule FMT) (Number needed to harm NNH=3; RR 0.54; 95% CI 0.34–0.85; $I^2=13%$) อีกทั้งพบว่าการตอบสนองต่อยาหลอกเท่ากับร้อยละ 33.7 เทียบกับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระแบบไม่ใช้การกิน (Nonoral FMT) และร้อยละ 67.8 เทียบกับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระแบบแคปซูล (Capsule FMT)

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์รอง พบว่ามีในการศึกษา 2 ฉบับชี้ว่าคุณภาพชีวิตดีขึ้นที่ 12 สัปดาห์ แต่กลับไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระและกลุ่มยาหลอก (Holvoet et al., 2020) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาหนึ่งกลับมีคุณภาพชีวิตหลังการปลูกถ่ายที่เวลา 3 เดือนน้อยกว่า อีกทั้งยังขึ้นชอบยาหลอกมากกว่า (Halkjaer et al., 2018) เมื่อพิจารณาข้อมูลจุลชีพ พบว่ามีการศึกษาหนึ่งมีจุลชีพเพิ่มขึ้นมาก (α -diversity) รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงของส่วนประกอบจุลชีพไปเป็นของผู้ให้ (β -diversity) เป็นเวลาถึง 6 เดือนหลังการปลูกถ่าย (Halkjaer et al., 2018) แต่มีอีกการศึกษาหนึ่งกลับพบว่าไม่มีความแตกต่างของส่วนประกอบจุลชีพ (β -diversity) (Aroniadis et al., 2018) ทั้งนี้เมื่อพิจารณาผลข้างเคียง พบว่าในการศึกษา 3 ฉบับ มีเพียง 2 ฉบับที่รายงานผลข้างเคียง นั่นคือวิงเวียนเป็นระยะ (Transient vertigo) และคลื่นไส้ (Nausea) (Johnsen et al., 2017) และมีอีกกรณีที่มีการฆ่าตัวตายในเดือนที่มีการปลูกถ่ายด้วยยาหลอก (Holvoet et al., 2020) การศึกษาทั้งสองฉบับนี้ชี้ว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในจำนวนคนที่ผลข้างเคียงหลังได้รับการปลูกถ่ายเทียบกับยาหลอก (RR

0.96; 95% CI 0.88–1.04, $P=0.30$ from random effects, I^2 เท่ากับ 0%) (Holvoet et al., 2020; Aroniadis et al., 2018) ขณะที่มีการศึกษาหนึ่งซึ่งทำทดลองปลูกถ่ายเป็นเวลา 12 สัปดาห์รายงานว่า มีผลข้างเคียง นั่นคือมีอาการท้องร่วงในกลุ่มปลูกถ่ายจริง (ร้อยละ 23.1, 6/26) เทียบกับกลุ่มยาหลอก (ไม่มีเลย) ($P=0.03$)

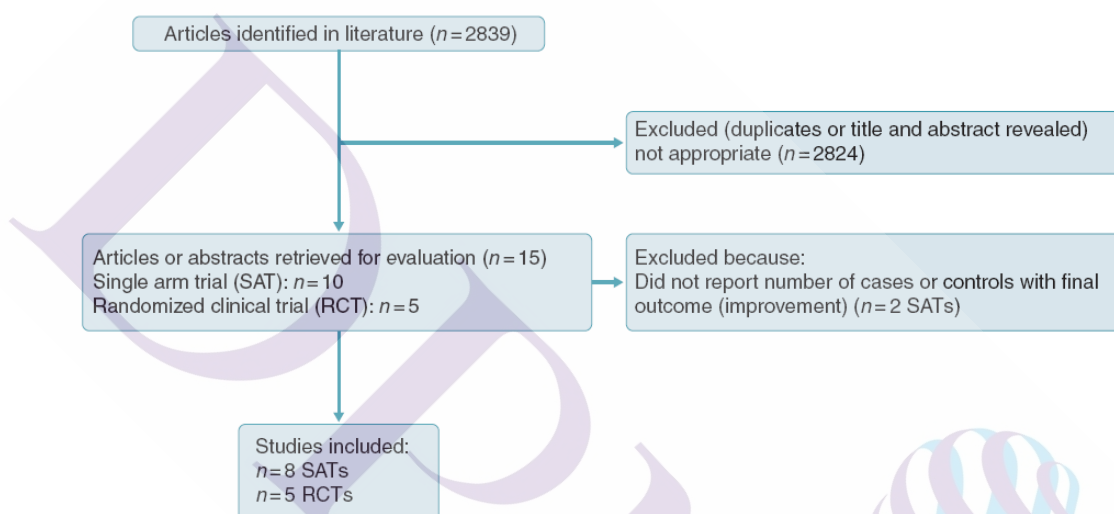
คุณภาพของตัวหลักฐาน (Quality of the body of evidence) ที่พิจารณาตามวิธี GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) มีค่าต่ำมาก เนื่องจากจำนวน การทดลองน้อยมาก รวมทั้งความหลากหลายในวิธีการทำการปลูกถ่ายในแต่ละการศึกษาและความไม่ แม่นยำของการประมาณผล (Effect estimate)

โดยสรุปจากการวิเคราะห์ พบว่าหลักฐานปัจจุบันที่ได้จากการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่ม ควบคุมนั้นไม่ได้แนะนำถึงประโยชน์ของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเพื่อบำบัดอาการทั่วไปของ ภาวะลำไส้แปรปรวน รวมทั้งยังคงมีคำถามที่เกี่ยวกับประสิทธิผล (Efficacy) ของการปลูกถ่ายจุลชีพ ด้วยอุจจาระในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน อีกทั้งยังขาดการอธิบายที่ชัดเจนถึงผลที่มีความแตกต่าง ในแต่ละการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเมื่อทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย

2.5.2 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานของ Mynedu et al. (2019)

Mynedu et al. (2019) ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (Systematic review and meta-analyses) เพื่อพิจารณาการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระในคนไข้ที่มีภาวะ ลำไส้แปรปรวน โดยในเดือนกุมภาพันธ์ ปี ค.ศ. 2019 ผู้ประเมิน 2 ท่านได้เสร็จสิ้นการสืบค้น วรรณกรรมใน 5 ฐานข้อมูล คือ PubMed, Embase, Google Scholar และหนังสือบทคัดย่อ Digestive Disease Week ในช่วงปี ค.ศ. 2010 ถึง 2018 รวมทั้ง United European Gastroenterology Week ปี ค.ศ. 2010 ถึง 2018 โดยใช้คำสำคัญดังนี้ (a) “irritable bowel syndrome,” (b) fecal, (c) stool, (d) microbiota, (e) transplant, (f) transfer, (g) “microb*,” (h) “((((fecal) OR stool) OR microbiota) OR transplant) OR transfer) OR microb*,” and (i) “irritable bowel syndrome AND ((((((fecal) OR stool) OR microbiota) OR transplant) OR transfer) OR microb*.” ทั้งนี้ข้อมูลการทดลองแบบแขนเดี่ยว (Single-arm trial) และการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized-controlled trial, RCT) ได้รับการ เก็บรวบรวมถ้ามีการวินิจฉัยภาวะลำไส้แปรปรวนโดยแพทย์หรือเป็นไปตามเกณฑ์โรมาฉบับที่ 1 2 3 หรือ 4 โดยไม่รวมอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหารอื่น ๆ ภาพที่ 2.6 แสดงขั้นตอนการคัดเลือก ผลการศึกษา ซึ่งสุดท้ายพบว่ามี 8 การทดลองแบบแขนเดี่ยว ($n=90$ คน) ที่มีช่วงเวลาติดตามผล 3 สัปดาห์ ถึง 18 เดือน ขณะที่ มี 5 การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ผ่านการคัดเลือก ($n=151$ คนที่

ได้มีการปลูกถ่าย และ 105 คนที่เป็นกลุ่มควบคุม) ที่มีช่วงเวลาติดตามผลถึง 24 เดือน โดยมี 2 การศึกษาที่ใช้แคปซูลรับประทานเทียบกับยาหลอกและมี 3 การศึกษาที่ใช้เครื่องมือช่วยปลูกถ่าย (Colonoscopy หรือ Nasojejunal) เทียบกับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระตนเอง (Autologous FMT) ในการประเมินคุณภาพของการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมนั้น พบว่าคุณภาพของการทดลองตามมาตรฐาน Jadad Scale (Jadad et al., 1999) อยู่ในระดับดี แต่ระดับของหลักฐานการศึกษาตาม GRADE อยู่ในระดับต่ำ (Guyatt et al., 2008)



ภาพที่ 2.6 ขั้นตอนการคัดเลือกผลการศึกษาของ Myneedu et al. (2019)

ในการนี้ได้มีการคำนวณทางสถิติโดยใช้โปรแกรม RevMan v5.3 (Cochrane, London, UK) and MedCalc v19 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) ผลการคำนวณรายงานในรูปอัตราส่วนและอัตราส่วนสัมพัทธ์ (Relative ratio, RR) รวมทั้ง 95% CI เพื่อพิจารณาคนไข้ที่มีอาการดีขึ้นโดยรวมเทียบกับคนไข้ทั้งหมด อีกทั้งยังมีการพิจารณาการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับกลุ่มยาหลอกด้วยการคำนวณการเปลี่ยนแปลงของระบบคะแนนความรุนแรงของภาวะลำไส้แปรปรวน (IBS Severity Scoring System, IBS-SSS) และเครื่องมือคุณภาพชีวิตของภาวะลำไส้แปรปรวน (IBS Quality of Life, IBS-QOL) เทียบกับค่าพื้นฐาน (Baseline) (นั่นคือ คะแนนพื้นฐานลบด้วยคะแนนหลังจากการรักษา) นอกจากนี้ยังมีการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่าง (Mean difference, MD) และมาตรฐานค่าเฉลี่ยความแตกต่าง (Standard mean difference, SMD) ระหว่าง IBS-SSS และ IBS-QOL ตามลำดับ ถ้าค่าที่

ได้จากค่าเฉลี่ยความแตกต่างของ IBS-SSS เป็นบวก หมายถึงมีแนวโน้มของการตอบสนองที่ดีต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระมากกว่ายาหลอก (กลุ่มควบคุม) นอกจากนี้แบบจำลอง Fixed-effect และ Random-effect จะใช้ในกรณีที่ $I^2 \leq 50\%$ และ $I^2 > 50\%$ ตามลำดับ ผลการวิเคราะห์ที่อยู่ในรูป Forest plot

ผลการวิเคราะห์พบว่าในการทดลองแบบแขนเดียนั้น ร้อยละ 59 (95% CI 49.1–69.3) ของคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนแสดงว่ามีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่การวิเคราะห์ห่อถักการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมวิเคราะห์ IBS-SSS โดยใช้ข้อมูลที่สัปดาห์ 4 8 12 24 และ IBS-QOL โดยใช้ข้อมูลที่สัปดาห์ 12 เท่านั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระและกลุ่มควบคุมที่แสดงภาวะอาการที่ดีขึ้น (RR 0.93; 95% CI 0.50–1.75) อีกทั้งไม่มีการเปลี่ยนแปลงใน IBS-SSS จากการการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ 4 8 12 24 สัปดาห์ (โดยที่ 12 สัปดาห์ MD = -9.58; 95% CI -77.89 to 97.04) และไม่มีการเปลี่ยนแปลงใน IBS-QOL ที่ 12 สัปดาห์ (SMD: -0.23; 95% CI -0.94 to 0.48) นอกจากนี้ไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรง ยกเว้นแต่มีกรณีหนึ่งของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระต้องเข้าโรงพยาบาลสังเกตอาการ 2 ถึง 3 ชั่วโมง

นอกจากนี้ยังมีข้อสังเกตเพิ่มเติมว่าช่องทางการบริหาร (Administration) และแหล่งของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเป็นตัวกวน ทั้งนี้สังเกตได้จากการทดลอง 2 ฉบับที่ใช้แคปซูลรับประทาน แต่ไม่มีผลต่ออาการที่ดีขึ้นเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตามมีการทดลอง 3 ฉบับที่ใช้การส่งเข้าโดยใช้หลอดกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy tube) หรือหลอดสอดจุ่มไปลำไส้ส่วนต้น (Nasojejunal tube) พบว่าได้ผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระที่ดี ผลเหล่านี้อาจจะเกิดจากการรับประทานมีผลทำให้มีแบคทีเรียมากเกินไป (Bacterial overgrowth) ในลำไส้เล็ก อีกทั้งจำนวนของแบคทีเรียที่ได้จากการรับประทานอาจไม่เพียงพอ นอกจากนี้ยังสังเกตได้ว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระแบบแช่แข็ง (Frozen) หรือแบบสด (Fresh) (Hui et al., 2019)

โดยสรุปแล้วการศึกษานี้ไม่สนับสนุนการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระบำบัดภาวะลำไส้แปรปรวน การที่จะชี้ว่าการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระนี้เป็นประโยชน์ต่อคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนหรือไม่นั้น ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมด้วยการพิจารณาพยาหลอกและข้อมูลจุลชีพพื้นฐาน (Baseline) ที่เหมาะสม เนื่องจากมีบางกรณีที่ยาหลอกมีผลต่อ IBS-QOL นำพึงพอใจกว่า (Halkjaer et al., 2018) อีกทั้งความแตกต่างในวิธีการปลูกถ่ายและปัจจัยของคนไข้อาจสัมพันธ์กับผลการทดลอง

2.5.3 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อถักของ Ianiro et al. (2019)

Ianiro et al. (2019) ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ห่อถัก (Systematic review and meta-analyses) เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระต่อภาวะลำไส้

แปรปรวน ในการนี้ได้สืบค้นวรรณกรรมใน 8 ฐานข้อมูล คือ MEDLINE (ปี ค.ศ. 1946 ถึงมีนาคม ปี ค.ศ. 2019) EMBASE AND EMBASE Classic (ปี ค.ศ. 1947 ถึงมีนาคม ปี ค.ศ. 2019) อีกทั้ง Cochrane Central Register of Controlled Trials และ clinicaltrials.gov รวมทั้งบทความในหนังสือ Digestive Diseases Week, American College of Gastroenterology, United European Gastroenterology Week, และ Asian Pacific Digestive Week ระหว่างปี ค.ศ. 2001 ถึง 2018 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกดังนี้

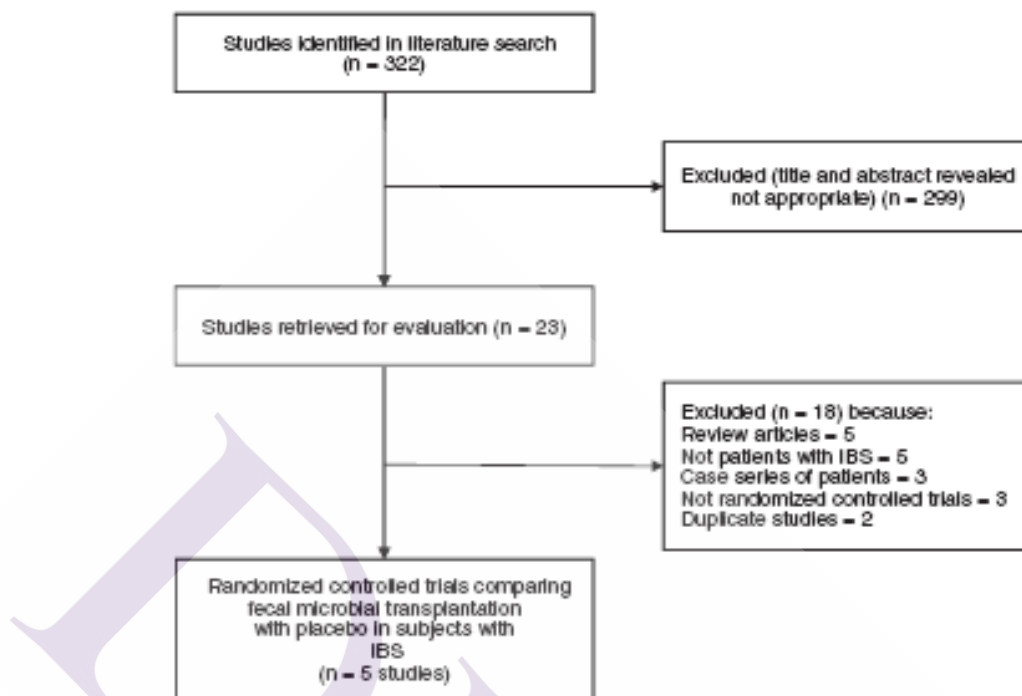
- เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม
- ทดลองในผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- มีการวินิจฉัยภาวะลำไส้แปรปรวนตามความเห็นของแพทย์ หรือเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยเฉพาะ เช่น แมนนิง ครุส (Kruis score) โรมฉบับที่ 1 2 3 หรือ 4
- มีการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก
- ช่วงติดตามผลอย่างน้อย 7 วัน
- ใช้ข้อมูลอาการแบบแยกเป็นสองคำตอบ (Dichotomous symptom data) นั่นคือตอบสนองหรือไม่ตอบสนองต่อการบำบัดอาการโดยทั่วไปของภาวะลำไส้แปรปรวน เพื่อประเมินการตอบสนอง โดยเน้นการรายงานจากคนไข้ แต่ถ้าไม่มีจะใช้การประเมินจากแพทย์หรือข้อมูลแบบสอบถาม

คำสำคัญที่ใช้สืบค้นมีดังนี้ irritable bowel syndrome and functional diseases, colon (both as medical subject heading and free text terms), and IBS, spastic colon, irritable colon, or functional adj5 bowel (as free text terms) โดยใช้คำว่า AND เพื่อรวมพิจารณา กับคำว่า faecal microbiota transplantation, fecal microbiota transplantation, faecal adj5 transplant, fecal adj5 transplant, faecal adj5 therapy, fecal adj5 therapy, faecal microbiota transfer, fecal microbiota transfer, faecal microbial transplant, fecal microbial transplant, stool adj 5 transplant, stool adj5 transfer, stool adj5 transplantation, and stool adj5 therapy (as free text terms). โดยมีผู้ประเมินที่เป็นอิสระต่อกันจำนวน 2 คนและมีผู้ประเมินตัดสินอีก 1 คน

ผลลัพธ์หลักของการวิเคราะห์คือเพื่อศึกษาผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอกต่ออาการทั่วไปของภาวะลำไส้แปรปรวน ขณะที่ผลลัพธ์รองของการวิเคราะห์คือการประเมินประสิทธิผลตามวิธีของการบำบัด (Method) วิธีการส่ง (Route นั่นคือระบบทางเดินอาหารด้านบนหรือล่าง) ชนิดของยาหลอก (ยาที่ไม่ออกฤทธิ์หรืออุจจาระของตนเอง) ชนิดของภาวะลำไส้แปรปรวนและผลข้างเคียง (ถ้ามีรายงานจำนวนและผลข้างเคียงของบุคคล เช่น ท้องผูก ท้องร่วง ปวดหัว ปวดช่องท้อง เกร็งช่องท้อง หรือคลื่นไส้) นอกจากนี้ยังได้มีการเก็บข้อมูลสัดส่วนของเพศ ชนิดของภาวะลำไส้

แปรปรวน (แบบท้องผูก ท้องร่วงและผสม) สังเกตได้ว่าข้อมูลที่เก็บเป็นข้อมูลที่ต้องการการรักษา (Intention-to-treat) แต่ถ้ามีข้อมูลที่ขาดการติดต่อก็คะสมมุติว่ารักษาไม่สำเร็จ อีกทั้งยังมีการใช้เครื่องมือวัดความเสี่ยงของ Cochrane เพื่อตรวจสอบอคติของข้อมูล (Higgins et al., 2011) ไม่ว่าจะเป็นขั้นตอนการสุ่ม (Randomization) และการปกปิด (Concealment) ความครบถ้วนของผลข้อมูล และการเลือกรายงานผลข้อมูล นอกจากนี้การนำข้อมูลมารวมกันกระทำโดยการใช้แบบจำลอง Random effect เพื่อคงไว้ของผลที่ได้จากข้อมูล ผลของการศึกษาแสดงในรูปค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk, RR) ของการยังคงมีอาการหลังการบำบัด โดยพิจารณาที่ช่วงความมั่นใจร้อยละ 95 (95% Confidence interval, 95% CI) และยังมีกรคำนวณจำนวนที่จำเป็นต่อการรักษา (Number needed to treat, NNT) และจำนวนจำเป็นต่อการเป็นอันตราย (Number needed to harm, NNH) ด้วยค่า 95% CI นอกจากนี้ยังได้มีการประเมินความหลากหลาย (Heterogeneity) ซึ่งแสดงการเปลี่ยนแปลงระหว่างแต่ละการศึกษาซึ่งเกิดเพราะความแตกต่างในผู้เข้าร่วม โดยวิธีการศึกษาใช้ทั้งค่าสถิติ I^2 มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 เป็นเกณฑ์ตัดออก (Cut off) และค่าการทดสอบ Chi-squared ด้วยค่า P น้อยกว่า 0.1 เพื่อนิยามระดับการมีนัยสำคัญของค่าความหลากหลาย (Higgins & Thompson, 2002) ผลที่ได้แสดงในรูป Forest plot ของค่า RR สำหรับผลลัพธ์หลักและรองรวมทั้งค่า 95% CI แสดงในรูปของ Funnel plot ที่คำนวณโดยใช้โปรแกรม Review Manager version 5.3.5 (the Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark) และโปรแกรม StatsDirect version 3.1.20 (StatsDirect Ltd, Sale, Cheshire, England) ถ้าหับ Funnel plot นั้นได้มีการประเมินความไม่สมมาตรและผลของการศึกษาที่มีขนาดเล็กโดยใช้ Egger test (Egger et al., 1997) ถ้ามีการศึกษามากกว่าหรือเท่ากับ 10 (Sterne et al., 2011)

จากการสืบค้นวรรณกรรม พบว่ามีการศึกษา 322 ฉบับและมี 23 ฉบับที่เกี่ยวข้อง แต่มีเพียง 5 การศึกษาที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าและมีคนไข้ทั้งหมด 267 คน ดังแสดงขั้นตอนการคัดเลือกในภาพที่ 2.7 โดยรวมแล้วร้อยละ 92.2 ของคนไข้ที่เข้าร่วมมีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วงหรือแบบผสม และร้อยละ 7.8 เป็นแบบท้องผูก มีการศึกษา 2 ฉบับใช้การรับประทานแคลปซูลที่มีสารอุจจาระเทียบกับยาหลอก มีการศึกษา 2 ฉบับใช้กล้องตรวจลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) ส่งสารอุจจาระเทียบกับยาหลอกที่เป็นสารอุจจาระตนเอง (Autologous stool) และมีการศึกษา 1 ฉบับใช้หลอดสอดจมูกไปลำไส้ส่วนต้น (Nasojejunal tube) ส่งสารอุจจาระเทียบกับยาหลอกที่เป็นสารอุจจาระตนเอง อีกทั้งมีคนไข้ 79 คนจาก 158 คนที่ได้รับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (ร้อยละ 50) ที่ไม่ตอบสนองต่อการปลูกถ่าย เทียบกับ 56 คนจาก 109 คนที่ได้ยาหลอก (ร้อยละ 51.4) นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้นี้มีค่าความเสี่ยงต่ออคติต่ำและมีการศึกษา 4 ฉบับไม่ได้รายงานการวิเคราะห์ข้อมูลจริงของความต้องการการรักษา (Intention-to-treat)



ภาพที่ 2.7 ขั้นตอนการคัดเลือกผลการศึกษาศึกษาของ Ianiro et al. (2019)

การวิเคราะห์ข้อมูลคนไข้โดยไม่แยกความแตกต่างของชนิดอุจจาระ (Stool type) พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) ของอาการภาวะลำไส้แปรปรวนที่อาการไม่ดีขึ้นมีค่าเท่ากับ 0.98 (95% CI 0.58-1.66) โดยมีค่าความหลากหลายที่มีนัยสำคัญ ($I^2 = 78\%$; $P = 0.001$) นอกจากนี้จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ในการศึกษา 2 ฉบับ พบว่าแคปซูลยาหลอกที่รับประทานทางปากเหนือกว่าแคปซูลที่มีสารอุจจาระจริง ($RR = 1.96$; 95% CI 1.19-3.20; $I^2 = 14\%$; $P = 0.28$) ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยในการศึกษาอีก 2 ฉบับ พบว่าการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระโดยใช้วิธีการส่งแบบกล้องตรวจลำไส้ใหญ่เหนือกว่าการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระตนเอง (Autologous FMT) ($RR = 0.63$; 95% CI 0.43-0.93) นอกจากนี้การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระโดยใช้วิธีการส่งแบบหลอดสอดจุ่มไปสู่ลำไส้มีแนวโน้มจะให้ประโยชน์เหนือกว่าการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระตนเอง ($RR = 0.69$; 95% CI 0.46-1.02) เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยในรูปแบบอื่น ๆ ในการศึกษา 2 ฉบับ พบว่าวิธีการส่งทางระบบทางเดินอาหารส่วนบนไม่เป็นประโยชน์ ($RR = 1.35$; 95% CI 0.58 to 3.14) แต่วิธีการส่งทางระบบทางเดินอาหารส่วนล่างได้เป็นประโยชน์ ($RR = 0.63$; 95% CI 0.43 to 0.93, NNT = 4; 95% CI 3 to 22) ในการศึกษา 3 ฉบับ พบว่าอุจจาระที่ได้จากผู้ให้ (Donor stool) มีประสิทธิภาพเหนือกว่าอุจจาระ

ตนเอง (Autologous stool) (RR = 0.66; 95% CI 0.50 to 0.87, NNT = 3; 95% CI 3 to 11) อย่างไรก็ตาม ยังมีการศึกษา 2 ฉบับที่ยาหลอกเหนือกว่าการใช้แคปซูลที่มีสารออกฤทธิ์จริง (RR = 1.96; 95% 1.19 to 3.20) อีกทั้งมีอีก 3 ฉบับร่วมกับการศึกษาอีกฉบับหนึ่ง (คนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนชนิดท้องร่วง และชนิดผสม) พบว่าผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระยังไม่ชัดเจน (RR = 0.79; 95% CI 0.54 to 1.15) เมื่อพิจารณาในด้านผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ พบว่ามีการศึกษาระดับหนึ่งไม่มีผลข้างเคียงที่ร้ายแรงที่แตกต่างในกลุ่มยาจริงและยาหลอก ขณะที่อีกฉบับหนึ่งไม่มีผลข้างเคียงเลย แต่มีการศึกษา 3 ฉบับที่รายงานผลข้างเคียง โดยมีคนไข้ 29 คนจาก 94 คน (ร้อยละ 30.9) ที่ได้รับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระมีผลข้างเคียงอย่างน้อย 1 อย่างเทียบกับคน 25 คนจาก 65 คน (ร้อยละ 38.5) ที่ได้รับยาหลอก ค่า RR ของผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอกมีค่าเท่ากับ 0.93 (95% CI 0.45 to 1.92) ร่วมกับค่าความหลากหลายที่มีนัยสำคัญ ($I^2 = 61\%$, $P = 0.08$)

ปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระต่อคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนประกอบไปด้วย (1) หน้าที่ของจุลชีพแต่ละชนิดในลำไส้ที่สัมพันธ์กับภาวะลำไส้แปรปรวนยังไม่ทราบชัดเจน (2) ความแตกต่างของวิธีการส่ง (Route of administration) ชนิดของยาหลอก และชนิดของภาวะลำไส้แปรปรวน (3) การล้างลำไส้ก่อนการการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ

โดยสรุปแล้วอุจจาระแบบสดหรือแบบแช่แข็งที่ส่งผ่านแบบกล่องตรวจลำไส้ใหญ่หรือแบบหลอดสอดจุ่มไปสู่ลำไส้ นั้นอาจเป็นประโยชน์ต่อภาวะลำไส้แปรปรวน อย่างไรก็ตามควรมีการทดลองการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนเฉพาะกลุ่มมากกว่านี้ เช่น ตามชนิดของอุจจาระ รายงานประสิทธิภาพตามอาการ และการปลูกถ่ายในระยะเวลายาวนานขึ้น

2.5.4 การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานของ Green et al. (2020)

Green et al. (2020) ได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมาน (Systematic review and meta-analyses) เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระต่อภาวะอาการอื่นนอกจากการติดเชื้อ *C. difficile* นั่นคือภาวะลำไส้แปรปรวน ท้องผูก โรคลำไส้อักเสบ (IBD) จุลชีพดื้อยาปฏิชีวนะ (Antibiotic-resistant organism) โรคอ้วน (Obesity or metabolic syndrome) และการผิดปกติอื่น ๆ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบอย่างเป็นระบบได้ใช้แนวทางตาม PRISMA ซึ่งได้สืบค้นวรรณกรรมใน 6 ฐานข้อมูล คือ MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Health Technology Assessment Database, Allied and Complementary Medicine (AMED) และ PsycINFO กลยุทธ์ในการสืบค้นได้ใช้แนวทางของ PICO นั่นคือ Population (P) หรือประชากรทุกช่วงอายุที่มีอาการเรื้อรังดังกล่าวยกเว้นจากการติดเชื้อ *C. difficile* และมีการติดตามอาการเป็นเวลา 2

สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ Intervention (I) หรือการทดลองที่มีการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ Comparator (C) หรือกลุ่มควบคุม และ Outcome (O) หรือผลลัพธ์ ซึ่งพิจารณาผลลัพธ์หลักก่อน ถ้าพบว่าไม่สัมพันธ์กับประสิทธิผล จะพิจารณาผลลัพธ์รองตามมา แต่ผลสุดท้ายในการพิจารณาว่า มีนัยสำคัญต่ออาการหรือไม่ ต้องมีผลต่อผลลัพธ์หลักอย่างมีนัยสำคัญก่อน อีกทั้งยังมีการพิจารณาผลข้างเคียงที่รายงานในการศึกษาด้วย

ในการสืบค้นโดยผู้ประเมิน 2 คนที่เป็นอิสระต่อกันและมีผู้ประเมินตัดสินอีก 1 คน ได้มีการพิจารณาเฉพาะการศึกษาที่เป็นภาษาอังกฤษและทำในคนเท่านั้น รวมทั้งเป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized-controlled trial, RCT) การศึกษาแบบไม่สุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Non-randomized-controlled study) และการศึกษาเชิงสังเกตและมีกลุ่มเปรียบเทียบ (Observational study with a comparator arm) ทั้งนี้การศึกษาเชิงสังเกตและมีกลุ่มเปรียบเทียบเป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าของทุกกลุ่มประชากร (Prospective cohort study) เท่านั้นที่จะนำมาพิจารณา ในการสืบค้นได้มีการใช้โปรแกรม Rayyan software โดยใช้คำสำคัญ 42 คำประกอบด้วย FMT or fecal microbiota transplant* or fecal microbiota transplant* or microbiota transfer or microbiome transfer or microbiota transplant* OR microbiome transplant* or microbial transplant* or microbial transfer or fecal transplant* OR fecal transplant* or feces transplant* OR feces transplant* or stool transplant* or stool transfer or fecal flora transplant* OR fecal flora transplant* or microflora transplant* OR fecal flora transfer or fecal flora transfer OR fecal bacteriotherapy OR fecal bacteriotherapy OR feces bacteriotherapy OR feces bacteriotherapy OR rectal bacteriotherapy OR fecal flora bacteriotherapy OR donor fecal OR donor stool OR donor feces OR donor fecal or donor feces fecal transfer OR fecal transfer OR fecal reconstitu-tion OR fecal reconstitution OR flora reconstitution OR microbiome reconstitution OR feces reconstitution OR feces reconstitution

หลังจากการสืบค้นแล้ว ได้มีการทดสอบความหลากหลาย (Heterogeneity) ของการศึกษาด้วยการใช้ตารางความเสี่ยงอคติหรือ The Cochrane Risk of Bias tool เพื่อทดสอบการสุ่มในการทดลอง ในการนี้ผู้ประเมิน 2 คนจะทำการทดสอบโดยอิสระต่อกัน (Higgins et al., 2011)

หลังจากนั้นในการวิเคราะห์ห่อภิมาณได้มีการใช้โปรแกรม Meta-Analysis (version 3.3.070) (Englewood, 2011) และแบบจำลอง Mantel-Haenszel random-effects รวมทั้งมีการพิจารณาความหลากหลายของการศึกษาโดยใช้ค่า I^2 ถ้าค่าเท่ากับศูนย์แปลว่าไม่มีความหลากหลาย แต่ถ้ามากกว่านี้จะแสดงถึงความหลากหลายที่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามไม่มีการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity) และกลุ่มย่อย

(Subgroup) เนื่องจากจำนวนการศึกษาน้อย นอกจากนี้ยังไม่มี การทดสอบอคติของการตีพิมพ์ (Publication bias) ในรูป Funnel plot เนื่องจากจำนวนการศึกษาน้อยเช่นกัน (Collaboration, 2011)

ในเดือนมีนาคม ปี ค.ศ. 2020 ผลจากการสืบค้นพบว่ามีการศึกษาทั้งสิ้น 6624 ฉบับ แต่มีเพียงการศึกษา 26 ฉบับที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า ถ้าพิจารณาเฉพาะภาวะลำไส้แปรปรวน พบว่ามีการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพียง 5 ฉบับที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า ซึ่งเพียงพอต่อการทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ และการตอบสนองทางคลินิก เมื่อการศึกษาทั้ง 5 ฉบับนี้ พบว่ามี 4 การศึกษาพิจารณาคะแนนความรุนแรงของอาการภาวะลำไส้แปรปรวน (Irritable bowel syndrome – symptom severity score, IBS-SSS) และอีก 1 การศึกษาพิจารณาคะแนนอาการในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal symptom rating scale, GSRS-IBS) ที่เวลา 3 เดือน อย่างไรก็ตามคะแนนทั้งสองค่านี้มีความเหมือนกัน นั่นคือคะแนนความรุนแรงของอาการภาวะลำไส้แปรปรวนหรือ IBS-SSS

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับกลุ่มควบคุม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญต่อคะแนนความรุนแรงของอาการภาวะลำไส้แปรปรวนหรือ IBS-SSS (Hedge's $g = 0.282$, 95% CI = -1.373 to 1.937, $n = 3$, $I^2 = 97\%$, $p = 0.739$) นั่นคือไม่มีนัยสำคัญต่อการตอบสนองทางคลินิก (OR = 1.699, 95% CI = 0.273 to 10.588, $n = 5$, $I^2 = 92\%$, $p = 0.739$) เมื่อพิจารณาผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ โดยการติดตามอาการ 4 สัปดาห์ถึง 1 ปีหลังการปลูกถ่าย พบว่าผู้เข้าร่วมการทดลอง 1 และ 4 รายมีผลข้างเคียงรุนแรงและเล็กน้อยถึงปานกลาง ตามลำดับ

โดยสรุปประสิทธิภาพของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน ยังไม่ชัดเจน การศึกษา 5 ฉบับที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าแสดงผลผสมผสานกัน โดยมี 3 ฉบับชื่นชอบการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ แต่อีก 2 ฉบับชื่นชอบกลุ่มควบคุมมากกว่า ทั้งนี้เป็นไปได้ว่าเกิดจากการศึกษาที่แตกต่างกัน เช่น วิธีการส่งเข้า (Route of delivery) ทางเลือกของยาหลอก (Choice of placebo นั่นคือแบบยาเฉื่อยหรือแบบการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระตนเอง Autologous FMT) และกลุ่มคนไข้

บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน ทั้งนี้ขั้นตอนการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบประกอบด้วย การสืบค้นวรรณกรรม เกณฑ์และกระบวนการคัดเลือกงานวิจัย การดึงข้อมูลจากงานวิจัย และการตรวจสอบความเสี่ยงต่ออคติของการทดลอง ขณะที่ขั้นตอนการวิเคราะห์ห่อภิมาณประกอบด้วย การวิเคราะห์ทางสถิติ และการวิเคราะห์เพิ่มเติม สิ่งเหล่านี้มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

3.1 การสืบค้นวรรณกรรม

งานวิจัยนี้ได้สืบค้นวรรณกรรมย้อนหลังตั้งแต่เดือนมกราคม ปี ค.ศ. 2000 ไปจนถึงเดือนตุลาคม ปี ค.ศ. 2021 โดยมีผู้สืบค้นจำนวน 3 คน (ผู้ประเมินที่เป็นอิสระต่อกันจำนวน 2 คนและมีผู้ประเมินตัดสินอีก 1 คน) อีกทั้งยังใช้แนวทาง PRISMA ในสืบค้นวรรณกรรมภาษาอังกฤษ ทั้งนี้วรรณกรรมที่สืบค้นอยู่ในรูปการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial, RCT) และการทดลองที่เป็นแบบกึ่งทดลอง (Quasi experimental trial) ที่มีการทำ Propensity Score ทั้งนี้ฐานข้อมูลที่สืบค้นเป็น 3 ฐานข้อมูลหลักที่สามารถเข้าสืบค้นได้ อันได้แก่ Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed และ SCOPUS วิธีและคำสำคัญที่ใช้ในการสืบค้นมี 2 แบบ ดังนี้

- ใช้ตัวเลือก (Option) ที่เรียกว่า MeSH terms (Medical subject heading terms) ร่วมกับคำสำคัญพื้นฐาน 2 คำคือ “Fecal Microbiota Transplantation” AND “Irritable bowel syndrome” หรือ “Feces” AND “Irritable bowel syndrome” หรือ “Microbiota” AND “Irritable bowel syndrome”

- ใช้คำสำคัญ (Keywords) ซึ่งประกอบไปด้วย “faecal microbiota transplantation” OR “faecal microbiota transplant” OR “faecal microbiota transfer” OR “faecal microbiota therapy” OR “fecal microbiota transplantation” OR “fecal microbiota transplant” OR “fecal microbiota transfer” OR

“fecal microbiota therapy” OR “stool transplantation” OR “stool transplant” OR “stool transfer” OR “stool therapy” OR “faecal microbial transplantation” OR “faecal microbial transplant” OR “faecal microbial transfer” OR “faecal microbial therapy” OR “fecal microbial transplantation” OR “fecal microbial transplant” OR “fecal microbial transfer” OR “fecal microbial therapy” OR “FMT” AND “Irritable bowel syndrome” OR “IBS” OR “irritable colon”

3.2 เกณฑ์และกระบวนการคัดเลือกงานวิจัย

ผู้ประเมิน 2 คนที่เป็นอิสระต่อกันดำเนินการพิจารณาบทความวิจัยจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อที่ผ่านการสืบค้นจากแหล่งข้อมูลที่กำหนด จากนั้นดำเนินการคัดเลือกบทความวิจัย ซึ่งมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและคัดเลือกรอออกดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าเป็นไปตามหลักการของ PICO ดังนี้

- Population : คนไข้ที่เข้าร่วมทดลองมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปีและมีการวินิจฉัยภาวะลำไส้แปรปรวนตามความเห็นของแพทย์ หรือเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยเฉพาะ เช่น แมนนิง (Manning) ครุส (Kruis score) โรม (Rome) ฉบับที่ 1 2 3 หรือ 4

- Intervention : การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระพิจารณาทั้งวิธีรับประทานและวิธีส่งเข้า (Route) ด้วยเครื่องมือ Colonoscopy Nasojejunal หรือ Gastroscope โดยสารอุจจาระเป็นได้ทั้งชนิด (Type) แบบสดหรือแบบแช่แข็ง และมีช่วงติดตามอาการอย่างน้อย 8 สัปดาห์ เนื่องจากการมีอาการดีขึ้นต้องใช้เวลา 4 ถึง 12 สัปดาห์ ตามการบำบัดอาการการทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (Irvine et al., 2016; Veldhuyzen van Zanten et al., 1999)

- Comparison : ยาหลอก (Placebo) หรือการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระตนเอง (Autologous FMT) ทั้งแบบรับประทานและแบบส่งเข้าด้วยเครื่องมือ Colonoscopy Nasojejunal หรือ Gastroscope โดยสารอุจจาระเป็นได้ทั้งชนิด (Type) แบบสดหรือแบบแช่แข็ง

- Outcome : ผลลัพธ์หลักที่พิจารณา คือ อาการที่ดีขึ้นของภาวะลำไส้แปรปรวน ขณะที่ผลลัพธ์รองที่พิจารณา คือ ผลข้างเคียงที่เกิดจากการปลูกถ่ายจุลชีพ โดยมีสมมติฐานว่า ข้อมูลที่พิจารณาเป็นข้อมูลต้องการการรักษา (Intention-to-treat) แต่ข้อมูลที่ไม่สมบูรณ์หรือขาดหายไปจะสมมุติว่าเกิดจากความไม่สำเร็จจากการรักษา อีกทั้งยังพิจารณาข้อมูลปฏิบัติตามการรักษา (Per protocol) เช่นกัน

เกณฑ์การคัดออกเกิดขึ้นในกรณีที่ผลการศึกษาไม่ชัดเจนหรือไม่สามารถติดต่อเพื่อทำการขอผลการศึกษาเพิ่มเติมได้

ทั้งนี้ถ้ามีข้อขัดแย้งใด ๆ ทั้งในการคัดเข้าและคัดออกนั้น ผู้ประเมินตัดสินอีก 1 คนจะเป็นผู้ชี้ขาดขั้นสุดท้าย

3.3 การดึงข้อมูลจากงานวิจัย

ผู้ประเมิน 2 คนและผู้ประเมินตัดสิน 1 คนดำเนินการอย่างเป็นอิสระต่อกันเพื่อดึงข้อมูล (Extraction) จากบทความวิจัยต้นฉบับ โดยข้อมูลที่ทำกรดึงทั้งข้อความ ตารางและรูปภาพมีดังนี้

- ชื่อผู้วิจัย ชื่องานวิจัย ปีที่ตีพิมพ์ ชนิดการทดลอง ขนาดตัวอย่าง ประชากรที่ศึกษา วิธีการเลือกกลุ่มตัวอย่าง และสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

- การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ เช่น ชนิดการปลูกถ่าย (FMT Type) ช่องทางที่ใช้ (Route) ช่องทางการบริหาร (Administration) ช่องทางส่งในระบบลำไส้ (GI tracts) ผลข้างเคียง ชนิดของยา หลอก จำนวนครั้ง เป็นต้น

- ผลต่ออาการภาวะลำไส้แปรปรวน เช่น อาการที่ดีขึ้นและผลข้างเคียง

ทั้งนี้ข้อมูลที่ทำกรดึงจะหากมีความเห็นไม่ตรงกัน จะมีการแก้ไขร่วมกันโดยใช้ฉันทามติของผู้ประเมิน

3.4 การตรวจสอบความเสี่ยงต่ออคติของการทดลอง

ผู้ประเมิน 2 คนและผู้ประเมินตัดสิน 1 คนที่เป็นอิสระต่อกันจะทำการตรวจสอบความเสี่ยงต่ออคติของการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial, RCT) นั่นคือ (1) อคติในขั้นตอนการสุ่มและการปกปิด (2) อคติจากการความตั้งใจให้เกิดผลการทดลอง (3) อคติเนื่องจากความไม่ครบถ้วนของผลข้อมูล (4) อคติในการวัดผลข้อมูล และ (5) อคติในการเลือกรายงานผลข้อมูล ขณะใช้เครื่องมือวัดความเสี่ยง ROBINS-I เพื่อตรวจสอบอคติของข้อมูลการทดลองที่เป็นแบบกึ่งทดลอง (Quasi experimental) ที่มีการใช้ Propensity Score นั่นคือ (1) อคติจากตัวกวน (2) อคติจากการเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยหรือความไม่ครบถ้วนของข้อมูล (3) อคติเนื่องจากการวัดผลข้อมูล และ (4) อคติในการเลือกรายงานผลข้อมูล ทั้งนี้หากผู้ประเมินและผู้ประเมินตัดสินมีความเห็นไม่ตรงกันทั้งการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมและการทดลองที่เป็นแบบกึ่งทดลอง จะแก้ไขโดยการอภิปรายเพื่อหาฉันทามติร่วมกัน

3.5 การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติในงานวิจัยนี้เป็นการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดยใช้โปรแกรม STATA17/SE (College Station, Texas, USA) เพื่อวิเคราะห์ความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk, RR) หรืออัตราส่วนความเสี่ยง (Risk ratio, RR) รวมทั้งช่วงความมั่นใจร้อยละ 95 (95% Confidence interval, 95% CI) ของการศึกษาประสิทธิผลการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ ทั้งนี้มีการวิเคราะห์ความหลากหลาย (Heterogeneity) ของบทความโดยใช้ค่า I^2 ถ้าในกรณีที่ $I^2 \leq 50\%$ การวิเคราะห์ห่อภิมาณจะใช้แบบจำลองวิธี Fixed-effect ของ Mentel-Haenzel แต่ถ้า $I^2 > 50\%$ จะใช้แบบจำลองวิธี Random-effect ของ DerSimonian & Laird ทั้งนี้ผลที่ได้แสดงผลในรูปแบบ Forest plot โดยใช้โปรแกรม STATA17/SE (College Station, Texas, USA)

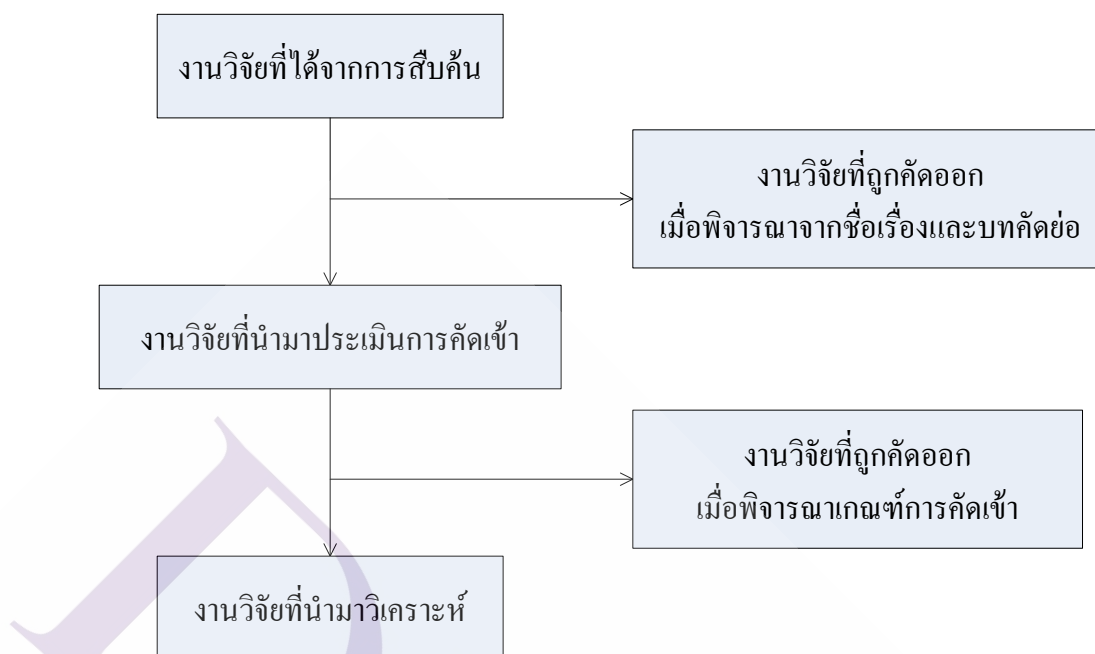
ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณนั้น มีผลลัพธ์หลัก (Primary outcome) คือ การศึกษาอาการทั่วไปที่ดีขึ้นของภาวะลำไส้แปรปรวน (Global IBS symptom) หรือการตอบแบบสอบถามอาการโดยรวม (Integrative symptom) นั่นคือ (1) คะแนนความรุนแรงของภาวะลำไส้แปรปรวน (IBS Severity Scoring System instrument, IBS-SSS) หรือ (2) ที่ไม่ใช่ IBS-SSS ขณะที่ผลลัพธ์รอง (Secondary outcome) คือ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

นอกจากนี้ยังมีการทดสอบอคติของการตีพิมพ์ (Publication bias) ในรูป Funnel plot (Higgins et al., 2011) ร่วมกับ Egger test (Egger et al., 1997) ถ้ามีบทความมากกว่าหรือเท่ากับ 10 (Sterne et al., 2011)

เมื่อได้ผลลัพธ์ข้างต้นแล้ว มีการนำผลการวิเคราะห์ต่าง ๆ มาใช้ในการตรวจสอบคุณภาพของตัวหลักฐาน (Quality of the body of evidence) ตามวิธี GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (Guyatt et al., 2008)

3.6 การวิเคราะห์เพิ่มเติม

การวิเคราะห์เพิ่มเติมหรือการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (Subgroup analysis) ประกอบไปด้วย การประเมินประสิทธิผลเมื่อแยกพิจารณาผลลัพธ์ (Outcome) ชนิดของการปลูกถ่าย (FMT Type) ช่องทางที่ใช้ (Route) ช่องทางการบริหาร (Administration) ช่องทางส่งในระบบลำไส้ (GI tracts) และผลข้างเคียง (ถ้ามีรายงานจำนวนและผลข้างเคียงของบุคคล เช่น ท้องผูก ท้องร่วง ปวดหัว ปวดช่องท้อง เกร็งช่องท้อง หรือคลื่นไส้) ภาพที่ 3.1 สรุปขั้นตอนการวิจัยในงานวิจัยนี้ที่ได้นำเสนอไปข้างต้น



ภาพที่ 3.1 ขั้นตอนการวิจัย

3.7 จริยธรรมในการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้เสนอขออนุญาตการทำวิจัยในมนุษย์ต่อคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์ มหาวิทยาลัยวิทยาลัยราชภัฏบึงฉลือ

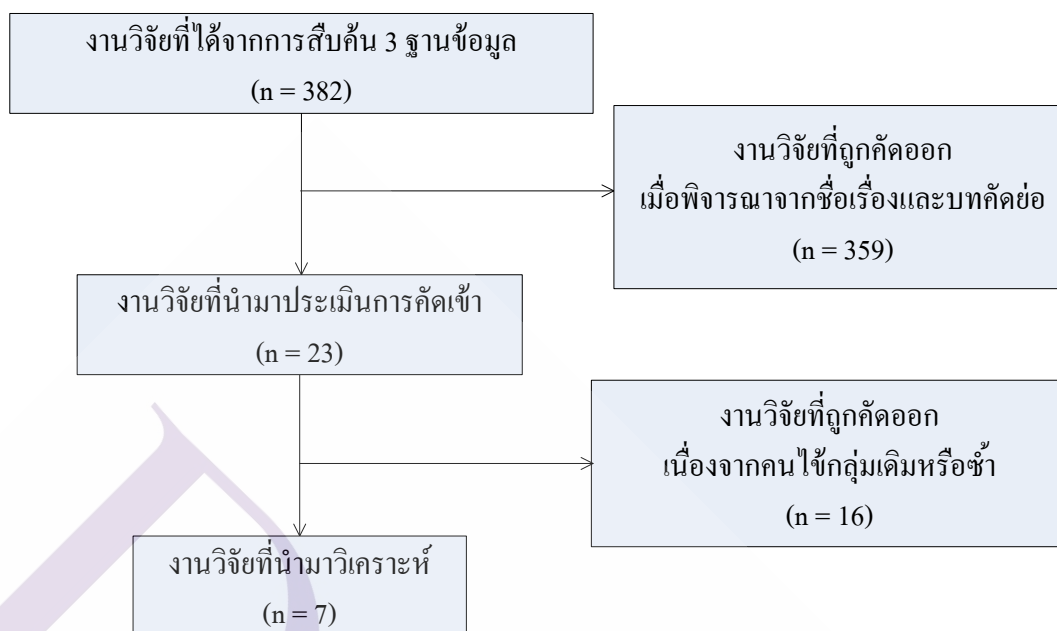
บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

บทที่ 4 นี้นำเสนอผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) ในการศึกษาประสิทธิผลของการปลูกถ่ายจุดชีพด้วยอุจจาระในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน ผลที่นำเสนอประกอบไปด้วย กระบวนการคัดเลือกงานวิจัย การตรวจสอบความเสี่ยงต่ออคติของการทดลอง การวิเคราะห์ทางสถิติ และการวิเคราะห์เพิ่มเติม ดังมีรายละเอียดต่อไปนี้

4.1 กระบวนการคัดเลือกงานวิจัย

เมื่อทำการสืบค้นวรรณกรรมย้อนหลังตั้งแต่เดือนมกราคม ปี ค.ศ. 2000 จนถึงเดือนตุลาคม ปี ค.ศ. 2021 โดยใช้แนวทาง PRISMA ใน 3 ฐานข้อมูลหลัก โดยใช้คำสำคัญดังกล่าวในบทที่ 3 พบว่ามีงานวิจัยทั้งหมด 382 บทความที่ถูกนำมาคัดกรองดังแสดงในภาพที่ 4.1 งานวิจัยเหล่านี้ประกอบไปด้วย 12 บทความจากฐานข้อมูล Cochrane Central Register of Controlled Trials ที่ได้จากการใช้ตัวเลือก MeSH terms (Medical subject heading terms) ร่วมกับคำสำคัญพื้นฐาน นอกจากนี้ยังพบ 292 บทความจากฐานข้อมูล PubMed และ 78 บทความจากฐานข้อมูล SCOPUS ที่ได้จากการใช้คำสำคัญ (Keywords) ทั้งนี้เมื่อพิจารณาจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ สามารถคัดงานวิจัยที่ไม่เกี่ยวข้องออกได้ทั้งหมด 359 บทความ ดังนั้นจึงเหลืองานวิจัยที่เข้าเกณฑ์การประเมินการคัดเข้าทั้งหมด 23 บทความ แต่เมื่อพิจารณาจากเนื้อหาของทั้ง 23 บทความ พบว่ามีงานวิจัยที่ซ้ำซ้อนกันและถูกคัดออกจำนวน 16 บทความ เนื่องจากมีงานวิจัยที่ใช้คนไข้ซ้ำซ้อนกันกับการทดลองก่อนหน้า โดยการทดลองก่อนหน้านี้นี้เป็นงานวิจัยที่ผ่านการคัดเข้า อีกทั้งเมื่อพิจารณาความซ้ำซ้อนระหว่าง 3 ฐานข้อมูลจาก 16 บทความนี้ พบว่ามีงานวิจัยที่ถูกคัดออกจริงจำนวน 6 บทความ ดังแสดงในตารางที่ 4.1 ดังนั้นจึงเหลืองานวิจัยที่นำมาทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณทั้งหมด 7 บทความ โดยข้อมูลประชากรและข้อมูลการทดลองของงานวิจัยทั้ง 7 บทความนี้แสดงในตารางที่ 4.2 และ 4.3 ตามลำดับ



ภาพที่ 4.1 กระบวนการคัดเลือกงานวิจัย

ตารางที่ 4.1 ตัวอย่างงานวิจัยที่ถูกคัดออก

งานวิจัย	เหตุผลที่คัดออก
Johnsen et al. (2019)	คนไข้ซ้ำซ้อนกับ Johnsen et al. (2017) และพิจารณา IBS-QOL และ Fatigue
Holster et al. (2019a)	คนไข้ซ้ำซ้อนกับ Holster et al. (2019b) และพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของ Colonic mucosa gene expression
Goll et al. (2020)	คนไข้ซ้ำซ้อนกับ Holster et al. (2019b) และพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของ Gut microbiome
El-Salhy et al. (2021a)	คนไข้ซ้ำซ้อนกับ El-Salhy et al. (2020) และพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของ กรดไขมันสายสั้น
El-Salhy et al. (2021b)	คนไข้ซ้ำซ้อนกับ El-Salhy et al. (2020) และพิจารณาเพศชายหญิง
Madsen et al. (2021)	คนไข้ซ้ำซ้อนกับ Halkjaer et al. (2018) และพิจารณาความแตกต่างของ อาการปวดท้อง ความถี่และลักษณะของอุจจาระก่อนและหลังการปลูกถ่าย

ตารางที่ 4.2 ข้อมูลพื้นฐานงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

งานวิจัย	ประเทศ, (ศูนย์)	ชนิดการ ทดลอง	การวิเคราะห์ข้อมูล	ตัวอย่าง ทั้งหมด	อายุ (ปี), เกณฑ์วินิจฉัย
Johnsen et al. (2017)	นอร์เวย์, (ศูนย์เดี่ยว)	แบบสุ่มและ มีกลุ่มควบคุม	ต้องการการรักษา (Intention-to-treat)	90	18-75, โรมลบปีที่ 3
Halkjaer et al. (2018)	เดนมาร์ก, (ศูนย์คู่)	แบบสุ่มและ มีกลุ่มควบคุม	ต้องการการรักษา (Intention-to-treat)	52	18-60, โรมลบปีที่ 3
Holster et al. (2019b)	สวีเดน, (ศูนย์เดี่ยว)	แบบสุ่มและ มีกลุ่มควบคุม	ปฏิบัติตามการรักษา (Per Protocol)	16	18-65, โรมลบปีที่ 3
Aroniadis et al. (2019)	สหรัฐอเมริกา, (หลายศูนย์)	แบบสุ่มและ มีกลุ่มควบคุม	ต้องการการรักษา (Intention-to-treat)	48	18-65, โรมลบปีที่ 3
El-Salhy et al. (2020)	นอร์เวย์, (ศูนย์เดี่ยว)	แบบสุ่มและ มีกลุ่มควบคุม	ต้องการการรักษา (Intention-to-treat)	165	18-85, โรมลบปีที่ 4
Lahtinen et al. (2020)	ฟินแลนด์, (หลายศูนย์)	แบบสุ่มและ มีกลุ่มควบคุม	ต้องการการรักษา (Intention-to-treat)	55	18-73, โรมลบปีที่ 3
Holvoet et al. (2020)	เบลเยียม, (ศูนย์เดี่ยว)	แบบสุ่มและ มีกลุ่มควบคุม	ต้องการการรักษา (Intention-to-treat)	62	18-75, โรมลบปีที่ 3

พิจารณาตารางที่ 4.3 สังเกตได้ว่าผลลัพธ์หลักมีอยู่ 2 ชนิดหลัก คือ IBS-SSS และไม่ใช่ IBS-SSS โดย IBS-SSS แสดงถึงระบบคะแนนความรุนแรงของภาวะลำไส้แปรปรวนซึ่งเป็นการให้คะแนน 0 ถึง 100 ในคำถาม 5 ส่วน นั่นคือ (1) ความรุนแรงของการปวดช่องท้อง (2) ความถี่ของการปวดช่องท้อง (3) ความรุนแรงของอาการการยึดขยายช่องท้อง (4) ความพึงพอใจต่อลำไส้ และ (5) การรบกวนคุณภาพชีวิต (Halkjaer et al., 2018) อย่างไรก็ตามผลลัพธ์หลักที่ไม่ใช่ IBS-SSS ประกอบไปด้วย การศึกษาของ Holster et al. (2019b) ที่ใช้ระบบคะแนน GSRS-IBS ซึ่งพิจารณา 13 หัวข้อใน 5 กลุ่มอาการ ประกอบด้วย การปวดช่องท้อง ท้องอืด ท้องผูก ท้องร่วง และการอิ่มเกินไป (Satiety) ที่มีการวัดผลในช่วง 7 วันด้วยการใช้คะแนนจาก 1 (ไม่มีความไม่สบายตัวเลย) ถึง 7 (มีความไม่สบายตัวอย่างรุนแรง) ขณะที่การศึกษาของ Holvoet et al. (2020) ใช้การจดบันทึกอาการประจำวันเพื่อพิจารณาอาการรู้สึกไม่สบายที่ช่องท้อง ท้องอืด ปวดช่องท้อง และท้องเฟ้อ โดยการใช้คะแนน 1 ถึง 6

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลการทดลองของงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ

งานวิจัย	ผลลัพธ์หลัก (ระยะติดตามผล)	กลุ่มทดลอง (สารอุจจาระ)		กลุ่มควบคุม (ยาหลอก)		วิธีส่งเข้า (Route)
		ปริมาณ, (แบบ, Type)	จำนวน, (เข้าสู่้ม)	ชนิด	จำนวน, (เข้าสู่้ม)	
Johnsen et al. (2017)	IBS-SSS ลด \geq 75 ที่ 3 เดือน (12 เดือน)	50-80 กรัม, (สด/แช่แข็ง)	55, (60)	อุจจาระ ตนเอง	28, (30)	Single Cecum Colonoscopy
Halkjaer et al. (2018)	IBS-SSS ลด \geq 50 ที่ 3 เดือน (6 เดือน)	144 กรัม, (แคปซูล)	22, (26)	แคปซูล	24, (26)	25 แคปซูล/ วัน ใน 12 วัน
Holster et al. (2019b)	GSRS-IBS ลด \geq 30% ใน 6 เดือน (6 เดือน)	30 กรัม, (สด)	8, (8)	อุจจาระ ตนเอง	8, (8)	Single Cecum Colonoscopy
Aroniadis et al. (2019)	IBS-SSS ลด \geq 50 ที่ 12 สัปดาห์ (24 สัปดาห์)	28 กรัม, (แคปซูล)	22, (25)	แคปซูล	23, (23)	25 แคปซูล/ วัน ใน 3 วัน
El-Salhy et al. (2020)	IBS-SSS ลด \geq 50 ที่ 3 เดือน (ไม่มีรายงาน)	30/60 กรัม, (แช่แข็ง)	109, (110)	อุจจาระ ตนเอง	55, (55)	Single Duodenum Gastroscope
Lahtinen et al. (2020)	IBS-SSS ลด \geq 50 ที่ 12 สัปดาห์ (52 สัปดาห์)	30 กรัม, (แช่แข็ง)	23, (27)	อุจจาระ ตนเอง	26, (28)	Single Cecum Colonoscopy
Holvoet et al. (2020)	Self IBS-Symp. record ที่ 12 สัปดาห์	ไม่มีรายงาน, (แช่แข็ง)	43, (43)	อุจจาระ ตนเอง	19, (19)	Single Duodenum or Jejunum Nasojejunal

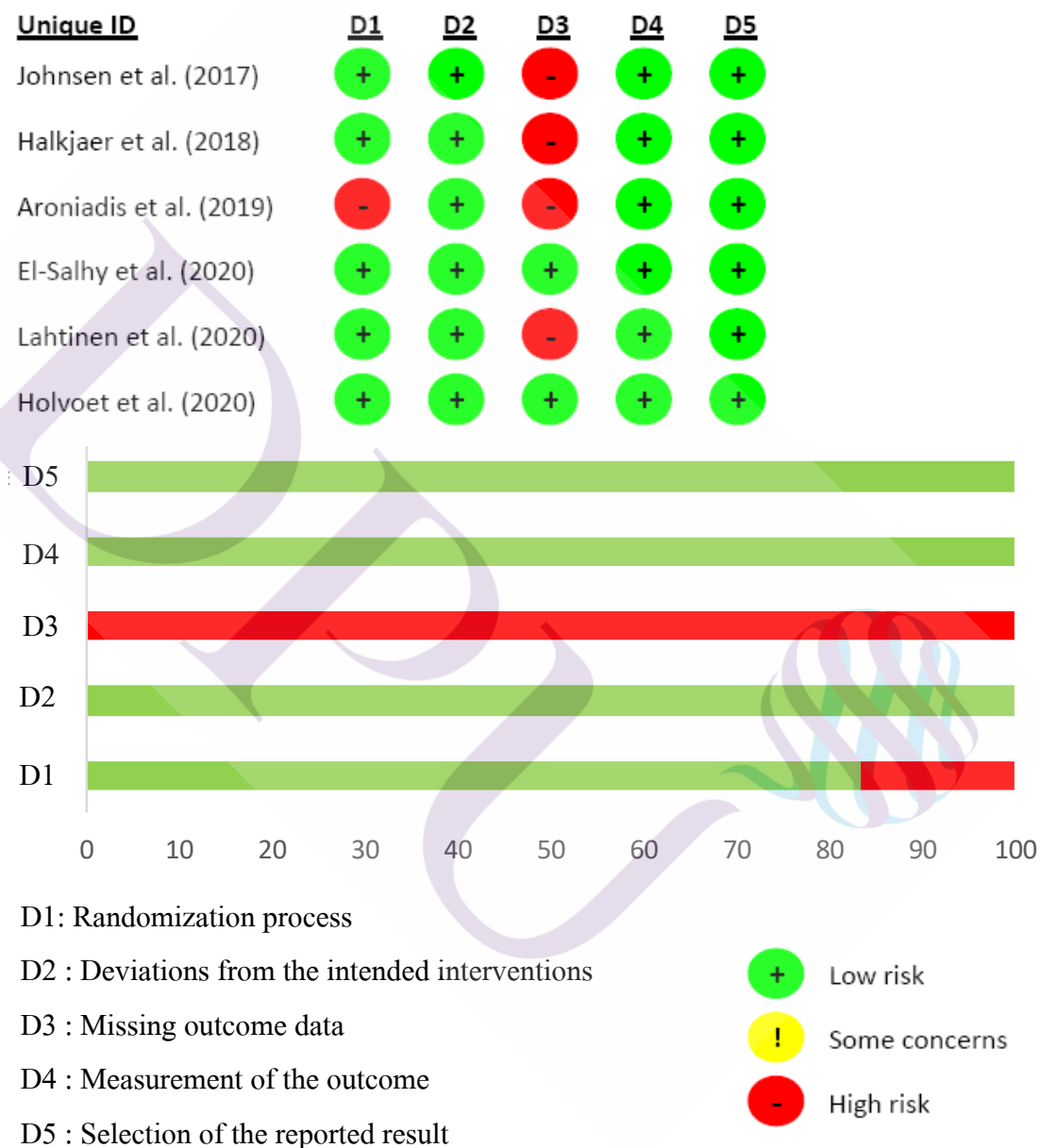
4.2 การตรวจสอบความเสี่ยงต่ออคติของการทดลอง

ในการตรวจสอบความเสี่ยงต่ออคติของการทดลอง งานวิจัยนี้ใช้เครื่องมือ Cochrane risk of bias (ROBIN-II) เพื่อตรวจสอบข้อมูลการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial, RCT) โดยสังเกตได้ว่าไม่มีการใช้เครื่องมือวัดความเสี่ยง ROBIN-I เนื่องจากไม่มีงานวิจัยที่เป็นแบบกึ่งทดลอง (Quasi experimental) ถูกคัดเข้า (ดูในตาราง 4.2)

เมื่อใช้เครื่องมือ ROBIN-II ตรวจสอบความเสี่ยงต่ออคติของข้อมูลการทดลอง พบว่าสามารถแยกการตรวจสอบได้ 2 ประเภทตามลักษณะการวิเคราะห์ข้อมูลงานวิจัยที่แสดงในตารางที่ 4.2 นั่นคือการวิเคราะห์ข้อมูลต้องการการรักษา (Intention-to-treat, ITT) ซึ่งมีอยู่ 6 บทความ และข้อมูลที่ปฏิบัติตามการรักษา (Per protocol, PP) ซึ่งมีอยู่บทความเดียว นั่นคืองานวิจัยของ Holster et al. (2019b)

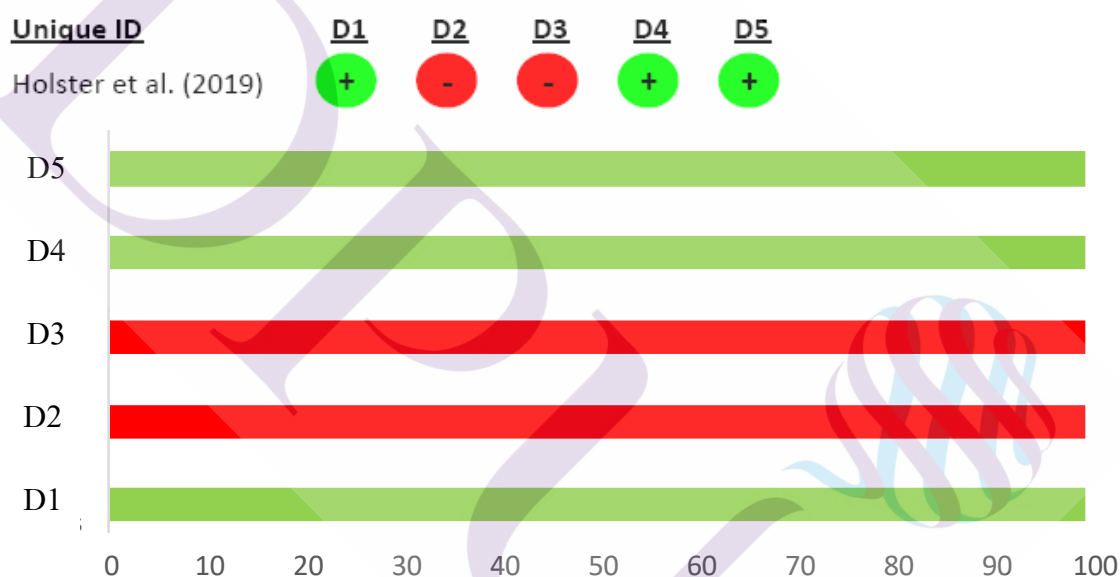
เมื่อพิจารณางานวิจัยที่มีการวิเคราะห์ข้อมูลต้องการการรักษา พบว่าผลของการตรวจสอบเป็นดังแสดงในภาพที่ 4.2 ซึ่งการวิเคราะห์มี 5 หัวข้อย่อย นั่นคือความเสี่ยงต่อกระบวนการสุ่ม (D1) การเบี่ยงเบนจากการรักษาที่ทดลอง (D2) การขาดข้อมูลผลลัพธ์ (D3) การวัดผลลัพธ์ (D4) และการเลือกรายงานผล (D5) เมื่อพิจารณาทั้ง 5 หัวข้อย่อยนี้ พบว่ามี 4 บทความวิจัยเสี่ยงต่ออคติสูง (High risk) ในหัวข้อการขาดข้อมูลผลลัพธ์ (D3) เนื่องจากจำนวนคนไข้อยู่ในการทดลองตั้งแต่กระบวนการสุ่มจนถึงการวิเคราะห์ขาดหายไปประมาณร้อยละ 10 ถึง 20 เช่น การทดลองของ Lahtinen et al. (2020) มีจำนวนคนไข้อยู่ในทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมประมาณร้อยละ 15 และ 7.5 ตามลำดับ นอกจากนี้การขาดหายไปของคนไข้ในทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่สมดุลกัน เช่น การทดลองของ Johnsen et al. (2017) ที่มีคนไข้อยู่ในทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมจำนวน 5 และ 2 คน ตามลำดับ ทั้งนี้การขาดหายไปของคนไข้มีสาเหตุพื้นฐานเนื่องจากการขาดการติดต่อระหว่างการทดลอง (Loss to follow-up) เช่น งานวิจัยของ Aroniadis et al. (2019) นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่น ๆ นั่นคือในงานวิจัยของ Johnsen et al. (2017) เนื่องจากการตรวจพบอาการลำไส้อักเสบ (Microscopic colitis) ในงานวิจัยของ Halkjaer et al. (2018) เนื่องจากการรับประทานโปรไบโอติกหรือยาปฏิชีวนะ และการตั้งครก ในงานวิจัยของ Lahtinen et al. (2020) เนื่องจากการตรวจพบอาการลำไส้อักเสบ (Microscopic colitis) อาการท้องร่วงจากน้ำดี (Bile acid diarrhea) และอาการทวารหนักอักเสบ (Proctitis) อย่างไรก็ตามใน 2 งานวิจัยที่เหลือมีความเสี่ยงต่ออคติต่ำ (Low risk) ในหัวข้อ D3 เนื่องจากมีคนไข้ที่ยังคงครบหรือครบจนถึงการวิเคราะห์ผลการทดลอง นั่นคืองานวิจัยของ El-Salhy et al. (2020) มีคนไข้ขาดไป 1 คน เนื่องจากการออกจากการศึกษา แต่ไม่ได้มีรายงานสาเหตุ ขณะที่งานวิจัยของ Holvoet et al. (2020) ไม่มีการขาด

หายไปของคนไข้ แม้จะมีคนไข้รายหนึ่งมาตัวตาย แต่ผลของคนไข้รายนี้ถูกนำมาวิเคราะห์ ซึ่งอาจมีการสมมุติว่าข้อมูลคนไข้รายนี้เป็นข้อมูลที่ไม่สำเร็จต่อการรักษา



ภาพที่ 4.2 แผนภูมิสรุปความเสี่ยงต่อข้อมูลต้องการการรักษา (Intention-to-treat, ITT)

เมื่อพิจารณาเพิ่มเติมหัวข้อย่อยอื่น ๆ ในภาพที่ 4.2 พบว่างานวิจัยของ Aroniadis et al. (2019) มีความเสี่ยงต่ออคติเนื่องจากกระบวนการการสุ่ม (D1) เพิ่มขึ้นมา เนื่องจากพบว่าผู้วิจัยหลัก (Principal investigator) ได้เข้าไปเกี่ยวข้องกับการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในกระบวนการสุ่ม ขณะที่ในงานวิจัยอื่นๆ ทั้ง 5 บทความได้ใช้ผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการศึกษาทำการสุ่ม เมื่อพิจารณาการเบี่ยงเบนจากการรักษาที่ทดลอง (D2) และการเลือกรายงานผล (D5) พบว่ามีความเสี่ยงต่ออคติต่ำ เนื่องจากมีการปกปิดการรักษาและการวิเคราะห์ผลการทดลองเป็นไปตามที่ได้วางแผนไว้ตั้งแต่เริ่มต้น ตามลำดับ อีกทั้งในหัวข้อย่อยการวัดผลลัพธ์ (D4) มีความเสี่ยงต่ำ เนื่องจากการวัดผลในงานวิจัยทั้ง 5 บทความได้ใช้คะแนนและไม่มีการใช้เครื่องมือ ทำให้ไม่มีข้อผิดพลาดที่เกิดจากการใช้เครื่องมือ



D1: Randomization process

D2 : Deviations from the intended interventions

D3 : Missing outcome data

D4 : Measurement of the outcome

D5 : Selection of the reported result



ภาพที่ 4.3 แผนภูมิสรุปความเสี่ยงต่อข้อมูลที่ปฏิบัติตามการรักษา (Per protocol, PP)

เมื่อพิจารณางานวิจัยที่มีการวิเคราะห์ข้อมูลที่ปฏิบัติตามการรักษาในงานวิจัยของ Holster et al. (2019b) พบว่าผลของการตรวจสอบความเสี่ยงต่ออคติของข้อมูลแสดงในภาพที่ 4.3 ซึ่งประกอบไปด้วย 5 หัวข้อย่อย นั่นคือ D1 ถึง D5 เช่นเดียวกับข้อมูลต้องการการรักษาที่แสดงในภาพที่ 4.2 อีกทั้งงานวิจัยมีความเสี่ยงต่ออคติของข้อมูลในหัวข้อย่อยการเบี่ยงเบนจากการรักษาที่ทดลอง (D2) อย่างสูง (High risk) อันเนื่องจากการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ข้อมูลที่ปฏิบัติตามการรักษา แต่เมื่อมีการขาดหายไปของคนไข้ งานวิจัยได้ทำการคัดเลือกผู้เข้าการทดลองใหม่ให้ครบตามจำนวน 16 คน (ดูในตารางที่ 4.3) แล้วทดลองจนเสร็จสิ้น นอกจากนี้เนื่องจากมีคนไข้ที่ออกจากการทดลอง แม้มีการคัดคนไข้เข้าใหม่ แต่คนไข้ที่ขาดออกไปอาจมีผลต่อผลลัพธ์ของการทดลอง จึงทำให้มีความเสี่ยงต่ออคติในหัวข้อย่อยการขาดข้อมูลผลลัพธ์ (D3) เช่นกัน แต่สาเหตุของการขาดหายไปของคนไข้ไม่ได้มีรายงาน นอกจากนี้ในหัวข้อย่อยอื่น ๆ มีความเสี่ยงต่ออคติต่ำ เนื่องจากผู้ที่ทำการสุ่มไม่ได้เข้าไปเกี่ยวข้องกับกรทดลอง (D1) อีกทั้งมีการปกปิดการทดลอง (D2) การวัดผลได้ใช้คะแนนและไม่มีการใช้เครื่องมือ (D4) และการวิเคราะห์ผลการทดลองเป็นไปตามที่ได้วางแผนไว้ตั้งแต่เริ่มต้น (D5)

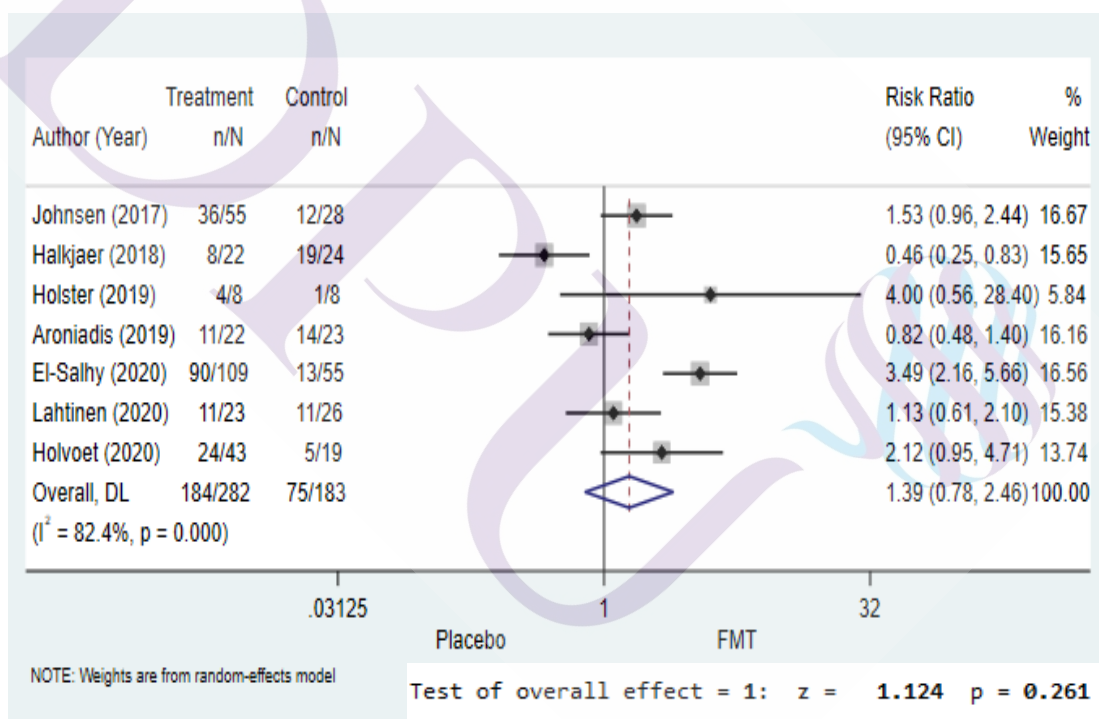
4.3 การวิเคราะห์ทางสถิติ

ในหัวข้อการวิเคราะห์ทางสถิติประกอบด้วย 2 หัวข้อหลัก คือ (1) การวิเคราะห์อภิมานการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก และการทดสอบอคติของการตีพิมพ์ และ (2) การตรวจสอบคุณภาพของตัวหลักฐานตามวิธี GRADE ดังมีรายละเอียดต่อไปนี้

4.3.1 การวิเคราะห์อภิมานการตอบสนองและการทดสอบอคติของการตีพิมพ์

งานวิจัยที่ผ่านการคัดเข้าทั้ง 7 บทความที่แสดงในตาราง 4.2 และ 4.3 นั้นได้แสดงข้อมูลแบบสอบถามที่มีให้เลือกตอบว่า มีหรือไม่มีการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ ดังนั้นเมื่อใช้โปรแกรมโปรแกรม STATA17/SE (College Station, Texa, USA) ทำการวิเคราะห์อภิมานความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk, RR) และช่วงความมั่นใจร้อยละ 95 (95% Confidence interval, 95% CI) ของการตอบสนองในงานวิจัย 7 บทความ พบว่าเป็นดังแสดงในภาพที่ 4.4 สังเกตได้ว่าคนไข้ร้อยละ 65.3 (184/282) มีการตอบสนองต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ ขณะที่คนไข้ร้อยละ 41 (75/183) ตอบสนองต่อยาหลอก เมื่อคำนวณหาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) ของการตอบสนองที่ดีของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก พบว่ามีค่าเท่ากับ 1.39 (95% CI 0.78-2.46) อย่างไรก็ตามแม้พบการตอบสนองของอาการที่ดีขึ้นของภาวะลำไส้

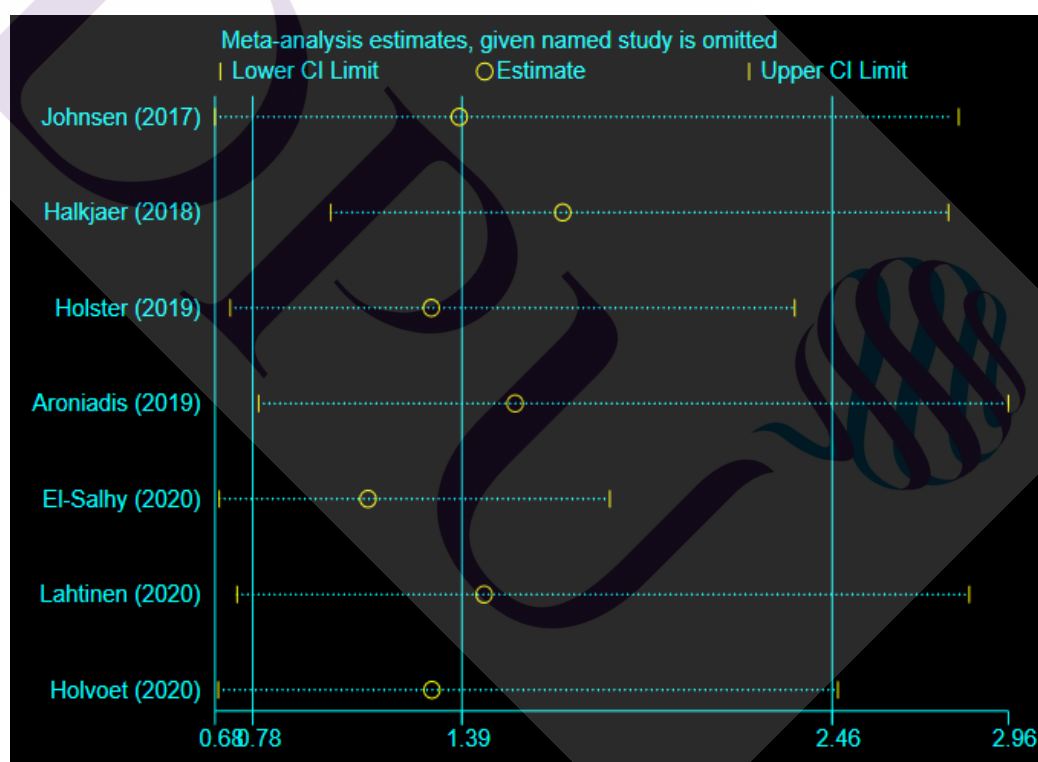
แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก แต่อย่างไรก็ตามกลับไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.261) อีกทั้งยังสังเกตได้ว่าเมื่อพิจารณาการตอบสนองต่อที่ตีต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก พบว่างานวิจัยของ Holster et al. (2019b) ให้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์สูงสุด แต่จำนวนตัวอย่างค่อนข้างน้อย ขณะที่งานวิจัยของ El-Salhy et al. (2020) ให้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์สูง รองลงมาและจำนวนตัวอย่างค่อนข้างมาก แต่เมื่อพิจารณาในกรณีการตอบสนองต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระดีกว่ายาหลอก พบว่างานวิจัยงานวิจัยของ Halkjaer et al. (2019) ซึ่งมีจำนวนตัวอย่างพอประมาณนั้นได้ให้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่ำสุด ขณะที่งานวิจัยของ Aroniadis et al. (2020) ซึ่งมีจำนวนตัวอย่างพอประมาณเช่นกันนั้นได้ให้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่ำรองลงมา ส่วนบทความอื่น ๆ ค่อนข้างให้ผลการตอบสนองไปในทางที่ตีต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก



ภาพที่ 4.4 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมานการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวน

เมื่อพิจารณาภาพที่ 4.4 เพิ่มเติม สังเกตได้ว่าการวิเคราะห์ได้เลือกใช้แบบจำลองวิธี Random-effect ของ DerSimonian & Laird เนื่องจากผลการวิเคราะห์เบื้องต้นโดยใช้แบบจำลองวิธี

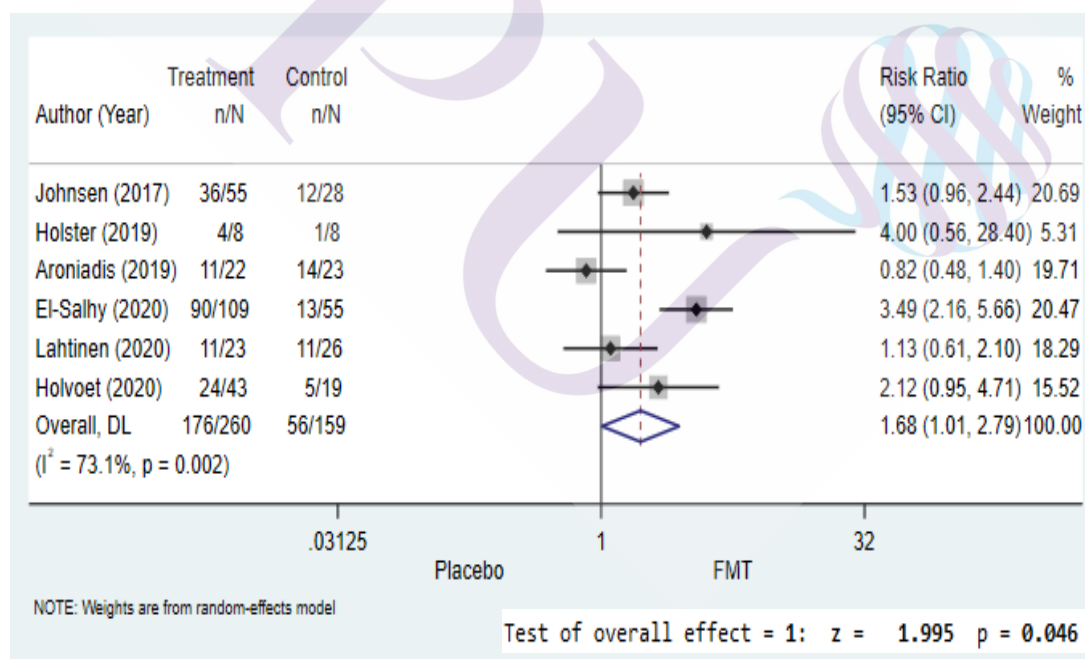
Fixed-effect ของ Mentel-Haenzel พบว่าค่าความหลากหลายหรือ I^2 มีค่าเกินกว่าร้อยละ 50 อย่างไรก็ตาม แม้มีการใช้แบบจำลองวิธี Random-effect แต่ค่า I^2 ก็ยังคงมีค่าสูงถึงร้อยละ 82.4 ซึ่งแสดงว่า บทความที่ถูกคัดเข้านี้มีความเป็นไปได้ที่จะมีความหลากหลาย (Heterogeneity) ของการทดลอง ในการวิเคราะห์งานวิจัยที่สัมพันธ์กับความหลากหลายนี้ สามารถทำได้โดยการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) ด้วยการใช้วิธีตัดออก (Trim) โดยใช้โปรแกรม STATA17/SE (College Station, Texas, USA) เพื่อวิเคราะห์อิทธิพลของการตัดบทความที่สงสัยออกก่อนการวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่าผลที่ได้ เป็นดังแสดงในภาพที่ 4.5 ซึ่งวิเคราะห์ได้ว่าการตัดงานวิจัยของ Halkjaer et al. (2018) หรือ El-Salhy et al. (2020) มีแนวโน้มส่งผลต่อการวิเคราะห์ห่อภิมาณสูงสุดในเชิงบวก (ค่า RR เพิ่มขึ้น) และลบ (ค่า RR ลดลง) ตามลำดับ



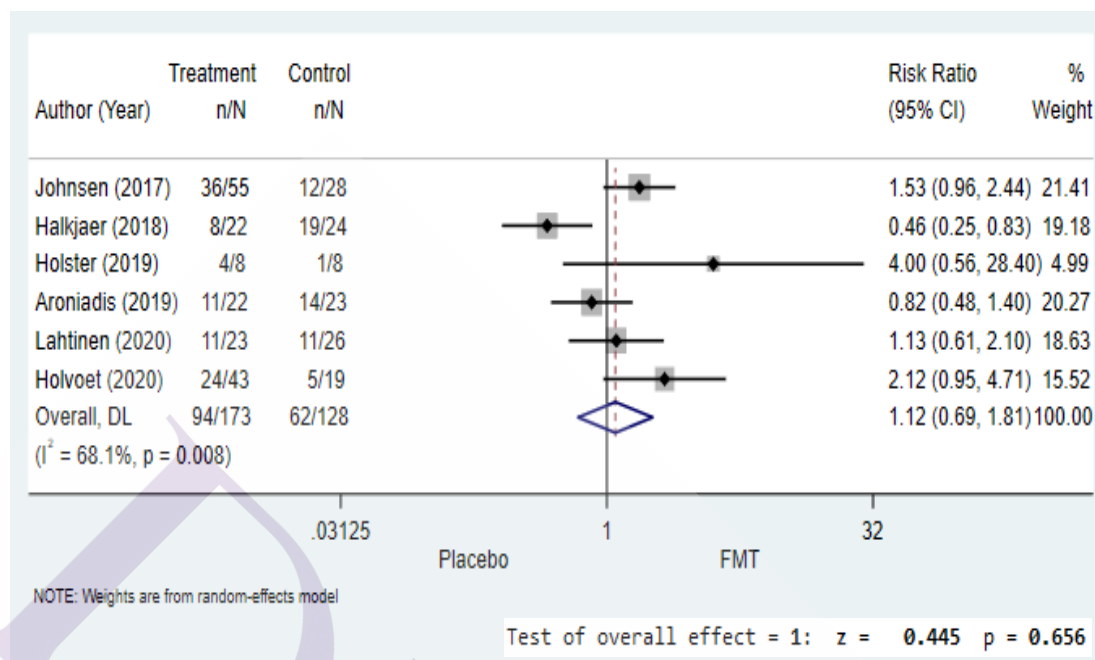
ภาพที่ 4.5 อิทธิพลของงานวิจัยต่อการวิเคราะห์ห่อภิมาณการตอบสนองภาวะลำไส้แปรปรวน

เมื่อทำการตรวจสอบอิทธิพลของงานวิจัยต่อการวิเคราะห์ห่อภิมาณ โดยการตัดบทความของ Halkjaer et al. (2018) หรือ El-Salhy et al. (2020) พบว่าได้ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณดังแสดงในภาพที่ 4.6

หรือ 4.7 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกรณีที่ไม่ได้ตัดงานวิจัย (ภาพที่ 4.4) นั้น การตัดงานวิจัยของ Halkjaer et al. (2018) ในภาพที่ 4.6 ทำให้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการตอบสนองที่ดีของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (176/260, 67.7%) เทียบกับยาหลอก (56/159, 35.2%) มีค่าเพิ่มขึ้นเป็น 1.68 (95% CI 1.01-2.79) อีกทั้งมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.046) และค่าความหลากหลายมีค่าลดลงเหลือร้อยละ 73.1 ขณะที่การตัดงานวิจัยของ El-Salhy et al. (2020) ดังแสดงในภาพที่ 4.7 พบว่ากลับทำให้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการตอบสนองที่ดีของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (94/173, 54.3%) เทียบกับยาหลอก (62/128, 48.4%) มีค่าลดลงเป็น 1.12 (95% CI 0.69-1.81) และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.656) แต่ค่าความหลากหลายกลับมีค่าลดลงเหลือร้อยละ 68.1 ดังนั้นการตัดงานวิจัยของ Halkjaer et al. (2018) หรือ El-Salhy et al. (2020) นั้น ทำให้การตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอกดีขึ้นและลดลงตามลำดับ อย่างไรก็ตามสังเกตได้อีกว่า เมื่อตัดงานวิจัยของ Halkjaer et al. (2018) (I^2 73.1) ความสอดคล้องของข้อมูลการทดลองที่ใช้ในการวิเคราะห์ห่อภิมนน้อยกว่าการตัดงานวิจัยของ El-Salhy et al. (2020) (I^2 68.1)



ภาพที่ 4.6 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมนการตอบสนองของ IBS เมื่อตัดงานวิจัยของ Halkjaer et al. (2018)

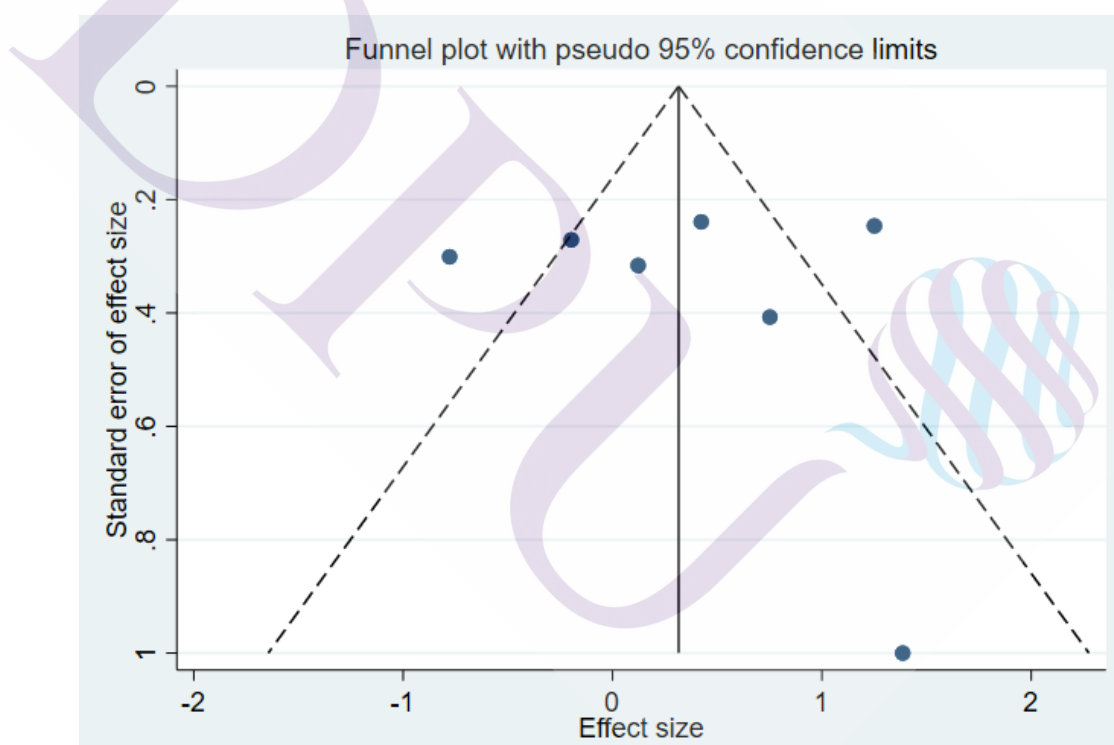


ภาพที่ 4.7 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณการตอบสนองของ IBS เมื่อตั้งงานวิจัยของ El-Salhy et al. (2020)

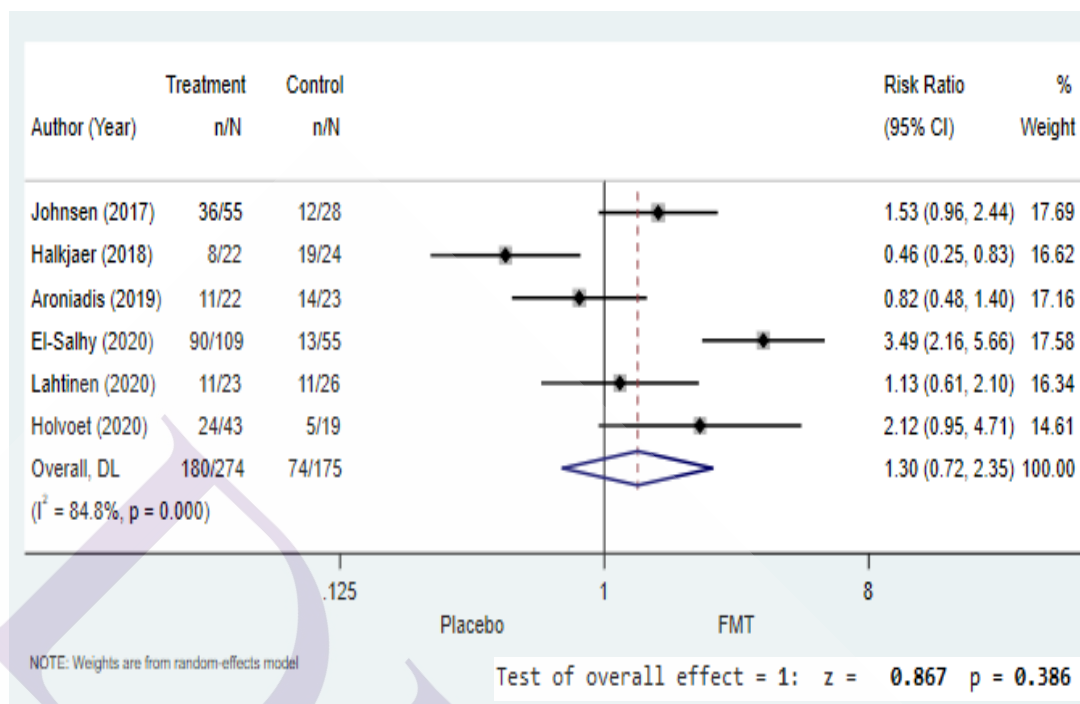
นอกจากความเสี่ยงต่ออคติของการทดลองที่ได้แสดงในหัวข้อ 4.2 แล้ว สามารถทดสอบอคติของการตีพิมพ์ได้โดยใช้ Funnel Plot ช่วยในการพิจารณาาร่วมกัน เมื่อใช้โปรแกรม STATA17/SE (College Station, Texas, USA) สามารถแสดง Funnel Plot ของงานวิจัยทั้ง 7 บทความได้ดังแสดงในภาพที่ 4.8 ซึ่งแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Effect size และ Standard error of effect size ที่สัมพันธ์กับค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์และจำนวนตัวอย่างในการทดลอง ตามลำดับ เมื่อพิจารณาค่าต่าง ๆ พบว่าค่าที่ได้ส่วนใหญ่มีความสมมาตรกัน แต่มีอยู่งานวิจัยฉบับหนึ่งซึ่งเป็นของ Holster et al. (2019b) ไม่เข้าพวกกลุ่มกับงานวิจัยอื่น ๆ เนื่องจากจำนวนตัวอย่างน้อย (16 ตัวอย่างดังแสดงในตารางที่ 4.2 และ 4.3) จึงทำให้ค่า Standard error of effect size มีค่าสูงประมาณเท่ากับ 1 ดังนั้นจึงอาจสามารถพิจารณาได้ว่า ยังมีความต้องการบทความที่ใช้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณมากกว่านี้ โดยเฉพาะการทดลองที่มีตัวอย่างน้อย ๆ แต่อย่างไรก็ตามการใช้จำนวนตัวอย่างน้อย ๆ จะทำให้ค่าความน่าเชื่อถือของผลการทดลองลดลง นอกจากนี้เมื่อพิจารณาเพิ่มเติมโดยการวิเคราะห์ความไวด้วยวิธีตัดออกแล้วจึงวิเคราะห์ห่อภิมาณ เมื่อใช้วิธีดังกล่าวแล้ว พบว่าเป็นดังแสดงในภาพที่ 4.9 ทั้งนี้เมื่อเทียบกับกรณีที่ไม่มีการตัดบทความดังแสดงในภาพที่ 4.4 การตัดบทความของ Holster et al. (2019b) ทำให้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการตอบสนอง

ที่ดีของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (180/274, 65.7%) เทียบกับยาหลอก (74/175, 47.4%) ลดลงเล็กน้อยเป็น 1.3 (95% CI 0.72-2.35) และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.386) อย่างไรก็ตามค่าความหลากหลายมีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเป็นร้อยละ 84.8 ดังนั้นแสดงว่าการตั้งงานวิจัยของ Holster et al. (2019b) ไม่ส่งผลต่อผลการวิเคราะห์ห้มากนัก เนื่องจากน้ำหนัก (Weight) ของงานวิจัยของ Holster et al. (2019b) มีค่าเท่ากับร้อยละ 5.84 ซึ่งน้อยมากเมื่อเทียบกับค่าของงานวิจัยอื่น ๆ

นอกจากนี้เมื่อทดลองใช้ Egger test (Egger et al., 1997) เพื่อทดสอบความหลากหลายของบทความทั้ง 7 บทความ พบว่าความหลากหลายของการทดลองไม่มีนัยทางสถิติ (p-value 0.337) แต่สังเกตได้ว่าจำนวนบทความที่ทำการวิเคราะห์ห้มีทั้งหมด 7 บทความ ซึ่งต่ำกว่าจำนวนบทความขั้นต่ำ 10 บทความของการใช้ Egger test



ภาพที่ 4.8 Funnel Plot ของงานวิจัย 7 บทความได้ทำการวิเคราะห์ห้อภิมาณ



ภาพที่ 4.9 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมานการตอบสนองของ IBS เมื่อตัดงานวิจัยของ Holster et al. (2019b)

4.3.2 การตรวจสอบตรวจสอบคุณภาพของตัวหลักฐาน

เมื่อใช้เครื่องมือตรวจสอบคุณภาพของตัวหลักฐาน (Quality of the body of evidence) โดยใช้วิธี GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) พบว่าเป็นดังแสดงในภาพที่ 4.10 โดยภาพบนแสดงถึงข้อมูลทั่วไปที่ได้จากวิเคราะห์ห่อภิมาน ขณะที่ภาพล่างแสดงถึงผลสรุปการตรวจสอบคุณภาพของตัวหลักฐาน ซึ่งพบว่าต่ำมาก เนื่องจากผลการวิเคราะห์ 5 ข้อดังแสดงในภาพ โดยสังเกตได้ว่าการวิเคราะห์ 5 ข้อนี้สามารถเลือกตอบคำถามในแต่ละข้อได้ 3 แบบ คือ Not serious, Serious, และ Very serious ทั้งนี้เหตุผลผลการเลือกตอบในงานวิจัยนี้มีรายละเอียดดังนี้

- Risk of bias : Serious เพราะมีจำนวนคนไข้อย่างน้อยไประหว่างการทดลอง (ดูตาราง 4.3)
- Inconsistency : Serious เพราะค่าความแตกต่าง I^2 มีค่าสูง (ร้อยละ 82.4) และค่า RR มีช่วงกว้างหรือมีค่าแตกต่างกัน (0.46-4.00) ถึงแม้ว่าจะมีช่วงซ้อนทับกัน ดังแสดงในภาพที่ 4.4 ก็ตาม
- Indirectness : Not Serious เพราะงานวิจัยที่คัดเข้าสามารถตอบคำถามที่ต้องการศึกษาได้ทั้งในด้านประชากร การบำบัดและผลลัพธ์
- Imprecision : Serious เพราะ 95%CI มีช่วงกว้าง (0.48-28.4) แม้มีตัวอย่างถึง 465 ตัวอย่าง

Summary of findings					Importance
№ of patients		Effect		Certainty	
Fecal Microbiota Transplantation	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
184/282 (65.2%)	75/183 (41.0%)	RR 1.39 (0.78 to 2.46)	NA	⊕○○○ Very low ^f	

Certainty assessment						
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations
7	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious ^c	serious ^d	none ^e

ภาพที่ 4.10 ผลการตรวจสอบตรวจสอบคุณภาพของตัวหลักฐานของงานวิจัย 7 บทความ

4.4 การวิเคราะห์เพิ่มเติม

การวิเคราะห์เพิ่มเติมในงานวิจัยนี้ประกอบไปด้วย 2 หัวข้อหลักคือ (1) การวิเคราะห์กลุ่มย่อยการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพตัวอุจจาระเทียบกับยาหลอก และ (2) การวิเคราะห์ห่อถักกันผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพตัวอุจจาระเทียบกับยาหลอก ดังอธิบายต่อไปนี้

4.4.1 การวิเคราะห์กลุ่มย่อยการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวน

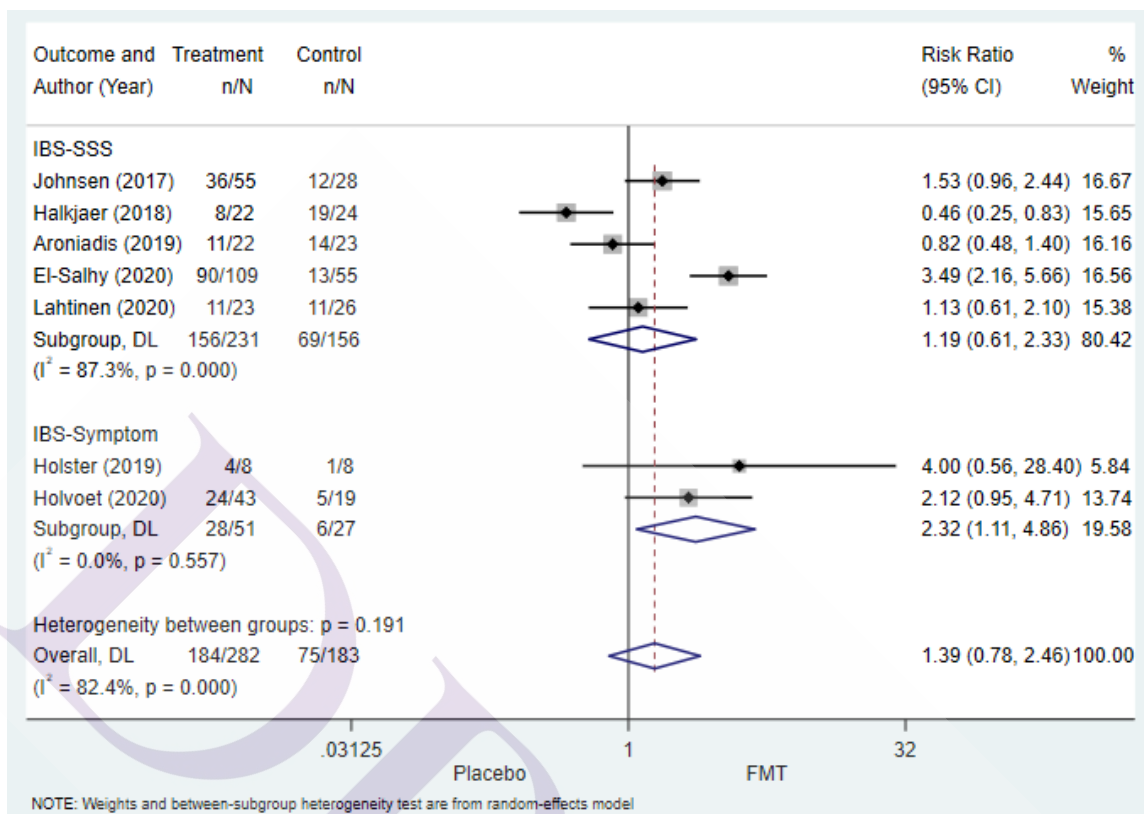
งานวิจัยนี้ทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยโดยการใช่โปรแกรม STATA17/SE (College Station, Texa, USA) ซึ่งผลของการวิเคราะห์ที่แสดงในภาพที่ 4.11 ถึง 4.15 ดังอธิบายต่อไปนี้

ภาพที่ 4.11 แสดงการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเมื่อแยกพิจารณาผลลัพธ์ (Outcome) เป็นกลุ่มที่ใช้เกณฑ์การวินิจฉัย IBS-SSS และ ที่ไม่ใช่ IBS-SSS (IBS-Symptom) ในกรณีที่ใช้เกณฑ์ IBS-SSS ซึ่งมีทั้งหมด 5 บทความ พบว่าการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.19, 95% CI 0.61-2.33, p-value 0.605) อีกทั้งการทดลองยังมีความหลากหลาย (I^2 87.3%) ขณะที่ในกรณีที่ใช้เกณฑ์ IBS-Symptom ซึ่งมีทั้งหมด 2 บทความ พบว่าการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 2.32, 95% CI 1.11-4.86, p-value 0.026) รวมทั้งไม่มีความหลากหลาย (I^2 0%) แสดงว่าการใช้การทดลองทั้งสองฉบับนี้เป็นการทดลองที่กระทำไปในแนวทางเดียวกัน ทั้งนี้ยังสังเกตได้ว่าในกรณีที่ใช้เกณฑ์ IBS-SSS ร้อยละของคนไข้ที่ตอบสนองต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (156/231, 67.5%) มีค่าสูงกว่าที่ใช้เกณฑ์ IBS-Symptom (28/51, 54.9%) อีกทั้งการใช้เกณฑ์ IBS-SSS มีค่าการตอบสนองต่อยาหลอก (69/156, 44.2%) สูงกว่าการใช้ IBS-Symptom (6/27, 22.2%) ประมาณ 1 เท่า ดังนั้นจึงแสดงว่าการใช้เกณฑ์ IBS-SSS และ IBS-Symptom สัมพันธ์กับการมี การตอบสนองต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ อีกทั้งการใช้เกณฑ์ IBS-SSS ยังสัมพันธ์กับการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาหลอกเหนือกว่าการใช้เกณฑ์ IBS-Symptom ด้วยเช่นกัน

ภาพที่ 4.12 แสดงการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเมื่อแยกพิจารณาชนิดของการปลูกถ่าย (FMT type) เป็น 3 กลุ่ม นั่นคือ (1) แบบสด/แช่แข็ง (Fresh&Frozen) (2) แบบแคปซูลรับประทานอย่างเดียว (Capsule) (3) แบบสดอย่างเดียว (Fresh) และ (4) แบบแช่แข็งอย่างเดียว (Frozen) พบว่าชนิดแบบสดอย่างเดียวมีการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (4/8, 50%) เหนือกว่ายาหลอก (1/8, 12.5%) มากที่สุด แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 4.0, 95% CI 0.56-28.4, p-value 0.605) อีกทั้งไม่มีความหลากหลายของงานวิจัย (I^2 0%) เนื่องจากมีงานวิจัยบทความเดียวของ Holster et al. (2019b) นอกจากนี้ยังสังเกตได้ว่าจำนวนตัวอย่างในงานวิจัยนี้มีน้อย นั่นคือ 16 ตัวอย่าง ดังนั้นการศึกษาด้วยการใช้ชนิดแบบสดอย่างเดียวยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม ทั้งนี้เมื่อพิจารณากรณี ที่ค่าเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) มีค่ารองลงมา พบว่าชนิดแบบแช่แข็งอย่างเดียวซึ่งมีงานวิจัยทั้งหมด 3 บทความ นั้นมีการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (125/145, 86.2%) เหนือกว่ายาหลอก (29/100, 29%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 2.07, 95% CI 1.01-4.24, p-value 0.047) แต่งานวิจัยมีความหลากหลายสูง (I^2 74.9%) นอกจากนี้เมื่อพิจารณาชนิดที่เหลือ พบว่าชนิดที่เป็นแบบสด/แช่แข็งและแบบแคปซูลอย่างเดียวมีทั้งหมดบทความเดียวและ 2 บทความ ตามลำดับ อีกทั้งยังมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 1.53 (95% CI 0.96-2.22) และ 0.62 (95% CI 0.35-1.10) ตามลำดับ

และค่าการตอบสนองยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.077 และ 0.103 ตามลำดับ) เมื่อพิจารณาที่จำนวนตัวอย่าง พบว่าในชนิดที่เป็นแบบสด/แช่แข็ง จำนวนตัวอย่างของการตอบสนองที่ดีของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเท่ากับ 36/55 หรือร้อยละ 65.5 เทียบกับยาหลอกซึ่งเท่ากับ 12/28 หรือร้อยละ 42.9 ขณะที่ในชนิดที่เป็นแบบแคปซูล จำนวนตัวอย่างของการตอบสนองที่ดีของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเท่ากับ 19/44 หรือร้อยละ 43.2 เทียบกับการใช้ยาหลอกซึ่งเท่ากับ 33/47 หรือร้อยละ 70.2 แต่เมื่อพิจารณาที่ค่าความหลากหลาย พบว่าชนิดที่เป็นแบบสด/แช่แข็งมีค่าเท่ากับร้อยละ 0 เนื่องจากมีบทความเดียว แต่ชนิดแบบแคปซูลมีค่าเท่ากับร้อยละ 51.5 โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.151) ดังนั้นการใช้การทดลองทั้งสองฉบับในชนิดแคปซูลเป็นการทดลองที่กระทำไปในแนวทางเดียวกัน จากข้อสังเกตข้างต้นเหล่านี้ แสดงว่าการปลูกถ่ายด้วยอุจจาระชนิดแบบแช่แข็งอย่างเดียวให้การตอบสนองที่ดีของภาวะลำไส้แปรปรวนเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ค่าความหลากหลายของงานวิจัยมีค่าสูง

ภาพที่ 4.13 แสดงการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยเมื่อแยกพิจารณาช่องทางที่ใช้ส่งสารปลูกถ่าย (Route) เป็น 4 กลุ่ม นั่นคือ (1) หลอดส่องลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) (2) แคปซูลรับประทาน (Oral) (3) หลอดส่องตรวจกระเพาะ (Gastroscope) และ (4) หลอดสอดจมูกไปลำไส้ส่วนต้น (Nasojejunal tube) นั้น พบว่าช่องทางหลอดส่องตรวจกระเพาะให้การตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (90/109, 82.6%) เหนือกว่ายาหลอก (13/55, 23.6%) สูงสุดและมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 3.49, 95% CI 2.16-5.66, p-value < 0.005) แต่ค่าความหลากหลายมีค่าน้อยมากเนื่องจากมีงานวิจัยเดียว แต่ด้วยจำนวนตัวอย่างที่มากทำให้งานวิจัยของนี้ค่อนข้างมีความน่าเชื่อถือ ขณะที่ช่องทางแคปซูลรับประทาน ซึ่งมี 2 บทความแสดงให้เห็นการตอบสนองที่ดีของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (19/44, 43.2%) ค้อยกว่ายาหลอก (33/47, 70.2%) ที่สุด แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.62, 95% CI 0.35-1.1, p-value 0.103) นอกจากนี้ค่าความหลากหลายไม่มีนัยทางสถิติ (I^2 51.5%, p-value 0.151) นั้นได้แสดงว่างานวิจัยทั้ง 2 บทความนี้มีการทดลองไปในทางเดียวกัน เมื่อพิจารณาช่องทางหลอดส่องลำไส้ใหญ่ซึ่งมี 3 บทความ พบว่าการตอบสนองที่ดีของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (51/86, 59.3%) เหนือกว่ายาหลอก (24/62, 38.7%) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.42, 95% CI 0.98-2.05, p-value 0.061) โดยสังเกตได้ว่าค่า p-value ใกล้เคียงค่าขอบเขต (Borderline, p-value 0.05) นอกจากนี้งานวิจัยทั้ง 3 บทความนี้มีการทดลองไปในทางเดียวกัน เนื่องจากค่าความหลากหลายเท่ากับร้อยละ 0 (p-value 0.43)



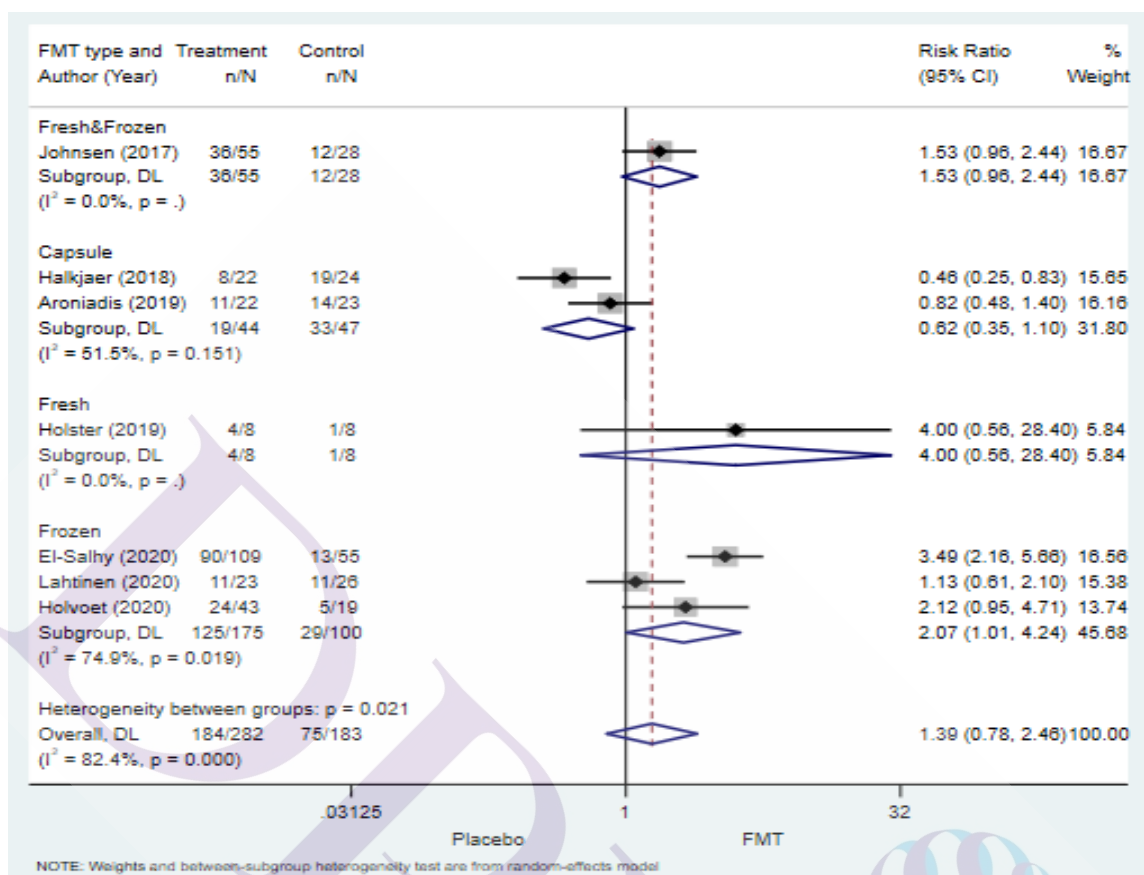
Cochran's Q statistics for heterogeneity
(other heterogeneity measures are stored in matrices `r(ovstats)`)

Measure	Value	df	p-value	I^2
IBS-SSS	31.58	4	0.000	87.3%
IBS-Symptom	0.35	1	0.557	0.0%
Overall	34.07	6	0.000	82.4%

Tests of subgroup effect size = 1:

IBS-SSS	$z = 0.517$	$p = 0.605$
IBS-Symptom	$z = 2.233$	$p = 0.026$
Overall	$z = 1.124$	$p = 0.261$

ภาพที่ 4.11 ผลการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยการตอบสนองของ IBS เมื่อพิจารณาผลลัพธ์



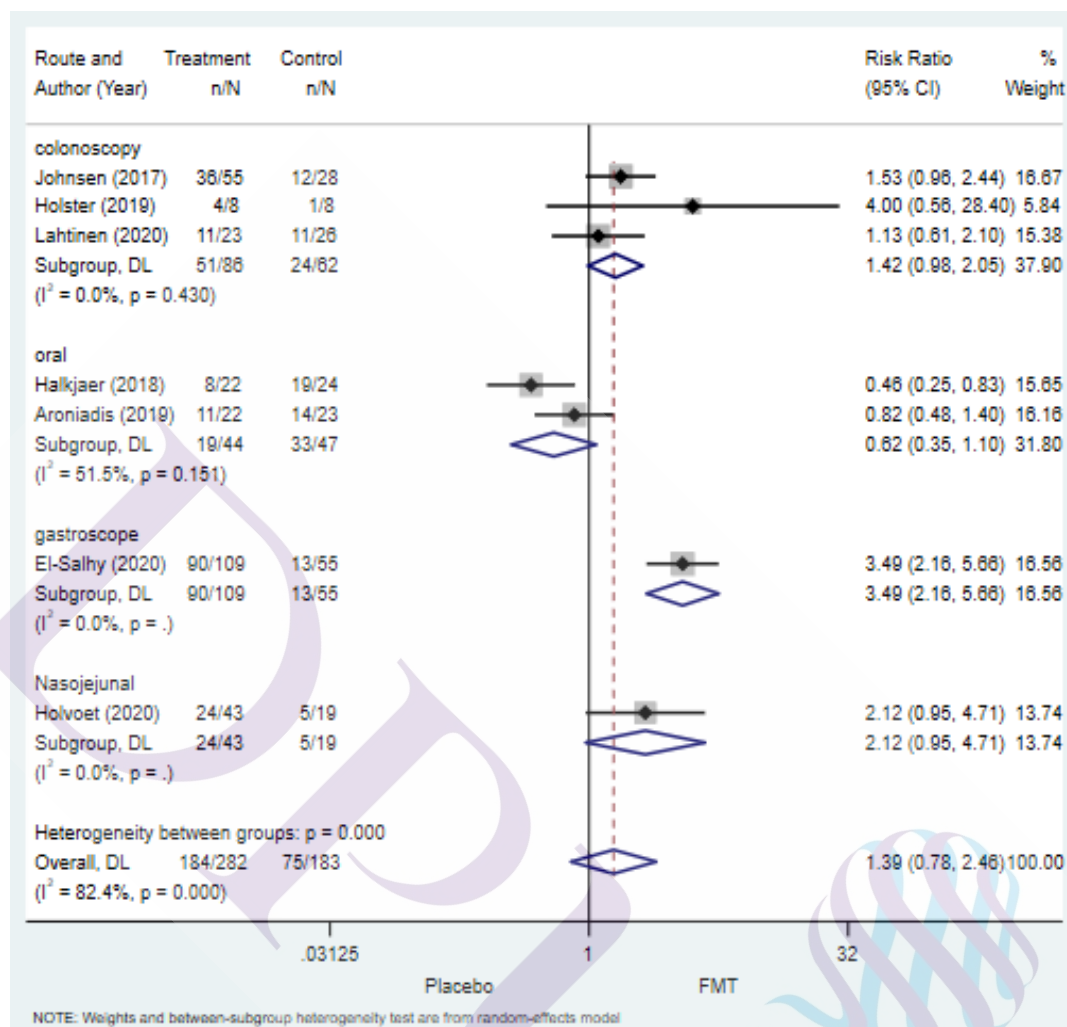
Cochran's Q statistics for heterogeneity
(other heterogeneity measures are stored in matrices $r(ovstats)$)

Measure	Value	df	p-value	I^2
Fresh&Frozen	0.00	0	.	.
Capsule	2.06	1	0.151	51.5%
Fresh	0.00	0	.	.
Frozen	7.95	2	0.019	74.9%
Overall	34.07	6	0.000	82.4%

Tests of subgroup effect size = 1:

Fresh&Frozen	$z = 1.770$	$p = 0.077$
Capsule	$z = -1.628$	$p = 0.103$
Fresh	$z = 1.386$	$p = 0.166$
Frozen	$z = 1.983$	$p = 0.047$
Overall	$z = 1.124$	$p = 0.261$

ภาพที่ 4.12 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยการตอบสนองของ IBS เมื่อพิจารณาชนิดการปลูกถ่าย



Measure	Value	df	p-value	I^2
colonoscopy	1.69	2	0.430	0.0%
oral	2.06	1	0.151	51.5%
gastroscope	0.00	0	.	.
Nasojejunal	0.00	0	.	.
Overall	34.07	6	0.000	82.4%

Tests of subgroup effect size = 1:

colonoscopy	$z = 1.876$	$p = 0.061$
oral	$z = -1.628$	$p = 0.103$
gastroscope	$z = 5.078$	$p = 0.000$
Nasojejunal	$z = 1.847$	$p = 0.065$
Overall	$z = 1.124$	$p = 0.261$

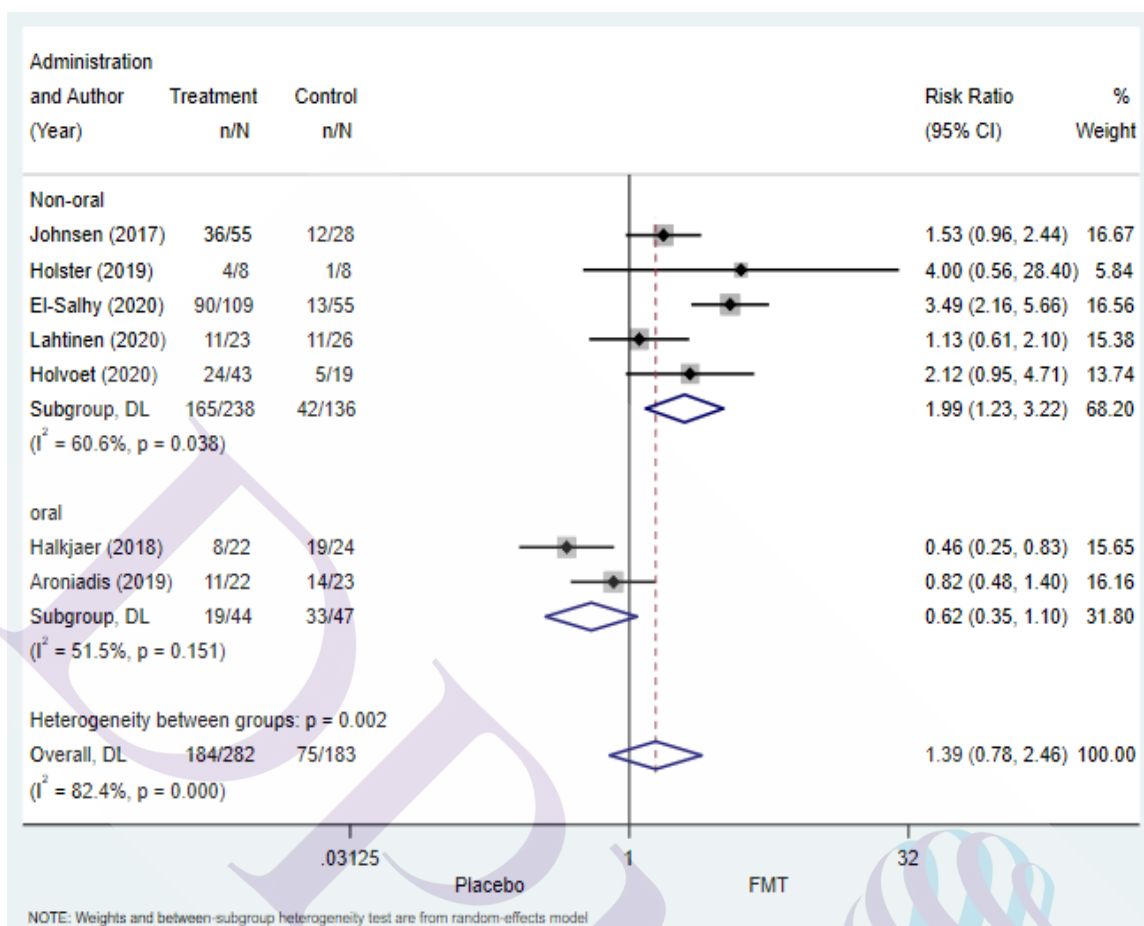
ภาพที่ 4.13 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยการตอบสนองของ IBS เมื่อพิจารณาช่องทางที่ใช้

ภาพที่ 4.14 แสดงการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยเมื่อพิจารณาช่องทางการบริหาร (Administration) ซึ่งมี 2 กลุ่ม นั่นคือ (1) ไม่ใช่การรับประทาน (Non-oral) และ (2) การรับประทาน (Oral) พบว่าช่องทางที่ไม่ใช่การรับประทาน (5 บทความ) ให้การตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (165/238, 69.3%) เหนือกว่ายาหลอก (42/136, 30.1%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.99, 95% CI 1.23-3.22, p-value 0.005) แต่ค่าความหลากหลายมีนัยสำคัญทางสถิติ (I^2 60.6%, p-value 0.038) ขณะที่ช่องทางการรับประทานซึ่งมี 2 บทความเหมือนกับภาพที่ 4.13 จึงมีข้อสังเกตเหมือนกัน

ภาพที่ 4.15 แสดงการวิเคราะห์ห้กลุ่มย่อยเมื่อแยกพิจารณาปลายทางการส่งในระบบลำไส้ (GI tracts) เป็น 2 กลุ่ม นั่นคือ (1) ระบบลำไส้ส่วนล่าง (Lower GI tract) และ (2) ระบบลำไส้ส่วนบน (Upper GI tract) พบว่าช่องทางการส่งในระบบลำไส้ส่วนล่างซึ่งมีอยู่ 3 บทความให้ค่าการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (51/86, 59.3%) เหนือกว่ายาหลอก (24/62, 38.7%) โดยมีค่านัยสำคัญทางสถิติใกล้เคียงกับค่าขอบเขต (RR 1.42, 95% CI 0.98-2.05, p-value 0.061) แต่ไม่มีความหลากหลายของการทดลอง (I^2 0%) ซึ่งแสดงว่างานวิจัยทั้ง 3 บทความมีการทดลองไปในทางเดียวกัน ขณะที่ช่องทางการส่งในระบบลำไส้ส่วนบนซึ่งมี 4 บทความให้ค่าการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (133/196, 67.9%) เหนือกว่ายาหลอก (51/121, 42.2%) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.29, 95% CI 0.49-3.36, p-value 0.603) แต่งานวิจัย 4 บทความนี้อาจมีการทดลองแตกต่างกัน เนื่องจากมีค่าความหลากหลายที่สูงมาก (I^2 90.7%)

4.4.2 การวิเคราะห์ห้ปริมาณผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก

งานวิจัยที่ผ่านการคัดเข้าทั้ง 7 บทความดังแสดงในตาราง 4.2 และ 4.3 นั้น มีอยู่ 6 บทความที่ได้แสดงข้อมูลแบบสอบถามที่มีให้เลือกตอบว่า มีผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระหรือยาหลอกหรือไม่ รวมทั้งมีข้อมูลความรุนแรงของภาวะอาการผลข้างเคียง เมื่อใช้โปรแกรม STATA17/SE (College Station, Texa, USA) ทำการวิเคราะห์ พบว่าเป็นดังแสดงในภาพที่ 4.16 สังเกตได้ว่าคนไข้ร้อยละ 55 (149/271) มีผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ ขณะที่คนไข้ร้อยละ 37 (71/192) มีผลข้างเคียงของยาหลอก อีกทั้งค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (RR) ของผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอกมีค่าเท่ากับ 1.15 (95% CI 0.65-2.01) อย่างไรก็ตามแม้พบผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก แต่กลับไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (นั่นคือ p-value 0.637) นอกจากนี้ยังสังเกตได้ว่ามีอยู่ 2 บทความ นั่นคือ Halkjaer et al. (2018) และ El-Salhy et al. (2020) ที่แสดงให้เห็นถึงผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระมากกว่ายาหลอก ขณะที่การศึกษาอื่น ๆ มีผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระน้อยกว่า



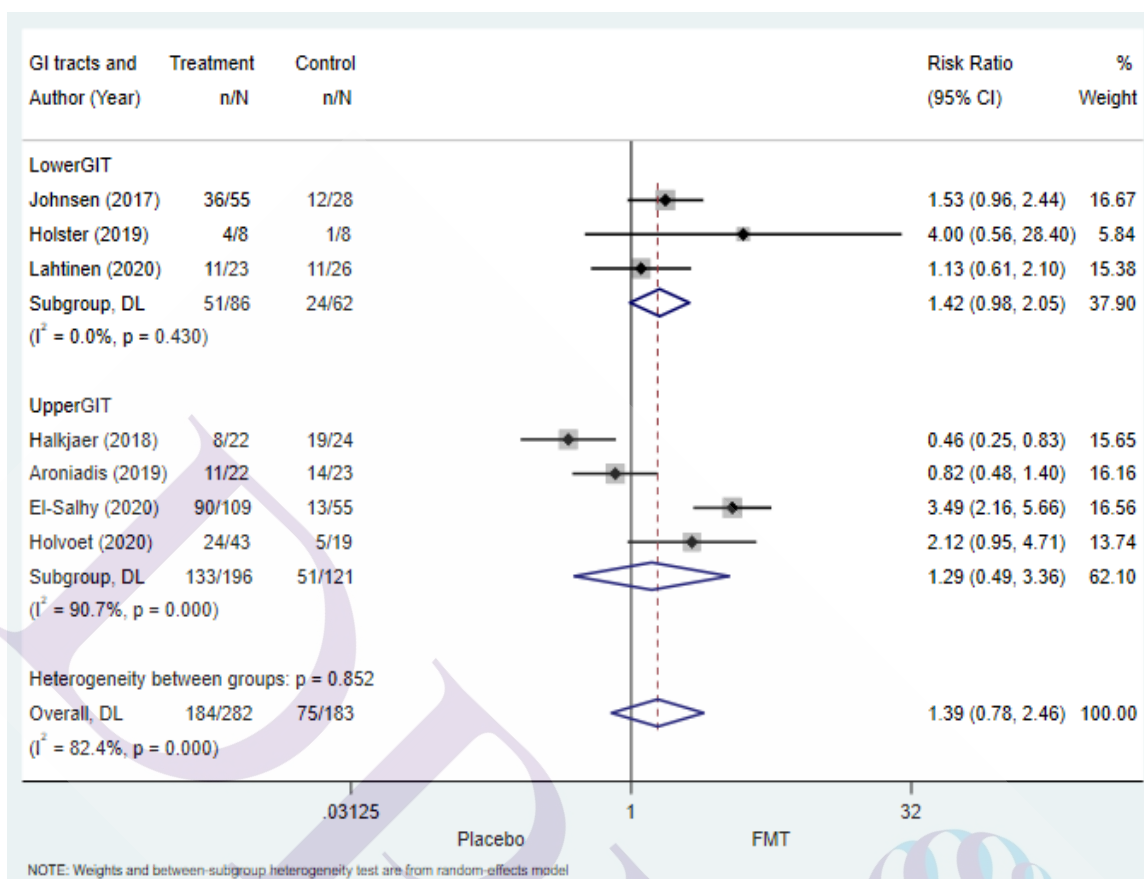
Cochran's Q statistics for heterogeneity
(other heterogeneity measures are stored in matrices `r(ovstats)`)

Measure	Value	df	p-value	I^2
Non-oral	10.16	4	0.038	60.6%
oral	2.06	1	0.151	51.5%
Overall	34.07	6	0.000	82.4%

Tests of subgroup effect size = 1:

Non-oral	$z = 2.785$	$p = 0.005$
oral	$z = -1.628$	$p = 0.103$
Overall	$z = 1.124$	$p = 0.261$

ภาพที่ 4.14 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยการตอบสนองของ IBS เมื่อพิจารณาการบริหาร



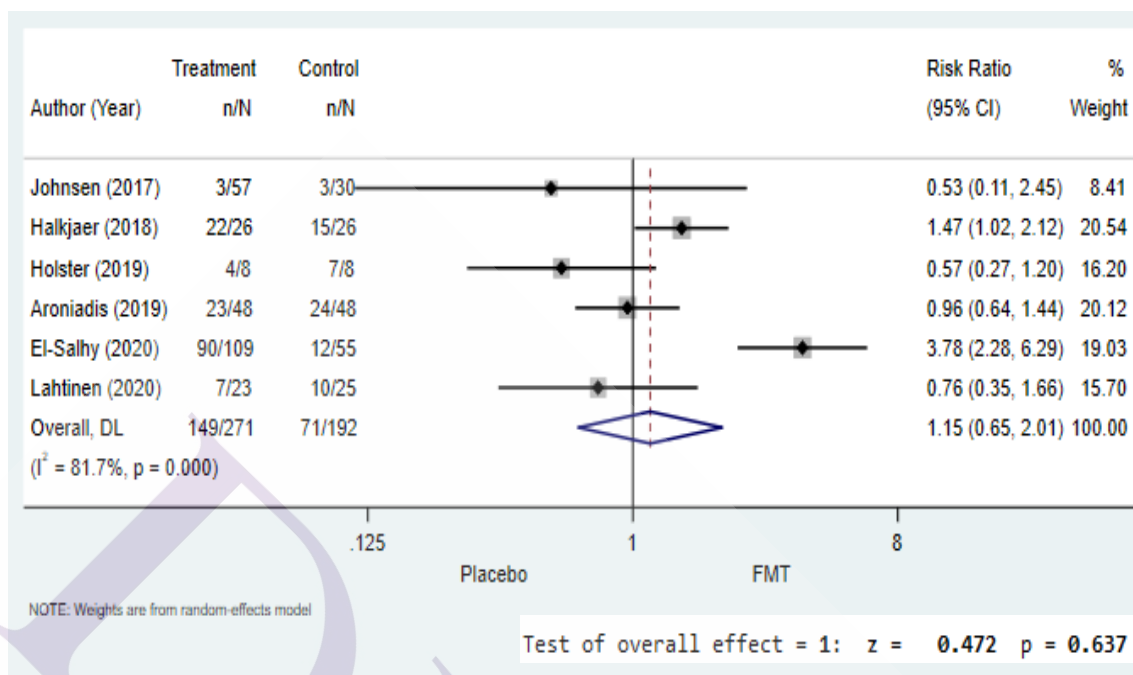
Cochran's Q statistics for heterogeneity
(other heterogeneity measures are stored in matrices `r(ovstats)`)

Measure	Value	df	p-value	I^2
LowerGIT	1.69	2	0.430	0.0%
UpperGIT	32.33	3	0.000	90.7%
Overall	34.07	6	0.000	82.4%

Tests of subgroup effect size = 1:

LowerGIT	$z = 1.876$	$p = 0.061$
UpperGIT	$z = 0.520$	$p = 0.603$
Overall	$z = 1.124$	$p = 0.261$

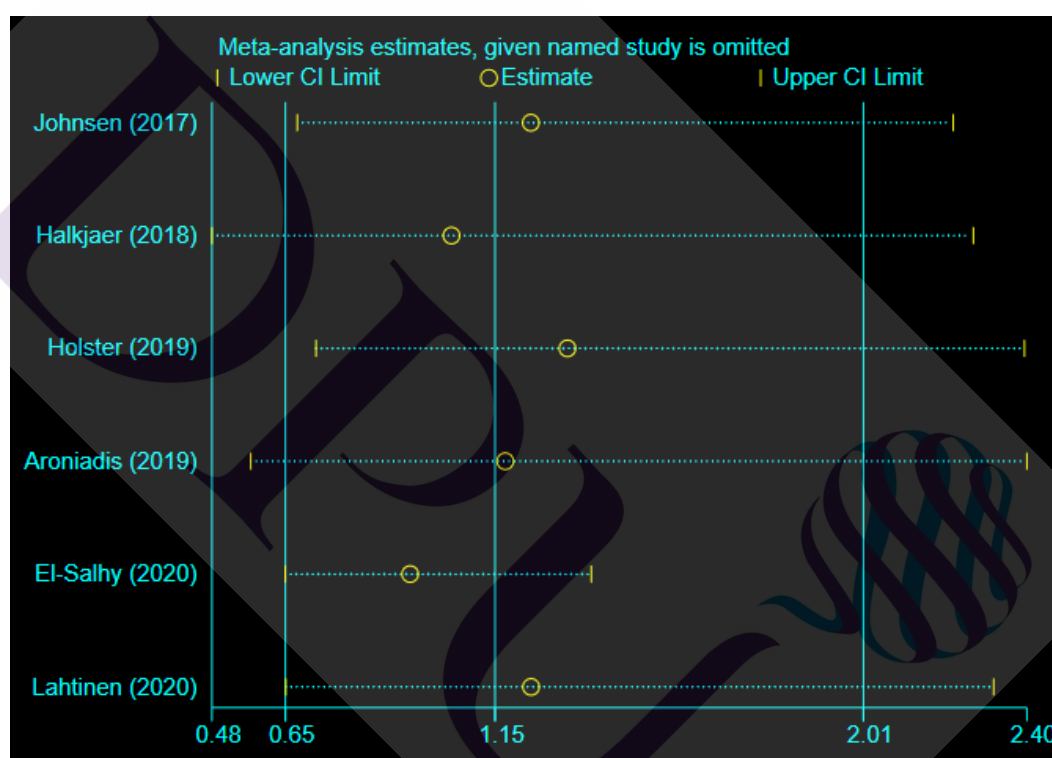
ภาพที่ 4.15 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยการตอบสนองของ IBS เมื่อพิจารณาช่องทางส่งในระบบลำไส้



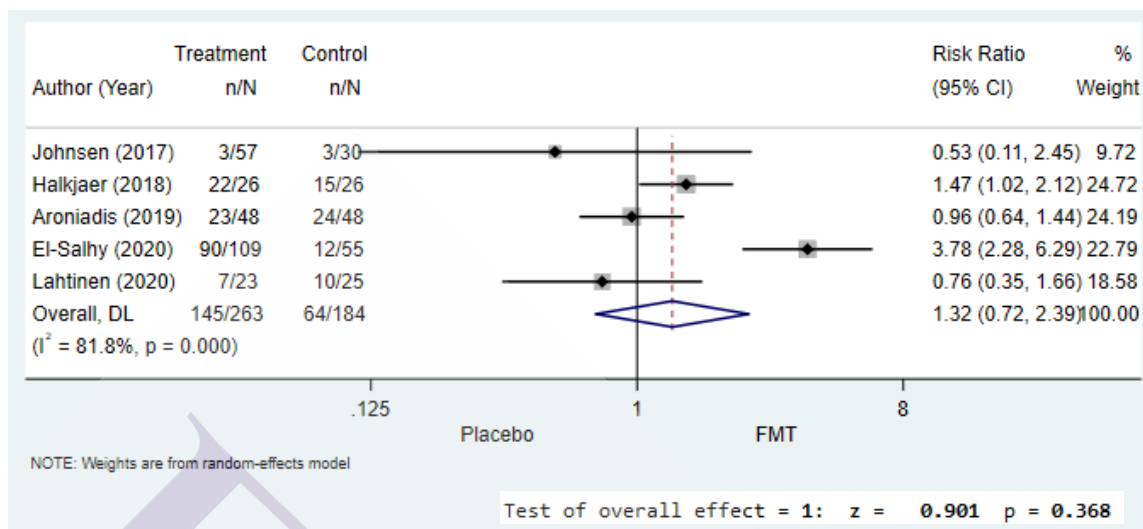
ภาพที่ 4.16 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก

เมื่อพิจารณาภาพที่ 4.16 เพิ่มเติม สังเกตได้ว่าแม้มีการใช้แบบจำลองวิธี Random-effect แต่ค่า I^2 ก็ยังคงมีค่าสูงถึงร้อยละ 81.1 ซึ่งแสดงว่าบทความที่ถูกคัดเข้านี้มีความเป็นไปได้ที่จะมีความหลากหลายของการทดลอง เมื่อทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Sensitivity analysis) ด้วยการใช้วิธีตัดออก (Trim) ร่วมกับใช้โปรแกรม STATA17/SE (College Station, Texa, USA) เพื่อช่วยคำนวณอิทธิพลของการตัดบทความแต่ละความ พบว่าเป็นดังแสดงผลในภาพที่ 4.17 สังเกตได้ว่าการตัดงานวิจัยของ Holster et al. (2019b) หรือ El-Salhy et al. (2020) มีแนวโน้มส่งผลต่อการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลข้างเคียงสูงสุดในเชิงเพิ่ม (ค่า RR เพิ่มขึ้น) และลด (ค่า RR ลดลง) ตามลำดับ เมื่อทำการตรวจสอบโดยตัดบทความของ Holster et al. (2019b) หรือ El-Salhy et al. (2020) ได้ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณดังแสดงในภาพที่ 4.18 หรือ 4.19 ตามลำดับ พบว่าเมื่อเทียบกับกรณีที่ไม่ได้ตัดงานวิจัยเลย (ภาพที่ 4.16) การตัดงานวิจัยของ Holster et al. (2019b) ทำให้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของผลข้างเคียงหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (145/263, 55.1%) เทียบกับการใช้ยาหลอก (64/184, 34.8%) มีค่าเพิ่มขึ้นเป็น 1.32 (95% CI 0.72-2.39) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value 0.368) และค่าความหลากหลายแทบไม่เปลี่ยนแปลง (I^2 81.8%) ขณะที่การตัดงานวิจัยของ El-Salhy et al. (2020) กลับทำให้ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของ

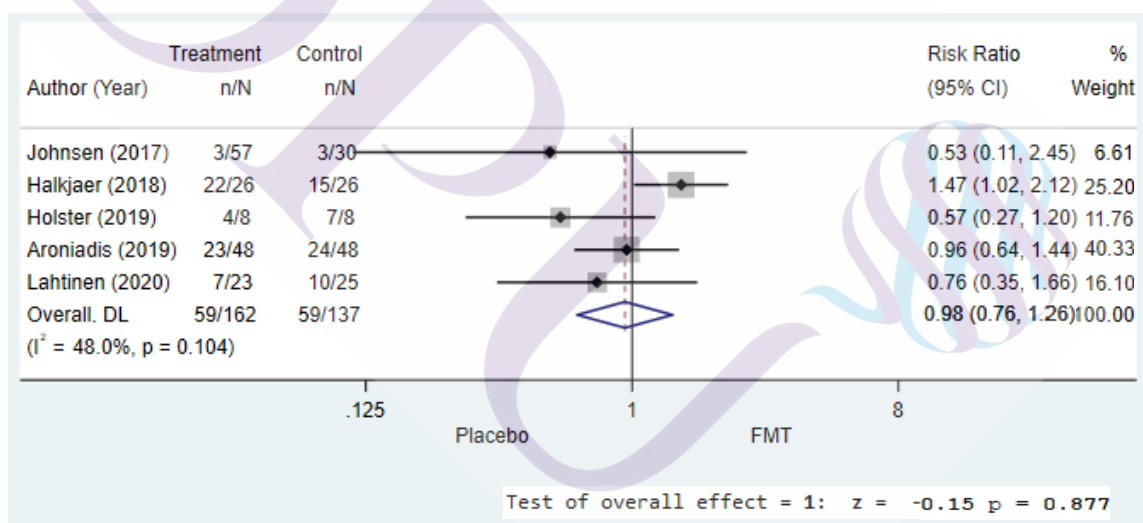
ผลข้างเคียงหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (59/162, 36.4%) เทียบกับการใช้ยาหลอก (59/137, 43.1%) มีค่าลดลงเป็น 0.98 (95% CI 0.76-1.26) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.877) อีกทั้งค่าความหลากหลายกลับมีค่าลดลงเหลือร้อยละ 48 แม้ใช้แบบจำลองวิธี Fixed-effect ของ Mentel-Haenzel แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.104) เพราะฉะนั้นในแง่ของผลข้างเคียง พบว่าการตัดงานวิจัยของ El-Salhy et al. (2020) ทำให้ข้อมูลการทดลองที่เหลือมีความสอดคล้องกัน อีกทั้งมีผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ



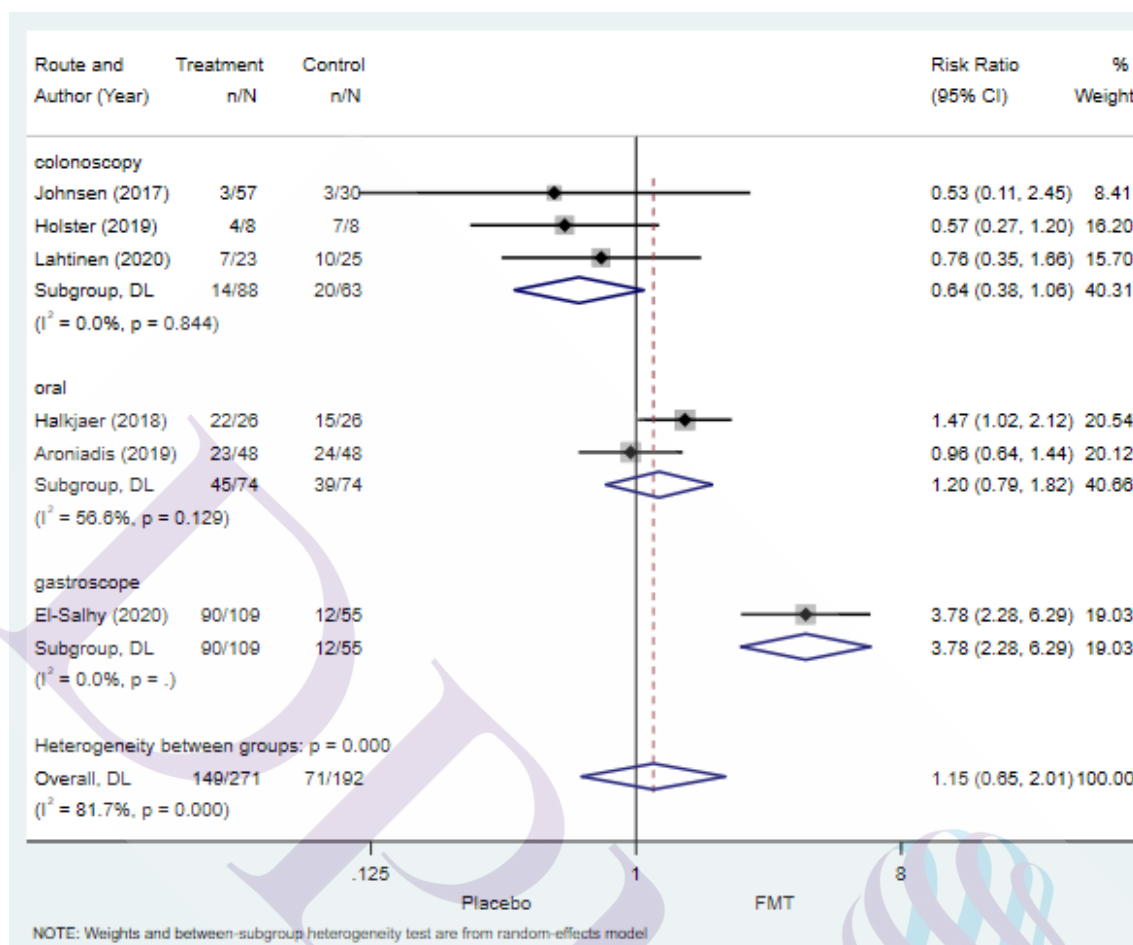
ภาพที่ 4.17 อิทธิพลของงานวิจัยต่อผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก



ภาพที่ 4.18 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลข้างเคียง เมื่อตั้งงานวิจัยของ Holster et al. (2019b)



ภาพที่ 4.19 ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณผลข้างเคียง เมื่อตั้งงานวิจัยของ El-Salhy et al. (2020)



Cochran's Q statistics for heterogeneity
(other heterogeneity measures are stored in matrices `r(ovstats)`)

Measure	Value	df	p-value	I ²
colonoscopy	0.34	2	0.844	0.0%
oral	2.30	1	0.129	56.6%
gastroscope	0.00	0	.	.
Overall	27.39	5	0.000	81.7%

Tests of subgroup effect size = 1:

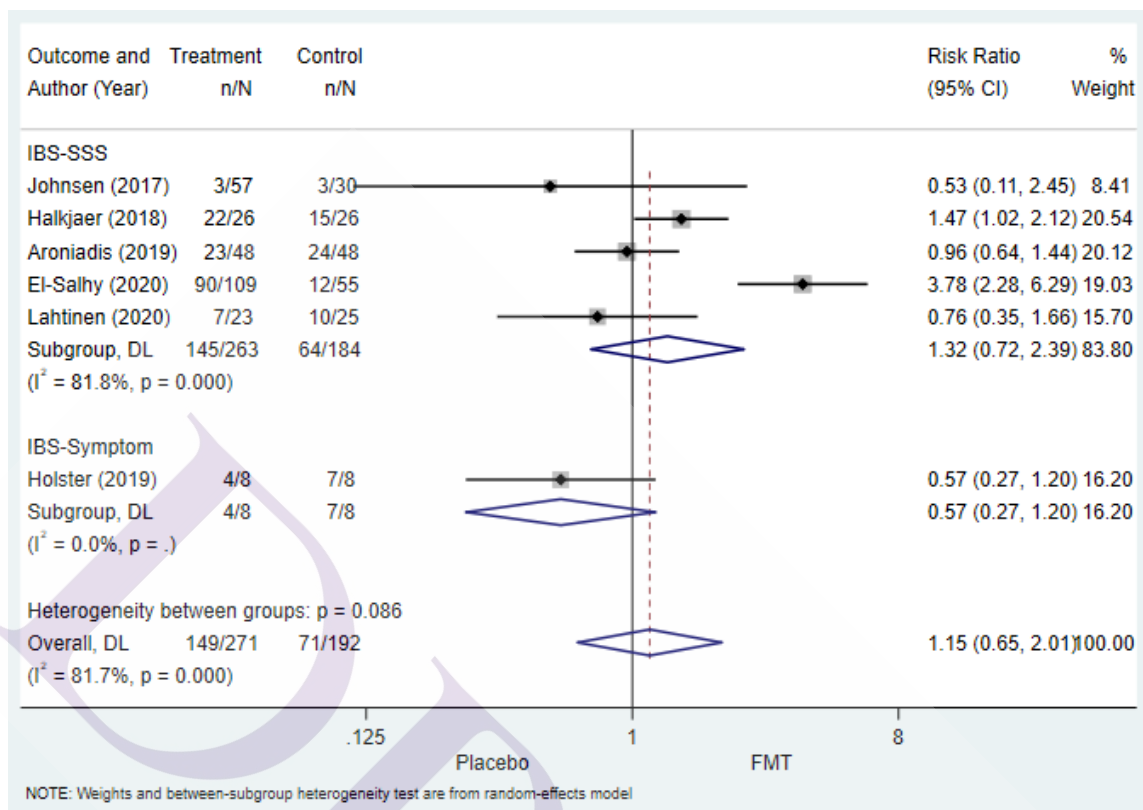
colonoscopy	z = -1.729	p = 0.084
oral	z = 0.847	p = 0.397
gastroscope	z = 5.138	p = 0.000
Overall	z = 0.472	p = 0.637

ภาพที่ 4.20 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยผลข้างเคียง เมื่อแยกพิจารณาช่องทางที่ใช้

เพื่ออธิบายเพิ่มเติม งานวิจัยนี้ได้ทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยโดยพิจารณาแยกกลุ่มเหมือนกับ การวิเคราะห์ห่อถักการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนในหัวข้อ 4.4.1 สังเกตได้ว่าการวิเคราะห์ กลุ่มย่อยแบบเดียวที่สามารถจำลองให้มีการแยกงานวิจัยของ El-Salhy et al. (2020) ออกจากงานวิจัยอื่น ๆ ได้ นั่นคือการพิจารณาช่องทางที่ใช้ในการปลูกถ่าย (Route) (ดูในภาพที่ 4.13) เมื่อทำการวิเคราะห์ กลุ่มย่อยของผลข้างเคียง พบว่าเป็นดังแสดงในภาพที่ 4.20 สังเกตได้ว่าเมื่อรวมช่องทางการใช้หลอด ส่องลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) และแคปซูลรับประทาน พบว่าเป็นงานวิจัยชุดเดียวกับการใช้บทความที่ มีการตัดงานวิจัยของ El-Salhy et al. (2020) ในภาพที่ 4.19 อย่างไรก็ตามเมื่อทำการแยกกลุ่มย่อย พบว่า ช่องทางหลอดส่องลำไส้ใหญ่ซึ่งมีงานวิจัย 3 บทความนั้นแสดงผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วย อุจจาระ (14/88, 15.9%) น้อยกว่ายาหลอก (20/83, 24.1%) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.64, 95% CI 0.38-1.06, p-value < 0.084) อีกทั้งค่าความหลากหลาย (I^2) มีค่าน้อยมากจนเข้าใกล้ศูนย์ แสดงว่างานวิจัย ทั้ง 3 บทความนี้มีการทดลองไปในทางเดียวกัน ขณะที่ช่องทางแคปซูลรับประทานซึ่งมี 2 บทความ แสดงผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (45/74, 60.8%) มากกว่ายาหลอก (39/74, 52.7%) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.2, 95% CI 0.79-1.82, p-value < 0.397) อีกทั้งค่าความหลากหลาย (I^2 56.6%, p-value 0.129) นั้นได้แสดงว่างานวิจัยทั้ง 2 บทความนี้มีการทดลองไปในทางเดียวกัน

เมื่อพิจารณาช่องทางการใช้หลอดส่องตรวจกระเพาะ (Gastroscope) ซึ่งม้งานวิจัยอยู่ฉบับ เดียว นั่นคือของ El-Salhy et al. (2020) พบว่าแม้การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก ก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้อย่างมีนัยสำคัญ (p-value < 0.005) แต่เมื่อพิจารณาลึกลงไปถึงรายละเอียดของ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น สังเกตได้ว่ามีอาการที่ไม่รุนแรง นั่นคือ(1) อาการคลื่นไส้ (2) อาการปวดท้องเป็น ช่วง ๆ แต่ไม่รุนแรงและท้องผูกใน 2 วันแรกหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ (3) อาการท้องร่วง และ (4) คนไข้ 2 รายมีอาการ โรคถุงผนังลำไส้อักเสบ (Diverticulitis) ที่พบโดยการตรวจด้วยกล้องส่อง ลำไส้ใหญ่ อย่างไรก็ตามคนไข้ทั้ง 2 รายนี้มีเคยอาการนี้มาก่อน 2 ถึง 3 ครั้งก่อนเข้ารับการทดลอง

ภาพที่ 4.21 ถึง 4.24 แสดงการวิเคราะห์กลุ่มย่อยต่าง ๆ ประกอบด้วย การแยกพิจารณา ผลลัพธ์ (Outcome) ชนิดการปลูกถ่าย (FMT type) การบริหาร (Administration) และช่องทางส่งใน ระบบลำไส้ (GI tracts) พบว่าแม้จะมีผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่าหรือด้อย กว่ายาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งเมื่อพิจารณาลึกลงไปถึงรายละเอียดของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น พบว่าไม่มีอาการที่รุนแรงที่เกิดจากการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระโดยตรง



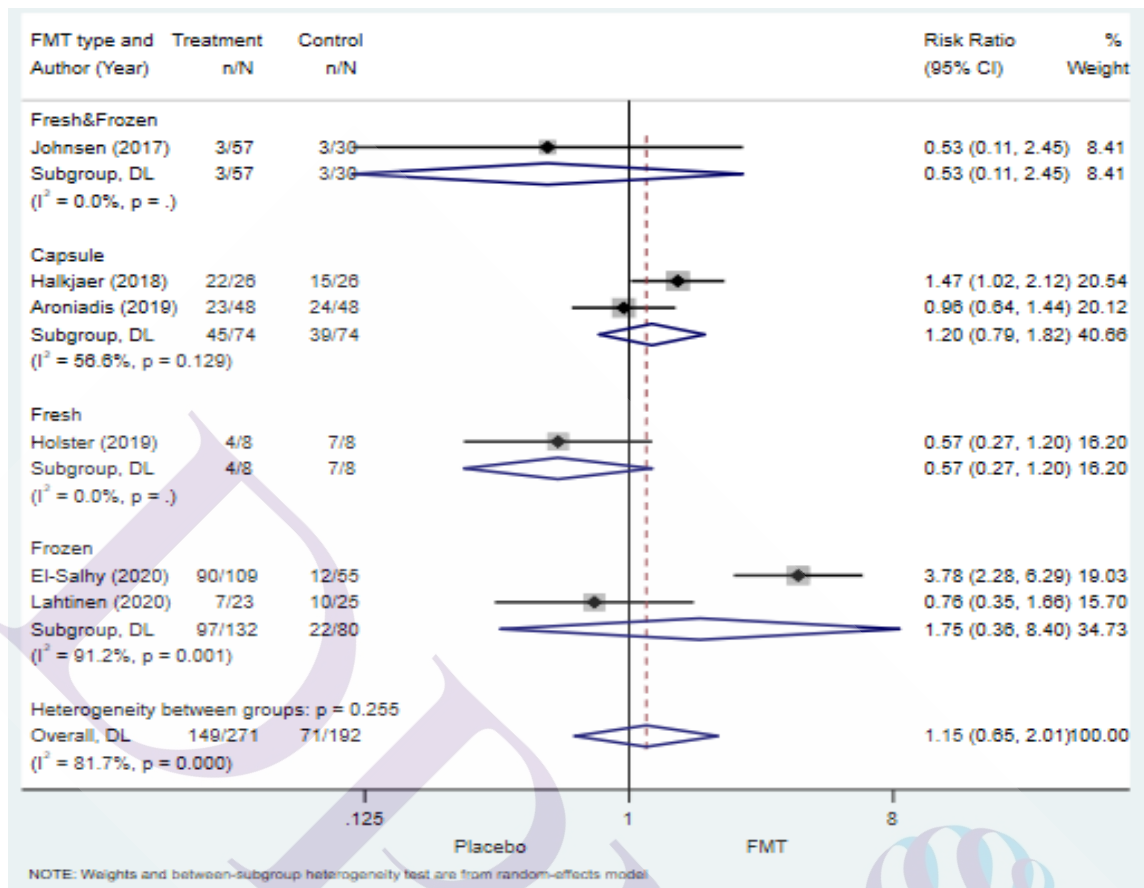
Cochran's Q statistics for heterogeneity
(other heterogeneity measures are stored in matrices `r(ovstats)`)

Measure	Value	df	p-value	I^2
IBS-SSS	21.94	4	0.000	81.8%
IBS-Symptom	0.00	0	.	.
Overall	27.39	5	0.000	81.7%

Tests of subgroup effect size = 1:

IBS-SSS	$z = 0.901$	$p = 0.368$
IBS-Symptom	$z = -1.481$	$p = 0.139$
Overall	$z = 0.472$	$p = 0.637$

ภาพที่ 4.21 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยผลข้างเคียง เมื่อแยกพิจารณาผลลัพธ์



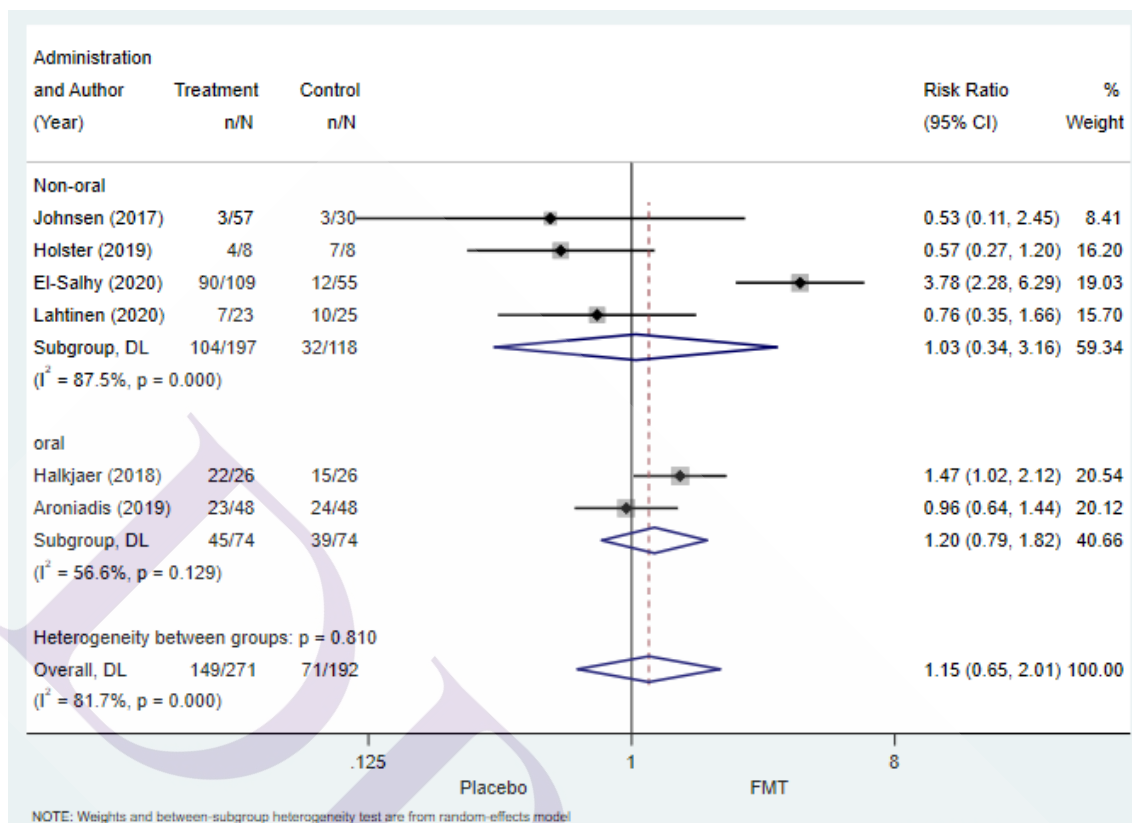
Cochran's Q statistics for heterogeneity (other heterogeneity measures are stored in matrices `r(ovstats)`)

Measure	Value	df	p-value	I^2
Fresh&Frozen	0.00	0	.	.
Capsule	2.30	1	0.129	56.6%
Fresh	0.00	0	.	.
Frozen	11.36	1	0.001	91.2%
Overall	27.39	5	0.000	81.7%

Tests of subgroup effect size = 1:

Fresh&Frozen	$z = -0.818$	$p = 0.413$
Capsule	$z = 0.847$	$p = 0.397$
Fresh	$z = -1.481$	$p = 0.139$
Frozen	$z = 0.696$	$p = 0.487$
Overall	$z = 0.472$	$p = 0.637$

ภาพที่ 4.22 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยผลข้างเคียง เมื่อแยกพิจารณาชนิดการปลูกถ่าย



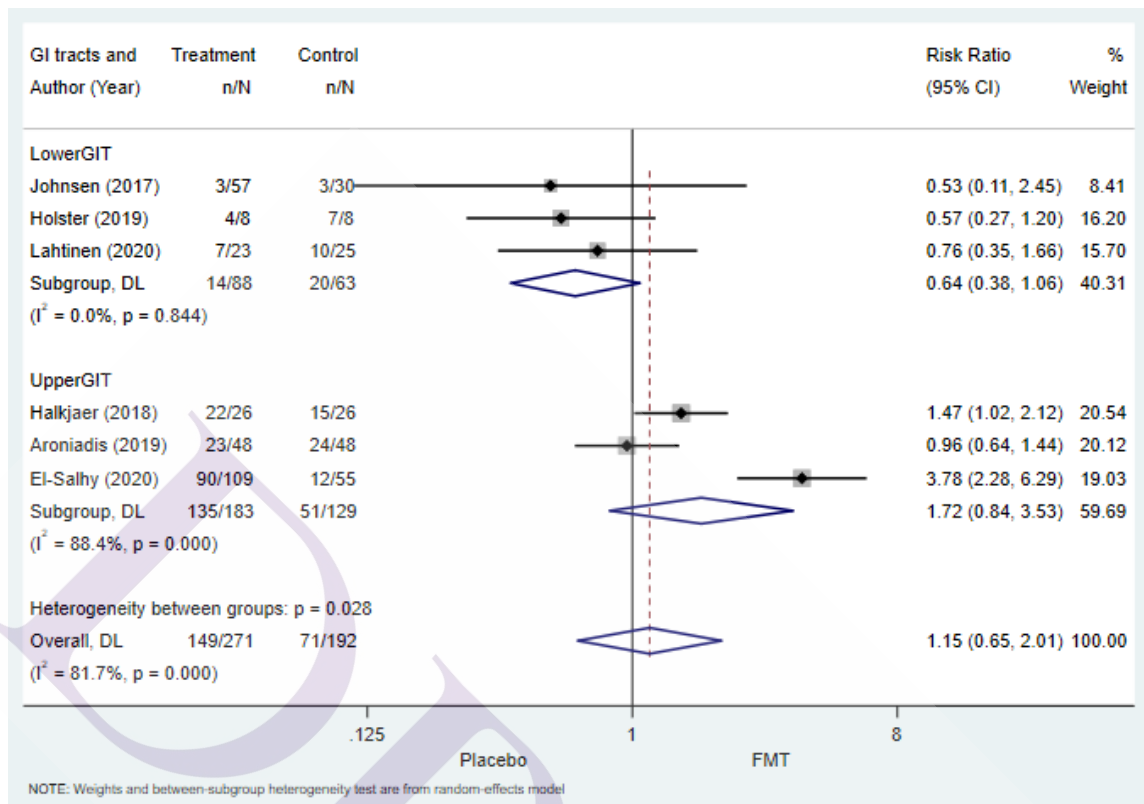
Cochran's Q statistics for heterogeneity
(other heterogeneity measures are stored in matrices `r(ovstats)`)

Measure	Value	df	p-value	I^2
Non-oral	23.92	3	0.000	87.5%
oral	2.30	1	0.129	56.6%
Overall	27.39	5	0.000	81.7%

Tests of subgroup effect size = 1:

Non-oral	$z = 0.059$	$p = 0.953$
oral	$z = 0.847$	$p = 0.397$
Overall	$z = 0.472$	$p = 0.637$

ภาพที่ 4.23 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยผลข้างเคียง เมื่อแยกพิจารณาการบริหาร



Cochran's Q statistics for heterogeneity
 (other heterogeneity measures are stored in matrices `r(ovstats)`)

Measure	Value	df	p-value	I ²
LowerGIT	0.34	2	0.844	0.0%
UpperGIT	17.27	2	0.000	88.4%
Overall	27.39	5	0.000	81.7%

Tests of subgroup effect size = 1:

LowerGIT	z = -1.729	p = 0.084
UpperGIT	z = 1.474	p = 0.141
Overall	z = 0.472	p = 0.637

ภาพที่ 4.24 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยผลข้างเคียง เมื่อพิจารณาช่องทางส่งในระบบลำไส้

บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

5.1.1 งานวิจัยที่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้า

งานวิจัยที่ตรงตามเกณฑ์คัดเข้าทำการวิเคราะห์ห่อภิมานมีทั้งหมด 7 บทความ เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไป พบว่าเป็นบทความที่ทำการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเท่านั้น อีกทั้งการวิเคราะห์ข้อมูลของ 7 บทความนี้มีอยู่ 6 บทความที่เป็นการวิเคราะห์ชนิดต้องการการรักษา (Intention-to-treat) ซึ่งมีจำนวนคนไข้ที่เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ต้นอยู่ในช่วง 48 ถึง 165 คน ขณะที่ 1 บทความเป็นการวิเคราะห์ชนิดปฏิบัติตามการรักษา (Per Protocol) ซึ่งมีจำนวนคนไข้ที่เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่แรกอยู่ 16 คน สังเกตได้ว่างานวิจัยของการวิเคราะห์ชนิดต้องการการรักษานั้นมีจำนวนตัวอย่างที่เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ต้นทั้งหมด 472 ตัวอย่าง ซึ่งต่างจากการวิเคราะห์ชนิดปฏิบัติตามการรักษา (16 ตัวอย่างที่เข้าร่วมการทดลองตั้งแต่ต้น) ก่อนข้างมาก เนื่องจากมีค่าความคาดหวังที่ของการตอบสนองต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกแตกต่างกัน แม้ค่ากำลัง (Power) ของทุกงานวิจัยมีค่าเท่ากัน นอกจากนี้ยังสังเกตได้ว่าการวิเคราะห์ชนิดต้องการการรักษา (Intention-to-treat) นั้นอาจมีอคติ (Bias) ในแง่ที่นับคนไข้ที่ออกจากการทดลองเป็นคนไข้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา แต่อคติในเชิงลบประเภทนี้เป็นประโยชน์ในแง่ที่ช่วยเพิ่มความปลอดภัยของการรักษา แต่ในบางครั้งคนไข้อาจจะมีอาการป่วยจริงจนต้องออกจากการทดลองแม้ผลการรักษาอาจจะได้ผลจริง อย่างไรก็ตามด้วยจำนวนตัวอย่างคนไข้โดยรวมทั้ง 6 บทความมีมากจึงทำให้ผลการวิเคราะห์ความน่าเชื่อถือ ขณะที่การวิเคราะห์ชนิดปฏิบัติตามการรักษา (Per Protocol) นั้นมีจุดมุ่งหมายเพื่อต้องการทราบผลการทดลองจริงของคนไข้ในกรณีที่คนไข้ยอมจบการทดลอง ดังนั้นเมื่อมีคนไข้ที่ออกจากการทดลอง งานวิจัยนี้จึงคัดเข้าคนไข้จนกระทั่งมีจำนวนคนไข้ที่เข้าร่วมการทดลองจนเสร็จสิ้นตามจำนวนที่ต้องการ 16 คน ข้อดีของการทดลองประเภทนี้คือ สามารถทราบได้จริงว่าคนไข้ที่เข้าร่วมการทดลองจนจบมีผลเป็นอย่างไร แต่อย่างไรก็ตามอาจมีอคติในแง่ที่ว่า คนไข้ที่ออกจากการทดลองกลางคันอาจไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรืออาจจะ

ตอบสนองต่อการรักษาแต่มีอาการป่วยจริง แต่อย่างไรก็ตามด้วยจำนวนตัวอย่างที่น้อยจึงทำให้ความน่าเชื่อถือต่อผลการทดลองนั้นต่ำ นอกจากนี้ยังสังเกตได้ว่าในงานวิจัยทั้งหมด 7 บทความนั้น อายุของคนไข้ที่เข้าทำการทดลองอยู่ในช่วง 18 ถึง 85 ปี และเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะลำไส้แปรปรวนนั้นมี 6 บทความใช้เกณฑ์มาตรฐานโรมฉบับที่ 3 แต่มี 1 บทความใช้เกณฑ์มาตรฐานโรมฉบับที่ 4

เมื่อพิจารณารายละเอียดการทดลอง พบว่ามีอยู่ 5 บทความที่พิจารณาผลลัพธ์หลักในรูปของระบบคะแนนความรุนแรงของภาวะลำไส้แปรปรวน (IBS-SSS) ขณะที่อีก 2 บทความใช้ระบบคะแนน GSRS-IBS หรือการจดบันทึกอาการประจำวัน ในส่วนของกลุ่มทดลองนั้นมีการใช้สารอุจจาระอยู่ 3 ประเภท คือ แบบสด แช่แข็งและแคปซูล แต่ในการทดลองจริงมีอยู่ 4 ชนิดการทดลอง นั่นคือ (1) แบบสด/แช่แข็ง (2) แบบแคปซูลรับประทานอย่างเดียว (3) แบบสดอย่างเดียว หรือ (4) แบบแช่แข็งอย่างเดียว ขณะที่กลุ่มควบคุมหรือยาหลอกนั้นมีอยู่ 2 ประเภท คือ อุจจาระตนเองหรือและแคปซูล สังเกตได้ว่าสารอุจจาระที่เป็นแบบสดและแบบแช่แข็ง รวมทั้งยาหลอกที่เป็นอุจจาระตนเองนั้นใช้วิธีส่งเข้าอยู่ 3 ทาง คือ หลอดส่องลำไส้ใหญ่ (Colonoscope) หลอดส่องตรวจกระเพาะ (Gastroscope) และ หลอดสอดจุ่มไปลำไส้ส่วนต้น (Nasojejunal)

5.1.2 ผลการตรวจสอบความเสี่ยงต่ออคติของการทดลอง

เมื่อใช้เครื่องมือ ROBIN-II ตรวจสอบความเสี่ยงต่ออคติของข้อมูลการทดลอง พบว่าสามารถแยกการตรวจสอบได้ 2 ประเภทตามลักษณะการวิเคราะห์ข้อมูลงานวิจัย นั่นคือการวิเคราะห์ข้อมูลต้องการการรักษา (Intention-to-treat, ITT) ซึ่งมีอยู่ 6 บทความ และข้อมูลที่ปฏิบัติตามการรักษา (Per protocol, PP) ซึ่งมีอยู่บทความเดียว

เมื่อพิจารณางานวิจัยที่มีการวิเคราะห์ข้อมูลต้องการการรักษา พบว่ามี 4 บทความวิจัยที่เสี่ยงต่ออคติสูง (High risk) ในหัวข้อการขาดข้อมูลผลลัพธ์ (D3) เนื่องจากจำนวนคนไข้ที่อยู๋ในการทดลองตั้งแต่กระบวนการสุ่มจนถึงการวิเคราะห์ขาดหายไปประมาณร้อยละ 10 ถึง 20 อีกทั้งการขาดหายไปของคนไข้ในทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมไม่สมดุลกัน โดยการขาดหายไปของคนไข่นี้มีสาเหตุพื้นฐานเนื่องจากการขาดการติดต่อกันระหว่างการทดลอง การรับประทานโปรไบโอติกหรือยาปฏิชีวนะ อาการลำไส้อักเสบ การตั้งครรภ์ มีอาการท้องร่วงจากน้ำดี และอาการทวารหนักอักเสบ อย่างไรก็ตาม ใน 2 งานวิจัยที่เหลือมีความเสี่ยงต่ออคติต่ำ (Low risk) ในหัวข้อ D3 เนื่องจากมีคนไข้ที่ยังคงเก็บครบจนถึงขั้นตอนการวิเคราะห์ผลการทดลอง (ไม่มีการรายงานสาเหตุการขาดหายไป) หรืออยู่ครบจนถึงการวิเคราะห์ผลการทดลอง แม้จะมีคนไข้รายหนึ่งฆ่าตัวตาย แต่ผลของคนไข้รายนี้ถูกนำมาวิเคราะห์ ซึ่งมีการสมมุติว่าข้อมูลคนไข้รายนี้เป็นข้อมูลที่ไม่สำเร็จต่อการรักษา อีกทั้งเมื่อพิจารณาเพิ่มเติมหัวข้อย่อย

อื่น ๆ พบว่ามี 1 บทความที่มีความเสี่ยงต่ออคติเนื่องจากกระบวนการสุ่ม (D1) เนื่องจากพบว่าผู้วิจัยหลัก (Principal investigator) ได้เข้าไปเกี่ยวข้องกับการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในกระบวนการสุ่ม ขณะที่ในงานวิจัยอื่นๆ อีก 5 บทความได้ใช้ผู้ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการศึกษาทำการสุ่ม เมื่อพิจารณาการเบี่ยงเบนจากการรักษาที่ทดลอง (D2) และการเลือกรายงานผล (D5) พบว่ามีความเสี่ยงต่ออคติต่ำ เนื่องจากมีการปกปิดการรักษาและการวิเคราะห์ผลการทดลองเป็นไปตามที่ได้วางแผนไว้ตั้งแต่เริ่มต้น ตามลำดับ อีกทั้งในหัวข้อย่อยการวัดผลลัพธ์ (D4) มีความเสี่ยงต่ำ เนื่องจากการวัดผลในงานวิจัยได้ใช้คะแนนและไม่มีการใช้เครื่องมือ ทำให้ไม่มีข้อผิดพลาดที่เกิดจากการใช้เครื่องมือ

เมื่อพิจารณางานวิจัยที่มีการวิเคราะห์ข้อมูลที่ปฏิบัติตามการรักษา พบว่างานวิจัยมีความเสี่ยงต่ออคติของข้อมูลในหัวข้อย่อยการเบี่ยงเบนจากการรักษาที่ทดลอง (D2) สูง (High risk) เนื่องจากการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ข้อมูลที่ปฏิบัติตามการรักษา อีกทั้งเมื่อมีการขาดหายไปของคนที่ใช้ งานวิจัยได้คัดเลือกผู้เข้าการทดลองใหม่ให้ครบตามจำนวน 16 คน จึงทำให้มีความเสี่ยงต่ออคติในหัวข้อย่อยการขาดข้อมูลผลลัพธ์ (D3) เช่นกัน นอกจากนี้ในหัวข้อย่อยอื่น ๆ มีความเสี่ยงต่ออคติต่ำ

5.1.3 ผลการวิเคราะห์ห่อถักและวิเคราะห์ทางสถิติ

งานวิจัยนี้ใช้โปรแกรมโปรแกรม STATA17/SE (College Station, Texas, USA) ทำการวิเคราะห์ห่อถักความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk, RR) และช่วงความมั่นใจร้อยละ 95 (95% Confidence interval, 95% CI) ของการตอบสนองในงานวิจัย 7 บทความที่ถูกคัดเข้า พบว่ามีการตอบสนองของอาการที่ดีขึ้นของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งยังมีค่าความหลากหลาย (I^2) สูงถึงร้อยละ 82.4 แม้เลือกใช้แบบจำลองวิธี Random-effect ของ DerSimonian & Laird ซึ่งแสดงว่าบทความที่ถูกคัดเข้ามีความเป็นไปได้ที่จะมีความหลากหลายของการทดลอง ดังนั้นเพื่อทำการวิเคราะห์ความหลากหลายนี้ งานวิจัยนี้จึงได้ใช้การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) ด้วยการใช้วิธีตัดตัด (Trim) บทความที่มีอิทธิพลต่อค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์สูงสุด พบว่าการตัดงานวิจัยที่ให้ผลแย้งกับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระสูงสุดทำให้ค่าการตอบสนองของอาการที่ดีขึ้นของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอกมีค่าสูงขึ้น อีกทั้งยังมีนัยสำคัญทางสถิติและค่าความหลากหลายลดลงเหลือร้อยละ 73.1 ขณะที่การตัดงานวิจัยที่ให้ผลสนับสนุนการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระทำให้ค่าการตอบสนองของอาการที่ดีขึ้นของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอกมีค่าลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและค่าความหลากหลายลดลงเหลือร้อยละ 68.1

เมื่อทำการทดสอบอคติของการตีพิมพ์โดยใช้ Funnel Plot พบว่าค่าที่ได้ส่วนใหญ่มีความสมมาตรกัน แต่มีอยู่งานวิจัยฉบับหนึ่งไม่เข้าพวกกลุ่มกับงานวิจัยอื่น ๆ เนื่องจากจำนวนตัวอย่างน้อย จึงทำให้ค่า Standard error of effect size มีค่าสูงประมาณเท่ากับ 1 อย่างไรก็ตามเมื่อทำการตัดบทความนี้ออก พบว่าไม่ส่งผลต่อผลการวิเคราะห์มากนัก เนื่องจากค่าน้ำหนัก (Weight) ของงานวิจัยนี้มีค่าน้อยมากเมื่อเทียบกับค่าน้ำหนักของงานวิจัยอื่น ๆ นอกจากนี้เมื่อทดลองใช้ Egger test พบว่าความหลากหลายของการทดลองไม่มีนัยทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามสังเกตได้ว่าจำนวนบทความที่ทำการวิเคราะห์นี้ต่ำกว่าจำนวนบทความขั้นต่ำ 10 บทความของการใช้ Egger test

5.1.4 ผลตรวจสอบตรวจสอบคุณภาพของตัวหลักฐาน

เมื่อใช้เครื่องมือตรวจสอบคุณภาพของตัวหลักฐาน (Quality of the body of evidence) โดยใช้วิธี GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) พบว่ามีคุณภาพต่ำมาก ดังสรุปต่อไปนี้

- Risk of bias : Serious เพราะมีคนใช้หายไประหว่างการทดลอง
- Inconsistency : Serious เพราะค่าความหลากหลาย I^2 มีค่าสูง และค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์มีช่วงกว้างหรือมีค่าแตกต่างกัน แม้ว่าจะมีช่วงซ้อนทับกัน
- Indirectness : Not Serious เพราะงานวิจัยที่คัดเข้าสามารถตอบคำถามที่ต้องการศึกษาได้ทั้งในด้านประชากร การบำบัดและผลลัพธ์
- Imprecision : Serious เพราะ 95%CI มีช่วงกว้าง แม้มีจำนวนตัวอย่างมากถึง 465 ตัวอย่าง

5.1.5 ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อย

งานวิจัยนี้ทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อยโดยใช้โปรแกรม STATA17/SE (College Station, Texa, USA) ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยแบ่งตามหัวข้อต่าง ๆ ได้ ดังนี้

- เมื่อแยกพิจารณาผลลัพธ์ (Outcome) พบว่าการใช้เกณฑ์ IBS-SSS มีการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งการทดลองยังมีความหลากหลาย ขณะที่กรณีที่ใช้เกณฑ์ IBS-Symptom มีการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งค่าความหลากหลายยังแสดงว่าการทดลองกระทำไปในทางเดียวกัน นอกจากนี้ทั้งเกณฑ์ IBS-SSS และ IBS-Symptom สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ แต่เกณฑ์ IBS-SSS สัมพันธ์กับการตอบสนองที่ดีต่อการใช้ยาหลอกเหนือกว่าการใช้เกณฑ์ IBS-Symptom ด้วยเช่นกัน

- เมื่อแยกพิจารณาชนิดของการปลูกถ่าย (FMT Type) พบว่าชนิดแบบสดอย่างเดียว (Fresh) มีการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกมากที่สุด แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งไม่มีความหลากหลายของงานวิจัยเนื่องจากมีงานวิจัยบทความเดียวและจำนวนตัวอย่างค่อนข้างน้อย คือ 16 ตัวอย่าง ขณะที่ชนิดแบบแช่แข็งอย่างเดียว (Frozen) มีการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่งานวิจัยกลับมีความหลากหลายสูง นอกจากนี้ชนิดที่เป็นแบบสด/แช่แข็ง (Fresh/Frozen) และแบบแคปซูลอย่างเดียว (Oral) นั้นมีการตอบสนองต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่าและต่ำกว่ายาหลอก ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

- เมื่อแยกพิจารณาช่องทางที่ใช้ส่งสารปลูกถ่าย (Route) พบว่าช่องทางหลอดส่องตรวจกระเพาะ (Gastroscope) ให้การตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกสูงสุดและมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่าความหลากหลายมีค่าน้อยมากเนื่องจากมีงานวิจัยเดียว แต่ด้วยจำนวนตัวอย่างที่มากทำให้งานวิจัยของนี้ค่อนข้างมีความน่าเชื่อถือ ขณะที่ช่องทางแคปซูลรับประทาน (Oral) มีการตอบสนองที่ดีของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระด้อยกว่ายาหลอกที่สุด แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งค่าความหลากหลายไม่มีนัยทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าช่องทางหลอดส่องลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) ให้การตอบสนองที่ดีของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสังเกตได้ว่าค่า p-value ใกล้เคียงค่าขอบเขต อีกทั้งงานวิจัยมีลักษณะการทดลองไปในทางเดียวกัน เนื่องจากค่าความหลากหลายเข้าใกล้ศูนย์

- เมื่อแยกพิจารณาช่องทางการบริหาร (Administration) พบว่าช่องทางที่ไม่ใช่การรับประทาน (Non-oral) ให้การตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่าความหลากหลายก็มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ขณะที่ช่องทางการรับประทาน (Oral) มีการตอบสนองที่ดีของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระด้อยกว่ายาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งค่าความหลากหลายไม่มีนัยทางสถิติ

- เมื่อแยกพิจารณาปลายทางการส่งในระบบลำไส้ (GI tracts) พบว่าช่องทางการส่งในระบบลำไส้ส่วนล่าง (Lower GI tract) ให้การตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใกล้เคียงกับค่าขอบเขต แต่ไม่มีความหลากหลายของการทดลอง แสดงว่าบทความมีการทดลองไปในทางเดียวกัน ขณะที่ช่องทางการส่งในระบบลำไส้ส่วนบน (Upper GI tract) ให้การตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วย

อุจจาระเหนือกว่ายาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งงานวิจัยอาจมีการทดลองแตกต่างกัน เนื่องจากมีค่าความหลากหลายที่สูงมาก

5.1.6 ผลการวิเคราะห์ผลข้างเคียง

เมื่อใช้โปรแกรม STATA17/SE (College Station, Texa, USA) ทำการวิเคราะห์งานวิจัย 6 บทความที่แสดงข้อมูลผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระหรือยาหลอก พบว่ามีผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งยังมีค่าความหลากหลายสูง ทั้งนี้เมื่อทำการวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) ด้วยการใช้วิธีตัดออก (Trim) พบว่าการตัดงานวิจัยของ EI-Salhy et al. (2020) ทำให้ข้อมูลการทดลองที่เหลือมีความสอดคล้องกัน (ค่าความหลากหลายลดลงเหลือเท่ากับร้อยละ 48) อีกทั้งมีผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ช่องทางหลอดส่องลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) แสดงผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระน้อยกว่ายาหลอกแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งค่าความหลากหลายมีค่าเข้าใกล้ศูนย์ ขณะที่ช่องทางแคปซูลรับประทาน (Oral) แสดงผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระมากกว่ายาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งค่าความหลากหลายแสดงว่างานวิจัยมีการทดลองไปในทางเดียวกัน เมื่อพิจารณาช่องทางการใช้หลอดส่องตรวจกระเพาะ (Gastroscope) ในงานวิจัยของ EI-Salhy et al. (2020) พบว่าแม้การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอกก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อพิจารณาลึกลงไปถึงรายละเอียดของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น สังเกตได้ว่ามีอาการที่ไม่รุนแรง

การวิเคราะห์กลุ่มย่อยต่าง ๆ ประกอบด้วย การแยกพิจารณาผลลัพธ์ (Outcome) ชนิดการปลูกถ่าย (FMT type) การบริหาร (Administration) และช่องทางส่งในระบบลำไส้ (GI tracts) พบว่าแม้จะมีผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่าหรือดีกว่ายาหลอกในบางกรณี แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งเมื่อพิจารณาลึกลงไปถึงรายละเอียดของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น พบว่าไม่มีอาการที่รุนแรงที่เกิดจากการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระโดยตรง

5.2 การอภิปรายผลการวิจัย

5.2.1 การอภิปรายผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระต่อภาวะลำไส้แปรปรวน

หลักการพื้นฐานของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระคือการสร้างชุมชนของจุลินทรีย์ที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกายให้มีความสมดุล การใช้ประโยชน์การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเพื่อรักษาอาการในระบบทางเดินอาหารนั้นเป็นวิธีที่มีรายงานการใช้งานมาเป็นเวลากว่า 2,000 ปีมาแล้ว แต่ไม่ได้มีการ

นำเข้าสู่การแพทย์สมัยใหม่จนกระทั่งเมื่อ 60 กว่าปีที่ผ่านมามีอีกทั้งมีหลักฐานการตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2009 ถึง 2017 ซึ่งเป็นการศึกษาในลักษณะแขนเดี่ยว (Single-arm trial, SAT) โดยมีจำนวนคนไข้ 9 ถึง 16 คน และมีการติดตามอาการอยู่ระหว่าง 12 สัปดาห์ถึง 12 เดือน Myneedu et al. (2019) ได้ทำการวิเคราะห์ห่อภิมานการศึกษาเหล่านี้ซึ่งมีจำนวนตัวอย่างรวมทั้งหมด 90 คน พบว่าการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระส่งผลต่ออาการภาวะลำไส้แปรปรวนที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อ Myneedu et al. (2019) ได้ทำการวิเคราะห์ห่อภิมานการศึกษาที่ทำการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized-controlled trial, RCT) จำนวน 5 บทความและมีตัวอย่างรวม 256 คน กลับพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระและกลุ่มควบคุมที่แสดงภาวะอาการที่ดีขึ้น นอกจากนี้ Xu et al. (2019) ได้ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาน 4 บทความที่มีจำนวนตัวอย่างทั้งหมด 254 คน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอาการภาวะลำไส้แปรปรวนที่ดีขึ้นที่ 12 สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังกล่าวถึงช่องทางกรบริหาร (Administration) เป็นตัวกวนการทดลอง โดยการทดลอง 2 ฉบับที่ใช้แคปซูลรับประทาน ไม่มีผลต่ออาการที่ดีขึ้นเทียบกับยาหลอก แต่การส่งเข้าโดยใช้หลอดกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) หรือหลอดสอดจุ่มไปลำไส้ส่วนต้น (Nasojunal) พบว่าได้ผลของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระที่ดีเทียบกับยาหลอก ขณะที่ Ianiro et al. (2019) ได้ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาน 5 บทความที่มีจำนวนตัวอย่างทั้งหมด 267 คน พบว่าอาการภาวะลำไส้แปรปรวนที่ดีขึ้นหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้การวิเคราะห์กลุ่มย่อยพบว่าสารอุจจาระแบบสดหรือแบบแช่แข็งที่ส่งผ่านแบบกล้องตรวจลำไส้ใหญ่หรือแบบหลอดสอดจุ่มไปสู่ลำไส้ชั้นนี้อาจเป็นประโยชน์ต่อภาวะลำไส้แปรปรวน แต่เมื่อพิจารณาผลข้างเคียง พบว่าการปลูกถ่ายจุลชีพมีผลข้างเคียงเหนือกว่ายาหลอก โดยเฉพาะการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยการรับประทานก่อให้เกิดผลข้างเคียงเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ผลการวิเคราะห์ห่อภิมานการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมข้างต้นนั้นแม้มีผลไปในทางเดียวกันว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของอาการภาวะลำไส้แปรปรวนที่ดีขึ้นหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก แต่เนื่องจากจำนวนงานวิจัยที่พิจารณามี 4 ถึง 5 บทความ อีกทั้งมีจำนวนตัวอย่าง 254 ถึง 267 คน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาวิเคราะห์เพิ่มขึ้นถ้ามีจำนวนบทความและตัวอย่างเพิ่มขึ้น

งานวิจัยนี้ได้รวบรวมวรรณกรรมและทำการวิเคราะห์ห่อภิมานใหม่ พบว่ามีบทความทั้งหมด 7 บทความและมีตัวอย่างทั้งหมด 465 คน แม้ผลการวิเคราะห์พบว่าการตอบสนองของอาการที่ดีขึ้นของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามเมื่อทำการวิเคราะห์ความไวโดยการตัดบทความที่มีอิทธิพลบางฉบับ พบว่ามีการ

ตอบสนองของอาการที่ดีขึ้นของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งเมื่อทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมทั้งการแยกพิจารณาผลลัพธ์ (Outcome) ชนิดของการปลูกถ่าย (FMT Type) ช่องทางที่ใช้ส่งสารปลูกถ่าย (Route) ช่องทางการบริหาร (Administration) ปลายทางการส่งในระบบลำไส้ (GI tracts) และผลข้างเคียง พบว่าการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือมีค่า p-value ใกล้เคียงกับค่าขอบเขต เมื่อมี (1) การใช้เกณฑ์ IBS-Symptom มีการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2) การปลูกถ่ายด้วยการใช้ชนิดแบบแช่แข็งอย่างเดียว (Frozen) มีการตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (3) ช่องทางหลอดส่องตรวจกระเพาะ (Gastroscope) ให้การตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกและมีนัยสำคัญทางสถิติ (4) ช่องทางที่ไม่ใช่การรับประทาน (Non-oral) ให้การตอบสนองของภาวะลำไส้แปรปรวนต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (5) ช่องทางการส่งในระบบลำไส้ส่วนล่าง (Lower GI tract) นอกจากนี้ช่องทางการใช้หลอดส่องตรวจกระเพาะ (Gastroscope) มีผลข้างเคียงของการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อพิจารณาลึกลงไปถึงรายละเอียดของผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น พบว่ามีอาการที่ไม่รุนแรง

งานวิจัย 7 บทความที่คัดเข้าได้ทำการวิเคราะห์ห่อภิมาณในการศึกษานี้พิจารณาการตอบสนองหรือไม่ตอบสนองต่อภาวะลำไส้แปรปรวน อย่างไรก็ตามมีอยู่ 4 บทความ (Halkjaer et al., 2018; Aroniadis et al., 2019; El-Salhy et al., 2020; Lahtinen et al., 2020) ที่พิจารณาความแตกต่างของคะแนน IBS-SSS โดยมี 2 บทความที่ใช้การส่งเข้าโดยหลอดกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ (Colonoscopy) หรือหลอดส่องตรวจกระเพาะ (Gastroscope) พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนเมื่อมีการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเหนือกว่ายาหลอก ขณะที่อีก 2 บทความนั้นมีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนเมื่อมีการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระด้อยกว่ายาหลอก เมื่อใช้แคปซูลรับประทาน

เมื่อพิจารณางานวิจัยที่ถูกคัดออกเนื่องจากการใช้ข้อมูลคนไข้ซ้ำกลุ่มเดิม (ดูตารางที่ 4.1) สังเกตได้ว่ามีอยู่ 3 บทความที่พิจารณาปัจจัยที่คาดว่าสัมพันธ์อาการภาวะลำไส้แปรปรวน นั่นคือพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของ Colonic mucosa gene expression การเปลี่ยนแปลงของ Gut microbiome และการเปลี่ยนแปลงของกรดไขมันสายสั้น ปัจจัยเหล่านี้สามารถทำการตรวจสอบโดยการใช้เครื่องมือวัดก่อนและหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ การใช้เครื่องมือเหล่านี้เป็นวิธีในเชิงปริมาณที่แตกต่าง

จากการใช้การตอบคำถามชนิดมี 2 ตัวเลือก (Dichotomous response) ซึ่งค่อนข้างแตกต่างกันในแต่ละคน ไข่แต่ละราย ดังนั้นถ้ามีการศึกษาโดยใช้เครื่องมือเหล่านี้วัดความแตกต่าง อาจสามารถทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะลำไส้แปรปรวนและการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระในเชิงปริมาณได้ชัดเจนและหนักแน่นยิ่งขึ้น

5.2.2 การอภิปรายข้อมูลทั่วไป

ปัจจัยทางเพศเป็นปัจจัยหนึ่งที่น่าจะสัมพันธ์กับการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอกในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน ตัวอย่างเช่น Lovell & Ford (2012) ได้กล่าวถึงความชุกของภาวะลำไส้แปรปรวนในผู้หญิงสูงกว่าผู้ชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้เมื่อพิจารณางานวิจัยที่มีการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Randomized-controlled trial, RCT) พบว่ามีงานวิจัยอยู่ 1 บทความของ El-Salhy et al. (2021b) ที่ศึกษาผลของเพศต่ออาการภาวะลำไส้แปรปรวนก่อนและหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระ โดยการใช้จำนวนตัวอย่าง 164 คน ผลการศึกษาสรุปว่าเพศไม่ได้สร้างความแตกต่างของการตอบสนองต่อการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอกในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนที่มีอาการระดับกลางถึงรุนแรงตามเกณฑ์ IBS-SSS โดยสังเกตได้ว่าคนไข้เหล่านี้ไม่ตอบสนองต่อ NICE (National Institute for Health and Care Excellence) modified diets มาก่อน อีกทั้งมีข้อสรุปเพิ่มเติมว่า คนไข้เพศหญิงที่มีภาวะลำไส้แปรปรวนแบบท้องร่วงตอบสนองต่อการปลูกถ่ายได้ดีกว่าและมีการลดน้อยลงของอาการได้ดีกว่าคนไข้เพศชาย อย่างไรก็ตามสังเกตได้ว่าการศึกษาโดยการแยกเพศมีเพียงฉบับเดียว แม้ว่ามีจำนวนตัวอย่างที่มาก แต่การศึกษาค้นคว้าที่อยู่ในสถานะแวดล้อมอื่น ๆ ที่ต่างกัน เช่น อาหาร ภูมิอากาศนั้น ยังคงมีความต้องการ เพื่อหาข้อสรุปเรื่องเพศ

เมื่อพิจารณาตารางที่ 4.2 พบว่างานวิจัยส่วนใหญ่ใช้เกณฑ์โรมฉบับที่ 3 ในการวินิจฉัยภาวะลำไส้แปรปรวน แต่มีเพียงงานวิจัยฉบับเดียวที่ใช้เกณฑ์โรมฉบับที่ 4 (El-Salhy et al., 2020) ซึ่งมีจำนวนตัวอย่างค่อนข้างมาก จึงค่อนข้างมีอิทธิพลต่อการศึกษาทั้งการวิเคราะห์ห่อภิมาณและกลุ่มย่อย อีกทั้งในหลาย ๆ กรณีในการศึกษานี้ พบว่าการตัดบทความสามารถลดความหลากหลายได้มาก เช่น ภาพที่ 4.13 4.19 และ 4.20 ดังนั้นเกณฑ์การวินิจฉัยจึงอาจมีผลต่อการวิเคราะห์ รวมทั้งอาจนับได้ว่าเกณฑ์การวินิจฉัยเป็นตัวกวนในการวิจัย ดังนั้นจึงควรมีการพิจารณาเกณฑ์การวินิจฉัยในการวิเคราะห์ด้วยเช่นกัน แต่เนื่องจากมีจำนวนงานวิจัยไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์กลุ่มย่อย งานวิจัยนี้จึงไม่ได้ทำการศึกษาอย่างชัดเจน

5.3 ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

1. ข้อจำกัดที่สำคัญเรื่องหนึ่ง คือ ภาษา ทั้งนี้เนื่องจากการใช้การประโชยชน์อุจจาระมีรายงานเริ่มต้นในประเทศอินเดียและจีน ดังนั้นอาจมีรายงานข้อมูลการใช้ประโยชน์ที่สัมพันธ์กับภาวะลำไส้แปรปรวนต่อ ๆ กันมา แต่งานวิจัยนี้เน้นรวบรวมวรรณกรรมที่อยู่ในภาษาอังกฤษ ถ้ามีการรวบรวมวรรณกรรมในภาษาอื่น ๆ อาจมีข้อสังเกตและผลการวิเคราะห์ทางสถิติที่แตกต่างได้

2. ผลจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามิงงานวิจัยบางฉบับได้พิจารณาใช้เกณฑ์ความแตกต่างของคะแนน IBS-SSS และ IBS-QOL (Irritable bowel syndrome-quality of life) ก่อนและหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอกเพื่อพิจารณาอาการภาวะลำไส้แปรปรวน แต่เนื่องจากจำนวนบทความยังคงมีไม่มาก ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงเสนอแนะให้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมร่วมกับการพิจารณาความแตกต่างของทั้งคะแนน IBS-SSS และ IBS-QOL ก่อนและหลังการปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระเทียบกับยาหลอก

3. สังเกตได้ว่าการวิเคราะห์ห่อภิมานมีค่าความหลากหลายค่อนข้างสูง แม้ว่าสามารถศึกษาโดยใช้วิธีวิเคราะห์ความไวด้วยการตัดบทความบางฉบับ แต่ว่าการตัดบทความจะทำให้จำนวนบทความและคนไข้ลดลง ซึ่งส่งผลต่อความน่าเชื่อถือของการวิเคราะห์ ดังนั้นในอนาคตถ้ามีการศึกษาที่ไปในแนวทางเดียวกันมากขึ้น อาจสามารถทำการศึกษาวิเคราะห์ได้ดียิ่งขึ้น

4. ในการศึกษาหลาย ๆ เรื่อง พบว่าอายุเป็นตัวแปรที่สำคัญตัวหนึ่ง แต่บทความที่คัดเข้าในการศึกษานี้ไม่ได้มีการพิจารณาผลตามช่วงอายุ แม้มีบางงานวิจัยแสดงถึงอายุของคนไข้ที่เข้าทำการทดลอง แต่ผลการศึกษาเหล่านั้นไม่ได้แยกผลตามช่วงอายุ ดังนั้นจึงแนะนำว่าควรมีการศึกษาปัจจัยทางด้านอายุในอนาคตเช่นกัน



บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

ภาษาอังกฤษ

- Aggarwal, S., Ahuja, V., Paul, J. (2018). Dysregulation of GABAergic signalling contributes in the pathogenesis of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil*, 24, 422–430.
- Aroniadis, O.C., Brandt, L.J., Oneto, C., Feuerstadt, P., Sherman, A., Wolkoff, A. W., ... & Keller, M. J. (2018). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fecal microbiota transplantation capsules (FMT) for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). *Gastroenterology*, 154, S154–55.
- Aroniadis, O.C., Brandt, L.J., Oneto, C., Feuerstadt, P., Sherman, A., Wolkoff, A. W., ... & Keller, M. J. (2019). Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30198-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30198-0).
- Asano, Y., Hiramoto, T., Nishino, R., Aiba, Y., Kimura, T., Yoshihara, K., ... & Sudo, N. (2012). Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*, 303, G1288–G1295.
- Aziz, I., Palsson, O.S., Tornblom, H., Sperber, A.D., Whitehead, W.E., & Simren, M. (2018). The prevalence and impact of overlapping Rome IV-diagnosed functional gastrointestinal disorders on somatization, quality of life, and healthcare utilization: A cross-sectional general population study in three countries. *Am J Gastroenterol*, 113, 86-96.
- Backhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., ... & Wang, J. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, 17, 690–703.
- Baj, A., Moro, E., Bistoletti, M., Orlandi, V., Crema, F., & Giaroni, C. (2019). Glutamatergic signaling along the microbiota-gut-brain axis. *Int. J. Mol. Sci*, 20, 1482.

- Barbara, G., & Stanghellini, V. (2009). Biomarkers in IBS: when will they replace symptoms for diagnosis and management? *Gut*, 58, 1571-5.
- Ballou, S., McMahon, C., Lee, H.-N., Katon, J., Shin, A., Rangan, V., ... & Iturrino, J. (2019). Effects of Irritable Bowel Syndrome on Daily Activities Vary Among Subtypes Based on Results From the IBS in America Survey. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*
- Barbara, G., Grover, M., Bercik, P., Corsetti, M., Ghoshal, U.C., Ohman, L., Rajilić-Stojanović, M. (2019). Rome foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 156, 46–58.
- Barcik, W., Pugin, B., Brescò, M.S., Westermann, P., Rinaldi, A., Groeger, D., ... & O'Mahony, L. (2019). Bacterial secretion of histamine within the gut influences immune responses within the lung. *Allergy*, 74, 899–909.
- Bensoussan, A., Kellow, J.E., Bouchier, S.J., Fahey, P., Shim, L., Malcolm, A., & Boyce, P. (2015). Efficacy of a Chinese herbal medicine in providing adequate relief of constipation-predominant irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13, 1946-54.
- Besser, J., Carleton, H. A., Gerner-Smidt, P., Lindsey, R. L., & Trees, E. (2018). Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect*, 24, 335–341.
- Binienda, A., Storr, M., Fichna, J., & Salaga, M. (2018). Efficacy and safety of serotonin receptor ligands in the treatment of irritable bowel syndrome: a review. *Curr. Drug Targets*, 19, 1774–1781.
- Black, C. J., Drossman, D. A., Talley, N. J., Ruddy, J., & Ford, A. C. (2020). Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management. *Lancet*, 396(10263), 1664-1674.
- Black, C. J., & Ford, A. C. (2020). Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(8), 473-486.
- Brandt, L. J. (2012). Fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterol. Hepatol*, 8, 191–194.
- Brandt, L. J., & Aroniadis, O. C. (2013). An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest. Endosc*, 78, 240–249.

- Brüssow, H. (2020). Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microb Biotechnol*, 13, 423–434.
- Buono, J. L., Carson, R. T., & Flores, N. M. (2017). Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health Qual Life Outcomes*, doi:10.1186/s12955-017-0611-2.
- Buscail, C., Sabate, J.-M., Bouchoucha, M., Kesse-Guyot, E., Hercberg, S., ... & Julia, C. (2017). Western Dietary Pattern Is Associated with Irritable Bowel Syndrome in the French NutriNet Cohort. *Nutrients*, 9, 986.
- Camilleri, M. (2015). Review article: biomarkers and personalised therapy in functional lower gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*, 42, 818-28.
- Cammarota, G., Masucci, L., Ianiro, G., Bibbo, S., Dinoi, G., Costamagna, G., ... & Gasbarrini, A. (2015). Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 41, 835–843.
- Canavan, C., West, J., & Card, T. (2014). Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 40, 1023-1034.
- Canavan, C., West, J., & Card, T. (2015) Change in Quality of Life for Patients with Irritable Bowel Syndrome following Referral to a Gastroenterologist: A Cohort Study. *PLoS One* 10, doi:10.1371/journal.pone.0139389 (2015).
- Cangemi, D.J., & Lacy, B.E. (2019). Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: A review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Ther. Adv. Gastroenterol*, 12.
- Card, T., Enck, P., Barbara, G., Boeckstaens, G. E., Santos, J., Azpiroz, F., ... & Spiller, R. (2018). Post-infectious IBS: Defining its clinical features and prognosis using an internet-based survey. *United European Gastroenterol J*, 6, 1245-1253.
- Castro, J., Harrington A.M., Hughes P.A., Martin C.M., Ge P., Shea C.M., ... & Brierley, S. M. (2013). Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterol.*, 145, 1334-46.

- Cash, B. D., Rubenstein, J. H., Young, P. E., Gentry, A., Nojkov, B., Lee, D., ... & Chey, W. D. (2011). The prevalence of celiac disease among patients with nonconstipated irritable bowel syndrome is similar to controls. *Gastroenterology*, 141, 1187-93.
- Chang, L., Lembo, A., & Sultan, S. (2014). American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 147, 1149-72.
- Chang, C.-H., Lin, C.-H., & Lane, H.-Y. (2020). d-glutamate and Gut Microbiota in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci*, 21, 2676.
- Charoenngam, N., Shirvani, A., Kalajian, T.A., Song, A., & Holick, M.F. (2020). The Effect of various doses of oral vitamin D3 supplementation on gut microbiota in healthy adults: a randomized, double-blinded, dose-response study. *Anticancer Res*, 40, 551–556.
- Chen, J., Zaman, A., Ramakrishna, B., & Olesen, S. W. (2020). Stool banking for fecal microbiota transplantation: methods and operations at a large stool bank. *MedRxiv*, doi: 10.1101/2020.09.03.20187583.
- Cheng, P., Yao, J., Wang, C., Zhang, L., & Kong, W. (2015). Molecular and cellular mechanisms of tight junction dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Mol. Med. Rep*, 12, 3257–3264.
- Collaboration C. (2011). Recommendations on testing for funnel plot asymmetry. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version* [Internet], Cochrane Collaboration, 5.
- Corrêa-Oliveira, R., Fachi, J.L., Vieira, A., Sato, F.T., & Vinolo, M.A.R. (2016). Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin. Transl. Immunol*, 5, e73.
- Cryan, J.F., O'Riordan, K.J., Cowan, C.S.M., Sandhu, K.V., Bastiaanssen, T.F.S., Boehme, M., ... & Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev*, 99, 1877–2013.
- de Groot, P. F., Frissen, M. N., de Clercq, N. C., & Nieuwdorp, M. (2017). Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: history, present and future. *Gut Microbes*, 8, 253.
- Del Colle, A., Israelyan, N., & Gross Margolis, K. (2020). Novel aspects of enteric serotonergic signaling in health and brain-gut disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*, 318, G130–G143.

- Dhama K., Rathore R., Chauhan R.S., & Tomar, S. (2005). Panchgavya (Cowpathy): an overview. *Int J Cow Sci*, 1, 1–15.
- Drago, L., Valentina, C., & Fabio, P. (2019). Gut microbiota, dysbiosis and colon lavage. *Dig. Liver Dis*, 51, 1209–1213.
- Drago, L., Valentina, C., & Fabio, P. (2019). Gut microbiota, dysbiosis and colon lavage. *Dig. Liver Dis*, 51, 1209–1213.
- Drossman, D. A., Chang, L., Schneck, S., Blackman, C., Norton, W. F., & Norton, N. J. (2009). A focus group assessment of patient perspectives on irritable bowel syndrome and illness severity. *Dig. Dis. Sci*, 54, 1532-1541.
- Drossman, D. A., Morris, C. B., Schneck, S., Hu, Y. J. B., Norton, N. J., Norton, W. F., ... & Bangdiwala, S. I. (2009). International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *J. Clin. Gastroenterol*, 43, 541-550.
- Drossman, D.A., Hasler, & W.L. (2016). Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*, 150, 1257-61.
- Drossman, D.A., & Ruddy, J. (2020). Improving patient-provider relationships to improve health care. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 18, 1417-26.
- Efskind, P.S., Bernklev, T., & Vatn, M.H. (1996). A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*, 31, 463-8.
- Egger, M., Davey-Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315, 629-634.
- Eiseman B, Silen W, Bascom GS, & Kauvar, A. J. (1958). Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 44, 854–859.
- El Amrousy, D., Hassan, S., El Ashry, H., Yousef, M., & Hodeib, H. (2018). Vitamin D supplementation in adolescents with irritable bowel syndrome: Is it useful? A randomized controlled trial. *Saudi J. Gastroenterol*, 24, 109–114.

- El-Salhy, M., Hatlebakk, J.G., Gilja, O.H., Kristoffersen, A. B., & Hausken, T. (2020). Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*, 69, 859–867.
- El-Salhy, M., Valeur, J., Hausken, T., Hatlebakk, J.G. (2021a). Changes in fecal short-chain fatty acids following fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 33, e13983.
- El-Salhy, M., Casen, C., Valeur, J., Hausken, T., Hatlebakk, J.G. (2021b). Responses to faecal microbiota transplantation in female and male patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 27(18), 2219-2237.
- Enck, P., Aziz, Q., Barbara, G., Farmer, A.D., Fukudo, S., Mayer, E.A., ... & Spiller, R. C. (2016). Irritable bowel syndrome. *Nat. Rev. Dis. Prim.*
- Englewood. (2011). Comprehensive meta-analysis version 3. 3 ed.. *Biostat*, 104.
- Eswaran, S., Tack, J., & Chey, W.D. (2011). Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*, 40, 141-62.
- Fabisiak, A., Włodarczyk, J., Fabisiak, N., Storr, M., & Fichna, J. (2017). Targeting histamine receptors in irritable bowel syndrome: a critical appraisal. *J. Neurogastroenterol. Motil*, 23, 341–348.
- Fakhoury, H.M.A., Kvietys, P.R., AlKattan, W., Al Anouti, F., Elahi, M.A., Karras, S.N., & Grant, W.B. (2020). Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, 200, 105663.
- Flacco, M. E., Manzoli, L., De Giorgio, R., Gasbarrini, A., Cicchetti, A., Bravi, F., ... & Ursini, F. (2019). Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*, 23, 2986-3000.
- Ford, A.C., Quigley, E.M., Lacy, B.E., Lembo, A.J., Saito, Y.A., Schiller, L.R., ... & Moayyedi, P. (2014). Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 109,1547-61.

- Foxx-Orenstein, A.E. (2016). New and emerging therapies for the treatment of irritable bowel syndrome: an update for gastroenterologists. *Therap Adv Gastroenterol*, 9, 354-75.
- Frank, L., Kleinman, L., Rentz, A., Ciesla, G., Kim, J. J., & Zacker, C. (2002). Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. *Clin. Ther*, 24, 675-689; discussion 674.
- Frisbee, A.L., & Petri, W.A, Jr. (2020). Considering the immune system during fecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* infection. *Trends Mol Med*, 26, 496–507.
- George, R. H., Symonds, J. M., Dimock, F., Brown, J. D., Arabi, Y., Shinagawa, N., & Burdon, D. W. (1978). Identification of *clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *Br. Med. J*, 1, 695.
- Gershon, M.D., & Tack, J. (2007). The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*, 132, 397-414.
- Gershon, M.D. (2013). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*, 20, 14–21.
- Ghaisas, S., Maher, J., & Kanthasamy,A. (2016). Gutmicrobiome in health and disease: Linking themicrobiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol. Ther*, 158, 52–62.
- Ghoshal, U.U.C., Shukla, R., Srivastava, D., & Ghoshal, U.U.C. (2016). Irritable bowel syndrome, particularly the constipation-predominant form, involves an increase in *methanobrevibacter smithii*, which is associated with higher methane production. *Gut Liver*, 10, 932–938.
- Goldenberg, S. D., & Merrick, B. (2021). The role of faecal microbiota transplantation: looking beyond *Clostridioides difficile* infection. *Ther Adv Infectious Dis*, 8, 1–16.
- Golla, R., Johnsen, P.H., Hjerded, E., Diabe, J., Vallec, P.C., Hilpuschf, F. & Cavanagh, J.P. (2020). Effects of fecal microbiota transplantation in subjects with irritable bowel syndrome are mirrored by changes in gut microbiome. *Gut Microbes*, 12(1), e1794263.
- Gopinath, S., Carden, S., & Monack, D. (2012). Shedding light on *Salmonella* carriers. *Trends Microbiol*, 20, 320–327.

- Goyal, A., Kufen, A., Jackson, Z., & Morowitz, M. (2016). P-214 a study of fecal microbiota transplantation in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*, 22, S74.
- Gralnek, I. M., Hays, R. D., Kilbourne, A., Naliboff, B., & Mayer, E. A. (2000). The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology*, 119, 654-660.
- Green, J.E., Davis, J.A., Berk, M., Hair, C., Loughman, A., Castle, D., Athan, E., ... & Marx, W. (2020). Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the treatment of diseases other than *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*, 12(1), e1854640.
- Grundmann, O., & Yoon, S.L. (2014). Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: an integrative view. *World J Gastroenterol*, 20, 346-62.
- Gu, L., Ding, C., Tian, H., Yang, B., Zhang, X., Hua, Y., ... & Li, N. (2017). Serial frozen fecal microbiota transplantation in the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: a preliminary study. *J Neurogastroenterol Motil*, 23, 289-297.
- Guagnozzi, D., Arias, Á., & Lucendo, A.J. (2016). Systematic review with meta-analysis: diagnostic overlap of microscopic colitis and functional bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther*, 43, 851-862.
- Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., ... & GRADE Working Group. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336, 924-926.
- Gwee, K. A., Ghoshal, U. C., & Chen, M. (2018). Irritable bowel syndrome in Asia: Pathogenesis, natural history, epidemiology, and management. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 33, 99-110.
- Halkjaer, S.I., Christensen, A.H., Lo, B.Z.S., Browne, P. D., Günther, S., Hansen, L. H., & Petersen, A. M. (2018). Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: Results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*, 67, 2107-15.

- Halmos, E. P., Christophersen, C. T., Bird, A. R., Shepherd, S. J., Gibson, P. R., Muir, J. G. (2015). Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*, 64, 93-100.
- Hewison, M. (2011). Antibacterial effects of vitamin D. *Nat. Rev. Endocrinol*, 7, 337–345.
- Higgins, J.P., & Thompson, S.G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*, 21, 1539-1558.
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C, Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., ... & Cochrane Statistical Methods Group. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343, d5928.
- Hilpüsch, F., Johnsen, P.H., Goll, R., Valle, P.C., Sørbye, S.W., & Abelsen, B. (2017). Microscopic colitis: a missed diagnosis among patients with moderate to severe irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*, 52, 173-177.
- Halkjær, S.I., Christensen, A.H., Lo, B.Z.S., Browne, P.D., Günther, S., Hansen, L.H., Petersen, A.M. (2018). Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut*, 67, 2107–2115.
- Holtmann, G.J., Ford, A.C., & Talley, N.J. (2016). Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*, 1, 133–146.
- Holster, S., Hooiveld, G.J., Repsilber, D., de Vos, W.M., Brummer, R.J. & König, J. (2019a). Allogenic faecal microbiota transfer induces immune-related gene sets in the colon mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Biomolecules*, 586.
- Holster, S., Lindqvist, C.M., Repsilber, D., Salonen, A., de Vos, W.M., König, J. & Brummer, R.J. (2019b). The effect of allogenic versus autologous fecal microbiota transfer on symptoms, visceral perception and fecal and mucosal microbiota in irritable bowel syndrome: A randomized controlled study. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 10, e-00034.
- Holvoet, T., Joossens, M., Jerina, B., Christiaens, E., Heyerick, L., Boelens, J., ... & Looze, D. D. (2020). Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome with predominant

- abdominal bloating: Results from a double blind, placebo-controlled clinical trial. *Gastroenterology*, 154, S130.
- Hui, W., Li, T., Liu, W., Zhou, C., & Gao, F. (2019). Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: an updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS One*, 14:e0210016.
- Hui, W., Li, T., & Liu, W. (2019). Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: an updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoSOne*, 14, e0210016.
- Hyland, N.P., Quigley, E.M.M., & Brint, E. (2014). Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. *World J. Gastroenterol*, 20, 8859–8866.
- Ianiro, G., Eusebi, L.H., Black, C.J., Gasbarrini, A., Cammarota, G., & Ford, A. C. (2019). Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 50 (3), 240-248.
- Irvine, E.J., Tack, J., Crowell, M.D., Gwee, K. A., Ke, M., Schmulson, M., ... & Spiegel, B. (2016). Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 150, 1469–80.
- Jadad, A.R., Moore, R.A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, J. M., Gavaghan, D. J., & McQuay, H. J. (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 17, 1–12.
- Jalanka-Tuovinen, J., Salojärvi, J., Salonen, A., Immonen, O., Garsed, K., Kelly, F.M., ... & deVos, W.M. (2014). Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*, 63, 1737–1745.
- Johnsen, P.H., Hilpüsch, F., Cavanagh, J.P., Leikanger, I. S., Kolstad, C., Valle, P. C., & Goll, R. (2017). Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: A double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 3, 17–24.
- Johnsen, P.H., Hilpüsch, F., Valle, P. C. & Goll, R. (2019). The effect of fecal microbiota transplantation on IBS related quality of life and fatigue in moderate to severe non-

- constipated irritable bowel: Secondary endpoints of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *EBioMedicine*, 51, 102562.
- Johnson, S., & Gerding, D. N. (2017). Fecal fixation: fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Clin. Infect. Dis*, 64, 272–274.
- Kennedy, P.J., Cryan, J.F., Dinan, T.G., & Clarke, G. (2017). Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*, 112, 399–412.
- Kenyon, J.N., Coe, S. & Izadi, H. (2019). A retrospective outcome study of 42 patients with chronic fatigue syndrome, 30 of whom had irritable bowel syndrome. Half were treated with oral approached, and half were treated with faecal microbiome transplantation. *Hum Microbiome J*, 13, 100061.
- Khalif, I.L., Quigley, E.M., Makarchuk, P.A., Golovenko, O.V., Podmarenkova, L.F., & Dzhanayev, Y.A. (2009). Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics). *J Gastrointest Liver Dis*, 18, 17-22.
- Khanna, R., MacDonald, J.K., & Levesque, B.G. (2014). Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Gastroenterol*, 48, 505-12.
- Khoruts, A, & Sadowsky, M. J. (2016). Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 13, 508–516.
- Kirschstein, T., Dammann, F., Klostermann, J., Rehberg, M., Tokay, T., Schubert, R., & Köhling, R. (2009). Dopamine induces contraction in the proximal, but relaxation in the distal rat isolated small intestine. *Neurosci. Lett*, 465, 21–26.
- Klem, F., Wadhwa, A., Prokop, L.J., Sundt, W.J., Farrugia, G., Camilleri, M., ... & Grover, M. (2017). Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 152, 1042–1054.
- Klooker, T. K., Braak, B., Painter, R. C., de Rooij, S. R., van Elburg, R. M., van den Wijngaard, R. M., ... & Guy E Boeckxstaens (2009). Exposure to severe wartime conditions in early life is associated with an increased risk of irritable bowel syndrome: a population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol*, 104, 2250-2256.

- Koloski, N. A., Jones, M., Kalantar, J., Weltman, M., Zaguirre, J., & Talley, N. J. (2012). The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*, 61, 1284-1290.
- Komuro, H., Sato, N., Sasaki, A., Suzuki, N., Kano, M., Tanaka, Y., ... & Fukudo, S. (2016). Corticotropin-releasing hormone receptor 2 gene variants in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 11, doi:10.1371/journal.pone.0147817 (2016).
- Kumar, K., Sharma, S., Kumar, P., & Deshmukh, R. (2013). Therapeutic potential of GABA(B) receptor ligands in drug addiction, anxiety, depression and other CNS disorders. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 110, 174–184.
- Lacy, B. E., Everhart, K. K., Weiser, K. T., DeLee, R., Strobel, S., ... & Crowell, M. D. (2012). IBS patients' willingness to take risks with medications. *Am. J. Gastroenterol.*, 107, 804-809.
- Lacy, B.E., & Mearin, F., et al. (2016). Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 150, 1393–1407.
- Lahtinen, P., Jalanka, J., Hartikainen, A., Mattila, E., Hillilä, M., Punkkinen, J., Arkkila, P. (2020). Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation versus autologous placebo administered via colonoscopy in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.*, 51, 1321–1331.
- Lau, A. W. Y., Tan, L. T. H., Ab Mutalib, N. S., Wong, S. H., Letchumanan, V., & Lee, L. H. (2021). The chemistry of gut microbiome in health and diseases. *Prog. Microbes Mol. Biol.*, 4:a0000175.
- Lewin, R. A. (2001). More on Merde. *Perspect. Biol. Med.*, 44, 594–607.
- Li, Y., Xu, G., Hu, S., Wu, H., Dai, Y., Zhang, W., ... & Shi, X. (2020). Electroacupuncture alleviates intestinal inflammation and barrier dysfunction by activating dopamine in a rat model of intestinal ischaemia. *Acupunct. Med.*, 39(3), 208-216
- Liu, H.-N., Wu, H., Chen, Y.-Z., Chen, Y.-J., Shen, X.-Z., Liu, T.-T. (2017). Altered molecular signature of intestinal microbiota in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver Dis.*, 49, 331–337.

- Lomax, A.E., Pradhananga, S., Sessenwein, J.L., & O'Malley, D. (2019). Bacterial modulation of visceral sensation: mediators and mechanisms. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*, 317, G363–G372.
- Lovell, R. M., & Ford, A. C. (2012). Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*, 107, 991-1000.
- Madsen, A.M.A., Halkjær, S.I., Christensen, A.H., Günther, S., Browne, P.D., Kallemose, T., ... & Petersen, A.M. (2021). The effect of faecal microbiota transplantation on abdominal pain, stool frequency, and stool form in patients with moderate-to-severe irritable bowel syndrome: results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled study. *Scandinavian J. Gastroenterology*, 56(7), 761–769
- Malla, M.A., Dubey, A., Kumar, A., Yadav, S., Hashem, A., & Allah, E. F. A. (2018). Exploring the human microbiome: the potential future role of next-generation sequencing in disease diagnosis and treatment. *Front Immunol*, 9:2868.
- Mallick, H., Franzosa, E. A., McIver, L. J., Banerjee, S., Sirota-Madi, A, Kostic A. D., ... & Huttenhower, C. (2019). Predictive metabolomic profiling of microbial communities using amplicon or metagenomics sequences. *Nat Commun*, 10:3136.
- Manning, A.P., Thompson, W.G., Heaton, K.W., & Morris, A.F. (1978). Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J*, 2, 653-4.
- Martin, C.R., Osadchiy, V., Kalani, A., & Mayer, E.A. (2018). The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*, 6, 133–148.
- Mazurak, N., Broelz, E., Storr, M, & Enck, P. (2015). Probiotic therapy of the irritable bowel syndrome: why is the evidence still poor and what can be done about it? *J Neurogastroenterol Motil*, 21, 471-85.
- Mazzoli, R., & Pessione, E. (2016). The Neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling. *Front. Microbiol*, 7, 1934.
- McCune, V. L., Quraishi, M. N., Manzoor, S., Moran, C. E., Banavathi, K., Steed, H., ... & Hawkey, P. M. (2020). Results from the first English stool bank using faecal microbiota transplant

- as a medicinal product for the treatment of *Clostridioides difficile* infection. *EClinicalMedicine*, 20, 100301.
- McGraw, T. (2016). Safety of polyethylene glycol 3350 solution in chronic constipation: randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Gastroenterol*, 9, 173-80.
- Mishima, Y., & Ishihara, S. (2020). Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci*, 21(22):8664.
- Mitsi, V., & Zachariou, V. (2016). Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience*, 338, 81–92.
- Moayyedi, P., Quigley, E.M., Lacy, B.E., Lembo, A.J., Saito, Y.A., Schiller, L.R., ... & Ford, A. C. (2014). The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol*, 109, 1367-74.
- Monsbakken, K. W., Vandvik, P. O., & Farup, P. G. (2006). Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-- etiology, prevalence and consequences. *Eur. J. Clin. Nutr*, 60, 667-672.
- Myneedu, K., Deoker, A., Schmulson, M. J., & Bashashati M. (2019). Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis, *United European Gastroenterology Journal*, 7(8), 1033–1041.
- Neal, K. R., Hebden, J., & Spiller, R. (1997). Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ*, 314, 779-782.
- Nellesen, D., Yee, K., Chawla, A., Lewis, B. E., & Carson, R. T. (2013). A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. *J. Manag. Care Pharm*, 19, 755-764.
- Oduyebo, I., & Camilleri, M. (2017). Bile acid disease: The emerging epidemic. *Curr. Opin. Gastroenterol*, 33, 189–195.
- Ottillinger, B., Storr, M., Malfertheiner, P., & Allescher, H.D. (2013). STW 5 (Iberogast®)—a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr*, 163, 65-72.

- Palsson, O. S., Whitehead, W., Tornblom, H., Sperber, A. D., & Simren, M. (2020). Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. *Gastroenterology*, doi:10.1053/j.gastro.2019.12.021.
- Parada Venegas, D., De la Fuente, M.K., Landskron, G., González, M.J., Quera, R., Dijkstra, G., ... & Hermoso, M.A. (2019). Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front. Immunol*, 10, 277.
- Parthasarathy, G., Chen, J., Chen, X., Chia, N., O'Connor, H. M., Wolf, P. G., ... & Bharucha, A. E. (2016). Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation. *Gastroenterology*, 150, 367-379.
- Peleman, C., Camilleri, M., Busciglio, I., Burton, D., Donato, L., & Zinsmeister, A.R. (2017). Colonic transit and bile acid synthesis or excretion in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea without bile acid malabsorption. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*, 15, 720–727.e1.
- Pernomian, L., Duarte-Silva, M., & de Barros Cardoso, C.R. (2020). The aryl hydrocarbon receptor (AHR) as a potential target for the control of intestinal inflammation: insights from an immune and bacteria sensor receptor. *Clin. Rev. Allergy Immunol*, 1–9.
- Pontarollo, G., Mann, A., Brandão, I., Malinarich, F., Schöpf, M., & Reinhardt, C. (2020). Protease-activated receptor signaling in intestinal permeability regulation. *FEBS J*, 287, 645–658.
- Potts, R.A., Tiany, C.M., Pakpour, N., Lokken, K.L., Tiany, C.R., Cheung, K., ... & Luckhart, S. (2016). Mast cells and histamine alter intestinal permeability during malaria parasite infection. *Immunobiology*, 221, 468–474.
- Poulsen, C. H., Epløv, L. F., Hjorthøj, C., Hastrup, L. H., Eliassen, M., Dantoft, T. M., ... & Jørgensen, T. (2018). Irritable bowel symptoms, use of healthcare, costs, sickness and disability pension benefits: A long-term population-based study. *Scand J Public Health*.
- Qin, H.-Y., Cheng, C.-W., Tang, X.-D., & Bian, Z.-X. (2014). Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J. Gastroenterol*, 20, 14126–14131.

- Quigley, E. M. M. (2017). Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 14, 315-320.
- Quigley, E. M. M. (2018). The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Clues to Pathophysiology and Opportunities for Novel Management Strategies in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *J Clin Med*, doi:10.3390/jcm7010006 (2018).
- Reich, K.M., Fedorak, R.N., Madsen, K., & Kroeker, K.I. (2014). Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. *World J. Gastroenterol*, 20, 4934-4947.
- Richard, M.L., & Sokol, H. (2019). The gut mycobiota: Insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 16, 331-345.
- Rooks, M.G., & Garrett, W.S. (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol*, 16, 341-352.
- Roshchina, V.V. (2010). Evolutionary considerations of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. *Microbial Endocrinology*, Springer, New York, NY, USA, p. 17-52.
- Saito, Y. A., Petersen, G. M., Larson, J. J., Atkinson, E. J., Fridley, B. L., de Andrade, M., ... & Talley, N. J. (2010). Familial aggregation of irritable bowel syndrome: a family case-control study. *Am. J. Gastroenterol*, 105, 833-841.
- Sander, L.E. (2006). Selective expression of histamine receptors H1R, H2R, and H4R, but not H3R, in the human intestinal tract. *Gut*, 55, 498-504.
- Sato, N., Suzuki, N., Sasaki, A., Aizawa, E., Obayashi, T., Kanazawa, M., ... & Fukudo, S. (2012). Corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene variants in irritable bowel syndrome. *PLoS One* 7, doi:10.1371/journal.pone.0042450.
- Schumann, D., Anheyer, D., Lauche, R., Dobos, G., Langhorst, J., & Cramer, H. (2016). Effect of yoga in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14, 1720-1731.
- Schwille-Kiuntke, J., Enck, P., Zendler, C., Krieg, M., Polster, A. V., Klosterhalfen, S., ... & Frick, J.-S. (2011). Postinfectious irritable bowel syndrome: follow-up of a patient cohort of

- confirmed cases of bacterial infection with *Salmonella* or *Campylobacter*. *Neurogastroenterol. Motil*, doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01779.x.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol*, 14:e1002533.
- Ser, H.-L., Letchumanan, V., Goh, B.-H., Wong, S.H., & Lee, L.-H. (2021). The Use of Fecal Microbiome Transplant in Treating Human Diseases: Too Early for Poop? *Front. Microbiol*, 12:519836.
- Shanahan, F., & Quigley, E.M. (2014). Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD challenges and controversies. *Gastroenterology*, 146, 1554-63.
- Shi, Y. C., and Yang, & Y. S. (2018). Fecal microbiota transplantation: current status and challenges in China. *JGH Open*, 2, 114–116.
- Shivaji, U.N., & Ford, A. C. (2014). Prevalence of functional gastrointestinal disorders among consecutive new patient referrals to a gastroenterology clinic. *Frontline Gastroenterology*, 5, 266-71.
- Singh, P., Staller, K., Barshop, K., Dai, E., Newman, J., Yoon, S., Castel, S., & Kuo, B. (2015). Patients with irritable bowel syndrome-diarrhea have lower disease-specific quality of life than irritable bowel syndrome-constipation. *World J. Gastroenterol*, 21, 8103-8109.
- Sittipo, P., Shim, J.-W., & Lee, Y.K. (2019). Microbial Metabolites Determine Host Health and the Status of Some Diseases. *Int. J. Mol. Sci*, 20, 5296.
- Slattery, S.A., Niaz,O., Aziz,Q., Ford,A.C., & Farmer,A.D. (2015). Systematic review with meta-analysis: The prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 42, 3–11.
- Smith, P.M., Howitt, M.R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C. A., Bohlooly-Y, M., ... & Garrett, W. S. (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, 341, 569–573.
- Solares, E. A., Chakraborty, M., Miller, D. E., Kalsow, S., Hall, K., Perera, A. G., ... & Hawley, R. S. (2018). Rapid low-cost assembly of the *Drosophila melanogaster* reference genome using low-coverage, long-read sequencing. *G3*, 8, 3143–3154.

- Sood, R., Law, G.R., & Ford, A.C. (2014). Diagnosis of IBS: symptoms, symptom-based criteria, biomarkers or 'psychomarkers'?. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 11, 683-91.
- Sorbara, M.T., & Pamer, E.G. (2019). Interbacterial mechanisms of colonization resistance and the strategies pathogens use to overcome them. *Mucosal Immunol*, 12, 1-9.
- Sperber, A. D., Dumitrascu, D., Fukudo, S., Gerson, C., Ghoshal, U. C, Gwee, K. A., ... & Whitehead W. (2017). The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut*, 66, 1075-1082.
- Spiller, R., & Garsed, K. (2009). Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 136, 1979-1988.
- Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gutmicrobiota. *Brain Res*, 1693, 128-133.
- Sterne, J.A., Sutton, A.J., Ioannidis, J.P., Terrin, N., Jones, D. R., Lau, J., ... & Higgins, J. P. T. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*, 343, d4002.
- Sultan, S., & Malhotra, A. (2017). Irritable Bowel Syndrome. *Ann Intern Med.*, 166(11), :ITC81-ITC96.
- Tan, J., McKenzie, C., Potamitis, M., Thorburn, A.N., Mackay, C.R., & Macia, L. (2014). The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv. Immunol*, 121, 91-119.
- Tana, C., Umesaki, Y., Imaoka, A., Handa, T., Kanazawa, M., & Fukudo, S. (2010). Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil*, 22, 512-e115.
- Tap, J., Derrien, M., Törnblom, H., Brazeilles, R., Cools-Portier, S., Doré, J., Störsrud, S., ... & Simrén, M. (2017). Identification of an intestinal microbiota signature associated with Severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 152, 111-123.
- Thaiss, C. A., Zmora, N., Levy, M., & Elinav, E. (2016). The microbiome and innate immunity. *Nature*, 535, 65-74.
- Thompson, W.G., Longstreth, G.F., Drossman, D.A., Heaton, K.W., Irvine, E.J., & Muller-Lissner, S.A. (1999). Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut.*, 45, Sup. II, 43-7.

- Tian, H., Ge, X., Nie Y, Yang, L., Ding, C., McFarland, L. V., ... & Li, N. (2017). Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: a randomized, clinical trial. *PLoSOne*, 12, e0171308.
- Tolhurst, G., Heron, H., Lam, Y.S., Parker, H.E., Habib, A.M., Diakogiannaki, E., ... & Gribble, F.M. (2012). Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 61, 364–371.
- US Food and Drug Administration. (2019a). Fecal microbiota for transplantation: safety communication-risk of serious adverse reactions due to transmission of multi-drug resistant organisms. Silver Spring, Food and Drug Administration (FDA).
- US Food and Drug Administration. (2019b). Important safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse reactions due to transmission of multi-drug resistant organisms. Silver Spring, Food and Drug Administration (FDA).
- US Food and Drug Administration. (2020a). Fecal microbiota for transplantation: safety alert-risk of serious adverse events likely due to transmission of pathogenic organisms. Silver Spring, Food and Drug Administration (FDA).
- US Food and Drug Administration. (2020b). Information pertaining to additional safety protections regarding use of fecal microbiota for transplantation—testing of stool donors for enteropathogenic *Escherichia coli*. Silver Spring, Food and Drug Administration (FDA).
- Vancamelbeke, M., & Vermeire, S. (2017). The intestinal barrier: A fundamental role in health and disease. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 11, 821–834.
- Vangay, P., Johnson, A. J., Ward, T. L., Al-Ghalith, G. A., Shields-Cutler, R. R., Hillmann, B. M., ... & Knights, D. (2018). US Immigration Westernizes the Human Gut Microbiome. *Cell*, doi:10.1016/j.cell.2018.10.029 (2018).
- Vanhoutvin, S.A.L.W., Troost, F.J., Kilkens, T.O.C., Lindsey, P.J., Hamer, H.M., Jonkers, D.M.A.E., ... & Brummer, R.-J.M. (2009). The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol. Motil*, 21, 952-e76.

- Van Oudenhove, L., Crowell, M. D., Drossman, D. A., Halpert, A. D., Keefer, L., Lackner, J. M., Murphy, T. B., Naliboff, B. D., Levy, R. L. (2016). Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, doi:10.1053/j.gastro.2016.02.027.
- van Thiel, I.A.M., Botschuijver, S., de Jonge, W.J., & Seppen, J. (2020). Painful interactions: microbial compounds and visceral pain. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*, 1866, 165534.
- Veldhuyzen van Zanten, S.J., Talley, N.J., Bytzer, P., Klein, K. B., Whorwell, P. J., Zinsmeister, A. R. Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gut*, 45(Sup. 2), 69–77.
- Vernocchi, P., Del Chierico, F., & Putignani, L. (2016). Gut microbiota profiling: metabolomics based approach to unravel compounds affecting human health. *Front Microbiol*, 7:1144.
- Vila, A. V., Collij, V., Sanna, S., Sinha, T., Imhann, F., Bourgonje, A. R., ... & Weersma, R. K. (2020). Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota. *Nat. Commun*, 11, 1–11.
- Voreades, N., Kozil, A., & Weir, T. L. (2014). Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front.Microbiol*, 5:494.
- Wadhwa, A., Al Nahhas, M. F., Dierkhising, R. A., Patel, R., Kashyap, P., Pardi, D. S., ... & Grover, M. (2016). High risk of post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Clostridium difficile* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther*, 44, 576-582.
- Waehrens, R., Ohlsson, H., Sundquist, J., Sundquist, K. & Zoller, B. (2015). Risk of irritable bowel syndrome in first-degree, second-degree and third-degree relatives of affected individuals: a nationwide family study in Sweden. *Gut*, 64, 215-221.
- Walters, J.R.F. (2014). Bile acid diarrhoea and FGF19: New views on diagnosis, pathogenesis and therapy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 11, 426–434.
- Wang, L., Alammari, N., Singh, R., Nanavati, J., Song, Y., Chaudhary, R., & Mullin, G.E. (2020). Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *J. Acad. Nutr. Diet*, 120, 565–586.
- Weerts, Z., Vork, L., Mujagic, Z., Keszthelyi, D., Hesselink, M. A. M., Kruimel, J., ... & Masclee, A. A. M. (2019). Reduction in IBS symptom severity is not paralleled by improvement in quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil*.

- Weinstein, L.I., Revuelta, A., & Pando, R.H. (2015). Catecholamines and acetylcholine are key regulators of the interaction between microbes and the immune system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1351, 39–51.
- Wetterstrand, K. A. (2013). DNA Sequencing Costs: Data from the nhgri Genome Sequencing Program (Gsp). Maryland, National Human Genome Research Institute.
- Wong, R. K., Drossman, D. A., Weinland, S. R., Morris, C. B., Leserman, J., Hu, Y., ... & Bangdiwala, S. I. (2013). Partner burden in irritable bowel syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 151-155.
- Xu, M. Q., Cao, H. L., Wang, W. Q., Wang, S., Cao, X. C., Yan, F., & Wang, B.-M. (2015). Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J. Gastroenterol.*, 21, 102–111.
- Xu, D., Chen, V. L., Steiner, C. A., Berinstein, J. A., Eswaran, S., Waljee, A. K., ... & Owyang, C. (2019). Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.*, 114(7), 1043–1050.
- Yang, I., Corwin, E. J., Brennan, P. A., Jordan, S., Murphy, J. R., & Dunlop, A. (2016). The infant microbiome: implications for infant health and neurocognitive development. *Nurs. Res.*, 65, 76–88.
- Yang, M., Fukui, H., Eda, H., Xu, X., Kitayama, Y., Hara, K., ... & Miwa, H. (2017). Involvement of gut microbiota in association between GLP-1 / GLP-1 receptor expression and gastrointestinal motility. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 312, G367–G373.
- Yano, J.M., Yu, K., Donaldson, G.P., Shastri, G.G., Ann, P., Ma, L., ... & Hsiao, E.Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161, 264–276.
- Yu, E. W., Gao, L., Stastka, P., Cheney, M. C., Mahabamunuge, J., Torres Soto, M., ... & Hohmann, E. L. (2020). Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: the FMT-TRIM double-blind placebocontrolled pilot trial. *PLoS Med.*, 17:e1003051.

- Zareian, M., Ebrahimipour, A., Bakar, F.A., Mohamed, A.K.S., Forghani, B., Ab-Kadir, M.S.B., & Saari, N. (2012). A glutamic acid-producing lactic acid bacteria isolated from Malaysian fermented foods. *Int. J. Mol. Sci*, 13, 5482–5497.
- Zhang, F., Luo, W., Shi, Y., Fan, Z., & Ji, G. (2012). Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am. J. Gastroenterol*, 107, 1755.
- Zhang, L., Dong, D., Jiang, C., Li, Z., Wang, X., & Peng, Y. (2015). Insight into alteration of gut microbiota in *Clostridium difficile* infection and asymptomatic *C. difficile* colonization. *Anaerobe*, 34, 1–7.
- Zhang, F., Xiang, W., Li, C. Y., & Li, S. C. (2016). Economic burden of irritable bowel syndrome in China. *World J. Gastroenterol*, 22, 10450-10460.
- Zhang, X., Li, L., Butcher, J., Stintzi, A., & Figeys, D. (2019). Advancing functional and translational microbiome research using meta-omics approaches. *Microbiome*, 7, 154.
- Zhou, Q., Verne, M. L., Fields, J. Z., Lefante, J. J., Basra, S., ... & Verne, G. N. (2019). Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*, 68, 996-1002.
- Zhu, Y., Zheng, G., & Hu, Z. (2018). Association between SERT insertion/deletion polymorphism and the risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis based on 7039 subjects. *Gene*, 679, 133-137.



Human Research Ethics Office Dhurakij Pundit University
 110/1-40 Prachachuen Road Laksi, Bangkok 10210, Thailand
 Tel. 02-954-7300 Ext. 152 E-mail: ethics.dpu@dpu.ac.th website: <https://www.dpu.ac.th/human-research/>

AF 10-04/01.1 : Edit:27-08-20



COE No. ...010/64....

เอกสารรับรองการยกเว้นพิจารณาจริยธรรมโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต ประเทศไทย ดำเนินการให้การรับรองการยกเว้นพิจารณาจริยธรรมโครงการวิจัยตามที่ระบุไว้ด้านล่าง ทั้งนี้ โดยพิจารณาบนพื้นฐานของ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : การปลูกถ่ายจุลชีพด้วยอุจจาระในคนไข้ที่มีภาวะลำไส้แปรปรวน : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ทอิกิมาน

Protocol Title : FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME : SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

เลขที่โครงการ : 008/64NA

ผู้วิจัยหลัก : นายอรุช เพชรเชิดชู

สังกัดหน่วยงาน : สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต

ผู้วิจัยร่วม : -

สังกัดหน่วยงาน : -

วันที่รับรองการยกเว้นพิจารณาจริยธรรม : 22 ตุลาคม 2564



ลงนาม: 

(รองศาสตราจารย์ ดร.พงษ์ค์ วณิกเกียรติ)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ลงนาม: 

(รองศาสตราจารย์ ดร.นิตย์ เพ็ชรรักษ์)

รองอธิการบดีสายงานวิจัยและพัฒนา

หมายเหตุ 1. ไม่ต้องส่งส่วนแก้ไขเพิ่มเติมโครงการวิจัย (Amendment) รายงานความก้าวหน้า (Progress Report) และรายงานสรุปผลการวิจัย (Final Report)

2. หากมีการแก้ไขโครงการวิจัยภายหลังการรับรอง ให้ผู้วิจัยดำเนินการจัดทำเป็นโครงการวิจัยใหม่

ชื่อ-สกุล

ประวัติการศึกษา

ประวัติผู้เขียน

อรุณ เพชรเชิดชู

พ.ศ. 2540 วิศวกรรมศาสตรบัณฑิต สถาบันเทคโนโลยี

นานาชาติสิรินธร มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

พ.ศ. 2542 วิศวกรรมศาสตรมหาบัณฑิต สถาบันเทคโนโลยี

นานาชาติสิรินธร มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

พ.ศ. 2547 PhD. in Structural Engineering,

University of Colorado, Boulder, CO, USA.

ตำแหน่งและสถานที่ทำงานปัจจุบัน

พ.ศ. 2558 – ปัจจุบัน ศาสตราจารย์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ

พ.ศ. 2555 – 2558 รองศาสตราจารย์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ

พ.ศ. 2553 – 2555 ผู้ช่วยศาสตราจารย์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ

