

การศึกษาความชุกของการเกิดโรคกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด

นาย สถาพร ไชยกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREVALENCE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN ASTHMA

Mr. Sataporn Chaiyakul

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

สถาพร ไชยกุล : การศึกษาความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด
(PREVALENCE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN ASTHMA)

อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ศ.นพ. สมเกียรติ วงษ์ทิม, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : รศ.นพ. สุเทพ
กษลาณวิทย์, 100 หน้า

ที่มา โรคหืดเป็นการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ทำให้หลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติ เมื่อเจอสิ่ง
กระตุ้น หลอดลมจะมีการหดตัวลง นอกจากนี้ภาวะกรดไหลย้อนเป็นโรคที่พบได้บ่อยมากขึ้นในปัจจุบันและเป็น
ปัญหาที่สำคัญปัญหาหนึ่งในโรกระบบทางเดินอาหาร และเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหืด โดยเฉพาะ
ผู้ป่วยที่ควบคุมโรคหืดได้ยาก การรักษากรดไหลย้อนอาจทำให้อาการของโรคหืดดีขึ้น แต่ยังไม่มีการศึกษาความ
ชุกการเกิดกรดไหลย้อนในคนไทย รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดกรดไหลย้อนกับระดับการ
ควบคุมของโรคหืด

วัตถุประสงค์ของการศึกษา เพื่อศึกษาความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด และศึกษา
ความชุกและความสัมพันธ์ของการเกิดกรดไหลย้อนที่มีระดับการควบคุมโรคหืดที่ระดับต่างๆ

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยโรคหืด โดยศึกษาความชุกของการเกิดกรดไหล
ย้อนด้วยการตรวจ 24-hour pH monitoring ซึ่งจะวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อนมาหลอดอาหารเมื่อผลการตรวจมี
ค่า %time pH at lower esophagus มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือ %time pH at upper esophagus มากกว่า
หรือเท่ากับ 1 รวมจำนวนผู้ป่วยเข้ารับการศึกษทั้งหมด 88 ราย และยินยอมตรวจกรดไหลย้อน 56 ราย

ผลการศึกษา ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่รับการตรวจ 24-hour pH monitoring กับกลุ่มที่ไม่ได้ตรวจ
ไม่มีความแตกต่างกัน ความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนในคนไทยเท่ากับ 37.50% มีผู้ป่วย 15 ราย (71.43%) ที่
มีอาการของกรดไหลย้อน การใช้อาการในการวินิจฉัยกรดไหลย้อนมีความไว ความจำเพาะ positive
predictive value และ negative predictive value เท่ากับ 71.43%, 77.14%, 65.22% และ 81.82%
ตามลำดับ กลุ่มผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อนมีระดับการควบคุมโรคที่ระดับ uncontrolled สูงกว่า (57.17% กับ
25.72% ตามลำดับ $p = 0.028$) และมี ACT score ที่น้อยกว่า 20 ในสัดส่วนที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เป็นกรดไหลย้อน
(80.96% กับ 48.57% ตามลำดับ $p = 0.024$) นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่เป็น GERD มีค่า ACT score ต่ำกว่าผู้ป่วย
ที่ไม่ได้เป็น GERD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (15.10 ± 5.61 และ 18.40 ± 5.82 ตามลำดับ $p = 0.042$)

สรุปผลการศึกษา พบความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืดที่สูง การที่ผู้ป่วยมีอาการของการไหล
ย้อนของกรด (reflux symptoms) ไม่ได้บ่งบอกว่าผู้ป่วยเป็นกรดไหลย้อน ผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่ดี
อาจต้องนึกถึงภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วย

ภาควิชา..... อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิติ.....

สาขาวิชา..... อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อ อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา.....2551..... ลายมือชื่อ อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5074834730 : MAJOR MEDICINE (PULMONARY DISEASE)

KEYWORDS : ASTHMA / GASTROESOPHAGEAL REFLUX / 24-HOUR PH MONITORING /
PULMONARY FUNCTION TEST

SATAPORN CHAIYAKUL : PREVALENCE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN ASTHMA.
ADVISOR : PROF. SOMKIAT WONGTIM, MD., CO-ADVISOR : ASSOC.PROF. SUTEP
GONLACHANVIT, MD. 100 pp

Background Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways and associated with airway hyperresponsiveness. Both asthma and gastroesophageal reflux disease (GERD) are common. In adult patients with asthma, GERD appear to be even more common. It has been proposed that GERD is particularly likely to be an exacerbating factor in the subgroup of patients with poor control asthma, then the treatment of GERD may be improve asthma symptoms.

Objectives The aim of this study was to determine the prevalence of GERD in asthmatic patients and to determine the association between GERD and level of asthma control.

Design and methods A cross-sectional descriptive study was conducted in 88 asthmatic patients at outpatients asthma clinic. 56 of 88 contacted patients (63.64%) agreed to participate in the study. Twenty-four-hour esophageal pH monitoring was performed on all patients.

Results The prevalence of GERD in asthmatic patients was 37.50%. Among the GERD patients, 15 of 21 patients (71.43%) experienced GERD symptoms. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of reflux symptoms for diagnosis GERD were 71.43%, 77.14%, 65.22% and 81.82%, respectively. The prevalence of GERD was higher in uncontrolled asthmatics than partly controlled and controlled asthmatics. Among GERD patients, the patients with uncontrolled asthma was higher than the patients without GERD (57.17% and 25.72%, respectively, $p = 0.028$) and ACT score less than twenty was higher in GERD patients than without GERD. (80.89% and 48.57%, respectively, $p = 0.024$). The ACT score in the patients with GERD was lower than in the patients without GERD. (15.10 ± 5.61 and 18.40 ± 5.82 , respectively, $p = 0.042$)

Conclusion The prevalence of GERD is high in asthmatic patients. The presence of typical reflux symptoms does not seem to guarantee the presence of abnormal acidic reflux.

Department :Medicine..... Student's Signature

Field of Study :Medicine..... Advisors's Signature

Academic Year :2008..... Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้มีรายชื่อดังต่อไปนี้ที่ได้ให้ความช่วยเหลือแก่ผู้วิจัย จนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ วงษ์ทิม และคณาจารย์ในสาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ทุกท่าน ที่ได้ให้คำแนะนำ ความรู้ ติดตามผลการวิจัยมาตลอด และตรวจทานแก้ไขบทความมาตลอด

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาญวิทย์ ที่ได้ให้คำแนะนำ ความรู้ และติดตามผลการวิจัยมาตลอด

เจ้าหน้าที่หน่วยโรคปอด ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่านที่ช่วยจัดผู้ป่วยโรคหืด

ภาควิชาอายุรศาสตร์

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ทุกท่าน

ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ สนับสนุนทุนวิจัยส่วนใหญ่

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)....	1
คำถามการวิจัย (Research Question).....	3
วัตถุประสงค์การวิจัย (Objectives).....	3
สมมติฐาน (Hypothesis).....	3
กรอบความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework).....	4
ขอบเขตของการวิจัย.....	5
ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	5
คำอธิบายเชิงปฏิบัติการในการวิจัย (Operation definition).....	7
ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation).....	8
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected Benefits and Application).....	8
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการป้องกัน (Obstacles and Strategies to Solve The Problems).....	9
บทที่ 2 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร.....	10
กลไกการเกิดกรดไหลย้อน (Reflux).....	12
การรักษา.....	13
วิธีการตรวจ Esophageal pH test.....	13
เครื่องมือวัด Esophageal pH test.....	14
การใส่ Electrode (Electrode placement).....	15
การแปลผล (Interpretation technique).....	15

	หน้า
บทที่ 3 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคหืด (asthma).....	17
คำจำกัดความ.....	17
ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคและการดำเนินของโรค.....	17
การวินิจฉัยโรคหืด.....	18
การวินิจฉัยแยกโรค.....	18
การแบ่งระดับความรุนแรงของโรคหืด.....	19
การรักษาโรคหืดสำหรับผู้ใหญ่.....	20
การรักษาและป้องกันโรคหืด.....	23
การติดตามการรักษาผู้ป่วยโรคหืด.....	25
การดูแลรักษาภาวะหอบหืดเฉียบพลัน.....	26
ภาวะอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย.....	27
บทที่ 4 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ Bronchial hyperresponsiveness.....	29
สาเหตุของ Bronchial hyperresponsiveness (BHR).....	30
ข้อบ่งชี้ในการตรวจความไวของหลอดลม (Indication MCT).....	30
ข้อห้ามในการตรวจความไวของหลอดลม (Contraindication MCT).....	31
การเตรียมตัวของผู้เข้ารับการตรวจสอบ.....	31
การเตรียมน้ำยา Methacholine.....	33
วิธีวัดความไวของหลอดลม.....	33
การแปลผลการทดสอบ.....	34
บทที่ 5 ทบทวนวรรณกรรม ความสัมพันธ์ระหว่าง GERD และ asthma.....	36
สาเหตุที่ทำให้พบ GERD มากขึ้นในผู้ป่วย asthma.....	39
กลไกที่การเกิดกรดไหลย้อนกระตุ้นให้เกิดโรคหืด (GERD trigger asthma).....	39
บทที่ 6 วิธีดำเนินการวิจัย	
รูปแบบการวิจัย (Research Design).....	44
ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology).....	44
การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	50
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis).....	50
ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration).....	50
บทที่ 7 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	52

	หน้า
บทที่ 8 การอภิปรายผลการศึกษา.....	67
บทที่ 9 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	74
รายการอ้างอิง.....	76
ภาคผนวก.....	81
ภาคผนวก ก แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูล.....	82
ภาคผนวก ข แบบประเมินการควบคุมโรคหืด.....	84
ภาคผนวก ค แบบฟอร์มคำอธิบายและให้ข้อมูลสำหรับอาสาสมัคร โครงการวิจัย.....	86
ภาคผนวก ง เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย.....	94
ภาคผนวก จ เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย สำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม.....	97
ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์.....	100

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1. ความถูกต้อง (accuracy) ในการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนในผู้ใหญ่.....	15
2. ระดับการควบคุมโรคหืด (levels of asthma control).....	18
3. ระดับยา inhaled glucocorticoids ในผู้ใหญ่ (equipotent dose).....	19
4. ปัจจัยที่มีผลต่อเพิ่มของความไวของหลอดลม (Bronchial hyperresponsiveness)....	30
5. ปัจจัยที่มีผลเพิ่มความไวของหลอดลม (Bronchial hyperresponsiveness).....	31
6. แสดงอุบัติการณ์การเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด.....	36
7. แสดงประสิทธิภาพ (efficacy) ของยา omeprazole ต่อผลของโรคหืด (asthma outcome) ในผู้ป่วยโรคหืดที่เป็นโรคที่เป็นกรดไหลย้อน จากการศึกษาดังกล่าว.....	41
8. แสดงลักษณะพื้นฐาน (Demographic data) ในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา 56 ราย.....	51
9. แสดงการเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐาน (Demographic data) ระหว่างกลุ่มที่เข้า ร่วมการวิจัย (56 patients) กับกลุ่มที่ไม่ได้เข้าร่วมการวิจัย (32 patients).....	52
10. แสดงการเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐาน (demographic data) ระหว่างผู้ป่วยที่ให้ ผลบวกและผลลบจากการตรวจ 24-hour pH monitoring.....	54
11. แสดงอาการของกรดไหลย้อน (GERD symptoms) ในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา.....	55
12. แสดงอาการของกรดไหลย้อน (GERD symptoms) ในผู้ป่วยมีความผิดปกติจากการ ตรวจ 24-hour pH monitoring.....	56
13. แสดงอาการของกรดไหลย้อน (GERD symptoms) ในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา 56 ราย	56
14. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับการควบคุมโรคหืด (level of asthma control) กับผลการตรวจ 24-hour pH monitoring.....	58
15. แสดงผลการตรวจ 24-hour pH monitoring ในผู้ป่วยโรคหืดที่ศึกษา 56 ราย.....	59
16. แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง FEV1 (% predicted) กับค่า pH parameter จากการตรวจ 24-hour pH monitoring.....	60
17. แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง FEV1 (liter) กับค่า pH parameter จากการตรวจ 24-hour pH monitoring.....	61
18. แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Peak expiratory flow rate (PEF) กับค่า pH parameter จากการตรวจ 24-hour pH monitoring.....	62

ตาราง

หน้า

19. แสดงผู้ป่วยที่มีความผิดปกติจากการตรวจ esophageal manometry ในผู้ป่วย
ที่ศึกษา 56 ราย.....63
20. แสดงถึงรูปแบบ (pattern) ความผิดปกติจากการตรวจ esophageal manometry
ในผู้ป่วยที่ศึกษา 56 ราย.....63
21. แสดงความแตกต่างระหว่าง total time pH < 4 ในท่ายืนหรือนั่ง (upright) เทียบกับ
ท่านอน (supine) ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติจากการตรวจ 24-hour pH monitoring.....64
22. แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด เปรียบเทียบการ
ศึกษานี้กับการศึกษาอื่นๆ.....70

สารบัญภาพ

รูปภาพ	หน้า
1. ภาพแสดงการใส่ electrode.....	15
2. แสดงวิธีการรักษาผู้ป่วย asthma ที่มีอายุมากกว่า 5 ปี.....	25
3. แสดงการรักษาผู้ป่วย asthma exacerbation.....	27
4. เครื่อง Rosenthal dosimeter.....	34
5. แสดงกลไกที่การเกิดกรดไหลย้อนกระตุ้นให้เกิดโรคหืด (GERD trigger asthma).....	40
6. แสดงกลไกที่การเกิดกรดไหลย้อน มีผลต่อความไวของหลอดลม (airway Hyperresponsiveness).....	41
7. แสดง sensory nerve innervation ของหลอดอาหารและหลอดลม.....	41

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

GERD	Gastroesophageal reflux disease
VC	Vital capacity
FEV1	Forced expiratory volume at 1 second
FVC	Forced vital capacity
PEF	Peak expiratory flow
LES	Lower esophageal sphincter
tLESRs	Transient lower esophageal sphincter relaxation
ICS	Inhaled corticosteroid
LABA	Long-acting beta2 agonist
IVIG	Intravenous immunoglobulin
RABA	Rapid-acting beta2 agonist
AIA	Aspirin-induced asthma
MCT	Methacholine challenge test
SBP	Systolic blood pressure
DBP	Diastolic blood pressure
NRE	Number of reflux episode

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคหืด (asthma) เป็นการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ทำให้หลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้น ผิดปกติ เมื่อเจอสิ่งกระตุ้น หลอดลมจะมีการหดตัวลง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการไอ หอบเหนื่อย หายใจไม่อิ่ม และหายใจมีเสียงดังวี๊ด (wheezing) ซึ่งอาการเหล่านี้จะดีขึ้นได้เอง หรืออาจดีขึ้นจากการรักษา [1]

โรคหืด (asthma) เป็นโรคเรื้อรังที่มีผลกระทบต่อผู้ป่วยค่อนข้างสูง จากการสำรวจพบว่าผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งไม่สามารถทำกิจกรรมได้เหมือนคนปกติ ผู้ป่วยโรคหืดประมาณร้อยละ 21.7 ยังต้องรับการรักษาด้วยอาการหอบรุนแรงที่ห้องฉุกเฉินอย่างน้อยหนึ่งครั้งในระยะเวลา 1 ปีที่ผ่านมา และประมาณร้อยละ 14.8 ต้องเข้านอนรับการรักษาในโรงพยาบาล [2]

ผู้ป่วยโรคหืด (asthma) ส่วนใหญ่วินิจฉัยได้ง่าย และมักจะตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (standard treatment) คือการให้ยาขยายหลอดลมกลุ่ม short-acting β_2 agonist สำหรับการควบคุมอาการ (symptom control) และการให้การรักษาระยะยาวด้วยยากดการอักเสบชนิดพ่น (inhaled glucocorticoid) เพื่อควบคุมการอักเสบของหลอดลม (airway inflammation control) ดังนั้นกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาข้างต้น มีความจำเป็นต้องมีการสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุ [3]

ภาวะกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร (Gastroesophageal reflux disease, GERD) เป็นโรคที่พบได้บ่อยมากขึ้นในปัจจุบันและเป็นปัญหาที่สำคัญปัญหาหนึ่งในโรคระบบทางเดินอาหาร โดยผู้ป่วยจะมีอาการแสบร้อนหน้าอก (heartburn), เรอเปรี้ยว (regurgitation), กลืนลำบาก (dysphagia), American collage of Gastroenterology ได้ให้นิยามไว้ว่า GERD as a symptoms or mucosal damage produce by the abnormal reflux of gastric contents into the esophagus [4] บางรายอาจไม่มีอาการ แต่พบหลักฐานว่ามี esophageal inflammation หรือ complication จากโรค reflux esophagitis เป็น subset ของผู้ป่วย GERD ที่มี endoscopic หรือ histologic evidence ว่ามี esophageal inflammation

การเกิดภาวะกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) เป็นสาเหตุที่เกิดได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน และจากการศึกษาที่ผ่านมาใน

ต่างประเทศพบว่า ความชุกของภาวะกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) อยู่ที่ประมาณ 34% ถึง 80% [5-6]

มีรายงานมากมายกล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่าง GERD และ asthma โดยพบว่า prevalence ของ GERD ในผู้ป่วย asthma มากกว่าในประชากรทั่วไป Field et al [7] รายงานผู้ป่วย asthma 109 คน เทียบกับ control 135 คน พบว่ามีอาการแสบร้อนหน้าอก (heartburn) ในผู้ป่วย asthma 77% ขณะที่กลุ่มควบคุม (control) มี 48% พบผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ (silent GERD) ในผู้ป่วย asthma โดยวิธี 24-hour pH monitoring 62% [8] Harding [9] พบว่า 24-hour pH monitoring ในผู้ป่วย asthma ที่มี GERD symptoms มีความผิดปกติของ esophageal acid contact time 72% โดยรวม 50-80% ของผู้ป่วย asthma มีภาวะ GERD ร่วมด้วย

ในขณะเดียวกันก็พบว่าในกลุ่มผู้ป่วย GERD มี prevalence ของ asthma มากกว่าประชากรทั่วไป Ruigomez [10] ได้รายงาน longitudinal study in UK general practice เป็น cohort study ผู้ป่วย GERD 5653 ราย และผู้ป่วย asthma 9712 ราย ตั้งแต่ปี 1996 ติดตามไป 3 ปี พบว่า relative risk ของการมี asthma ในผู้ป่วย GERD เท่ากับ 1.2 (95% CI 0.9-1.6) ในขณะที่ relative risk ของการมี GERD ในผู้ป่วย asthma เท่ากับ 1.5 (95% CI 1.2-1.8) และได้สรุปว่าผู้ป่วย asthma มีการเพิ่มความเสี่ยง (significant increase risk) ของการเป็น GERD โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปีแรกหลังการวินิจฉัย ส่วนผู้ป่วย GERD มีการเพิ่มความเสี่ยงของการเป็น asthma แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ De-Nan Wu [11] รายงานในวารสาร Chest ปี 2000 ว่ามีการเพิ่มขึ้นของความไวของหลอดลม (airway hyperresponsiveness) เมื่อทดสอบใส่กรดไฮโดรคลอริก (HCL) เข้าไปกระตุ้นใน esophagus ของผู้ป่วย asthma แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ vital capacity, FEV1, peak expiratory rate, respiratory resistance

การรักษา GERD อาจทำให้ asthma และกลุ่ม difficult asthma มีอาการดีขึ้น ใช้นาน้อยลง โดยเชื่อว่า GERD มีส่วนทำให้เกิดการอักเสบของหลอดลม (airway inflammation) และหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นมากขึ้น (bronchial hyperresponsiveness) Jiang [12] ได้เปรียบเทียบผู้ป่วย asthma 30 คน ที่มี GERD (วินิจฉัยโดย gastroscopes หรือ barium esophagogram) แยกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกให้ยา omeprazole 20 mg/day และ domperidone 6 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 ไม่ให้ยา ทั้ง 2 กลุ่ม มีลักษณะพื้นฐาน (baseline characteristics) สมรรถภาพ (lung function) และ PC20 ไม่แตกต่างกัน พบว่าหลังการรักษา กลุ่มแรกค่า FEV1 และ PC20 ดีขึ้น ($p < 0.05$) ขณะที่กลุ่มที่ 2 ไม่มีการเปลี่ยนแปลง

แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาความชุกของการเกิดภาวะกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) ในประเทศไทยมาก่อน นอกจากนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาความชุกของการเกิดภาวะกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยโรคหืด

(asthma) ที่มีระดับการควบคุมของโรค (level of control) ที่แตกต่างกัน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อศึกษาถึงความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) และที่ระดับการควบคุมของโรคหืด (level of control) ที่ต่างๆกัน

คำถามการวิจัย (Research Question)

คำถามหลัก (Primary research question)

การเกิดกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) มีความชุกเท่าไร

คำถามรอง (Secondary research question)

ความชุกของกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยที่มีระดับการควบคุม (level of control) ของโรคหืดที่ต่างกัน มีความแตกต่างกันหรือไม่ และสัมพันธ์กันอย่างไร

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์หลัก

(ภาษาไทย) : เพื่อศึกษาความชุกของการเกิดกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยโรคหืด (asthma)

(ภาษาอังกฤษ) : For study prevalence of gastroesophageal reflux in asthma

วัตถุประสงค์รอง

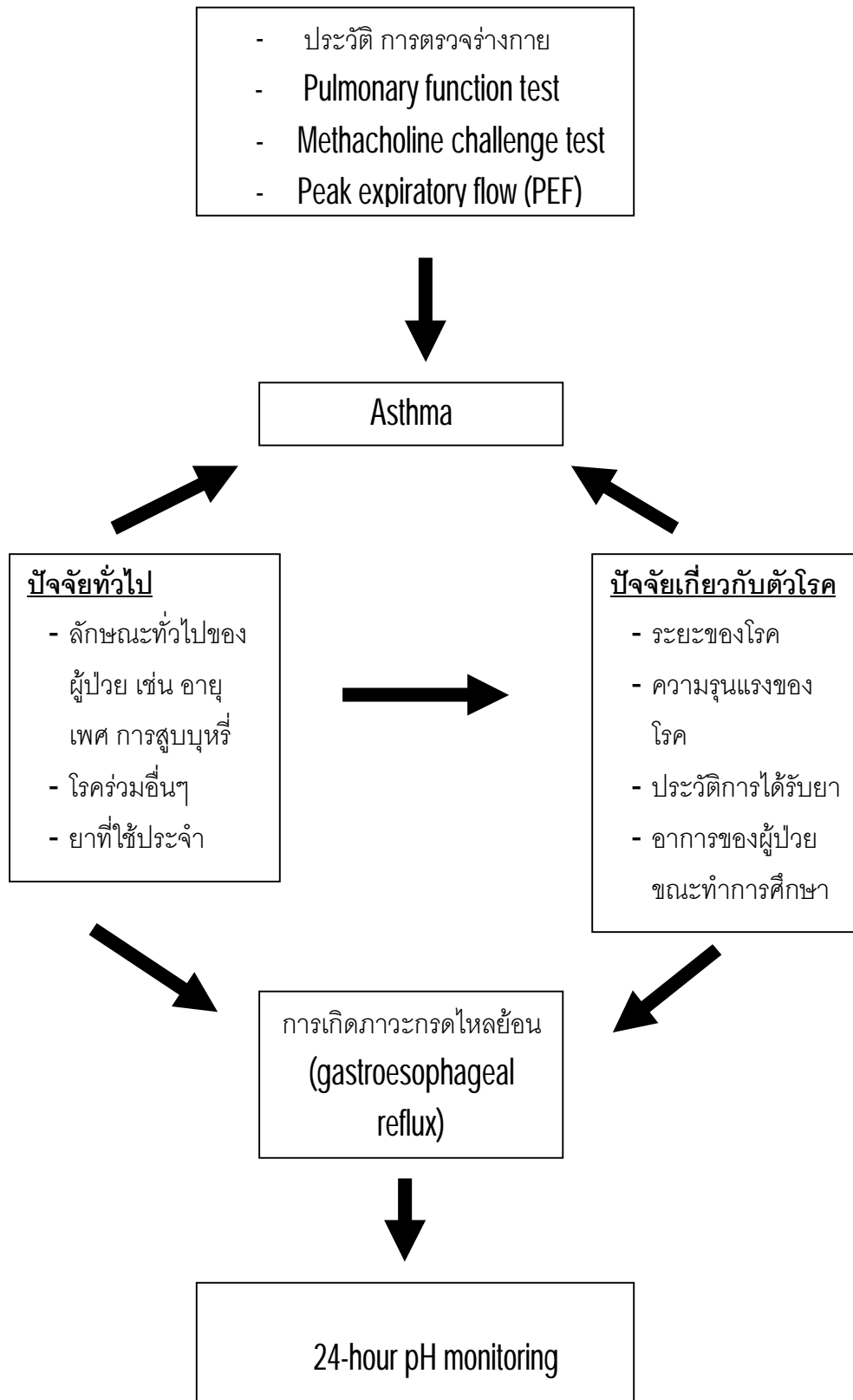
(ภาษาไทย) : เพื่อศึกษาความชุก (prevalence) ของการเกิดกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) ที่มีการควบคุมของโรค (level of asthma control) ที่แตกต่างกัน

(ภาษาอังกฤษ) : For study prevalence of gastroesophageal reflux in level of control of asthma

สมมติฐาน (Hypothesis)

1. ผู้ป่วยโรคหืดมีความชุก (prevalence) ของกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) สูงกว่าในกลุ่มปกติที่ไม่เป็นโรค
2. ผู้ป่วยโรคหืดที่ไม่สามารถควบคุมอาการของโรค (uncontrolled) ได้ มีความชุกของกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ที่สูงกว่าผู้ป่วยโรคหืดที่สามารถควบคุมอาการ (controlled) ของโรคได้

กรอบความคิดในการวิจัย (conceptual framework)



ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) ทุกวัย ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือนกรกฎาคม 2551 ถึงเดือน มกราคม 2552

ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

การวินิจฉัยโรคหอบหืด (asthma) อาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตามการวินิจฉัยดังนี้ (American Thoracic Society)

Symptoms and medical history

Presence of any of these signs and symptoms should increase the suspicion of asthma

- Wheezing : high-pitched whistling sounds when breathing out (a normal chest examination does not exclude asthma)
- History of any of the following :
 - Cough, worse particularly at night
 - Recurrent wheeze
 - Different difficult breathing
 - Recurrent chest tightness
- Symptoms occur or worsen at night, awakening the patient
- Symptoms occur or worsen in a seasonal pattern
- The patient also has eczema, hay fever, or family history of asthma or atopic diseases
- Symptoms occur or worsen in the presence of
 - Animals with fur
 - Aerosol chemicals
 - Changes in temperature
 - Domestic dust mites
 - Drugs (aspirin, beta-blockers)
 - Exercise
 - Pollen
 - Respiratory (viral) infections
 - Smoke

- Strong emotional expression
- Symptoms respond to anti-asthma therapy
- Patients's colds "go to the chest" or take more than 10 days to clear up

ส่วนการตรวจการทำงานของปอด (lung function) เพื่อใช้ยืนยันการวินิจฉัย (confirm diagnosis of asthma) นอกจากนี้เพื่อใช้ดูความรุนแรง (severity) reversibility และ variability of airflow limitation

1. Spirometry (measure airway limitation and its reversibility to establish a diagnosis of asthma)
 - An increase in FEV1 of $\geq 12\%$ (or ≥ 200 ml) after administration of a bronchodilator indicates reversible airflow limitation consistent with asthma
 - Peak expiratory flow (PEF) measurement can be an important aid in both diagnosis and monitoring of asthma
 - PEF measurements are ideally compared to the patients's own previous best measurements using his/her own peak flow meter
 - An improvement of 60 L/min (or $\geq 20\%$ of the pre-bronchodilator PEF) after inhalation of bronchodilator, or diurnal variation in PEF of more than 20% (with twice-daily reading, more than 10%), suggested a diagnosis of asthma
 - Additional diagnostic test
 - For patients with symptoms consistent with asthma, but normal lung function, measurement of airway responsiveness to methacholine, histamine, manitol, or exercise challenge may help establish a diagnosis of asthma
 - Skin tests with allergens or measurement of specific IgE in serum : the presence of allergies increases the probability of a diagnosis of asthma, and can help to identify risk factors that cause asthma symptoms in individual patients

คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในงานวิจัย (operation definition)

- โรคหืด (asthma) ให้ถือตามเกณฑ์การวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้
 - ประวัติ : มีอาการหอบเหนื่อย ไอเรื้อรังเป็นๆหายๆ ซึ่งอาจมีประวัติโรคหืดหรือโรคภูมิแพ้ในครอบครัว และตอบสนองต่อยารักษาโรคหืด
 - ตรวจร่างกาย : ตรวจปอดได้ยินเสียงวี๊ด (wheezing) แต่ในบางรายอาจตรวจร่างกายปกติได้
 - ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับโรคหืดจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการตรวจสมรรถภาพปอด เพื่อยืนยัน airflow obstruction ประเมินความรุนแรงของโรค และดูการตอบสนองจากการใช้ยาขยายหลอดลม ดังนี้
 - § ค่า FEV1/FVC น้อยกว่า 0.75-0.80 บ่งชี้ว่ามี airflow limitation
 - § FEV1 reversibility ค่า FEV1 เพิ่มขึ้นมากกว่า 12% และมากกว่า 200 ml จากก่อนให้ยาพ่นขยายหลอดลม
 - ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับการวินิจฉัยโรคหืด แต่ผลการตรวจสมรรถภาพปอดปกติ จะได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการตรวจความไวของหลอดลม (airway hyperresponsiveness) โดยใช้วิธี methacholine challenge test ประเมินออกมาเป็นค่า PC20 (ค่าความเข้มข้นของ methacholine ที่ทำให้ระดับ FEV1 ลดลง 20%) โดยค่า PC20 น้อยกว่า 16 mg/ml ถือว่ามี airway hyperresponsiveness และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด
- ผู้ป่วยที่มีภาวะกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) วินิจฉัยโดยการทำ 24-hour pH monitoring
 - ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อนเมื่อค่า %time pH < 4 at lower esophagus มากกว่าหรือเท่ากับ 4% หรือค่า %time pH < 4 at upper esophagus มากกว่าหรือเท่ากับ 1%
 - ผู้ป่วยที่ผลการตรวจ 24-hour pH monitoring ปกติเมื่อค่า %time pH < 4 at lower esophagus น้อยกว่า 4% หรือค่า %time pH < 4 at upper esophagus น้อยกว่า 1%

การแปลผล 24-hour pH monitoring ใช้โปรแกรมสำเร็จรูปในคอมพิวเตอร์เป็นตัวประเมินผล ดังนั้นผลที่ออกมาเป็นค่าที่เชื่อถือได้ ไม่มีความลำเอียงในการแปลผล และเป็นการ blind ในการแปลผล

- การประเมินความรุนแรงของโรคหืดให้ถือตามเกณฑ์ดังตารางต่อไปนี้ (แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ controlled, partly controlled และ uncontrolled)

Characteristic	Controlled (All of the following)	Partly Controlled (Any measure present in any week)	Uncontrolled
Daytime symptoms	None (twice or less/week)	More than twice/week	Three or more features of partly controlled asthma present
Limitations of activities	None	Any	
Nocturnal symptoms/awakening	None	Any	
Need for reliever/rescue treatment	None (twice or less per week)	More than twice/week	
Lung function (PEF or FEV1) _‡	Normal	< 80% predicted or personal best (if known)	
Exacerbations	None	One or more/year	

ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีโอกาสวินิจฉัยผิดได้บ้าง ซึ่งถ้ามีผู้ป่วยตามนี้ในงานวิจัยจำนวนมากจะทำให้ความน่าเชื่อถือของงานวิจัยลดลงได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาจะได้รับการตรวจสอบรณภาพปอดทุกราย ถ้าผลการตรวจสมรรถภาพปอด จะได้รับการตรวจยืนยันด้วย methacholine challenge test

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected Benefits and Application)

1. สามารถทราบถึงความชุกของการเกิดกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยโรคหืด (asthma)
2. หากพบว่าผู้ป่วยโรคหืด (asthma) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้แม้ให้การรักษาเต็มที่แล้ว มีความชุกของการเกิดกรดไหลย้อน (gastro-esophageal reflux)

สูงกว่ากลุ่มควบคุม (control group) ดังนั้นการรักษาภาวะกรดไหลย้อน (gastro-esophageal reflux) น่าจะทำให้ความรุนแรงของอาการหืดลดลง และอาจสามารถลดปริมาณยาที่ใช้รักษาได้

3. ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) กับความรุนแรงของอาการในผู้ป่วยโรคหืด (asthma)

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

1. การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) อาจไม่ได้ตามลักษณะมาตรฐานที่ต้องการ (acceptability criteria) แก้ไขโดยการแนะนำวิธีการตรวจให้ผู้ป่วยเข้าใจก่อน แล้วให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจประมาณ 3 ครั้ง ตาม reproducibility (repeatability) criteria คือ ค่า forced vital capacity (FVC) และ forced volume in first second (FEV1) ในการตรวจทั้ง 3 ครั้งนั้นมีความแตกต่างของค่าสูงสุดกับค่าที่รองลงมาไม่เกิน 150 มล.

Acceptability criteria ของการตรวจสมรรถภาพปอด

- มีการเริ่มต้นเป่าอย่างรวดเร็วและแรง
 - ไม่มีการไอ หรือชะงัก ในช่วง 1 วินาทีแรก
 - เป่าลมหายใจออกได้นานพออย่างน้อยที่สุด 6 วินาที และ/หรือมี plateau อย่างน้อย 1 วินาที ในรายที่มี upper airway obstruction จะให้เป่าออกนานที่สุดเท่าที่ทำได้ หรือจนมี plateau 1 วินาที
2. การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) ค่าอ้างอิงไม่ถูกต้องเนื่องจากใส่ข้อมูล เพศ หรืออายุ หรือส่วนสูงผิดพลาด แก้ไขโดยการใส่ข้อมูลอ้างอิงให้ถูกต้อง

บทที่ 2

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร

ภาวะกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร (Gastroesophageal reflux disease, GERD) เป็นโรคที่พบได้บ่อยมากขึ้นในปัจจุบันและเป็นปัญหาที่สำคัญปัญหาหนึ่งในโรคระบบทางเดินอาหาร โดยผู้ป่วยจะมีอาการ แสบร้อนหน้าอก (heartburn), เรอเปรี้ยว (regurgitation), กลืนลำบาก (dysphagia) American collage of Gastroenterology ได้ให้นิยามไว้ว่า GERD as symptoms or mucosal damage produced by the abnormal reflux of gastric contents into the esophagus [4] บางรายอาจไม่มีอาการ แต่พบหลักฐานว่ามีการอักเสบของหลอดอาหาร (esophageal inflammation) หรือผลข้างเคียงจากโรคกรดไหลย้อน (reflux esophagitis) เป็นส่วนหนึ่ง (subset) ของผู้ป่วย gastroesophageal reflux ที่มีหลักฐานจากการส่องกล้องหรือการตรวจชิ้นเนื้อ (endoscopic หรือ histologic evidence) ว่ามีการอักเสบของหลอดอาหาร (esophageal inflammation)

Heartburn คือ ความรู้สึกแสบร้อนที่บริเวณหลังกระดูกสเตอรัม (retrosternal) อาจมีปวดร้าวไปที่คอได้ มักเกิดหลังอาหาร

Regurgitation คือ อาการที่มีอาหารจากกระเพาะอาหารไหลย้อนมาที่บริเวณ pharynx โดยที่ไม่มีอาการคลื่นไส้ กล้ามเนื้อหน้าท้องบีบตัว มักมีกรดจากกระเพาะอาหารผสมมากับเศษอาหารที่ไม่ย่อย

Dysphagia คือ อาการกลืนลำบาก มักพบในรายที่เป็นมานาน หรือมีหลอดอาหารอักเสบ (reflux esophagitis) หรือมีผลข้างเคียง (complications) เช่น Barrett's esophagus, esophageal cancer

นอกจากนี้ยังมีอาการของระบบอื่นๆ (Extraesophageal symptoms) ของ GERD [13] เช่น Middle ear/ eustacian tube

Glue ear

Otalgia

Nasal/ sinusitis

Chronic sinusitis

Oral cavity

Dental erosions, Aphthous ulcer, Halitosis

Water brash, hypersalivation

Odynophagia

Pharynx/ larynx

Pharyngitis

Posterior laryngitis, chronic laryngitis

Vocal cord ulcers, granuloma, nodules

Laryngeal, subglottic stenosis

Laryngospasm

Laryngitis stridulosa

Cancer

Sore throat, excessive throat phlegm

Postnasal drip, Frequent throat clearing, Dysphonia, Globus

Tracheobronchopulmonary tree

Tracheobronchitis

Chronic cough

Aspiration pneumonia

Pulmonary fibrosis

Chronic bronchitis

Bronchiectasis

Other

Sleep apnea

SIDS

Torticollis

Chest pain, non-cardiac

การยืนยันการวินิจฉัยโรคทำได้โดยใช้วิธี 24-hour esophageal pH test โดยใส่สาย probe ไว้ในหลอดอาหาร เพื่อบันทึกความเป็นกรด-ด่าง (pH) ที่ตำแหน่งเหนือต่อหลอดหลอดอาหาร ส่วนล่าง (lower esophageal sphincter) 5 cm ทั้งไว้ให้บันทึกนาน 24 ชั่วโมง ถ้า %time pH < 4 at lower esophagus มากกว่าหรือเท่ากับ 4% หรือ %time pH < 4 at upper esophagus มากกว่าหรือเท่ากับ 1% (ซึ่งเป็นค่าปกติของคนไทย) ถือว่าให้ผลบวกจากการตรวจ วิธีนี้จะมี sensitivity ดีกว่า โดยจะช่วยวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยที่มีอาการและไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือในรายที่ทำการส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร (esophagogastroscope) แล้วปกติ เนื่องจากใน

ระยะแรกยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงของเยื่อหลอดอาหาร (mucosal damage) อีกวิธีคือการส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร (esophagogastroscope) ซึ่งจะช่วยวินิจฉัยในกรณีที่มีการอักเสบของหลอดอาหาร (esophagitis) แล้วเท่านั้น หรือมีผลข้างเคียงเกิดขึ้น เช่น Barrett's esophagus, esophageal cancer จากการส่องกล้องจะสามารถแบ่งระดับความรุนแรง (severity) ได้หลายแบบ แต่ที่นิยมใช้กันบ่อย ได้แก่

The Los Angeles classification grades esophagitis severity โดยใช้ extent of mucosal abnormality

1. Grade A : one or more mucosal breaks each 5 mm in length
2. Grade B : at least one mucosal break > 5 mm long, but not continuous between the tops of adjacent mucosal folds
3. Grade C : at least one mucosal break that is continuous between the tops of adjacent mucosal folds, but which is not circumferential
4. Grade D : mucosal break that involves at least three-fourths of the luminal circumference

ส่วนวิธีอื่นๆที่ใช้น้อย ได้แก่ esophageal manometry, Bernstein test, barium swallowing

กลไกการเกิดกรดไหลย้อน (Reflux)

โดยปกติจะมีกลไกป้องกันกรดไหลย้อน (antireflux barrier) ที่รอยต่อระหว่างกระเพาะอาหารและหลอดอาหาร (gastroesophageal junction) ทั้งในแง่โครงสร้างและสรีรวิทยา (anatomic and physiologic) แต่ในผู้ป่วย GERD จะมีความผิดปกติของกลไกเหล่านี้

1. Transient lower esophageal sphincter relaxation (tLESRs) เป็นกลไกที่สำคัญ ซึ่งเกิดจากการขยายตัวของกระเพาะอาหาร (gastric distension) จากอาหาร ก๊าซ ไขมัน
2. A hypotensive lower esophageal sphincter (LES) ซึ่งเกิดจากการขยายตัวของกระเพาะอาหาร (gastric distension), cholecystinin, อาหารต่างๆ (fat, chocolate, caffeine, alcohol), การสูบบุหรี่ และยาต่างๆ
3. Anatomic disruption of the gastroesophageal junction ซึ่งสัมพันธ์กับ hiatal hernia นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสริมจาก impaired esophageal emptying, diminish salivary function ทำให้หลอดอาหารสัมผัสกับกรดนานขึ้น ในบางรายอาจพบมีอาการโดยที่ไม่มีภาวะกรดไหลย้อน (acid reflux) พบว่าอาจเกิดจาก esophageal hypersensitivity

การรักษา

แบ่งออกเป็น

1. การปรับเปลี่ยนการดำเนินชีวิต (Lifestyle modification) ได้แก่
 - 1.1 การปรับเปลี่ยนการกินอาหาร (Diet modification) หลีกเลี่ยงอาหารประเภท fatty foods, chocolate, peppermint, งดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ เครื่องดื่มบางประเภท เช่น colas, red wine, orange juice (pH 2.5-3.9)
 - 1.2 Head of bed elevation (นอนยกหัวสูง)
 - 1.3 หลีกเลี่ยงการนอนราบหลังกินอาหาร หลีกเลี่ยงมื้ออาหารที่ใกล้เวลานอน
 - 1.4 หลีกเลี่ยงภาวะอ้วน น้ำหนักเกิน
 - 1.5 งดบุหรี่
 - 1.6 หลีกเลี่ยงการสวมเสื้อผ้าที่รัดแน่นจนเกินไป
2. การให้ยาลดกรด (Acid suppressive medication) ยาที่ใช้ได้ดี ได้แก่ H2 blocker, proton pump inhibitor ปรับตามความรุนแรงของโรค โดยพยายามรักษาความเป็นกรด-ด่างในกระเพาะอาหารให้มากกว่า 4 ในช่วงเวลาที่จะมีการไหลย้อนของกรด
3. Prokinetic drug ได้แก่ metoclopramide, cisapride โดยจะช่วยเพิ่ม LES pressure
4. การผ่าตัด ได้แก่ การทำ Nissen fundoplication โดยมีข้อบ่งชี้ คือ
 - 4.1 Persistent or recurrent symptoms despite medical therapy
 - 4.2 Severe esophagitis by endoscopy
 - 4.3 Benign stricture
 - 4.4 Barrett's columnar-line epithelium (without severe dysplasia or carcinoma)
 - 4.5 Recurrent pulmonary symptoms (eg. Aspiration, Pneumonia) in association with GERD

วิธีการตรวจ 24 hours esophageal pH test [14]

ข้อบ่งชี้

1. reflux symptoms ที่ refractory ต่อ proton pump inhibitor therapy ที่ทำ endoscope แล้วผลปกติ โดยหยุดยาลดการหลั่งกรดก่อนอย่างน้อย 1 สัปดาห์ หรือถ้าจะทำในระหว่างกินยาอยู่ ควรจะวัด symptom-reflux correlation
2. reflux symptoms ที่ทำ endoscope แล้วผลปกติ ที่พิจารณาจะผ่าตัด antireflux repair surgery โดยหยุดยาลดการหลั่งกรดก่อนอย่างน้อย 1 สัปดาห์

3. ในผู้ป่วยที่มีอาการ reflux symptoms อยู่ ภายหลังจากผ่าตัด antireflux repair surgery โดยหยุดยาลดการหลั่งกรดก่อนอย่างน้อย 1 สัปดาห์
4. ในผู้ป่วยที่มีอาการ non-cardiac chest pain ที่สงสัยว่าเป็นกรดไหลย้อนและไม่ดีขึ้น หลังจากได้ยา proton pump inhibitors มาอย่างน้อย 4 สัปดาห์
5. ในผู้ป่วยที่มีอาการ otolaryngologic manifestation (laryngitis, pharyngitis, chronic cough) ที่สงสัยว่าเป็นจากกรดไหลย้อนและไม่ดีขึ้นหลังจากได้ยา proton pump inhibitor มาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ โดยทำขณะที่ยังไม่หยุดยา proton pump inhibitor
6. ในผู้ป่วยที่มีอาการช่วงเป็นผู้ใหญ่ (adult onset), non-allergic asthma ที่สงสัยว่ามี reflux-induced asthma โดยหยุดยาลดการหลั่งกรดก่อนอย่างน้อย 1 สัปดาห์

เครื่องมือวัด 24 hours esophageal pH test

Basic equipment requirements สำหรับ ambulatory esophageal pH studies

ประกอบด้วย portable data logger สำหรับการเก็บรวบรวมข้อมูล, pH electrode, computer และ software สำหรับวิเคราะห์ pH data

1. Data logger เป็น battery-powered units มีน้ำหนักเบา สวมกับเข็มขัดรัดรอบเอว เครื่องจะ sample intraesophageal pH ที่ 6-8 วินาที interval ซึ่งจะ miss intraesophageal pH ที่ลดลงต่ำกว่า 4 ประมาณ 2-3 วินาที แต่ไม่มีผลต่อ overall acid exposure time เครื่องมือที่สำคัญอีกอัน คือ event marker ที่ผู้ป่วยจะบันทึกไว้ ขณะที่มีอาการ ว่าสัมพันธ์กับการไหลย้อนของกรด มีอาหาร ทานอน หรือไม่ ข้อมูลดิบที่ได้จากเครื่องมือมี number of reflux events, esophageal acid exposure time associated with reach events, timing และ nature ของ symptoms
2. pH electrodes เป็น electrode ที่มีลักษณะ คือ stability (no drift), short response time, linear response (no hysteresis), sensitivity, small size, disposable (หรือ easily sterilized), ราคาถูก Elelectrode มี 3 ชนิด คือ
 - 2.1 Antimony monocrystalline electrodes with a separate skin reference เป็น electrode ที่ขนาดเล็ก ราคาถูก มีอายุการใช้งานได้น้อยกว่า (< 10 ครั้ง)
 - 2.2 Unipolar glass electrodes with a skin reference
 - 2.3 Combined glass electrodes (built-in reference electrodes) มีอายุการใช้งานได้นาน (40-50 ครั้ง) ราคาแพง most linear response, most rapid response (> 90 percent within one second), least recording drift, มี diameter ใหญ่ (2.5 to 3.0 mm)

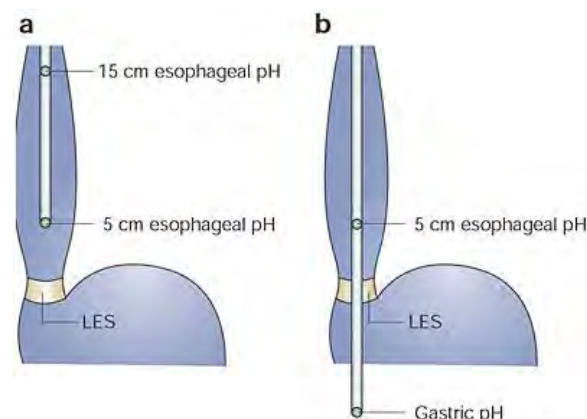
การใส่ electrode (Electrode placement)

โดยทั่วไปจะใส่ผ่านจมูกลงไปจนถึงตำแหน่ง 5 เซนติเมตรเหนือ lower esophageal sphincter (LES) โดยใช้ manometry ในการดูตำแหน่งของ LES เพื่อวาง electrode

Percent time pH < 4 (esophageal acid exposure time) เป็นค่าที่ใช้แยกแยะระหว่าง physiological และ pathological reflux ได้ดี ค่าอื่นๆที่ใช้บ่อยมี 6 ค่า คือ original scoring system โดย Johnson and DeMeester

1. percent total time pH < 4
2. percent upright time pH < 4
3. percent recumbent time pH < 4
4. number of reflux episodes
5. number of reflux episodes with pH < 4 for 5 minutes
6. period of the longest single acid exposure episode

ไม่มีการจำกัดการกินอาหารและกิจกรรม (Dietary and/ or activity limitations) ระหว่างการตรวจ



รูปที่ 1 ภาพแสดงการใส่ electrode

การแปลผล (Interpretation techniques)

Gastroesophageal reflux เป็นภาวะ physiologic ที่เกิดขึ้นได้ในคนปกติ หลักการของ esophageal pH monitoring คือ พยายามแยก pathologic reflux ออกมา แต่มีปัญหาในการแปลผลได้ 2 ประการ คือ

1. Methodology esophageal pH monitoring วัดเพียงค่าเดียว acid contact time ทั้งที่ GERD มีเหตุจากหลายๆปัจจัย (acid sensitivity of esophageal mucosa, mucosal resistance to inflammation, extent of mucosal acidification, constituents of the refluxate other than the acid)

2. Definition ของ GERD ในกรณีที่ไม่ใช่ esophagitis ไม่มี gold standard ของ GERD เมื่อมีการศึกษา esophageal acid exposure time ในคนปกติ (ไม่มีอาการ และ endoscope ปกติ) กับผู้ป่วยที่มี esophagitis จาก endoscope พบว่า esophageal pH test มี sensitivity 77-100%, specificity 85-100% อย่างไรก็ตามยังพบว่า 23% ของผู้ป่วยที่มีการทำ endoscope พบว่ามี esophagitis มีค่า esophageal pH test ปกติ

ตารางที่ 1 ความถูกต้อง (accuracy) ในการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนในผู้ใหญ่ (เทียบกับการทำ endoscope พบมี reflux esophagitis) [15]

	Sensitivity %	Specificity %
Empirical PPI trial	70-80	85
Esophageal pH	77-100	85-100
Endoscopy	60 at best	90-95
Barium esophagogram	40	-
Bernstein test	32-100	40-100
⁹⁹ Techetium-sulfur colloid	14-90	Up to 90

บทที่ 3

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคหืด (asthma)

Global strategy for asthma management and prevention : GINA executive summary [16]

โรคหืด (asthma) เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของทางเดินหายใจ ผู้ป่วยมีอาการตั้งแต่ น้อยๆ จนรุนแรงถึงเสียชีวิตได้ พบบ่อยในระยะ 20 ปีที่ผ่านมา และมีแนวโน้มจะเพิ่มมากขึ้น ซึ่ง ย่อมมีผลกระทบต่อผู้ป่วย ครอบครัว สังคม ทั้งด้านคุณภาพชีวิตและด้านเศรษฐกิจของประเทศ ต่างๆ ด้วยปัญหาดังกล่าวกลุ่มผู้เชี่ยวชาญได้เริ่มเสนอแนะแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคหืดในปี 1993 เรียกว่า Global Initiative for Asthma (GINA) ต่อมาในปี 1995 สถาบัน National Heart, Lung, and Blood Institute ของสหรัฐอเมริการ่วมกับองค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ ปรับปรุงแนวทางดังกล่าวเป็น GINA 2002 ต่อมาในปี 2006 ทาง GINA ได้ปรับปรุงคำแนะนำ ให้วางแผนในการรักษาโรคหืดตามระดับการควบคุมอาการ (control) เนื่องจากการมุ่งที่การ ควบคุมอาการจะเป็นเครื่องชี้วัดที่ดีกว่าการรักษาตามระดับความรุนแรง (severity)

คำจำกัดความ

โรคหืด (asthma) หมายถึง

- โรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของทางเดินหายใจ
- มีภาวะหลอดลมไวเกิน (airway hyperresponsiveness)
- มีภาวะ recurrent wheezing
- มี variable airflow obstruction

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคและการดำเนินของโรค

ค่อนข้างจะซับซ้อน และมีหลายปัจจัยร่วมกัน ทั้งพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ดังนี้

1. พันธุกรรม
2. พัฒนาการของระบบภูมิคุ้มกัน
3. โรคติดเชื้อทางเดินหายใจ เวลา ชนิด และความรุนแรง เช่น การติดเชื้อไวรัส
4. วิถีชีวิต เช่น คนในประเทศพัฒนาแล้ว พบโรคนี้มากกว่า

5. บุหรี่ เพิ่มความรุนแรงของ **allergic sensitization** เพิ่มความรุนแรงของโรคหืด
 ตอบสนองไม่ดีต่อการรักษาด้วย **corticosteroid** และทำให้สมรรถภาพปอดเสื่อมใน
 ผู้ป่วยโรคหืด

การวินิจฉัยโรคหืด

ประวัติ : หอบเหนื่อย ไอเรื้อรังเป็นๆหายๆ ร่วมกับมีประวัติโรคหืด หรือโรคภูมิแพ้ใน
 ครอบครัว และตอบสนองต่อการรักษาโรคหืด

ตรวจร่างกาย : ตรวจปอดได้ยินเสียงวี๊ด (**wheezing**) แต่อาจปกติได้

การตรวจค้นเพื่อการวินิจฉัย

1. การตรวจสมรรถภาพปอด ควรตรวจทุกคนในผู้ป่วยอายุมากกว่า 5 ปี เพื่อประเมินความ
 รุนแรงและ ยืนยันภาวะ **airflow limitation** โดย
 - 1.1 **FEV1 reversibility** ค่า FEV1 เพิ่มขึ้นมากกว่า 12% และมากกว่า 200 ml จากก่อน
 ให้อาพ่นขยายหลอดลม
 - 1.2 ค่า **FEV1/FVC** น้อยกว่า 0.75-0.80 (ในผู้ใหญ่) และน้อยกว่า 0.90 (ในเด็ก) บ่งชี้
 ว่ามี **airflow limitation**
 - 1.3 **Peak expiratory flow (PEF)** ใช้ช่วยในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาได้ ควร
 เปรียบเทียบกับค่า **personal best**
Variability ของ FEV1 หรือ PEF หมายถึง มีการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของค่า FEV1
 หรือ PEF ตามอาการของโรค ซึ่งอาจเกิดภายในวันเดียวกัน ต่างวัน ต่างเดือน
 ต่างฤดูกาลก็ได้ ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของโรคหืด
2. การตรวจความไวของหลอดลม (**airway hyperresponsiveness**) ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการ
 แต่ตรวจสมรรถภาพปอดปกติ การตรวจความไวของหลอดลมด้วยวิธี **methacholine,**
histamine, mannitol, adenosine monophosphate หรือ **exercise challenge** จะช่วย
 ยืนยันการวินิจฉัยโรคหืดได้
3. การตรวจภูมิแพ้ โดยเฉพาะโรค **allergic rhinitis** มักพบร่วมกับโรคหืด การตรวจสอบภูมิแพ้
 ทางผิวหนัง หรือการตรวจ **specific IgE** จะช่วยในการหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้น

การวินิจฉัยแยกโรค

1. เด็กอายุ ≤ 5 ปี คิดถึงโรคหืดเมื่อ **rule out** โรคอื่นๆ ร่วมกับ
 - 1.1 มี **recurrent wheeze** (บ่อยกว่าเดือนละครั้ง)
 - 1.2 เล่นหรือหัวเราะแล้วไอหรือมี **wheeze**

- 1.3 ไอบกลางดึกขณะหลับ ในขณะที่ไม่มีอาการของโรคหัด
- 1.4 มีอาการต่อเนื่องจนอายุ > 3 ปี การยืนยันการวินิจฉัยในเด็กกลุ่มนี้ที่แนะนำคือ ลองให้การรักษาด้วยยาขยายหลอดลมร่วมกับ **inhaled corticosteroid (ICS)** แล้วเด็กมีอาการดีขึ้นอย่างมาก และกลับมามีอาการใหม่เมื่อหยุดยา
2. เด็กโตและผู้ใหญ่ ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะ **hyperventilation syndrome, panic attack** การสำลักสิ่งแปลกปลอมในทางเดินหายใจ **vocal cord dysfunction, COPD, diffuse parenchymal lung disease** และภาวะหัวใจล้มเหลว
3. ผู้สูงอายุ อาจจะแยกยาก ในบางคนเป็นทั้ง **COPD** และ **asthma** หรือบางคนที่มีโรคอื่นร่วมด้วย ควรซักประวัติ ตรวจร่างกายอย่างละเอียด ตรวจ **X-ray** ปอด และ **ECG** ร่วมด้วย

การแบ่งระดับความรุนแรงของโรคหืด

การแบ่งระดับความรุนแรงใน **GINA** ใหม่ คือแบ่งตาม **asthma control** โดยแบ่งเป็น **controlled, partly controlled** และ **uncontrolled** ซึ่งเป็นการประเมินผลการรักษาโดยตรงที่มีเป้าหมาย (**goal**) ให้ผู้ป่วยไม่มีอาการของโรคหืด

ตารางที่ 2 ระดับการควบคุมโรคหืด (levels of asthma control)

Characteristic	Controlled (All of the following)	Partly Controlled (Any measure present in any week)	Uncontrolled
Daytime symptoms	None (twice or less/week)	More than twice/week	Three or more features of partly controlled asthma present
Limitations of activities	None	Any	
Nocturnal symptoms/awakening	None	Any	
Need for reliever/rescue treatment	None (twice or less per week)	More than twice/week	
Lung function (PEF or FEV1)	Normal	< 80% predicted or personal best (if known)	
Exacerbations	None	One or more/year	

การรักษาโรคหืดสำหรับผู้ใหญ่

ยารักษาโรคหืดประกอบด้วยยาที่ควบคุมอาการ (controller) ที่ใช้ประจำเพื่อลดการอักเสบ และยาที่ใช้บรรเทาอาการ (reliever) ใช้เฉพาะเวลาที่มีอาการหอบเหนื่อย

ยากลุ่ม controller

1. inhaled corticosteroid (ICS)

- บทบาทในการรักษา เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการต้านอักเสบในโรคหืด ผู้ป่วยที่ใช้ยาจะมีอาการดีขึ้น คุณภาพชีวิตดีขึ้น สมรรถภาพปอดดีขึ้น ลดความไวของหลอดลม ลดอัตราและความรุนแรงของการเกิด acute exacerbation และลดอัตราการตายจากโรคหืด
- ข้อจำกัดของยานี้ คือ ขนาดของยาสูงไม่ได้ผลดีมากกว่าขนาดยาต่ำๆ และผู้ป่วยแต่ละรายตอบสนองต่อยาไม่เท่ากัน ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่จะต่อยานี้จึงควรใช้ขนาดยาที่สูงขึ้น ถ้าผู้ป่วยต้องใช้ขนาดยาที่สูงมักจะกลัวผลข้างเคียง จึงปรับใช้เป็นการลดขนาดยา ICS และใช้ยาอื่นเสริมมากกว่า
- ผลข้างเคียง ถ้าใช้ขนาด $\leq 400 \mu\text{g}$ budesonide ต่อวันหรือเทียบเท่าจะไม่มีปัญหาเรื่องผลข้างเคียง แต่ถ้าใช้ขนาดยาสูงและนาน อาจมีปัญหา skin bruising, adrenal suppression, ลด bone mineral density, มี cataract และ glaucoma ได้

ตารางที่ 3 ระดับยา inhaled glucocorticoids ในผู้ใหญ่ (equipotent dose)

Drug	Low daily dose (μg)	Median daily dose (μg)	High daily dose (μg)
Beclomethasone	200-500	> 500-1000	> 1000-2000
Budesonide	200-400	> 400-800	> 800-1600
Ciclesonide	80-160	> 160-320	> 320-1280
Flunisolide	500-1000	> 1000-2000	> 2000

ตารางที่ 3 (ต่อ) ระดับยา inhaled glucocorticoids ในผู้ใหญ่ (equipotent dose)

Drug	Low daily dose (μg)	Median daily dose (μg)	High daily dose (μg)
Fluticasone propionate	100-250	> 250-500	> 500-1000
Mometasone furoate	200-400	> 400-800	> 800-1200
Triamcinolone acetonide	400-1000	> 1000-2000	> 2000

2. leukotriene modifier

- บทบาทในการรักษา ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton มีฤทธิ์ขยายหลอดลมและลดการอักเสบได้ สามารถพิจารณาเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วย mild persistent asthma หรือ aspirin-sensitive asthma แต่ถ้าใช้แทนผู้ป่วยที่ควบคุมได้ดีด้วย ICS อาจใช้แทนไม่ได้นัก เพราะประสิทธิภาพของยากกลุ่มนี้ยังด้อยกว่า ICS ยา leukotriene modifier ใช้เป็น add on therapy ในรายที่เป็น moderate-severe persistent asthma เพื่อลดขนาดยา ICS ได้
- ผลข้างเคียง พบน้อย ยกเว้นยา Zileuton มี liver toxicity ต้องตรวจ liver function test เป็นระยะๆ ขณะให้ยา

3. Long-acting inhaled β_2 agonist (LABA)

- บทบาทในการรักษา ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ formoterol และ salmeterol ห้ามใช้ เป็นยาเดี่ยวในการควบคุมอาการโรคหืด แต่จะมีประสิทธิภาพดีที่สุดเมื่อใช้ร่วมกับ ICS และควรใช้ยา combination inhaler จะได้ผลดีกว่าสูดยา 2 ชนิด จากหลอดยาแยกกัน
- ผลข้างเคียง ยาพ่นพบน้อยกว่ายารับประทาน แต่การใช้ประจำจำนวนๆ อาจเกิดการตอบสนองต่อยาลดลงได้

4. Theophylline

- เป็นยาขยายหลอดลมและมีฤทธิ์ต้านการอักเสบเล็กน้อย มีประโยชน์ในการใช้เป็น **add-on therapy** ร่วมกับ ICS แต่มีประสิทธิผลต่ำกว่า LABA การใช้ theophylline ขนาด มากกว่าหรือเท่ากับ **10 mg/kg/day** อาจเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียง ควรระมัดระวังและตรวจระดับยาพร้อมด้วย

5. Anti-IgE (omalizumab)

- บทบาทในการรักษา ใช้ในกรณี **severe allergic asthma** ที่ไม่ได้ผลต่อ **high dose ICS** ผู้ป่วยต้องมีระดับ **serum IgE** สูงร่วมด้วย ยานี้ลดอาการของโรค และลดอัตราการเกิด **exacerbation** ได้
- ผลข้างเคียง ปลอดภัยโดยเฉพาะใช้เป็น **add-on therapy** ร่วมกับ ICS

6. systemic steroid

- บทบาทในการรักษา การใช้ **oral steroid** ในกรณี **severe uncontrolled asthma** อาจจำเป็นในผู้ป่วยบางราย แต่เสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากยา
- ผลข้างเคียง เช่น **osteoporosis** ความดันโลหิตสูง เบาหวาน อ้วน การกด **hypothalamic-pituitary-adrenal axis**, **cataracts**, **glaucoma** ผิวหนังมี **striae** และ **bruising**, กล้ามเนื้ออ่อนแรง และการติดเชื้อรุนแรง

7. ยา controller อื่นๆ

- บทบาทในการรักษา ควรพิจารณาใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เพื่อหวังผล **steroid-sparing effects** เช่น **methotrexate**, **cyclosporine**, **gold**, **macrolide**, **troleandomycin** ไม่แนะนำให้ใช้ **IVIg** ใน asthma
- ผลข้างเคียง ตามชนิดของยา เช่น **methotrexate** (กดไขกระดูก มี **teratogenic effect** และลำไส้อักเสบ ปอดผิดปกติ), **cyclosporin** (ไตวายและความดันโลหิตสูง), **macrolide** (คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และตับอักเสบ)

8. Allergen-specific immunotherapy

- ถ้าเป็น **single allergen allergy** การกระตุ้นให้เกิด **immune tolerance** ด้วยวิธี **allergen-specific immunotherapy** มีข้อมูลสนับสนุนว่าผู้ป่วยดีขึ้นจากการรักษาด้วย **sublingual immunotherapy**
- ผลข้างเคียง พบ **local reaction** และบางรายมี **life-threatening anaphylactic reactions**

ยา reliever

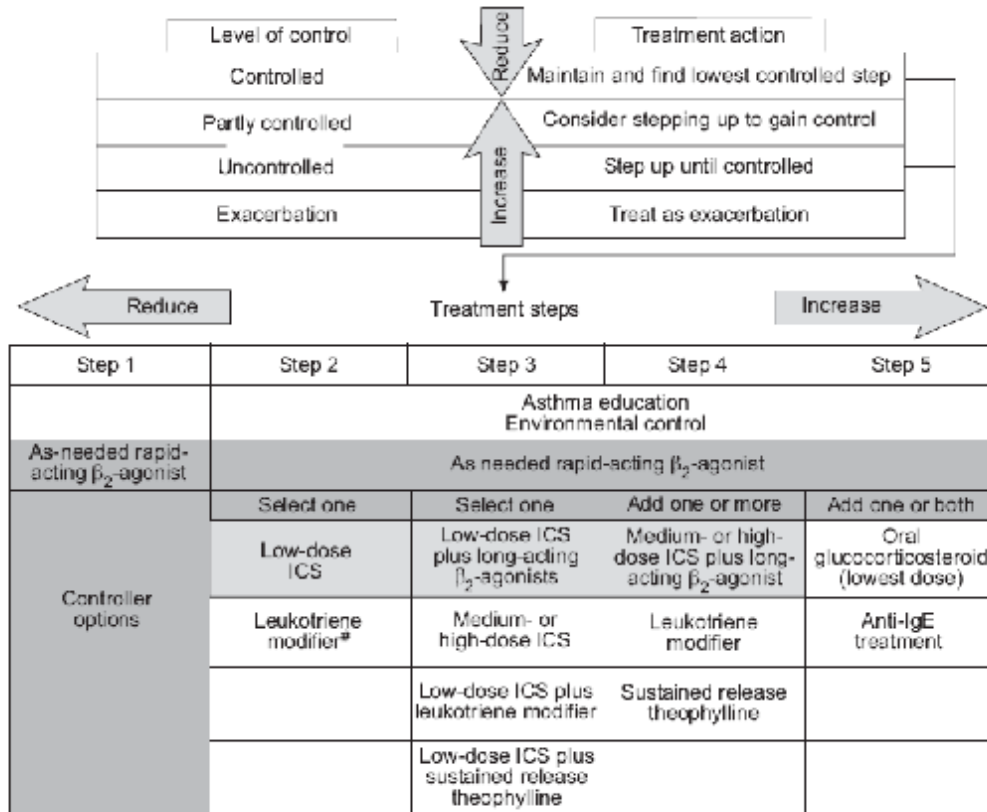
1. Rapid-acting inhaled β_2 - agonist (RABA) เป็นยาที่ใช้เป็นครั้งคราวเมื่อเกิด acute exacerbation เพื่อแก้ไข bronchospasm หรือใช้ก่อนการออกกำลังกายในผู้ป่วยที่มี exercise-induced bronchospasm ถ้าผู้ป่วยต้องใช้ยานี้บ่อยและติดต่อกันต้องประเมินใหม่ ว่าโรคเป็นรุนแรงมากขึ้น หรือต้องใช้ short-course oral steroid เสริม ผลข้างเคียงพบ tremor และ tachycardia
2. Anticholinergics มีประสิทธิภาพด้อยกว่า RABA อาจพิจารณาใช้ในกรณี que ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากยา β_2 - agonist
3. Short-acting oral β_2 - agonist ใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่ใช้ยาพ่นสูดไม่ได้ มีผลข้างเคียงมากกว่ายาพ่นสูด

การรักษาและป้องกันโรคหืด

1. การสร้างความสัมพันธ์ที่ดีระหว่างผู้ป่วย - แพทย์ เพื่อร่วมมือกันในการดูแลรักษาและป้องกันโรค ควรใช้ guided self-management ช่วยร่วมกับการให้ความรู้เรื่องโรคหืดและการรักษาแก่ผู้ป่วย การนัดติดตามการรักษเป็นระยะๆ จะช่วยปรับการรักษาและเพิ่ม compliance ในการรักษา
2. ค้นหาและลดปัจจัยเสี่ยง การหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นเป็นหลักการที่สำคัญที่สุดต่อการลดความรุนแรงของโรคหืด ผู้ป่วยทุกคนต้องปฏิบัติอย่างสม่ำเสมอในการหลีกเลี่ยงบุหรี่ สารก่อภูมิแพ้รักษาโรคที่พบร่วมด้วย ได้แก่ allergic rhinitis, sinusitis, gastroesophageal reflux
3. ประเมินการรักษาและติดตามผลการรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ controlled asthma แนะนำให้ปรับการรักษาตาม step 1-5 ของ guideline
 - Step 1 : As-needed reliever medication แนะนำให้ใช้ RABA ในผู้ป่วยที่มีอาการหอบเหนื่อยไม่รุนแรง นานๆ ครั้ง ไม่ต้องใช้ยาพ่นประจำ หรือใช้ในผู้ป่วยที่มี exercise-induced bronchospasm พ่นป้องกันอาการก่อนออกกำลังกายได้ ในกรณีมียาอื่นที่ใช้แทนได้ เช่น leukotriene modifier หรือ cromone
 - Step 2 : Reliever medication plus a single controller แนะนำให้ใช้ low-dose ICS ยาอื่นที่ใช้แทนได้ คือ leukotriene modifier โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่อยากใช้ steroid หรือเกิดผลข้างเคียงจาก steroid หรือในผู้ป่วยที่มี allergic rhinitis ร่วมด้วย ยาทางอื่นๆ ที่พอใช้ได้ แต่มีประสิทธิผลต่ำกว่า คือ sustained-release theophylline และ sodium cromoglycate

- **Step 3 : Reliever medications plus one or two controllers** ในเด็กวัยรุ่นและผู้ใหญ่ แนะนำให้ใช้ low-dose ICS + LABA ถ้าคุมอาการไม่ได้นาน 3-4 เดือน จึงค่อยปรับยา ICS เพิ่ม ยา formoterol ซึ่งเป็น LABA ชนิดหนึ่งที่ออกฤทธิ์เร็ว สามารถใช้ในกรณีเกิด acute asthma exacerbation โดยให้ผลดีเท่ากับการใช้ RABA แต่ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวๆ ในการรักษาโรคหืด การใช้ formoterol ร่วมกับ budesonide เพื่อเป็น reliever และ controller ในเด็กวัยรุ่นและผู้ใหญ่นั้นมีข้อมูลว่าสามารถลดอัตราการเกิด exacerbation และผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น โดยใช้ยาในปริมาณที่ลดลง ในเด็กอายุน้อยกว่าและเท่ากับ 5 ปี มีข้อมูลน้อยเกี่ยวกับการใช้ยา ICS + LABA จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นตัวเลือกแรกในการรักษา ทางเลือกที่ดีในการรักษาอีกวิธีคือใช้ median dose ICS ซึ่งได้ผลดีทั้งในเด็กและผู้ใหญ่
- **Step 4 : Reliever medication plus two or more controllers** ควรส่งต่อหรือปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคหืด เพราะ ต้องหาสาเหตุว่าทำไมรักษายาก แนวทางการใช้ยามีหลายรูปแบบ เช่น medium or high dose inhaled steroid + LABA ถ้ายังไม่ดีขึ้นใน 3-6 เดือน ให้เพิ่มยาตัวที่ 3 เข้าไป เช่น leukotriene modifier หรือ sustained-release theophylline ในผู้ป่วยบางรายใช้ medium-high dose ICS + leukotriene modifier ก็ได้ผลดี แต่ประสิทธิภาพด้อยกว่าการใช้ร่วมกับ LABA
- **Step 5 : Reliever medication plus additional controller options** ผู้ป่วยที่ไม่ดีขึ้นจากการรักษาใน step 4 อาจพิจารณาให้ oral steroid เสริมเป็น controller แต่มีผลข้างเคียงจากยาที่รุนแรง ยาอีกชนิดที่แนะนำคือ Anti-IgE ฉีดเสริมพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้

รูปที่ 2 แสดงวิธีการรักษาผู้ป่วย asthma ที่มีอายุมากกว่า 5 ปี



การติดตามการรักษาผู้ป่วยโรคหืด

หลักการสำคัญ คือ นัดตรวจอย่างต่อเนื่อง ปรับยาตามระดับของโรคที่ควบคุมได้ และใช้ยาในขนาดที่น้อยที่สุดที่สามารถควบคุม (controlled) ได้ สำหรับหลักในการปรับขนาดยาและระยะเวลาในการนัด ควรพิจารณาเป็นรายๆไป แต่มีข้อแนะนำที่นำไปปรับใช้ได้ ดังต่อไปนี้

- ลดยาลง 50% ถ้าควบคุมได้ด้วย medium to high dose ICS นาน 3 เดือน
- ลดยาลงเป็นพ่นสูดวันละครั้ง เมื่อควบคุมได้ด้วย low dose ICS
- ในผู้ป่วยที่ควบคุมได้ด้วย ICS + LABA ให้ลด ICS ลง 50% จนเหลือเป็น low dose ICS หรืออีกทางเลือกหนึ่ง คือ ลดขนาดยา combination ลงจากวันละ 2 ครั้งเป็นพ่นสูดวันละครั้ง หรือลดเป็น ICS อย่างเดียวแทน โดยใช้ขนาดของ ICS เท่ากับที่ใช้ใน combination ก่อนหน้านี้
- พิจารณายุติ controller ได้ ถ้าใช้ยา controller ที่ขนาดต่ำสุดเป็นระยะเวลา 1 ปี และไม่มีอาการกำเริบของโรค

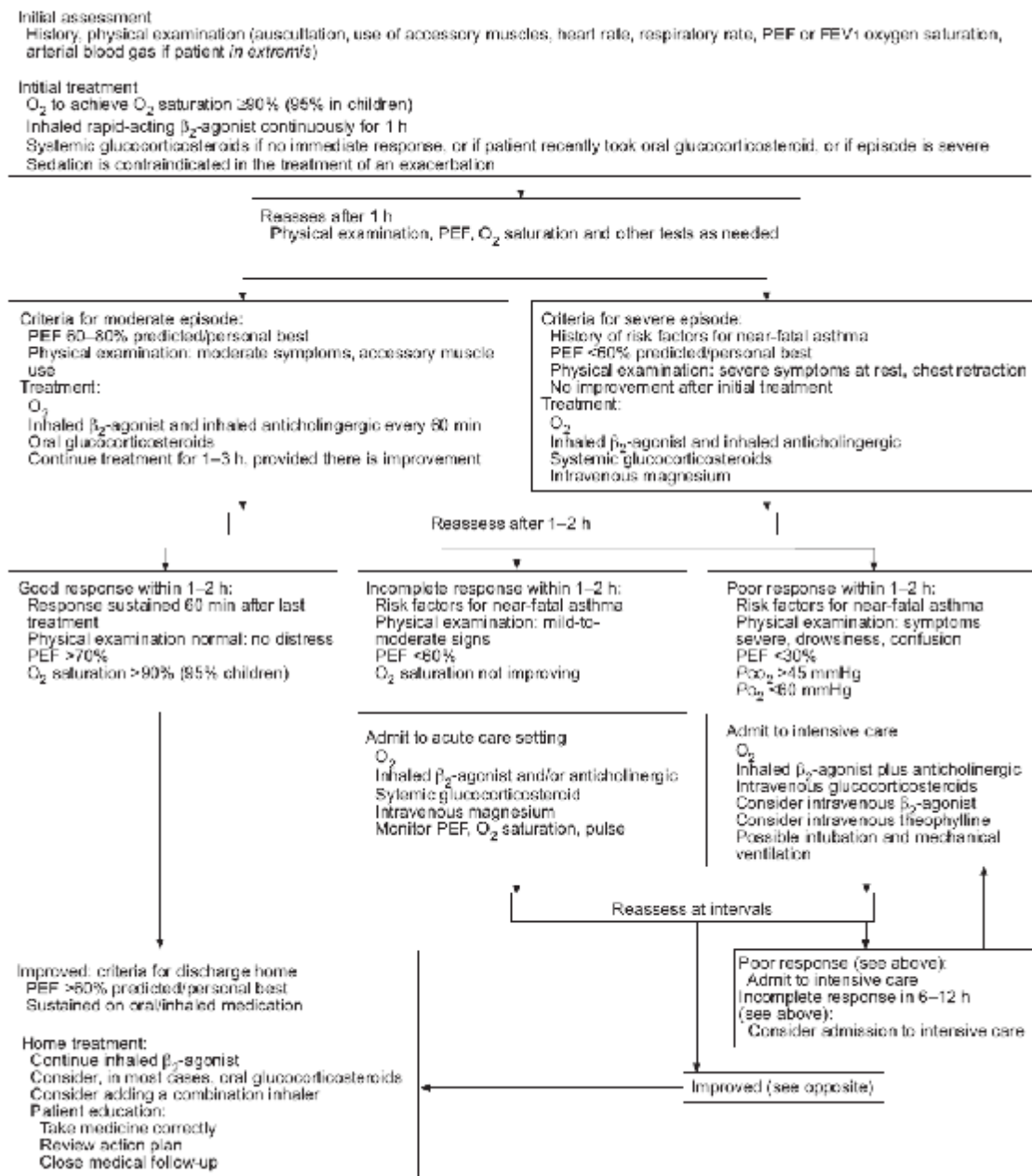
- การเพิ่ม ICS เป็น 2 เท่า เมื่อมีอาการโรคหืดกำเริบเป็นวิธีการที่ไม่แนะนำ แต่มีข้อมูลว่าการเพิ่มเป็น 4 เท่าหรือมากกว่า อาจใช้แทน **short-course prednisolone** ได้โดยมีระยะเวลาในการให้ 7-14 วัน แต่ยังคงต้องการการวิจัยเพิ่มเติม
- การใช้ **combination formoterol** ร่วมกับ **budesonide** เป็นยา **reliever** และ **controller** ในหลอดเดียวกัน พบว่ามีประสิทธิภาพสูง และสามารถป้องกันการเกิด **exacerbation** ได้เป็นอย่างดี
- การใช้ยา **combination formoterol** ร่วมกับ **budesonide** เป็นยา **reliever** และ **controller** ในหลอดเดียวกัน พบว่ามีประสิทธิภาพในการลด **asthma exacerbation** ในเด็กที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ปี ที่มีความรุนแรงของโรคในระดับปานกลางถึงมากได้อย่างมีประสิทธิภาพ

การดูแลรักษาภาวะหอบหืดเฉียบพลัน

วัตถุประสงค์หลักคือ การแก้ไขภาวะทางเดินหายใจอุดกั้น และขาดออกซิเจน (**hypoxemia**) ให้เร็วที่สุด และการวางแผนป้องกันการเกิดซ้ำ มีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงจนเกิด **asthma-related death** ที่ต้องให้ความดูแลอย่างใกล้ชิด คือ

- มีประวัติหอบรุนแรงจนต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ
- เคยหอบหนักต้องเข้าห้องฉุกเฉิน หรือนอนโรงพยาบาลในปีที่ผ่านมา
- กำลังใช้ยา **oral steroid** หรือเพิ่งหยุดยามา
- ไม่ได้ใช้ยา **inhaled steroid**
- ติดยา **RABA** ใช้มากกว่า 1 หลอดต่อเดือน
- มีปัญหาโรคจิตเวช
- ไม่ร่วมมือในการรักษา

รูปที่ 3 แสดงการรักษาผู้ป่วย asthma exacerbations



ภาวะอื่นๆที่พบร่วมด้วย

- **Pregnancy** ควรให้การรักษาตาม guideline เนื่องจาก uncontrolled asthma จะมีอันตรายต่อลูกในท้องมากกว่าการเกิดผลเสียจากการใช้ยา

- การผ่าตัด ต้องประเมินอาการ ตรวจสมรรถภาพปอด และควบคุมอาการได้ดีก่อนเข้าผ่าตัด ควรใช้ systemic steroid เป็น stress dose ในรายที่เคยได้รับยา systemic steroid มา ภายใน 6 เดือน
- Rhinitis, sinusitis และ nasal polyps ต้องรักษาร่วมด้วย เพื่อช่วยเสริมให้การควบคุมและรักษาโรคหืดได้ดีขึ้น
- Occupational asthma ต้องหาสาเหตุและหลีกเลี่ยง ให้การรักษาตาม guideline
- Respiratory infection ที่เป็นปัญหาต่อโรคหืด คือ การติดเชื้อไวรัส เช่น RSV ในเด็กทารก และ rhinitis ในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ ทำให้เกิด acute asthma exacerbation ถ้ามีอาการก็ให้การรักษาตาม guideline
- Gastroesophageal reflux พบว่า การรักษาด้วย anti-acid therapy เช่น H2-antagonist หรือ proton pump inhibitor ไม่ช่วยให้อาการโรคหืดดีขึ้น
- Aspirin-induced asthma (AIA) ต้องหลีกเลี่ยงยา NSAIDS และ hydrocortisone hemisuccinate การให้ยา steroid และ leukotriene modifier และการให้ยา COX-2 inhibitors ไม่กระตุ้น AIA

บทที่ 4

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ Bronchial Hyperresponsiveness

Bronchial Hyperresponsiveness หรือภาวะหลอดลมไวเกิน หมายถึง สภาพของหลอดลมที่มีปฏิกิริยาตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่เข้ามากกระตุ้น ทำให้หลอดลมหดเกร็งตีบแคบมากกว่าปกติที่ควรจะเป็น การวินิจฉัยอาศัยการทดสอบ Bronchoprovocative test เช่น Methacholine challenge test โดยให้ผู้ป่วยเป่า spirometry หาค่า baseline FEV1 หลังจากนั้นให้สูดน้ำยา methacholine เพื่อกระตุ้นหลอดลมให้หดตัว ให้เพิ่มความเข้มข้นของน้ำยามากขึ้นเรื่อยๆจนวัดค่า FEV1 ได้ลดลง 20% หรือจนถึงความเข้มข้นสูงสุด นำมาคำนวณหาค่า PD20 หรือ PC20 คือค่าที่บอกว่าขนาด (dose) หรือความเข้มข้น (concentration) ของน้ำยา methacholine ที่ทำให้ FEV1 ลดลง 20% [17] ถ้า PC20

1. > 16 mg/ml ปกติ
2. 4-16 mg/ml borderline BHR
3. 1-4 mg/ml mild BHR
4. < 1 mg/ml moderate to severe BHR

BHR พบในผู้ป่วย asthma ทุกอายุ ถ้ามีอาการมาก BHR ก็จะมีมากด้วย ถ้ามีอาการน้อย BHR ก็จะมีน้อยด้วย ผู้ป่วย asthma จะตอบสนองมากกว่าคนปกติ 10-100 เท่า ในคนปกติส่วนใหญ่ถึงแม้ได้รับน้ำยา methacholine ที่มี high concentration ก็ไม่ทำให้ FEV1 ลดลงต่ำกว่า 20% โรคที่มี BHR มากที่สุดคือ asthma เนื่องจากมี PC20 ต่ำมาก ส่วนใหญ่จะต่ำกว่า 4 mg/ml ผู้ป่วย asthma ที่ได้รับยา inhaled corticosteroid เป็นระยะเวลานานหรือหลีกเลี่ยงจากสิ่งกระตุ้น (allergen) มาเป็นเวลานาน จะทำให้ BHR ลดลงจนอาจกลับมาเป็นปกติได้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาผู้ป่วย asthma ที่ไม่มีอาการก็ยังพบว่าส่วนหนึ่งยังมีภาวะ BHR อยู่ ผู้ป่วย allergic rhinitis ที่ไม่มี asthma ร่วมด้วย อาจมี BHR ได้ 40% เมื่อติดตามไปนาน 4-5 ปี พบว่าผู้ป่วยดังกล่าวอาจกลายเป็น asthma ได้ พบว่า 40% ของผู้ป่วย allergic rhinitis จะมี mild nonspecific BHR PC20 เฉลี่ย 16 mg/ml ผู้ป่วย atopic dermatitis 70% พบว่ามี BHR ได้

ผู้ป่วย COPD 40-60% มี BHR โดยมี PC20 ใกล้เคียง กับผู้ป่วย asthma โดยมี PC20 เฉลี่ย 8-10 mg/ml นอกจากนี้ chronic bronchiectasis, cystic fibrosis 45-50% มี BHR

โรคอื่นๆที่อาจมี BHR ได้แก่ hypersensitivity pneumonitis, sarcoidosis, tropical pulmonary eosinophilia, chronic congestive heart failure

ในคนปกติ 5-10% ที่ไม่มีอาการพบว่ามี BHR อาจเป็นจากผู้นั้นเป็น mild intermittent asthma โดยที่ไม่ทราบมาก่อน หรือเป็น allergic rhinitis หรือเป็นญาติใกล้ชิดผู้ป่วย asthma ก็ได้

สาเหตุของ Bronchial hyperresponsiveness (BHR)

1. Genetic เป็น polygenic inheritance ถ้าพ่อและแม่เป็น asthma ทั้งคู่ ลูกมีโอกาสเป็น asthma 50% ถ้าเป็นฝ่ายหนึ่งฝ่ายใดข้างเดียวลูกมีโอกาสเป็น 25%
2. Allergen เด็กที่ได้รับ allergen มาก จะมีโอกาสเป็น asthma ได้มากกว่า พบ asthma ในประเทศที่พัฒนาแล้วได้มากกว่าประเทศกำลังพัฒนา คนในเขตเมืองเป็นมากกว่าในเขตชนบท คนอยู่กันอย่างหนาแน่นแออัดมากขึ้นทำให้มีปริมาณ allergen ในสิ่งแวดล้อมมากขึ้น allergen ที่สำคัญได้แก่ ไรฝุ่น ขนสุนัขและแมว แมลงสาบ เชื้อรา เกสรหญ้า ต้นไม้
3. การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ (Respiratory tract infection) : Virus, Chlamydia, Mycoplasma อาจทำให้มี BHR ได้แต่ไม่ทุกราย
4. Air pollution มีมากขึ้นในปัจจุบัน เช่น sulfur dioxide, nitrogen dioxide, ozone ผู้ป่วย BHR ส่วนใหญ่อาจไม่มีอาการจนกระทั่งได้รับสาร allergen, irritant, air pollution จึงทำให้มีอาการไอหอบ แน่นหน้าอก

คนปกติที่ได้รับ irritant เป็นปริมาณมากจะทำให้มี BHR เมื่อหายดีก็จะกลับเป็นปกติได้ ผู้ที่มี BHR จาก respiratory tract infection จะกลับสู่ภาวะปกติใน 8-12 สัปดาห์ แต่อาจต่อเนื่องไปนานกว่านี้ได้ถ้ามีปัจจัยอื่นมาเสริม

ข้อบ่งชี้ในการตรวจความไวของหลอดลม (Indication MCT)

1. เพื่อหาภาวะ bronchial hyperresponsiveness ซึ่งอาจเกิดจากโรค asthma หรือโรคอื่นๆที่ทำให้มี BHR
2. เพื่อวัดความรุนแรงของ BHR
3. ใช้ติดตามการตอบสนองจากการรักษา
4. ใช้ประเมิน occupational asthma
5. ช่วยประเมิน relative risk ในการเกิด asthma ในกลุ่มเสี่ยง

ข้อห้ามในการตรวจความไวของหลอดลม (Contraindication MCT) [18]

1. มี Severe airflow limitation (FEV1 < 50% predicted or < 1 L)
2. มี Heart attack หรือ stroke ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา
3. โรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ (SBP > 200 mmHg, or DBP > 100 mmHg)
4. มีประวัติเป็น aortic aneurysm
5. มี Moderate airflow limitation (FEV1 < 60% predicted or < 1.5 L)
6. ไม่สามารถตรวจวัดสมรรถภาพปอดได้
7. ตั้งครรภ์
8. มารดาที่ต้องดูแลทารกและให้นมบุตร (nursing mother)
9. กำลังใช้ยากลุ่ม cholinesterase inhibitor (สำหรับโรค myasthenia gravis)

การเตรียมตัวของผู้เข้ารับการตรวจสอบ

1. งดยา สารที่อาจรบกวนผลการทดสอบตามตาราง

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อเพิ่มความไวของหลอดลม (Bronchial hyperresponsiveness)

Factor	Minimum time interval from last dose to study
Medication :	
Short-acting inhaled bronchodilators, such as isoproterenol, Isoethamine, metaproterenol, albuterol, or terbutaline	8 hr
Medium-acting bronchodilators, such as ipatropium	24 hr
Long-acting bronchodilators, such as salmeterol, fometerol, Tiotropium	48 hr
Oral bronchodilators	
Liquid theophylline	12 hr
Intermediate-acting theophylline	24 hr
Long-acting theophylline	48 hr
Standard beta2-agonist tablets	12 hr
Long-acting beta2-agonist tablets	24 hr

ตารางที่ 4 (ต่อ) ปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มความไวของหลอดลม (Bronchial hyperresponsiveness)

Factor	Minimum time interval from last dose to study
Cromolyn sodium	8 hr
Nodocromil	48 hr
Hydroxazine, cetirizine	3 days
Leukotriene modifiers	24 hr
Foods	
Coffee, tea, cola drinks, chocolate	Day of study

2. ไม่ต้องงดน้ำและอาหารมาก่อนการทดสอบ
3. แพทย์อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงวิธีการทดสอบ อาจทำให้เกิดอาการไอ แขนงหน้าอกได้บ้าง
4. ให้ผู้ป่วยลงนามในใบ **inform consent**
5. นั่งตามสบายขณะทดสอบ
6. สามารถเป่าสมรรถภาพปอดอย่างเชื่อถือได้

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่มีผลเพิ่มความไวของหลอดลม (Bronchial hyperresponsiveness)

Factor	Duration of effect
Exposure to environmental antigens	1-3 weeks
Occupational sensitizer	Months
Respiratory infection	3-6 weeks
Air pollutants	1 week
Cigarette smoke	Uncertain
Chemical irritants	Days to months

การเตรียมน้ำยา Methacholine

Methacholine มีลักษณะเป็นผงสีขาว เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ของ acetyl choline นำมาละลายกับ 0.9% normal saline เป็นน้ำยาความเข้มข้นต่างๆ เก็บไว้ในตู้เย็น อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ได้นาน 3 เดือน ถ้าน้ำยามีความเข้มข้นมากกว่า 0.125 mg/ml

วิธีวัดความไวของหลอดลม

วิธีการให้ยา dosing protocol มี 2 วิธี

1. 2 minute tidal breathing method โดยใช้ nebulizer พ่นผ่านหน้ากาก เช่น Wright nebulizer โดยปรับ flow 7-9 L/min ให้ได้ปริมาณละอองฝอยที่ออกจากเครื่องเฉลี่ย $0.13 \text{ ml/min} \pm 10\% \text{ MMD } 1-3.6 \mu\text{m}$
2. five-breath dosimeter method โดยใช้ Devilbiss nebulizer ร่วมกับ Rosenthal dosimeter ที่ต่อกับถังแก๊สมีค่าแรงดัน 30 psi ตั้งค่า dose delay 0.2 วินาที เพื่อให้ น้ำยาตกลงบนหลอดลมในตำแหน่งที่เหมาะสม ตั้งค่า dose duration 0.6 วินาที ซึ่งเป็นระยะเวลาหายใจเข้าตามสบายอย่างเต็มที่ ครั้งแรกกดปุ่ม manual dose เพื่อ prime nebulizer ก่อน ให้ผู้ป่วยอม mouth piece ปิดจมูกด้วย nose clip เพื่อป้องกันไม่ให้อากาศผ่านเข้าไปเจอจางน้ำยา ให้ผู้ป่วยหายใจเข้าซ้ำๆ ให้คงที่มากที่สุด

Dosing schedules ปริมาณน้ำยาที่ใช้ในการทดสอบก็แตกต่างกันไปในแต่ละ

ห้องทดลอง เช่น 0.0625, 0.125, 0.5, 1, 4, 16 หรือ 0.125, 0.5, 1, 5, 10 mg/ml

โดยทั่วไปจะเพิ่มความเข้มข้นของน้ำยาครั้งละ 2-4 เท่า

นำน้ำยาออกจากตู้เย็นมาตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 30 นาที ก่อนทดสอบ ใส่ น้ำยาครั้งละ 2 มิลลิลิตร ลงไปใน nebulizer ผู้รับการทดสอบนั่งตลอดการทดสอบ เป่า spirometry เป็นพื้นฐาน ก่อน หายใจเข้าจาก FRC ซ้ำๆ ลึกๆ จนถึง TLC จะใช้เวลาประมาณ 0.6 วินาที แล้วกลั้นใจไว้ 5 วินาที หายใจออก ทำซ้ำอีกรวม 5 ครั้ง โดยใช้เวลาทั้งหมดไม่เกิน 2 นาที หลังจากนั้น ภายใน 30-90 วินาที จะต้องเป่า spirometry ซ้ำเพื่อวัด FEV1 ไม่ควรเกิน 3-4 ครั้งใน 3 นาที ทั้งนี้เพื่อให้ผลของยาคงที่โดยระยะเวลาระหว่างน้ำยาแต่ละความเข้มข้นภายใน 5 นาที

ถ้า FEV1 ที่วัดได้หลังหายใจเอาน้ำยา ลดลงต่ำกว่าค่าเริ่มต้นไม่ถึง 20% ก็ทำการทดสอบด้วยน้ำยาความเข้มข้นลำดับต่อไป ถ้า FEV1 ที่วัดได้หลังหายใจเอาน้ำยาเข้าไป ลดลงต่ำกว่าค่าเริ่มต้นมากกว่า 20% ก็หยุดการทดสอบ ให้ยาขยายหลอดลม เช่น salbutamol MDI 4 puff ผ่าน spacer รออีก 15 นาที เป่า spirometry ซ้ำเพื่อให้ FEV1 กลับมาปกติ

รูปที่ 4 เครื่อง Rosenthal dosimeter



การแปลผลการทดสอบ

ถ้า FEV1 ลดลงไม่ถึง 20% หลังจากใช้น้ำยาความเข้มข้น 16 mg/ml รายงานว่า PC20 > 16 mg/ml

ถ้า FEV1 ลดลงมากกว่า 20% จากค่าเริ่มต้นก็คำนวณหาค่า PC20 จากสูตร

$$PC20 = \text{antilog} [\log C1 + [(\log C2 - \log C1)(20 - R1)] / (R2 - R1)]$$

C1 = ความเข้มข้นของ methacholine ก่อนความเข้มข้นสุดท้าย

C2 = ความเข้มข้นของ methacholine สุดท้าย ที่ทำให้ FEV1 ลดลง 20%

R1 = %FEV1 ที่ลดลงหลังจากได้น้ำยาความเข้มข้น C1

R2 = %FEV1 ที่ลดลงหลังจากได้น้ำยาความเข้มข้น C2

ปัจจัยต่างๆที่ต้องนำมาพิจารณาก่อนการแปลผล

1. Pretest probability ที่จะ เป็น asthma ในแต่ละคน
2. มีหลอดลมอุดกั้นอยู่ก่อน เช่น โรคถุงลมโป่งพอง (COPD)
3. คุณภาพของ pulmonary function test ต้องเชื่อถือได้ ควรทำอย่างน้อย 3 ครั้ง และค่าที่ได้ไม่ควรแตกต่างกันมากกว่า 5%
4. อาการที่เกิดขึ้นเมื่อเสร็จการทดสอบ
5. Pulmonary function ดีขึ้นหลังให้ยาขยายหลอดลม
6. ความไว (Sensitivity) และความจำเพาะ (specificity)

จาก ROC curve ค่าที่ดีที่สุดที่ใช้แยกแยะระหว่างผู้ที่เป็น asthma และไม่เป็น คือ PC20 8-16 mg/ml

False positive คือ PC20 \leq 8 mg/ml แต่ผู้ป่วยไม่ได้เป็น asthma อาจเกิดจากผู้ป่วยเป็น allergic rhinitis, COPD, smoker methacholine challenge test มีผลบวกลวง (false positive) สูง และ positive predictive value ต่ำ ประมาณ 30% allergic rhinitis มี borderline BHR

False negative คือ ผู้ป่วยเป็น asthma แต่ PC20 >8-25 mg/ml พบได้น้อย negative predictive value มากกว่า 90% อาจเป็นได้จากได้รับยา anti-inflammatory, steroid, ไม่ได้สัมผัส allergen มานานมาก, เป็น occupational asthma ที่มี allergy ต่อ specific antigen

ถ้า PC20 1-16 mg/ml แต่ไม่มีอาการหอบหืด อาจเป็นจาก

1. เป็น mild intermittent asthma แต่ไม่รู้ว่าเป็นอยู่
2. มีอาการ แต่ไม่รู้ว่ามีผิดปกติ
3. มี mild BHR จากภาวะอื่น เช่น viral infection, smoker
4. เป็น asthma ที่ไม่มีอาการ ซึ่งจะเป็น asthma ที่มีอาการในอนาคตได้ 15-45% ใน 2-3 ปีต่อไป

บทที่ 5

บททวนวรรณกรรมความสัมพันธ์ระหว่าง GERD และ asthma

การเกิดกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) และ โรคหืด (asthma) มีความสัมพันธ์กัน มีรายงานว่า การเกิดกรดไหลย้อนเป็นเหตุกระตุ้น (potential trigger) ของโรคหืด [15] และพบว่า มีโรคหืด มากขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่า อุบัติการณ์ของการเกิดกรดไหลย้อน มากขึ้นในผู้ป่วยโรคหืด [10,19,20-21]

- Field et al. [7] รายงานผู้ป่วยโรคหืด 109 ราย เทียบกับกลุ่มควบคุม 135 ราย พบว่ามีอาการแสบร้อนหน้าอก (heartburn) ในผู้ป่วยโรคหืด 77% ขณะที่กลุ่มควบคุม มี 48%
- Perrin-Fayolle et al. [22] รายงานผู้ป่วยโรคหืด 65% มีอาการของกรดไหลย้อน (GERD symptoms)
- Sontag et al. [23] พบว่า 43% ของผู้ป่วยโรคหืดในผู้ใหญ่ มีผลพยาธิวิทยา พิสูจน์ว่าเป็นหลอดอาหารอักเสบ (biopsy-proven esophagitis)
- Sontag et al. [24] พบว่า 24-hour esophageal pH test ในผู้ป่วยโรคหืด มีความผิดปกติของการไหลย้อนของกรด (abnormal esophageal acid contact time) 82%
- Harding et al. [25] พบว่า 24-hour esophageal pH test ในผู้ป่วยโรคหืด ที่มีอาการของกรดไหลย้อน (GERD symptoms) มีความผิดปกติของการไหลย้อนของกรด (abnormal esophageal acid contact time) 72%
- Harding et al. [8] พบผู้ป่วยที่ไม่มีอาการของกรดไหลย้อน (silent GERD) ในผู้ป่วยโรคหืด โดยวิธี 24 hours esophageal test 62%
- 50-80% ของผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด มีภาวะกรดไหลย้อน ร่วมด้วย
- Karoni S et al. [48] ได้ศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วย 81 ราย พบอุบัติการณ์ของการเกิดกรดไหลย้อน 52% และพบอุบัติการณ์ของกรดไหลย้อนช่วงนอน (nocturnal reflux) 43% นอกจากนี้ยังพบว่าการเกิดกรดไหลย้อนช่วงกลางวันมี reflux episode น้อยกว่า ระยะเวลา reflux episode นานกว่า และมีอาการของระบบทางเดินหายใจน้อยกว่าการเกิดกรดไหลย้อนช่วงกลางวัน

ตารางที่ 6 แสดงอุบัติการณ์การเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด [15]

Findings	Adults	Children
Heartburn	77%	50%
Reflux-associated respiratory symptoms	41%	-
Clinically silent GERD	62%	23%
Esophagitis	43%	5.85%
Abnormal esophageal pH	82%	75%

- Locke GR [26] พบว่ามีผู้ป่วยโรคหืดมากขึ้นในกลุ่มคนที่มีอาการ แสบร้อนหน้าอก (heartburn) และอาการของอาหารไหลย้อนขึ้นมา (regurgitation) เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีอาการ
- El-Serag H B [27] พบว่ามีการเพิ่มความเสี่ยงของโรคหืดในเด็กที่มีกรดไหลย้อนเมื่อเทียบกับคนปกติ
- Ruigomez [10] ได้รายงานผลการศึกษาไปข้างหน้า (longitudinal study in UK general practice) ของผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน (GERD) 5653 ราย และผู้ป่วยโรคหืด (asthma) 9712 ราย ตั้งแต่ปี 1996 ติดตามไป 3 ปี พบว่า relative risk (RR) ของการมีโรคหืด (asthma) ในผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน (GERD) เท่ากับ 1.2 (95%CI 0.9-1.6) ในขณะที่ relative risk (RR) ของการมีกรดไหลย้อน (GERD) ในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) เท่ากับ 1.5 (95%CI 1.2-1.8) และได้สรุปว่า ผู้ป่วยโรคหืด มีความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญ (significant increase risk) ของการเป็นกรดไหลย้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปี

- แรกของการวินิจฉัย ส่วนผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน ไม่มีการเพิ่มความเสี่ยง (non-significant increase risk) ของการเป็นโรคหืด
- De-Nan Wu [11] รายงานในวารสาร Chest ปี 2000 ว่ามีการเพิ่มขึ้นของความไวของหลอดลม (airway hyperresponsiveness) เมื่อทดลองใส่กรดไฮโดรคลอริก (HCL) เข้าไปกระตุ้นในหลอดอาหารของผู้ป่วยโรคหืดแต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ vital capacity, FEV1, PEF rate และ respiratory resistance
 - D Vincent [28] รายงานในวารสาร European Respiratory Journal ปี 1997 ว่าพบภาวะกรดไหลย้อน 32% ในผู้ป่วยโรคหืด และพบว่ามีความสัมพันธ์เชิงบวก (positive correlation) ระหว่าง PC20 กับ NRE (number of reflux episodes) $r = 0.983$, $p = 0.001$ ในรายงานนี้ใช้การตรวจกรดไหลย้อน (esophageal pH test) ในการวินิจฉัยกรดไหลย้อน เมื่อเปรียบเทียบค่าการตรวจสมรรถภาพปอด (FEV1, MEF25%, MEF50%, MEF75%) และ PC20 ในผู้ป่วยโรคหืด ที่มีกรดไหลย้อน เทียบกับไม่มีกรดไหลย้อน พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสรุปว่า NRE (number of reflux episodes) เป็นตัวประเมินหลัก (main determine) ของความสัมพันธ์ระหว่างกรดไหลย้อนและโรคหืด
 - Jiang [12] ได้เปรียบเทียบผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด 30 คน ที่มี กรดไหลย้อน (วินิจฉัยโดย gastroscope หรือ barium esophagogram) แยกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกให้ยา omeprazole 20 mg ต่อวัน และ domperidone เป็นเวลา 6 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 ไม่ให้ยา พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะพื้นฐาน (baseline characteristics) ผลการตรวจสมรรถภาพปอด (lung function) และ PC20 ไม่แตกต่างกัน พบว่าหลังการรักษา กลุ่มแรกค่า FEV1 และ PC20 ดีขึ้น ($P < 0.05$) ขณะที่กลุ่มที่ 2 ไม่มีการเปลี่ยนแปลง
 - Bagnato [29] รายงานในวารสาร Respiration ปี 2000 พบว่าในผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน 30 ราย ที่วินิจฉัยจากการส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร (gastroscope) มีการตรวจความไวของหลอดลม หรือ BHR ($PC20 \leq 8$ mg/ml) จำนวน 11 รายจาก 30 ราย ในขณะที่กลุ่มควบคุม มี 2 รายจาก 30 ราย

สาเหตุที่ทำให้พบ GERD มากขึ้นในผู้ป่วย asthma [15]

1. Incompetent Lower esophageal sphincter
2. Inefficient esophageal clearance or refluxed material
3. Delayed gastric emptying time
4. Increase pressure gradient ระหว่างช่องอก (thorax) และช่องท้อง (over-riding LES pressure)
5. Autonomic dysregulation
6. มีความชุกของ hiatal hernia และ obesity ที่สูงในผู้ป่วย asthma ซึ่งทั้ง 2 ภาวะนี้มีส่วนทำให้มี GERD มากขึ้น
7. Hyperinflation ที่เกิดจาก bronchospasm ทำให้ crural diaphragm อยู่ในตำแหน่งที่ไม่เหมาะสมต่อการทำงาน ซึ่งจะไปมีผลต่อ LES pressure มีการหย่อนตัว (relaxation) เพิ่มขึ้น
8. ยาที่ใช้ใน asthma ได้แก่ theophylline, albuterol, oral steroid, มีส่วนทำให้มี GERD มากขึ้น โดย theophylline เพิ่ม gastric acid secretion และลด LES pressure ส่วน albuterol มีผลลด LES pressure แบบ dose dependent
ในขณะที่เดียวกันก็พบว่าภาวะกรดไหลย้อน มีส่วนทำให้โรคหืดเป็นมากขึ้น

กลไกที่การเกิดกรดไหลย้อนกระตุ้นให้เกิดโรคหืด (GERD trigger asthma)

Stein [30-31] ได้รายงานในวารสาร American Journal of Medicine ปี 2003 เกี่ยวกับกลไกของการเกิดว่าอาจเป็นจาก

1. Microaspiration ทำให้มีหลอดลมอักเสบ (airway inflammation) และกลไกการป้องกันของหลอดลม (airway protective mechanism) ไม่สามารถทำให้ภาวะกรดกลายเป็นกลาง (neutralized acid) ที่เยื่อหลอดลม (airway epithelium) ได้
2. Vagal reflexes พบว่าการไหลย้อนของกรด (esophageal acid reflux) ทำให้มี vagal tone เพิ่มขึ้น โดยกระตุ้น vagal reflexes ได้ 2 กลไก
 - 2.1 กระตุ้น esophageal receptors ที่รับรู้การเปลี่ยนแปลงของภาวะกรด-ด่าง (pH), osmolality และความดัน (pressure) โดยส่ง efferent ไปที่สมองส่วน midbrain บริเวณ nucleus of solitary tract แล้วส่ง efferent reflex ไปที่หลอดลม ทำให้เกิดการอักเสบของหลอดลม (airway inflammation) เยื่อหลอดลมบวม (mucosal edema), การหลั่งเยื่อเมือกมากขึ้น (mucous

hypersecretion) และการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดลม(smooth muscle contraction) คล้ายกับที่เกิดในผู้ป่วยโรคหืด

2.2 Noxious หรือ painful stimuli จะกระตุ้น local axon reflex เกิด neuroinflammatory consequences

3. Hyperresponsiveness จากการที่มี vagal efferent มาที่หลอดลม ทำให้มีหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้น (airway hyperresponsiveness)
4. Neuroinflammatory reflexes จาก reflex ทำให้มีการหลั่งสารต่างๆ (mediators) ทำให้มีการอักเสบของหลอดลม (airway inflammation)

รูปที่ 5 แสดงกลไกที่การเกิดกรดไหลย้อนกระตุ้นให้เกิดโรคหืด (GERD trigger asthma)

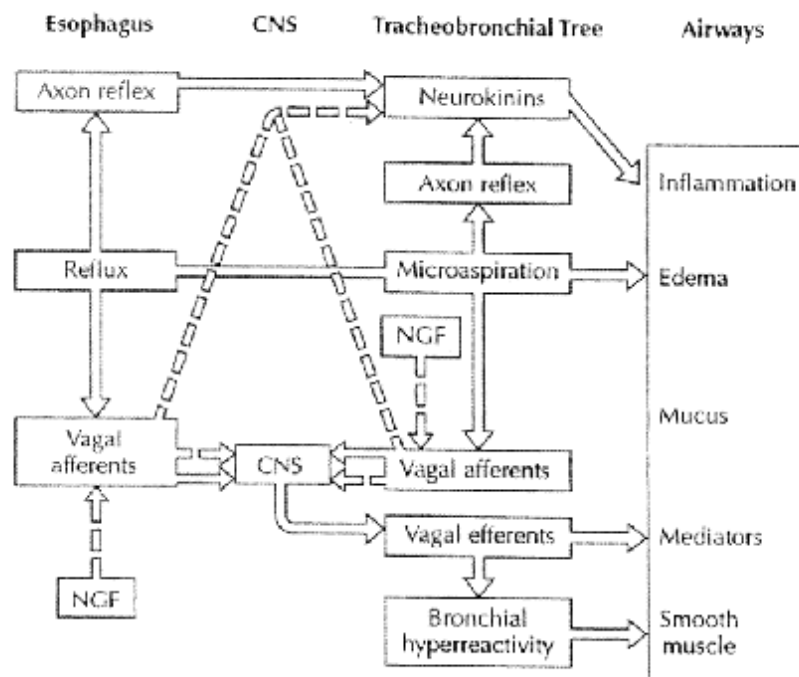


Figure 1. Both esophageal afferents and airway afferents lead to central nervous system (CNS) stimulation with resultant increases in vagal efferent impulses. This leads to increased airway hyperresponsiveness. NGF = nerve growth factor. (Reproduced with permission from Williams & Wilkins.²²)

รูปที่ 6 แสดงกลไกที่การเกิดกรดไหลย้อน มีผลต่อความไวของหลอดลม (airway hyperresponsiveness)

A Symposium: Possible Mechanisms of Influence of Esophageal Acid on Airway Hyperresponsiveness/Stein

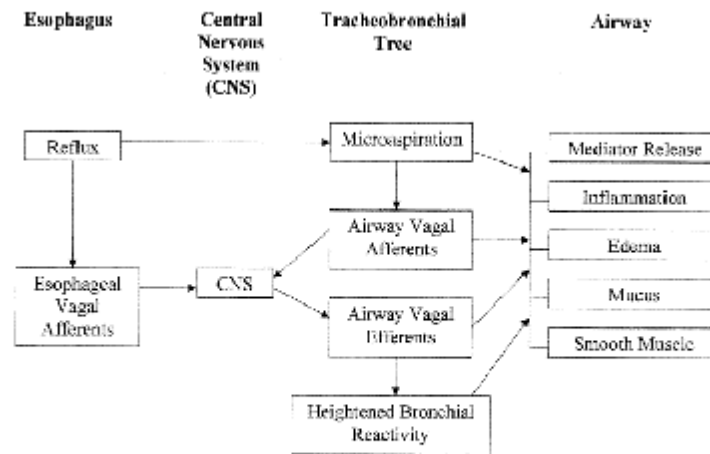


Figure 2. Gastroesophageal reflux disease may lead to microaspiration with direct effects on the epithelium. Refluxate can stimulate vagal afferents in the esophagus or the tracheobronchial tree. Axon reflexes may cause direct pulmonary neuroinflammatory changes or can lead to central nervous system (CNS) stimulation. The addition of nerve growth factor can lead to switching of airway "A" fibers to tachykinin-expressing fibers, which result in greater CNS stimulation and peripheral neuroinflammatory effects.

รูปที่ 7 แสดง sensory nerve innervation ของหลอดอาหาร (esophagus) และหลอดลม (airway)

A Symposium: Reflex Mechanisms in Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma/Canning and Mazzone

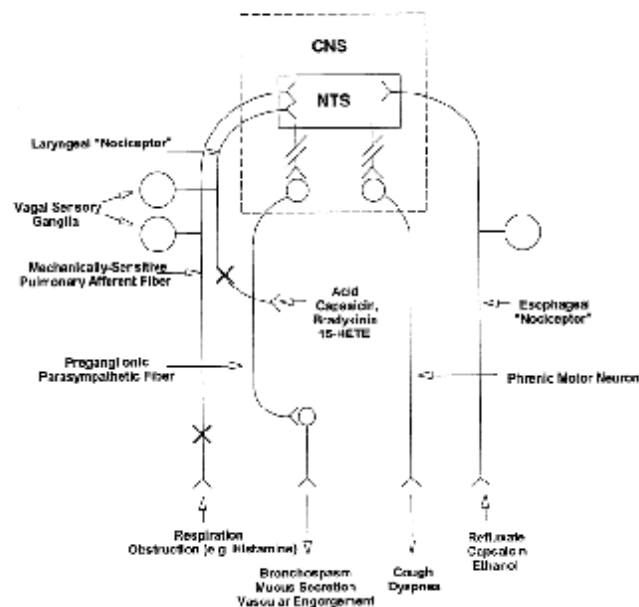


Figure 1. Schematic representation of the sensory nerves innervating the airways and esophagus and potential mechanisms of gastroesophageal reflux disease-induced asthma. During airway obstruction, rapidly adapting mechanoreceptors initiate cough and parasympathetic reflexes such as bronchospasm, mucus secretion, and vasodilation. When activated by stimuli, airway nociceptors also precipitate defensive reflexes such as cough, bronchospasm, and mucus secretion. Nociceptors also innervate the esophageal mucosa and respond to stimuli such as acid, capsaicin, and ethanol. The pathways of some esophageal and airway sensory nerves terminate in the same regions of the commissure of the nucleus of the solitary tract (NTS) in the central nervous system (CNS). 15-HEETE = 15-hydroxyicosanotetraenoic acid.

มีรายงานการรักษากรดไหลย้อนโดยให้ยานานอย่างน้อย 3 เดือน อาจทำให้โรคหืดดีขึ้น ผลการตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) ดีขึ้น ใช้นยาเพื่อรักษาโรคหืดน้อยลง รวมทั้งในกลุ่ม difficult asthma ด้วย [12, 33-37] แต่บางรายงานก็ไม่ได้ผล ยังไม่มีผลสรุปแน่นอนแต่อาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยในแต่ละรายงานยังมีน้อย ยาลดกรดที่ให้อาจจะยังไม่สามารถควบคุมระดับกรด-ด่างให้มากกว่า 4 (maintain pH > 4) ได้ดีพอ และยังให้ยาอย่างไม่นานพอ [38] ในรายงานที่ได้ผล มักจะให้ยานานมากกว่า 3-6 เดือน และให้ยากลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) [39-42]

Kalijander [34] ได้สรุปผลการศึกษาของยา proton pump inhibitor ต่อภาวะ GERD-related asthma พบว่าบางการศึกษา การให้ยา proton pump inhibitor ในผู้ป่วยโรคหืด ที่มีกรดไหลย้อน อาจทำให้ สมรรถภาพปอด (lung function) ดีขึ้น แต่เป็นส่วนน้อย ในผู้ป่วยเป็นกรดไหลย้อนแบบรุนแรง (severe GERD) หลังได้ยา proton pump inhibitor จะทำให้โรคหืดดีขึ้น

ตารางที่ 7 แสดงประสิทธิภาพ (efficacy) ของยา omeprazole ต่อผลของโรคหืด (asthma outcome) ในผู้ป่วยโรคหืดที่เป็นโรคที่เป็นกรดไหลย้อน จากการศึกษาต่างๆ [34]

Study	N enrolled/ completed	Duration (wk)	OMP (mg/day)	Asthma symptoms		PEF	FEV1
				Daytime	Nocturnal		
RCT, double blind, crossover							
Ford et al. (1994)	11/10	4	20	-	-	-	NA
Mier et al. (1994)	15/15	6	40	NA	NA	NA	±
Teichtahl et al. (1996)	25/20	4	40	-	+	+	-
Levin et al. (1998)	11/9	8	20	+	+	+	-
Kiljander et al. (1999)	57/52	8	40	-	-	-	-
Open, uncontrolled							
Harding et al. (1996)	35/50	12	20-60	±	±	±	±
RCT							
Boree et al. (1998)	36/30	12	80	-	-	-	-

PEF = peak expiratory flow; FEV1 = force expiratory volume in 1 second; NA = not available;
+ = positive treatment effect; - = no treatment effect; OMP = omeprazole

มีรายงานว่า การเกิดกรดไหลย้อนเป็นสาเหตุของการไอเรื้อรัง และการรักษาการรักษากรดไหลย้อนทำให้อาการ ไอดีขึ้น แต่ต้องให้ยาลดกรดให้สามารถควบคุมระดับกรด-ด่าง (maintain pH) ให้มากกว่า 4 นานอย่างน้อย 3 เดือนเช่นกัน

J L Coughlan [38] ได้รายงาน Systemic review จากการศึกษา 12 การศึกษา (12 randomized controlled trials) ของผลของการรักษาหลอดอาหารอักเสบจากกรดไหลย้อน (reflux esophagitis) ต่อผลของโรคหืด (asthma outcome) โดยมีระยะเวลาในการรักษาตั้งแต่ 1 สัปดาห์ถึง 6 เดือน โดยมี 8 การศึกษา ที่มี ผลดีขึ้นของผลที่ได้ในผู้ป่วยโรคหืด หรือ asthma outcome (FEV1, PEF, asthma symptoms, nocturnal asthma symptoms, use of asthma medications) อย่างใดอย่างหนึ่ง แตกต่างกันไปในแต่ละรายงานและสรุปว่าจากรายงานที่มีอยู่ไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนว่าการรักษากรดไหลย้อน จะทำให้ asthma outcome ดีขึ้น แต่ในแต่ละรายงานข้อบ่งชี้ (criteria) ในการวินิจฉัยกรดไหลย้อนก็มีหลายอย่าง ตั้งแต่การทำ esophageal pH monitoring การส่องกล้อง (endoscopy) อาการ (history of symptoms) และ acid perfusion test มีเพียง 1 รายงานที่มี FEV1 ดีขึ้น จำนวนผู้ป่วยในแต่ละรายงานยังมีน้อยระยะเวลาการรักษาในแต่ละการศึกษาค่อนข้างสั้น

บทที่ 6

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (Cross-sectional descriptive study)

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยที่เข้าได้กับหลักเกณฑ์การวินิจฉัยโรคหืด (asthma) ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว (Consecutive sampling) โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทั้งแบบผู้ป่วยใน และผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภาอากาศไทย ระหว่างเดือนกรกฎาคม 2551 ถึง เดือนมกราคม 2552

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปทั้งหญิงและชาย
2. ผู้ป่วยที่เข้าได้กับหลักเกณฑ์การวินิจฉัยโรคหืด (asthma) ดังนี้

โรคหืด (asthma) ให้ถือตามเกณฑ์การวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้

- ประวัติ : มีอาการหอบเหนื่อย ไอเรื้อรังเป็นๆหายๆ ซึ่งอาจมีประวัติโรคหืด หรือโรคภูมิแพ้ในครอบครัว และตอบสนองต่อการรักษาโรคหืด
- ตรวจร่างกาย : ตรวจปอดได้ยินเสียงวี๊ด (wheezing) แต่ในบางรายอาจตรวจร่างกายปกติได้
- ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับโรคหืดจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการตรวจสมรรถภาพปอด เพื่อยืนยัน airflow obstruction ประเมินความรุนแรงของโรค และดูการตอบสนองจากการใช้ยาขยายหลอดลม ดังนี้

- a. ค่า FEV1/FVC น้อยกว่า 0.75-0.80 บ่งชี้ว่ามี airflow limitation
- b. FEV1 reversibility ค่า FEV1 เพิ่มขึ้นมากกว่า 12% และมากกว่า 200 ml จากก่อนให้ยาพ่นขยายหลอดลม

- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับการวินิจฉัยโรคหืด แต่ผลการตรวจสมรรถภาพปอดปกติ จะได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการตรวจความไวของหลอดลม (airway hyperresponsiveness) โดยใช้วิธี methacholine challenge test ประเมินออกมาเป็นค่า PC20 (ค่าความเข้มข้นของ methacholine ที่ทำให้ระดับ FEV1 ลดลง 20%) โดยค่า PC20 น้อยกว่า 16 mg/ml ถือว่ามี airway hyperresponsiveness และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าการศึกษาแม้ได้อธิบายแล้ว
2. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการตรวจ 24-hour pH monitoring
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยา oral corticosteroid และยากลุ่ม aminophylline จะถูกคัดออกจากการศึกษา (ผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการศึกษามีการพบทอนในเวชระเบียน ถ้าได้รับยา 2 กลุ่มนี้ จะถูกคัดออกจากการศึกษา ไม่คำนึงถึงระยะเวลาที่ทำการศึกษา) เนื่องจากอาจทำให้เกิด GERD หรือมีผลต่อการตรวจ 24-hr pH monitoring ได้
4. ผู้ป่วยที่ได้รับยา proton pump inhibitor ต้องหยุดยาก่อนรับการตรวจ 24-hr pH monitoring เป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน แต่ถ้าไม่สามารถหยุดยาได้ จะถูกคัดเลือกออกจากการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าสู่การวิจัยเป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการตรวจ 24-hour pH monitoring มาก่อน ถ้าเคยได้รับการตรวจมาแล้ว และวินิจฉัยว่าเป็น gastroesophageal reflux ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะถูกคัดออกจากการวิจัย เพราะไม่สามารถหยุดยา proton pump inhibitor เพื่อทำการตรวจซ้ำได้ การหยุดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะทำให้อาการเป็นมากขึ้นได้

ดังนั้นผู้ป่วยที่เข้าสู่การวิจัยเป็นรายที่ไม่เคยได้รับการตรวจมาก่อน ซึ่งอาจมีอาการหรือไม่มีอาการของการเกิดกรดไหลย้อนก็ได้ กลุ่มที่ได้รับยา proton pump inhibitor มักเป็นกลุ่มที่มีอาการ การหยุดยาอาจทำให้อาการเป็นมากขึ้นได้ ก่อนหยุดยาผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำถึงอาการที่อาจเกิดขึ้นอย่างละเอียด ถ้าในรายที่มีอาการมากขึ้นหลังจากหยุดยา สามารถติดต่อผู้ทำการวิจัยได้ตลอดเวลา และแนะนำให้มาตรวจเพิ่มเติมทันที พร้อมทั้งให้รับประทานยากลุ่ม

proton pump inhibitor กลับเข้าไปทันที ซึ่งผู้ป่วยดังกล่าวจะถูกคัดออกจากการวิจัย เนื่องจากไม่สามารถทำการตรวจ 24-hour pH monitoring ได้

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากสูตร $N = Z_{\alpha}^2 P(1-P) / d^2$

N = จำนวนตัวอย่างแต่ละกลุ่ม (ผู้ป่วยโรคหืดและกลุ่มควบคุม)

Z_{α} = $Z_{0.05} = 1.96$ (type I error = 5%)

P = ความชุกของการเกิดกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยโรคหืด

= 0.5 (ซึ่งจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนมี ความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ถ้าใช้ความชุกที่ 50% จะทำให้คำนวณขนาดตัวอย่างได้มากที่สุด)

d = acceptable error ซึ่งในการศึกษานี้คิดที่ 15%

ดังนั้น $N = [(1.96)^2 (0.5)(1-0.5)] / [(0.15)(0.15)]$

= (0.9604)/(0.0225)

= 43 ราย

วิธีการศึกษา

1. ชักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจสอเบาที่รับประทานอยู่ และบันทึกข้อมูล
2. ถ่ายภาพรังสีปอดในผู้ป่วยทุกราย
3. ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาก็ได้รับการตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) และ peak expiratory flow rate และบันทึกข้อมูล
4. ผู้ป่วยที่ศึกษาจะได้รับการตรวจ 24-hour pH monitoring เฉพาะในรายที่มีอาการเข้าได้กับโรคหืด แต่ผลการตรวจสมรรถภาพปอดปกติ แล้วบันทึกผลการตรวจ

การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test)

ประเมินจากการตรวจสไปโรเมตรี (spirometry) และบันทึกค่าต่างๆดังนี้

- Forced vital capacity (FVC)
- Forced expiratory volume at 1 second (FEV1)
- FEV1/FVC

วิธีการตรวจสอบสมรรถภาพของปอด (pulmonary function test)

1. มีการเริ่มต้นเป่าอย่างเร็วและแรงเต็มที่
2. ไม่มีการไอหรือชะงักในช่วงหนึ่งวินาทีแรก
3. ที่สำคัญที่สุดคือ เป่าลมหายใจออกได้นานพออย่างน้อยที่สุด 6 วินาทีและ/หรือมี plateau อย่างน้อย 1 วินาที ในรายที่มี **airway obstruction** จะให้เป่าออกนานที่สุดเท่าที่ทำได้หรือจนมี plateau 1 วินาที

การแปลผลการตรวจสอบสมรรถภาพปอด (pulmonary function test)

FEV1/FVC น้อยกว่า 75% ของค่าที่วัดได้ ถือว่าผิดปกติ (obstructive defect)

ความรุนแรงของ obstructive defect ประเมินจากค่า Forced expiratory volume at 1 second ดังนี้

FEV1% มากกว่าหรือเท่ากับ 80	หมายถึง ปกติ
FEV1% น้อยกว่า 80 แต่มากกว่าหรือเท่ากับ 65	หมายถึง mild obstruction
FEV1% น้อยกว่า 65 แต่มากกว่าหรือเท่ากับ 50	หมายถึง moderate obstruction
FEV1% น้อยกว่า 50	หมายถึง severe obstruction

การตรวจ Methacholine challenge test

ทำเฉพาะในรายที่มีอาการและอาการแสดงเหมือนโรคหืด (asthma) แต่มีผลการตรวจ

spirometry ปกติ เพื่อยืนยันการวินิจฉัย

ข้อห้ามในการตรวจ

1. มีโรคหัวใจหรือหลอดเลือดสมองในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา
2. ความดันโลหิตมากกว่า 200/100 mmHg
3. aortic aneurysm
4. ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
5. ใช้ยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitor (รักษา Myasthenia gravis)

วิธีการตรวจ ใช้วิธี five-breath dosimeter โดยใช้ methacholine ที่ 5 ระดับความเข้มข้น คือ 0.0625, 0.25, 1, 4, และ 16 mg/ml

1. นำสารละลาย methacholine ที่เตรียมไว้ออกจากตู้เย็นก่อนการตรวจ 30 นาที
2. ทำ baseline spirometry ของผู้รับการตรวจ คำนวณค่า FEV1 เป้าหมายที่ร้อยละ 80 ของค่าที่ดีที่สุดที่ผู้ป่วยทำได้ในวันนั้น (คือจุดที่มีการลดลงร้อยละ 20)

3. ผู้รับการตรวจถือ nebulizer ให้ตั้งตรง ใช้ nose clipหนีบจมูกผู้รับการตรวจ แล้วให้สูดหายใจเอา methacholine ผ่านทาง mouthpiece ซ้ำๆและลึกเต็มที แล้วกลั้นหายใจไว้อย่างน้อย 5 วินาที ทำซ้ำให้ครบทั้งหมด 5 ครั้ง ภายในเวลา 2 นาที
4. หลังทำข้อ 3. เสร็จภายใน 60 วินาที ให้ทำ spirometry ซ้ำให้ได้ตาม acceptable criteria ภายใน 3 นาที เลือกค่า FEV1 ที่มากที่สุด
5. ถ้า FEV1 ลดลงถึงค่าเป้าหมายที่คำนวณไว้ บันทึกอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ให้สูดยาขยายหลอดลมแล้วรออย่างน้อย 10 นาที สอบถามอาการและตรวจร่างกายซ้ำ และทำ spirometry ซ้ำให้แน่ใจว่าค่า FEV1 กลับมาใกล้เคียง baseline ก่อนให้กลับบ้าน
6. ถ้า FEV1 ลดลงไม่ถึงค่าเป้าหมาย ให้ทำการตรวจข้อ 3. และ 4. ซ้ำ โดยใช้สารละลาย methacholine ที่เข้มข้นขึ้นตามลำดับจนครบ
7. รายงานผลเป็นค่าความเข้มข้นของสารละลาย methacholine ที่ทำให้ค่า FEV1 ลดลงร้อยละ 20 (PC20) โดยใช้ค่าความเข้มข้นสุดท้ายและก่อนสุดท้ายนำคำนวณค่าที่แน่นอนจากสมการอ้างอิง จะถือว่าผู้รับการตรวจมีภาวะ AHR เมื่อค่าอยู่ระหว่าง 1-4 mg/ml และปกติถ้า >16 mg/ml ส่วนค่าระหว่าง 4-16 mg/ml ต้องนำไปแปลผลร่วมกับลักษณะทางคลินิก

การตรวจ Peak expiratory flow (PEF)

เป็นการตรวจ maximum expiratory flow โดยใช้เครื่องมือที่เรียกว่า Mini-Wright peak flow meter โดยมีหน่วยเป็น L/min มีประโยชน์ คือ ช่วยในการวินิจฉัยโรคหืด ประเมินความรุนแรง การกำเริบของหืด และติดตามผลการรักษาและควบคุมโรคหืด

วิธีการตรวจ esophageal manometry

1. ผู้ป่วยหยุดยาลดกรดในกระเพาะอาหาร (anti-secretory drug) อย่างน้อย 7 วันก่อนทำการตรวจ
2. งดน้ำและอาหารก่อนทำการตรวจอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
3. การตรวจจะใช้เวลาประมาณ 30-45 นาที
4. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ esophageal manometry โดยการใส่สายเข้าทางจมูกเข้าสู่กระเพาะอาหารในท่านั่ง (upright position) และวัดความดันในกระเพาะอาหาร (intra-gastric pressure) เป็น baseline pressure

5. หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยนอนลง (supine position) สายวัดความดันจะถูกดึงขึ้นมาสู่หลอดหลอดอาหารส่วนล่าง (lower esophageal sphincter) และวัดความดันที่ตำแหน่งนี้
6. วัดการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (esophageal peristalsis) โดยให้ผู้ป่วยกลืนของเหลว (physiological saline) 5-10 ml และกลืน semisolid (standard viscous material) 5 ml

วิธีการตรวจการเกิดภาวะกรดไหลย้อน (gastro-esophageal reflux) โดยใช้การตรวจ 24-hour pH monitoring

1. ผู้ป่วยหยุดยาลดกรดในกระเพาะอาหาร (anti-secretory drug) อย่างน้อย 7 วันก่อนทำการตรวจ
2. งดน้ำและอาหารก่อนทำการตรวจอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
3. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจการเกิดกรดไหลย้อนโดยอุปกรณ์ที่ใช้วัดความเป็นกรด (pH sensor) ใส่เข้าหลอดอาหารและเข้าสู่กระเพาะอาหาร โดยผ่านทางจมูก ส่วนต้นของสาย electrode (proximal electrode) จะอยู่ที่ตำแหน่ง 5 ซม. เหนือหลอดส่วนล่างของหลอดอาหาร (lower esophageal sphincter) และส่วนปลายของ electrode (distal electrode) จะอยู่ในกระเพาะอาหารที่ตำแหน่ง fundus (gastric fundus)
4. สายของ electrode ที่อยู่ภายนอก จะต่อกับอุปกรณ์ที่ใช้วัดความเป็นกรด (pH) โดยจะทำการวัดทุกๆ 4 วินาที
5. สำหรับการวัดนั้น จะวัดในรูปแบบของเปอร์เซ็นต์ของเวลาที่หลอดอาหารมี pH น้อยกว่า 4
6. การแปลผลคือหลักดังนี้
 - หลอดอาหารมี pH น้อยกว่า 4 เป็นเวลามากกว่า 4% ของเวลาที่ใช้ตรวจ 24 ชั่วโมง
 - ขณะเวลาที่กินอาหารและมีการย่อยอาหาร (inter-digestive acid exposure) หลอดอาหารมี pH น้อยกว่า 4 เป็นเวลามากกว่า 5%
 - หลังมื้ออาหาร (postprandial acid exposure) หลอดอาหารมี pH น้อยกว่า 4 เป็นเวลามากกว่า 10.8%
 - ช่วงกลางคืนขณะหลับ (nocturnal acid exposure) หลอดอาหารมี pH น้อยกว่า 4 เป็นเวลามากกว่า 2.2%

การวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อนเข้าหลอดอาหาร (gastroesophageal reflux) เมื่อมีความผิดปกติอย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่งข้างต้น

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

1. ชักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจสอบยาที่รับประทานอยู่ และบันทึกข้อมูล
2. ถ่ายภาพรังสีปอดในผู้ป่วยโรคหืดทุกราย
3. ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาจะได้รับการตรวจการตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) และ peak expiratory flow เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคหืด และประเมินความรุนแรงของโรคหืดของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา
4. ผู้ป่วยที่ศึกษา จะได้รับการตรวจ 24-hour pH monitoring ทุกราย ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการตรวจ ได้แก่ % time ที่ pH < 4 at lower และ upper esophagus

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

1. Baseline characteristics ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานใช้ student t-test และ Chi-square test
2. แบ่งผู้ป่วยโรคหืด (asthma) เป็น 3 กลุ่ม ตามระดับของการควบคุมอาการ (level of controlled) ดังนี้
 - Controlled group
 - Partly controlled group
 - Uncontrolled group

เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างความชุกของการเกิดกรดไหลย้อน (gastro-esophageal reflux) ในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) ที่มีการควบคุมอาการ (level of controlled) ต่างๆกัน โดยใช้ Chi-square test

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

- การได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent) โดยสามารถถอนตัวจากการศึกษาได้ถ้าผู้ป่วยต้องการ
- ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อขอความเห็นชอบก่อน
- การตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (esophageal manometry) และการตรวจกรดไหลย้อน (24-hour pH monitoring) เป็นการตรวจโดยการใส่สายเข้าทางจมูกเข้าสู่หลอดอาหาร ผู้ป่วยอาจมีอาการระคายเคืองที่จมูกและในลำคอได้ในขณะที่ทำการตรวจ แต่ไม่มีผลข้างเคียงที่ร้ายแรง นอกจากนี้ อาจเกิดอาการเหนื่อยและกล้ามเนื้อหายใจแข็งเกร็งขณะตรวจสมรรถภาพปอด เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรือลำไส้ขณะใส่สายเข้าหลอดอาหารเพื่อตรวจการเกิดภาวะกรดไหลย้อน แต่ผลข้างเคียงต่างๆเหล่านี้เกิดขึ้นค่อนข้างน้อย ผู้ป่วยจะได้รับ

คำแนะนำถึงวิธีการตรวจอย่างละเอียด และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นดังกล่าวก่อนจะเข้าสู่การวิจัย ถ้าผู้ป่วยมีอาการดังกล่าวสามารถติดต่อผู้วิจัยได้ตลอดเวลา เพื่อให้คำแนะนำ

- ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า การเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด มีความชุกมากกว่าในประชากรทั่วไป ซึ่งในบางครั้งผู้ป่วยอาจไม่มีอาการของการเกิดกรดไหลย้อนชัดเจนก็ได้ นอกจากนี้พบว่า การเกิดกรดไหลย้อนเป็นปัจจัยสำคัญในการกระตุ้นทำให้เกิดอาการในผู้ป่วยโรคหืด การรักษาภาวะกรดไหลย้อน (anti-reflux therapy) อาจทำให้อาการของโรคหืดและการตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) ดีขึ้นได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่ยินดีเข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการตรวจ 24-hour pH monitoring ซึ่งถ้าพบว่าผลตรวจผิดปกติและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น gastroesophageal reflux ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาภาวะนี้ร่วมด้วย ซึ่งทำให้การรักษาและควบคุมโรคหืดดีขึ้นได้

บทที่ 7

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหืดที่เข้าได้กับการวินิจฉัยตาม GINA guideline มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษารั้งแรกจำนวน 88 ราย แต่มีผู้ป่วยที่ยินยอมเข้ารับการตรวจกรดไหลย้อน (24-hour pH monitoring) จำนวน 56 ราย และปฏิเสธการตรวจหรือคัดออกจากการศึกษาทั้งหมดจำนวน 32 ราย คิดเป็น 36.36% ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (ตารางที่ 9) จากการเปรียบเทียบลักษณะทั่วไป (demographic data) ของผู้ป่วยโรคหืดในกลุ่มที่ยินยอมรับการตรวจกรดไหลย้อน (24-hour pH monitoring) กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการตรวจพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในแง่อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง body mass index การตรวจสมรรถภาพปอด (FEV1 liter, FEV1% predicted, FVC liter, FVC% predicted และ PEF) asthma Control Test (ACT) score ระดับการควบคุมของโรคหืด (level of asthma control) และยาที่ได้รับจากการรักษาโรคหืด

ส่วนลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ศึกษาและรับการตรวจ 24-hour pH monitoring ทั้ง 56 ราย ได้แสดงไว้ในผลการศึกษาดังตารางที่ 8 พบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 52 ปี เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (เพศหญิง 39 ราย และเพศชาย 17 ราย) ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่สูบบุหรี่ การตรวจสมรรถภาพปอด (spirometry) พบว่ามีค่าเฉลี่ยของ FEV1 1.95 ลิตร, FEV1 78% predicted, FVC 2.52 ลิตร, FVC 83.57% predicted, Peak expiratory flow rate (PEF) 322 L/min, ACT score โดยเฉลี่ย ประมาณ 17 ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ คือ 60.71% มี ACT score น้อยกว่า 20 ซึ่งบ่งบอกว่ายังควบคุมโรคหืดไม่ดีขึ้น ระดับการควบคุมโรคหืดส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม partly controlled และ uncontrolled มากกว่าในกลุ่ม controlled (controlled asthma 26.79%, partly controlled asthma 35.71% และ controlled asthma 37.51%) ซึ่งไปด้วยกันกับ ACT score สำหรับยาที่ได้เพื่อรักษาโรคหืดพบว่าเกือบทุกราย ได้รับ inhaled corticosteroid (92.86%) และ inhaled beta2-agonist (94.64%) ส่วนยาอื่นๆ คือ ได้รับ inhaled anticholinergic 1 ราย (1.79%) และ Leukotriene modifier 4 ราย (7.14%)

ตารางที่ 8 แสดงลักษณะพื้นฐาน (Demographic data) ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา 56 ราย

Variables	Data
Age (years)	52.09 ± 13.33
Body weight (kg)	64.30 ± 13.30
Height (cm)	157.79 ± 8.80
BMI (kg/m ²)	25.78 ± 4.70
Sex Male (ราย)	17 (30.36)
Female (ราย)	39 (69.64)
Current smoker (ราย)	0 (0)
FEV1 (L)	1.95 ± 0.70
FEV1 (% predicted)	78.00 ± 18.06
FVC (L)	2.52 ± 0.89
FVC (% predicted)	83.57 ± 17.01
Peak expiratory flow rate (L/min)	321.61 ± 98.18
Asthma Control Test (ACT) score	17.16 ± 5.92
ACT score 25 (ราย)	6 (10.71)
ACT score 20-24 (ราย)	16 (28.57)
Act score < 20 (ราย)	34 (60.71)
Level of asthma control	
Controlled (ราย)	15 (26.79)
Partly controlled (ราย)	20 (35.71)
Uncontrolled (ราย)	21 (37.51)
Asthma medication	
Inhaled corticosteroid (budesonide dose, µg/day)	503.57 ± 319.52
Inhaled corticosteroid (ราย)	52 (92.86)
Oral corticosteroid (ราย)	0 (0)
Inhaled beta2 agonist (ราย)	53 (94.64)
Oral beta2 agonist (ราย)	0 (0)
Inhaled anticholinergic (ราย)	1 (1.79)
Leukotriene modifier (Singulair) (ราย)	4 (7.14)

Data are presented as No (%) or mean ± SD.

ตารางที่ 9 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐาน (Demographic data) ระหว่างกลุ่มที่เข้าร่วมการวิจัย (56 patients) กับกลุ่มที่ไม่ได้เข้าร่วมการวิจัย (32 patients)

Variables	Participants (N = 56)	Nonparticipants (N = 32)	p value
Age (years)	52.09 ± 13.33	50.06 ± 13.62	p = 0.498
Body weight (kg)	64.30 ± 13.30	65.82 ± 13.81	p = 0.584
Height (cm)	157.79 ± 8.80	159.20 ± 8.29	p = 0.489
BMI (kg/m ²)	25.78 ± 4.70	25.89 ± 4.65	p = 0.913
Sex			p = 0.206
Male (ชาย)	17 (30.36)	14 (43.75)	
Female (ชาย)	39 (69.64)	18 (56.25)	
Current smoker (ชาย)	0 (0)	0 (0)	p = 1.000
FEV1 (L)	1.95 ± 0.70	2.05 ± 0.75	p = 0.559
FEV1 (% predicted)	78.00 ± 18.06	75.60 ± 16.25	p = 0.535
FVC (L)	2.52 ± 0.89	2.64 ± 0.94	p = 0.542
FVC (% predicted)	83.57 ± 17.01	81.70 ± 17.41	p = 0.624
Peak expiratory flow rate (L/min)	321.61 ± 98.18	322.19 ± 94.45	p = 0.978
Asthma Control Test (ACT) score	17.16 ± 5.92	17.47 ± 4.93	p = 0.804
ACT score 25 (ชาย)	6 (10.71)	3 (9.38)	
ACT score 20-24 (ชาย)	16 (28.57)	7 (21.87)	p = 0.744
Act score < 20 (ชาย)	34 (60.71)	22 (68.75)	
Level of asthma control			p = 0.126
Controlled (ชาย)	15 (26.79)	4 (12.50)	
Partly controlled (ชาย)	20 (35.71)	18 (56.25)	
Uncontrolled (ชาย)	21 (37.51)	10 (31.25)	

Data are presented as No (%) or mean ± SD.

ตารางที่ 9 (ต่อ) แสดงการเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐาน (Demographic data) ระหว่างกลุ่มที่เข้าร่วมการการวิจัย (56 patients) กับกลุ่มที่ไม่ได้เข้าร่วมการวิจัย (32 patients)

Variables	Participants (N = 56)	Nonparticipants (N = 32)	p value
Asthma medication			
Inhaled corticosteroid (budesonide dose, $\mu\text{g}/\text{day}$)	503.57 \pm 319.52	466.25 \pm 292.81	p = 0.589
Inhaled corticosteroid (ราย)	52 (92.86)	30 (93.75)	p = 1.000
Oral corticosteroid (ราย)	0 (0)	0 (0)	p = 1.000
Inhaled beta2 agonist (ราย)	53 (94.64)	29 (90.63)	p = 0.664
Oral beta2 agonist (ราย)	0 (0)	0 (0)	p = 1.000
Inhaled anticholinergic (ราย)	1 (1.79)	0 (0)	p = 1.000
Anti-leukotriene (Singulair) (ราย)	4 (7.14)	1 (3.13)	p = 0.649

Data are presented as No (%) or mean \pm SD

ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษานี้ทั้งหมด 56 ราย จะได้รับการตรวจ 24-hour pH monitoring โดย criteria ในการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อนในการศึกษานี้คือ 24-hour pH monitoring ที่มีค่า %time pH < 4 at lower esophagus มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือ %time pH < 4 at upper esophagus มากกว่าหรือเท่ากับ 1 (ซึ่งเป็นค่าปกติของคนไทย) ในจำนวนผู้ป่วยทั้ง 56 รายนี้ พบว่าให้ผลลบจากการทำ 24-hour pH monitoring และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อน จำนวน 21 ราย คิดเป็น 37.50% ของผู้ป่วยทั้งหมด

การศึกษาเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐาน (demographic data) ในผู้ป่วยที่ทำการศึกษานี้ทั้งหมด 56 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้ผลลบจากการตรวจ 24-hour pH monitoring หรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อน กับกลุ่มที่ให้ผลลบจากการตรวจ 24-hour pH monitoring (ตารางที่ 10) พบว่าในกลุ่มที่ให้ผลลบจากการตรวจ 24-hour pH monitoring มีน้ำหนักและส่วนสูงน้อยกว่ากลุ่มที่ให้ผลลบจากการตรวจดังกล่าว นอกจากนี้กลุ่มที่ให้ผลลบจากการตรวจดังกล่าว มีจำนวนเพศหญิงมากกว่ากลุ่มที่ให้ผลลบจากการตรวจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ลักษณะพื้นฐานอื่นๆไม่มีความแตกต่างกัน ได้แก่ อายุ น้ำหนักมวลกาย (BMI) การตรวจสมรรถภาพปอด peak expiratory flow rate (PEF) และยาที่ใช้รักษาโรคหืด

ตารางที่ 10 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐาน (demographic data) ระหว่างผู้ป่วยที่ให้ผลบวกและผลลบจากการตรวจ 24-hour pH monitoring

Variables	Positive test (N = 21)	Negative test (N = 35)	p value
Age (years)	53.38 ± 11.62	51.31 ± 14.36	p = 0.579
Body weight (kg)	70.77 ± 14.99	60.41 ± 10.62	p = 0.004
Height (cm)	162.07 ± 9.92	155.23 ± 7.02	p = 0.004
BMI (kg/m ²)	26.94 ± 5.33	25.08 ± 4.22	p = 0.154
Sex			p = 0.030
Male (ชาย)	10 (47.62)	7 (20.00)	
Female (ชาย)	11 (52.38)	28 (80.00)	
Current smoker (ชาย)	0 (0)	0 (0)	p = 1.000
FEV1 (L)	2.08 ± 0.81	1.88 ± 0.63	p = 0.302
FEV1 (% predicted)	75.52 ± 17.29	79.49 ± 18.60	p = 0.432
FVC (L)	2.70 ± 0.96	2.41 ± 0.84	p = 0.251
FVC (% predicted)	81.40 ± 14.98	84.87 ± 18.21	p = 0.465
Peak expiratory flow rate (L/min)	305.24 ± 98.77	331.43 ± 97.92	p = 0.338
Asthma medication			
Inhaled corticosteroid (budesonide dose, µg/day)	466.67 ± 317.32	525.71 ± 323.39	p = 0.508
Inhaled corticosteroid (ชาย)	19 (90.48)	33 (94.29)	p = 0.626
Oral corticosteroid (ชาย)	0 (0)	0 (0)	p = 1.000
Inhaled beta2 agonist (ชาย)	20 (95.24)	33 (94.29)	p = 1.000
Oral beta2 agonist (ชาย)	0 (0)	0 (0)	p = 1.000
Inhaled anticholinergic (ชาย)	1 (4.76)	0 (0)	p = 0.375
Anti-leukotriene (Singulair) (ชาย)	1 (4.76)	3 (8.57)	p = 1.000

Data are presented as No (%) or mean ± SD,

ตารางที่ 11 แสดงอาการของกรดไหลย้อน (GERD symptoms) ในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา 56 ราย

Test	24-hour pH monitoring (ราย)		Total (ราย)
	Positive test	Negative test	
GERD symptoms positive (ราย)	15	8	23
GERD symptoms negative (ราย)	6	27	33
Total (ราย)	21	35	56

Sensitivity of symptoms for diagnosis GERD = $(15/21) * 100 = 71.43\%$

Specificity of symptoms for diagnosis GERD = $(27/35) * 100 = 77.14\%$

Negative predictive value = $(27/33) * 100 = 81.82\%$

Positive predictive value = $(15/23) * 100 = 65.22\%$

จากตารางที่ 11 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อนทุกรายไม่จำเป็นต้องมีอาการ โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอาการ 15 ราย จากจำนวนผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อนทั้งหมด 21 ราย และไม่มีอาการถึง 6 ราย นอกจากนี้พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 8 ราย ที่มีอาการของกรดไหลย้อน แต่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อนหรือ GERD ถ้าใช้อาการอย่างเดียวในการวินิจฉัย GERD พบว่ามี sensitivity 71.43% , specificity 77.14% , positive predictive value 65.22% และ negative predictive value 81.82%

ตารางที่ 12 แสดงอาการของกรดไหลย้อน (GERD symptoms) ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติจากการตรวจ 24-hour pH monitoring

	N = 15 (ราย)	Frequency (%)
Heartburn	14	93.33
Regurgitation	15	100.00
Globus	10	66.67
Throat clearing	8	53.33
Chronic phlegm	9	60.00
Chronic sorethroat	8	53.33
Chest pain	14	93.33
Hoarseness	8	53.33
Chronic cough	11	73.33

จากตารางที่ 12 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการ regurgitation (100%) และ heartburn (93.33%) นอกจากนี้ยังมีอาการทางระบบอื่นๆ (extraesophageal symptoms) ร่วมด้วย ได้แก่ chest pain (93.33%), chronic cough (73.33%), globus (66.67%), chronic phlegm (60%), throat clearing (53.33%) และ hoarseness (53.33%)

ตารางที่ 13 แสดงอาการของกรดไหลย้อน (GERD symptoms) ในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา 56 ราย

Reflux symptoms*	24-hour pH monitoring‡		p value
	Positive test	Negative test	
Heart burn +	14 (66.70)	8 (22.90)	p = 0.002
-	7 (33.30)	27 (77.10)	
Regurgitation +	15 (71.40)	6 (17.10)	p = 0.000
-	6 (28.60)	29 (82.90)	

ตารางที่ 13 (ต่อ) แสดงอาการของกรดไหลย้อน (GERD symptoms) ในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา 56 ราย

Reflux symptoms*	24-hour pH monitoring ‡		p value
	Positive test	Negative test	
Globus +	10 (47.60)	5 (14.30)	p = 0.012
-	11 (52.40)	30 (85.70)	
Throat clearing +	8 (38.10)	1 (2.90)	p = 0.000
-	13 (61.90)	34 (97.10)	
Chronic phlegm +	9 (42.90)	2 (5.70)	p = 0.001
-	12 (57.10)	33 (94.30)	
Chronic sore throat +	8 (38.10)	1 (2.90)	p = 0.001
-	13 (61.90)	34 (97.10)	
Chest pain +	14 (66.70)	6 (17.10)	p = 0.000
-	7 (33.33)	29 (82.90)	
Hoarseness +	8 (38.10)	0 (0)	p = 0.000
-	13 (61.90)	35 (100)	
Chronic cough +	16 (76.20)	10 (28.60)	p = 0.001
-	5 (23.80)	25 (71.40)	

‡ Data are presented as No (%)

* + คือ มีอาการดังกล่าว

- คือ ไม่มีอาการดังกล่าว

จากตารางที่ 13 พบว่าถ้าแจกแจงอาการของกรดไหลย้อน (reflux symptoms) ตามชนิดของอาการต่างๆ พบว่าผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อนจากการตรวจ 24-hour pH monitoring มีอาการต่างๆ ทั้ง heart burn, regurgitation, globus, throat clearing, chronic phlegm, chronic sore throat, chest pain, hoarseness และ chronic cough มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าพิจารณาเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหล

ย้อน พบว่า อาการที่มีความจำเพาะต่อภาวะดังกล่าว ได้แก่ heart burn, regurgitation และ chest pain เท่านั้น ซึ่งพบอาการดังกล่าวในสัดส่วนที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ (heart burn 66.70%, regurgitation 71.40% และ chest pain 66.70%)

ตารางที่ 14 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับการควบคุมโรคหืด (level of asthma control) กับ ผลการตรวจ 24-hour pH monitoring

Variables	Positive test (N = 21)	Negative test (N = 35)	p value
Level of asthma control			p = 0.028
Controlled	2 (9.52)	13 (37.14)	
Partly controlled	7 (33.33)	13 (37.14)	
Uncontrolled	12 (57.17)	9 (25.72)	
Asthma Control Test (ACT) score	15.10 ± 5.61	18.40 ± 5.82	p = 0.042
Level of ACT score*			p = 0.024
ACT score 20-25‡	4 (19.05)	18 (51.43)	
ACT score < 20	17 (80.96)	17 (48.57)	

Data are presented as No (%).

* ACT = 25 represent good control, ACT = 20-24 represent moderate control, ACT < 20 represent poor control

‡ ACT = 25 ใน positive test 2 ราย (9.52%) และใน negative test 4 ราย (11.43%)

ACT = 20-24 ใน positive test 2 ราย (9.52%) และใน negative test 14 ราย (40%)

จากผลการศึกษาดังตารางที่ 14 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) จากการตรวจด้วย 24-hour pH monitoring มี ACT score ที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อน (15.10 ± 5.61 และ 18.40 ± 5.82 ตามลำดับ) และมีผู้ป่วยที่มีระดับ ACT score ที่น้อยกว่า 20 สูงกว่ากลุ่มที่ได้ผลลบจากการตรวจดังกล่าว (80.96% ใน

ผู้ป่วย GERD กับ 48.57% ในผู้ป่วยที่ไม่เป็น GERD) นอกจากนี้เมื่อพิจารณาระดับการควบคุมโรคหืด (level of asthma control) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อน มีการควบคุมที่ระดับ uncontrolled สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อน (57.17% เทียบกับ 25.72% ตามลำดับ) และผู้ป่วยโรคหืดที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อน มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่อยู่ในระดับ controlled สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อน (37.14% เทียบกับ 9.52% ตามลำดับ) และความแตกต่างดังกล่าวมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การควบคุมที่ระดับ partly controlled ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม มีสัดส่วนของผู้ป่วยในจำนวนที่ใกล้เคียงกัน (33.33% ในผู้ป่วยที่เป็น GERD และ 37.14% ในผู้ป่วยที่ไม่เป็น GERD)

รายละเอียดผลการศึกษา 24-hour pH monitoring ได้แสดงไว้ในตารางที่ 15 โดยแยกเป็นผู้ป่วยที่ให้ผลผิดปกติจากการตรวจ 24-hour pH monitoring และกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ผลดังกล่าวปกติ พบว่าค่ากลางของ %time pH < 4 at distal esophagus ในผู้ป่วยที่ผิดปกติมีค่าเท่ากับ 8.20 และในกลุ่มที่ปกติมีค่าเท่ากับ 1.00 ส่วนค่ากลางของ reflux episodes ในกลุ่มที่ผลการตรวจผิดปกติมีค่าเท่ากับ 67 ครั้ง ส่วนในกลุ่มที่ผลตรวจปกติมีค่าเท่ากับ 12 ครั้ง

ตารางที่ 15 แสดงผลการตรวจ 24-hour pH monitoring ในผู้ป่วยโรคหืดที่ศึกษา 56 ราย

Variables	All (N = 56)‡	Positive 24-hour pH monitoring (N = 21)‡	Negative 24-hour pH monitoring (N = 35)‡
Reflux episodes (No.)	20.50 (4.25-57.45)	67.00 (49.70-89.20)	12.00 (1.50-18.50)
>5-min reflux episodes (No.)	1.00 (0.00-3.80)	5.00 (3.00-8.00)	0.00 (0.00-1.00)
Longest reflux episode (min)	7.00 (1.25-14.75)	22.00 (14.00-39.00)	3.00 (0.00-7.00)
Time (total) pH < 4 (%)	2.60 (0.45-6.40)	8.20 (5.60-12.00)	1.00 (0.00-7.00)
Time (upright) pH < 4 (%)	3.60 (0.93-10.05)	10.90 (7.20-16.00)	1.40 (0.30-3.60)
Time (supine) pH < 4 (%)	0.25 (0.00-3.30)	5.60 (0.70-9.30)	0.00 (0.00-0.40)

‡ Data are presented as median (interquartile range, Q1-Q3). pH findings were considered abnormal if the total time that pH < 4 in the distal esophagus was > 4%

ตารางที่ 16 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง FEV1 (% predicted) กับค่า pH parameter จากการตรวจ 24-hour pH monitoring

Variables	All (N = 56)		Abnormal 24-hour pH test (N = 21)		Normal 24-hour pH test (N = 35)	
	R	p value	R	p value	R	p value
Reflux episodes (No.)	-0.97	0.477	-0.280	0.219	0.047	0.787
>5-min reflux episodes (No.)	0.008	0.951	-0.130	0.574	0.172	0.324
Longest reflux episode (min)	0.058	0.673	0.224	0.329	0.169	0.332
Time (total) pH < 4 (%)	-0.027	0.843	-0.126	0.588	0.112	0.521
Time (upright) pH < 4 (%)	0.022	0.871	0.068	0.771	0.123	0.480
Time (supine) pH < 4 (%)	0.015	0.911	-0.106	0.648	0.209	0.228

The association between FEV1 (percentage of predicted) and pH parameters was assessed with the Spearman correlation

ตารางที่ 16 เป็นการศึกษาคู่ความสัมพันธ์ระหว่าง FEV1 % predicted (forced expiratory volume at 1 minute percent predicted) กับค่า pH parameters จากการตรวจ 24-hour pH monitoring พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งการศึกษาความสัมพันธ์โดยรวมในผู้ป่วยทั้ง 56 ราย และแยกศึกษาระหว่างกลุ่มที่ให้ผลผิดปกติจากการตรวจ 24-hour pH monitoring

ตารางที่ 17 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง FEV1 (liter) กับค่า pH parameter จากการตรวจ 24-hour pH monitoring

Variables	All (N = 56)		Abnormal 24-hour pH test (N = 21)		Normal 24-hour pH test (N = 35)	
	R	p value	R	p value	R	p value
Reflux episodes (No.)	0.084	0.540	0.135	0.438	0.105	0.650
>5-min reflux episodes (No.)	0.160	0.239	0.194	0.265	-0.026	0.911
Longest reflux episode (min)	0.257	0.056	0.226	0.191	0.443	0.054
Time (total) pH < 4 (%)	0.162	0.233	0.184	0.291	0.033	0.886
Time (upright) pH < 4 (%)	0.195	0.151	0.227	0.190	0.120	0.605
Time (supine) pH < 4 (%)	0.168	0.215	0.345	0.053	-0.088	0.703

The association between FEV1 (Liter) and pH parameters was assessed with the Spearman correlation coefficient

ตารางที่ 17 เป็นการศึกษาคู่ความสัมพันธ์ระหว่าง FEV1 (forced expiratory volume at 1 minute, liter) กับค่า pH parameters จากการตรวจ 24-hour pH monitoring พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งการศึกษาคู่ความสัมพันธ์โดยรวมในผู้ป่วยทั้ง 56 ราย และแยกศึกษาระหว่างกลุ่มที่ให้ผลผิดปกติจากการตรวจ 24-hour pH monitoring

ตารางที่ 18 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Peak expiratory flow rate (PEF) กับค่า pH parameter จากการตรวจ 24-hour pH monitoring

Variables	All (N = 56)		Abnormal 24-hour pH test (N = 21)		Normal 24-hour pH test (N = 35)	
	R	p value	R	p value	R	p value
Reflux episodes (No.)	-0.087	0.523	0.117	0.615	-0.060	0.974
>5-min reflux episodes (No.)	-0.020	0.886	0.133	0.566	0.155	0.374
Longest reflux episode (min)	-0.010	0.992	0.296	0.192	0.071	0.684
Time (total) pH < 4 (%)	-0.056	0.683	0.193	0.403	0.043	0.806
Time (upright) pH < 4 (%)	0.038	0.781	0.315	0.165	0.187	0.281
Time (supine) pH < 4 (%)	0.001	0.993	-0.028	0.903	0.266	0.123

The association between FEV1 (Liter) and pH parameters was assessed with the Spearman correlation coefficient

ตารางที่ 18 เป็นการศึกษาคู่ความสัมพันธ์ระหว่าง PEF (Peak expiratory flow rate) กับค่า pH parameters จากการตรวจ 24-hour pH monitoring พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งการศึกษาคู่ความสัมพันธ์โดยรวมในผู้ป่วยทั้ง 56 ราย และแยกศึกษาระหว่างกลุ่มที่ให้ผลผิดปกติจากการตรวจ 24-hour pH monitoring

ตารางที่ 19 แสดงผู้ป่วยที่มีความผิดปกติจากการตรวจ esophageal manometry ในผู้ป่วยที่ศึกษา 56 ราย

Esophageal manometry	All (N = 56)	Normal 24-hour pH monitoring (N = 35)	Abnormal 24-hour pH monitoring (N = 21)	p value
Normal	39 (69.64)	26 (74.29)	13 (61.90)	p = 0.248
Abnormal	17 (30.36)	9 (25.71)	8 (38.10)	

Data are presented as No (%)

ตารางที่ 20 แสดงถึงรูปแบบ (pattern) ความผิดปกติจากการตรวจ esophageal manometry ในผู้ป่วยที่ศึกษา 56 ราย

Pattern of esophageal manometry	All (N = 17)	Normal 24-hour pH monitoring (N = 9)	Abnormal 24-hour pH monitoring (N = 8)
Low lower esophageal pressure	8 (47.06)	4 (44.44)	4 (50.00)
Ineffective esophageal dysmotility	6 (35.29)	2 (22.22)	4 (50.00)
Non-specific esophageal motility disorder	3 (17.65)	3 (33.33)	0 (0.00)

Data are presented as No (%)

จากตารางที่ 19 เป็นการศึกษาค่าผลของ esophageal manometry พบว่าในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน ที่ทำการศึกษาทั้ง 56 ราย มีผล esophageal manometry ที่ผิดปกติ 30.91% และปกติ 69.09% ถ้าพิจารณาเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อน จากการตรวจ 24-hour pH monitoring พบว่าผล esophageal manometry ผิดปกติ 40% และปกติ 60% ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อน จากการตรวจ 24-hour pH monitoring พบว่าผล esophageal manometry ผิดปกติ 25.71%

รูปแบบความผิดปกติของ esophageal manometry (ตารางที่ 20) พบว่าส่วนใหญ่เกิดจากความดันหูรูดของหลอดอาหารส่วนล่างต่ำกว่าปกติ (lower esophageal sphincter) รองลงมาเป็นการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารที่ไม่ดี (ineffective esophageal dysmotility) และการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารผิดปกติแบบไม่เฉพาะเจาะจง (nonspecific esophageal dysmotility disorder) ตามลำดับ ทั้งในภาพรวมผู้ป่วยทั้งหมด 56 ราย และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อน จากการตรวจ 24-hour pH monitoring

ตารางที่ 21 แสดงความแตกต่างระหว่าง total time pH < 4 ในท่ายืนหรือนั่ง (upright) เทียบกับท่านอน (supine) ในผู้ป่วยที่ความผิดปกติจากการตรวจ 24-hour pH monitoring

variables	Abnormal 24-hour pH monitoring	p value
Time (supine) pH < 4 (%)	10.90 (7.20-16.00)	0.035
Time (upright) pH < 4 (%)	5.60 (0.70-9.30)	

Data are presented as median (interquartile range, Q1-Q3)

จากตารางที่ 21 เป็นการเปรียบเทียบระหว่างความแตกต่างของ percent total time pH < 4 ในท่ายืนหรือนั่ง (upright) กับท่านอน (supine) จะพบว่าท่านอนมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับความกรด-ต่างในหลอดอาหารที่น้อยกว่า 4 มากกว่าในท่ายืนหรือนั่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

บทที่ 8

การอภิปรายผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) มักจะมาด้วยอาการ แสบร้อนหน้าอก (heartburn) รู้สึกมีอาหารไหลย้อนขึ้นมา (regurgitation) กลืนลำบาก (dysphagia) หรืออาการทางระบบอื่นๆ (extraesophageal symptoms) ภาวะกรดไหลย้อนหรือ GERD เป็นสาเหตุที่พบบ่อยอันหนึ่งของผู้ป่วยที่มีอาการไอเรื้อรัง (chronic cough) นอกไปจากการมีเสมหะไหลลงคอ หรือ postnasal drip syndrome (upper airway cough syndrome) โรคหืดที่มีเฉพาะอาการไอ (cough variant asthma) และ โรคหลอดลมอักเสบที่มีอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilic bronchitis) นอกจากนี้จากการศึกษาที่ผ่านมาพบอุบัติการณ์ของการเกิดกรดไหลย้อน ในผู้ป่วยโรคหืด สูงกว่าในผู้ป่วยทั่วไป การรักษากรดไหลย้อน โดยการให้ยาลดกรดที่มีประสิทธิภาพดี โดยสามารถควบคุมระดับของความเป็นกรดในหลอดอาหาร (esophageal pH) ให้มากกว่า 4 เป็นส่วนใหญ่ และให้ยานานอย่างน้อย 3 เดือน จะทำให้อาการไอดีขึ้น นอกจากนี้การเกิดกรดไหลย้อนยังเป็นสาเหตุหนึ่งของผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมยาก (difficult-to-control asthma) และการรักษากรดไหลย้อนนานพอจะทำให้อาการของโรคหืดดีขึ้น ใช้น้อยลง และการตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function) ดีขึ้นได้

จากการศึกษานี้ให้ผลการศึกษาที่สำคัญ ได้แก่

1. พบความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนสูงในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด ซึ่งจากการศึกษาพบว่ามี ความชุก 37.50%
2. พบสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับการควบคุมโรคหืดที่อยู่ในระดับ uncontrolled ในผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อน นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มี ACT score น้อยกว่า 20 สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อน ดังนั้นผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน น่าจะมีอาการของโรคหืดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็น
3. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติจากการตรวจ 24-hour pH monitoring ไม่จำเป็นต้องมีอาการของกรดไหลย้อน ดังนั้นการมีอาการ (classical reflux symptoms) ในผู้ป่วยที่เป็น กรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ไม่ได้บ่งบอกว่าผู้ป่วยมีความผิดปกติของการไหลย้อนของกรดที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพ (pathologic acidic esophageal reflux)

4. ผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน จากการวินิจฉัยด้วย 24-hour pH monitoring ไม่จำเป็นต้องมีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (esophageal manometry) ร่วมด้วย จากการศึกษานี้พบว่าในผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน มีจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (esophageal manometry) แล้วผลปกติมากกว่า แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี esophageal manometry ผิดปกติสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อน

จากการศึกษาที่ผ่านมา Kalijander et al. [43] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 107 ราย พบความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด 53% และจากการศึกษาของ Sontag et al. [24] โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดจำนวน 104 ราย พบความชุกของการเกิดกรดไหลย้อน 82% แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่ได้รายงานถึงรายละเอียดของผู้ป่วยที่คัดออกจากการศึกษา และผู้ป่วยที่ปฏิเสธการตรวจ 24-hour pH monitoring ทำให้มีความลำเอียง (selection bias) ในการเลือกผู้ป่วยเข้ามาทำการศึกษาได้ แต่ในการศึกษานี้ได้ลดความลำเอียง (bias) โดยแสดงข้อมูลผู้ป่วยโรคหืดที่คัดออกจากการศึกษาและปฏิเสธการตรวจ 24-hour pH monitoring ไว้ด้วย

ส่วนการศึกษานอื่นๆ ได้แก่ การศึกษาของ Avidan et al. [44] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด 128 ราย โดยการตรวจ 24-hour pH monitoring ซึ่งเป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดจำนวนกรดไหลย้อน (reflux episodes) และการเกิดอาการทางปอด แต่ไม่มีรายงานความชุกการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การศึกษาของ Nagel et al. [45] ได้ศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด 44 ราย พบความชุกการเกิดกรดไหลย้อน 34% และการศึกษาของ Vincent et al. [28] ศึกษาในผู้ป่วย 105 ราย พบว่ามีความชุกของการเกิดกรดไหลย้อน 32% ซึ่งจากการศึกษาทั้ง 2 การศึกษาข้างต้น พบว่ามีความชุกการเกิดกรดไหลย้อนใกล้เคียงกับการศึกษานี้

นอกจากนี้ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยโรคหืดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อน ไม่มีอาการ (reflux symptoms) 28.57% ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Toni O et al. [20] พบว่าไม่มีอาการประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อนทั้งหมด การศึกษาของ Harding et al. [8] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่อาการคงที่ (stable asthma) 26 ราย ที่ไม่มีอาการของกรดไหลย้อน (reflux symptoms) โดยการตรวจ 24-hour pH monitoring พบว่ามีความผิดปกติของการไหลย้อนของกรด (esophageal acidic reflux) 62% และยังมีรายงานจากการศึกษาอื่นๆพบว่าผู้ป่วยกรดไหลย้อนไม่มีอาการได้ 29-62% ส่วนการศึกษาของ Juliant et al. [19] รายงานไว้ 9.6% ถ้าพิจารณาดู positive predictive value และ negative predictive value ในการศึกษานี้พบว่ามีค่า 65.22% และ 81.82%

ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Juliant et al.[19] ซึ่งได้รายงาน positive predictive value และ negative predictive value ของการใช้อาการในการวินิจฉัยกรดไหลย้อนไว้ที่ 65% และ 71% ตามลำดับ

ที่น่าสนใจในการศึกษานี้คือ ได้วิเคราะห์หาสัดส่วนของผู้ป่วยโรคหืดตามระดับการควบคุมของโรค (level of asthma control) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อน (GERD) จากการตรวจ 24-hour pH monitoring เป็นผู้ป่วยที่เป็น uncontrolled asthma ในสัดส่วนที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อน (GERD) อย่างชัดเจน และพบว่าเป็น controlled asthma ในสัดส่วนที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อนอย่างชัดเจนเช่นเดียวกัน ถ้าวิเคราะห์ดู ACT score พบว่ากลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อนมี ACT score ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถ้าพิจารณาตามลำดับคะแนน ผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อนมี ACT score ต่ำกว่า 20 ในสัดส่วนผู้ป่วยที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อนอย่างชัดเจน (80.99% และ 48.57% ตามลำดับ) จากผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้นพบว่า การมีความผิดปกติของการไหลย้อนของกรดเข้ามาในหลอดอาหาร (esophageal acidic reflux) น่าจะมีผลทำให้ระดับการควบคุมของโรคหืด (level of asthma control) แย่ลง และทำให้อาการของโรคหืดเป็นมากขึ้นด้วย ในทางกลับกันอาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยที่มีระดับการควบคุมโรคหืดที่ไม่ดี (uncontrolled asthma) อาจมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของการไหลย้อนของกรดเข้ามาในหลอดอาหาร (esophageal acidic reflux) ได้ ซึ่งจากการศึกษาของ Havemen BD [50] เป็นการศึกษาแบบ systemic review โดยทำการวิเคราะห์ทั้งหมด 28 การศึกษา พบว่าความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืดคือ 59% (รวมการวินิจฉัยกรดไหลย้อนด้วยการตรวจ 24-hour pH monitoring และการส่องกล้อง) แต่ถ้าพิจารณาเฉพาะการตรวจด้วย 24-hour pH monitoring พบความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด 50.9% แต่ในทางกลับกันพบความชุกของโรคหืดในผู้ที่เป็นกรดไหลย้อนเพียง 4.6% ความชุกการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดพบว่ามี odd ratio 5.5 ส่วนความชุกการเกิดโรคหืดในผู้ที่เป็นกรดไหลย้อนพบว่ามี odd ratio 2.3 ส่วน relative risk ของการวินิจฉัยโรคหืดในผู้ที่เป็นกรดไหลย้อนมีค่าเท่ากับ 1.5 ซึ่งมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ relative risk ของการวินิจฉัยกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืดพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน ซึ่งการศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าโรคหืดเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกรดไหลย้อน ส่วนการเกิดกรดไหลย้อนนั้นไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหืด

การศึกษาของ Juliant et al.[19] ซึ่งศึกษาความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมยาก (difficult-to-control asthma) ซึ่งให้ความหมายผู้ป่วยที่เป็น difficult-to-control asthma ไว้ว่า เป็นผู้ป่วยที่มีอาการตลอด (persistent refractory symptoms) รับประทานยาขยายหลอดลมกลุ่ม long-acting beta2 agonist และสเตียรอยด์ชนิดพ่น (inhaled

corticosteroid) ในขนาดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 800 µg ของขนาด beclomethasone dipropionate เพื่อควบคุมอาการ และได้รับ systemic corticosteroid อย่างน้อย 1 ครั้ง ในช่วง 12 เดือนที่ผ่านมา โดยเปรียบเทียบความชุกการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วย difficult-to-control asthma กับกลุ่มผู้ป่วยที่ควบคุมโรคหืดได้ง่าย พบว่าความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน ซึ่งไม่ไปด้วยกันกับการศึกษานี้ อาจเป็นเพราะคำจำกัดความของลักษณะผู้ป่วยที่ใช้ศึกษามีความแตกต่างกัน และจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ศึกษาในการศึกษาดังกล่าว อาจยังน้อยเกินไป และมีผู้ป่วยบางส่วนที่ได้รับการรักษาด้วยยารักษากรดไหลย้อน (anti-reflux therapy) มาก่อน ทำให้มีผลต่อการตรวจ 24-hour pH monitoring ได้ จึงไม่เห็นถึงความแตกต่างของความชุกการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วย 2 กลุ่ม

Ruigomez et al.[10] ได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (cohort longitudinal study in UK General practice cohort study) รายงานผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน (GERD) 5,653 ราย และผู้ป่วยโรคหืด 9,712 ราย ตั้งแต่ปี 1996 ติดตามผู้ป่วยไป 3 ปี พบว่า relative risk (RR) ของการมีโรคหืด (asthma) ในผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อนเท่ากับ 1.2 (95%CI, 0.9-1.6) ในขณะที่ relative risk (RR) ของการมีกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืดเท่ากับ 1.5 (95%CI, 1.2-1.8) และได้สรุปว่าผู้ป่วยโรคหืดมีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกรดไหลย้อนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (significant increase risk) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปีแรกของการวินิจฉัย ส่วนผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อนไม่ได้มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหืดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (non-significant increase risk) การเกิดความไวของหลอดลม (bronchial hyperresponsiveness) ในผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อนมีส่วนในการส่งเสริม (predisposing factor) ผู้ป่วยให้เป็นโรคหืด แต่ยังเป็นไปได้ที่การเกิดกรดไหลย้อนอาจจะกระตุ้นการเกิดอาการของโรคหืดในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดอยู่ก่อนหน้านี้แล้ว

ในการศึกษาผู้ป่วยโรคหืด 105 ราย ของ Vincent et al.[28] พบว่า FEV1 และ PC20 ระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีกรดไหลย้อน (วินิจฉัยโดย 24-hour pH monitoring) ไม่มีความแตกต่างกัน แต่กลับพบว่าในกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อน ค่า PC20 มีความสัมพันธ์ (correlation) กับ จำนวนของการไหลย้อนของกรดหรือ number of reflux episodes (NRE) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = 0.983$, $p = 0.001$) และไม่มีความสัมพันธ์ (correlation) กับ FEV1, MEF75%, MEF50%, MEF25%, percent of 24 hours with pH < 4 และ number of reflux episodes (NRE) ดังนั้นในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างกรดไหลย้อนและผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด ถ้าใช้ค่า PC20 แทนที่จะใช้ค่า FEV1 หรือ PEF และใช้ค่า number of reflux episodes (NRE) แทนที่จะใช้ค่า acid contact time ในการศึกษาความสัมพันธ์ก็น่าจะทำให้เห็นความสัมพันธ์ได้ดียิ่งขึ้น ซึ่งจากการศึกษานี้ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างค่า FEV1 (liter),

FEV1% predicted และ PEF กับค่า pH parameters ต่างๆจากการตรวจ 24-hour pH monitoring พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนเช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้

Shan-Ping Jiang [12] ศึกษาผู้ป่วยโรคหืด 30 ราย ที่มีกรดไหลย้อนร่วมด้วย ซึ่งวินิจฉัยโดยการส่องกล้องระบบทางเดินอาหาร (gastroscope) หรือการกลืนแป้ง (barium swallowing) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม ซึ่งมีลักษณะพื้นฐาน (baseline characteristics) การตรวจสมรรถภาพปอด (lung function) และ PC20 ไม่แตกต่างกัน กลุ่มหนึ่งให้การรักษาด้วยยา omeprazole และ domperidone เป็นเวลา 6 สัปดาห์ อีกกลุ่มไม่ให้การรักษาด้วยยา พบว่ากลุ่มแรกมีค่า FEV1, FVC, PEF และ PC20 ดีขึ้นหลังให้การรักษา ในขณะที่อีกกลุ่มที่ไม่ได้ให้ยาไม่ดีขึ้น ในการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่า การให้การรักษากรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ให้การรักษากรดไหลย้อน ทำให้ผู้ป่วยโรคหืดดีขึ้น ในการศึกษาที่ใช้ผู้ป่วย erosive esophagitis ซึ่งเป็นกลุ่มที่รุนแรงกว่ากลุ่มที่เป็น non-erosive esophagitis ที่มีความผิดปกติจากการตรวจกรดไหลย้อน แต่ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุหลอดอาหาร (mucosal change) ซึ่งอาจทำให้มีความไวของหลอดลม (airway hyperresponsiveness) มากกว่าได้ ทำให้ค่าต่างๆจากการตรวจการทำงานของปอด (FEV1, FVC, peak expiratory flow rate) และ PC20 ดีขึ้นหลังการรักษา แต่ในขณะที่รายงานอื่นๆมีผลการศึกษาออกมาว่าค่าต่างๆเหล่านี้ไม่ดีขึ้นหลังให้การรักษา เช่น การศึกษาของ Kilijander et al.[34] ได้รายงานผู้ป่วยโรคหืดและกรดไหลย้อนบางรายเท่านั้นที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยากกลุ่ม proton pump inhibitors โดยผู้ป่วยที่มีอาการของกรดไหลย้อนที่รุนแรงกว่าจะตอบสนองต่อการให้ยากกลุ่ม proton pump inhibitors มากกว่า

มีรายงานผู้ป่วยโรคหืดที่สงสัยว่าจะมีกรดไหลย้อน แต่การตรวจด้วยวิธี 24-hour pH monitoring ให้ผลปกติ แต่ผู้ป่วยมีอาการของโรคหืดดีขึ้นหลังให้การรักษากรดไหลย้อน ทั้งการรักษาทางยา (medical treatment) และการรักษาด้วยการผ่าตัด (surgical treatment) คือ funduplication [46-48] ซึ่งแสดงให้เห็นว่านอกเหนือจากการไหลย้อนของกรด (acid reflux) แล้ว ปัจจัยเรื่องกรดไหลย้อนของสารที่ไม่ใช่กรด (non-acid reflux) ก็มีความสำคัญเช่นกัน

ตารางที่ 22 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด เปรียบเทียบ การศึกษานี้กับการศึกษาอื่นๆ

Study	ลักษณะผู้ป่วยที่ ทำการศึกษา	จำนวนผู้ป่วยที่ ทำการศึกษา (ราย)	Prevalence (%)
Kilijander et al.[40]	Asthmatic patients	107	53.00
Sontag et al.[24]	Asthmatic patients	104	82.00
Nagel et al.[45]	Asthmatic patients	44	34.00
Vincent et al.[28]	Asthmatic patients	105	32.00
Harding et al.[8]	Asthmatic patients and no reflux symptoms	26	62.00
Toni et al.[20]	Asthmatic patients	90	36.00
Julian et al.[19]	Difficult to control asthma	52	75.00
This study	Asthmatic patients	56	37.50

จากผลการศึกษาได้ทดสอบสมมติฐานทั้ง 2 ข้อดังนี้

1. ผู้ป่วยโรคหืดมีความชุก (prevalence) ของการเกิดโรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) 37.50% ซึ่งพบว่าค่อนข้างสูง
2. ผู้ป่วยโรคหืดที่ไม่สามารถควบคุมอาการของโรค (uncontrolled) ได้ มีความชุกของการเกิดโรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ที่สูงกว่าผู้ป่วยโรคหืดที่สามารถควบคุมอาการ (controlled) ของโรคได้ และมีความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนระหว่างการเกิดโรคกรดไหลย้อนกับระดับการควบคุมของโรคหืด (level of asthma control)

สำหรับข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่

1. จากผลการศึกษาข้างต้น ผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษา และปฏิเสธการตรวจ 24-hour pH monitoring มีจำนวน 32 ราย (36.36%) อาจทำให้เกิด selection bias ได้ แต่จากการศึกษาได้มีการเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษา และกลุ่มที่ถูกคัดออกจากการศึกษา พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดสามารถเป็นตัวแทนของประชากรได้ และสามารถลด selection bias ได้
2. ก่อนทำการตรวจ 24-hour pH monitoring ผู้ป่วยไม่ได้หยุดยารักษาโรคหืดทุกตัว ซึ่งอาจมีผลต่อ esophageal acid contact time ได้
3. จากการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างชัดเจนระหว่างการเกิดกรดไหลย้อนกับระดับการควบคุมของโรคหืด (level of asthma control) แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าปัจจัยใดเป็นสาเหตุและปัจจัยใดเป็นผล
4. พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่าง pulmonary function test และ pH parameters จากการตรวจ 24-hour pH monitoring แต่การศึกษาโดยใช้ PC20 จากการตรวจ methacholine challenge test และ number of reflux episodes จากการตรวจ 24-hour pH monitoring น่าจะบอกความสัมพันธ์ระหว่างโรคหืดกับการเกิดกรดไหลย้อนได้ดีกว่า

จากการศึกษานี้ได้แปลผล esophageal manometry และ 24-hour pH monitoring โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการแปลผล ซึ่งในโปรแกรมเองไม่มีการกรอกข้อมูลว่าผู้ป่วยเป็นโรคหืดหรือไม่ ดังนั้นจึงไม่มีความลำเอียงในการแปลผล นอกจากนี้การแปลผลอื่นๆ ได้แก่ การตรวจสมรรถภาพปอด การตรวจ methacholine challenge test ก็มีหลักเกณฑ์แน่นอนในการแปลผล ทำให้ผลที่ออกมาเชื่อถือได้

บทที่ 9

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากหลายๆการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ความชุกของการเกิดกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด (asthma) พบว่าสูง และในการศึกษานี้ก็ได้รับยืนยันผลการศึกษาดังกล่าว โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการของโรคหืดมาก และมีระดับการควบคุมของโรคหืด (level of asthma control) ที่อยู่ในระดับไม่ดี ทำให้ต้องนึกถึงภาวะนี้มากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคหืดได้ สำหรับผลสรุปจากการศึกษานี้มีดังนี้

1. ผู้ป่วยโรคหืด (asthma) มีความชุก (prevalence) ของการเกิดกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) 37.50% ซึ่งพบว่าค่อนข้างสูง
2. ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ทำการศึกษามีระดับ Asthma Control Test (ACT) score น้อยกว่า 20
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อน พบว่ามีสัดส่วนผู้ป่วยที่มี Asthma Control Test (ACT) score ที่น้อยกว่า 20 สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อน นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อนยังมีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับการควบคุมโรคหืด (level of asthma control) อยู่ในระดับ uncontrolled สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นกรดไหลย้อน ซึ่งบ่งบอกว่าการเกิดกรดไหลย้อนทำให้อาการโรคหืดและระดับการควบคุมโรคหืดแย่ลง ดังนั้นในผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการมากหรือควบคุมอาการได้ยาก อาจต้องนึกถึงภาวะนี้ร่วมด้วย
4. ผู้ป่วยโรคหืดที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อนจากการตรวจ 24-hour pH monitoring พบว่ามี 28.57% ที่ไม่มีอาการ (6 ราย) ซึ่งการใช้อาการในการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อนพบว่ามี sensitivity 71.43%, specificity 77.14%, negative predictive value 81.82% และ positive predictive value 65.22%
5. อาการของกรดไหลย้อนพบว่า ผู้ป่วยเกือบ 100% จะมาด้วยอาการที่มีลักษณะจำเพาะ (typical reflux symptoms) คือ แสบร้อนหน้าอก (heartburn) และอาการที่มีอาหารไหลย้อนขึ้นมา (regurgitation) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการระบบอื่นๆ (extrasophageal symptoms) ร่วมด้วย ได้แก่ globus, throat clearing, chronic phlegm, chronic sorethroat, chest pain, hoarseness และ chronic cough

6. ผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อนจากการตรวจด้วย 24-hour pH monitoring ส่วนมากจะมีความผิดปกติจากการตรวจดังกล่าวในท่านอน (supine) มากกว่าท่านั่งหรือทำยืน (upright) โดยประเมินจากค่า percent time total pH < 4
7. ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างค่า FEV1 (liter), FEV1% predicted และ peak expiratory flow rate กับค่า pH parameters ต่างๆจากการตรวจด้วย 24-hour pH monitoring
8. ผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อนหรือให้ผลบวกจากการตรวจ 24-hour pH monitoring ไม่จำเป็นต้องมีผล esophageal manometry ผิดปกติร่วมด้วย ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่ามี esophageal manometry ปกติได้ถึง 61.90% และผิดปกติเพียง 38.10%

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่า PC20 กับค่า pH parameters จากการทำ 24-hour pH monitoring อาจทำให้เห็นความสัมพันธ์มากกว่าการใช้ค่า FEV1 และ peak expiratory flow rate ในการศึกษา
2. ควรจะมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างกรดไหลย้อนกับโรคหืดต่อไป โดยเฉพาะในแง่อื่นๆ โดยอาจศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่เป็นกรดไหลย้อนโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม proton pump inhibitor กับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา โดยทั้ง 2 กลุ่มต้องมีลักษณะพื้นฐาน (baseline characteristics) และผลการตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) ที่ใกล้เคียงกัน ควรให้ยาอย่างน้อย 3 เดือน ในขนาดยาที่สูงกว่าปกติทั่วไป (double standard dose) และยืนยันว่าสามารถลดความเป็นกรดในหลอดอาหารได้อย่างเหมาะสม (adequate acid control) โดยการตรวจ 24-hour pH monitoring ซ้ำ เทียบผลการศึกษากับกลุ่มที่ให้ยาหลอก (placebo) หลังจากนั้นวัดผลการศึกษาออกมาเป็น อาการและระดับการควบคุมของโรคหืด ค่าการทำงานหรือสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) และค่า PC20

รายการอ้างอิง

- [1] Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report, 1995.
- [2] Boonsawat W, et al. Survey of asthma control in Thailand. *Respirology* 1004;9:373-8
- [3] Guideline for management of asthma. *BMJ* 1990;301:651-3
- [4] De Valt KR, Castell DO. Update guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200
- [5] Guill MF. Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux in children. *J Asthma* 1995;32:173-89
- [6] Holgate ST, Finnerty JP. Recent advances in understanding the pathogenesis of asthma and its clinical implications. *Q J Med* 1988;66:5-19
- [7] Field Stephen K, Underwood Margot, Brant Rollin, Cowie Robert L. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Symptoms in Asthma. *Chest* 1996;109:316-22
- [8] Harding Susan M, Guzzo Melany R, Richter Joel E. The Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Asthma patients without Reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:34-9
- [9] Harding Susan M, Guzzo Melany R, Richter Joel E. 24-h Esophageal pH Testing in Asthmatics Respiratory Symptom Correlation with Esophageal Acid Events. *Chest* 1999;115:654-9
- [10] Ruigomez Ana, et al. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma. A Longitudinal Study in UK General Practice. *Chest* 2005;128:85-93
- [11] Wu De-Nan, Tanifuji Yukio, Kobayashi H, Yamaushi K, Kato C Suzuki K. Effects of Esophageal Acid Perfusion on Airway Hyperresponsiveness in Patients with Bronchial Asthma. *Chest* 2000;118:1553-6
- [12] Jiang SP, Liang RY, Zeng Z Y, Liu Q L, Liang Y K. Effects of antireflux treatment on bronchial hyper-responsiveness and lung function in asthmatic patients with gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2003;9:1123-5

- [13] Polemans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Gut* 2005;54:1492-9
- [14] Kahrilas PJ, Quigley EMM. Clinical esophageal pH recording: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996;110:1982
- [15] Harding Susan M. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Gastroenterology* 1996;110:1982-96
- [16] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM. Global strategy for asthma management and prevention : GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78
- [17] สมเกียรติ วงษ์ทิม. การทดสอบความไวของหลอดลม. *วารสารกรุงเทพเวชสาร* 2544; 20: 21-53
- [18] Crapo Robert O, Casaburi Richard, Coates Allen L, Enright Paul L, Hankinson John L. Guideline for methacholine and exercise challenge testing 1999. *AM J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29
- [19] Leggett Julian J, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma. Relationship to asthma outcome. *Chest* 2005;127:1227-31
- [20] Toni O, Kilijander TO, Laitinen JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. *Chest* 2004;126:1490-4
- [21] Cho Y S, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Assia. Korea. *Am J Gastroenterol* 2005;100:747-53
- [22] Perrin-Fayolle M, et al. Asthma and gastroesophageal reflux: result of a surveys of over 150 cases. *Poumon Coeur* 1980;36:225-30
- [23] SJ Sontag, et al. Prevalence of oesophagitis in asthmatic. *Gut* 1992;33:872-6
- [24] ST Sontag, et al. Most asthmatics have gastroesophageal with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990;99:613-20
- [25] Susan M, Harding MD, Melany R Guzzo, Joel E. Ritcher. 24-h esophageal pH test in asthmatics respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999;115:654-9

- [26] Lock III GR, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1148-56
- [27] El-Sarag HB, Gilger M, Kuebel M. Extraesophageal association of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001;121:1294-9
- [28] Vincent D, Cohen-Jonathan A M, Leport J, Merrouche M, Geronimi A. Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997;10:2555-9
- [29] Bagnato GF, Gulli S, Giacobbe O, De Pasquale R, Purello D, Ambrosio F. Bronchial hyperresponsiveness in subjects with gastroesophageal reflux. *Respiration* 2000;67:507-9
- [30] Stein Mark R. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med* 2003;115:55s-9s
- [31] Canning BJ, Mazzone SB. Reflex mechanisms in gastroesophageal reflux disease and asthma. *Am J Med* 2003;115:45s-8s
- [32] Harding Susan M. Gastroesophageal reflux as an asthma trigger. *Chest* 2004;126:1398-9
- [33] Lazenby JP, Harding SM. Chronic cough, asthma, and gastroesophageal reflux. *Current Gastroenterology Reports* 2000;2:217-23
- [34] Kilijander TO. The role of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease-related asthma and chronic cough. *Am J Med* 2003;115:65s-71s
- [35] Richter JE. Gastroesophageal disease and asthma: the two are directly related. *Am J Med* 2000;108:153s-8s
- [36] Patterson PE, Harding SM. Gastroesophageal reflux disorder and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:63-7
- [37] Khoshoo V, Le Thao, Haydel R M, Landry L, Nelson C. role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003;123:1008-13

- [38] Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systemic review. *Thorax* 2001;56:198-204
- [39] Bytzer Peter. Goals of therapy and guidelines for treatment success in Symptomatic gastroesophageal reflux disease patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98:31s-9s
- [40] Devault K R, Castell DO. Update guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200
- [41] Charbel S, Khandwala F, Vaezi F. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:283-9
- [42] Hsu J Y, Lien H C, Chang C S, Chen G H. Abnormal acid reflux in asthmatic patients in a region with low GERD prevalence. *J Gastroenterol* 2005;40:11-5
- [43] Kalijander TO, Salomaa E-Rm, Hietanen EK. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999;116:1257-64
- [44] Avidan B, et al. Temporal association between coughing or wheezing and acid reflux in asthmatics. *Gut* 2001;49:676-72
- [45] Nagel RA, Brown P, Perks WH. Ambulatory pH monitoring of gastro-oesophageal reflux in "morning dipper" asthmatics. *BMJ* 1988;297:1371-3
- [46] Kalijander TO, et al. Gastroesophageal reflux and bronchial responsiveness: Correlation and effect of fundoplication. *Respiration* 2002;69:434-9
- [47] I Mainie, R Tutuian, A Agrawal, A Hila, K B Highland. Fundoplication eliminates chronic cough due to non-acid reflux identified by impedance pH monitoring. *Thorax* 2005;60:521-3
- [48] D Sifrim, L Dupont, K Blondeau, X Zhang, J Tack. Weakly acid reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hours pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54:449-54
- [49] Karoni S, Zouiten L, Motri S, Jomni MT, Boubaker J. Nocturnal Gastroesophageal reflux disease in asthmatics patients: a pHmetric study about 81 cases. *Tunis Med* 2007;85:1030-4

- [50] Haveman BD, Henderson CA, EL-Serag HB. The association between gastro-esophageal reflux disease and asthma: a systemic review. *Gut* 2007;56:1654-64

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูล

การศึกษาความชุกของกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด

		Code
Number.....	Date	1 Number
1. Identification Information		
Sex	malefemale	2 Sex
Age	years	3 Age
2. Underlying Disease		
a. Smoking	noyes	4 Smoker
pack/day quityears	
b. Onset diagnosis of asthma	years	5 Onset
c. Presenting symptoms		
d. Respiratory symptoms (describe)		
e. Reflux-like symptoms	no	6 Symptom
yes : Heartburn	
regurgitation	
f. Others		
3. Physical Examination		
a. HEENT		
b. Heart		
c. Lung		
d. Abdomen		
e. Extremities		
4. Chest radiography	normal	
abnormal : describe	

5. Pulmonary function test
 - a. FVCL 7 FVC liter
 - b. FVC.....% predicted 8 FVC%
 - c. FEV1L 9 FEV1 liter
 - d. FEV1.....% predicted 10 FEV1%
 - e. FEV1/FVC
 - f. FEF25%-75%
 - g. After bronchodilator response response not response
6. Special test
 - a. Methacholine challenge test
 - b. Peak expiratory flow (PEF) 11 PEF
 - c. 24-hour pH monitoring 12 GERD
 - d. Esophageal manometry 13 EM
7. Conclusion
diagnosis
8. Treatment
 - a. Inhaled corticosteroid 14 ICS
 - b. Oral corticosteroid 15 OC
 - c. Inhaled beta2 agonist 16 Inh B2
 - d. Oral beta2 agonist 17 Oral B2
 - e. Inhaled anticholinergic 18 Inh M
 - f. Aminophylline 19 Aminophylline
 - g. Anti-leukotriene 20 Singulair
9. Others

ภาคผนวก ข

แบบประเมินการควบคุมโรคหืด
(Asthma Control Test)

คะแนน

คำถามที่ 1 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่โรคหืดทำให้คุณไม่สามารถทำงานที่เคยทำได้ ไม่ว่าจะเป็งานที่ทำงาน ที่โรงเรียน หรือที่บ้าน?
0 1 ตลอดเวลา 0 2 บ่อยมาก 0 3 บางครั้ง 0 4 น้อยมาก 0 5 ไม่เคยเลย

คำถามที่ 2 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณรู้สึกหายใจไม่อิ่ม?
0 1 มากกว่า 1 ครั้งต่อวัน 0 2 วันละครั้ง 0 3 3-6 ครั้งต่อสัปดาห์
0 4 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ 0 5 ไม่เคยเลย

คำถามที่ 3 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณมีอาการของโรคหืด (หายใจมีเสียงวี๊ดๆ ไอ หายใจไม่อิ่ม แน่นหน้าอกหรือเจ็บหน้าอก) จนทำให้ต้องตื่นขึ้นกลางดึก หรือตื่นเช้ากว่าปกติ
0 1 4 คืนหรือมากกว่าต่อสัปดาห์ 0 2 2-3 คืนต่อสัปดาห์ 0 3 1 คืนต่อสัปดาห์
0 4 1-2 คืน 0 5 ไม่เคยเลย

คำถามที่ 4 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณต้องใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็ว หรือยาเม็ดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็ว บ่อยแค่ไหนเพื่อให้คุณหายใจได้ดีขึ้น
0 1 3 ครั้งหรือมากกว่าต่อวัน 0 2 1-2 ครั้งต่อวัน 0 3 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์
0 4 1 ครั้งต่อสัปดาห์หรือน้อยกว่า 0 5 ไม่เคยเลย

คำถามที่ 5 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณคิดว่าคุณสามารถควบคุมโรคหืดของคุณได้ดีมากน้อยแค่ไหน?
0 1 ควบคุมไม่ได้เลย 0 2 ควบคุมได้ไม่ค่อยดี 0 3 ควบคุมได้บ้าง
0 4 ควบคุมได้ดี 0 5 ควบคุมได้สมบูรณ์

คะแนนรวม..... คะแนน

คะแนน	
25	<p>คุณสามารถควบคุมโรคหืดได้อย่างสมบูรณ์ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณไม่มีอาการหอบหืดที่เป็นข้อจำกัดในการใช้ชีวิตของคุณ ถ้ามีอะไรเปลี่ยนแปลงไปจากที่เป็นอยู่ ขอให้ไปพบหมอหรือพยาบาลของคุณ</p>
20-24	<p>คุณอาจจะควบคุมโรคหืดได้ดีแล้วในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา แต่ยังไม่สมบูรณ์ หมอหรือพยาบาลของคุณน่าจะให้คำแนะนำได้ดีว่าคุณจะควบคุมโรคหืดให้ได้ผลสมบูรณ์ได้อย่างไร</p>
น้อยกว่า 20	<p>คุณอาจจะยังควบคุมโรคหืดได้ไม่ดีนักในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา หมอหรือพยาบาลของคุณสามารถช่วยแนะนำ เพื่อปรับปรุงวิธีการควบคุมโรคหืดของคุณให้ได้ผลดี</p>

ภาคผนวก ค

แบบฟอร์มคำอธิบายและให้ข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย

หน่วยโรคปอด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ชื่อโครงการ การศึกษาความชุกของการเกิดโรคกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหอบหืด

ผู้สนับสนุนการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ นพ. สถาพร ไชยกุล

ที่อยู่ สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะ

แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 022564252

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ ศาสตราจารย์ นพ.สมเกียรติ วงษ์ทิม

ที่อยู่ สาขาวิชาระบบการหายใจและภาวะวิกฤติระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะ

แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 022564252

ชื่อ รองศาสตราจารย์ นพ. สุเทพ กลชาญวิทย์

ที่อยู่ สาขาวิชาระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์

มหาวิทยาลัย ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

เบอร์โทรศัพท์ 022564265

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัย อย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเพิ่มเติม สามารถซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำการวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัยซึ่งเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ศึกษาในการวิจัย

โรคหืด (asthma) เป็นการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ทำให้หลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติ เมื่อเจอสิ่งกระตุ้น หลอดลมจะมีการหดตัวลง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการไอ หอบเหนื่อย หายใจไม่อิ่ม และหายใจมีเสียงดังวี๊ด (wheezing) ซึ่งอาการเหล่านี้จะดีขึ้นได้เอง หรืออาจดีขึ้นจากการรักษา

โรคหืด (asthma) เป็นโรคเรื้อรังที่มีผลกระทบต่อผู้ป่วยค่อนข้างสูง จากการสำรวจพบว่าผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งไม่สามารถทำกิจกรรมได้เหมือนคนปกติ ผู้ป่วยโรคหืดประมาณร้อยละ 21.7 ยังต้องรับการรักษาด้วยอาการหอบรุนแรงที่ห้องฉุกเฉินอย่างน้อยหนึ่งครั้งในระยะเวลา 1 ปีที่ผ่านมา และประมาณร้อยละ 14.8 ต้องเข้านอนรับการรักษาในโรงพยาบาล

ผู้ป่วยโรคหืด (asthma) ส่วนใหญ่วินิจฉัยได้ง่าย และมักจะตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน (standard treatment) คือการให้ยาขยายหลอดลมกลุ่ม short-acting $\beta 2$ agonist สำหรับการควบคุมอาการ (symptom control) และการให้การรักษาระยะยาวด้วยยากลุ่มลดการอักเสบชนิดพ่น (inhaled glucocorticoid) เพื่อควบคุมการอักเสบของหลอดลม (airway inflammation control) ดังนั้นกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาข้างต้น มีความจำเป็นต้องมีการสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุ

การเกิดภาวะกรดไหลย้อน (gastro-esophageal reflux) เป็นสาเหตุที่เกิดได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน และจากการศึกษาที่ผ่านมาในต่างประเทศพบว่า ความชุกของภาวะกรดไหลย้อน (gastro-esophageal reflux) ในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) อยู่ที่ประมาณ 34% ถึง 80% ดังนั้นการรักษาภาวะดังกล่าวจึงมีความสำคัญในการควบคุมอาการของผู้ป่วยโรคหืด (asthma)

แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาความชุกของการเกิดภาวะกรดไหลย้อน (gastro-esophageal reflux) ในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) ในประเทศไทยมาก่อน นอกจากนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาความชุกของการเกิดภาวะกรดไหลย้อน (gastro-esophageal reflux) ในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) ที่มีระดับความรุนแรงของโรคแตกต่างกัน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อศึกษาถึงความชุกของการเกิดภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) และที่ระดับความรุนแรงของโรคหืดต่างๆกัน

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาในครั้งนี้คือ เพื่อศึกษาความชุกของการเกิดโรคกรดไหลย้อนในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยคือ 56 คน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้คือ การตรวจภาวะกรดไหลย้อนจากกระเพาะอาหาร และการตรวจความไวที่ผิดปกติของหลอดลม เฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้วิจัยนัดหมาย คือ ทุกวันจันทร์ ถึงวันศุกร์ เวลา 8.00 น. ถึงเวลา 16.00 น. เพื่อตรวจสุขภาพอย่างละเอียด ประเมินทางห้องปฏิบัติการต่างๆ และนัดหมายเพื่อทำการตรวจการเกิดภาวะกรดไหลย้อน และจะนัดมาฟังผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอีกครั้ง

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบผลสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมการวิจัยให้ผู้ทำการวิจัยได้รับทราบ

คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการ และผลข้างเคียงของการศึกษา

วิธีการศึกษา

1. ชักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจสอบถามที่รับประทานอยู่ และบันทึกข้อมูล
2. ถ่ายภาพรังสีปอดในผู้ป่วยทุกราย

- ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจภาวะกรดไหลย้อน (24-hour pH monitoring), การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) การตรวจความไวของหลอดลม (methacholine challenge test)

วิธีการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (esophageal manometry)

1. ผู้ป่วยหยุดยาลดกรดในกระเพาะอาหาร (anti-secretory drug) อย่างน้อย 7 วันก่อนทำการตรวจ
2. งดน้ำและอาหารก่อนทำการตรวจอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
3. การตรวจจะใช้เวลาประมาณ 30-45 นาที
4. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (esophageal manometry) โดยการใส่สายเข้าทางจมูกเข้าสู่กระเพาะอาหารในท่านั่ง (upright position) และวัดความดันในกระเพาะอาหาร (intra-gastric pressure) เป็นความดันพื้นฐาน (baseline pressure)
5. หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยนอนลง (supine position) สายวัดความดันจะถูกดึงขึ้นมาสู่หลอดอาหารส่วนล่าง (lower esophageal sphincter) และวัดความดันที่ตำแหน่งนี้
2. วัดการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (esophageal peristalsis) โดยให้ผู้ป่วยกลืนของเหลว (physiological saline) 5-10 ml และกลืนของเหลวหนืด (standard viscous material) จำนวน 5 ml

วิธีการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (esophageal manometry) และการตรวจการเกิดภาวะกรดไหลย้อน (gastro-esophageal reflux) โดยใช้การตรวจ 24-hour pH monitoring

1. ผู้ป่วยหยุดยาลดกรดในกระเพาะอาหาร (anti-secretory drug) อย่างน้อย 7 วันก่อนทำการตรวจ
2. งดน้ำและอาหารก่อนทำการตรวจอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
3. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารโดยการใส่สายเข้าทางจมูกเข้าสู่หลอดอาหาร และทำการวัดการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร ซึ่งการตรวจจะใช้เวลาประมาณ 30-45 นาที
4. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจการเกิดกรดไหลย้อนโดยอุปกรณ์ที่ใช้วัดความเป็นกรด (pH sensor) ใส่เข้าหลอดอาหารและเข้าสู่กระเพาะอาหาร โดยผ่านทางจมูก ส่วนต้นของสายวัดความเป็นกรดจะอยู่ที่ตำแหน่ง 5 ซม. เหนือหลอดส่วนล่างของหลอดอาหาร (lower esophageal sphincter) และส่วนปลายของสายวัดความเป็นกรด (distal electrode) จะอยู่ในกระเพาะอาหาร

5. สายวัดความเป็นกรดที่อยู่ภายนอก จะต่อกับอุปกรณ์ที่ใช้วัดความเป็นกรด (pH) โดยจะทำการวัดทุกๆ 4 วินาที
6. สำหรับการวัดนั้น จะวัดในรูปของเปอร์เซ็นต์ของเวลาที่หลอดอาหารมีภาวะความเป็นกรดน้อยกว่า 4
7. การแปลผลคือหลักดังนี้
 - หลอดอาหารมีภาวะความเป็นกรดน้อยกว่า 4 เป็นเวลามากกว่า 4% ของเวลาที่ใช้ตรวจ 24 ชั่วโมง
 - ขณะเวลาที่กินอาหารและมีการย่อยอาหาร (inter-digestive acid exposure) หลอดอาหารมีภาวะความเป็นกรดน้อยกว่า 4 เป็นเวลามากกว่า 5%
 - หลังมื้ออาหาร (postprandial acid exposure) หลอดอาหารมีภาวะความเป็นกรดน้อยกว่า 4 เป็นเวลามากกว่า 10.8%
 - ช่วงกลางคืนขณะหลับ (nocturnal acid exposure) หลอดอาหารมีภาวะความเป็นกรดน้อยกว่า 4 เป็นเวลามากกว่า 2.2%

การวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อนเข้าหลอดอาหาร (gastroesophageal reflux) เมื่อมีความผิดปกติอย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่งข้างต้น

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

การตรวจข้างต้น อาจมีผลข้างเคียงได้ เช่น เกิดอาการเหนื่อยและกล้ามเนื้อหายใจแข็งเกร็งขณะตรวจสมรรถภาพปอด เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรือสัณฐานของไส้สายเข้าหลอดอาหารเพื่อตรวจการเกิดภาวะกรดไหลย้อน แต่ผลข้างเคียงต่างๆ เหล่านี้เกิดขึ้นค่อนข้างน้อย ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดจากผู้ทำวิจัย และจะได้รับคำแนะนำทั้งก่อนและหลังทำการตรวจดังกล่าว

นอกจากนี้กรณีที่ท่านมีอาการของโรคกระเพาะอาหารอักเสบหรือมีอาการของกรดไหลย้อน ที่เคยได้รับยาลดกรดในกระเพาะอาหารมาก่อน และเมื่อเข้าสู่การวิจัยและหยุดยา ถ้าท่านมีอาการดังกล่าวมากขึ้น สามารถติดต่อผู้ทำการวิจัยได้โดยตรง

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบายนอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใดๆเกิดขึ้นกับท่าน ขอให้รีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน หากอาการต่างๆดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จะได้รับการตรวจโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคปอดและไม่เสียค่าใช้จ่ายในการตรวจพิเศษทุกชนิด และผู้ป่วยจะได้รับการรักษาตามมาตรฐาน โดยมีการติดตามการรักษาสม่ำเสมอ โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคปอดโดยเฉพาะตลอดช่วงการศึกษา

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมโครงการวิจัย

สิ่งที่ท่านต้องปฏิบัติคือ

- ท่านต้องให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีตและปัจจุบัน แก่แพทย์ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัย

หากท่านพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย และพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้วิจัยแล้ว ผู้สนับสนุนโครงการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน การเซ็นชื่อในเอกสารฉบับนี้ ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมาย ตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใดๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อผู้ทำวิจัยได้โดยตรงคือ นพ. สถาพร ไชยกุล ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายสำหรับอาสาสมัครที่เข้าร่วมในการวิจัย

ท่านจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ การตรวจภาวะกรดไหลย้อนจากกระเพาะอาหาร และการตรวจภาวะหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้น จากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

การเข้าร่วมและสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษา ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยมีสิทธิ์เข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ตลอดเวลาแม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถเขียนบันทึกขอยกเลิกให้คำยินยอมโดยส่งไปที่ สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านมาสามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการวิจัยได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้ร่วมในโครงการวิจัย ท่านมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยครั้งนี้
2. ท่านได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ และอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้

3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่ได้รับการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านจะได้รับ
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลเสียใดๆทั้งสิ้น
8. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
9. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านมีข้อปัญหาทางด้านจริยธรรมการวิจัย สามารถติดต่อได้ที่ คณะกรรมการการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอนันตมหิตลชั้น 3 โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 022564455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

ภาคผนวก ง

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาความชุกของการเกิดโรคกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด

วันที่ให้คำยินยอม วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่
..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลง
นามและวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้
ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการ
วิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจาก
การวิจัย และแนวทางตรวจหาห้องปฏิบัติการอื่นๆ ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการ
ซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆด้วยความเต็มใจไม่
ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะ
ได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้ง
เหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมวิจัยครั้งนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้า
พึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะ
เมื่อมีการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของ
ผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น

โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูล ประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมการวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆของผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอ ยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบ ทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ สามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทาง การแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในเอกสารยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้

ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัว

บรรจง

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจ เกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมใน โครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามในเอกสารแสดงความ ยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัว

บรรจง

วันที่ เดือน พ.ศ.

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ เดือน พ.ศ.

ภาคผนวก จ

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม

การวิจัยเรื่อง การศึกษาความชุกของการเกิดโรคกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด

วันให้คำยินยอม วันที่..... เดือน พ.ศ.

.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาวซึ่งมี
ความสัมพันธ์เป็น ของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูล
สำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ และข้าพเจ้ายินยอมให้
ด.ช./ด.ญ./นาย/นาง/นางสาวเข้าร่วม
โครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลง
นามและวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้
ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย
ระยะเวลาของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้ง
ประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ข้าพเจ้าและ
ผู้เข้าร่วมโครงการมีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว
โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมวิจัยรับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว
ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้ง
เหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมวิจัยครั้งนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ผู้เข้าร่วม
วิจัยพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อมีการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมการวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆของผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมวิจัยมีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยและสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อจะผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบการวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมให้ผู้เข้าร่วมวิจัยในโครงการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้แทน

โดยชอบธรรม

(.....) ชื่อผู้แทนโดยชอบ

ธรรมตัวบรรจง

.....ความสัมพันธ์ของผู้แทนโดยชอบธรรมกับ

ผู้เข้าร่วมวิจัย

วันที่ เดือน พ.ศ.

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัว

บรรจง

วันที่ เดือน พ.ศ.

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ เดือน พ.ศ.

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นพ. สถาพร ไชยกุล

วันเดือนปีเกิด 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2520 จังหวัดสตูล

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2538-2543
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลบุรีรัมย์	2543-2544
แพทย์ประจำโรงพยาบาลชานี จังหวัดบุรีรัมย์	2544-2545
แพทย์ประจำโรงพยาบาลหนองหงส์ จังหวัดบุรีรัมย์	2545-2546
แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	2546-2550

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2543
วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2550

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

- สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
- สมาชิกสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย
- สมาชิกแพทยสภา