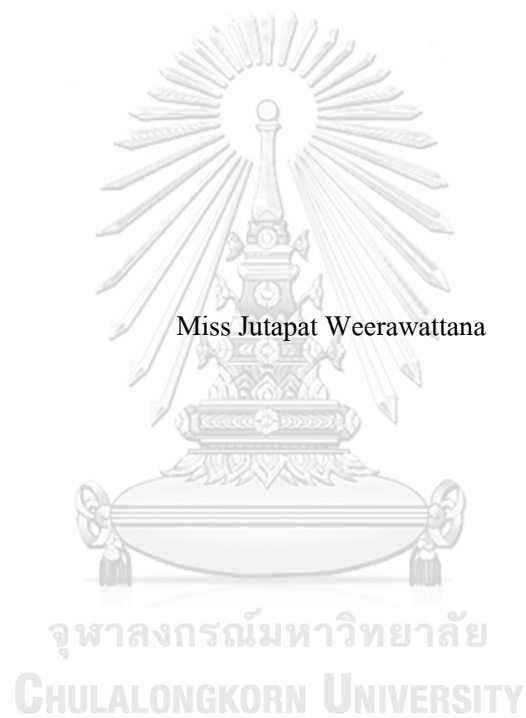


ผลกระทบของกรดไหลย้อนต่อการดำเนินของโรคพังผืดในปอด



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2561  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effect of gastroesophageal reflux to progression of pulmonary fibrosis



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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2018

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลกระทบของกรดไหลย้อนต่อการดำเนินของโรคพังผืด ในปอด
โดย	น.ส.จุฑาทภัทร วีระวัฒนา
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์กมล แก้วกิตติณรงค์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุเทพ กลชาณูวิทย์

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

.....	คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	ประธานกรรมการ
.....	
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์พิสุทธิ กตเวทิน)	
.....	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์กมล แก้วกิตติณรงค์)	
.....	อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุเทพ กลชาณูวิทย์)	
.....	กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมชาย ปรีชาวัฒน์)	
.....	กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(แพทย์หญิงกิตติมา บำรุงพัฒนาศิริ)	

จุฑาภัทร วีระวัฒนา : ผลกระทบของกรดไหลย้อนต่อการดำเนินของโรคพังผืดใน  
ปอด. ( Effect of gastroesophageal reflux to progression of pulmonary fibrosis) อ.ที่  
ปรึกษาหลัก : ศศ. นพ.กมล แก้วกิติณรงค์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ. นพ.สุเทพ กลชาณูวิทย์

ที่มาและความสำคัญ : ภาวะกรดไหลย้อนเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคพังผืดใน  
ปอด เคยมีรายงานว่าสัมพันธ์กับสมรรถภาพปอดที่แย่งลง อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย ยา proton  
pump inhibitor (PPI) ยังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจนัก

วิธีการศึกษา : ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น โรคพังผืดในปอดจากภาพถ่ายเอกซเรย์  
คอมพิวเตอร์ เข้ารับการตรวจกรดไหลย้อนด้วยวิธี esophageal manometry, 24 hr pH monitoring  
/impedance หลังจากหยุดยา PPI อย่างน้อย 7 วัน มีการเก็บข้อมูลสมรรถภาพปอดและ  
แบบสอบถามประเมินอาการเหนื่อย (SGRQ score) เมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย และติดตามผลที่ 12  
สัปดาห์ ภาวะกรดไหลย้อนนิยามโดย มีค่า abnormal esophageal acid exposure (ระยะเวลาที่ค่า  
pH ที่หลอดอาหารส่วนปลายน้อยกว่า 4 มากกว่า 4.5%) หรือจำนวน reflux (มีการลดลงของค่า  
การนำไฟฟ้ามากกว่า 50% อย่างน้อย 2 ช่องการตรวจที่หลอดอาหารส่วนปลาย) มากกว่า 40 ครั้ง

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด 22 ราย (ผู้ชาย 10 ราย ผู้หญิง 12 ราย, อายุ  $60.68 \pm 10.13$  ปี) มีการลดลงของค่า FVC ที่ 12 สัปดาห์ (150 มล) ในกลุ่มที่มีกรดไหลย้อนชนิดเป็น  
กรด เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีกรดไหลย้อน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p \text{ value} < 0.001$

สรุปผลการวิจัย : ผู้ป่วยพังผืดในปอดที่มีกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรด จะมีการลดลง  
ของค่า FVC ที่ 12 สัปดาห์มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีกรดไหลย้อน

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิติ .....  
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....  
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

## 6074007330 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: gastroesophageal reflux FVC pulmonary fibrosis

Jutapat Weerawattana : Effect of gastroesophageal reflux to progression of pulmonary fibrosis. Advisor: Asst. Prof. KAMOL KAWKITINARONG Co-advisor: SUTEP GONLACHANVIT

Background : Gastroesophageal acid reflux is common in patients with pulmonary fibrosis and has been reported to be associated with pulmonary function decline. However, treatment with proton pump inhibitor (PPI) still had unsatisfactory results.

Methods : Patients diagnosed pulmonary fibrosis by HRCT scan underwent high resolution esophageal manometry and 24-H impedance pH monitoring during off PPI for > 7 days. Baseline pulmonary function test (PFT) and dyspnea scores (SGRQ score) were evaluated, then at 12 weeks follow-up. Significant GER was defined as either abnormal esophageal acid exposure (% time pH < 4 at distal esophagus >4.5%) or total number of acid and non-acid reflux (>50% impedance drop at least 2 most distal channels) > 40 times during 24-H monitoring.

Results : Twenty two patients (Male 10 female 12, age  $60.68 \pm 10.13$  years) with pulmonary fibrosis were evaluated. When compared to the non GER group, there was significantly decrease of force vital capacity (FVC) at 12 weeks in patients with abnormal esophageal acid exposure (mean change 150 ml) p value < 0.001.

Conclusions : Abnormal esophageal acid exposure causes more FVC decline at 12 weeks follow up when compare to the non GER group.

Field of Study: Medicine

Student's Signature .....

Academic Year: 2018

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.นพ.กมล แก้วกิติณรงค์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้ คำปรึกษา แนะนำ และควบคุมงานวิจัย ทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ผศ.พญ. จุณิสรา พัชรตระกูล ศ.นพ. สุเทพ กลชาตวิทย์ ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะ ทางด้านระบบประสาทและการเคลื่อนไหว ของระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ให้คำปรึกษาด้านการตรวจกรดไหลย้อนและการแปลผล

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ แพทย์หญิง ธนิตา ทองใบ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำปรึกษาด้านภาพถ่ายรังสี

ขอขอบพระคุณ นางสาวพุทธิกาญจน์ นักบุญ นายอนันต์ อนันต์พิพัฒนกุล และนางสาว นารีรัตน์ แซ่เอี้ยว เจ้าหน้าที่บริการวิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย นาง ดาวรุ่งศิลาจรรย์ นางสาวลาภวรรณ สรสิทธิ์รุ่งสกุล และนางขวัญเรือน วงษ์มณี พยาบาลประจำ สาขาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย รวมถึงบุคลากรประจำสาขาทุกท่าน

ขอขอบพระคุณ นางสาววาณี พรหมจำปา นางสาวทิพย์วรรณ เหมือนดี ผู้ช่วยวิจัย นางสาวสุกมา สุขศรี พยาบาลประจำ ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านระบบประสาทและการเคลื่อนไหว ของระบบทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ที่สำคัญที่สุดต้องขอขอบพระคุณคนไข้ทุกท่านที่เสียสละเวลาเข้าร่วมการวิจัย และ ติดตามต่อเนื่อง ทำให้การวิจัยในครั้งนี้สำเร็จลงด้วยดี และมีส่วนช่วยผลักดันให้ผู้วิจัยมีกำลัง พัฒนาความรู้ ความสามารถต่อไป

จุฑาทภัทร วีระวัฒนา

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง .....	ฅ
สารบัญรูปภาพ .....	ฉ
บทที่ 1 บทนำ .....	25
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale) .....	25
คำถามของการวิจัย (Research question).....	27
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	28
สมมติฐาน (Hypothesis) .....	28
รูปแบบงานวิจัย (Research design).....	28
วิธีดำเนินการวิจัย โดยย่อ .....	28
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration).....	29
ข้อจำกัดด้านการวิจัย (Limitation) .....	29
อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้น (Challenges).....	30
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย (Expected or anticipated benefit gain) .....	30
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review related literature) .....	31
การวินิจฉัยโรคพังผืดในปอด.....	31
อาการและอาการแสดงของโรคพังผืดในปอด .....	33
การดำเนินโรคของภาวะพังผืดในปอด .....	33

การวัดสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด.....	34
คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด.....	35
การวัดความสามารถในการออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด (Exercise capacity).....	36
ผลของกรดไหลย้อนต่อภาวะพังผืดในปอด.....	36
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	42
รูปแบบงานวิจัย (Research Design).....	42
ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology).....	42
ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample).....	42
เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria).....	42
เกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria).....	42
ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination).....	43
การสังเกตและการวัด (Observation and measurement).....	44
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในงานวิจัย (Operational definition).....	44
ขั้นตอนในการดำเนินการศึกษา.....	46
การรวบรวมข้อมูล (Data Collection).....	47
การสรุปข้อมูล.....	47
การนำเสนอข้อมูล.....	48
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	49
ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย (Baseline characteristics).....	50
ผลการศึกษาตามวัตถุประสงค์.....	58
อาการไม่พึงประสงค์.....	64
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	65
อภิปรายผล.....	65
สรุปผลการวิจัย.....	68



ข้อเสนอแนะ.....	69
บรรณานุกรม.....	70
ภาคผนวก.....	76
เอกสารชี้แจงข้อมูลโครงการสำหรับอาสาสมัคร.....	77
เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัคร.....	85
แบบเก็บข้อมูลการศึกษา.....	87
แบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ฉบับภาษาไทย.....	90
ประวัติผู้เขียน.....	96



## สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 : แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาแสดงเป็น ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน).....	50
ตารางที่ 2 : แสดงผลการตรวจกรดไหลย้อนด้วยวิธี 24 hr pH monitoring /impedance .....	52
ตารางที่ 3 : แสดงค่าที่วัดได้จากการตรวจด้วยวิธี 24 hr pH monitoring and impedance .....	52
ตารางที่ 4 : แสดงผลการตรวจ esophageal manometry .....	54
ตารางที่ 5 : แสดงอาการของกรดไหลย้อน ในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด .....	55
ตารางที่ 6 : แสดงสมรรถภาพปอดจุดเริ่มต้นการศึกษาของผู้เข้าร่วมวิจัยในทั้งสองกลุ่ม.....	56
ตารางที่ 7 : แสดงสมรรถภาพปอดจุดเริ่มต้นการศึกษาของผู้เข้าร่วมวิจัยจำแนกตามภาวะกรดไหลย้อน .....	56
ตารางที่ 8 : แสดงการแปลผลการตรวจ spirometry และ lung volume study .....	57
ตารางที่ 9 : แสดงค่าคุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพและความสามารถในการออกกำลังกายที่จุดเริ่มต้นของการศึกษา แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) .....	57
ตารางที่ 10 : แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลง ในกลุ่มที่มีและไม่มีกรดไหลย้อน แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) .....	58
ตารางที่ 11 : แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลง ในกลุ่มที่มีกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรด และกลุ่มอื่นที่เหลือ แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน).....	59
ตารางที่ 12 : แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลง ในกลุ่มที่มีกรดไหลย้อนชนิดที่ไม่เป็นกรด และกลุ่มอื่นที่เหลือ แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน).....	60
ตารางที่ 13 : แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลง ในกลุ่มที่มีกรดไหลย้อนชนิดที่เป็น Proximal reflux และกลุ่มอื่นที่เหลือ แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) .....	61
ตารางที่ 14 : แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลง ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยา proton pump inhibitors เทียบกับกลุ่มที่ไม่กิน แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) .....	62

ตารางที่ 15 : แสดงคะแนนแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) และ  
 ระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที แสดงเป็นค่าเฉลี่ยวงเล็บส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในกลุ่มที่เป็นกรดไหล  
 ย้อนและไม่เป็นกรดไหลย้อน.....63

ตารางที่ 16 : แสดงคะแนนแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) และ  
 ระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที แสดงเป็นค่าเฉลี่ยวงเล็บส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในกลุ่มที่เป็นกรดไหล  
 ย้อนแบบกรด และกลุ่มอื่นๆ.....64



## สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปภาพที่ 1 : แสดงลักษณะ UIP pattern .....	31
รูปภาพที่ 2 : แสดงลักษณะ Probable UIP pattern (ลูกศรแสดง Traction bronchiectasis) .....	32
รูปภาพที่ 3 : แสดง Indeterminate with UIP (ลูกศรแสดง mild reticulation ที่ subpleural area) .....	32
รูปภาพที่ 4 : แสดงภาวะนิ้วบวม .....	33
รูปภาพที่ 5 : แสดงการดำเนินโรคของภาวะพังผืดในปอด รูปสายฟ้าแสดงภาวะแย่งกระทันหัน ของโรค ซึ่งอาจเป็นจากภาวะแทรกซ้อนเช่น โรคปอดติดเชื้อ หรือไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมี การดำเนินโรคที่แย่ง.....	34
รูปภาพที่ 6 : แสดง แสดงผลของภาวะกรดไหลย้อนต่อพยาธิสภาพในปอด .....	40
รูปภาพที่ 7 : แสดงเครื่องบันทึกผลข้อมูล 24 hr pH monitoring (บันทึกภาพเอง) .....	45
รูปภาพที่ 8 : แสดงสายวัดที่ใช้ในการตรวจ 24 hr pH monitoring (บันทึกภาพเอง) .....	46

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคพังผืดในปอดเป็นโรคที่มีพยาธิกำเนิดหลากหลาย โดยมีลักษณะของการทำลายโครงสร้างของเนื้อปอดแบบลุกลามเสื่อมลงอย่างต่อเนื่องทำให้เกิดเป็นแผลเป็นในเนื้อปอดส่งผลให้การแลกเปลี่ยนก๊าซเสียไป นำไปสู่การเสียชีวิตในที่สุด(1) โดยเชื่อว่าการอักเสบเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิดพังผืดในปอด (3) ซึ่งสามารถตรวจพบสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบจากน้ำล้างหลอดลมปอดหรือจากการตรวจชิ้นเนื้อปอดในช่วงที่โรคกำเริบ(4) อุบัติการณ์ของโรคพังผืดในปอดที่ประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาแน่ชัด แต่จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบอุบัติการณ์ 6.8-17.4 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปีขึ้นอยู่กับเกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัย และพบอุบัติการณ์ 0.22-7.4 รายต่อประชากร 100,000 รายต่อปี ในยุโรป โดยแนวโน้มจะพบผู้ป่วยพังผืดในปอดมากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น พบบ่อยในเพศชาย ซึ่งปัจจุบันอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ(5) การดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดมีได้หลายรูปแบบ ตั้งแต่การดำเนินโรคอย่างช้าๆและค่อนข้างคงที่ หรือมีการดำเนินโรคแบบรวดเร็ว หรือเป็นการผสมกันเช่นมีการดำเนินโรคแบบค่อนข้างคงที่และมีการกำเริบจากเหตุต่างๆ เช่นติดเชื้อ นำไปสู่การดำเนินโรคอย่างรวดเร็วและนำไปสู่การเสียชีวิตในที่สุด(6) ค่าเฉลี่ยอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดอยู่ที่ 2.5-3.5 ปี(7) ปัจจุบันโรคพังผืดในปอดยังไม่มีการรักษาให้หายขาด แต่มียาเพียง 2 ชนิดที่ช่วยชะลอการดำเนินโรคได้ (8, 9) นอกจากการรักษาด้วยยาแล้ว การรักษาและควบคุมโรคที่พบร่วมกันก็เป็นสิ่งที่จำเป็น โดยโรคที่พบร่วมกันได้บ่อยในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดได้แก่ ภาวะกรดไหลย้อน ภาวะความดันในปอดสูง โรคถุงลมโป่งพอง โรคนอนกรน มะเร็งปอด ภาวะความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงการรักษาแบบครอบคลุมทั้งทางด้านสังคมจิตวิทยา การรักษาโดยไม่ใช้ยาอื่นๆ เช่น การให้ออกซิเจนตามข้อบ่งชี้ การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด เป็นต้น การปลูกถ่ายอวัยวะ รวมถึงการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยระยะสุดท้าย(10)

ภาวะกรดไหลย้อนเป็นภาวะที่มีการไหลย้อนของสิ่งที่อยู่ในกระเพาะอาหารขึ้นมาในหลอดอาหาร ช่องปากรวมทั้งกล่องเสียง หรือปอด โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีการอักเสบของหลอดอาหาร

(erosive reflux disease)(8, 10) และกลุ่มที่ไม่มีอาการอักเสบของหลอดอาหาร(non erosive reflux disease) อุบัติการณ์ของโรคกรดไหลย้อนในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบได้บ่อย 6.3-18.3% และอาการที่พบบ่อยเป็นอาการที่พบบ่อยเป็นอาการนอกหลอดอาหาร ได้แก่ ไอ เสียงแหบ เจ็บคอ ฟันผุ เป็นต้น (11) ความเสี่ยงที่สัมพันธ์ต่อการเกิดกรดไหลย้อนประกอบด้วย อาหารที่รับประทาน ขาดการออกกำลังกาย สูบบุหรี่ ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์(12) ภาวะกรดไหลย้อนนอกจากจะทำให้เกิดอาการนอกหลอดอาหารดังที่ได้กล่าวข้างต้นแล้ว ยังสัมพันธ์กับโรคทางปอดหลายชนิด โดยโรคที่พบบ่อยและมีการศึกษาก่อนข้างมากคือ โรคหอบหืด ซึ่งอุบัติการณ์ของภาวะกรดไหลย้อนและโรคหอบหืดในประเทศไทย คือ 37.50% และอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่คุมโรคได้ไม่ดี(13) อย่างไรก็ตาม โรคพังผืดในปอดซึ่งเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อย อ้างอิงตามข้อมูลของประเทศสหรัฐอเมริกาพบผู้ป่วยพังผืดในปอด 16.3 รายและ 42.7 รายต่อประชากร 100,000 รายขึ้นกับเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัย (14)พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะกรดไหลย้อนสูงถึง 13.6-87 % ในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด(15), (16)

กลไกหลักเชื่อว่าเกิดจากการลำลึ่น้ำย่อยที่อยู่ในกระเพาะอาหารซ้ำๆนำไปสู่การอักเสบและมีการทำลายเนื้อปอดเกิดเป็นพังผืดในที่สุด(17) น้ำย่อยที่อยู่ในกระเพาะอาหารประกอบด้วยสารประกอบที่เป็นกรดและไม่เป็นกรด เช่น กรดน้ำดี, เกลือ, pepsin ,endotoxin และเศษอาหาร ซึ่งมีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าน้ำย่อยจากกระเพาะอาหารและสารประกอบที่พบรวมด้วย ทำให้เกิดผลเสียต่อปอดมากมาย ทั้งในแง่การกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ความสามารถในการให้สารซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane permeability) การอักเสบของหลอดลม และการปรับรูปแบบใหม่ของเนื้อปอด (lung remodelling) (18) มีการศึกษาว่าเยื่อหลอดลมและถุงลมไวต่อสิ่งกระตุ้นต่อสารที่เป็นกรดได้แก่ กรดน้ำดี(bile acids) และสารที่ไม่ใช่กรด เช่น pepsin และเกลือน้ำดี จากการศึกษาของ Perng และคณะ(18) ทำการเพาะเลี้ยงเซลล์เยื่อถุงลมปอดของมนุษย์โดยให้มีการสัมผัสกับสารประกอบจากกรดน้ำดีชื่อว่า chenodeoxycholic acid(CD) เป็นเวลา 24 ชั่วโมงจากนั้นทำการวัดการแสดงออกของยีน transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) พบว่า มีการแสดงออกของยีน transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) มากเป็น 2.5 เท่าและมีการกระตุ้นสารที่ทำให้เกิดพังผืด (fibrogenic cytokine) มากถึง 170 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และเมื่อมีการนำอาหารเลี้ยงเซลล์ที่ได้มาจากการเพาะเลี้ยงเยื่อถุงลมปอดของมนุษย์ที่สัมผัสกับกรดน้ำดีข้างต้นมาทำการเพาะเลี้ยงเซลล์สร้างเส้นใยในปอดของมนุษย์(Human lung fibroblast) ทำให้ความสามารถในการเจริญเติบโตเพิ่มขึ้นเกือบ 2 เท่า สนับสนุนว่ากรดจากกระเพาะอาหารมีทั้งผลกระทบโดยตรงและทางชีวภาพต่อกระบวนการเกิดพังผืดในปอด โดย transforming growth factor- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) เองเชื่อว่าเป็น profibrotic cytokines ซึ่งสามารถสร้างได้จากเซลล์หลายชนิดในปอดเมื่อมีการกระตุ้น TGF- $\beta$  จะ

ทำให้เกิดการรวมกันของ macrophage และ fibroblast และเกิดการเพิ่มจำนวนของ fibroblast ผ่านทาง platelet-derived growth factor (PDGF) นอกจากนี้ TGF- $\beta$  ยังกระตุ้นสารที่ทำให้เกิดการอักเสบและพังผืด Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) , PDGF, Interleukin- 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-13(IL-13) ซึ่งนำไปสู่กระบวนการเกิดพังผืดในที่สุด(19)

สำหรับน้ำย่อยจากกระเพาะอาหารที่ไม่มีฤทธิ์เป็นกรด ก็สามารถทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเนื้อปอดได้เช่นเดียวกัน โดยการศึกษาของ Johnston และคณะ(20)ทำการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบว่าเยื่อผนังหลอดลมมีสาร Pepsin อยู่ในเซลล์ ผ่านกระบวนการ receptor-mediated endocytosis โดยสาร Pepsin สามารถทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ และกระตุ้นกระบวนการอักเสบนำไปสู่การปรับรูปแบบใหม่ของเนื้อปอด(lung remodeling) นอกจากนี้ endotoxin ซึ่งเป็นสารที่พบในน้ำย่อยจากกระเพาะอาหารก็สามารถกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและเปลี่ยนรูปแบบการส่งสัญญาณของเซลล์ทำให้มีผลต่อหน้าที่และโครงสร้างของปอด(21)

การวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนส่วนใหญ่มุ่งเน้นที่การตรวจหาความเข้มข้นของกรดในหลอดอาหารเป็นหลัก แต่กลไกการเกิดพังผืดในปอดไม่ได้ขึ้นกับปริมาณกรดที่ตรวจพบ(22) มีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดกรดยังสามารถตรวจพบสารที่ทำให้เกิดการอักเสบในหลอดลมปอดได้(23, 24)เดิมการตรวจกรดไหลย้อนใช้วิธี 24 hr pH monitoring ซึ่งตรวจวัดกรดเป็นหลัก ดังนั้นการใช้ impedance pH monitoring มาช่วยจะทำให้สามารถตรวจวัดการไหลย้อนทั้งที่เป็นจากกรดหรือกรดอ่อนได้ด้วย และยังสามารถติดตามการเกิดภาวะกรดไหลย้อนไปยังหลอดอาหารส่วนต้นได้อีกด้วย(25, 26) เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาในประเทศไทยมาก่อน และผลการวิจัยสามารถนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมจึงเป็นที่มาของงานวิจัยฉบับนี้

### คำถามของการวิจัย (Research question)

#### คำถามหลัก (Primary research question)

ผู้ป่วยที่เป็นโรคพังผืดในปอดที่มีภาวะ Abnormal acid reflux มีผลต่อการลดลงของค่า force vital capacity (FVC) มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี Abnormal acid reflux หรือไม่

### คำถามรอง (secondary research question)

1. ผู้ป่วยพังผืดในปอดจากสาเหตุต่างกัน เช่น interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF), idiopathic, drug induced หรือ รูปแบบของพังผืดที่ต่างกันทางภาพ เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ เช่น UIP หรือ NSIP มีอุบัติการณ์ของภาวะ Abnormal acid reflux ต่างกันหรือไม่
2. ผู้ป่วยที่เป็น โรคพังผืดในปอดที่มีภาวะ Abnormal acid reflux มีผลต่อความเหนื่อยของผู้ป่วยมากกว่ากลุ่มที่ไม่มี Abnormal acid reflux หรือไม่ ประเมินโดยค่า SGRQ score และ 6 minute walk distance (6MWD)

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

ศึกษาผล (effect) ของภาวะกรดไหลย้อนที่มีต่อการดำเนินโรคพังผืดในปอด

### สมมติฐาน (Hypothesis)

ผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดที่มีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วย มีแนวโน้มลดลงของสมรรถภาพปอดที่ 12 สัปดาห์มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะกรดไหลย้อน

### รูปแบบงานวิจัย (Research design)

Prospective observational study

### วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ค้นหาผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จากผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกโรคปอดและคลินิกอายุรกรรม โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย
2. ชักประวัติและตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ตอบแบบสอบถาม SGRQ ตรวจสมรรถภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมทรี (spirometry) และตรวจวัดความจุปอดด้วยเครื่อง body plethysmograph และทดสอบการเดินด้วย 6-minute walk test
3. ส่งทำนัดตรวจ 24 hr pH monitoring and impedance ที่หน่วยโรกระบบทางเดินอาหาร หลังจากเก็บข้อมูลพื้นฐาน โดยในผู้ป่วยที่ได้รับยา Anti-Gastroesophageal Reflux ให้หยุดยาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ งดสูบบุหรี่และดื่มสุรารองอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ก่อนทำการตรวจ



4. นักติดตามอาการผู้ป่วย ตอบแบบสอบถาม Modified Medical Research Council dyspnea scale ,St George's Respiratory Questionnaire-SGRQ ตรวจสอบรภาพอดด้วยเครื่องสไปโรเมตรี (Spirometry) ทดสอบการเดินด้วย 6-minute walk test ที่ 3 และ 6 เดือน
5. ระยะเวลาขณะที่ทำการศึกษา ถ้าผู้เข้าร่วมการศึกษามีการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากสาเหตุทางระบบทางเดินหายใจ หรือด้วยสาเหตุอื่นๆ จะยังคงอยู่ในการศึกษาตามเดิม และรายงานผลการนอนโรงพยาบาลที่เกิดขึ้นเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นขณะทำการศึกษา (Adverse event)

### ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับข้อมูลและขั้นตอนของการวิจัยโดยละเอียด ซึ่งแจ้งประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับและผลข้างเคียงของการตรวจกรดไหลย้อน มีระยะเวลาให้ซักถามข้อสงสัย การเข้าร่วมการวิจัยนี้เป็นไปด้วยความสมัครใจ และผู้เข้าร่วมการวิจัยให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) ก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิจัย และผู้เข้าร่วมการวิจัยสามารถออกจากการศึกษาวิจัยได้ตลอดเวลาโดยที่ไม่มีผลต่อการรักษาแบบมาตรฐานในอนาคต การตรวจภาวะกรดไหลย้อนเป็นการตรวจที่ค่อนข้างปลอดภัย ผลข้างเคียงน้อย เช่น มีการบาดเจ็บเล็กน้อยหรือระคายเคืองบริเวณโพรงจมูกระหว่างการใส่สายตรวจ คลื่นไส้อาเจียน แต่ยังไม่พบรายงานอันตรายที่รุนแรงจากการตรวจ

ข้อมูลทั้งหมดจากการวิจัยจะถูกเก็บเป็นความลับ การนำเสนองานวิจัยจะไม่มีการระบุเป็นรายบุคคล และนำเสนอในลักษณะข้อมูลรวมของผู้ป่วย

การวิจัยนี้จะต้องได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยก่อนทำการศึกษา

### ข้อจำกัดด้านการวิจัย (Limitation)

การศึกษานี้จัดทำและดำเนินการวิจัย ภายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียว ซึ่งเป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิ (tertiary care) อาจมีผลทำให้ลักษณะประชากรตัวอย่างแตกต่างจาก ประชากรทั้งหมดในประเทศไทย หรือบางภูมิภาค ดังนั้นการนำข้อมูลไปเพื่อประยุกต์ใช้ต่อใน ประชากรอื่นๆ ต้องทำด้วยความระมัดระวัง และข้อพิจารณาด้านข้อมูลพื้นฐานควรมีความคล้ายคลึงกัน

การติดตามในระยะ 12 สัปดาห์อาจทำให้การประเมินผลในหัวข้อที่ต้องอาศัยการติดตาม ในระยะเวลานานเช่น การลดลงของค่า force vital capacity ไม่พบความแตกต่างชัดเจน รวมถึงจำนวน ผู้เข้าร่วมการศึกษาอาจไม่เพียงพอที่จะสรุปผลการศึกษาคlearly

### อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น (Challenges)

การศึกษานี้จัดทำและดำเนินการวิจัยภายใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียว ซึ่งเป็นสถานพยาบาลระดับส่งต่อ (Tertiary care) อาจมีผลทำให้ลักษณะประชากรตัวอย่างแตกต่างจากประชากรทั้งหมดในประเทศไทย หรือบางภูมิภาคดังนั้นการนำข้อมูลไปใช้เพื่อแปลผลต่อผู้ ประชากรอื่นๆ ต้องทำด้วยความระมัดระวังและข้อพิจารณาด้านข้อมูลพื้นฐานควรมีความ คล้ายคลึงกัน

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบไปข้างหน้าและติดตามผลการรักษาเป็นระยะ เวลานาน อาจทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยบางส่วนออกจากการศึกษาก่อนการติดตามครบ วิธีการแก้ไข คือการขอความร่วมมือ การชี้แจงก่อนเข้าร่วมการวิจัย และการติดตามผู้ป่วยสอบถามถึงการใ้ ยาโดยโทรศัพท์ติดตามทุกๆสองสัปดาห์ รวมทั้งเปิดโอกาสให้ผู้เข้าร่วมวิจัยโทรกลับมา สอบถามหรืออาการไม่พึงประสงค์ก่อนรอบการติดตามได้

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or anticipated benefit gain)

ทราบถึงความสัมพันธ์ ของภาวะพังผืดในปอดและกรดไหลย้อนของผู้ป่วยในประเทศไทย เพื่อนำไปสู่การพัฒนาป้องกันและดูแลรักษา

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review related literature)

#### การวินิจฉัยโรคพังผืดในปอด

การวินิจฉัยโรคพังผืดในปอดปัจจุบันอาศัยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก(27) ซึ่งพบลักษณะดังต่อไปนี้

#### UIP pattern

มีลักษณะ Honeycombing เด่นที่บริเวณ subpleural และ basal area มีการกระจายตัวไม่สม่ำเสมอ อาจพบร่วมกับ traction bronchiectasis หรือ bronchiolectais หรือไม้ก็ได้

#### Probable UIP

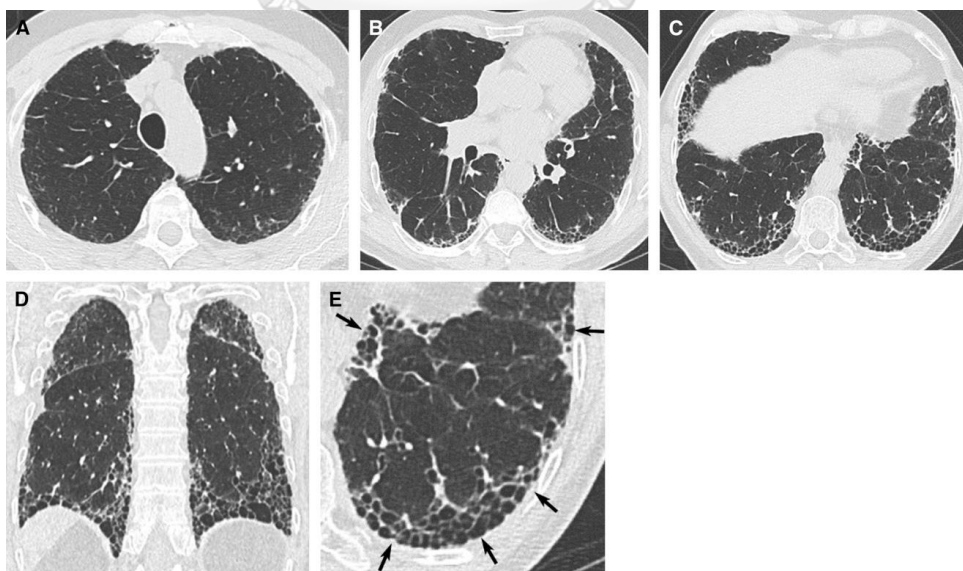
มีลักษณะ Reticular pattern ร่วมกับ peripheral traction bronchiectasis หรือ bronchiolectasis อาจพบลักษณะ groundglass opacity ร่วมด้วย

#### Indeterminate with UIP

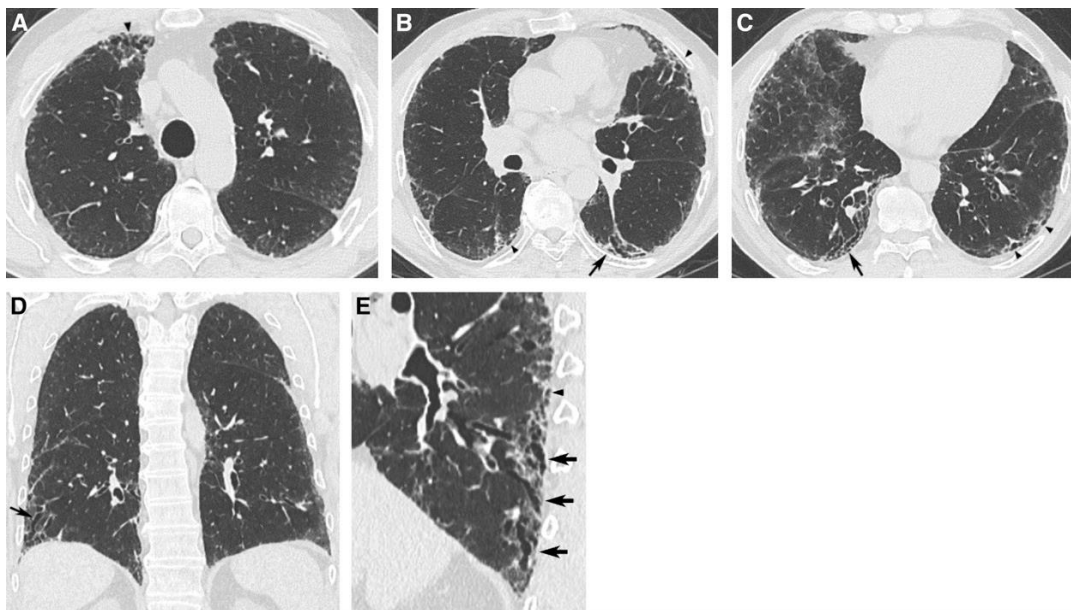
มีลักษณะ Subtle reticulation และ mild groundglass opacity เด่นบริเวณ subpleural และ basal area

#### Alternative diagnosis

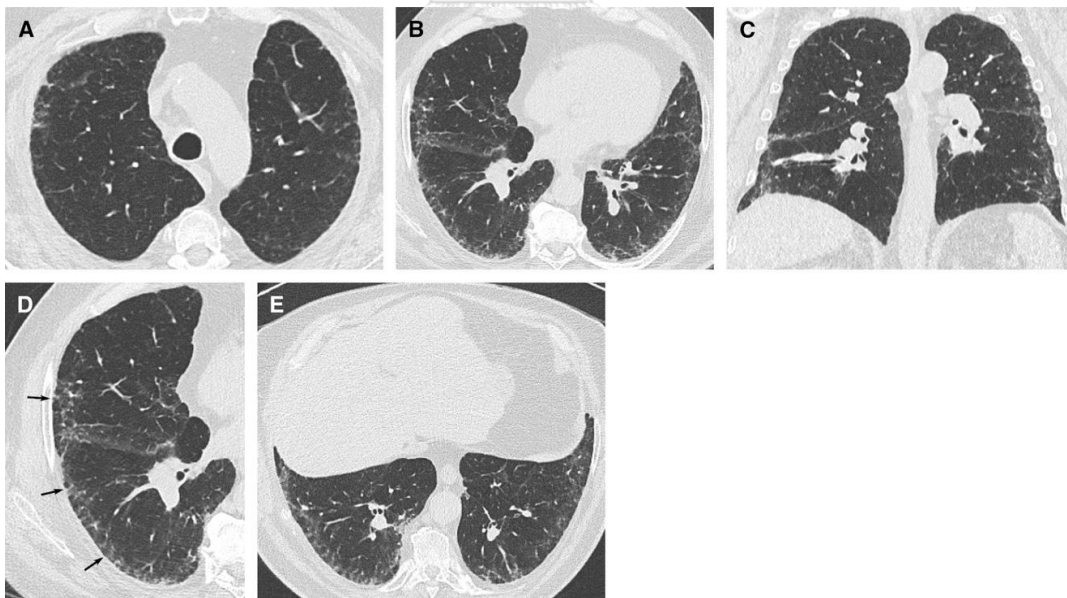
มีลักษณะเข้าได้กับการวินิจฉัยอื่น หรือ มีลักษณะการกระจายตัวของพยาธิสภาพไม่เป็นไปตามรูปแบบข้างต้น



รูปภาพที่ 1 : แสดงลักษณะ UIP pattern  
(รูปภาพจากเอกสารอ้างอิงที่ (27) )



รูปภาพที่ 2 : แสดงลักษณะ Probable UIP pattern (ลูกศรแสดง Traction bronchiectasis)  
(รูปภาพจากเอกสารอ้างอิงที่ (27))



รูปภาพที่ 3 : แสดง Indeterminate with UIP (ลูกศรแสดง mild reticulation ที่ subpleural area)  
(รูปภาพจากเอกสารอ้างอิงที่ (27))

### อาการและอาการแสดงของโรคพังผืดในปอด

ภาวะพังผืดในปอด แบ่งเป็นภาวะพังผืดในปอดที่มีสาเหตุ เช่น โรคทางเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน หรือโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุ โดยอาการที่อาการเริ่มแรกอาจไม่พบภาวะผิดปกติชัดเจน และอาจมีอาการทางระบบอื่นตามโรคร่วมที่เป็น

โดยอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดแบบไม่ทราบสาเหตุ ได้แก่ อาการเหนื่อย และอาการไอซึ่งพบได้ถึง 100% และ 86% ตามลำดับ(28) ซึ่งตรวจร่างกาย มักพบว่ามีอาการหายใจเร็ว ฟังเสียงการหายใจผิดปกติ (fine crackle) เค้นที่บริเวณปอดด้านหลังส่วนล่าง โดยอาจพบภาวะนิ้วป้อม (clubbing finger ) ได้ถึง 30-50% ในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดที่ไม่ทราบสาเหตุ

ผลตรวจสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดจะพบลักษณะเป็น restrictive pattern มีการลดลงของปริมาตรความจุปอด และค่าความจุการซึมผ่านของก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์(diffusing capacity of carbon monoxide ) (29)



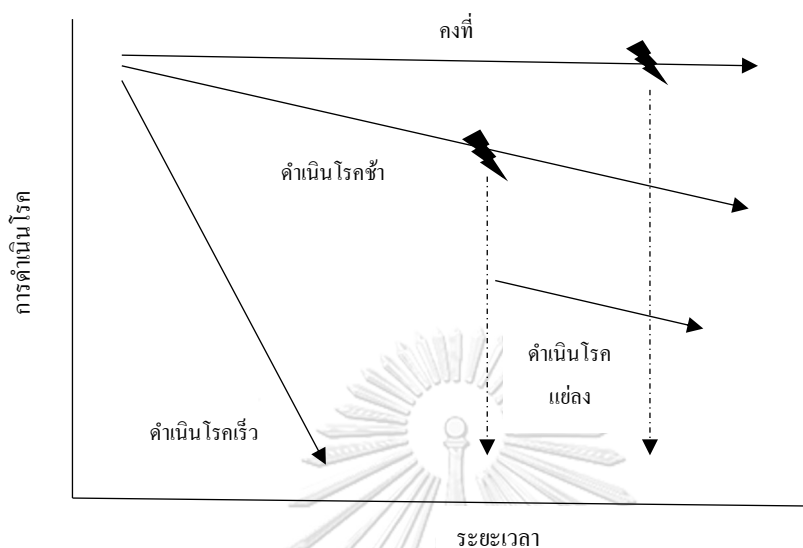
รูปภาพที่ 4 :แสดงภาวะนิ้วป้อม

(รูปภาพจากเอกสารอ้างอิงที่ (29))

### การดำเนินโรคของภาวะพังผืดในปอด

การดำเนินโรคของภาวะพังผืดในปอด เป็นภาวะที่มีการลุกลามและเสื่อมถอยของสมรรถภาพปอด ทั้งทางด้านอัตนัยและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตจากระบบทางเดินหายใจล้มเหลว หรือจาก โรคร่วมอื่นๆ โดยอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ประมาณ 2-3 ปี หลังการวินิจฉัยโรค การดำเนิน โรคของภาวะพังผืดในปอดแบ่งได้เป็นรูปแบบต่างๆ ดังนี้ คือ การดำเนินโรคแบบค่อยเป็นค่อยไปและคงที่ (stable)ซึ่งพบในผู้ป่วยส่วนใหญ่ การดำเนินโรคแบบมีการเสื่อมถอยของสมรรถภาพปอดแบบช้าๆ(slow progression) และการดำเนินโรคที่การเสื่อมถอย

ของสมรรถภาพปอดอย่างรวดเร็ว(rapid progression) ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบถึงปัจจัยที่มีผลทำให้การดำเนินโรคของภาวะพังผืดในปอดมีความแตกต่างกัน (2)



**รูปภาพที่ 5 :** แสดงการดำเนินโรคของภาวะพังผืดในปอด รูปสายฟ้าแสดงภาวะแย่งกระทันหันของโรค ซึ่งอาจเป็นจากภาวะแทรกซ้อนเช่น โรคปอดติดเชื้อ หรือไม่ทราบสาเหตุ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคที่แย่ง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ (2))

### การวัดสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด

การวัดสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด พบภาวะ restriction เป็นส่วนใหญ่ โดยมีการลดลงของ ปริมาตรปอด และค่า diffusing capacity for carbon monoxide(DLCO) อย่างไรก็ตาม การศึกษาแบบ cohort ในประเทศแคนาดา(30) พบว่า 4 รายมีค่าปริมาตรปอดปกติ และมากกว่าครึ่งของผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษา มีค่า forced vital capacity(FVC) ที่ปกติ

เมื่อภาวะ restriction เป็นมากขึ้น ค่า forced expiratory volume ใน 1 วินาที ทหารด้วยค่า forced vital capacity จะมีค่าเฮอร์ขึ้น (FEV1/FVC) ในขณะที่ค่า diffuse capacity for carbon monoxide จะมีค่าลดลง

การเปลี่ยนแปลงของค่าสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด เป็นตัวพยากรณ์อัตราการตายของโรคได้ มีการศึกษาพบว่า การลดลงของสมรรถภาพปอด โดยเฉพาะค่า forced vital capacity ที่ 6-12 เดือน สามารถพยากรณ์อัตราการตายได้ (31) สำหรับค่า DLCO ที่ลดลงสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ลดลง แต่ความน่าเชื่อถือน้อยกว่าการลดลงของค่า FVC (32)

### คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด มีความบกพร่องทั้งทางด้านสุขภาพ และการช่วยเหลือตัวเอง โดยมีความสัมพันธ์กันระหว่างผลสมรรถภาพปอดและคุณภาพชีวิต การประเมินคุณภาพชีวิตในแง่ความรู้สึกด้านลบ สัมพันธ์กับภาวะซึมเศร้า เช่นเดียวกับความรู้สึกเหนื่อย และเพศ ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย(33)

แบบสอบถามทางระบบทางเดินหายใจของโรงพยาบาลเซนต์จอร์จ (St George's Respiratory Questionnaire - SGRQ) เป็นหนึ่งในเครื่องมือชนิดแบบสอบถามที่ให้ผู้ป่วยเป็นผู้ทำใช้ในการวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรกระบบทางเดินหายใจเรื้อรังที่มีใช้ในโรคเช่น ถุงลมโป่งพอง และหอบหืด รวมถึงในโรคหลอดลมพองเช่นกัน แบบสอบถามนี้ประกอบด้วยสามส่วนหลักคือ 1) อาการ “symptom” ใช้ในการประเมินความถี่และความรุนแรงของอาการทางระบบหายใจ 2) กิจกรรม “activity” ใช้ในการประเมินผลของโรคทางระบบทางเดินหายใจที่มีต่อการจำกัดกิจกรรมในชีวิตประจำวัน 3) ผลกระทบ “impact” ใช้ในการประเมินผลกระทบทางด้านสังคมและจิตใจจากโรคทางเดินหายใจ

Nishiyama และคณะ (34) ทำการศึกษาหาปัจจัยที่ส่งผลต่อ ภาวะสุขภาพที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิต (health related quality of life: HRQoL) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยพังผืดในปอด ทั้งหมด 41 ราย ผ่านทาง SGRQ และการวัดตัวแปรต่างๆ ที่ส่งผล HRQoL พบว่า ค่า baseline dyspnea index score สัมพันธ์กับ ค่า total SGRQ score โดยอาการเหนื่อยเป็นตัวแปรสำคัญที่สุดในการบอกภาวะสุขภาพที่สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิต

Furukawa และคณะ(35) ทำการวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดที่ได้รับการประเมินด้วย SGRQ ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม ปี 2007 ถึงเดือน ธันวาคมปี 2012 พบว่า ค่า Total score ของ SGRQ เป็นปัจจัยอิสระ ที่สามารถพยากรณ์อัตราการเสียชีวิตได้ โดยพบว่าคะแนนที่มากกว่า 30 สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น

Jeffrey และคณะ(36) ทำการศึกษาหาความน่าเชื่อถือในการใช้ SGRQ score ในการประเมิน HRQoL ของผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดพบว่า มีค่า internal consistency ที่ 0.91 สำหรับ total scores และ > 0.7 สำหรับ domain scores โดยมีค่าความน่าเชื่อถือ ที่ 0.77, 0.77, 0.69 และ 0.66 สำหรับค่า SGRQ total, activity, impact และ symptoms scores ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่า SGRQ total score มีความไวในการตรวจสอบความเปลี่ยนแปลงของคุณภาพชีวิตโดยรวมได้ดี

### การวัดความสามารถในการออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด (Exercise capacity)

การทดสอบด้วยการเดินใน 6 นาที (6 minute walking test) เป็นวิธีที่ใช้ประเมินความสามารถในการออกกำลังกาย (exercise capacity) ที่ได้รับความนิยม เนื่องจากเป็นวิธีที่ง่ายต่อการทดสอบ ไม่ต้องใช้อุปกรณ์เสริม ทำโดยการวัดระยะทางที่ผู้ป่วยเดินอย่างเต็มความสามารถในช่วงเวลา 6 นาที (37)

แม้ว่าการทดสอบการเดินใน 6 นาที จะถูกใช้อย่างกว้างขวางในเวชปฏิบัติ ความสามารถในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดยังจำกัด เนื่องจากยังขาดมาตรฐานของกระบวนการวัด (2) บางการศึกษาพบว่า การมีค่าความอึดตัวของออกซิเจนที่ต่ำกว่า 88% ระหว่างการทดสอบสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น (38, 39) การเดินได้ระยะทางที่สั้น และการล่าช้าของการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจหลังจากเดินครบอาจส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิต (38, 40)

อย่างไรก็ตาม ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่า การลดลงของค่าความอึดตัวของออกซิเจน ระยะทางที่เดิน รวมถึงตัวแปรต่างๆ ที่วัดได้จากการทดสอบการเดินที่ 6 นาทีจะคงที่เมื่อทำการทดสอบซ้ำ (41)

### ผลของกรดไหลย้อนต่อภาวะพังผืดในปอด

ภาวะกรดไหลย้อนเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด ถึงแม้กลไกที่ทำให้พบ 2 ภาวะนี้ร่วมกันจะยังไม่ทราบแน่ชัด แต่หลักฐานยืนยันการพบภาวะกรดไหลย้อนกับโรคพังผืดในปอดก็มีการศึกษามาต่อเนื่องคงจะกล่าวต่อไป

การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พ.ศ. 2519 เกี่ยวกับความถี่ของภาวะไส้เลื่อนกระบังลม (Hiatal hernia) และกรดไหลย้อน ในโรคพังผืดในปอด พบว่าภาวะไส้เลื่อนกระบังลมและกรดไหลย้อนมีอุบัติการณ์สูงกว่าในผู้ป่วยที่มีพังผืดในปอดเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยคิดเป็น 73% และ 44% เทียบกับ 15% และ 4% ตามลำดับ โดยพบมากในวัยสูงอายุและวัยกลางคน รูปร่างอ้วน กลไกการเกิดเชื่อว่าเกิดจากการสำลักซ้ำเข้าไปที่หลอดลมส่วนปลายและถุงลมทำให้เกิดการอักเสบและกลายเป็นพังผืด (17)

การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พ.ศ. 2541 เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างโรคพังผืดในปอด และภาวะกรดไหลย้อนพบว่า ผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด 16 รายใน 17 รายมีภาวะกรดไหลย้อนในหลอดอาหารส่วนต้นและส่วนปลายโดยวิธี ambulatory esophageal pH monitoring เทียบกับกลุ่มควบคุมที่พบ 4 รายใน 8 ราย โดยระยะเวลาที่สัมผัสกับกรดในกลุ่มผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.02$ ) โดยพบว่ามีผู้ป่วยเพียง 25% ของผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดที่มี



อาการของภาวะกรดไหลย้อน อาการมักเป็นในเวลากลางคืน และเกิดในหลอดอาหารส่วนต้นมากกว่าส่วนปลาย ซึ่งเชื่อว่าการเกิดกรดไหลย้อนเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดโรคพังผืดในปอด (42)

การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พ.ศ. 2549 ในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด 65 รายที่ได้รับการตรวจหาภาวะกรดไหลย้อนจาก 24 hr pH monitoring และ esophageal manometry เทียบกับผู้ป่วยโรคหอบหืด 133 ราย พบว่าความชุกของภาวะกรดไหลย้อนที่เกิดจากกรดในผู้ป่วยพังผืดในปอดที่ไม่ได้รับยาลดกรด คือ 87%หรือเท่ากับ 40 รายจาก 46 ราย พบที่หลอดอาหารส่วนปลาย 76% หลอดอาหารส่วนต้น 63% ซึ่งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคหอบหืดอย่างมีนัยสำคัญ  $p=0.014$  ในกลุ่มที่พบกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด มีเพียง 47% ที่มีอาการของโรคกรดไหลย้อน ผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด 19 รายได้รับการรักษาด้วยยา proton pump inhibitor ขนาดมาตรฐาน(20–40 mg/day of omeprazole) ระหว่างตรวจภาวะกรดไหลย้อน มีผู้ป่วย 12 รายจาก 19 รายตรวจพบกรดในหลอดอาหาร ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคพังผืดในปอดวัดจากค่า FVC และ DLCO และความรุนแรงของภาวะกรดไหลย้อนซึ่งวัดโดย 24 hrpH monitoring แต่ไม่ได้มีผลต่อการดำเนินของโรค (15)

การศึกษาแบบไปข้างหน้าในประเทศสหรัฐอเมริกา พ.ศ. 2549 เป็นกรณีศึกษาในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด 4 รายที่ได้รับการรักษาภาวะกรดไหลย้อน เพื่อศึกษาการดำเนินโรคของผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดที่ได้รับการรักษาภาวะกรดไหลย้อน โดยการตรวจสมรรถภาพปอด วัดค่า FVC และ DLCO เป็นระยะเวลา 2-6 ปี การรักษาภาวะกรดไหลย้อนแบ่งเป็นการรักษาด้วยยาโดยใช้ Proton pump inhibitor หรือการผ่าตัดทำ fundoplication ถ้าจำเป็น มีการตรวจภาวะกรดไหลย้อนเพื่อยืนยันก่อนและหลังการรักษาโดยการติดตามค่า pH ในหลอดอาหาร ซึ่งพบว่าไม่มีภาวะกรดไหลย้อนจากการวัดค่า pH ในหลอดอาหารหลังการรักษากรดไหลย้อน เมื่อติดตามค่าตรวจสมรรถภาพปอดพบว่า ผลการตรวจลงที่หรือดีขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 4 รายในขณะที่ได้รับการรักษาภาวะกรดไหลย้อน ไม่มีอาการกำเริบหรือเสียชีวิตขณะติดตามการรักษา มีผู้ป่วย 1 รายอาการแย่ลงขณะปีที่ 5 เนื่องจากการกินยาไม่สม่ำเสมอ แต่อย่างไรก็ตามผลการตรวจสมรรถภาพปอดที่ปีที่ 6 คงที่เมื่อเทียบกับค่าแรก ผู้ป่วยรายอื่นคงที่เมื่อรักษาภาวะกรดไหลย้อนอย่างสม่ำเสมอ หลังจากอาการแย่ลงเนื่องจากการรักษาไม่ต่อเนื่องในช่วงแรก(43)

การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พ.ศ. 2554 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดไหลย้อนเป็นตัวแปรที่เกี่ยวข้องต่อการรอดชีวิต ผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด 204 ราย มีผู้ป่วยที่มีอาการของกรดไหลย้อน 34% ประวัติเป็นโรคกรดไหลย้อนมาก่อน 45% ไข้ยาโรคกรดไหลย้อนขณะทำ

การวิจัย 47% และได้รับการทำ Nissen fundoplication 5% พบว่าภาวะกรดไหลย้อนเป็นตัวแปรที่มีนัยสำคัญต่อการรอดการรอดชีวิตที่ยาวขึ้น นอกจากนี้การใช้ยารักษาโรคกรดไหลย้อนยังช่วยเพิ่มเวลารอดชีวิต และสัมพันธ์กับ fibrosis score ที่ต่ำกว่าจากภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์(44)

การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พ.ศ. 2556 เป็นการศึกษาเทียบกันระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะกรดไหลย้อนโดยไม่มีพังผืดในปอด 80 ราย และผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดและกรดไหลย้อน 22 ราย พบว่าในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดที่มีภาวะกรดไหลย้อน พบอาการแสบร้อนกลางอก น้อยกว่า 60% ของผู้ป่วย ความดันที่หูรูดหลอดอาหารส่วนล่างและการบีบตัวของหลอดอาหารมีค่าปกติในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม สำหรับผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดพบว่าความดันกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนบนต่ำกว่า พบกรดที่หลอดอาหารส่วนบนสูงกว่า และการกำจัดกรดในท่านอนหงายช้ากว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีภาวะกรดไหลย้อนทั่วไป(45)

การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา พ.ศ. 2556 โดยการวิเคราะห์ข้อมูลจาก 3 งานวิจัยเดิม ได้แก่ STEP-IPF, ACE-IPF และ PANTHER-IPF โดยเลือกเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในแต่ละการศึกษา มาเก็บข้อมูลเกี่ยวกับการวินิจฉัยและการรักษากรดไหลย้อน โดยวัดค่า force vital capacity ที่ 30 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยทั้งหมด 242 รายที่ได้รับยาหลอกในทั้ง 3 การศึกษาที่ได้รับการอ้างอิง มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษากรดไหลย้อนด้วยยา Proton-pump inhibitor หรือ H<sub>2</sub> blocker 124 รายคิดเป็น 51% พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดที่แรกเริ่มมีการลดลงของค่า force vital capacity ที่ 30 สัปดาห์ (-0.06 L, 95% CI -0.11 to -0.01) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาลดกรด (-0.12 L, -0.17 to -0.08; difference 0.07 L, 95% CI 0-0.14; p=0.05) (46)

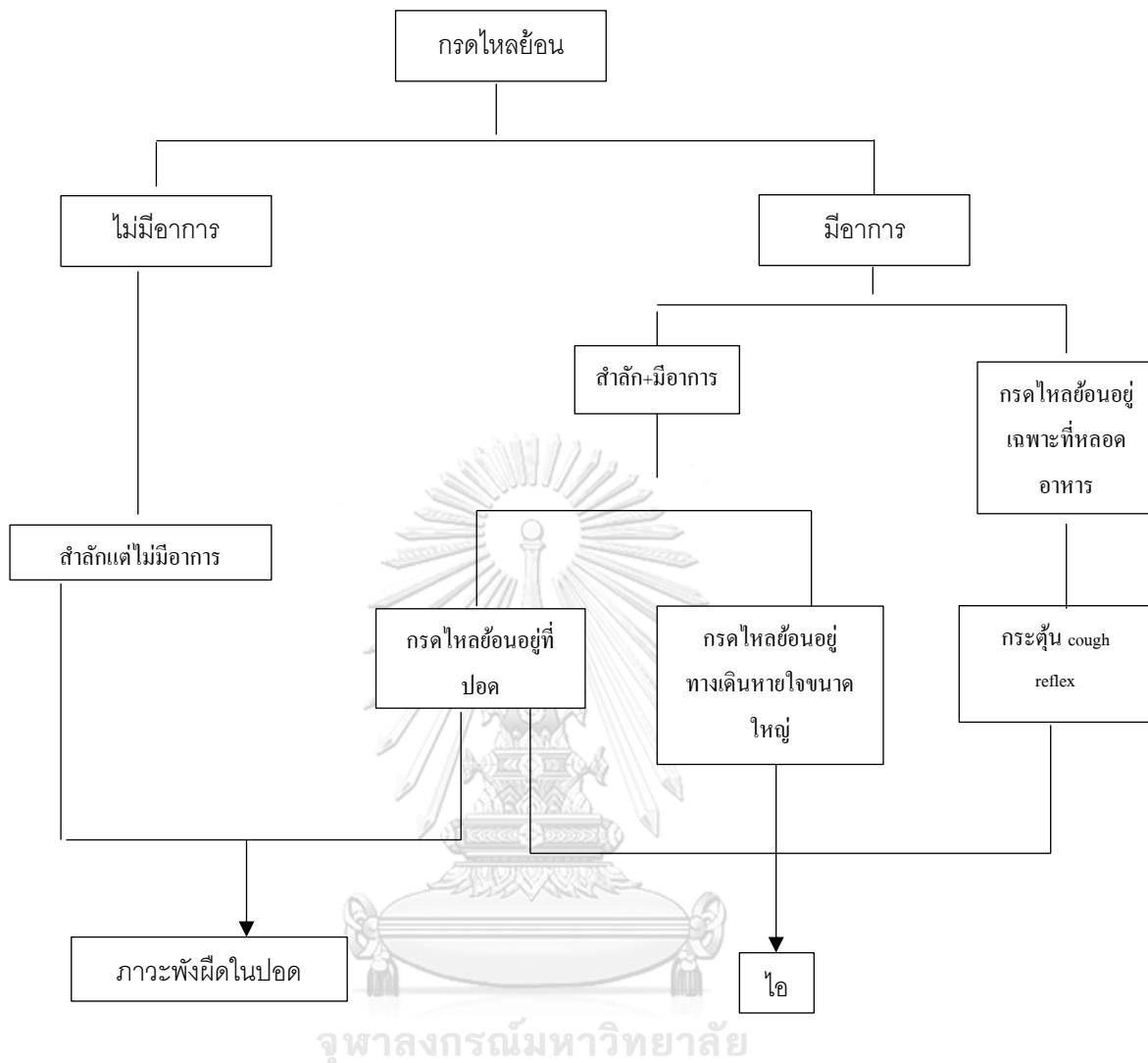
การศึกษาในประเทศเยอรมัน พ.ศ. 2560 เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาลดกรดต่อการดำเนินโรคของภาวะพังผืดในปอดที่ได้รับการรักษาด้วยยา pirfenidone นำมาวิเคราะห์แบบ Post hoc analysis จาก 3 งานวิจัยเดิม ได้แก่ CAPACITY [PIPF-004/PIPF-006] และ ASCEND [PIPF-016] มีการเก็บข้อมูลสมรรถภาพปอด ความอดทนในการออกกำลังกาย การรอดชีวิต การนอนโรงพยาบาล และผลข้างเคียงที่ 52 สัปดาห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดกรดและไม่ได้รับยาลดกรด โดยวัดการกำเริบของโรคจากการลดลงของค่า Force vital capacity  $\geq 10\%$  การลดลงของระยะการเดินใน 6 นาที  $\geq 50$  เมตร หรือมีการเสียชีวิตภายในระยะเวลา 1 ปี ผลการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 623 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดจำนวน 44% พบว่าไม่มีการแตกต่างของการดำเนินโรค (24.9 vs. 30.6%; p = 0.12) อัตราการตาย (2.9 vs. 4.0%; p = 0.47) อัตราการนอนโรงพยาบาล (16.1 vs. 18.3%; p = 0.48) ค่าFVC(-2.7 vs. -3.1%; p = 0.44) ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่ 52

สัปดาห์ แต่พบว่า ภาวะข้างเคียงจากทางเดินอาหารที่รุนแรง และภาวะการติดเชื้อในปอดที่รุนแรง พบบ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรด(47)

จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห้ภูมิาน ถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคพังผืดในปอดกับภาวะกรดไหลย้อนพบว่า (43)อาจจะมีเกี่ยวข้องกันระหว่างภาวะกรดไหลย้อนและโรคพังผืดในปอด อย่างไรก็ตามยังมีตัวแปรที่มีผลต่อการแปลผลโดยเฉพาะอย่างยิ่ง การสูบบุหรี่ ซึ่งต้องรอผลการศึกษาต่อไปในอนาคต

นอกจากนี้ยังพบว่าการมีภาวะกรดไหลย้อนสัมพันธ์กับภาวะกำเริบ(exacerbation)ในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด จากข้อมูลสนับสนุนของ Lee และคณะ(6) พบว่าในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดที่มีอาการกำเริบ 24 รายเมื่อนำมาตรวจน้ำล้างหลอดลมปอด(Bronchoalveolar lavage fluid) มีระดับเอนไซม์ pepsin ซึ่งเป็นเอนไซม์ในกระเพาะอาหารสูงกว่ากลุ่มควบคุม โดยกลไกหลักน่าจะเกิดจากการสำลัก ปัจจุบันยังไม่ทราบชัดเจนถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดไหลย้อนและโรคพังผืดในปอดว่าภาวะอะไรคือความเสี่ยงที่เป็นเหตุและทำให้เกิดโรคตามมา โดยมีการกล่าวถึงทฤษฎีไว้ 2 ทฤษฎีคือ(48)

- (1) การสำลักปริมาณน้อยๆ เป็นระยะเวลานานๆ จากภาวะกรดไหลย้อนทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเยื่อหลอดลมและถุงลมปอดทำให้เกิดโรคพังผืดในปอดขึ้น
- (2) การสูญเสียความสามารถในการยืดหยุ่นของปอดในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดทำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงของความดันในช่องทรวงอก(Intrathoracic pressure) นำไปสู่ความผิดปกติของหลอดอาหารส่วนล่าง ภาวะกรดไหลย้อนและการสำลักปริมาณน้อยซึ่งทำให้โรคกรดไหลย้อนแย่ลง



รูปภาพที่ 6 : แสดง แสดงผลของภาวะกรดไหลย้อนต่อพยาธิสภาพในปอด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ (1))

การใช้ยา Proton pump inhibitor ในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดยังเป็นที่ยกเถียงกัน จากกลไกการเกิดโรคพังผืดในปอดที่เชื่อว่าเกิดจากการสำลัคน้ำย่อยในกระเพาะอาหารการให้ยาลดกรดอาจช่วยเปลี่ยนแปลงค่า pH ในน้ำย่อยที่สำลักและลดความรุนแรงของการเกิดการอักเสบจากการสำลัคน้ำย่อยได้(24) อีกทั้งยังมีการศึกษาในหนูทดลองถึงความสามารถในการลดกระบวนการอักเสบและการเกิดพังผืดจากการให้ยาลดกรดในหนูที่มีพยาธิสภาพในปอดจากยา Bleomycin(35) โดยในแนวทางการรักษาล่าสุดปี ค.ศ. 2015 (36) การให้ยาลดกรดยังไม่ได้เป็นคำแนะนำที่ชัดเจนแต่ให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป ซึ่งในผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน มีข้อบ่งชี้ชัดเจนในการรักษาตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อน สำหรับผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบกรดไหลย้อนการรักษาอาจ

พิจารณาเป็นรายๆ เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่จะช่วยทำให้สมรรถภาพของปอดดีขึ้น เพิ่มอัตราการรอดชีวิต ราคาไม่แพง นอกจากนี้ยังมีการศึกษามากมายเกี่ยวกับการให้ยาลดกรดต่ออัตราการตายซึ่งมีทั้งการศึกษาที่ได้ประโยชน์ และไม่ได้ประโยชน์(44)



## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบงานวิจัย (Research Design)

เป็นการวิจัยแบบไปข้างหน้า (prospective) observational study

#### ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

#### ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

##### ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดชนิด Nonspecific interstitial pneumonia(NSIP) และ Usual interstitial pneumonia (UIP) ในประเทศไทย

##### ประชากรตัวอย่าง (Sample population)

##### ประชากรตัวอย่าง (Sample population)

ผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดชนิด NSIP และ UIP ที่มาติดตามการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดที่รักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่วินิจฉัยจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก (Computed tomography chest) ที่เข้าได้กับ UIP หรือ NSIP
2. ผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
3. มีอาการคงที่: ไม่มีการเพิ่มการรักษาใหม่ในช่วง 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา ไม่มีการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุทางระบบหายใจ 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา
4. สามารถเข้ารับการตรวจโดยการเดินเป็นเวลา 6 นาทีได้
5. สามารถเข้ารับการตรวจสมรรถภาพปอด และ ตรวจภาวะกรดไหลย้อนด้วยวิธี 24 hrpH monitoring และ impedance ได้
6. ความยินยอมจากผู้ป่วย และลงชื่อรับทราบก่อนเข้าร่วมการศึกษา

#### เกณฑ์ในการคัดเลือกรับการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมาก เช่น DLCO < 30% predicted FVC < 50% predicted หรือ
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถตรวจสมรรถภาพปอดได้

2. มีโรคประจำตัวอื่นที่รุนแรงที่มีผลต่อการดำเนินโรคของภาวะพังผืดในปอดและมีผลต่อการวัด spirometry เช่น โรคมะเร็งปอด โรคถุงลมโป่งพอง โรคหอบหืด
3. ผู้ป่วยที่มีโรคหรือภาวะที่ส่งผลต่อการตรวจพบภาวะกรดไหลย้อนในหลอดอาหาร เช่น โรค systemic sclerosis
4. ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
5. มีการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ

### ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

เนื่องจาก prevalence ของโรคกรดไหลย้อน ในผู้ป่วย pulmonary fibrosis มีประมาณ 70% ทำให้ประชากรในกลุ่มที่เป็น pulmonary fibrosis with gastroesophageal reflux และกลุ่มที่ไม่มี gastroesophageal reflux มีจำนวนค่อนข้างแตกต่างกัน จึงขอใช้สูตรในการคำนวณดังนี้

$$\text{Total N} = [(1/q_1 + 1/q_0)(Z\alpha + Z\beta)^2] / (\text{effect size} / \text{standard deviation})^2$$

$q_1$  คือ สัดส่วนของประชากรในกลุ่มที่เป็น GERD (15)

$q_0$  คือ สัดส่วนของประชากรในกลุ่มที่ไม่มี GERD เท่ากับ  $1 - q_1$

จำนวนตัวอย่างคำนวณ โดยใช้ค่า  $\alpha = 0.05$

และอำนาจการทดสอบ (Power of test) = 80%

ค่าเฉลี่ยของ FVC decline ในกลุ่มที่ไม่ได้รักษาเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษา  $SD = 0.23L$  (20)

คิดค่า effect size ที่ 0.20 เมื่อแทนค่าลงในสูตรจะได้ประชากรทั้งหมด 52 ราย

คิดการสูญเสียของข้อมูล 10% ดังนั้นประชากรที่ต้องเก็บข้อมูลจริง คือ 58 ราย

### วิธีการเข้าถึงอาสาสมัครและกระบวนการขอความยินยอม

ผู้วิจัยเป็นผู้คนหารายชื่อประชากรกลุ่มตัวอย่างข้างต้นซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ตรวจติดตามรักษาโรคพังผืดในปอดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มกราคม 2560 ถึง มิถุนายน 2562 จากฐานข้อมูลทางสถิติของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และสืบค้นจากคลินิกอายุรกรรมโรคปอดแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ติดต่อผู้ป่วยตามรายชื่อที่ได้มาข้างต้น โดยมีการแจ้งแพทย์เจ้าของไข้ที่ทำการตรวจติดตามผู้ป่วยเพื่อขอความร่วมมือระหว่างความร่วมมือโครงการและแนะนำตัวกับผู้ป่วยเบื้องต้น

ผู้วิจัยชี้แจงหลักการและที่มาของโครงการวิจัย คุณสมบัติและผลข้างเคียงของการตรวจกรดไหลย้อน ขั้นตอนและระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษา และประโยชน์จากการเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยสามารถใช้เวลาการตัดสินใจเข้าร่วมโครงการ โดยผู้วิจัยเปิดโอกาสให้สอบถามเพิ่มเติมภายหลัง และผู้ป่วยที่ปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการรักษาโดยแพทย์เจ้าของไข้ตามเดิม โดยที่การปฏิเสธไม่มีผลต่อการรักษาในภายหลัง

ผู้ป่วยที่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษาก็จะได้รับทราบข้อตกลงและระเบียบวิธีการศึกษาโดยละเอียด สามารถสอบถามข้อสงสัยเพิ่มเติมก่อนลงนามเข้าร่วมการศึกษา

#### **การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)**

ตัวแปรอิสระ คือ ภาวะ Gastroesophageal reflux (%time pH < 4%)

ตัวแปรตาม คือ การลดลงของค่า Force vital capacity (FVC)

ตัวแปรควบคุม คือ การรักษาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อควบคุมการดำเนินโรคของผู้ป่วย

#### **การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในงานวิจัย (Operational definition)**

1. การวินิจฉัยภาวะพังผืดในปอด วินิจฉัยโดยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ตามที่ได้กล่าวไว้ในบททวนวรรณกรรม
2. สมรรถภาพปอด (Spirometry) และความจุปอด (Body Plethysmography) วัดโดยวิธีมาตรฐานอ้างอิง ตาม American thoracic society และ European respiratory society (49, 50) ใช้เครื่องยี่ห้อ MGC Diagnostics Platinum Elite DX และทำการวัดโดยเจ้าหน้าที่ผู้เชี่ยวชาญ
3. ความสามารถในการออกแรงประเมินจากระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที (6 minute walk test) วัดโดยวิธีมาตรฐานอ้างอิงจาก American thoracic society (51)
4. คุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพและอาการทางระบบทางเดินหายใจวัดโดยแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) เป็นแบบสอบถามฉบับภาษาไทย (ภาคผนวก) SGRQ แบ่งเป็น 3 ส่วนหลักคือ  
Symptom domain คือส่วนที่ 1 มีทั้งหมด 8 ข้อ  
Activity domain คือส่วนที่ 2 คือ ตอนที่ 2 และ 6  
Impact domain คือส่วนที่ 3 คือ ตอนที่ 1, 3, 5 และ 7



โดยให้ผู้ป่วยเป็นผู้อ่านแบบสอบถามและตอบด้วยตนเอง คิดคะแนนโดยคะแนนต่ำสุด 0 คือไม่มีความบกพร่องของคุณภาพชีวิตทางสุขภาพ และคะแนนสูงสุด 100 คือ มีความบกพร่องของคุณภาพชีวิตทางสุขภาพอย่างมากที่สุด

5. การตรวจวัดภาวะกรดไหลย้อน โดยวิธี 24 hr pH monitoring and impedance โดยวิธีมาตรฐาน โดยมีการวัด esophageal manometry โดยเจ้าหน้าที่ผู้เชี่ยวชาญผ่านโปรแกรม Manoscan Acquisition 1.2 เพื่อวัดตำแหน่ง lower esophageal sphincter และวัดความดันตำแหน่งต่างๆของหลอดอาหาร จากนั้นใส่สายเพื่อวัดค่า 24 hr pH monitoring และ impedance โดยใช้สายวัดของ VERSAFLEX ต่อกับเครื่องวัดยี่ห้อ MMS รุ่น OHMEGA โดยสายจะอยู่ติดตัวผู้ป่วยเป็นเวลา 24 ชั่วโมง และมีการนัดมาถอดสายออกเมื่อครบ 24 ชั่วโมง โดยมีการนิยามดังนี้

ภาวะกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) วินิจฉัยโดย abnormal esophageal acid exposure (% time pH < 4 ที่หลอดอาหารส่วนปลาย > 4.5%) หรือ จำนวน acid and non-acid reflux (มีการลดลงของค่า impedance มากกว่า 50% อย่างน้อย 2 distal channels) > 40 ครั้ง ระหว่างการตรวจ 24-hour pH monitoring

Proximal reflux extent วินิจฉัยโดย มีการลดลงของ impedance มากกว่า 50% ที่ sensor ที่อยู่ส่วนต้นที่สุด (17 cm เหนือ lower esophageal sphincter)



รูปภาพที่ 7 :แสดงเครื่องบันทึกผลข้อมูล 24 hr pH monitoring (บันทึกภาพเอง)



รูปภาพที่ 8: แสดงสายวัดที่ใช้ในการตรวจ 24 hr pH monitoring (บันทึกภาพเอง)

#### ขั้นตอนในการดำเนินการศึกษา

1. ค้นหาผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จากผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกโรคปอดและคลินิกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
2. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา เช่นชื่อยินยอมตามเอกสารชี้แจงการเข้าร่วมการศึกษา
3. ชั่งประวัติและตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูลพื้นฐาน (ภาคผนวก) ตรวจสมรรถภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมตรี (spirometry) และตรวจวัดความจุปอดด้วยเครื่อง body plethysmography ทดสอบสออบถาม SGRQ และทดสอบการเดินด้วย 6-minute walk test
4. ส่งทำนัดตรวจ 24 hr pH monitoring/ impedance และ esophageal manometry ที่หน่วยโรคระบบทางเดินอาหารหลังจากเก็บข้อมูลพื้นฐาน โดยในผู้ป่วยที่ได้รับยา Anti-gastroesophageal Reflux ให้หยุดยาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ งดสูบบุหรี่และดื่มสุราอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ก่อนทำการตรวจ
5. โทรมแจ้งผลการตรวจ 24 hr pH monitoring/ impedance และ esophageal manometry ภายใน 2 สัปดาห์หลังการตรวจ หากผู้ป่วยมีกรดไหลย้อน จะทำการนัดมารับยาหรือแจ้งแพทย์เจ้าของไข้เพื่อจ่ายยาลดกรดแก่ผู้ป่วย

6. ประเมินแบบสอบถาม SGRQ, ตรวจสอบรภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมตรี (spirometry) และวัดความจุปอดด้วยเครื่อง body plethysmography ทดสอบการเดินด้วย 6-minute walk test ที่สัปดาห์ที่ 12
7. ระหว่างเข้าร่วมการศึกษา หากผู้ป่วยมีอาการกำเริบของโรคหรือมีอาการผิดปกติ สามารถติดต่อเข้ารับการตรวจจากผู้ดำเนินการวิจัยได้ก่อนนัด
8. ระหว่างเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการรักษาเดิมตามวิธีมาตรฐาน คือ ยารักษาคงเดิม

#### การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

- เก็บข้อมูลจากคลินิกผู้ป่วยนอก คลินิกโรคปอดและคลินิกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- ข้อมูลพื้นฐานได้จากการสอบถามประวัติ อาการ การตรวจร่างกายจากผู้ป่วยโดยตรง ตรวจสอบจากเวชระเบียน และแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ฉบับภาษาไทย (ภาคผนวก)
- ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับข้อมูลในการเข้าร่วมวิจัย และลงชื่อยินยอมเข้าร่วมวิจัย ก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (ภาคผนวก) ข้อมูลจะถูกบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย ซึ่งผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย (ภาคผนวก)

#### การสรุปข้อมูล

- ข้อมูลพื้นฐาน
  - ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงเป็น ความถี่และร้อยละ
  - ข้อมูลเชิงปริมาณแสดงเป็น ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean and standard deviation )
  - ค่าความจุปอด St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) และระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที แสดงเป็น ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean and standard deviation )
  - ข้อมูลเชิงคุณภาพนำมาวิเคราะห์โดยวิธี Chi square test
    - เปรียบเทียบผลการศึกษาระหว่างสองกลุ่ม

- เปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณนำมาวิเคราะห์โดยวิธี Independent sample T test
- ข้อมูลเชิงคุณภาพนำมาวิเคราะห์โดยวิธี Chi square test
  - กำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่  $\alpha=0.05$  การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 22.0

### การนำเสนอข้อมูล

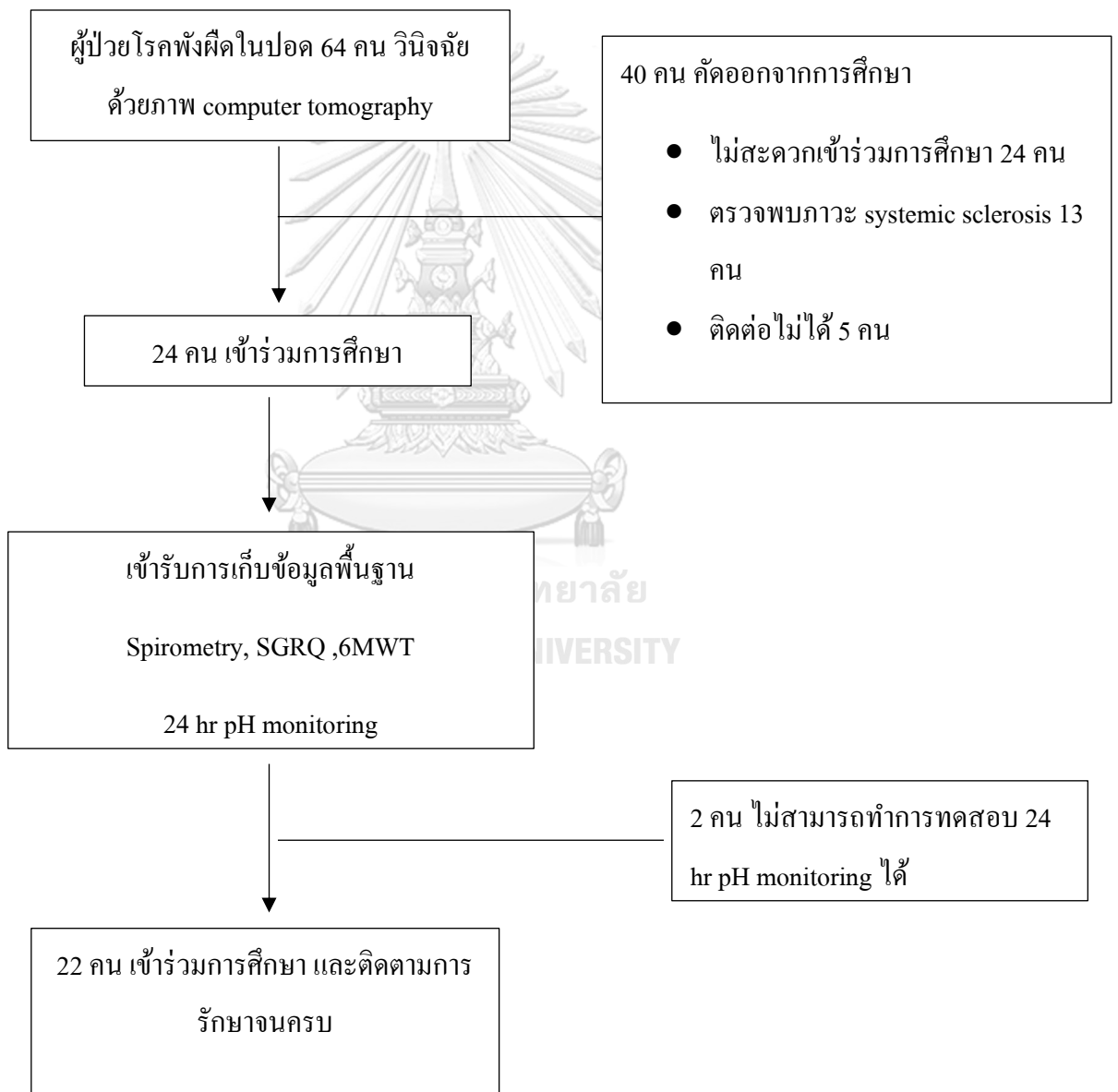
นำเสนอในรูปแบบตารางและกราฟตามความเหมาะสม



## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

ผู้ป่วยโรคหลอดลมพองที่เข้ารับการตรวจติดตามที่คลินิกโรคปอดและอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนมีนาคม พ.ศ. 2561 ถึงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2562 ผ่านเข้าเกณฑ์และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาจำนวนทั้งหมด 22 คน ตามแผนผังที่ 1



แผนผังที่ 1 : แสดงจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา

## ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย (Baseline characteristics)

### ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดที่เข้าร่วมการศึกษาเป็นเพศหญิง และเพศชายใกล้เคียงกัน มีค่าเฉลี่ยของอายุ (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) เท่ากับ 63 (54,65.75) ปี ผู้เข้าร่วมการศึกษามากกว่าครึ่งไม่มีประวัติสูบบุหรี่ โดยสาเหตุโรคพังผืดในปอดที่พบบ่อยที่สุด คือ ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด (idiopathic) พบได้มากถึง 81.8% ส่วนที่สัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพันพบน้อยกว่า เช่นที่พบได้บ่อย คือ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดที่วินิจฉัยโดยภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์แบ่งเป็น definite UIP, probable UIP และ alternative diagnosis ที่ลักษณะเข้าได้กับ NSIP ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ใช้ในการรักษาโรคพังผืดในปอด ยังคงสามารถใช้ชีวิตต่อไปได้ ประวัติการรักษา และข้อมูลพื้นฐานอื่นๆ แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 : แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาแสดงเป็น ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ลักษณะทั่วไป	
จำนวน (คน)	22
อายุ (ปี)	60.68 (10.13)
เพศ% (คน)	
ชาย	45.5(10)
หญิง	54.5(12)
การสูบบุหรี่ % (n)	
Past smoking <10 p/y	22.7 (5)
Past smoking > 10 p/y	13.7 (3)
Never smoke	63.6 (14)
ดัชนีมวลกาย (kg/m <sup>2</sup> )	25.14 (5.31)
วินิจฉัย % (n)	
NSIP	27.3 (6)
Definite UIP	27.3 (6)
Probable UIP	45.4 (10)

ลักษณะทั่วไป	
สาเหตุ%(n)	
ไม่ทราบสาเหตุ	65.2 (15)
เกี่ยวข้องกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	30.4 (7)
การรักษาที่ได้รับ %(n)	
Nintendanib	13.6 (3)
Prednisolone+ azathioprine	18.2(4)
Prednisolone+ cyclophosphamide	9.1(2)
Prednisolone+ methotrexate	4.5(1)
Only prednisolone	4.5(1)
N-acetyl cysteine	36.4(8)
Methotrexate	9.1(2)
การรักษากรดไหลย้อน%(n)	
Proton pump inhibitor	36.4(8)
ไม่ได้รับการรักษา	63.6 (14)

UIP: usual interstitial pneumonia, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia

#### ผลการตรวจกรดไหลย้อน ด้วยวิธี 24 hr pH monitoring และ esophageal manometry

ผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดพบว่ามีภาวะกรดไหลย้อน 45.45% โดยแบ่งได้เป็นการไหลย้อนชนิดที่เป็นกรดวัดจาก % time pH < 4 ที่หลอดอาหารส่วนปลายมากกว่า 4.5% และการไหลย้อนชนิดที่ไม่เป็นกรดวัดจาก การลดลงของค่า impedance มากกว่า 50% อย่างน้อย 2 distal channel มากกว่า 40 ครั้ง ระหว่างการตรวจ 24 hr pH monitoring โดยจะพบว่ากรดไหลย้อนส่วนใหญ่พบชนิดไม่เป็นกรดมากกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดที่มีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วย มีการไหลย้อนขึ้นมาบริเวณหลอดอาหารส่วนต้น วินิจฉัยโดย มีการลดลงของค่า impedance มากกว่า 50% ที่ sensor ที่อยู่ส่วนต้นที่สุด (17 cm เหนือ lower esophageal sphincter) ผลการตรวจกรดไหลย้อนด้วยวิธี 24 hr pH monitoring แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 : แสดงผลการตรวจกรดไหลย้อนด้วยวิธี 24 hr pH monitoring /impedance

ผลการตรวจ	จำนวน% (คน)
GER	45.45 (10)
Acid reflux	20 (2)
Non acid reflux	60 (6)
Mix acid and nonacid reflux	20 (2)
Proximal reflux extension	40.9 (9)

GER: gastroesophageal reflux

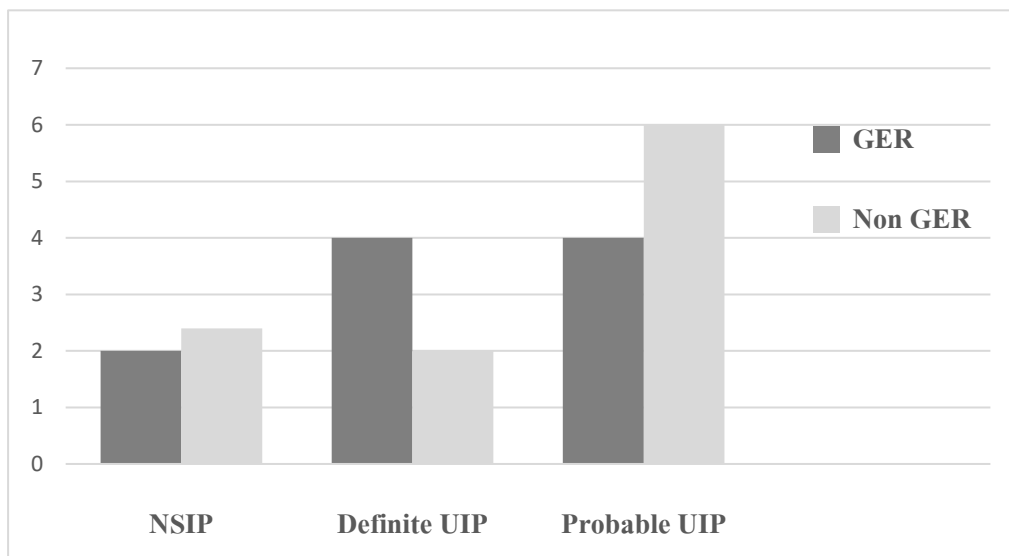
ในกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อนพบว่ามีความ acid exposure time วัดจากค่า pH ค่าที่น้อยกว่า 4 ระหว่างการตรวจ 24 hr pH monitoring มากกว่าในกลุ่มที่ไม่พบกรดไหลย้อน ซึ่งตรงกันข้ามกับผล basal impedance ที่มีค่าต่ำกว่าในกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อน โดยค่าที่ต่ำบ่งบอกถึง mucosal integrity ที่ต่ำกว่า ดังแสดงผลในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 : แสดงค่าที่วัดได้จากการตรวจด้วยวิธี 24 hr pH monitoring and impedance

ผลการตรวจ	GER	Non GER
Acid exposure time (sec)	94.56 (128.44)	35.16 (42.76)
Bolus clearance time (sec)	26.73 (37.66)	14.60 (10.55)
Basal impedance (mmHg)	1749.41 (1309.38)	2150.13 (832.54)

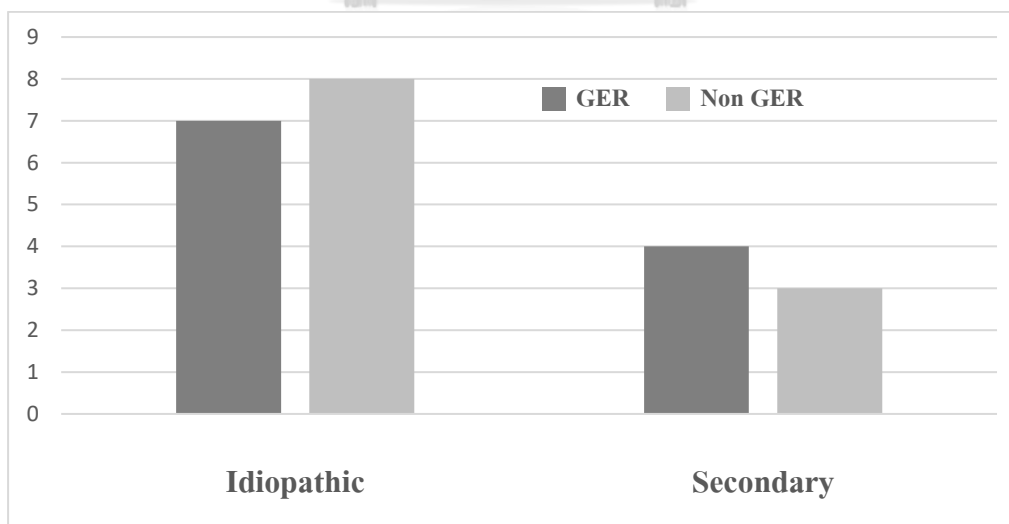
เมื่อจำแนกผลการตรวจพบกรดไหลย้อนโดยแบ่งตามลักษณะภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ จะพบว่ากลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น definite UIP จะมีอุบัติการณ์ของภาวะกรดไหลย้อนค่อนข้างสูงกว่ากลุ่มอื่น ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1





แผนภูมิที่ 1 : แสดงอุบัติการณ์ของโรคกรดไหลย้อน จำแนกตามลักษณะภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

อุบัติการณ์ของภาวะกรดไหลย้อนต่อผู้ป่วยพังศืดในปอดแบ่งตามชนิดที่ไม่ทราบสาเหตุและไม่ทราบสาเหตุ พบว่ามีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม โดยกลุ่มดังแสดงในแผนภูมิที่ 2



แผนภูมิที่ 2 : แสดงอุบัติการณ์ของโรคกรดไหลย้อนจำแนกตามสาเหตุ

ผลการตรวจ esophageal manometry พบภาวะไส้เลื่อนกระบังลม (Hiatal hernia) 40.91% ในผู้ป่วยพังศืดในปอด โดยในกลุ่มที่ตรวจไม่พบกรดไหลย้อนพบมากกว่ากลุ่มที่ตรวจพบกรดไหลย้อน ในทางตรงข้ามภาวะ hiatal hernia สัมพันธ์กับ Proximal reflux extension (มีการลดลงของ impedance มากกว่า 50% ที่ sensor ที่อยู่ส่วนต้นที่สุด (17 cm เหนือ lower esophageal sphincter)) โดยไม่จำเป็นต้องเป็น GER การวัดค่าความดันที่หลอดอาหารส่วนปลายพบว่า ในกลุ่มที่มีภาวะกรดไหลย้อนมีค่าความดันที่หลอดอาหารส่วนปลายมากกว่ากลุ่มที่ไม่พบภาวะกรดไหลย้อน ผลการวินิจฉัย esophageal manometry แสดงใน ตารางที่ 3

ตารางที่ 4 : แสดงผลการตรวจ esophageal manometry

ผลการตรวจ	GER	Non GER
Resting lower esophageal sphincter (mmHg)	32.31 (13.75)	23.70 (12.23)
Integrate relaxation pressure (mmHg)	10.91 (6.56)	10.76 (10.25)
Hiatal hernia % (n)	13.63 (3)	27.27 (6)
<b>Diagnosis</b>		
Normal	13.63 (3)	13.63 (3)
Ineffective esophageal dysmotility	22.73 (5)	36.36 (8)
EGJ outflow obstruction	4.54 (1)	9.09 (2)
Absent motility	4.54 (1)	0 (0)
Distal esophageal spasm	0 (0)	4.54 (1)

ผู้ป่วยโรคพังศืดในปอดที่เป็นกรดไหลย้อนส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ โดยจะพบว่าอาการที่ค่อนข้างจำเพาะต่อกรดไหลย้อนได้แก่ อาการแสบร้อนกลางอก และเรอเป็นอาหาร ซึ่งไม่อาการเหล่านี้ในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะกรดไหลย้อน ส่วนอาการอื่น ได้แก่ ปวดท้อง เสี่ยงแหบ ท้องอืด คลื่นไส้ สามารถพบได้ในทั้งกลุ่มที่มีและไม่มีภาวะกรดไหลย้อน รายละเอียดแจกแจง ดังแสดงใน ตารางที่ 5

ตารางที่ 5 : แสดงอาการของกรดไหลย้อน ในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด

อาการของกรดไหลย้อน	GER%(n)	Non GER%(n)
<b>อาการที่จำเพาะ<sup>#</sup></b>	(4)	(2)
แสบร้อนกลางอก	13.63 (3)	0 (0)
เรอเปรี้ยว	13.63 (3)	9.09 (2)
เรอเป็นอาหาร	13.63 (3)	0 (0)
<b>อาการอื่นๆ<sup>#</sup></b>		
ปวดท้อง	9.09 (2)	13.63 (3)
เรอลม	4.54 (1)	4.54 (1)
ท้องอืด	22.72 (5)	18.18 (4)
กลืนติด	9.09 (2)	9.09 (2)
เสียงแหบ	9.09 (2)	22.72 (5)
คลื่นไส้	4.54 (1)	0 (0)
จุกคล้ายมีก้อนที่คอ	13.63 (3)	13.63 (3)
แน่นหน้าอก	13.63 (3)	9.09 (2)
สำลักกลางคืน	9.09 (2)	9.09 (2)
เจ็บคอ	13.63 (3)	13.63 (3)
อัมเร็ว	18.18 (4)	13.63 (3)

# มีอาการมากกว่าหรือเท่ากับ 1 วันต่อสัปดาห์ และมีความรุนแรงระดับปานกลางขึ้นไป

### ค่าสมรรถภาพปอด ณ จุดเริ่มต้นการศึกษา

ชนิดของความผิดปกติจากสไปโรเมตรีชีพบลักษณะ restriction 72.7% ปกติ 27.3% โดยไม่พบลักษณะ obstruction ดังแสดงในตารางที่ 8 ค่าการตรวจสมรรถภาพปอดอื่นๆ แสดงในตารางที่ 6,7 โดยไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มการศึกษา

ตารางที่ 6 : แสดงสมรรถภาพปอดจุดเริ่มต้นการศึกษาของผู้เข้าร่วมวิจัยในทั้งสองกลุ่ม

ค่าความจุปอด (Lung function parameter)	ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน)
FEV1, L	1.68 (0.43)
FEV1, %predicted	72.45 (17.88)
FVC, L	1.93 (0.50)
FVC, %predicted	68.13 (19.18)
FEV1/FVC, %	88.22 (5.76)
TLC, L	4.94 (6.70)
TLC, %predicted	64.75 (14.60)
DLCO%	54.77 (20.35)

ตารางที่ 7 : แสดงสมรรถภาพปอดจุดเริ่มต้นการศึกษาของผู้เข้าร่วมวิจัยจำแนกตามภาวะกรดไหลย้อน

ค่าความจุปอด (Lung function parameter)	กลุ่มที่มีกรดไหลย้อน N=10	กลุ่มที่ไม่มีกรดไหลย้อน N=12
FEV1, L	1.70 (0.51)	1.66 (0.36)
FEV1, %predicted	69.6 (18.11)	74.83(18.13)
FVC, L	1.89 (0.62)	1.88 (0.44)
FVC, %predicted	61.77 (17.81)	67 (15.55)
FEV1/FVC, %	88.5 (5.50)	88 (6.20)
TLC, L	3.43 (0.80)	6.60 (10.01)
TLC, %predicted	62.66 (14.05)	60.87 (12.12)
DLCO%	54 (26.57)	53.5 (9.93)

ตารางที่ 8 : แสดงการแปลผลการตรวจ spirometry และ lung volume study

การแปลผลค่าความจุปอด PFT pattern	คน (%)
Restriction	15 (72.7)
Obstruction	0 (0)
Normal	7 (27.3)

### คุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพและความสามารถในการออกกำลังกาย

คุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพประเมินด้วยแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ความสามารถในการออกกำลังกายประเมินด้วยระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที (6 minute walk test) ดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 : แสดงค่าคุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพและความสามารถในการออกกำลังกายที่จุดเริ่มต้นของการศึกษา แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ค่าคุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพ / ความสามารถในการออกกำลังกาย	GER	Non GER
<b>คะแนน SGRQ</b>		
คะแนนรวม (total score)	42.91 (22.07)	42.61 (17.85)
คะแนนย่อยด้านอาการ (symptom score)	40.56 (24.18)	50.40 (19.52)
คะแนนย่อยด้านกิจกรรม (activity score)	62.16 (20.06)	51.17 (25.22)
คะแนนย่อยด้านผลกระทบ (impact score)	33.41 (25.16)	34.19 (16.88)
ระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที, เมตร (6 minute walk test)	355.88 (140.16)	413 (68.03)

### ผลการศึกษตามวัตถุประสงค์

ความจุปอดชนิด FVC ของผู้เข้าร่วมการศึกษา ในกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อน และไม่เป็กรดไหลย้อนไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 12 สัปดาห์ในผลการศึกษาแต่ละกลุ่ม และเมื่อเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่า FVC ของทั้ง 2 กลุ่มเทียบกันพบว่าไม่มีความแตกต่างเช่นกัน ซึ่งผลที่ได้เป็นไปในทางเดียวกับค่าความจุปอดอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 10

แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์เฉพาะในกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรด จะพบว่ามี การลดลงของค่า FVC อย่างมีนัยสำคัญที่สถิติที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับกลุ่มอื่นที่เหลือได้แก่กลุ่มที่ไม่เป็นกรดไหลย้อนและกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อนชนิดที่ไม่เป็นกรด โดยมีการลดลงของค่า FVC 150 ml ที่ 12 สัปดาห์ เทียบกับอีกกลุ่มที่ค่า FVC ค่อนข้างคงที่โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 11 และแผนภูมิที่ 3

ตารางที่ 10 : แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลง ในกลุ่มที่มีและไม่มีกรดไหลย้อน แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ค่าความจุปอด	GER (10)		Non GER (12)		P-value
	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	*
	#12 สัปดาห์	P value	#12 สัปดาห์	P value	#
FVC, L	1.89(0.62)	0.02	1.88 (0.44)	0.07	* 0.177
	1.87 (0.55)	0.654	1.95 (0.46)	0.136	# 0.357
FVC, %predicted	61.77 (17.81)	1.22	67 (15.55)	3.70	* 0.276
	63 (17.70)	0.544	70.7 (18.33)	0.061	# 0.984
TLC, L	3.45 (0.80)	1.25	6.60 (10.01)	3.44	* 0.099
	3.56 (0.90)	0.241	3.15 (0.76)	0.333	# 0.162
TLC, % predicted	62.66 (14.05)	0.88	60.87 (12.12)	3.50	* 2.512
	63.55 (14.52)	0.540	64.37 (11.72)	0.41	# 0.644
%DLCO	54 (26.57)	1.57	53.5 (9.93)	0.00	* 2.400
	55.57 (17.92)	0.839	53.5 (9.14)	1.00	# 0.402

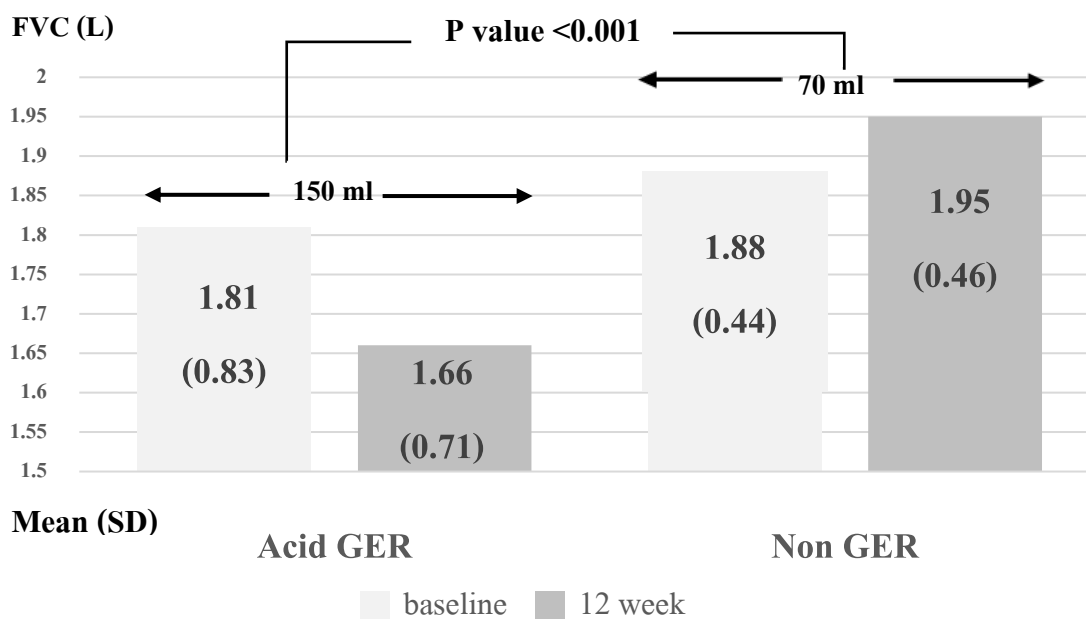
\* p-value: compare mean difference (from baseline to 12th week) between GER and Non GER

group # p-value: compare results at 12th week between GER and Non GER group

ตารางที่ 11 : แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลง ในกลุ่มที่มีกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรด และกลุ่มอื่นที่เหลือ แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ค่าความจุปอด	Acid GER		Non GER		P-value
	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	*
	#12 สัปดาห์	P value	#12 สัปดาห์	P value	#
FVC, L	1.81(0.83)	0.15	1.88 (0.44)	0.07	<b>&lt;0.001</b>
	1.66 (0.71)	0.220	1.95 (0.46)	0.136	0.337
FVC, %predicted	55 (11.53)	3.34	67 (15.55)	3.7	<b>0.012</b>
	51.66 (9.29)	0.184	70.7 (18.33)	0.061	0.370
TLC, L	3.42 (1.13)	0.08	6.60 (10.02)	3.45	0.357
	3.34 (1.28)	0.547	3.15 (0.76)	0.333	0.264
TLC, % predicted	58.33 (10.11)	1.67	60.87 (12.12)	3.5	0.323
	56.66 (13.27)	0.464	64.37 (11.72)	0.877	0.841
%DLCO	51.66 (18.03)	5.33	53.5 (9.93)	0	1.690
	46.33 (15.53)	0.157	53.5 (9.14)	<0.001	1.583

\* p-value: compare mean difference (from baseline to 12th week) between acid GER and Non GER group # p-value: compare results at 12th week between GER and Non GER group



แผนภูมิที่ 3 : แสดงความจุปอดชนิด FVC ที่เปลี่ยนแปลงใน 12 สัปดาห์

ตารางที่ 12-14 แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลงในกลุ่ม กรดไหลย้อนชนิดไม่เป็นกรด กลุ่ม proximal GER และ กลุ่มที่กินยา proton pump inhibitor พบว่าไม่มีความแตกต่างของค่าความจุปอด FVC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 12 สัปดาห์

เมื่อทำการวิเคราะห์ กลุ่มย่อยเฉพาะในผู้ป่วยที่เป็น definite UIP pattern จากภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบว่าในกลุ่มที่เป็น GER มีแนวโน้มการลดลงของค่า FVC เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็น GER โดยมีการลดลงของค่า FVC ที่ 390 ml เทียบกับ 45 ml มีค่า p value : 0.180

ในผู้ป่วยที่กินยา methotrexate มีการลดลงของค่า FVC ที่ 12 สัปดาห์ มากกว่ากลุ่มที่ไม่กินยา 130 กับ 16 ml แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า p value : 0.568

ตารางที่ 12 : แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลง ในกลุ่มที่มีกรดไหลย้อนชนิดที่ไม่เป็นกรด และ กลุ่มอื่นที่เหลือ แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ค่าความจุปอด	Nonacid GER		Others		P-value
	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	*
	#12 สัปดาห์	P value	#12 สัปดาห์	P value	#
FVC, L	1.94 (0.57)	0.04	1.88 (0.44)	0.07	0.284
	1.98 (0.51)	0.431	1.95 (0.46)	0.136	0.602
FVC, %predicted	65.16 (20.33)	3.5	67 (15.55)	3.7	0.862
	68.66 (18.74)	0.187	70.7 (18.33)	0.061	0.879
TLC, L	3.44 (0.71)	0.22	6.60 (10.02)	3.45	0.823
	3.66 (0.78)	0.119	3.15 (0.76)	0.333	0.469
TLC, % predicted	64.83 (16.06)	2.17	60.87 (12.12)	3.5	0.208
	67 (14.98)	0.264	64.37 (11.72)	0.877	0.821
%DLCO	55.75 (34.43)	6.75	53.5 (9.93)	0	0.380
	62.50 (18.23)	0.638	53.5 (9.14)	<0.001	0.154

\* p-value: compare mean difference (from baseline to 12th week) between nonacid GER and Non GER group #

p-value: compare results at 12th week between GER and Non GER group



ตารางที่ 13 : แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลง ในกลุ่มที่มีกรดไหลย้อนชนิดที่เป็น Proximal reflux และกลุ่มอื่นที่เหลือ แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ค่าความจุปอด	Proximal GER		Others		P-value
	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	*
	#12 สัปดาห์	P value	#12 สัปดาห์	P value	#
FVC, L	1.92 (0.65)	0.03	1.88 (0.44)	0.07	0.137
	1.89 (0.60)	0.611	1.95 (0.46)	0.136	0.245
FVC, %predicted	63.12 (18.55)	1.25	67 (15.55)	3.7	0.608
	64.37 (18.40)	0.585	70.7 (18.33)	0.061	0.922
TLC, L	3.48 (0.84)	1.45	6.60 (10.02)	3.45	0.889
	3.63 (0.94)	0.225	3.15 (0.76)	0.333	0.186
TLC, % predicted	64.37 (13.98)	1	60.87 (12.12)	3.5	0.181
	65.37 (14.39)	0.544	64.37 (11.72)	0.877	0.742
%DLCO	53 (28.96)	3.83	53.5 (9.93)	0	0.055
	56.83 (19.29)	0.664	53.5 (9.14)	<0.001	0.360

\* p-value: compare mean difference (from baseline to 12th week) between Proximal GER and Non GER groups # p-value: compare results at 12th week between GER and Non GER group

ตารางที่ 14 : แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลง ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยา proton pump inhibitors เทียบกับกลุ่มที่ไม่กิน แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ค่าความจุปอด	PPI use		NonPPI use		P-value
	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	*
	#12 สัปดาห์	P value	#12 สัปดาห์	P value	#
FVC, L	1.81 (0.54)	0.01	1.97 (0.50)	0.04	0.550
	1.82 (0.51)	0.878	2.01 (0.49)	0.239	0.937
FVC, %predicted	59.30 (11.24)	2.2	70.33 (19.78)	2.89	0.145
	61.50 (14.29)	0.303	73.22 (20.38)	0.119	0.289
TLC, L	3.26 (0.77)	0.04	6.76 (9.95)	3.35	0.568
	3.30 (0.86)	0.721	3.41 (0.86)	0.347	0.117
TLC, % predicted	59.12 (6.97)	2.38	64.22 (16.47)	1.89	0.278
	61.50 (9.60)	0.182	66.11 (15.47)	0.611	1.212
%DLCO	45 (17.53)	2.66	63.50 (13.18)	1.63	0.385
	47.66 (8.51)	0.645	61.87 (13.43)	0.528	0.737

\* p-value: compare mean difference (from baseline to 12th week) between PPI users and Non PPI users # p-value: compare results at 12th week between GER and Non GER group ,Others group means : Non proximal GER and/or Non GER

### คุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพ

คุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพที่ประเมินด้วยแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) แย่ลงในกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อน โดยมีค่า SGRQ score เพิ่มขึ้น 2.8 แต้มใน 12 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยแนวโน้มเป็นในทุกคะแนนย่อยด้านต่างๆ และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นกรดไหลย้อนเช่นกัน โดยข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 15

เมื่อนำมาวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ป่วยกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรดพบว่ามีเพิ่มขึ้นของคะแนน total SGRQ 5.85 แต้ม ซึ่งบ่งบอกถึงคุณภาพชีวิตที่แย่ลง แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่เหลือ แต่หากพิจารณาคะแนนย่อยด้านผลกระทบ จะพบว่ากลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรดจะมีการเพิ่มขึ้นของแอดัมที่ 12 สัปดาห์ 7.33 แอดัม เมื่อเทียบกับกลุ่มที่เหลือ พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p \text{ value} = 0.010$  ข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 15 : แสดงคะแนนแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) และระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที แสดงเป็นค่าเฉลี่ยวงเล็บส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อนและไม่เป็นกรดไหลย้อน

SGRQ or 6MWT	GER		Non GER		* P value
	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	
	#12 สัปดาห์	P value	#12 สัปดาห์	P value	
Total SGRQ score	43.59 (22.63)	2.8	48.93 (10.72)	1.42	0.255
	40.79 (22.09)	0.478	47.51 (10.79)	0.548	
Symptom SGRQ score	43.59 (23.55)	2.8	55.75 (16.26)	9.68	1.698
	40.79 (24.89)	0.651	46.07 (9.16)	<b>0.017</b>	
Activity SGRQ score	62.28 (21.27)	4.21	59.05 (18.25)	2.89	0.097
	58.07 (23.43)	0.208	61.94(20.69)	0.646	
Impact SGRQ score	35.84 (25.42)	0.58	39.70 (12)	1.38	0.200
	35.26 (24.67)	0.897	38.32(8.65)	0.558	
6MWT (เมตร)	345.37 (145.99)	55.38	412.6 (70.59)	2.4	0.594
	400.75 (77.38)	0.436	415 (88.11)	0.892	

\* p value: compare mean difference (from baseline to 12th week) between GER and Non GER group

### ความสามารถในการออกกำลังกาย

ค่าเฉลี่ยของระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาทีในกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อนที่ 12 สัปดาห์เท่ากับ 415 เมตร และกลุ่มที่ไม่เป็นกรดไหลย้อนเท่ากับ 415 เมตร และไม่มี ความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 16 : แสดงคะแนนแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) และระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที แสดงเป็นค่าเฉลี่ยวงเล็บส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อนแบบกรด และกลุ่มอื่นๆ

SGRQ or 6MWT	Acid GER		Others		* P value
	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	
	#12 สัปดาห์	P value	#12 สัปดาห์	P value	
Total SGRQ score	35.68 (10.42)	5.85	48.93 (10.72)	1.42	0.523
	41.53 (13.39)	0.426	47.51 (10.79)	0.548	
Symptom SGRQ score	28.05 (19.04)	5.06	55.75 (16.26)	9.68	0.325
	33.11 (19.47)	0.642	46.07 (9.16)	<b>0.017</b>	
Activity SGRQ score	62.67 (19.28)	0.7	59.05 (18.25)	2.89	0.397
	61.97 (9.94)	0.922	61.94(20.69)	0.646	
Impact SGRQ score	25.17 (12.62)	7.33	39.70 (12)	1.38	<b>0.012</b>
	32.50 (26.85)	0.574	38.32(8.65)	0.558	
6MWT (เมตร)	227.66 (196.60)	159.01	412.6 (70.59)	2.4	0.332
	386.67 (120.55)	0.462	415 (88.11)	0.892	

\* p value: compare mean difference (from baseline to 12th week) between Acid GER and Non GER group

### อาการไม่พึงประสงค์

ไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายรุนแรงจากการศึกษานี้ มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้รับการตรวจ 24 hrpH monitoring 3 รายที่ต้องหยุดทำการตรวจเนื่องจากไอบ่อยและมี oxygen saturation ต่ำกว่า 90% ขณะทำ แต่หลังจากหยุดทำการตรวจผู้ป่วยอาการดีขึ้นเองและสามารถกลับบ้านได้ โดยไม่ต้องรักษาเพิ่มเติม มีผู้ป่วย 1 รายจาก 3 รายสามารถกลับมาทำการทดสอบซ้ำได้โดยไม่มีผลข้างเคียง สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจจนสำเร็จไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง และสามารถใส่สายตรวจทางจมูกได้จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรด proton pump inhibitor ไม่พบภาวะแทรกซ้อนเรื่องการติดเชื้อในปอด หรือผลข้างเคียงจากยา

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

#### อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดไหลย้อนและการลดลงของค่า FVC ที่ 12 สัปดาห์ แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยกรดไหลย้อน (GER) ที่นิยามโดย abnormal esophageal acid exposure (% time pH < 4 ที่หลอดอาหารส่วนปลาย > 4.5%) หรือ จำนวน acid and non-acid reflux (มีการลดลงของค่า impedance มากกว่า 50% อย่างน้อย 2 distal channels) > 40 ครั้ง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการลดลงของค่า FVC ในกลุ่มที่พบ GER และ ไม่พบ GER รวมถึงผลต่ออาการทางระบบหายใจเมื่อประเมินด้วย SGRQ score ถึงแม้ในกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อนจะมีค่าเพิ่มขึ้นซึ่งบ่งชี้ถึงคุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพที่แย่ลงแต่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่พบ GER

แต่เมื่อมีการวิเคราะห์เฉพาะในกลุ่มที่มี abnormal esophageal acid exposure หรือ acid GER จะพบว่าการลดลงของค่า FVC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับมีการเพิ่มขึ้นของค่า SGRQ score ในคะแนนส่วนย่อยด้านผลกระทบ (impact) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้เข้าร่วมในการศึกษานี้ทั้งหมด เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรักษาที่ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เพียงแห่งเดียว กลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้มีทั้งกรดไหลย้อนแบบที่ไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic) เป็นหลักคิดเป็นสัดส่วน 65.2% และกลุ่มที่มีเหตุมาจากโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โดยเฉพาะ โรคข้ออักเสบรูห์มาตอยด์ซึ่งพบอุบัติการณ์ของโรคกรดไหลย้อนใกล้เคียงกันในทุก 2 กลุ่ม โดยวินิจฉัยจากภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เป็นหลักแบ่งเป็นกลุ่ม Definite UIP , Probable UIP และ NSIP ซึ่งต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนชนิด Idiopathic pulmonary fibrosis ทั้งหมดซึ่งวินิจฉัยจากภาพถ่ายเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือ การตรวจชิ้นเนื้อปอด(15) อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มที่เป็น definite UIP pattern จะพบว่ามีอุบัติการณ์ของกรดไหลย้อนสูงกว่ากลุ่มอื่น ซึ่งตรงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (42) โดยในการศึกษานี้ได้คัดกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหนังแข็ง (systemic sclerosis) และกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะอุดกั้นของหลอดลมออกจากการเข้าร่วมการศึกษา เนื่องจากในผู้ป่วยโรคหนังแข็งมักพบภาวะกรดไหลย้อนได้บ่อย เช่นเดียวกับภาวะอุดกั้นของหลอดลมอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของค่าสมรรถภาพปอด

อุบัติการณ์ของโรคกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดพบได้สูงถึง 45.5% โดยส่วนใหญ่เป็นกรดไหลย้อนชนิดที่ไม่เป็นกรด (Nonacid reflux) และมีการไหลย้อนมาที่ส่วนต้นของหลอดอาหารได้บ่อย โดยในกลุ่มที่มีภาวะกรดไหลย้อนจะพบว่ามีความค่า esophageal acid exposure time นานกว่ากลุ่มที่ไม่พบกรดไหลย้อน เช่นเดียวกับค่าความดันที่หลอดอาหารส่วนล่าง (lower esophageal sphincter) ตรงข้ามกับค่า basal impedance ที่มีค่าต่ำลงในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนซึ่งบอกร่องกรดไหลย้อนชนิดที่ไม่เป็นกรดและตำแหน่ง reflux ได้ (25, 52) นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยกรดไหลย้อนพบมีเพียง 50% ที่มีอาการจำเพาะได้แก่ เรอเปรี้ยว มีการไหลย้อนของอาหารมาที่หลอดอาหาร และอาการแสบร้อนกลางหน้าอก สอดคล้องกับงานวิจัยในอดีต (42, 45)

ถึงแม้จะพบว่าภาวะไส้เลื่อนกระบังลมในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนค่อนข้างสูง 40.90% แต่กลับพบว่ามีส่วนน้อยที่มีกรดไหลย้อน 13.63% ต่างจากการศึกษาของ Edward E. Mays และคณะ (17) ที่พบว่ามีการกรดไหลย้อนและภาวะไส้เลื่อนกระบังลมสูงในผู้ป่วยพังผืดในปอด ซึ่งอธิบายได้จากวิธีที่ใช้ในการวัดกรดไหลย้อนเป็นการวัดโดยวิธีกลืนสาร barium และเอกซเรย์ ดูการไหลย้อนของ barium ขึ้นมาในหลอดอาหาร โดยไม่ได้ใช้การวัด 24 hr pH monitoring และ impedance ทำให้ค่าที่ได้สูงกว่าความเป็นจริง เช่นเดียวกับการศึกษาของ Céline Tossier และคณะ (53) ที่พบว่าผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดพบว่าภาวะไส้เลื่อนกระบังลมสูงขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่ทราบสาเหตุและ กลุ่มผู้ป่วยโรคหนังแข็ง (systemic sclerosis) โดยพบสูงถึง 53% และสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ กลุ่มที่สัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน แต่ไม่ใช่โรคหนังแข็ง โดยในการศึกษาของผู้วิจัยได้คัดผู้ป่วยที่เป็นโรคหนังแข็งออกทำให้ภาวะไส้เลื่อนกระบังลมต่ำกว่างานวิจัยของ Céline Tossier (53) แต่อย่างไรก็ตามหากพิจารณาตามการ reflux พบว่าในกลุ่มที่มีภาวะไส้เลื่อนกระบังลมมีภาวะ Proximal reflux extension มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีไส้เลื่อนกระบังลม การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่มีการใช้ Impedance technique มาช่วยในการตรวจ 24 hr pH monitoring ทำให้สามารถตรวจพบการไหลย้อนทั้งที่เป็นกรด, กรดอ่อน และกลุ่มที่ไม่เป็นกรดได้ด้วย ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้มุ่งเน้นที่การตรวจกรดเป็นหลัก (15, 42) โดยการศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่มีการศึกษาถึงผลกระทบของกรดไหลย้อนต่อภาวะพังผืดในปอด ถึงแม้จะมีการศึกษาในอดีตที่กล่าวถึงการรักษาภาวะกรดไหลย้อนต่ออาการชะลอการดำเนินโรคของโรคพังผืดในปอดแต่ยังไม่มีการสรุปถึงความสัมพันธ์ที่ชัดเจน (43)

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างกรดไหลย้อนและการเปลี่ยนแปลงของค่า FVC ที่ 12 สัปดาห์ จะพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่า FVC อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้น และ

เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะกรดไหลย้อน แต่หากพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรดจะพบว่ามีกรดลดลงของค่า FVC ในกลุ่มที่มีภาวะกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรดอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่เหลือ อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนจากการศึกษานี้ว่า ผู้ป่วยโรคพังผืดในปอดที่มีภาวะกรดไหลย้อนมีการลดลงของค่า FVC เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีหรือไม่มีเนื่องจากเป็นนักศึกษาในระยะเวลาสั้นเพียง 12 สัปดาห์ และ จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยยังไม่ถึงตามที่คำนวณ ซึ่งต้องการศึกษาในระยะเวลาที่นานและผู้เข้าร่วมที่มากกว่านี้

เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มที่ได้ยาลดกรดไหลย้อนพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาลดกรดไหลย้อนและไม่ได้รับยาไม่มีความแตกต่างของค่า FVC ที่จุดเริ่มต้นและที่ 12 สัปดาห์ โดยในผู้ป่วยที่ตรวจพบภาวะกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรดจะได้รับยาลดกรด Proton pump inhibitor ตามที่แพทย์เจ้าของไข้สั่ง ในขณะที่เดียวกันในกลุ่มที่ไม่มีกรดไหลย้อนแต่มีประวัติได้ยาลดกรดไหลย้อนมาก่อนสามารถกินยาต่อได้ อธิบายได้จากมีความเป็นไปได้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดกรดไหลย้อน ที่ตรวจไม่พบภาวะกรดไหลย้อนอาจเนื่องจากระยะเวลาที่ใช้ในการหยุดยาไม่นานพอทำให้ผู้ป่วยยังได้รับผลของยา proton pump inhibitor ทำให้การรักษาด้วย proton pump inhibitor มีประโยชน์ เพราะในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาลดกรดไหลย้อนกลับไม่พบการลดลงของค่า FVC แสดงว่าการรักษาด้วยยาลดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้อาจไม่ได้ประโยชน์ชัดเจน ซึ่งผลการศึกษาเป็นไปในทางเดียวกับการศึกษาของ Raghu และคณะ(43) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยพังผืดในปอดที่มีกรดไหลย้อน โดยรักษาด้วย Proton pump inhibitor หรือการผ่าตัด fundoplication โดยมีการติดตามค่า FVC และ DLCO เป็นระยะเวลา 2-6 ปี และมีการตรวจยืนยันกรดไหลย้อนซ้ำระหว่างการรักษาโดยวิธี pH monitoring ที่หลอดอาหารพบว่าในผู้ป่วยที่กินยาสม่ำเสมอมีค่า FVC ลงที่ ต่างจากการศึกษาของ Lee และคณะ(46) ที่ได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลจากงานวิจัยเดิม ได้แก่ STEP-IPF, ACE-IPF และ PANTHER-IPF โดยเลือกเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกในแต่ละการศึกษา มาเก็บข้อมูลเกี่ยวกับการวินิจฉัยและการรักษากรดไหลย้อน โดยวัดค่า force vital capacity ที่ 30 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 242 รายที่ได้รับยาหลอกในทั้ง 3 การศึกษาที่ได้รับการอ้างอิง มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษากรดไหลย้อนด้วยยา Proton-pump inhibitor หรือ H<sub>2</sub> blocker 124 รายคิดเป็น 51% พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรดที่แรกเริ่มมีการลดลงของค่า force vital capacity ที่ 30 สัปดาห์ (-0.06 L, 95% CI -0.11 to -0.01) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาลดกรด (-0.12 L, -0.17 to -0.08; difference 0.07 L, 95% CI 0-0.14; p=0.05) อย่างไรก็ตามการศึกษาของผู้วิจัยเก็บข้อมูลเพียง 12

สัปดาห์อาจทำให้ผลที่ได้ไม่ชัดเจนเมื่อกับการศึกษาของ LEE(44) ที่วัดข้อมูลการเปลี่ยนแปลงที่ 30 สัปดาห์

จากผลการศึกษาด้วยเพื่อวัดคุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพ โดยใช้ แบบสอบถาม พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นกรดไหลย้อนและไม่เป็นกรดไหลย้อน ไม่มีความแตกต่างของค่า St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) แต่หากพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรด พบว่า มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นของค่า SGRQ score ซึ่งบ่งบอกถึงคุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพที่แย่ลง โดยเฉพาะคะแนนย่อยด้านผลกระทบมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรด เทียบกับกลุ่มที่เหลือ มีค่า p value เท่ากับ 0.010 สำหรับค่าคะแนนส่วนที่เหลือมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่เป็นกรดไหลย้อนชนิดเป็นกรด ซึ่งสอดคล้องกับผลการตรวจสมรรถภาพปอดที่มีการลดลงของค่า FVC เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และยังพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรดมีผลการทดสอบการเดินที่ 6 นาที ณ จุดเริ่มเข้าการศึกษาและที่ 12 สัปดาห์ ต่ำกว่ากลุ่มที่เหลือ

ผลข้างเคียงจากการทดสอบกรดไหลย้อนในการศึกษานี้ มีผู้ป่วย 3 รายที่รายที่ต้องหยุดทำการตรวจเนื่องจากไอมากและมี oxygen saturation ต่ำกว่า 90% ขณะทำ แต่หลังจากหยุดทำการตรวจผู้ป่วยอาการดีขึ้นเองและสามารถกลับบ้านได้ โดยไม่ต้องรักษาเพิ่มเติม โดยมีผู้ป่วย 1 รายจาก 3 รายสามารถกลับมาทำการทดสอบซ้ำได้โดยไม่มีผลข้างเคียง สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจจนสำเร็จไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง และสามารถใส่สายตรวจทางจมูกได้จนครบ 24 ชั่วโมง ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดกรด proton pump inhibitor ไม่พบภาวะแทรกซ้อนเรื่องการติดเชื้อในปอด หรือผลข้างเคียงจากยา

### สรุปผลการวิจัย

ภาวะกรดไหลย้อนชนิดที่เป็นกรดในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด สัมพันธ์กับการลดลงของค่า FVC และคุณภาพชีวิตที่ 12 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามกรดไหลย้อนชนิดที่ไม่เป็นกรดต่อผลการลดลงของค่า FVC ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนเนื่องจากการศึกษาใช้ระยะเวลาติดตามค่อนข้างสั้น และจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยค่อนข้างน้อย



### ข้อเสนอแนะ

ข้อจำกัดสำคัญสำหรับการศึกษานี้คือการเก็บรวบรวมผู้เข้าร่วมการศึกษาจากสถานที่เดียว อาจจะไม่สามารถสรุปข้อมูลในการอ้างอิงไปยังกลุ่มประชากรอื่นๆ รวมทั้งข้อจำกัดด้านระยะเวลา การติดตามเพียง 12 สัปดาห์ ทำให้ไม่สามารถเห็นความแตกต่างของภาวะกรดไหลย้อนชนิดที่ไม่เป็นกรดต่อการลดลงของค่า FVC และทำให้ไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากรักษาด้วยยา proton pump inhibitor ในผู้ป่วยโรคพังผืดในปอด อีกทั้งงานวิจัยนี้ไม่ได้มีการตรวจกรดไหลย้อนซ้ำหลังได้รับการรักษา รวมถึงขนาดและชนิดของยาที่ใช้ในการรักษาไม่เหมือนกันในผู้ป่วยแต่ละรายทำให้ไม่สามารถบอกถึงประสิทธิภาพของการรักษากรดไหลย้อนต่อการเปลี่ยนแปลงของค่า FVC ได้ ซึ่งน่าจะทำการศึกษาต่อไปในอนาคต รวมถึงการเก็บข้อมูลผู้ป่วยในระยะเวลาที่นานขึ้น และจำนวนมากขึ้นจากหลายสถาบัน น่าจะเห็นความแตกต่างได้มากขึ้นและนำไปอ้างอิงในการดูแลผู้ป่วยต่อไปในอนาคต



## บรรณานุกรม

1. Johansson KA, Strambu I, Ravaglia C, Grutters JC, Valenzuela C, Mogulkoc N, et al. Antacid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: more questions than answers? *The Lancet Respiratory medicine*. 2017;5(7):591-8.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824.
3. Wynn TA. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med*. 2011;208(7):1339-50.
4. Bringardner BD, Baran CP, Eubank TD, Marsh CB. The role of inflammation in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(2):287-301.
5. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):199-203.
6. Lee JS, Song JW, Wolters PJ, Elicker BM, King TE, Jr., Kim DS, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal*. 2012;39(2):352-8.
7. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304.
8. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92.
9. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82.
10. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(21):1968-77.

11. Jung H-K. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2011;17(1):14-27.
12. Rubenstein JH, Chen JW. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 2014;43(1):1-14.
13. Jaimcharyatam N, Wongtim S, Udompanich V, Sittipunt C, Kawkitinarong K, Chaiyakul S, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in Thai asthmatic patients. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2011;94(6):671-8.
14. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):810-6.
15. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006;27(1):136-42.
16. Lee CM, Lee DH, Ahn BK, Hwang JJ, Yoon H, Shin CM, et al. Protective Effect of Proton Pump Inhibitor for Survival in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(3):444-51.
17. Mays EE, Dubois JJ, Hamilton GB. Pulmonary fibrosis associated with tracheobronchial aspiration. A study of the frequency of hiatal hernia and gastroesophageal reflux in interstitial pulmonary fibrosis of obscure etiology. *Chest*. 1976;69(4):512-5.
18. Perng DW, Chang KT, Su KC, Wu YC, Wu MT, Hsu WH, et al. Exposure of airway epithelium to bile acids associated with gastroesophageal reflux symptoms: a relation to transforming growth factor-beta1 production and fibroblast proliferation. *Chest*. 2007;132(5):1548-56.
19. Fernandez IE, Eickelberg O. The Impact of TGF- $\beta$  on Lung Fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2012;9(3):111-6.
20. Johnston N, Wells CW, Blumin JH, Toohill RJ, Merati AL. Receptor-mediated uptake of pepsin by laryngeal epithelial cells. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2007;116(12):934-8.
21. Brigham KL, Meyrick B. Endotoxin and lung injury. *The American review of respiratory disease*. 1986;133(5):913-27.

22. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Sconfienza L, Ghio M, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1322-31.
23. Downing TE, Sporn TA, Bollinger RR, Davis RD, Parker W, Lin SS. Pulmonary histopathology in an experimental model of chronic aspiration is independent of acidity. *Experimental biology and medicine* (Maywood, NJ). 2008;233(10):1202-12.
24. Mertens V, Blondeau K, Vanaudenaerde B, Vos R, Farre R, Pauwels A, et al. Gastric juice from patients "on" acid suppressive therapy can still provoke a significant inflammatory reaction by human bronchial epithelial cells. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44(10):e230-5.
25. Tutuian R, Castell DO. Use of multichannel intraluminal impedance to document proximal esophageal and pharyngeal nonacidic reflux episodes. *The American journal of medicine*. 2003;115 Suppl 3A:119s-23s.
26. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E, Giannini E, Savarino V. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2004;36(9):565-9.
27. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
28. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, Moss ML, Line BR, Reynolds HY. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Annals of internal medicine*. 1976;85(6):769-88.
29. Nakamura Y, Suda T. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Clinical Manifestations. *Clinical medicine insights Circulatory, respiratory and pulmonary medicine*. 2016;9(Suppl 1):163-71.
30. Fidler L, Shapera S, Mittoo S, Marras TK. Diagnostic disparity of previous and revised American Thoracic Society guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis. *Canadian respiratory journal*. 2015;22(2):86-90.

31. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):830-6.
32. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):531-7.
33. Vries JD, Kessels BLJ, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *European Respiratory Journal*. 2001;17(5):954.
34. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respiratory medicine*. 2005;99(4):408-14.
35. Furukawa T, Taniguchi H, Ando M, Kondoh Y, Kataoka K, Nishiyama O, et al. The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF. *Respiratory Research*. 2017;18(1):18.
36. Swigris JJ, Esser D, Wilson H, Conoscenti CS, Schmidt H, Stansen W, et al. Psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2017;49(1):1601788.
37. ATS Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166(1):111-7.
38. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2005;25(1):96-103.
39. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(9):1084-90.
40. Caminati A, Bianchi A, Cassandro R, Mirenda MR, Harari S. Walking distance on 6-MWT is a prognostic factor in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2009;103(1):117-23.
41. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(10):1150-7.

42. Tobin RW, Pope CE, 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(6):1804-8.
43. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest.* 2006;129(3):794-800.
44. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1390-4.
45. Allaix ME, Fisichella PM, Noth I, Herbella FA, Borraez Segura B, Patti MG. Idiopathic pulmonary fibrosis and gastroesophageal reflux. Implications for treatment. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(1):100-4; discussion 4-5.
46. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2013;1(5):369-76.
47. Kreuter M, Spagnolo P, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Bonella F, et al. Antacid Therapy and Disease Progression in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Who Received Pirfenidone. *Respiration.* 2017;93(6):415-23.
48. Ghebre YT, Raghu G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Novel Concepts of Proton Pump Inhibitors as Antifibrotic Drugs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2016;193(12):1345-52.
49. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
50. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005;26(3):511-22.
51. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7.
52. Cho YK. How to Interpret Esophageal Impedance pH Monitoring. *Journal of neurogastroenterology and motility.* 2010;16(3):327-30.

53. Tossier C, Dupin C, Plantier L, Leger J, Flament T, Favelle O, et al. Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2016;48(3):833-42.



ภาคผนวก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



## ภาคผนวก ก

## เอกสารชี้แจงข้อมูลโครงการสำหรับอาสาสมัคร

## ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

**ชื่อโครงการวิจัย :** ผลกระทบของกรดไหลย้อนต่อการดำเนินของโรคพังผืดในปอด

**ผู้สนับสนุนการวิจัย :** ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**แพทย์ผู้ทำวิจัย**

ชื่อ พ.ญ. จุฑาทภัทร วีระวัฒนา

ที่อยู่ หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564252, 081-6017707

(ที่ทำงานและมือถือ)

**แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย**

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์กมล แก้วกิติณรงค์

ที่อยู่ หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564252, 081-3111501

(ที่ทำงานและมือถือ)

ชื่อ ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุเทพ กลชาณูวิทย์

ที่อยู่ สาขาโรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564625, 081-9950821

(ที่ทำงานและมือถือ)

ชื่อ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชัย สิทธิพันธุ์

ที่อยู่ หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564252, 081-6462929

(ที่ทำงานและมือถือ)

ชื่อ อาจารย์แพทย์หญิง ธนิตา ทองใบ  
 ที่อยู่ สาขารังสีวิทยาวินิจฉัย ระบบทางเดินหายใจ ภาควิชารังสีวิทยา  
 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 เบอร์โทรศัพท์ 02-2564417, 089-6914491  
 (ที่ทำงานและมือถือ)

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะพังผืดในปอดที่ไม่มีภาวะโรคหอบหืดร่วมด้วย ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

### เหตุผลความเป็นมา

โรคพังผืดในปอดเป็นโรคที่มีพยาธิกำเนิดหลากหลาย โดยมีลักษณะของการทำลายโครงสร้างของเนื้อปอดแบบลูกกลม เลื่อมลงอย่างต่อเนื่องทำให้เกิดเป็นแผลเป็นในเนื้อปอดส่งผลให้การแลกเปลี่ยนก๊าซเสียไป นำไปสู่การเสียชีวิตในที่สุด

โรคกรดไหลย้อนเป็นโรคที่พบร่วมกับภาวะพังผืดในปอดได้บ่อย จากการศึกษาทางฝั่งตะวันตก โดยกลไกการเกิดเชื่อว่าการสำลักสิ่งที่อยู่ในกระเพาะปริมาณเล็กน้อยลงหลอดลมปอดซ้ำๆ เป็นระยะเวลานาน นำไปสู่กระบวนการอักเสบและพังผืดของปอดในที่สุดนอกจากนี้ยังมีหลักฐานสนับสนุนว่าการให้การรักษา โรคกรดไหลย้อนสามารถชะลอการดำเนินโรคได้

เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาในประเทศไทยมาก่อน และผลการวิจัยสามารถนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมจึงเป็นที่มาของงานวิจัยฉบับนี้

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดไหลย้อนต่อการดำเนินของโรคโดยวัดจากค่าการตรวจสมรรถภาพปอดที่เปลี่ยนแปลงไป โดยการศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 58 ราย

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจสอบประวัติการรักษา และให้ตอบแบบสอบถามเพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะมีการทำหนังสือขออนุญาตเข้าถึงแฟ้มประวัติผู้ป่วยจากทางผู้บริหารโรงพยาบาล เพื่อทำการตรวจสอบประวัติการรักษา ผลการตรวจสมรรถภาพปอด และการตรวจวัดการไหลย้อน หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมายเพื่อทำการตรวจดังนี้

ครั้งที่ 1 มีการซักประวัติตรวจร่างกาย เพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐานมีการทำแบบสอบถามประเมินอาการเหนื่อย การตรวจวัดสมรรถภาพปอด การทดสอบการเดินที่ 6 นาทีในกาล ที่หน่วยโรคปอดตีอกุมิสิริชั้น 10 รวมเวลาในการตรวจประมาณ 2 ชั่วโมง จากนั้นส่งไปทำนัดการตรวจกรดไหลย้อน

ครั้งที่ 2 เป็นการตรวจกรดไหลย้อนที่หน่วยโรคทางเดินอาหารตีอกุมิสิริชั้น 10 ใช้เวลาในการตรวจประมาณ 1 ชั่วโมง โดยต้องทำการหยุดยาทุกชนิดที่อาจมีผลต่อการตรวจเป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน ก่อนเข้ารับการตรวจ โดยการตรวจวัดภาวะกรดไหลย้อนจะมีการใส่สายทางจมูกติดตัวกลับบ้าน เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมงและมีการนัดมาถอดอุปกรณ์ในวันถัดไป ซึ่งจะแจ้งผลการตรวจกรดไหลย้อนภายใน 1 เดือนโดยการโทรศัพท์นัดหมาย โดยระยะเวลาในการตรวจกรดไหลย้อนห่างจากการตรวจครั้งแรกไม่เกิน 1 เดือน

ครั้งที่ 3 เป็นการตรวจติดตามผลที่ 3 เดือนจากนัดครั้งแรก โดยมีการทำแบบสอบถามประเมินอาการเหนื่อย การตรวจวัดสมรรถภาพปอด การทดสอบการเดินที่ 6 นาทีในกาล ที่หน่วยโรคปอดตีอกุมิสิริชั้น 10 รวมเวลาในการตรวจประมาณ 1.30 ชั่วโมง

ครั้งที่ 4 เป็นการตรวจติดตามผลที่ 6 เดือนจากนัดครั้งแรก โดยมีการทำแบบสอบถามประเมินอาการเหนื่อย การตรวจวัดสมรรถภาพปอด การทดสอบการเดินที่ 6 นาทีในกาล ที่หน่วยโรคปอดตีอกุมิสิริชั้น 10 รวมเวลาในการตรวจประมาณ 1.30 ชั่วโมง

รวมระยะเวลาที่อยู่ในโครงการประมาณ 8 เดือน

### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่าน ระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การตรวจการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารต้องใช้ระยะเวลาในการตรวจ 24 ชั่วโมง ซึ่งอาจทำให้ท่านต้องเสียเวลา และเนื่องจากการตรวจดังกล่าวต้องมีการติดสายภายนอกร่างกายร่วมกับมีการใส่สายทางหลอดอาหารเพื่อทำการตรวจวัดการเกิดการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ดังนั้นอาจทำให้ท่านเกิดความรู้สึกอึดอัดไม่สบายได้

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย

### ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากกรวิจัย

### การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใดๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆ จากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะนำไปใช้เพื่อศึกษาถึงศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดไหลย้อนต่อการดำเนินของโรคพังผืดในปอด เพื่อนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อไป

### วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษา อื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อน ตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

### ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษา ตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ใน โครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้ง ที่นัดหมาย ให้มาพบ

### อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้ละสิทธิทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใดๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ แพทย์หญิง จุฑาทิทร วีระวัฒนา ได้ตลอด 24 ชั่วโมง ที่เบอร์โทร 081-6017707

### ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับการตรวจสมรรถภาพปอดและการตรวจกรดไหลย้อน โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย โดยผู้วิจัยและผู้สนับสนุนการวิจัยเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่าย

### ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการมาตรวจ 300 บาท ต่อครั้งที่มาพบผู้วิจัย

### การประกันภัยเพื่อคุ้มครองผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)

ผู้สนับสนุนการวิจัยไม่ได้ทำประกันภัยให้แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกท่าน

### การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติจากการตรวจ
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

### การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่เกิดการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พ.ญ.จุฑาทิพร วีระวัฒนา หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม ใดๆ

ตามข้อมูลอื่นๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

### สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น อุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการ โดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆ ทั้งสิ้น

หากท่านต้องการถอนตัวจากโครงการวิจัย สามารถส่งบันทึกขอยกเลิกการให้ความยินยอมมาทางไปรษณีย์ ได้ตามที่อยู่ต่อไปนี้

แพทย์หญิง จุฑาทภัทร วีระวัฒนา

หน่วยโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ชั้น 7 ตึกภูมิสิริ มิ่งคลานุสรณ์

1873 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่

10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256 4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้





## ภาคผนวก ข

## เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัคร

## หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

## การวิจัยเรื่อง ผลกระทบของกรดไหลย้อนต่อการดำเนินของโรคพังผืดในปอด

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว .....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วม โครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมใน โครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายและไม่ได้รับค่าชดเชยจากผู้วิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมใน โครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการใช้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในรูปแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย  
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน  
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ค  
แบบเก็บข้อมูลการศึกษา

Case no \_\_\_\_\_

ข้อมูลส่วนตัว

ชื่อ \_\_\_\_\_

นามสกุล \_\_\_\_\_

เพศ \_\_\_\_\_

อายุ \_\_\_\_\_ ปี

น้ำหนัก \_\_\_\_\_ kg

ส่วนสูง \_\_\_\_\_ cm

BMI \_\_\_\_\_

Smoking history \_\_\_\_\_ pack/year

Alcohol use \_\_\_\_\_

โรคประจำตัว (วงล้อมรอบ) : DM , HT , Cardiovascular , Cerebrovascular , Chronic lung disease

CKD dialysis independent , ESRD , Malignancy ,

อื่นๆ \_\_\_\_\_

ตรวจร่างกาย

Lung sign \_\_\_\_\_ Clubbing

finger \_\_\_\_\_

Oxygen saturation RA \_\_\_\_\_

Serology

ANA \_\_\_\_\_

Rheumatoid factor

Anti HIV \_\_\_\_\_

Diganosis \_\_\_\_\_

Mehtod of diagnosis \_\_\_\_\_

## Treatment

- |   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Prednisolone     | <input type="checkbox"/> Pirfenedone |
| <input type="checkbox"/> Azathiopine      | <input type="checkbox"/> other_____  |
| <input type="checkbox"/> Cyclophosphamide | <input type="checkbox"/> None        |

## Gastroesophageal reflux symptom

Classic GERD symptom

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Heartburn _____ | <input type="checkbox"/> Regurgitation_____ |
|--|---|

Any GERD symptoms

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Abdominal pain   | <input type="checkbox"/> Aspiration      |
| <input type="checkbox"/> Belching         | <input type="checkbox"/> Bloating        |
| <input type="checkbox"/> Chest pain       | <input type="checkbox"/> Choking         |
| <input type="checkbox"/> Globus           | <input type="checkbox"/> Hoarseness      |
| <input type="checkbox"/> Liquid dysphagia | <input type="checkbox"/> Solid dysphagia |
| <input type="checkbox"/> Odynophagia      | <input type="checkbox"/> Nausea          |

## Esophageal manometry

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> LOS length_____ cm                | <input type="checkbox"/> LOS pressure_____ mmHg                 |
| <input type="checkbox"/> LOS relaxation_____ %             | <input type="checkbox"/> LOS relaxation duration _____s         |
| <input type="checkbox"/> Maximum distal amplitude_____mmHg | <input type="checkbox"/> Maximum proximal<br>amplitude_____mmHg |
| <input type="checkbox"/> Peristalsis_____%                 |   |

## 24 hrpH monitoring

 Acid GER\_\_\_\_\_ % Proximal GER\_\_\_\_\_% Distal GER\_\_\_\_\_% Proximal time\_\_\_\_\_% Distal time\_\_\_\_\_%

## GER treatment

Yes\_\_\_\_\_

No\_\_\_\_\_

## Pulmonary function test and 6MWT

FEV1(L.S<sup>-1</sup> / %pred) 0\_\_\_\_\_3\_\_\_\_\_FVC ( L.S<sup>-1</sup> / %pred) 0\_\_\_\_\_3\_\_\_\_\_

TLC ( L / %pred ) 0\_\_\_\_\_3\_\_\_\_\_

DLCO(ml.min<sup>-1</sup> / %pred ) 0\_\_\_\_\_3\_\_\_\_\_

6 MWT(m) 0\_\_\_\_\_3\_\_\_\_\_

## ภาคผนวก ง

## แบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ฉบับภาษาไทย

## แบบสอบถามเกี่ยวกับปัญหาการหายใจ ของโรงพยาบาลเซนต์จอร์จ (SGRQ)

แบบสอบถามฉบับนี้ออกแบบมาเพื่อให้เราได้เรียนรู้มากขึ้นว่าการหายใจสร้างปัญหาให้กับคุณ และมีผลต่อชีวิตของคุณอย่างไร

เราใช้แบบสอบถามนี้เพื่อหาว่าความเจ็บป่วยของคุณทำให้เกิดปัญหากับคุณมากที่สุดอย่างไร แทนที่จะให้หมอและพยาบาลคิดเองว่าปัญหาของคุณคืออะไร

โปรดอ่านคำชี้แจงอย่างละเอียดถี่ถ้วน และให้ถามถ้ามีอะไรที่คุณไม่เข้าใจ อย่าใช้เวลามากเกินไปในการคิดคำตอบ

ก่อนที่จะทำแบบสอบถามส่วนอื่นๆ โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องสี่เหลี่ยม  เพียง 1 ช่อง ที่แสดงถึงสุขภาพของคุณในขณะนี้

ดีมาก ดี ปานกลาง แย่ แย่มาก

(1)  (2)  (3)  (4)  (5)



## ส่วนที่ 1

คำถามเกี่ยวกับว่า คุณมีปัญหาการหายใจมากเท่าใด ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา

โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องสี่เหลี่ยม <input type="checkbox"/> เพียง 1 ช่อง ในแต่ละคำถาม	เกือบทุกวันใน 1 สัปดาห์	สัปดาห์ละหลายวัน	เป็นบางวันในหนึ่งเดือน	เฉพาะเวลาที่ปั่นหัวตกลง	ไม่เคย
1. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ฉันไอ	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
2. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ฉันมีเสลด	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ฉันหายใจไม่สะดวก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา มีช่วงเวลาที่ฉันหายใจเสียงดังวี๊ดวี๊ด	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. ในระยะเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา  
คุณมีปัญหาการหายใจที่รุนแรง  
หรือมีอาการ  
ที่แ่่มากกี่ครั้ง
- |                              |                              |                              |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| มากกว่า<br>3 ครั้ง           | 3 ครั้ง                      | 2 ครั้ง                      | 1 ครั้ง                      | ไม่มีเลย                     |
| <input type="checkbox"/> (4) | <input type="checkbox"/> (3) | <input type="checkbox"/> (2) | <input type="checkbox"/> (1) | <input type="checkbox"/> (0) |
6. ปัญหาการหายใจครั้งที่แย่ที่สุด  
เป็นอยู่นานแค่ไหน  
(ถ้าไม่มีปัญหาการหายใจ  
ที่รุนแรง ให้ข้ามไปตอบข้อ 7)
- |                              |                              |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1 สัปดาห์ขึ้นไป              | 3 วันขึ้นไป                  | 1-2 วัน                      | น้อยกว่า 1 วัน               |
| <input type="checkbox"/> (3) | <input type="checkbox"/> (2) | <input type="checkbox"/> (1) | <input type="checkbox"/> (0) |
7. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา มีกี่วันที่  
คุณรู้สึกสบายดี (มีปัญหาการหายใจน้อย)  
ในสัปดาห์หนึ่งๆ
- |                              |                              |                              |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| ไม่มีเลย                     | 1-2 วัน                      | 3-4 วัน                      | เกือบทุกวัน                  | ทุกวัน                       |
| <input type="checkbox"/> (4) | <input type="checkbox"/> (3) | <input type="checkbox"/> (2) | <input type="checkbox"/> (1) | <input type="checkbox"/> (0) |
8. ถ้าคุณมีอาการหายใจเสียงดังวี๊ดวี๊ด  
อาการจะเป็นมากขึ้นขณะตื่นนอนตอนเช้  
า ไซ้หรือไม่
- |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|
| ไม่ไซ้                       | ไซ้                          |
| <input type="checkbox"/> (0) | <input type="checkbox"/> (1) |



## ส่วนที่ 2

- ตอนที่ 1
- คุณคิดว่าปัญหาการหายใจของคุณเป็นอ  
ย่างไร โปรดทำเครื่องหมาย ✓  
ลงในช่องสี่เหลี่ยม  เพียง 1  
ช่องเท่านั้น
- |                              |   |                                      |                                  |
|------------------------------|---|--------------------------------------|----------------------------------|
| เป็นปัญหาที่<br>สำคัญที่สุด  | ทำให้เกิดปัญหา<br>ก่อนข้างมากกับ<br>ฉัน | ทำให้เกิดปัญหา<br>เล็กน้อยกับฉั<br>น | ไม่เป็นปัญหา<br>สำหรับฉันเล<br>ย |
| <input type="checkbox"/> (3) | <input type="checkbox"/> (2)            | <input type="checkbox"/> (1)         | <input type="checkbox"/> (0)     |
- ถ้าคุณเคยทำงานมีรายได้  
โปรดทำเครื่องหมาย ✓  
ลงในช่องสี่เหลี่ยม  
 เพียง 1 ช่องเท่านั้น
- |  |   |  |
|--|---|--|
| ปัญหาการหายใจ<br>องฉันทำให้ฉันต้อ<br>หยุดทำงานโดยสั<br>นเชิง | ปัญหาการหายใจ<br>องฉันรบกวนการ<br>ทำงานหรือทำให้ฉั<br>นต้องเปลี่ยนงาน | ปัญหาการหายใจ<br>องฉันไม่มีผลต่อ<br>การทำงานของฉัน |
| <input type="checkbox"/> (2)                                 | <input type="checkbox"/> (1)  | <input type="checkbox"/> (0)                       |

ตอนที่ 2      คำถามเกี่ยวกับว่า กิจกรรมอะไรที่มักจะทำให้คุณรู้สึกหายใจไม่สะดวกในระยะนี้  
ในแต่ละข้อ โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง จริง หรือ ไม่จริง ตามที่คุณเป็น

	จริง	ไม่จริง
ขณะนั่งนิ่งๆ หรือนอนนิ่งๆ	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
เข้าห้องน้ำอาบน้ำหรือแต่งตัว	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เดินรอบบ้าน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เดินข้างนอกบนพื้นราบ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เดินขึ้นบันไดหนึ่งชั้น	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เดินขึ้นทางลาดชัน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เล่นกีฬาหรือทำกิจกรรมกลางแจ้ง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



ตอนที่ 3      คำถามเพิ่มเติมเกี่ยวกับการไอหรือการหายใจไม่สะดวกของคุณในระยะนี้  
ในแต่ละข้อ โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง จริง หรือ ไม่จริง ตามที่คุณเป็น

	จริง	ไม่จริง
ฉันรู้สึกเจ็บเวลาไอ	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
ฉันรู้สึกเหนื่อยเวลาไอ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันหายใจไม่สะดวกเวลาพูด	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันหายใจไม่สะดวกเวลาก้มลง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
การไอและการหายใจของฉัน รบกวนการนอนของฉัน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันรู้สึกเหนื่อยได้ง่าย	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



ตอนที่ 4 คำถามเกี่ยวกับผลกระทบอื่นๆ จากปัญหาการหายใจของคุณ ที่เกิดขึ้นกับคุณในขณะนี้  
ในแต่ละข้อ โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง จริง หรือ ไม่จริง ตามที่คุณเป็น

	จริง	ไม่จริง
การไอหรือการหายใจของฉันทำให้ฉันรู้สึกอับอายเมื่ออยู่ต่อหน้าคนอื่นๆ	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
ปัญหาการหายใจของฉันเป็นสิ่งที่น่ารำคาญสำหรับครอบครัว เพื่อนฝูง หรือเพื่อนบ้าน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันรู้สึกกลัวหรือรู้สึกกลานเวลาหายใจไม่ออก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันรู้สึกว่าฉันไม่สามารถควบคุมปัญหาการหายใจของตัวเองได้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันไม่คาดหวังว่าปัญหาการหายใจของฉันจะดีขึ้นกว่านี้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันกลายเป็นคนที่อ่อนแอมากหรือรู้สึกเหมือนเป็นคนพิการเพราะปัญหาการหายใจของฉัน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
การออกกำลังกายเป็นสิ่งที่ไม่ปลอดภัยสำหรับฉัน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ทุกอย่างที่ทำดูเหมือนต้องออกแรงมากเกินไป	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



ตอนที่ 5 คำถามเกี่ยวกับการรักษาของคุณ ถ้าคุณไม่ได้รับการรักษาอยู่ ให้ข้ามไปตอนที่ 6  
ในแต่ละข้อ โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง จริง หรือ ไม่จริง ตามที่คุณเป็น

	จริง	ไม่จริง
การรักษาไม่ค่อยช่วยอะไรฉันสักเท่าไร	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
ฉันรู้สึกอับอายเวลาใช้ยา เมื่ออยู่ต่อหน้าคนอื่นๆ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันมีอาการข้างเคียงที่ไม่ดีจากยาของฉัน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
การรักษาโรคของฉันรบกวนชีวิตฉันอย่างมาก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ตอนที่ 6 ต่อไปนี้เป็นคำถามเกี่ยวกับว่า การหายใจของคุณอาจมีผลต่อการทำงานต่างๆ อย่างไร  
ในแต่ละข้อ ถ้ามีข้อความส่วนใดส่วนหนึ่งหรือหลายส่วนของคำถาม  
เป็นสิ่งที่เกิดขึ้นกับคุณเนื่องจากปัญหาการหายใจ ให้ทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง จริง  
นอกเหนือจากนี้ให้ทำเครื่องหมายในช่อง ไม่จริง

	จริง	ไม่จริง
ฉันใช้เวลานานในการเข้าห้องน้ำอาบน้ำหรือแต่งตัว	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
ฉันไม่สามารถอาบน้ำได้ หรือฉันต้องใช้เวลา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันเดินช้ากว่าคนอื่นๆ หรือฉันต้องหยุดเพื่อพัก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
งาน อย่างเช่น งานบ้าน ใช้เวลาทำงาน หรือฉันต้องหยุดเพื่อพัก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ถ้าฉันเดินขึ้นบันไดหนึ่งชั้น ฉันต้องเดินช้าๆ หรือต้องหยุด	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ถ้าฉันเร่งรีบหรือเดินเร็ว ฉันต้องหยุดหรือเดินช้าลง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
การหายใจของฉันทำให้เกิดความยากลำบากในการทำบางสิ่งบางอย่าง เช่น เดินขึ้นทางลาดชัน ถือของขึ้นบันได ทำสวนเบาๆ เช่น คายหญ้า	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
การหายใจของฉันทำให้เกิดความยากลำบากในการทำบางสิ่งบางอย่าง เช่น ถือของหนัก ขุดดิน เดินเร็วๆ หรือวิ่งเหยาะๆ (ประมาณ 8 กิโลเมตร ต่อ ชั่วโมง) เล่นเทนนิส หรือว่ายน้ำ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
การหายใจของฉันทำให้เกิดความยากลำบากในการทำบางสิ่งบางอย่าง เช่น ทำงานที่ต้องใช้กำลังมาก วิ่ง ปั่นจักรยาน ว่ายน้ำเร็วๆ หรือเล่นกีฬาที่ต้องใช้กำลังมาก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตอนที่ 7 เธออยากทราบว่า ปัญหาการหายใจของคุณมักจะมีผลต่อชีวิตประจำวันของคุณอย่างไรบ้าง  
โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง จริง หรือ ไม่จริง  
(ถ้าไว้ว่า ให้ตอบ จริง เมื่อคุณไม่สามารถทำอะไรบางอย่างได้เนื่องจากปัญหาการหายใจของคุณเท่านั้น)

	จริง	ไม่จริง
ฉันไม่สามารถเล่นกีฬาหรือทำกิจกรรมกลางแจ้งได้	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
ฉันไม่สามารถออกไปหาความบันเทิง หรือทำกิจกรรมเพื่อการพักผ่อนได้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันไม่สามารถไปข้างนอกเพื่อไปเดินซื้อของได้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันไม่สามารถทำงานบ้านได้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันไม่สามารถไปไกลจากเตียงนอนหรือเก้าอี้ได้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

รายการข้างล่างนี้เป็นกิจกรรมอื่นๆ ที่คุณอาจจะทำไม่ได้เนื่องจากปัญหาการหายใจของคุณ (คุณไม่ต้องทำเครื่องหมายใดๆ กิจกรรมเหล่านี้เป็นเพียงตัวอย่าง ซึ่งอาจจะได้รับผลกระทบจากการที่คุณหายใจไม่สะดวก)

- ออกไปเดินเล่น หรือพาสุนัขไปเดิน
- ทำงานที่บ้าน หรือในสวน
- มีเพศสัมพันธ์
- ไปวัด (โบสถ์) หรือสถานบันเทิงต่างๆ
- ออกไปในที่ที่อากาศไม่ดี หรือในห้องที่มีควัน
- ไปเยี่ยมชมครอบครัวหรือเพื่อน หรือเล่นกับเด็กๆ

โปรดเขียนถึงกิจกรรมที่สำคัญอื่นๆ ที่คุณทำไม่ได้เนื่องจากปัญหาการหายใจของคุณ

<p>ที่นี่ โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องสี่เหลี่ยม <input type="checkbox"/> (เพียง 1 ช่อง) ที่คุณคิดว่าสามารถบรรยายผลกระทบจาก ปัญหาการหายใจของคุณได้ดีที่สุด</p>	<p>ฉันยังสามารถ ทำทุกอย่างที่ อยากทำได้</p>	<p>ปัญหาการหายใจ ทำให้ฉันต้อง งเลิกทำสิ่งที่ อยากทำ 1-2 อย่าง</p>	<p>ปัญหาการหายใจ ทำให้ฉันต้อง งเลิกทำอะไร สักอย่าง บ้าง</p>	<p>ปัญหาการหายใจ ทำให้ฉัน ต้องเลิกทำ ทุกอย่าง</p>
	<input type="checkbox"/> (0)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (3)

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	แพทย์หญิงจุฑาทิภัทร วีระวัฒนา
วัน เดือน ปี เกิด	10 สิงหาคม พ.ศ. 2529
สถานที่เกิด	จังหวัด ขอนแก่น
วุฒิการศึกษา	โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์
ที่อยู่ปัจจุบัน	236/22 ซ จันทร์สว่าง ถ.อุดรคูขภู ต.หมากแข้ง อ. เมือง จ.อุดรธานี 41000
ผลงานตีพิมพ์	พ.ศ.2553: แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1 โรงพยาบาลศูนย์อุดรธานี พ.ศ.2554-2556: แพทย์ใช้ทุนปีที่ 2 และ 3 โรงพยาบาลกุดจับ อำเภอกุดจับ จังหวัด อุดรธานี พ.ศ. 2556: แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป ไม่ประจำ โรงพยาบาลวัฒนา จ. หนองคาย, จ.อุดรธานี แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป ไม่ประจำ โรงพยาบาลเอก อุดร จ.อุดรธานี พ.ศ. 2556-2558 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2559 อายุรแพทย์ประจำโรงพยาบาล วิหาราม พ.ศ.2547: รางวัลผลการศึกษายอดเยี่ยมทางวิทยาศาสตร์ระดับ มหาวิทยาลัยชั้นปีที่ 1 มลุนิธิ ศาสตราจารย์ ดร. แถบ นีละนิธิ พ.ศ. 2553: สำเร็จการศึกษาคณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น เกียรตินิยมอันดับ 2 พ.ศ. 2559: ทำงานวิจัยระดับแพทย์ประจำบ้านเรื่อง ข้อมูลทางระบาด วิทยาและการดำเนินโรคของ usual interstitial pneumonia และ nonspecific interstitial pneumonia ใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง พ.ศ. 2542- 2556
รางวัลที่ได้รับ	