สำนักงานวิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

BHR และ airway disorder ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

1988 O'Donnell and colleague[1] ได้ทำการศึกษาความชุกของความผิดปกติของหลอดลม และการตอบสนองไวเกินของหลอดลม โดยใช้ Pulmonary function test (PFT)ในผู้ป่วยเอดส์ ผลการศึกษาพบว่ามี low forced expiratory flow rate และ/หรือการตอบสนองต่อยาขยายหลอดลม มีจำนวน 44% กับ 31% พบมีการตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ 33% มี low flow rate, 20% มีทั้งการตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมอย่างมีนัยสำคัญและ low flow rate, 83% ของผู้ป่วยเอดส์ที่มีอาการและได้รับการรักษาด้วยยาขยายหลอดลมพบว่ามีอาการทางคลินิกดีขึ้น แต่ในการศึกษานี้ไม่ได้แยก ผู้ป่วย Pneumocystic carinii pneumonia (PCP) และ Kaposi sarcoma (KS) ออกจากการศึกษา

1993 Moscata G. and colleague[7] ได้ทำการศึกษาการตอบสนองของหลอดลมต่อเมธาโคลีน ในผู้ป่วยเอชไอวี และใช้ยาเสพติดเข้าเส้น 25 คน ที่ยังไม่มีอาการของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องเปรียบเทียบกับคนปกติ พบว่าผู้ที่ติดเชื้อมีการตอบสนองมากกว่า คือ 16% กับ 12% แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่มี CD4 ประมาณ 398.0±49.5 cells /μl

1944 Lin RG. and colleague[8] ทำการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 136 คนที่แผนกผู้ป่วยนอก แบ่งเป็นกลุ่มที่ CD4 <200 cells / μl และ ≥ 200 cells / μl พบว่าเป็นหอบหืด 17% และเป็นภูมิแพ้ (hay fever) 15% , มีอาการทางจมูก แบบเรื้อรังโดยที่ไม่มีประวัติภูมิแพ้ 11% โดยพบว่ากลุ่มที่มี CD4 ≥ 200 cells / μl มีความสัมพันธ์กับการเกิดหอบหืด จากการศึกษานี้พบว่าการเกิดหอบหืดค่อนข้างมีความสัมพันธ์กับระดับ CD4 ที่ลดลง

1997 Wallace JM. and colleague[12] ได้ทำการศึกษาการตอบสนองของหลอดลมในผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 66 คน และผู้ที่ไม่ติดเชื้อ 62 คน โดยใช้ เมธาโคลีนพบว่ามีการตอบสนองของหลอดลมมากกว่ากลุ่มควบคุมที่ความเข้มข้นเดียวกัน (methacholine dose ≤ 25, ≤ 125 CBU โดยมีการตอบสนอง ของผู้ติดเชื้อและกลุ่มควบคุมตามลำดับดังนี้ 3.2% กับ 1.6% และ 19.3% กับ 12.9%

ตามลำดับ) ถ้ารวมปัจจัยอื่น คือ การสูบบุหรี่ จะพบว่ามีการตอบสนองของหลอดลมมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อพิจารณาลักษณะของผู้ป่วยติดเชื้อพบว่าเป็นเพศชาย 62 คนในจำนวน 66 คน และเป็นกลุ่มรักร่วมเพศเป็นส่วนใหญ่ (homosexual 55 คน) ค่า CD4 $\geq$ 200 cells / µl เกินครึ่ง (48 คน)

2001 Poirier CD. and colleague[6] ได้ทำการศึกษาความชุกของโรคหืด และอาการคล้ายหืดในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ เอชไอวี โดยกลุ่มเป้าหมายมีอายุระหว่าง 20-44 ปี จำนวนผู้ติดเชื้อ 236 คน กลุ่มควบคุม 248 คน(general population)โดยประชากรที่ศึกษาเป็นเพศชายทั้งหมด พบว่ามีการตอบสนองไวเกิน 26.2% กับ 14.4% ตามลำดับ(cumulative dose of methacholine น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2mg/ml) จากการศึกษานี้เรายังพบรายละเอียดเพิ่มเติมอีก คือ ในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีปอดมีเสียงวี้ด มากกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อ (54.4% กับ 21.2%) การตอบสนองไวเกินของหลอดลมในผู้ที่ติดเชื้อมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติถ้ามีประวัติสูบบุหรี่ร่วมด้วย

2004 Bahbouhi B. and colleague[13] ศึกษาพบว่าไวรัสเอชไอวีแบ่งตัวใน Th1 cell ได้มากกว่า Th2 cell

2006 Akbari O. and colleague[14] ได้ทำการศึกษาโดยตรวจน้ำล้างปอดในคนที่เป็นโรคหืดระดับปานกลางและรุนแรงเปรียบเทียบกับ คนปกติที่ไม่ได้เป็นโรคหืดและคนที่เป็นโรค sarcoidosis พบว่าในน้ำล้างปอดของผู้ที่เป็นโรคหืดในการศึกษาได้แสดงให้เห็นว่ามี natural killer T-cell (NK T-cell) ที่มี CD4+cell surface marker และมีการสร้าง Th2 cytokine, interleukin 4(IL-4) และ IL-13 มากกว่าในคนปกติที่ไม่ได้เป็นโรคหืดและคนที่เป็นโรค sarcoidosis นอกจากนี้ยังพบว่า NK T-cell ในกลุ่มนี้มีจำนวนน้อยกว่าและไม่มี CD4+cell surface marker บนผิวเซลล์

ตารางที่1 แสดงความชุกของความไวหลอดลมในผู้ติดเชื้อเอชไอวีในต่างประเทศ[6-7, 12]

การศึกษา	Moscato 1993	Wallace 1997	Poirier 2001
จำนวน	25	66	248
ชาย:หญิง, %	88:12	94:6	100:0
อายุ (ปี)	27.9±0.6	23-67	36 (ค่าเฉลี่ย)
สูบบุหรี่, %	100	51.5	61.7
ปอดมีเสียงวี้ด, %	No data	25	54.4
ประวัติโรคหืด, %	No data	7.5	17.3
สาเหตุของการติดเชื้อ HIV ,%	IVDU 100	Homo 83.3	No data
Methacholine conc. (mg/ml)	$\leq$ 1.4	$\leq$ 25	$\leq$ 2
BHR, %	16	19.3	26.6
- CD4 < 200 cells/µl, %	no data	6	10
- CD4 $\geq$ 200 cells/µl, %	16	13.3	16.2
Control group, %	12	12.9	14.4

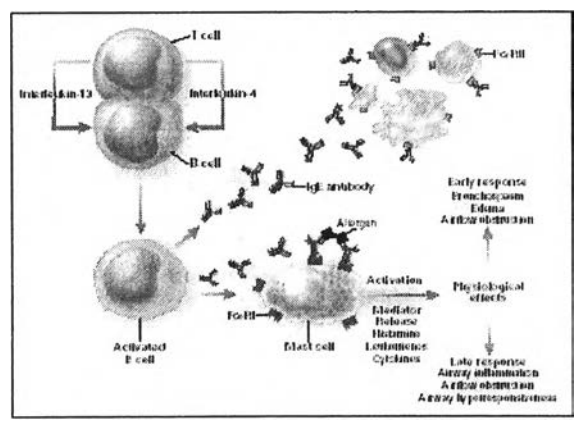
จากตารางพบว่าผู้ที่ได้รับการทดสอบความไวหลอดลมมีจำนวนไม่มาก ส่วนมากเป็นเพศชาย อายุเฉลี่ยค่อนข้างกว้าง ส่วนใหญ่มีประวัติสูบบุหรี่ซึ่งเป็นที่ทราบดีว่ามีความเกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการทดสอบความไวหลอดลม ผู้ที่ได้รับการทดสอบในสองการศึกษาแรกได้รับเชื้อเอชไอวีจากการใช้ยาเสพติดเข้าเส้นและกลุ่มรักร่วมเพศ (homosexual) ไม่มีข้อมูลในการศึกษาของ Poirier ระดับของน้ำ ยาเมธาโคลีนมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา เป็นที่น่าสังเกตว่าการศึกษาของ Wallace ใช้ความเข้มข้นของน้ำยามากที่สุดแต่ความชุกของความไวหลอดลมน้อยกว่าการศึกษาของ Poirier อาจเป็นผลมาจากมีประวัติของโรคหืดน้อยกว่า จากตารางแสดงให้เห็นว่าแนวโน้มของความไวหลอดลมเพิ่มขึ้นในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากความชุกของความไวหลอดลมในกลุ่มผู้ที่ไม่ติดเชื้อค่อนข้างใกล้เคียงกัน ที่เหมือนกันทั้งสามการศึกษา คือ ความไวหลอดลมในกลุ่มที่มีระดับ CD4 < 200 cells/µl น้อยกว่า กลุ่มที่มีระดับ CD4 $\geq$ 200 cells/µl

เนื่องจากมีความแตกต่างกันทั้งด้านเชื้อชาติ สภาพแวดล้อม การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในอดีต ตลอดจนสาเหตุของการได้รับเชื้อเอชไอวีของประชาการไทย ส่วนใหญ่เป็นจากรักต่างเพศ (heterosexual) และยังไม่เคยมีการศึกษาความไวหลอดลมในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นคนไทย

กลไกการเกิดโรคหืด[22,23]

โรคหืดเป็นโรคที่มีอาการแสดงได้หลายแบบพบได้ทั้งในผู้ใหญ่ และเด็ก มีลักษณะสำคัญ คือ มีการอุดกั้นของหลอดลมได้หลายระดับจากการตอบสนองต่อการกระตุ้นที่ไวกว่าปกติ ซึ่งเป็นผลมาจากกระบวนการอักเสบของหลอดลม สาเหตุมีได้หลายอย่าง เช่น พันธุกรรม, สภาพแวดล้อม, การติดเชื้อไวรัส, สารที่ก่อให้เกิดการแพ้ หรือจากการประกอบอาชีพ โดยเริ่มจากการถูกกระตุ้นโดยสาเหตุตั้งต้นนำไปสู่การเกิดการอักเสบและตอบสนองต่อการอักเสบต่อเนื่องกัน มีหลักฐานของการเกิดการอักเสบจากผู้ที่เสียชีวิตจากโรคหอบ พบว่ามีเซลล์จำพวกนิวโตรฟิล, อีโอสิโนฟิล, และมาสท์เซลล์แทรกอยู่ตามผนังหลอดลม มีการหนาตัวของ Sub-basement membrane และมีการทำลายหรือการลดลงของเยื่อบุหลอดลม นอกจากนี้ยังพบมีสารเมือกอุดตันอยู่ในหลอดลมของผู้ที่เสียชีวิตจากโรคหอบ แต่ไม่จำเป็นต้องพบทุกคนเสมอไป

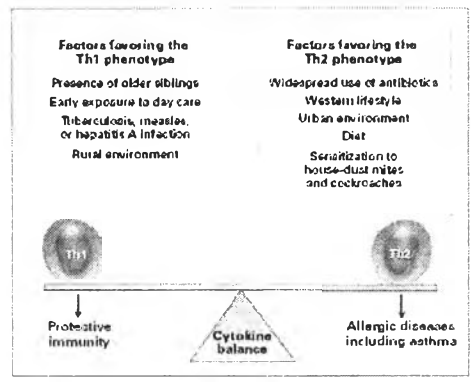
ภาพที่ 2 แสดงปฏิสัมพันธ์แสดงกลไกการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในการเกิดโรคหืด[22]

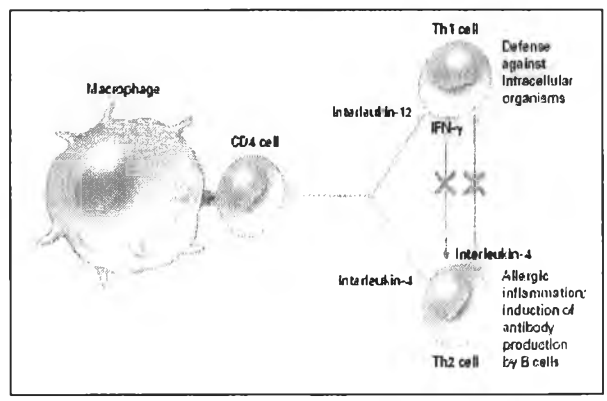


จากภาพแสดงถึงบทบาทของ IgE ในการเกิดการอักเสบของหลอดลม เริ่มจากมีสิ่งแปลกปลอมมากระตุ้น(ไม่เคยมีการกระตุ้นโดยสิ่งแปลกปลอมชนิดนี้มาก่อน เซลล์การอักเสบชนิดที่ 2 ยังไม่เคยได้รับการกระตุ้นมาก่อน) เมื่อ T-cell โดยกระตุ้นด้วยแอนติเจน มันจะไปกระตุ้น B-cell โดยอาศัยการทำงานร่วมกันระหว่าง interleukin-4 (IL-4) และ IL-5 หลังจากที่ B-cell โดนกระตุ้นแล้วมันจะสร้างแอนติบอดี้ชนิดที่เรียกว่า IgE ออกมาจำนวนมาก ประกอบกับการที่มีการหลั่งสารที่ทำให้เกิดการอักเสบมากขึ้นจะไปกระตุ้นเซลล์ในกระบวนการอักเสบชนิดอื่นๆอีกหลายชนิดทำให้มีตัวรับแอนติบอดี้บนผิวเซลล์มากขึ้น ทำให้ IgE ที่หลั่งออกมาจำนวนมากเกาะบนผิวเซลล์ได้ดีขึ้น เป็นผลให้สามารถกำจัดแอนติเจนได้อย่างรวดเร็ว แต่มีสิ่งที่เกิดตามมาด้วย ถ้าเป็นระยะแรกจะมีการบวมและการหดตัวของหลอดลมบริเวณที่เกิดการอักเสบเป็นผลทำให้มีการอุดกั้นของหลอดลม ผลระยะต่อมาทำให้เกิดการอักเสบของหลอดลมและหลอดลมมีการตอบสนองต่อสิ่ง

กระตุ้นไวกว่าปกติโดยไม่จำเป็นต้องเป็นต้องเป็นตัวกระตุ้นชนิดเดิม นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่นในการเกิดโรคหืดอีก ซึ่งจะกล่าวในตอนต่อไป

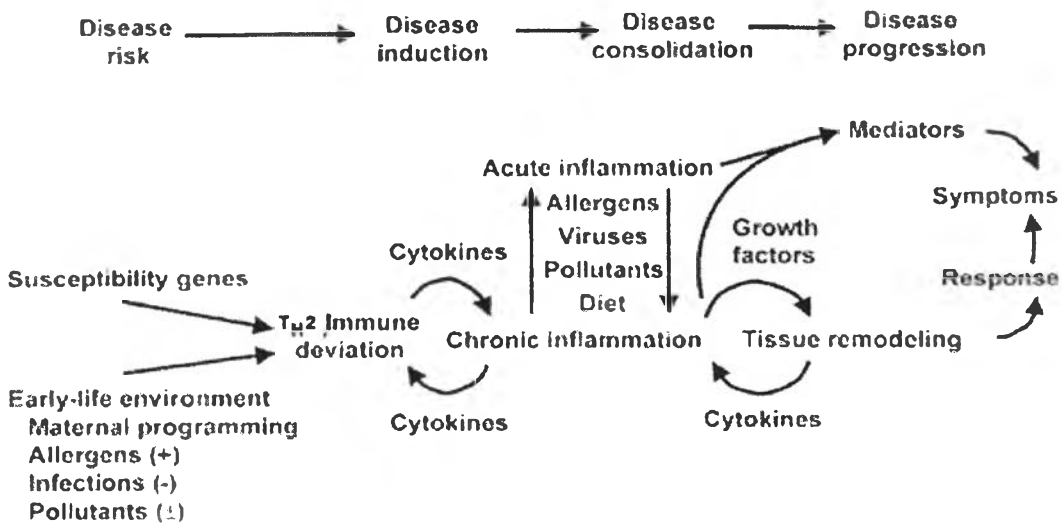
ภาพที่ 3 และ4 แสดงถึงปัจจัยในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันชนิดต่างๆและการรักษาสมดุลระหว่างภูมิคุ้มกันสองชนิด[22,25]





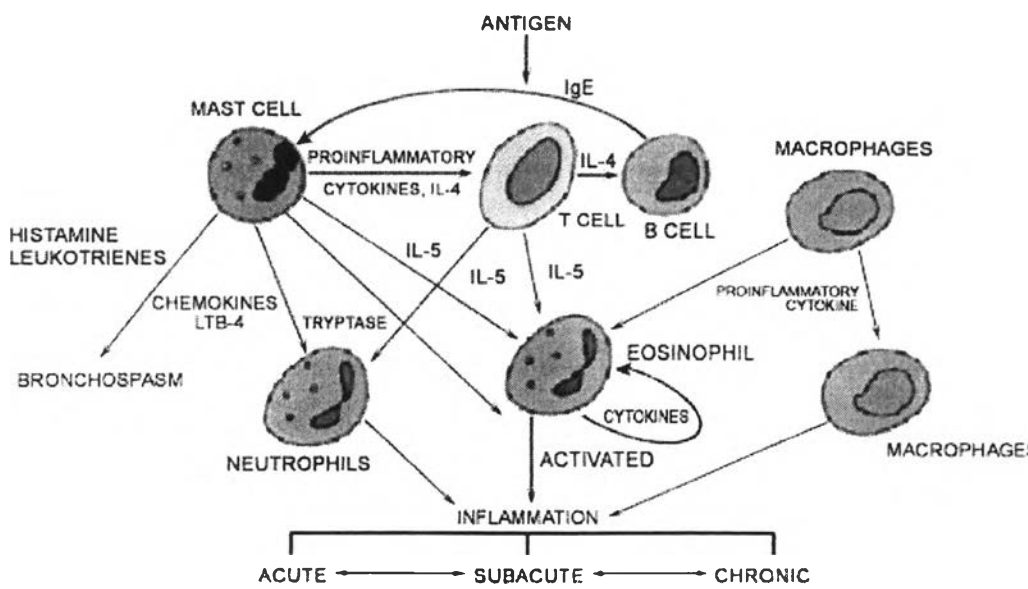
แสดงให้เห็นถึงความสมดุลระหว่างการตอบสนองต่อการอักเสบแบบ Th1 phenotype และ Th2 phenotype ถ้าสมดุลเอียงมาทางด้านขวา(จากภาพ) จะทำให้เกิดโรคหืด และภูมิแพ้มากขึ้น สมมุติฐานนี้มีที่มาจากการที่พบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหืด ภูมิแพ้ มากขึ้นในปัจจุบัน และพบในประเทศที่พัฒนาแล้วมากกว่า ทำให้สันนิษฐานว่าการที่ใช้ยาปฏิชีวนะกันอย่างกว้างขวาง การอยู่ในที่ที่มีสาธารณูปโภคที่ดี การได้รับสารก่อภูมิแพ้ เช่น ไรฝุ่น แมลงสาบ สัตว์เลี้ยงในบ้าน ทำให้มีการกระตุ้น Th2 phenotype ขณะเดียวกันกับที่ Th1 phenotype ไม่ได้รับการกระตุ้น หรือได้รับการกระตุ้นน้อย ทำให้สมดุลเสียไปจึงเกิดเป็นโรค หรืออาการแสดงทางภูมิแพ้ การกระตุ้น Th1 phenotype เช่น การได้รับเชื้อในอดีต โดยเฉพาะ วัณโรค ไวรัสตับอักเสบเอ หัด การทำอาชีพเกษตรกรรม การติดเชื้อจากเด็กข้างบ้าน หรือลูกพี่ลูกน้อง เหล่านี้ล้วนเป็นการกระตุ้นและพัฒนา Th1 phenotype

ภาพที่ 5 แสดงลำดับของการเกิดโรคหืดและบทบาทของกระบวนการอักเสบ



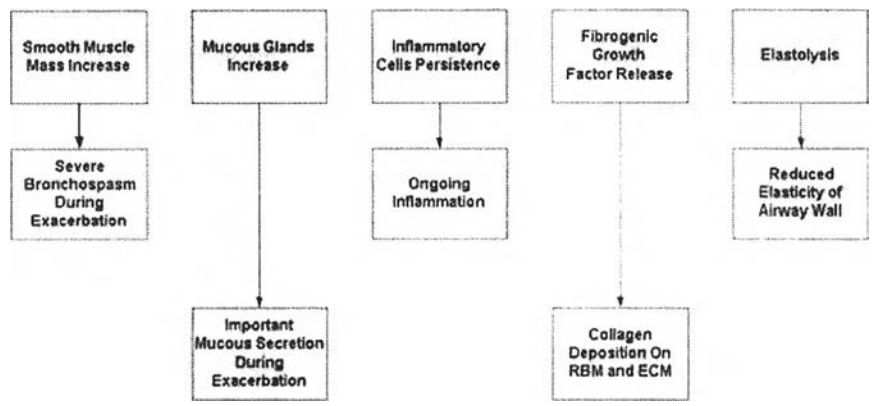
แสดงให้เห็นว่ามีทั้งปัจจัยภายใน (พันธุกรรม) และปัจจัยภายนอก สามารถกระตุ้นกระบวนการอักเสบ โดยอาศัยการทำงานร่วมกันระหว่างเซลล์ในกระบวนการอักเสบ และสารสื่อประสาท (mediator) ซึ่งถ้ามีมากเกินไปหรือเกิดความไม่สมดุลก็จะทำให้มีอาการแสดงทางคลินิกตามมา (หลอดลมหดตัว, หอบหืด) และถ้าเกิดต่อเนื่องเป็นเวลานานโดยไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้อง หรือไม่ได้หลีกเลี่ยงต่อสิ่งกระตุ้นก็จะเกิดการเปลี่ยนแปลง (remodeling) ของหลอดลม

ภาพที่ 6 แสดงบทบาทของเซลล์อักเสบและสารกระตุ้นการอักเสบชนิดต่างๆ[24]



จากภาพจะเห็นว่าเมื่อมีการกระตุ้น B-cell ที่มี IgE ต่อแอนติเจนแล้ว จะมีผลไปกระตุ้น mast cell ให้มีการหลั่งสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบและการแพ้ ทำให้หลอดลมหดตัว (โดยอาศัย histamine และ leukotrienes เป็นสำคัญ) นอกจากนี้ ยังหลั่งสารที่ไปกระตุ้นเซลล์อักเสบชนิดอื่น เช่นนิวโตรฟิล, อีโอสิโนฟิล, macrophage และ T-cell ซึ่ง T-cell จะหลั่งสารไปยับยั้ง B-cell จากภาพแสดงให้เห็นความสำคัญของ IL-4 และ IL-5 ในการกระตุ้นอีโอสิโนฟิล ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดหอบหืด ส่วนอาการแสดงของการอักเสบมาได้ทั้งแบบทันทีทันใด ค่อยเป็นค่อยไป และแบบเรื้อรัง โดยที่สามารถเปลี่ยนกลับไปกลับมาหรือพบร่วมกันก็ได้ เช่น เป็นโรคหืดเรื้อรังและมีอาการหอบเฉียบพลันแทรกซ้อน

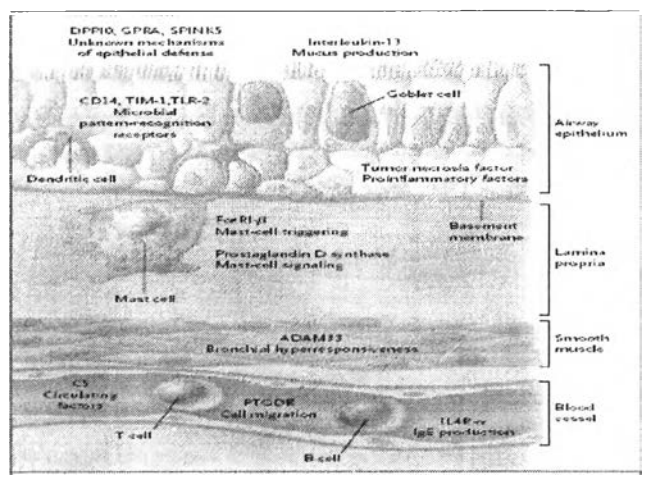
ภาพที่ 7 แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นและผลที่เกิดตามมาในโรคหืด



แสดงให้เห็นว่าการที่มีมวลของกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดลมขนาดเล็กและขนาดกลางมากขึ้น ส่งผลให้อาการหลอดลมตีบเวลาหอบกำเริบจะรุนแรงกว่าในสภาพที่มวลกล้ามเนื้อของหลอดลมปกติ ผลของการที่มีต่อมผลิตมูกเพิ่มขึ้นทั้งขนาดและจำนวน เป็นผลให้เวลาที่เป็นหอบจะมีมูกเข้ามาในหลอดลมทำให้เกิดการตันของหลอดลมรุนแรงมากเนื่องจากมูกที่หลั่งมาในเวลาอาการกำเริบจะเหนียวและมีปริมาณมากกว่าปกติ นอกจากนี้ผลของกระบวนการอักเสบทำให้มีเซลล์จำนวนมากเข้ามาปนในสารมูกด้วยซึ่งเป็นต้นเหตุที่ทำให้มูกเหนียวกว่าปกติ ส่วนการเปลี่ยนแปลงในระยะยาวหรือที่เกิดตามหลังจากที่มีกระบวนการอักเสบมีการหลั่งสารต่างๆออกมาจำนวนมากและหลายชนิดถ้าเป็นซ้ำกันบ่อยจะเกิดการแทรกเข้ามาของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน มีการลดความยืดหยุ่นของผนังหลอดลม และถ้ามีการเพิ่มขึ้นของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันทำให้หลอดลมไม่กลับมาเป็นปกติ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่เวลารักษาโรคหืดต้องป้องกันผลระยะยาวอันนี้ด้วย

ในผู้ป่วยโรคหืดจะเห็นว่ามีการทำลายของชั้นเยื่อบุผิวหลอดลมโดยการเปลี่ยนแปลงนี้มีผลทำให้เซลล์ที่ทำหน้าที่ผลิตสารมูกมีจำนวนมากขึ้น มีการเพิ่มจำนวนของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันในชั้นระหว่างเยื่อบุผิวและกล้ามเนื้อเรียบทำให้หลอดลมมีขนาดแคบกว่าเดิม และขยายออกลำบากเนื่องจากเสียความยืดหยุ่นทั้งจากสารเมือกในหลอดลมที่มากกว่าเดิมเนื่องจากมีการผลิตมากขึ้นและเหนียวกว่าปกติเนื่องจากมีเซลล์ที่มาจากกระบวนการอักเสบอยู่ในสารเมือกด้วย การขยายตัวเป็นไปได้ยากเนื่องจากมีพังผืดเข้ามาสะสมมากขึ้นในชั้นระหว่างเซลล์ และนอกจากนี้ยังเป็นมาจากชั้นกล้ามเนื้อเรียบที่มีขนาดเพิ่มขึ้น(hypertrophy) และไวต่อการกระตุ้นมากกว่าเดิมทำให้การคลายตัวเป็นไปได้ช้าหรือยากกว่าปกติ ผลที่เกิดจากเซลล์กล้ามเนื้อเรียบมีหลักฐานว่าเกิดจาก ADAM-33 ทำให้มีการลดลงของการกำจัดตัวรับ(receptor) ต่อสารที่มากระตุ้นและมีการเพิ่มการหลั่งสารกระตุ้น(cytokine) มากกว่าเดิม และยังอาจมีผลต่อกระบวนการอักเสบเรื้อรังหรือการตอบสนองต่อการอักเสบชนิดที่ 2 มากกว่าปกติโดยลดการตอบสนองต่อเซลล์อักเสบชนิดที่ 1 ผ่านทางการลดการหลั่งตัวรับ(receptor) ต่อกระบวนการอักเสบชนิดที่ 1 และเพิ่มการหลั่งตัวรับกับกระบวนการอักเสบชนิดที่ 2 ทำให้สมดุลของกระบวนการอักเสบทั้งสองชนิดเสียไปเกิดเป็นอาการหอบตามมา

ภาพที่ 8 แสดงตำแหน่งที่อยู่ของยีนชนิดต่างๆบนเซลล์หลอดลมและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม[26]



จากภาพแสดงให้เห็นตำแหน่งของ โปรตีนที่เป็นสารทางพันธุกรรมในการเกิดโรคหืดและเซลล์เยื่อบุผิวหลอดลม พบว่า DDP 10,GPRA และ SPINK5 อยู่บนเซลล์เยื่อบุผิวชั้นนอกของหลอดลม ส่วนโปรตีนที่ทำหน้าที่จับกับแบคทีเรีย เช่น CD14, toll lung receptor -2 (TLR-2) และ TIM-1 พบว่ามีอยู่ในเซลล์หลายชนิดที่เยื่อบุผิวหลอดลม สารอักเสบที่เรียกว่า tumor necrotic factor alpha(TNF a) สามารถหลั่งออกมาจากเยื่อบุหลอดลมและเซลล์อื่นๆในกระบวนการอักเสบได้ ส่วน ADAM33 พบอยู่ในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมและสามารถทำให้เกิดการตอบสนองไวเกินของ

หลอดลมได้ ในระบบเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณดังกล่าวมีโปรตีนที่เรียกว่า complement 5 (C5), IL4Ra ซึ่งทำหน้าที่ในการเป็นตัวรับสัญญานของ IL-4 และ IL-13 บน B-cell

ยีนหรือกลุ่มของยีนที่สามารถพบว่าเป็นสาเหตุของการเกิดโรคหืดในปัจจุบันพบมี 5 กลุ่ม[27]

1) ADAM33 อยู่บนชั้นกล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม ในปัจจุบันสันนิษฐานว่าทำหน้าที่ในการสร้างและเพิ่มจำนวนเซลล์กล้ามเนื้อ มีบทบาทสำคัญในการเกิดการตอบสนองไวเกินของหลอดลมในกรณีที่มีการอักเสบของหลอดลมเกิดขึ้น
2) The complex of PHF11 and SETDB2 เป็นกลุ่มของโปรตีนทำหน้าที่ในการถอดรหัสพันธุกรรม เป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดความแตกต่างกันระหว่าง T และ B เซลล์
3) DPP10 มีบทบาทต่อการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลบนสายโปรตีนของสารกระตุ้นการอักเสบ(chemokine)
4) GPRA มีบทบาทต่อเซลล์เยื่อบุหลอดลมในกรณีที่มีการอักเสบของหลอดลม
5) SPINK5 มีบทบาทในการลดสารตั้งต้นหลายชนิดโดยการผ่านทาง serine protease inhibitor

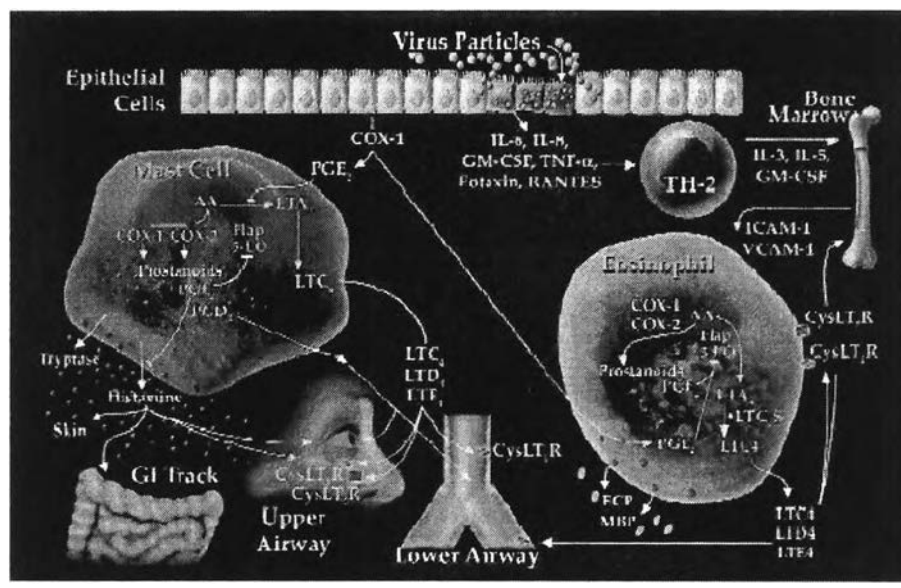
การที่ยีนที่สามารถผลิต IL-13 มีได้หลายลักษณะ (polymorphism) อาจมีผลต่อการผลิตสารเมือกได้เหมือนกับที่มีผลต่อระดับของ IgE ในกระแสเลือด การที่พบลักษณะที่แต่งต่างกันของตัวรับ Fc e RI – b บนผิวเซลล์ของเซลล์มาสท์ มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความสามารถในการที่เซลล์จะจับกับ IgE ได้ดีกว่าเดิมซึ่งเป็นกุญแจสำคัญในการเกิดหอบ นอกจากนี้การที่มีลักษณะได้หลายรูปแบบของ CD14, TLR2, และTIM1 ซึ่งเป็นตัวรับบนผิวเซลล์ ก็มีอิทธิพลกับการเกิดหอบเช่นเดียวกัน โดยอาศัยหลักการเดียวกัน

มีการศึกษาหลายการศึกษาสนันสนุนว่ายีนที่มีบทบาทต่อการเกิดการตอบสนองไวเกินของหลอดลมอยู่บนแขนยาว (q) ของโครโมโซมคู่ที่ 5 และ 11 แต่อย่างไรก็ตามกลไกการเกิดหอบหืดไม่ได้เป็นผลมาจากความผิดปกติทางสารถ่ายทอดทางพันธุกรรมชนิดเดียว (single genetic) แต่น่าจะมีสารเหตุมาจากความผิดปกติบนสารถ่ายทอดทางพันธุกรรมหลายๆตำแหน่ง (complex multigenic disease) ประกอบกับปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมที่มาประกอบกัน เช่น สภาพอากาศ, สารที่มากระตุ้น, การประกอบอาชีพบางอย่าง, อาหาร, สัตว์เลี้ยง, การได้รับการเลี้ยงดูในวัยเด็กและการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในอดีตที่อาจส่งผลกระทบในอนาคต ยกตัวอย่างเช่น การพบโรคภูมิแพ้ในเด็กที่

เป็นหอบหืดพบได้บ่อยพอๆกับคนไข้โรคหืดในผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดตั้งแต่วัยเด็ก แต่พบโรคภูมิแพ้ในผู้ป่วยสองกลุ่มนี้มากกว่าผู้ใหญ่ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดในวัยผู้ใหญ่

โพรสตาแกลนดิน (Prostaglandins (PGs)) ที่สร้างมาจาก arachidonic acid ในกระบวนการ cyclooxygenation และ leukotrienes ที่สร้างมาจากสารตั้งต้นตัวเดียวกันแต่ผ่านกระบวนการ lipoxygenation ทำให้มีการหดตัวของหลอดลมได้ (PGD2, PGF2, and thromboxane(TXB2)) แต่ก็มีโพรสตาแกลนดินบางชนิดที่ทำงานตรงข้ามกัน คือทำให้หลอดลมขยายตัว (PGE2 และ PGI2, หรือ prostacyclin) นอกจากนี้ยังพบว่ามีสารบางชนิดที่หลั่งออกมาแล้วมีผลกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมอย่างมากและเพิ่มการหลั่งสารมูกแต่เกิดในระยะหลัง สารเหล่านี้ ได้แก่ Leukotrienes C4, D4 และ E4 ดังรูปประกอบด้านล่าง[28]

ภาพที่ 9 แสดงถึงความสัมพันธ์และบทบาทของโพรสตาแกลนดิน(PGs) และ leukotrienes ในการเกิดโรคหืด[28]



จากภาพแสดงสมมุติฐานเกี่ยวกับการเกิดหอบหืดโดยเริ่มจากมีไวรัสมากระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันบริเวณเยื่อบุทางเดินหายใจ ทำให้มีการตอบสนองของเซลล์ในกระบวนการอักเสบซึ่งถูกเหนี่ยวนำและทำให้มีการเคลื่อนที่มาบริเวณที่มีการอักเสบ โดยเฉพาะอีโอซิโนฟิล และเซลล์มาสท์ ให้เคลื่อนที่มาที่เยื่อบุผิวของระบบทางเดินหายใจส่วนต้นและส่วนล่าง COX-1 และ COX-2 รวมถึงโพรสตาแกลนดินชนิดที่สอง ในเซลล์ดังกล่าว โดยที่สารชนิดแรกทำให้หลอดลมหดตัว ชนิดที่สองทำให้หลอดลมคลายตัว และยังมีผลแต่ไม่มากนักในการยับยั้ง 5-LO/5-LO activating

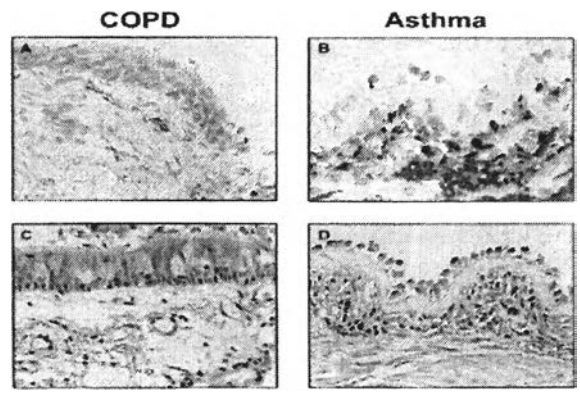
โปรตีนและสารที่หลั่งออกมาจากเซลล์มาสท์ ตัวรับของ Cys-leukotriene 1 จะถูกสร้างมากขึ้น และมีการตอบสนองมากกว่าเดิมมากต่อ leukotriene

ความคิดเกี่ยวกับการเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของหลอดลมในโรคหืด[27]

ยังไม่ทราบถึงกระบวนการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนในปัจจุบัน

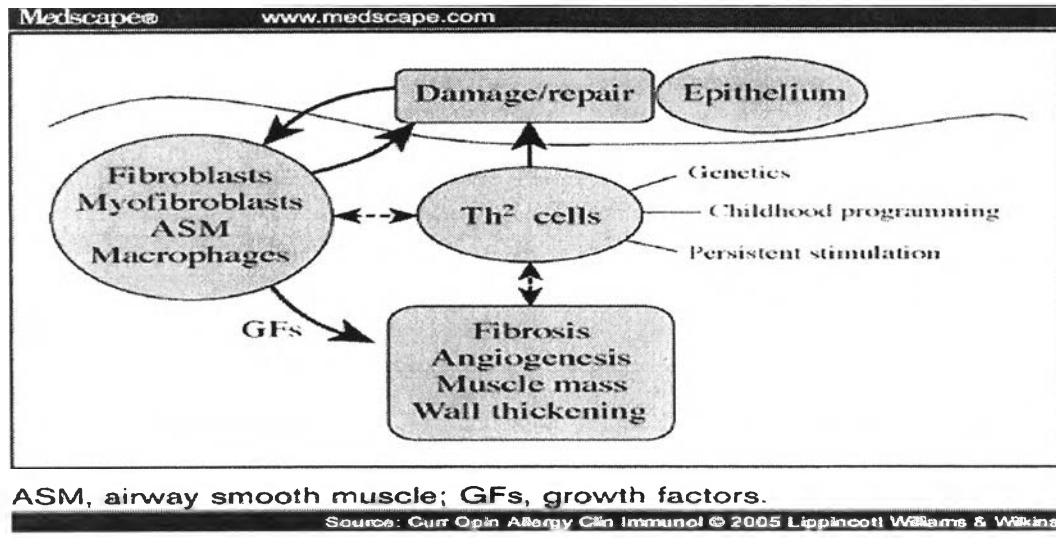
1. ไม่ได้พบการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหลอดลมเป็นการถาวรในผู้ป่วยโรคหืดทุกคน เจอในบางราย
2. อาการแสดงทางคลินิกอาจจะอธิบายได้เหมือนภาวะที่มีหลอดลมอุดกั้นอย่างถาวรแม้ว่าจะได้ยาต้านการอักเสบ (corticosteroids (ICs)) ไม่ว่าจะเป็นชนิดสูดหรือชนิดกินอย่างเต็มที่แล้ว
3. ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบว่ามีการหนาตัวเพิ่มขึ้นและมีการเพิ่มจำนวนของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม ต่อมเมือกบริเวณนั้นมีการขยายขนาด มีร่องรอยของการอักเสบที่เป็นแบบเรื้อรัง โดยจะเห็นเซลล์ที่มีบทบาทในกระบวนการอักเสบแทรกอยู่จำนวนมาก ตรวจพบพังผืดมากขึ้นตามรอบนอกของผนังหลอดลมแต่มีการทำลายของเซลล์หรือเนื้อเยื่อที่ทำหน้าที่ในการพยุงหรือถ่างหลอดลม ดูภาพประกอบ

ภาพที่ 10 แสดงความแตกต่างและความคล้ายกันระหว่างหลอดลมในผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังกับผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหลอดลมแล้ว (remodeling)[29]



ลมหายใจออกของผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการกำเริบจะมีลักษณะจำเพาะ คือ ลมหายใจออกจะมีภาวะเป็นกรดมากกว่าและมีการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระของออกซิเจนและไนโตรเจนซึ่งสามารถพบได้จริง

ภาพที่ 11 สรุปให้เห็นปัจจัยและสาเหตุของการเกิดหอบหืดและการเปลี่ยนแปลงที่เกิดตามมา[31]



เริ่มจากปัจจัยทางพันธุกรรม การเลี้ยงดูในวัยเด็ก และการกระตุ้นจากปัจจัยภายนอก เช่น การติดเชื้อ, สารก่อภูมิแพ้, สัตว์เลี้ยง, ละอองเกสร และอื่นๆ เป็นต้น นำไปสู่การกระตุ้นกลไกการอักเสบที่มีไว้สำหรับป้องกันตนเอง โดยผ่าน Th2 เซลล์ เหนี่ยวนำให้เกิดการทำงานร่วมกันระหว่างเซลล์อักเสบชนิดต่างๆโดยมีสารบางที่เซลล์เหล่านี้หลั่งออกมาเพื่อให้การประสานงานร่วมกันเป็นไปอย่างต่อเนื่องและควบคุมซึ่งกันและกัน ถ้ากระบวนการอักเสบไม่มากร่างกายสามารถซ่อมแซมความเสียหายที่เกิดขึ้นได้ แต่ถ้ากระบวนการอักเสบเป็นอย่างรุนแรง ต่อเนื่อง เกิดซ้ำบ่อยๆการซ่อมแซมจะไม่กลับมาเป็นปกติเหมือนเดิม แต่จะมีการเพิ่มขึ้นของพังผืด การเพิ่มจำนวนและหนาตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมเป็นผลทำให้มีการสร้างเส้นเลือดใหม่เพิ่มมาเลี้ยงกล้ามเนื้อบริเวณนี้ และผลจากการที่กล้ามเนื้อเพิ่มจำนวนและปริมาตรทำให้ความหนาของผนังหลอดลมเพิ่มขึ้น

การทดสอบความไวของหลอดลม (Bronchial provocation)[32]

เป็นการทดสอบที่มีการทำกันอย่างแพร่หลาย ใช้ในการวินิจฉัยโรคและติดตามการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคหืด หรือโรคหืดที่เกิดจากการประกอบอาชีพ หรือใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคในผู้ป่วยที่มีประวัติไอเรื้อรัง หายใจมีเสียงวี้ด มีอาการเหนื่อยเป็นๆหายๆ แม้ว่าจะมีห้องปฏิบัติการหลายที่ใช้การตรวจสมรรถภาพปอด(PFT)ในการประเมินการตอบสนองของหลอดลม แต่การวัดความต้านทานของหลอดลมใน body plethylsmography มีความจำเพาะกับระดับความต้านทานในหลอดลมมากกว่า แต่เมื่อเปรียบเทียบกันแล้ววิธีแรกสามารถทำได้ง่ายและเป็นที่ยอมรับเมื่อเปรียบเทียบกับการทดสอบชนิดอื่น สามารถหาความจุปอด (total lung capacity) โดยการการหายใจเข้าให้มากที่สุดจนไม่สามารถหายใจนำลมเข้าไปในปอดได้อีก ตามด้วยการหายใจออกด้วยความเร็วและแรง

(force exhalation) ในผู้ป่วยบางกลุ่มการทดสอบด้วยสารที่ทำให้เกิดการแพ้โดยตรงอาจมีประโยชน์ในการประเมินโรคหืดที่มีภาวะภูมิแพ้ร่วมด้วย คล้ายกับการทำการทดสอบสารก่อโรคหืดจากการประกอบอาชีพที่เราทดสอบด้วยสารที่พบในที่ทำงาน มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัย แต่อย่างไรก็ตามการทดสอบควรทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากอาจเกิดอันตรายได้แต่พบน้อยมาก การที่ต้องทำซ้ำหลายๆครั้งที่ระดับความเข้มข้นต่างๆกันทำให้เกิดความเบื่อหน่ายและไม่ร่วมมือในการตรวจสมรรถภาพปอด บางครั้งอาจต้องให้รับไว้เป็นผู้ป่วยใน กรณีที่ต้องการทดสอบและการสังเกตอาการที่ใช้เวลานาน การทดสอบนี้จะไม่มีประโยชน์เลยหรือได้ประโยชน์ในการวินิจฉัยน้อย ถ้าผู้ป่วยสัมผัสสารหลายตัวในที่ทำงาน (กรณีที่สงสัยว่าการแพ้เกิดจากสารมากกว่าหนึ่งหรือหลายชนิด การทำการทดสอบโดยการกระตุ้นหลอดลมด้วยสารแต่ละชนิดไม่สามารถทำได้ง่ายนักเนื่องจากต้องใช้เวลานานหลายอาทิตย์ ต้องสังเกตอาการใน รพ.หลายครั้งใช้เวลานานเป็นผลมาจากการที่ใช้ความระดับความเข้มข้นที่มากขึ้นเรื่อยๆจนกว่าจะบอกได้ว่าตอบสนองหรือไม่ตอบสนองต่อการกระตุ้นโดยเปรียบเทียบกับค่ามาตรฐานที่ควรจะเป็นในคนปกติ ทำให้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย)

การทดสอบความไวหลอดลม

การทดสอบความไวหลอดลมแบ่งกว้างๆได้เป็น 2 ชนิด

1. การทดสอบความไวหลอดลมแบบไม่จำเพาะเจาะจง (unspecific bronchoprovocative test)

ความผิดปกติของการตอบสนองมีหลายอย่างที่เหมือนการเปลี่ยนแปลงในโรคหืด ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง และโรคทางพันธุกรรมที่เกิดจากการบกพร่องเอนไซน์ทำให้ถุงลมถูกทำลายมากกว่าคนปกติ (cystic fibrosis) สามารถให้ผลทดสอบเป็นบวกได้แต่มักจะมีการตรวจสมรรถภาพปอดผิดปกติตั้งแต่เริ่มทดสอบ การกระตุ้นวิธีนี้สามารถทำได้หลายวิธี เช่น การออกกำลังกาย การหายใจเร็วๆ แต่ที่นิยมในปัจจุบันคือฮีสตามีน และเมธาโคลีน ซึ่งจะไปกระตุ้นการหดตัวของหลอดลมที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมโดยตรง ลักษณะทางคลินิกจะเหมือนหอบหืดแต่กลไกการเกิดการหดตัวของหลอดลมต่างกัน ในหอบหืดการหดตัวของหลอดลมเกิดจากการกระตุ้นของกลไกการอักเสบทำให้มีการหลั่งสารต่างๆออกมาจากเซลล์อักเสบ สารเหล่านี้จะไปกระตุ้นทำให้หลอดลมหดตัวเกิดเป็นอาการแสดงทางคลินิกเหมือนกัน แต่เนื่องจากทดสอบด้วยสารทั้งสองชนิดที่กล่าวมาข้างต้นมีการทำมานาน สามารถประยุกต์เข้ากับผู้ป่วยทั้งในด้านการวินิจฉัยและการติดตามการรักษาได้ดี มีความไวสูง ความจำเพาะดีจึงเป็นที่นิยม ตลอดจนผลข้างเคียงทั้งระยะสั้นและระยะยาวน้อย โดยที่มีการรายงานการศึกษาการทดสอบด้วยสารเมธาโคลีนมากกว่า FEV1 เป็นตัววัดการตอบสนองที่นิยมมากที่สุดแม้ว่าค่าจำเพาะของความต้านทานของหลอดลมจะไวกว่าก็ตาม ส่วนการกระตุ้นทางอ้อมแบบไม่จำเพาะเจาะจง (กระตุ้นหลอดลมผ่านมาสท์เซลล์) ได้แก่ การออกกำลังกาย

สารละลายที่มีความเข้มข้นสูงหรือความเข้มข้นต่ำ การหายใจเร็วๆ (eucapnic voluntary hyperpnea) การกระตุ้นทางอ้อมแบบไม่จำเพาะนี้มีประโยชน์มากในการติดตามผลการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดสูด การกระตุ้นหลอดลมโดยการออกกำลังกายมีประโยชน์มากในกองทัพ, ตำรวจ, นักผจญเพลิง, นักกรีฑา ถ้าการทดสอบให้ผลบวกแสดงว่ามีกลไกของการกระตุ้นเซลล์ที่ทำหน้าที่ในกระบวนการอักเสบให้หลั่งสารที่ทำให้เซลล์มีการทำงานประสานกัน (mediator) ออกมามากพอที่จะทำให้มีการจับหืดได้ขณะทำการทดสอบ ขณะเดียวกันถ้าการทดสอบได้ผลลบแสดงว่าไม่ได้เป็นหืดหรืออาจเป็นชนิดที่มีอาการรุนแรงน้อยก็ได้ แม้ว่าการทดสอบด้วยตัวกระตุ้นที่ไม่จำเพาะเจาะจงจะเป็นที่รู้จักกันดีและนิยมแพร่หลายแต่ไม่มีความจำเพาะใช้ในการวินิจฉัยแยกโรคหืดออกมากกว่าและถ้าจะวินิจฉัยการออกกำลังกายกระตุ้นหืด (exercise induced asthma) ก็ต้องใช้การออกกำลังกายทกสอบ ไม่สามารถใช้การทดสอบด้วยฮีสตามีนหรือเมธาโคลีนแทนได้ การแสดงถึงการตอบสนองไวเกินของหลอดลมโดยการกระตุ้นโดยสารที่ไม่จำเพาะดังกล่าวไม่ได้หมายความว่าจะต้องตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ชนิดสูด มีผู้ป่วยหลายคนที่ยังคงมีการตอบสนองไวเกินของหลอดลมแม้จะได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดสูดมาเป็นเวลานาน และไม่ได้เป็นข้อบ่งชี้ในการหยุดยาสเตียรอยด์ชนิดสูดแม้ว่าผลการทดสอบเป็นลบในคนไข้หืดที่คุมอาการได้ดีแต่อาจช่วยในการพิจารณาปรับลดยาได้ Anderson และ Brannan[36] ได้ทำการทดสอบความไวหลอดลมด้วยผงแป้งแมนนิทอล (dry power mannitol) พบว่าสามารถใช้ในการคัดสรรผู้ป่วยที่มีอาการหอบ หลังจากถูกกระตุ้นโดยการออกกำลังกาย ผู้ที่จะตอบสนองต่อยายาสเตียรอยด์ชนิดสูด ที่เป็นเช่นนี้เป็นผลมาจากการที่แมนนิทอลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของแรงตันออสโมซิสในหลอดลมทำให้มีการกระตุ้นการทำงานของมาสท์เซลล์เกิดการหลั่งสารกระตุ้นการทำงานร่วมกันระหว่างเซลล์ (leukotriene, mediator etc) ทำให้หลอดลมหดตัว การตอบสนองต่อแมนนิทอลลดลงหลังจากใช้ยาได้ 6-8 อาทิตย์ ดังนั้นการใช้แมนนิทอลในการทดสอบอาจช่วยทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดโรคในระหว่างการลดขนาดยา เป็นแนวทางในการลดขนาดยา และอาจเพียงพอในการคัดสรรการตอบสนองต่อการรักษาด้วย

2. การทดสอบความไวหลอดลมแบบจำเพาะ (specific airway responsive)

ตัวกระตุ้นที่มีขายในเชิงพาณิชย์เกือบทั้งหมดจะอยู่ในรูป lyophilized extracts หรืออยู่ในรูปของสารละลายที่มีความเข้มข้นสูง การที่จะคงคุณสมบัติของสารเหล่านี้จะต้องเก็บในอุณหภูมิลบ 20 องสาเซลเซียส การทดสอบทำโดยการเพิ่มความเข้มข้นขึ้นเรื่อยๆตามลำดับ จนกระทั่ง FEV1 ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 20 % ของค่าตั้งต้น การตอบสนองต่อตัวกระตุ้นที่จำเพาะขึ้นอยู่กับความไวของสารที่แพ้เหมือนกับการทดสอบที่ผิวหนัง (skin prick test) แต่อาจมีการตอบสนองแบบไม่จำเพาะได้เนื่องจากผลของฮีสตามีนที่ร่างกายผลิตออกมา แนวทางที่ทำกันมาแต่เดิมจะเริ่มตั้งแต่ความเข้มข้น

ของ ragweed pollen extract (AgE) ที่มีการตอบสนองทางผิวหนัง (skin test) 2+ (วัดได้การตอบสนองที่ผิวหนัง wheal มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 5 มิลลิเมตร) และทดสอบต่อไปตามลำดับความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น เพื่อหาความเข้มข้นที่เหมาะสมในการทดสอบความไวหลอดลม ตัวอย่างเช่น ผลการตอบสนอง 2+ ที่ความเข้มข้น 0.0005 µg AgE / ml จะเริ่มทดสอบความไวหลอดลมที่ความเข้มข้นตั้งต้น 0.025 µg AgE / ml ถ้าตอบสนองที่ผิวหนังที่ 0.005 µg AgE / ml จะเริ่มทดสอบหลอดลมที่ความเข้มข้น 0.05 µg AgE / ml และ ถ้าตอบสนองที่ผิวหนังที่ 0.05 µg AgE / ml จะเริ่มทดสอบหลอดลมที่ความเข้มข้นเดียวกันกับที่ผิวหนัง

วิธีการให้ละอองฝอยของยาในอเมริกาเหนือ

วิธีการให้ละอองฝอยของยาในอเมริกาเหนือ มี 2 วิธีที่นิยมใช้กันแพร่หลาย

1) ใช้ Devilbiss 640 nebulizer ต่อกับเครื่องกำหนดขนาดยา (dose-metering device) ที่ถูกควบคุมโดยใช้ความดันของออกซิเจนที่ 20 psi ภายในเวลาที่กำหนด อัตราเร็วของอากาศ (flow rate) 750 ซีซี / นาที หรือน้อยกว่า โดยหายใจทีละครั้งและกลั้นใจ หายใจออกตามเวลาที่กำหนด 5 ครั้ง (5 breath test) ค่าที่ได้จะเป็นความเข้มข้นของสารที่มากระตุ้นหลอดลม
2) Wright nebulizer with aerosol delivered to a face mask with nebulizer output ของ 0.13, 0.16 ml/min โดยให้อัตราการหายใจ ปริมาณลมหายใจเข้าออกแต่ละครั้ง (tidal volume และ inspire flow) เป็นค่าคงที่เพื่อใช้ในการหาเวลาที่กำหนด หรืออธิบายง่ายๆคือใส่น้ำยาที่มีความเข้มข้นที่ต้องการในปริมาณที่กำหนดส่วนมากใช้ 3 ซีซี และทำให้เป็นละอองฝอยโดยจะเก็บไว้ในถุงที่ทราบปริมาตรชัดเจนหลังจากได้เวลาตามค่าที่คำนวณไว้แล้ว ลำดับถัดมาให้คนไข้หายใจเอาอากาศในถุงเข้าไปจนหมดส่วนลมหายใจออกจะผ่านวาวส์ออกไปสู่อากาศข้างนอกไม่เข้าไปปนในถุงที่เตรียมไว้ หลังจากหายใจจนอากาศหมดถุงซึ่งเปรียบเสมือนหายใจเอาสารกระตุ้นตามปริมาณที่เรากำหนดไว้ (reservoir technique) ค่าที่ได้เป็นขนาดของสารที่มากระตุ้นหลอดลม

การวัดความไวหลอดลมมีความเกี่ยวข้องกับการอักเสบของหลอดลมหรือไม่[34]

Donald W. และ Cockcroft [34] แนะนำว่าการใช้ค่าความเข้มข้นของเมธาโคลีนในการทำให้ FEV1 ลดลงมากว่าหรือเท่ากับ 20% ในคนที่ถูกทดสอบแต่ละคนพบว่าไม่มีประโยชน์ในการประเมินระดับความอักเสบของหลอดลมหรือใช้ประเมินความรุนแรงของโรคหืด ในการศึกษาระหว่างการอักเสบของหลอดลมและการตอบสนองไวเกินของหลอดลมมีการบันทึกว่ามีความสัมพันธ์กับอีโอสิโนฟิล แม้ว่าจะไม่สามารถบอกได้ทุกการศึกษาก็ตาม มีหลักฐานทาง

การศึกษายืนยันถึงความสัมพันธ์ระหว่างการอักเสบและการตอบสนองไวเกินของหลอดลมในสัตว์ทดลอง แสดงให้เห็นว่าต้องอาศัยกระบวนการอักเสบของเซลล์และมีผลตามมาคือการหดตัวของหลอดลม มีการศึกษาที่ผ่านมาเมื่อไม่นานนี้ในคนไข้โรคหืดที่ได้รับการรักษาด้วย anti-leukotriene สามารถลดจำนวนของอีโอสิโนฟิล ทำให้เกิดคำถามว่ามีความเกี่ยวข้องกันระหว่างอีโอสิโนฟิลกับการอักเสบและการตอบสนองไวเกินของหลอดลม และจากการศึกษานี้พบว่า anti-leukotriene 5 สามารถลดจำนวนอีโอสิโนฟิล ในเสมหะของผู้ป่วยโรคหืดได้ 90% แต่ไม่ได้ยับยั้งการตอบสนองในระยะหลังต่อสารที่มากระตุ้นหลอดลม อย่างไรก็ตาม anti-leukotriene 5 ลดจำนวนอีโอสิโนฟิลในหลอดลมของคนไข้โรคหืดได้ 50-60% บทบาทของอีโอสิโนฟิลในการตอบสนองระยะหลังยังต้องการการศึกษาต่อไป

ประโยชน์ของการวัดความไวหลอดลมด้วยเมธาโคลีนในผู้ป่วยโรคหืด

การวัดการตอบสนองของหลอดลมโดยเมธาโคลีนมีประโยชน์ในกรณีแยกผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเป็นโรคหืดออกจากผู้ที่ไม่เป็น ขณะเดียวกันยังสามารถช่วยในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาผู้ที่เป็นโรคหืดจากการประกอบอาชีพ มีการศึกษาระยะยาวในเวลามากกว่าสองปีแสดงให้เห็นว่าการทดสอบความไวหลอดลมเป็นระยะมีประโยชน์ในการรักษาโรคหืด ดีกว่าการใช้ FEV1 หรืออาการแสดง หรือการดูคะแนนของอาการ (symptom score)[35] หลอดลมที่ไวต่อการกระตุ้น เกิดจากปัจจัยภายใน คือ กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมซึ่งทำหน้าที่คล้ายกับที่ได้รับการกระตุ้นจากกระบวนการอักเสบ เหนี่ยวนำให้เกิดการตอบสนองไวเกินของหลอดลม แม้ว่าจะมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกระบวนการอักเสบและการตอบสนองไวเกินของหลอดลมแต่ยังไม่สามารถแสดงออกมาเป็นรูปธรรมที่ชัดเจนได้ Dr. Cockcroft แนะนำว่าการกระตุ้นทางอ้อม (ผ่านกระบวนการอักเสบ) โดยการใช้อดีโนซีน (adenosine) น่าจะดีกว่าการกระตุ้นโดยตรงโดยใช้เมธาโคลีน ในการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองไวเกินของหลอดลมกับการอักเสบของหลอดลม แต่ในปัจจุบันยังไม่มีค่าอ้างอิงที่เป็นมาตรฐานในการบอกว่ามีการตอบสนองไวเกินของหลอดลม

อดีโนซีน (adenosine)กับการประเมินการอักเสบของหลอดลมในผู้ป่วยโรคหืด

Riccardo Polosa[36] ได้แสดงผลการศึกษาที่สนับสนุนว่าการใช้อดีโนซีนดีกว่าเมธาโคลีนในการประเมินระดับการตอบสนองของหลอดลมในผู้ป่วยโรคหอบหืด และในทางกลับกัน[37] การทดสอบด้วยเมธาโคลีนเป็นการกระตุ้นการหดตัวของหลอดลมโดยตรง ซึ่งต่างจากอดีโนซีนที่กระตุ้นหลอดลมโดยผ่านมาทางการหลั่งสารฮีสตามีนของร่างกายให้มากระตุ้นหลอดลมอีกที ดังนั้นการเพิ่ม

หอสมุดกลาง สำนักงานวิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ระดับของการปล่อยสารที่ทำให้มีการทำงานร่วมกันระหว่างเซลล์ (mediator) ของเซลล์มาสท์ ทำให้สามารถตรวจพบฮีสตามีน และทริปเตส (tryptase) ได้ในหลอดลมหลังจากทำการทดสอบด้วยอดีโนซีน มีการศึกษาหลายการศึกษาที่สนับสนุนว่าระดับการตอบสนองของหลอดลมกับอดีโนซีนมีความสัมพันธ์กันดีกว่าเมธาโคลีน รวมไปถึงอีโอสิโนฟิล ในเสมหะ เลือด และเนื้อเยื่อหลอดลม ระดับไนตริกออกไซด์ (eNO) ในลมหายใจออกของผู้ป่วยหอบหืดก็มีความสัมพันธ์กันมากกว่าทดสอบด้วยเมธาโคลีนเช่นกัน คนไข้ที่เป็นภูมิแพ้ (atopy) มีการตอบสนองต่อการทดสอบด้วยอดีโนซีนมากกว่าคนที่ไม่ได้เป็นภูมิแพ้ ดังนั้นการใช้อดีโนซีนในการทดสอบความไวหลอดลมน่าจะดีกว่าเมธาโคลีนในเรื่องของการอักเสบของหลอดลม แต่เนื่องจากไม่มีค่ามาตรฐานที่แน่นอนในการแปรผล จึงไม่ได้นำมาใช้ในงานวิจัยนี้

การใช้อดีโนซีนทดสอบความไวหลอดลมในการดูการตอบสนองต่อการรักษาโรคหืด

เนื่องจากการอักเสบของหลอดลมมีความสัมพันธ์กับการเกิดการตอบสนองไวเกินของหลอดลมคล้ายกันกับหลักการของการใช้อดีโนซีนในการทดสอบความไวหลอดลม มีการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าการตอบสนองของหลอดลมต่ออดีโนซีนที่ระดับความเข้มข้นต่างๆน่าจะมีประสิทธิภาพในการปรับเยาสเตียรอยด์ชนิดสูดของคนไข้ และไม่ว่าจะให้ยาด้านการอักเสบ สเตียรอยด์ทั้งชนิดกินหรือสูด ล้วนแต่มีผลต่อการลดการตอบสนองของหลอดลมต่อการทดสอบทั้งสิ้นและมีนัยสำคัญด้วย ในผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรงหรือรุนแรงน้อย และได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดสูด (budesonide) เป็นเวลา 1 เดือน พบว่าการตอบสนองของหลอดลมต่ออดีโนซีนลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ในคนไข้ที่ได้ ยาสเตียรอยด์ชนิดสูด (fluticasone) มีการเปลี่ยนแปลงของตอบสนองต่อการทดสอบด้วยอดีโนซีนมากกว่าเมธาโคลีนจากการทดสอบความไวหลอดลม[35] หลังจากการให้สารสเตียรอยด์ชนิดสูดการตอบสนองของหลอดลมต่ออดีโนซีนจะลดลงจนสามารทดสอบได้ผลเป็นลบในเวลาหนึ่งอาทิตย์ แต่ถ้าทดสอบด้วยเมธาโคลีนจะต้องใช้เวลานานถึง 4 อาทิตย์จึงสามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงได้

สรุป มีการทดสอบหลายชนิดในการทดสอบการอักเสบของหลอดลมในผู้ป่วยโรคหืด และในปัจจุบันกำลังมีการศึกษาเพื่อนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรคหืดอย่างเหมาะสมได้อย่างไร ใช้ทำนายการกำเริบของโรค (exacerbation) และประเมินผลตอบสนองต่อการรักษาหอบหืด ด้วยการตรวจเซลล์ อีโอสิโนฟิล ในเสมหะเป็นระยะๆ วัดระดับไนตริกออกไซด์ของลมหายใจออก หรือทดสอบความไวของหลอดลม ทั้งหมดนี้จะช่วยให้เราสามารถประเมินการตอบสนองต่อการรักษาหอบหืดโดยไม่ต้องใช้วิธีที่เสี่ยงอันตราย (invasive technique) การตรวจเซลล์อีโอสิโนฟิล ในเสมหะเป็นระยะๆ หรือการวัดระดับไนตริกออกไซด์ของลมหายใจออกอาจใช้ทำนายการเกิดอาการกำเริบของ

โรคที่อาจต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลได้ ในอนาคตเราอาจต้องทำการทดสอบนี้ในคนไข้ที่มีระดับความรุนแรงของโรคที่ต่างกันเพื่อพิจารณาว่าผู้ป่วยกลุ่มใดจะได้ประโยชน์จากการทดสอบมากที่สุด

บทบาทของ cytokines และ chemokine ใน การตอบสนองไวเกินของหลอดลมและกระบวนการอักเสบของหลอดลม[43]

หอบหืดมีสาเหตุมาจากการหดตัวของหลอดลมซึ่งเป็นมาจากมีการกระตุ้นของกระบวนการอักเสบในหลอดลม โดยเฉพาะอีโอสิโนฟิล, เบโซฟิล, เซลล์มาสท์ และ T- lymphocyte มีผลกระตุ้นโครงสร้างของอวัยวะและเซลล์ที่อยู่บริเวณนั้น เช่น เยื่อบุหลอดลม, fibroblast และกล้ามเนื้อเรียบเป็นต้น กลไกการเกิดหอบหืดเกิดหลังจากการที่มีการหลั่งสารทำให้มีการทำงานร่วมกันระหว่างเซลล์ (mediator) ซึ่งสารที่ว่านี้มีหลายชนิดด้วยกัน และทำงานประสานกันในการกระตุ้นเซลล์หลายๆชนิดทำให้เกิดการอักเสบของหลอดลม ระหว่างที่มีอาการหอบกำเริบจากการกระตุ้นด้วย antigen จะมี lipid mediator ออกมา เซลล์ที่ผลิต IgE ไปกระตุ้นให้หลอดลมหดตัว มีการหลั่งสารมูกเพิ่มขึ้นทั้งปริมาณและความเหนียว ผนังหลอดลมบวม ทำให้เกิดเป็นอาการแสดงของโรคหอบ เช่น ไอ, หายใจได้ยินเสียงวี้ด, แน่นหน้าอก และมีการผันผวนของค่า peak expiratory flow rate (PEFR) มีหลักฐานมากมายที่สรุปว่า Th2-like cytokine และ chemokine เป็นองค์ประกอบในหลอดลมของทั้งคนและสัตว์ ถ้ามีปริมาณมากพอสามารถกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดลมได้ แต่ที่ไม่ต่างกันคือระหว่างที่มีการอักเสบเกิดขึ้นจะมีการหลั่งของ mediator ซึ่งสามารถพิสูจน์ได้ว่ามีความเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของหลอดลม ในทางกลับกันการลดลงของสารเหล่านี้หรือมีการรบกวนของกระบวนการส่งสัญญาณทำให้เสียไป จะทำให้การตอบสนองของหลอดลมต่อการกระตุ้นลดลง cytokine และ chemokine มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดลักษณะที่หลากหลายของการตอบสนองต่อการอักเสบจากการกระตุ้นโดย antigen ที่หลอดลม ไม่ทางตรงก็ทางอ้อม