

การศึกษาความไวของหลอดลมในผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร



นาย ไชยศ รุ่งเรืองพิทยากุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2549

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS IN GASTROESOPHAGEAL
REFLUX DISEASE PATIENTS**



Mr. Chaiyos Roongruangpitayakul

**สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

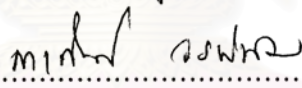
หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาความไวของหลอดลมในผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร
โดย นาย ไชยยศ รุ่งเรืองพิทยากุล
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ วงษ์ทิม
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาณูวิทย์

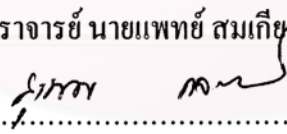
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

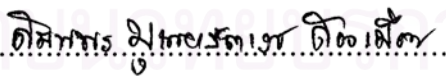

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ วงษ์ทิม)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาณูวิทย์)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง)


..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประเสริฐ สัทธีเจริญชัย)

ไชยยศ รุ่งเรืองพิทยกุล : การศึกษาความไวของหลอดลมในผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร (BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. สมเกียรติ วงษ์ทิม, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. นพ. สุเทพ กลชาญวิทย์. 53 หน้า.

วัตถุประสงค์ ของการศึกษานี้เพื่อหาความชุกของภาวะหลอดลมไวเกินในผู้ป่วยคนไทยที่มีกรดไหลย้อนมาหลอดอาหารเทียบกับคนปกติ และหาความสัมพันธ์ระหว่าง PC20 และ NRE number of reflux episodes และ esophageal acid contact time

วัตถุประสงค์และวิธีการ เป็นการศึกษาแบบ Analytic Cross-sectional ในผู้ป่วยที่มาตรวจที่แผนกทางเดินอาหารของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ.2549 ด้วยอาการแสบร้อนหน้าอก เรอเปรี้ยวหรืออาการอื่น ๆ ที่มีการตรวจยืนยัน โดยวิธี 24 hours esophageal pH test โดยจะวินิจฉัยว่าเป็นโรคกรดไหลย้อนมาหลอดอาหารเมื่อผลการตรวจมีค่า %time pH at lower esophagus มากกว่า หรือเท่ากับ 4 หรือ %time pH at upper esophagus มากกว่าหรือเท่ากับ 1 และคัดผู้ป่วยที่เป็นหอบหืด, หลอดลมอุดกั้น เรือรังออกจากการศึกษา รวมเป็นจำนวน 40 คนและคนปกติที่ไม่มีอาการของกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร 40 คน ทำการทดสอบหาความไวของหลอดลมโดยวิธี five-breath dosimeter method ผลการทดสอบเป็นบวกเมื่อค่า PC20 \leq 8 mg/ml

ผลการศึกษา ความชุกของของภาวะหลอดลมไวเกินในผู้ป่วยคนไทยที่มี GERD เท่ากับ 10% (4/40) ไม่แตกต่างจากกลุ่มคนปกติที่มีความชุก 2.5% (1/40) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p=0.36$. Prevalence ratio ของ BHR ในผู้ป่วย GERD มากกว่าคนปกติ 4 เท่า (95%CI 0.467-34.238). %FEV1 ที่ลดลงจากค่าเริ่มต้น หลังการทดสอบ Methacholine ในกลุ่มผู้ป่วย GERD เท่ากับ 8.02 ± 1.48 ไม่แตกต่างจากกลุ่มคนปกติที่ลดลง เท่ากับ 4.95 ± 1.37 ($p=0.132$). PC20 ไม่มีความสัมพันธ์กับ NRE at lower, upper esophagus ($r=0.69, 0.39$; $p=0.13, 0.45$) และ acid contact time at lower, upper esophagus ($r=0.54, 0.33$; $p=0.27, 0.52$).

สรุป ความชุกของของภาวะหลอดลมไวเกินในผู้ป่วยคนไทยที่มี GERD ไม่แตกต่างจากกลุ่มคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ. prevalence ratio ของ BHR ในผู้ป่วย GERD มากกว่าคนปกติ 4 เท่า (95%CI 0.467-34.238). PC20 ไม่มีความสัมพันธ์กับ NRE และ acid contact time at lower, upper esophagus.

ภาควิชา อายุรศาสตร์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2549

ลายมือชื่อนิสิต รุ่งเรืองพิทยกุล
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา สมเกียรติ วงษ์ทิม
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม สุเทพ กลชาญวิทย์

4874722530 : MAJOR MEDICINE (PULMONARY DISEASE)

KEY WORDS: BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS/ GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

CHAIYOS ROONGRUANGPITAYAKUL : BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE PATIENTS. THESIS ADVISOR : PROF. SOMKIAT WONGTIM, M.D., THESIS CO-ADVISOR : ASST. PROF. SUTEP GONLACHANVIT, M.D. 53 pp.

Objective: To study the prevalence of Bronchial hyperresponsiveness (BHR) in Thai Gastroesophageal reflux disease patient compare to healthy control and correlation between PC20 (the methacholine concentration that cause a 20% fall in the FEV1) and NRE (number of reflux episodes) and esophageal acid contact time.

Materials and methods: An analytic cross-sectional study was performed in 40 GERD patients both typical and extraesophageal symptoms proved by 24 hours esophageal pH test. GERD was defined as the patient who has the % time pH<4 at lower esophagus ≥ 4 or % time at upper esophagus ≥ 1 . The study began from January to December 2006 and asthma and COPD were excluded. All patients and 40 healthy volunteers underwent Methacholine challenge test using the dosing protocol five-breath dosimeter method. Positive test was defined as PC20 ≤ 8 mg/ml.

Results: The prevalence of BHR in GERD patients was 10% (4/40) which was not significantly different when compare to 2.5% (1/40) in healthy volunteers (p=0.36). The Prevalence ratio of BHR in GERD was 4 times more than in control (95%CI 0.467-34.238). %FEV1 change (FEV1 that decrease from baseline to the last concentration of methacholine calculated in percent that decrease from baseline) in the GERD group was -8.02 ± 1.48 , not different from healthy control (-4.95 ± 1.37) p=0.132, 2-tailed. PC20 had a no correlation to NRE at both lower and upper esophagus (r =0.69, 0.39 (p=0.13, 0.45) respectively) and acid contact time (r = 0.54, 0.33 (p=0.27, 0.52).contact time at lower and upper esophagus respectively)

Conclusion: The prevalence of BHR in GERD patient was not statistically different from control. The Prevalence ratio of BHR in GERD 4 times more than control (95%CI 0.467-34.238). PC20 had no correlation to NRE and acid contact time.

DepartmentMedicine..... Student's signature

Field of studyMedicine..... Advisor's signature

Academic year2006..... Co-advisor's signature

Chaiyos Roongruangpitayakul
Somkiat Wongtim
Sutep Gonlachanvit

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความกรุณาอย่างสูงยิ่งจาก ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์, ศาสตราจารย์นายแพทย์สมเกียรติ วงษ์ทิมอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์, ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุเทพ กลชาญวิทย์อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ร่วม, ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสมนพร บุญยรัตเวช สองเมืองและผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ ประเสริฐ สิทธิเจริญชัย กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาดูแลเอาใจใส่ให้คำปรึกษา คำแนะนำ ช่วยเหลือตรวจสอบชี้แนะแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆแก่ผู้วิจัยด้วยความกรุณายิ่ง ผู้วิจัยขอกราบ ขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์หน่วยโรคระบบทางเดินหายใจ โรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุกท่าน ที่ได้ประสิทธิ์ประสาท วิชาการให้กับผู้วิจัย

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยโรคระบบทางเดินหายใจ โรคระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุกท่าน ที่กรุณาอนุเคราะห์อำนวยความสะดวก และให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีในการเก็บรวบรวมข้อมูล

การวิจัยครั้งนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จึงขอขอบพระคุณมา ณ โอกาสนี้ด้วย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
คำถามการวิจัย.....	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
สมมุติฐานของการวิจัย.....	2
กรอบแนวคิดของการวิจัย.....	3
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
คำสำคัญ.....	3
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	3
ขอบเขตการวิจัย.....	4
ปัญหาทางจริยธรรม.....	4
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	4
อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	4
บทที่ 2 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคกรดไหลย้อนมาตลอดอาหาร.....	5
กลไกการเกิด Reflux	7
การรักษา.....	8
วิธีการตรวจ 24-hours esophageal pH test	8
Indication	8
เครื่องมือวัด 24-hours esophageal pH test	9
Electrode placement	10
Interpretative techniques	10

	หน้า
บทที่ 3 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ Bronchial hyperresponsiveness	12
สาเหตุของ BHR	13
Indication MCT	13
Contraindication MCT	14
การเตรียมตัวของผู้เข้ารับการทดสอบ.....	14
การเตรียมน้ำยา Methacholine	15
วิธีทดสอบวัดความไวของหลอดลม.....	15
การแปลผลการทดสอบ.....	18
บทที่ 4 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	20
ความสัมพันธ์ระหว่าง GERD และ Asthma	20
สาเหตุที่ทำให้พบ GERD มากขึ้นในผู้ป่วย asthma	22
Mechanism ที่ GERD trigger asthma	22
บทที่ 5 วิธีดำเนินงานวิจัย.....	27
รูปแบบการวิจัย.....	27
ระเบียบวิธีวิจัย.....	27
เกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา.....	27
เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา.....	28
การสังเกตและการวัด.....	28
การคำนวณขนาดของตัวอย่าง.....	29
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	29
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	29
บทที่ 6 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	31
บทที่ 7 การอภิปรายผลการศึกษา สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	36
การอภิปรายผลการศึกษา.....	36
สรุปผลการวิจัย.....	40
ข้อเสนอแนะ.....	40
รายการอ้างอิง.....	41
ภาคผนวก.....	45
ก. แบบบันทึกข้อมูล.....	46

	หน้า
จ. ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา.....	49
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	53



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
ตารางที่ 1. Diagnostic tests for Gastroesophageal reflux accuracy in Adults.....	11
ตารางที่ 2. ปัจจัยที่มีผลเพิ่ม BHR.....	14
ตารางที่ 3. ปัจจัยที่มีผลเพิ่ม BHR.....	15
ตารางที่ 4 Prevalence ของ GERD ใน asthma.....	20
ตารางที่ 5 แสดง efficacy ของ omeprazole ต่อ asthma outcome ในผู้ป่วย asthma ที่เป็นโรค GERD จากการศึกษาต่างๆ.....	25
ตารางที่ 6 Basic characteristics of GERD patients and control.....	31
ตารางที่ 7 Symptoms of GERD and Extraesophageal symptoms.....	32
ตารางที่ 8 Aggravating factors.....	32
ตารางที่ 9 Relieving factors.....	33
ตารางที่ 10 Indication 24 hours esophageal pH monitoring.....	33
ตารางที่ 11 Result of MCT in GERD and control group.....	33
ตารางที่ 12 NRE and acid contact time in GERD group.....	34
ตารางที่ 13 Correlation PC 20 and acid contact time and NRE.....	34
ตารางที่ 14 Other gastrointestinal diseases and findings.....	35
ตารางที่ 15 เปรียบเทียบผลการศึกษานี้กับการศึกษาของ Bagnato.....	39

สารบัญรูปภาพ

ภาพประกอบ	หน้า
ภาพที่ 1 กรอบความคิดในการวิจัย.....	3
ภาพที่ 2 ภาพแสดงผลการตรวจ 24 hrs esophageal pH test.....	11
ภาพที่ 3 เครื่อง Rosenthal dosimeter และ Devilbiss nebulizer.....	17
ภาพที่ 4 แสดงการทดสอบ Methacholine challenge test	17
ภาพที่ 5 แสดง mechanism ที่ GERD trigger asthma.....	23
ภาพที่ 6 แสดง mechanism ที่ GERD มีผลต่อ Airway hyperresoniveness.....	24
ภาพที่ 7 แสดง sensory nerve innervation ของ esophagus และ airway	24

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา (Background and Rational)

ภาวะกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร(Gastroesophageal reflux disease, GERD) เป็นโรคที่พบได้บ่อยมากขึ้นในปัจจุบันและเป็นปัญหาที่สำคัญปัญหาหนึ่งในโรกระบบทางเดินอาหารโดยผู้ป่วยจะมีอาการ แสบร้อนหน้าอก (heartburn), เรอเปรี้ยว (regurgitation), กลืนลำบาก (dysphagia) American college of Gastroenterology ได้ให้นิยามไว้ว่า GERD as symptoms or mucosal damage produced by the abnormal reflux of gastric contents into the esophagus [1] บางรายอาจไม่มีอาการ แต่พบหลักฐานว่ามี esophageal inflammation หรือ complication จากโรค. Reflux esophagitis เป็น subset ของผู้ป่วย GERD ที่มี endoscopic หรือ histologic evidence ว่ามี esophageal inflammation

มีรายงานมากมายกล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่าง GERD และ asthma โดยพบว่า prevalence ของ GERD ในผู้ป่วย asthma มากกว่าในประชากรทั่วไป Field et al [2] รายงานผู้ป่วย asthma 109 คน เทียบกับ control 135 คน พบว่ามีอาการ heartburn ในผู้ป่วย asthma 77% ขณะที่ control มี 48%. พบ Silent GERD ในผู้ป่วย asthma โดยวิธี 24 hrs. esophageal pH test 62%[3]. Harding [4] พบว่า 24 hrs. esophageal pH test ในผู้ป่วย asthma ที่มี GERD symptoms มี abnormal esophageal acid contact time 72% โดยรวม 50-80% ของผู้ป่วย asthma มีภาวะ GERD ร่วมด้วย

ในขณะที่เดียวกันก็พบว่าในในกลุ่มผู้ป่วย GERD มี prevalence ของ asthma มากกว่าประชากรทั่วไป Ruigomez [5] ได้รายงาน Longitudinal study in UK general practice เป็น cohort study ผู้ป่วย GERD 5653 รายและผู้ป่วย asthma 9712 ราย ตั้งแต่ปี 1996 ติดตามไป 3 ปีพบว่า RRของการมี asthma ในผู้ป่วย GERD เท่ากับ 1.2(95CI 0.9-1.6) ในขณะที่ RRของการมี GERD ในผู้ป่วย asthma เท่ากับ 1.5 (95CI 1.2-1.8) และได้สรุปว่า ผู้ป่วย asthma มี significant increase risk ของการเป็น GERD โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปีแรกหลังการวินิจฉัย. ส่วนผู้ป่วย GERD มีการเพิ่ม Risk ของการเป็น asthma แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ. De-Nan Wu [6] รายงานในวารสาร Chest 2000 ว่ามีการเพิ่มขึ้นของ airway hyperresponsiveness เมื่อทดลองใส่กรด HCL เข้าไปกระตุ้นใน esophagus ของผู้ป่วย asthma แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ VC, FEV1, PEF rate, respiratory resistance

การรักษา GERD อาจทำให้ asthma และกลุ่ม difficult asthma มีอาการดีขึ้น, ใ้ยาน้อยลง โดยเชื่อว่า GERD มีส่วนทำให้มี airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness มากขึ้น Jiang [7] ได้เปรียบเทียบผู้ป่วย asthma 30 คน ที่มี GERD (วินิจฉัยโดย gastroscope หรือ Barium esophagogram) แยกเป็น 2 กลุ่ม, กลุ่มแรกให้ยา omeprazole 20 mg/day และ domperidone 6 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 ไม่ให้ยา, ทั้ง 2 กลุ่มมี baseline characteristics and lung function, PC20 ไม่แตกต่างกัน พบว่า หลังการรักษา กลุ่มแรกค่า FEV1, PC20 ดีขึ้น ($p < 0.05$) ขณะที่กลุ่มที่สองไม่มีการเปลี่ยนแปลง

มีรายงาน prevalence ของ BHR ในคนไทย [8] ซึ่งได้จากการสำรวจทั่วประเทศไทย 3244 คน พบว่า BHR ในคนไทยได้ 3.31% (95 CI 2.68-3.94) ซึ่งค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับทางประเทศตะวันตก อย่างไรก็ตามการศึกษาถึง prevalence ของ BHR ในผู้ป่วย GERD ในประเทศไทยยังไม่มี ดังนั้นในการศึกษานี้จึงได้ศึกษาความไวของหลอดลมในผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนมาหลอดอาหารเพื่อเป็นข้อมูลของคนไทย.

1. คำถามการวิจัย (Research Question)

คำถามหลัก (Primary research question)

การเปลี่ยนแปลงของ bronchial hyperresponsiveness ในผู้ป่วย GERD จะมากกว่าประชากรทั่วไปมากน้อยเท่าใด

คำถามรอง (Secondary research question)

BHR (Bronchial hyperresponsiveness) ที่วัดจาก Methacholine challenge test (MCT) หรือ PC20 (ความเข้มข้นของ methacholine ที่ทำให้ FEV1 ลดลง 20%) มีความสัมพันธ์กับ NRE (number of reflux episodes) และ esophageal acid contact time หรือไม่

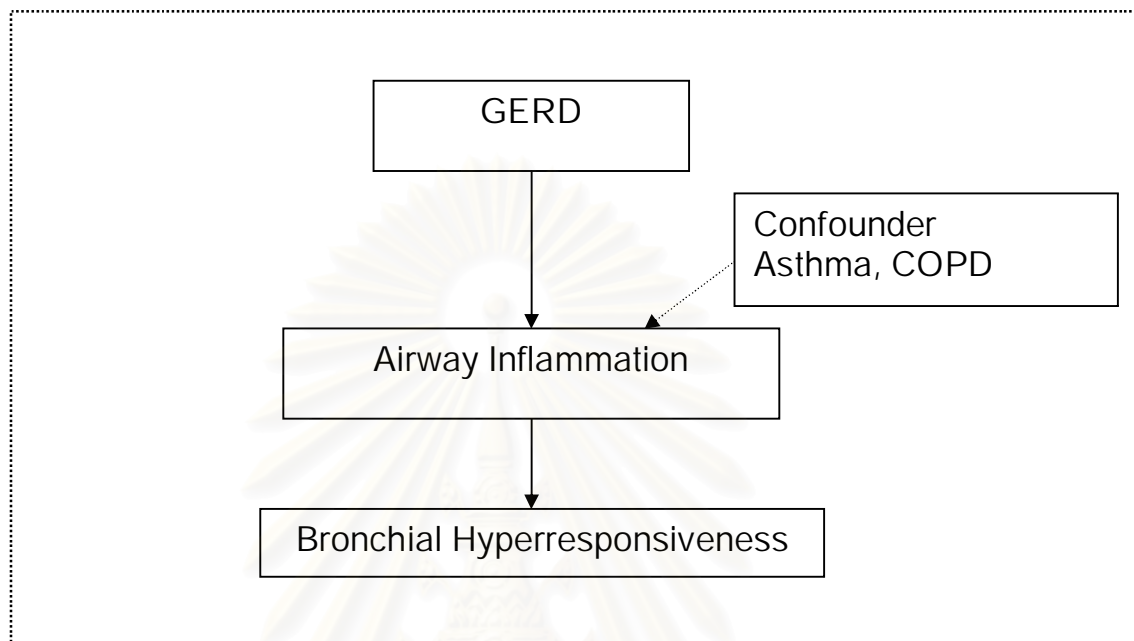
2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

1. ศึกษา BHR (Bronchial hyperresponsiveness) ในผู้ป่วย GERD ว่า จะมากกว่า control เท่าใด
2. ศึกษาว่า BHR (Bronchial hyperresponsiveness) ที่วัดจาก Methacholine challenge test หรือ PC20 มีความสัมพันธ์กับ NRE (number of reflux episodes) และ esophageal acid contact time หรือไม่

3. สมมุติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

Proportion ของ positive BHR ในผู้ป่วย GERD มากกว่าใน control

4 กรอบความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



ภาพที่ 1 กรอบความคิดในการวิจัย

5. ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption) ไม่มี

6. คำสำคัญ (Key words)

BHR (Bronchial Hyperresponsiveness)

GERD (Gastroesophageal reflux)

7. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operation definition)

GERD ได้แก่ผู้ป่วยที่มี

1. อาการ **heartburn, regurgitation** หรืออาการ **extraesophageal symptoms** ได้แก่ **chronic cough, reflux induced laryngitis, non cardiac chest pain, chronic sore throat, Globus sensation**

2. confirm โดย **24 hrs. esophageal pH test** มีค่า **%time pH < 4 at Lower esophagus** มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือ **%time pH < 4 at Upper esophagus** มากกว่าหรือเท่ากับ 1

Control ได้แก่คนปกติที่ไม่มีอาการของ GERD ทั้ง **typical** และ **Extraesophageal symptoms**

ทั้ง 2 กลุ่มไม่เป็นโรคอื่นที่มีภาวะ **bronchial hyperresponsiveness** ได้แก่ **asthma, COPD**

Bronchial hyperresponsiveness (BHR) คือการที่มีหลอดลมไวกว่าปกติทดสอบโดยการทำ **Methacholine challenge test** หากค่า **PC20** (ความเข้มข้นของ **methacholine** ที่ทำให้ **FEV1** ลดลง **20%**) $\leq 8 \text{ mg/ml}$ ถือว่า **positive test**

8. ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้ทำการศึกษาจากผู้ป่วยที่มาตรวจที่แผนกทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือนมกราคม ถึง ธันวาคม 2549 ที่วินิจฉัย **GERD** จากการตรวจ **24 hours esophageal pH test**

9. ปัญหาทางจริยธรรม

การทดสอบ **MCT** มีความปลอดภัยสูงภายใต้การควบคุมของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ อาจมีอาการข้างเคียงชั่วคราว เช่น ไอ **wheezing** ซึ่งไม่มีอันตราย แก้ไขได้

10. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits & Application)

10.1 ทำให้ทราบข้อมูลของผู้ป่วย **GERD** และภาวะ **BHR** ในประเทศไทย

10.2 ช่วยอธิบายให้เข้าใจ กลไกการเกิดอาการ **extrasophageal symptoms** ในผู้ป่วย **GERD** โดยเพิ่ม **Bronchial Hyperresponsiveness**

10.3 ช่วยให้เข้าใจความสัมพันธ์ **GERD** และ **asthma** ดีขึ้น **GERD** อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ **asthma** เป็นมากขึ้น โดยเพิ่ม **Bronchial Hyperresponsiveness** ได้เช่นกัน

11. อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

จำนวน **case** ไม่พอ อาจพิจารณาใช้ผู้ป่วย **GERD** ที่วินิจฉัยโดย **Gastroscope** พบ **esophagitis** มาเพิ่ม

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร

ภาวะกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร (**Gastroesophageal reflux disease, GERD**) เป็นโรคที่พบได้บ่อยมากขึ้นในปัจจุบันและเป็นปัญหาที่สำคัญปัญหาหนึ่งในโรกระบบทางเดินอาหารโดยผู้ป่วยจะมีอาการ แสบร้อนหน้าอก (**heartburn**), เรอเปรี้ยว (**regurgitation**), กลืนลำบาก (**dysphagia**) **American college of Gastroenterology** ได้ให้นิยามไว้ว่า **GERD as symptoms or mucosal damage produced by the abnormal reflux of gastric contents into the esophagus [1]** บางรายอาจไม่มีอาการ แต่พบหลักฐานว่ามี **esophageal inflammation** หรือ **complicaton** จากโรค. **Reflux esophagitis** เป็น **subset** ของผู้ป่วย **GERD** ที่มี **endoscopic** หรือ **histologic evidence** ว่ามี **esophageal inflammation**

Heartburn คือความรู้สึกแสบร้อนที่บริเวณ **retrosternal** อาจมีปวดร้าวไปที่คอได้, มักเกิดหลังอาหาร

Regurgitation คืออาการที่มีอาหารจากกระเพาะอาหารไหลย้อนมาที่บริเวณ **Pharynx** โดยที่ไม่มีอาการคลื่นไส้, กล้ามเนื้อหน้าท้องบีบตัว มักมีกรดจากกระเพาะอาหารผสมมากับเศษอาหารที่ไม่ย่อย

Dysphagia คืออาการกลืนลำบากมักพบในรายที่เป็นมานาน หรือมี **Reflux esophagitis** หรือมี **complication** เช่น **Barrett's esophagus, esophageal cancer**

นอกจากนี้ยังมีอาการ **Extraesophageal symptoms** ของ **GERD [9]** เช่น

Middle ear/ eustation tube

Glue ear

Otalgia

Nasal/sinusitis

Chronic sinusitis

Oral cavity

Dental erosions

Aphthous ulcers

Halitosis

Water brash, hypersalivation

odynophagia

Pharynx/larynx

Pharyngitis

Posterior laryngitis, chronic laryngitis

Vocal cord ulcers, granulomas, nodules

Laryngeal, subglottic stenosis

Laryngospasm

Laryngitis stridulosa

Cancer

Sore throat, excessive throat phlegm

Postnasal drip

Frequent throat clearing

Dysphonia

Globus

Tracheobronchopulmonary tree

Tracheobronchitis

Chronic cough

Aspiration pneumonia

Pulmonary fibrosis

Chronic bronchitis

Bronchiectasis

Other

Sleep apnea

SIDS

Torticollis

Chestpain, noncardiac

การยืนยันการวินิจฉัยโรคทำได้โดยใช้วิธี 24 hours esophageal pH test โดยใส่สาย probe ไว้ใน esophagus เพื่อบันทึก pH ที่ตำแหน่งเหนือต่อ LES (lower esophageal sphincter) 5 cm ทิ้งไว้ให้บันทึกนาน 24 ชั่วโมง ถ้า %time pH < 4 at Lower esophagus มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือ %time pH < 4 at Upper esophagus มากกว่าหรือเท่ากับ 1 (ซึ่งเป็นค่าปกติของคนไทย) ถือว่า positive วิธีนี้จะมี

sensitivity คือการช่วยวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยที่มีอาการและไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือในรายที่ทำ **esophagogastroscope** แล้วปกติเนื่องจากในระยะแรกยังไม่มีการ **mucosal damage**. อีกวิธีคือ **esophagogastroscope** ซึ่งจะช่วยวินิจฉัยในกรณีที่มี **esophagitis** แล้วเท่านั้น หรือมี **complication** เช่น **Barrett's esophagus, esophageal cancer** จาก **endoscope** จะสามารถแบ่งระดับความรุนแรง (**severity**) ได้หลายแบบแต่ที่นิยมใช้กันบ่อยได้แก่

The Los Angeles classification grades esophagitis severity โดย **extent of mucosal abnormality**

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

กลไกการเกิด Reflux

โดยปกติจะมีกลไก **antireflux barrier** ที่ **gastroesophageal junction** ทั้ง **anatomic and physiologic** แต่ในผู้ป่วย **GERD** จะมีความผิดปกติของกลไกเหล่านี้

1. **Transient lower esophageal sphincter relaxations (tLESRs)** เป็นกลไกที่สำคัญ ซึ่งเกิดจาก **gastric distension** จาก อาหาร ก๊าซ ลม
 2. **A hypotensive lower esophageal sphincter (LES)** ซึ่งเกิดจาก **gastric distension, cholecystokinin**, อาหารต่างๆ (**fat, chocolate, caffeine, alcohol**), **smoking** ยาต่างๆ
 3. **Anatomic disruption of the gastroesophageal junction**, ซึ่งสัมพันธ์กับ **hiatal hernia**
- นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสริมจาก **impaired esophageal emptying, diminished salivary function** ทำให้ **esophagus expose** ต่อกรดนานขึ้น. ในบางรายอาจพบมีอาการโดยที่ไม่มีภาวะ **acid reflux** พบว่าอาจเกิดจาก **esophageal hypersensitivity**

การรักษา

แบ่งออกเป็น

1. Life style modification ได้แก่

1.1 **Diet modification** หลีกเลี่ยงอาหารประเภท **fatty foods, chocolate, peppermint, alcohol**, เครื่องดื่มบางประเภท **colas, red wine, orange juice (pH 2.5 - 3.9)**.

1.2 **Head of bed elevation** นอนยกหัวสูง

1.3 หลีกเลี่ยงการนอนราบหลังทานอาหาร, หลีกเลี่ยงมื้ออาหารที่ใกล้เวลานอน

1.4 หลีกเลี่ยงภาวะอ้วน น้ำหนักเกิน

1.5 งดบุหรี่

1.6 หลีกเลี่ยงการสวมเสื้อผ้าที่รัดแน่นจนเกินไป

2. **Acid suppressive medication** ยาที่ใช้ได้ผลดี ได้แก่ **H2 blocker, proton pump inhibitor** ปรับตามความรุนแรงของโรค โดยพยายาม **keep intragastric pH** ให้มากกว่า 4 ในช่วงเวลาที่จะมี **reflux**

3. **Prokinetic drug** ได้แก่ **metoclopramide, cisapride** โดยจะช่วยเพิ่ม **LES pressure**

4. **Surgery** ได้แก่การทำ **Nissen fundoplication** โดยมีข้อบ่งชี้คือ

4.1 **Persistent or recurrent symptoms despite medical therapy**

4.2 **Severe esophagitis by endoscopy**

4.3 **Benign stricture**

4.4 **Barrett's columnar-lined epithelium (without severe dysplasia or carcinoma)**

4.5 **Recurrent pulmonary symptoms (eg aspiration, pneumonia) in association with GERD**

วิธีการตรวจ **24 hours esophageal pH test**[10]

Indication

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

3. ในผู้ป่วยที่ยังมีอาการ **reflux symptoms** อยู่ ภายหลังจากผ่าตัด **antireflux repair surgery** โดยหยุดยาลดการหลั่งกรดก่อนอย่างน้อย 1 สัปดาห์
4. ในผู้ป่วยที่มีอาการ **noncardiac chest pain** ที่สงสัยว่าเป็นจาก **reflux** และไม่ดีขึ้นหลังจากได้ยา **PPI** มาอย่างน้อย 4 สัปดาห์
5. ในผู้ป่วยที่มีอาการ **otolaryngologic manifestations (laryngitis, pharyngitis, chronic cough)** ที่สงสัยว่าเป็นจาก **reflux** และไม่ดีขึ้นหลังจากได้ยา **PPI** มาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ โดยทำขณะที่ยังไม่หยุดยา **PPI**
6. ในผู้ป่วยที่เป็น **adult onset, nonallergic asthma** ที่สงสัยว่ามี **reflux-induced asthma** โดยหยุดยาลดการหลั่งกรดก่อนอย่างน้อย 1 สัปดาห์

เครื่องมือวัด 24 hours esophageal pH test

basic equipment requirements สำหรับ **ambulatory esophageal pH studies** ประกอบด้วย **portable data logger** สำหรับ **data storage**, **pH electrode**, **computer**, และ **software** สำหรับวิเคราะห์ **pH data**

1. **Data loggers** เป็น **battery-powered units**, มีน้ำหนักเบา, สวมกับเข็มขัดรัดรอบเอว เครื่องจะ **sample intraesophageal pH** ที่ 6-8 วินาที **intervals** ซึ่งจะ **miss intraesophageal pH decreases to < 4** ประมาณ 2-3 วินาที แต่ไม่มีผลต่อ **overall acid exposure time** เครื่องมือที่สำคัญอีกอันคือ **event marker** ที่ผู้ป่วยจะบันทึกไว้ขณะที่มีอาการว่าสัมพันธ์กับ **reflux**, มื้ออาหาร, ท่านอนหรือไม่ **raw data** ที่ได้จากเครื่องมือมี **number of reflux events**, **esophageal acid exposure time associated with each event**, **timing** และ **nature** ของ **symptoms**

2. **pH electrodes** electrode ที่ดีมีลักษณะคือ **stability (no drift)**, **short response time**, **linear response (no hysteresis)**, **sensitivity**, **small size**, **disposable** (หรือ **easily sterilized**), ราคาถูก.

Electrode มี 3 ชนิดคือ

1. **antimony monocrystalline electrodes with a separate skin reference electrode** ขนาดเล็ก, ราคาถูก, มีอายุการใช้งานได้น้อยกว่า (< 10 ครั้ง)

2. **unipolar glass electrodes with a skin reference**

3. **combined glass electrodes (built-in reference electrode)** มีอายุการใช้งานได้นาน (40-50 ครั้ง), ราคาแพง, **most linear response**, **most rapid response (>90 percent within one second)**, **least recording drift**, มี **diameter** ใหญ่ (2.5 to 3.0 mm)

Electrode placement

โดยทั่วไปจะใส่สายผ่านจมูกลงไปจนถึงตำแหน่ง 5 cmเหนือ Lower esophageal sphincter (LES) โดยใช้ manometry ช่วยในการดูตำแหน่งของ LES เพื่อวาง electrode percent time with pH < 4 (esophageal acid exposure time) เป็นค่าที่ใช้แยกแยะระหว่าง physiological และ pathological reflux ได้ดี ค่าอื่นที่ใช้บ่อยมี 6 ค่า คือ original scoring system โดย Johnson and DeMeester

1. percent total time pH < 4
 2. percent upright time pH < 4
 3. percent recumbent time pH < 4
 4. number of reflux episodes
 5. number of reflux episodes with pH < 4 for 5 minutes
 6. period of the longest single acid exposure episode
- ไม่มี Dietary and/or activity limitations ระหว่างการตรวจ

Interpretative techniques

Gastroesophageal reflux เป็นภาวะ physiologic ที่เกิดขึ้นได้ในคนปกติ หลักการของ esophageal pH monitoring คือ พยายามแยก pathologic reflux ออกมา แต่จะมีปัญหาในการแปลผลได้ 2 ประการคือ

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

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

ตารางที่ 1 Diagnostic tests for Gastroesophageal reflux accuracy in Adults

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

From Ref [11]

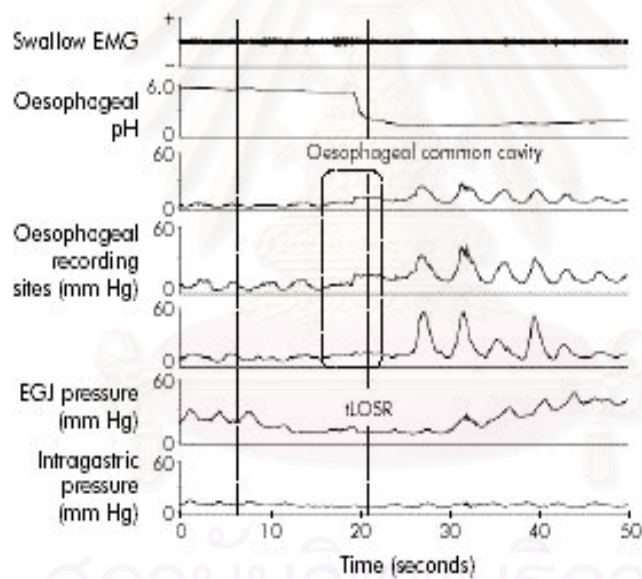


Figure 2 Example of gastro-oesophageal reflux detected by a pH manometric recording. Acid reflux (pH drop to below 4) occurs during a transient lower oesophageal sphincter relaxation (tLOS R). A common cavity phenomenon can be observed in the manometric tracing as an abrupt increase in oesophageal body pressure to intragastric pressure levels.

รูปที่ 2 ภาพแสดงผลการตรวจ 24 hrs esophageal pH test

บทที่ 3

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ Bronchial Hyperresponsiveness

Bronchial Hyperresponsiveness หรือภาวะหลอดลมไวเกินหมายถึงสภาพของหลอดลมที่มีปฏิกิริยาตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่เข้ามากระตุ้นทำให้หลอดลมหดเกร็งตีบแคบมากกว่าปกติที่ควรจะเป็น การวินิจฉัยอาศัยการทดสอบ **Bronchoprovocation test** เช่น **Methacholine challenge test** โดยให้ผู้ป่วยเป่า **spimetry** หาค่า **baseline FEV1** หลังจากนั้นให้สูดน้ำยา **methacholine** เพื่อกระตุ้นหลอดลมให้หดตัว ให้เพิ่มความเข้มข้นของน้ำยามากขึ้นเรื่อยๆจนวัดค่า **FEV1** ลดลงได้ 20% หรือจนถึงความเข้มข้นสูงสุด นำมาคำนวณหาค่า **PD20** หรือ **PC20** คือค่าที่บอกว่า **dose** หรือ **concentration** ของน้ำยา **methacholine** ที่ทำให้ **FEV1** ลดลง 20% [42] ถ้า **PC20**

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

BHR พบในผู้ป่วย **asthma** ทุกราย ถ้ามีอาการมาก **BHR** ก็จะมากด้วย, ถ้ามีอาการน้อย **BHR** ก็จะน้อยด้วย ผู้ป่วย **asthma** จะตอบสนองมากกว่าคนปกติ 10-100 เท่า ในคนปกติส่วนใหญ่ถึงแม้ได้รับน้ำยา **methacholine** ที่มี **high concentration** ก็ไม่ทำให้ **FEV1** ลดลงต่ำกว่า 20% โรคที่มี **BHR** มากที่สุดคือ **asthma** เนื่องจากมีค่า **PC20** ต่ำมาก ส่วนใหญ่จะต่ำกว่า 4 mg/ml ผู้ป่วย **asthma** ที่ได้รับยา **inhale corticosteroid** เป็นระยะเวลานานหรือหลีกเลี่ยงจาก **allergen** มาเป็นเวลานาน จะทำให้ **BHR** ลดลงจนอาจกลับมาเป็นปกติได้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาผู้ป่วย **asthma** ที่ไม่มีอาการก็ยังคงพบว่าส่วนใหญ่ยังมีภาวะ **BHR** อยู่

ผู้ป่วย **allergic rhinitis** ที่ไม่มี **asthma** ร่วมด้วยอาจมี **BHR** ได้ 40% เมื่อติดตามไปนาน 4-5 ปี พบว่าผู้ป่วยดังกล่าวอาจจะกลายเป็น **asthma** ได้ พบว่า 40% **allergic rhinitis** จะมี **mild nonspecific BHR** **PC20** เฉลี่ย 16 mg/ml ผู้ป่วย **atopic dermatitis** 70% พบว่ามี **BHR** ได้

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

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

ในคนปกติ 5-10% ที่ไม่มีอาการพบว่า มี **BHR** อาจเป็นจากผู้นั้นเป็น **mild intermittent asthma** โดยที่ไม่ทราบมาก่อน, หรือเป็น **allergic rhinitis**, หรือเป็นญาติใกล้ชิดของผู้ป่วย **asthma** ก็ได้

สาเหตุของ **BHR**

1. **Genetic** เป็น **polygenic inheritance** ถ้าพ่อและแม่เป็น **asthma** ทั้งคู่ ลูกมีโอกาสเป็น **asthma** 50%, ถ้าเป็นฝ่ายหนึ่งฝ่ายใดข้างเดียวลูกจะมีโอกาสเป็น 25%
2. **Allergen** เด็กที่ได้รับ **allergen** มากจะมีโอกาสเป็น **asthma** ได้มากกว่า, พบ **asthma** ในประเทศพัฒนาแล้วได้มากกว่าประเทศกำลังพัฒนา คนในเขตเมืองเป็นมากกว่าในเขตชนบท คนอยู่กันอย่างแออัดหนาแน่นมากขึ้นทำให้มีปริมาณ **allergen** ใน **environment** มากขึ้น **allergen** ที่สำคัญได้แก่ ไรฝุ่น, ขนสุนัข แมว, แมลงสาบ, เชื้อรา, เกสรหญ้า ต้นไม้
3. **Respiratory tract infection Virus, Chlamydia, Mycoplasma** อาจทำให้มี **BHR** ได้แต่ไม่ทุกราย
4. **Air Pollution** มีมากขึ้นในปัจจุบัน เช่น **sulfur dioxide, nitrogen dioxide, ozone, PM10**

ผู้ป่วย **BHR** ส่วนใหญ่อาจไม่มีอาการจนกระทั่งได้รับสาร **allergen, irritant, air pollution** จึงทำให้มีอาการ ไอ หอบ แน่นหน้าอก

คนปกติที่ได้รับสาร **irritant** เป็นปริมาณมากจะทำให้มี **BHR** เมื่อหายดีก็จะกลับสู่ปกติได้, ผู้ที่มี **BHR** จาก **Respiratory tract infection** จะกลับสู่ภาวะปกติใน 8-12 สัปดาห์แต่อาจต่อเนื่องไปนานกว่านี้ได้ถ้ามีปัจจัยอื่นมาเสริม

Indication MCT

1. เพื่อหาภาวะ **Bronchial Hyperresponsiveness** ซึ่งอาจเกิดจากโรค **asthma**, หรือโรคอื่นๆที่ทำให้มี **BHR**
2. เพื่อวัด **severity** ของ **BHR**
3. ใช้ **follow up response to treatment**
4. ใช้ **evaluate occupational asthma**
5. ช่วยประเมิน **Relative risk** ในการเกิด **asthma** ในกลุ่มเสี่ยง

Contraindication MCT [12]

1. severe airflow limitation(FEV1< 50% predicted or <1.0 L)
2. Heart attack or stroke in last 3 months
3. uncontrolled HT, SBP>200 mmHg or DBP>100 mmHg
4. known aortic aneurysm
5. Moderate airflow limitation (FEV1<60% predicted or, 1.5 L)
6. Inability to perform acceptable-quality spirometry
7. Pregnancy
8. Nursing mothers
9. Current use of cholinesterase inhibitor medication(for myasthenia gravis)

การเตรียมตัวของผู้เข้ารับการทดสอบ

1. งดยา สารที่อาจรบกวนผลการทดสอบตามตาราง

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่มีผลลด BHR

TABLE 2
FACTORS THAT DECREASE BRONCHIAL RESPONSIVENESS

Factor	Minimum Time Interval from Last Dose to Study	Ref. No.
Medications		
Short-acting inhaled bronchodilators, such as isoproterenol, isoetharine, metaproterenol, albuterol, or terbutaline	8 h	45, 46
Medium-acting bronchodilators such as ipratropium	24 h	20, 47
Long-acting inhaled bronchodilators, such as salmeterol, formoterol, tiotropium	48 h (perhaps 1 wk for tiotropium)	48, 49
Oral bronchodilators		
Liquid theophylline	12 h	50, 51
Intermediate-acting theophyllines	24 h	
Long-acting theophyllines	48 h	
Standard β_2 -agonist tablets	12 h	
Long-acting β_2 -agonist tablets	24 h	
Foods		
Cromolyn sodium	8 h	52
Nedocromil	48 h	
Hydroxazine, cetirizine	3 d	
Leukotriene modifiers	24 h	
Coffee, tea, cola drinks, chocolate	Day of study	

Note: The authors do not recommend routinely withholding oral or inhaled corticosteroids, but their antiinflammatory effect may decrease bronchial responsiveness (53, 54). Inhaled corticosteroids may need to be withheld depending on the question being asked.

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลเพิ่ม BHR

TABLE 3
FACTORS THAT INCREASE BRONCHIAL RESPONSIVENESS

Factor	Duration of Effect	Ref. No.
Exposure to environmental antigens	1-3 wk	25
Occupational sensitizers	Months	55, 56
Respiratory infection	3-6 wk	57, 58
Air pollutants	1 wk	59
Cigarette smoke	Uncertain*	60
Chemical irritants	Days to months	61

* Studies of the acute effects of smoking on airway hyperreactivity and methacholine challenge testing are not consistent (60). There is some evidence of a brief acute effect that can be avoided by asking subjects to refrain from smoking for a few hours before testing.

2. ไม่ต้องงดน้ำและอาหารมาก่อนการทดสอบ
3. แพทย์อธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงวิธีการทดสอบ อาจทำให้เกิดอาการไอ แน่นหน้าอกได้บ้าง
4. ให้ผู้ป่วยเซ็นใบ **informed consent**
5. นั่งตามสบายขณะทดสอบ
6. สามารถเป่าสมรรถภาพปอดอย่างเชื่อถือได้

การเตรียมน้ำยา Methacholine

Methacholine มีลักษณะเป็นผงสีขาวเป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ของ **acetyl choline** นำมาละลายกับ 0.9% **normal saline** เป็นน้ำยาความเข้มข้นต่างๆ เก็บไว้ในตู้เย็น อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสได้นาน 3 เดือนถ้าน้ำยามีความเข้มข้นมากกว่า 0.125 **mg/ml**

วิธีทดสอบวัดความไวของหลอดลม

วิธีการให้ยา **Dosing protocol** มี 2 วิธี

1. **2 minute tidal breathing method** โดยใช้ **nebulizer** ผ่าน **mask** เช่น **Wright nebulizer** โดยปรับ **Flow** 7-9 **L/min** ให้ได้ปริมาณละอองฝอยที่ออกจากเครื่องเฉลี่ย 0.13 **ml/min** $\pm 10\%$ **MMD 1-3.6 μm**

2. **five-breath dosimeter method** โดยใช้ **Devilbiss nebulizer** ร่วมกับ **Rosenthal dosimeter** ที่ต่อกับถังแก๊สมีค่าแรงดัน 30 **psi**. ตั้งค่า **dose delay 0.2** วินาที เพื่อให้มีน้ำยาตกลงบนหลอดลมในตำแหน่งที่เหมาะสม, ตั้งค่า **dose duration 0.6** วินาที ซึ่งเป็นระยะเวลาหายใจเข้าตามสบายอย่างเต็มที่ ครั้งแรกกดปุ่ม **manual dose** เพื่อ **prime nebulizer** ก่อน ให้ผู้ป่วยอม **mouth piece** ปิดจมูกด้วย **nose clip** เพื่อป้องกันไม่ให้อากาศผ่านเข้าไปเจอจางน้ำยา ให้ผู้ป่วยหายใจเข้าช้าๆ ให้คงที่มากที่สุด

Dosing schedules ปริมาณน้ำยาที่ใช้ในการทดสอบก็แตกต่างกันไปในแต่ละ **Lab** เช่น 0.0625, 0.125, 0.5, 1, 4, 16 หรือ 0.125, 0.5, 1, 5, 10 **mg/ml** โดยทั่วไปจะเพิ่มความเข้มข้นของน้ำยาครั้งละ 2-4 เท่า

นำน้ำยาออกจากตู้เย็นมาตั้งไว้ที่ **room temperature 30** นาทีก่อนทดสอบ ใส่ น้ำยาครั้งละ **2 ml** ลงไปใน **nebulizer** ผู้รับการทดสอบนั่งตลอดการทดสอบ เป่า **baseline spirometry** ก่อน หายใจเข้าจาก **FRC** ช้าๆ ลึกๆ จนถึง **TLC** จะใช้เวลานานประมาณ 0.6 วินาที แล้วกลั้นใจไว้นาน 5 วินาที หายใจออกทำซ้ำอีกรวม 5 ครั้งโดยใช้เวลาทั้งหมดไม่เกิน 2 นาที หลังจากนั้นภายใน 30-90 วินาที จะต้องเป่า **spirometry** ช้าเพื่อวัด **FEV1** ไม่ควรเกิน 3-4 ครั้งใน 3 นาทีทั้งนี้เพื่อให้ผลของยาตกที่โดยระยะเวลาระหว่างน้ำยาแต่ละความเข้มข้นภายใน 5 นาที

ถ้า **FEV1** ที่วัดได้หลังหายใจน้ำยาลดลงต่ำกว่าค่าเริ่มต้นไม่ถึง 20% ก็ทำการทดสอบด้วยน้ำยาความเข้มข้นลำดับต่อไป ถ้า **FEV1** ที่วัดได้หลังหายใจน้ำยาลดลงต่ำกว่าค่าเริ่มต้นมากกว่า 20% ก็หยุดการทดสอบ ให้ยาขยายหลอดลม เช่น **salbuamol MDI 4 puff** ผ่าน **spacer** รออีก 10-15 นาทีเป่า **spirometry** ช้าเพื่อให้ **FEV1** กลับมาปกติ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 3 เครื่อง Rosenthal dosimeter และ Devilbiss nebulizer



ภาพที่ 4 แสดงการทดสอบ Methacholine challenge test

การแปลผลการทดสอบ

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

ถ้า FEV1 ลดลงมากกว่า 20% จากค่าเริ่มต้นก็จะคำนวณหาค่า PC20 จากสูตร

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

C1 = methacholine concentration ก่อน last concentration

C2 = methacholine concentration last concentration ที่ทำให้ FEV1 ลดลง 20%

R1 = %FEV1 ที่ลดลงหลังจากได้น้ำยาความเข้มข้น C1

R2 = %FEV1 ที่ลดลงหลังจากได้น้ำยาความเข้มข้น C2

ปัจจัยต่างๆ ที่ต้องนำมาพิจารณาก่อนแปลผล

1. pretest probability ที่จะ เป็น asthma ในแต่ละคน
2. มีหอบหืดมอดุกันอยู่ก่อน เช่น COPD
3. Quality ของ pulmonary function test , spirometry ต้องเชื่อถือได้ ควรทำอย่างน้อย 3 ครั้ง และค่าที่ได้ไม่ควรแตกต่างกันมากกว่า 5%
4. อาการที่เกิดขึ้นเมื่อเสร็จการทดสอบ
5. pulmonary function ดีขึ้นหลังให้ยาขยายหลอดลม
6. sensitivity, specificity

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

False positive คือ PC20 ≤ 8 mg/ml แต่ผู้ป่วยไม่ได้เป็น asthma อาจเกิดจากผู้ป่วยเป็น Allergic rhinitis, COPD, Smoker. Methacholine challenge test มี false positive สูง, positive predictive value ต่ำ. ประมาณ 30% Allergic rhinitis มี borderline BHR

False negative คือผู้ป่วยเป็น asthma แต่ PC20 > 8-25 mg/ml พบได้น้อย Negative predictive value มากกว่า 90% อาจเป็นได้จากได้รับยา Antiinflammatory, steroid, ไม่ได้สัมผัส allergen มานานมาก, เป็น Occupational asthma ที่มี allergy ต่อ specific allergen

ถ้า **PC201-16 mg/ml** แต่ไม่มีอาการหอบหืด อาจเป็นจาก

1. เป็น **mild intermittent asthma** แต่ไม่รู้ว่าเป็นอยู่
2. มีอาการแต่ไม่รู้ว่าเป็นผิดปกติ
3. มี **mild BHR** จากภาวะอื่น **viral infection, smoker**
4. เป็น **aymptomatic asthma** ซึ่งจะเป็น **asthma** ในอนาคตได้ 15-45% ใน 2-3 ปีต่อไป



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ความสัมพันธ์ระหว่าง GERD และ Asthma

GERD และ Asthma มีความสัมพันธ์กัน. มีรายงานว่า GERD เป็น **potential trigger** ของ Asthma [11] และพบว่ามี **asthma** มากขึ้นในผู้ป่วย GERD. มีรายงานว่าพบ **prevalence** ของ GERD มากขึ้นในผู้ป่วย Asthma[5,13, 14, 15]

- Field et al [2] รายงานผู้ป่วย **asthma** 109 คนเทียบกับ **control** 135 คน พบว่ามีอาการ **heartburn** ในผู้ป่วย **asthma** 77% ขณะที่ **control** มี 48%
- Penin-Fayolle et al [16] รายงานว่าผู้ป่วย **asthma** 65% มีอาการ **GERD symptoms**
- Sontag et al [17] 43% ของผู้ป่วย **adult asthma** พบว่ามี **biopsy proven esophagitis**
- Sontag et al [18] พบว่า **24 hrs. esophageal pH test** ในผู้ป่วย **asthma** มี **abnormal esophageal acid contact time** 82%
- Harding [19] พบว่า **24 hrs. esophageal pH test** ในผู้ป่วย **asthma** ที่มี GERD symptoms มี **abnormal esophageal acid contact time** 72%
- พบ **Silent GERD** ในผู้ป่วย **asthma** โดยวิธี **24 hrs. esophageal pH test** 62%[3]
- 50-80% ของผู้ป่วย **asthma** มีภาวะ GERD ร่วมด้วย

ตารางที่ 4 Prevalence ของ GERD ใน asthma

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

Fromref[11]

- Locke GR [20] พบว่ามีผู้ป่วย **asthma** มากขึ้นในกลุ่มคนที่มีอาการ **heartburn, regurgitation (11.6%)** เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีอาการ (7.9%).
- El-Serag HB [21] พบว่ามีการเพิ่ม **risk** ของ **asthma** ในเด็กที่มี **GERD** เมื่อเทียบกับคนปกติ.
- Ruigomez [5] ได้รายงาน **Longitudinal study in UK general practice** เป็น **cohort study** ผู้ป่วย **GERD 5653** รายและผู้ป่วย **asthma 9712** รายตั้งแต่ปี1996 ติดตามไป 3ปี พบว่า **RR**ของการมี**asthma** ในผู้ป่วย**GERD** เท่ากับ **1.2(95CI 0.9-1.6)** ในขณะที่ **RR**ของการมี**GERD** ในผู้ป่วย**asthma** เท่ากับ **1.5 (95CI1.2-1.8)** และได้สรุปว่า ผู้ป่วย **asthma** มี **significant increase risk** ของการเป็น **GERD** โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปีแรกหลังการวินิจฉัย. ส่วนผู้ป่วย**GERD** มี **nonsignificant increase in Risk** ของการเป็น **asthma**
- De-Nan Wu [6] รายงานในวารสาร **Chest 2000** ว่ามีการเพิ่มขึ้นของ **airway hyperresponsiveness** เมื่อทดลองใส่กรด **HCL** เข้าไปกระตุ้นใน **esophagus** ของผู้ป่วย **asthma** แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ **VC, FEV1, PEF rate, respiratory resistance**
- D Vincent [22] รายงานในวารสาร **Eur Resp J 1997** ว่าพบภาวะ **GERD 32%** ในผู้ป่วย **asthma** และพบว่ามี **positive correlation** ระหว่าง **PD20** กับ **NRE (numbers of reflux episodes) r= 0.983, p=0.001** ในรายงานนี้ใช้ **esophageal pH test** ในการวินิจฉัย **GERD** เมื่อเปรียบเทียบค่า **spirometry(FEV1, MEF25%, MEF50%, MEF75%)** และ **PD20** ในผู้ป่วย **asthma** ที่มี **GERD** เทียบกับที่ไม่มี **GERD** พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและสรุปว่า **NRE(number of reflux episode)** เป็น **main determine** ของความสัมพันธ์ระหว่าง **GERD** และ **asthma**.
- Jiang [7] ได้เปรียบเทียบผู้ป่วย **asthma 30** คน ที่มี **GERD** (วินิจฉัยโดย **gastroscope** หรือ **Barium esophagogram**) แยกเป็น 2 กลุ่ม, กลุ่มแรกให้ยา **omeprazole 20 mg/day** และ **domperidone 6** สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 ไม่ให้ยา, ทั้ง2กลุ่มมี **baseline characteristics and lung function, PC20** ไม่แตกต่างกัน พบว่าหลังการรักษากลุ่มแรกค่า **FEV1, PC20** ดีขึ้น (**p<0.05**) ขณะที่กลุ่มที่สองไม่มีการเปลี่ยนแปลง.
- Bagnato [23] รายงานใน **Respiration 2000** ว่าในผู้ป่วย **GERD 30** ราย ที่วินิจฉัยจาก **gastroscope** มี **BHR(PC20 \leq 8 mg/ml)** จากการทดสอบ **MCT 11/30** ขณะที่ **control** มี **2/30**

สาเหตุที่ทำให้พบ GERD มากขึ้นในผู้ป่วย asthma คิดว่าน่าจะเป็นผลมาจาก [11]

1. incompetent LES
2. inefficient esophageal clearance of refluxed material
3. delayed gastric emptying time
4. increase pressure gradient ระหว่าง thorax และ abdominal cavity (overriding LES pressure)
5. autonomic dysregulation
6. high prevalence ของ hiatal hernia และ obesity ในผู้ป่วย asthma ซึ่งทั้ง 2 ภาวะนี้มีส่วนทำให้มี GERD มากขึ้น
7. hyperinflation ที่เกิดจาก bronchospasm ทำให้ crural diaphragm อยู่ในตำแหน่งที่ไม่เหมาะสมต่อการทำงานซึ่งจะไปมีผลต่อ LES pressure มี relaxation เพิ่มขึ้น
8. ยาที่ใช้ใน asthma ได้แก่ theophylline, albuterol, oral steroid มีส่วนทำให้มี GERD มากขึ้น theophylline เพิ่ม gastric acid secretion, ลด LES pressure, albuterol มีผลลด LES pressure แบบ dose dependent

ในขณะที่เดียวกันก็พบว่าภาวะ GERD มีส่วนทำให้ Asthma เป็นมากขึ้น

Mechanism ที่ GERD trigger asthma

Stein [24,25] ได้รายงานใน AmJ Med 2003 เกี่ยวกับ mechanism ของการเกิดว่าอาจเป็น จาก

1. Microaspiration ทำให้มี airway inflammation airway protective mechanism ไม่สามารถ neutralize acid ที่ airway epithelium ได้
2. Vagal reflexes พบว่า esophageal acid reflux ทำให้มี vagal tone เพิ่มขึ้น โดยกระตุ้น vagal reflexes โดยมี 2 กลไก
 - 2.1 กระตุ้น esophageal receptors ที่รับรู้การเปลี่ยนแปลงของ pH, osmolality, pressure ส่ง afferent ไปที่ midbrain บริเวณ nucleus of solitary tract แล้วส่ง efferent reflex ไปที่ airway ทำให้ airway มี inflammation, mucosal edema, mucous hypersecretion, smooth muscle contraction คล้ายกับที่เกิดใน asthma

2.2 noxious หรือ painful stimuli trigger local axon reflex เกิด neuroinflammatory consequences

3. Hyperresponsiveness จากการที่มี vagal efferent มาที่ airway ทำให้มี airway hyperresponsiveness

4. Neuroinflammatory reflexes จาก reflex ทำให้มีการหลั่ง mediators ทำให้มี airway inflammation

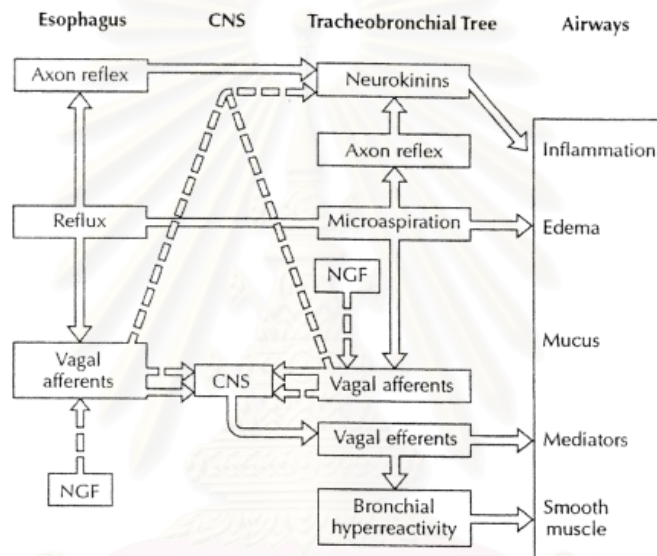


Figure 1. Both esophageal afferents and airway afferents lead to central nervous system (CNS) stimulation with resultant increases in vagal efferent impulses. This leads to increased airway hyperresponsiveness. NGF = nerve growth factor. (Reproduced with permission from Williams & Wilkins.²⁹)

ภาพที่ 5 แสดง mechanism ที่ GERD trigger asthma

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

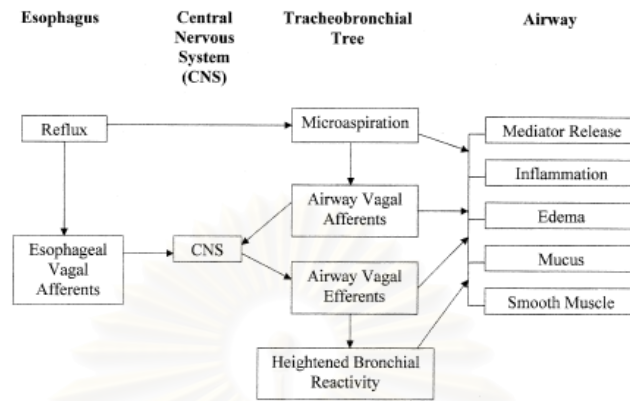


Figure 2. Gastroesophageal reflux disease may lead to microaspiration with direct effects on the epithelium. Refluxate can stimulate vagal afferents in the esophagus or the tracheobronchial tree. Axon reflexes may cause direct pulmonary neuroinflammatory changes or can lead to central nervous system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

ภาพที่ 6 แสดง mechanism ที่ GERD มีผลต่อ Airway hyperresponsiveness

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

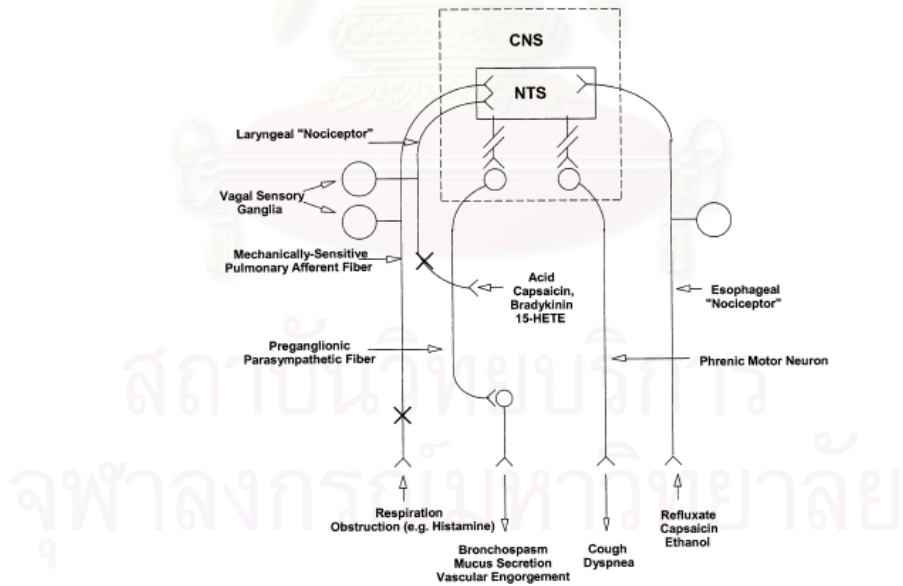


Figure 1. Schematic representation of the sensory nerves innervating the airways and esophagus and potential mechanisms of gastroesophageal reflux disease-induced asthma. During airway obstruction, rapidly adapting mechanoreceptors initiate cough and parasympathetic reflexes such as bronchospasm, mucus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

ภาพที่ 7 แสดง sensory nerve innervation ของ esophagus และ airway

มีรายงานการรักษา GERD ให้นานอย่างน้อย 3 เดือน อาจทำให้ asthma ดีขึ้น ผล Pulmonary function test ดีขึ้น, ใช้อายรักษา asthma น้อยลงรวมทั้งในกลุ่ม difficult asthma ด้วย [7,26,27,28,29,30,31] แต่บางรายงานก็ไม่ได้ผล ยังไม่มีผลสรุปแน่นอนแต่อาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยในแต่ละรายงานยังมีน้อย, ยาลดกรดที่ให้อาจจะยังไม่สามารถ maintain pH >4 ได้ดีพอและให้ยายังไม่นานพอ [32] ในรายงานที่ได้ผลมักจะให้ยานานมากกว่า 3-6 เดือน และให้ยากลุ่ม Proton pump inhibitor, PPI [33,34,35,36]

Kiljander [28] ได้สรุปผลการศึกษาของยา PPI ต่อภาวะ GERD-related asthma พบว่าบางการศึกษาทำให้ asthma symptoms ดีขึ้น, บางการศึกษาทำให้ FEV1 หรือ PEF ดีขึ้น แตกต่างกันไปแต่ไม่ทุกการศึกษา. การให้ยา PPI ในผู้ป่วย asthma ที่มี GERD อาจทำให้ lung function ดีขึ้นแต่เป็นส่วนน้อย. ในผู้ป่วย severe GERD หลังได้ยา PPI จะทำให้ asthma ดีขึ้น

ตารางที่ 5 แสดง efficacy ของ omeprazole ต่อ asthma outcome ในผู้ป่วย asthma ที่เป็นโรค GERD จากการศึกษาต่างๆ

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

PEF= peak expiratory flow; FEV1=force expiratory volume in 1 second; NA= not available; += positive treatment effect; -=no treatment effect; OMP= omeprazole
[table from Ref 28]

มีรายงานว่า GERD เป็นสาเหตุของการไอเรื้อรัง และการรักษา GERD ทำให้อาการ ไอดีขึ้น แต่ต้องให้ยาลดกรดให้ **maintain pH>4** นานอย่างน้อย 3 เดือนเช่นกัน [37,41].

J L Coughlan [32] ได้รายงาน **Systematic review** จาก 12 **randomised controlled trial** ของ **effect** ของการรักษา **reflux esophagitis** ต่อ **asthma outcome** โดยมี **treatment duration** ตั้งแต่ 1 week-6 months. 8 trials ที่มี **improvement** ของ **asthma outcome** (FEV1, PEF, **asthma symptoms**, **nocturnal asthma symptoms**, **use of asthma medications**) อย่างไรก็ตามอย่างหนึ่ง แตกต่างกันไปในแต่ละรายงานและสรุปว่าจากรายงานที่มีอยู่ไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสนับสนุนว่าการรักษา GERD จะทำให้ **asthma outcome** ดีขึ้น. แต่ในแต่ละรายงาน **criteria diagnosis GERD** ก็มีหลายอย่างตั้งแต่ **esophageal pH**, **endoscopy**, **history of symptoms**, **acid perfusion test**. มีเพียง 1 รายงานที่มี FEV1 ดีขึ้น. จำนวนผู้ป่วยในแต่ละรายงานยังมีน้อย ระยะเวลาการรักษาในแต่ละการศึกษาค่อนข้างสั้น



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

วิธีดำเนินงานวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research method)

Analytic cross-sectional study

ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากร (Population)

ผู้ป่วย GERD ที่วินิจฉัยโดย 24 hours esophageal pH test

ประชากรตัวอย่าง (Sample)

ผู้ป่วย GERD ที่วินิจฉัยโดย 24 hours esophageal pH test ที่ได้รับการตรวจที่แผนก
ทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

GERD

1. ผู้ที่มีอาการ **heartburn, regurgitation** หรือมีอาการ **extraesophageal symptoms** ได้แก่ **chronic cough, reflux induced laryngitis, non cardiac chest pain, chronic sore throat, Globus sensation**

2. ยืนยันการวินิจฉัยด้วยวิธีการตรวจ **24 hrs. esophageal pH test** มีค่า **%time pH < 4 at Lower esophagus** มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือ **%time pH < 4 at Upper esophagus** มากกว่าหรือเท่ากับ 1

Control

1. อาสาสมัครที่มีอายุ 20-60 ปีที่ไม่มีอาการของ GERD ทั้ง **typical** และ **Extraesophageal symptoms**

2. **exclude** ผู้ที่ตั้งครรภ์ ในกรณีที่เป็นผู้หญิง หรือผู้ที่มีการขาดประจำเดือนที่อาจมีการตั้งครรรภ์

3. exclude ผู้ที่มี Contraindication ของ methacholine test

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา(Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วย asthma, COPD
2. Contraindication ของ methacholine test
 1. severe airflow limitation(FEV1< 50% predicted or <1.0 L)
 2. Heart attack or stroke in last 3 months
 3. uncontrolled HT, SBP>200 mmHg or DBP>100 mmHg
 4. known aortic aneurysm
 5. Moderate airflow limitation (FEV1<60% predicted or, 1.5 L)
 6. Inability to perform acceptable-quality spirometry
 7. Pregnancy
 8. Nursing mothers
 9. Current use of cholinesterase inhibitor medication(for myasthenia gravis)

การสังเกตและการวัด

การวัด BHR โดยวิธี Methacholine challenge test (MCT) โดยใช้ Dosing protocol แบบ five-breath dosimeter method ที่แนะนำโดย American Academy of Allergy and Immunology โดยใช้เครื่องพ่นละออง DeVibriss ร่วมกับ Rosenthal dosimeter

Dose schedule ใช้น้ำยา methacholine ที่มีความเข้มข้นแตกต่างกัน 4 ระดับคือ 0.25, 1, 4, 16 mg/ml

หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยเป่า spirometry 3 ครั้ง หาค่า FEV1 ที่มากที่สุด 1 ค่า, หาค่า PC20 โดยหาค่าความเข้มข้นของ methacholine ที่ทำให้ FEV1 ลดลง 20% predicted

ทำการทดสอบด้วยน้ำยาตามลำดับจากความเข้มข้นน้อยไปมาก หยุดการทดสอบเมื่อ FEV1 ลดลงมากกว่า 20% predicted, หรือเมื่อถึงความเข้มข้น 16 mg/ml

การแปลผล Positive test เมื่อ PC20 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 8 mg/ml

การแปลผล Negative test เมื่อ PC20 มากกว่า 8 mg/ml หรือ FEV1 ลดลงไม่ถึง 20% predicted เมื่อทดสอบไปจนถึงความเข้มข้น 16 mg/ml

การทำ **24 hrs. esophageal pH test** ทำและแปลผลโดยแพทย์เชี่ยวชาญระบบทางเดินอาหาร โดย **distal probe** อยู่ที่ตำแหน่ง 5 cm เหนือ **LES (lower esophageal sphincter) proximal probe 20 cm** เหนือ **LES (lower esophageal sphincter)** การวางตำแหน่งของ **probe** อาศัย **Manometry** เพื่อช่วยในการหาตำแหน่ง **LES**

การแปลผล **Positive** เมื่อ **%time pH < 4 at Lower esophagus** มากกว่าหรือเท่ากับ **4** หรือ **%time pH<4 at Upper esophagus** มากกว่าหรือเท่ากับ **1**

การทดสอบ **MCT** ทำและแปลผลโดยผู้วิจัยเองทุกราย และทำก่อนให้การรักษา **GERD**

การคำนวณขนาดของตัวอย่าง (Sample size calculation)

$$N / \text{group} = \frac{((1.96 \cdot 2 \sqrt{p'q}) + 1.28 \sqrt{(p_1q_1 + p_2q_2)})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$p_1 = 0.366$$

$$p_2 = .066$$

$$p' = (p_1 + p_2) / 2$$

$$Z = 1.96$$

$$Z = 1.28$$

$$= 0.05$$

$$= 0.1 \text{ (power 90\%)}$$

$$N / \text{group} = 3818 \text{ หรือ ประมาณ } 40 \text{ คน}$$

ดังนั้นประชากรที่ต้องนำมาศึกษาคือ **80** คน

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

1. เก็บข้อมูลจากแบบสอบถามและเวชระเบียนผู้ป่วย **GERD** ที่ **diagnosis** โดย **24 hrs. esophageal pH test** จำนวน **40** ราย และกลุ่ม **control 40** ราย , แบบสอบถามข้อมูลพื้นฐาน , อาการ
2. ข้อมูลจาก **24 hrs. esophageal pH test** ได้แก่ **% time** ที่ **pH < 4 at lower** และ **upper esophagus**, ค่า **NRE (number of reflux episodes)** ที่ **lower** และ **upper esophagus**
3. ข้อมูลจาก **MCT** ได้แก่ **PC20**

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. เปรียบเทียบ **basic characteristic** ระหว่าง 2 กลุ่ม

- 2 หา **prevalence** ของ ผู้ป่วยที่มี **BHR positive** ในกลุ่ม **GERD** และกลุ่ม **control**
- 3 หาความแตกต่างของ **prevalence** ระหว่าง 2 กลุ่มโดยใช้ **chi square test**
- 4 หา **correlation PC20** กับ **NRE , acid contact time** โดย **linear regression analysis**



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ตารางที่ 6: Basic characteristics of GERD patients and control

	GERD(n=40)	Control (n=40)	Pvalue
Mean age (years)	46.23±2.09	34.82±1.94	0.000
Age range	22-70	20-66	
Sex (M:F)	16:24	24:16	0.07
Current Smoker	1/40	2/40	1.0
History Allergy	8/40	9/40	0.83
FEV1(Lit)	2.43±0.10	2.88±0.14	0.009
FVC (Lit)	2.72±0.19	3.16±0.17	0.03
Weight (kg)	57.64±1.76	64.63±1.98	0.03
Height (cm)	160.35±1.29	163.35±1.56	0.14
BMI	22.86±0.72	24.23±0.66	0.16

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7: Symptoms of GERD and Extraesophageal symptoms

	N=40	Frequency %
Heartburn	28	70.0
Regurgitation	24	60.0
Dysphagia	21	52.5
Globus	24	60.0
Throat clearing	19	47.5
Chronic phlegm	17	42.5
Chronic sore throat	14	35.0
Chest pain	14	35.0
Hoarseness	13	32.5
Postnasal drip	10	25.0
Chronic cough	4	10.0
Wheezing	1	2.5

ตารางที่ 8: Aggravating factors

	N=40	percent
1.After large meal and fatty food	8	20.0
2.After large meal and fatty food and supine	12	30.0
3.After large meal and fatty food and other ¹	1	2.5
4.Supine position	7	17.5
5.No	10	25.0
6.Other ²	2	5.0

1= soda water, sitting and lean forward

2= spicy food, fasting

ตารางที่ 9: Relieving factors

	N=40	Percent
1.After drink some water and antacid	10	25.0
2.After antacid	9	22.5
3.After drink some water	4	10.0
4.other ¹	1	2.5
5.No	16	40.0

1= small meal

ตารางที่ 10: Indication 24 hours esophageal pH monitoring

	N=40	Percent
1.GERD symptoms	26	65.0
2.LPR	9	22.5
3.Dyspepsia	2	5.0
4.Globus	1	2.5
5.Chronic cough	1	2.5
6.Chronic sore throat	1	2.5

LPR= Laryngopharyngeal Reflux

ตารางที่ 11: Result of MCT in GERD and control group

	Positive MCT	Negative MCT	Total
Positive Esophageal pH	4	36	40
Control	1	39	40

MCT= methacholine challenge test

PC20<8 mg/ml

GERD PC20= 0.57, 2.64, 3.68, 7.69 mg/ml

Control PC20= 6.16 mg/ml

Borderline BHR (PC20 8-16 mg/ml)

GERD PC20= 10.55, 13.3 mg/ml

Control PC20= 14.04 mg/ml

ตารางที่ 12: NRE and acid contact time in GERD group

	Total (40)	Positive MCT (4)	Negative MCT(36)	P-value
NRE at Upper esophagus	31.23±5.04	24.5±7.9	31.97±5.54	0.66
NRE at Lower esophagus	69.7±12.24	70.25±7.99	69.64±13.51	0.99
%time at Upper esophagus	3.22±1.12	1.4±0.31	3.42±1.32	0.62
%time at Lower esophagus	7±0.97	6.5±2.61	7.05±1.05	0.87

NRE= number of reflux episodes

ตารางที่ 13: Correlation PC20 and acid contact time and NRE

	R (Correlation) to PC20	P value
Acid contact time Upper esophagus	0.33	0.52
Acid contact time Lower esophagus	0.54	0.27
NRE Upper esophagus	0.39	0.45
NRE Lower esophagus	0.69	0.13

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 14: Other gastrointestinal diseases and findings

	N=40	percent
Gastritis, Duodenitis	17	42.5
LPR	9	22.5
Reflux esophagitis LA type A,B	8	20.0
Hiatal hernia	6	15.0
NSEMD	3	7.5
GU, DU	1	2.5
NUD	1	2.5
PSS	1	2.5
IBS	1	2.5

NUD= non-ulcer dyspepsia, PSS= progressive systemic sclerosis, IBS= irritable bowel syndrome, NSEMD= nonspecific esophageal motility disorder, GU= gastric ulcer, DU= duodenal ulcer, LPR= laryngopharyngeal reflux.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 7

การอภิปรายผลการศึกษา

ผู้ป่วย GERD มักจะมา **present** ด้วยอาการ **heartburn, regurgitation, dysphagia** หรืออาการ **Extrasophageal symptoms**. GERD เป็นสาเหตุที่พบบ่อยอันหนึ่งของผู้ป่วย **chronic cough** นอกไปจาก **Postnasal drip syndrome** (หรือ **Upper airway cough syndrome**), **Cough variant asthma**, **Eosinophilic bronchitis**. การรักษา GERD โดยการให้ยาลดกรดที่มีประสิทธิภาพดีโดยสามารถ **maintain esophageal pH** ให้มากกว่า 4 เป็นส่วนใหญ่และให้ยาวนานอย่างน้อย 3 เดือนจะทำให้มีอาการไอดีขึ้น. GERD เป็นสาเหตุหนึ่งของผู้ป่วย **difficult to control asthma** และการรักษา GERD นานพอจะทำให้ **asthma symptom** ดีขึ้น, ใช้น้ำน้อยลง, **pulmonary function** ดีขึ้น

ในการศึกษานี้ใช้ผู้ป่วย GERD ที่มี **criteria** ในการวินิจฉัยคือ **24 hours esophageal pH test** ที่มีค่า **%time pH < 4 at Lower esophagus** มากกว่าหรือเท่ากับ 4 หรือ **%time pH < 4 at Upper esophagus** มากกว่าหรือเท่ากับ 1 (ซึ่งเป็นค่าปกติของคนไทย) จำนวน 40 ราย ในจำนวนนี้พบว่ามี **Erosive esophagitis** ที่พบจากการทำ **Gastroscope** 8 รายที่เหลือ เป็น **Nonerosive esophagitis**. ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่ม GERD และ **control** (ตารางที่ 6) พบว่าอายุเฉลี่ยในผู้ป่วย GERD มากกว่าใน **control** ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้หญิง สัดส่วนของผู้ที่สูบบุหรี่ในสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน, สัดส่วนของผู้ที่มีประวัติภูมิแพ้ในสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยในกลุ่ม GERD มีค่า **baseline FEV1, FVC** น้อยกว่าในกลุ่ม **control** ($p=0.015, 0.04$ ตามลำดับ) แต่จากการวิเคราะห์ด้วย **multiple linear regression analysis** พบว่าความแตกต่างนี้เกิดจากความแตกต่างของ อายุ, เพศ, ส่วนสูง ระหว่างทั้งสองกลุ่ม ($p=0.000$) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการ **Heartburn (70%), regurgitation(60%)** เป็นส่วนใหญ่และมีอาการทาง **Extrasophageal symptoms** ร่วมด้วยได้แก่ **Globus(60%), Throat clearing(47.5%), chronic phlegm(42.5%), chronic sore throat(35%), chest pain(35%), hoarseness(32.5%)** (เรียงตามลำดับจากมากไปน้อย). **Chronic cough, wheezing** เป็น อาการที่พบน้อยที่สุด(ตารางที่ 7). ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการมานาน 23.32 ± 4.75 เดือน (0.5-120). ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการ **typical GERD heartburn, regurgitation** มักจะมีอาการทาง **Extrasophageal** ร่วมด้วยที่พบบ่อยคือ **Globus, Throat clearing** กระแอมเสมหะบ่อยๆ, เจ็บคอเรื้อรัง. **Indication** ในการทำ **esophageal pH test** (ตารางที่ 10) ในผู้ป่วยส่วนใหญ่คือ สงสัย GERD จากอาการ **heartburn, regurgitation** ที่พบรองลงมาคือ **Laryngopharyngeal reflux, LPR** ซึ่งจะมากด้วยอาการ **Globus(2 cases), chronic sore throat(3 cases), chronic cough(2 cases), dysphagia(1 case) , hoarseness(1 case)**

Aggravating factor (ตารางที่ 8) ที่พบบ่อยคือ **Large meal, fatty food, supine position** ส่วน **Relieving factor** (ตารางที่ 9) ที่พบบ่อยคือ การดื่มน้ำ, ทานยา **Antacid**

Prevalence ของ **Bronchial Hyperresponsiveness** ในผู้ป่วย **GERD** 10% (4/40) ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่ม **control** 2.5% (1/40) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.36$) แต่ถ้าคำนวณหาค่า **prevalence ratio** โดยใช้ **prevalence** ของ **BHR** ใน **GERD**หารด้วย **prevalence** ของ **BHR**ในคนปกติจะเท่ากับ $10/2.5$ เท่ากับ 4 (**95%CI 0.467-34.238**)

FEV1 ที่ลดลงจากการทำ **MCT** ในกลุ่ม **GERD** และ **control** เท่ากับ 8.02 ± 1.48 , 4.95 ± 1.37 ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.132$) ตามตารางที่ 11

PC20 ในกลุ่ม **GERD** และ **control** ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.51$)

เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วย **Erosive esophagitis** 8 ราย พบว่ามี 1 ราย ที่มี **positive BHR**หรือคิดเป็น **prevalence** $1/8= 12.5\%$ มากกว่าเมื่อคิดรวมทั้งกลุ่ม, แต่ก็ไม่ได้แตกต่างจากกลุ่ม **control** ซึ่งเท่ากับ 2.5% (1/40) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Ruigomez [5] ได้ทำการศึกษา **cohort Longitudinal study in UK General practice cohort study** ผู้ป่วย **GERD** 5653 รายและผู้ป่วย **asthma** 9712 รายตั้งแต่ปี 1996 ติดตามไป 3ปีพบว่า **RR**ของการมี **asthma** ในผู้ป่วย **GERD** เท่ากับ 1.2 (**95CI 0.9-1.6**) ในขณะที่ **RR**ของการมี **GERD** ในผู้ป่วย **asthma** เท่ากับ 1.5 (**95CI 1.2-1.8**) และได้สรุปว่า ผู้ป่วย **asthma** มี **significant increase risk** ของการเป็น **GERD** โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปีแรกหลังการวินิจฉัย. ส่วนผู้ป่วย **GERD** มี **nonsignificant increase in Risk** ของการเป็น **asthma**. ทั้งผลการศึกษาของ **Ruigomez** และผลของการศึกษานี้พบว่า **prevalence** ของ **asthma / bronchial hyperresponsiveness** ใน ผู้ป่วย **GERD** ไม่ต่างจาก **general population** ถึงแม้ว่าผลการศึกษาไม่สนับสนุนว่า **GERD** มีส่วนในการ **predispose** ผู้ป่วยให้เป็น **asthma**, แต่ยังเป็นไปได้ที่ **GERD** อาจจะเป็น **trigger asthma** ในผู้ป่วยที่เป็น **asthma** อยู่ก่อนหน้าแล้ว. ในการศึกษาผู้ป่วย **asthma** 105คนของ **Vincent[22]** พบว่า **FEV1**, **PD20** ระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มี **GERD**(วินิจฉัยโดย **esophageal pH test**) ไม่แตกต่างกันแต่กลับพบว่าในกลุ่ม **GERD** ค่า **PD20** มี **correlation** กับ **NRE(number of reflux episodes)** $r=0.983$ $p=0.001$ และไม่มี **correlation** ระหว่าง **FEV1**, **MEF75%**, **MEF50%**, **MEF25%**, **percent of 24 hours with pH<4**, **NRE**. ดังนั้นในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง **GERD** และ **asthma** ถ้าใช้ค่า **PD20** (มากกว่า **FEV1**, **PEF**) และใช้ **NRE** (มากกว่าใช้ **acid contact time**) ในการศึกษาความสัมพันธ์ก็จะทำให้เห็นความสัมพันธ์ได้ดียิ่งขึ้น. **Shan-Ping Jiang[7]** ศึกษาผู้ป่วย **asthma** 30ราย ที่มี **GERD** วินิจฉัยโดย **gastroscope** หรือ **Barium swallowing** แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มซึ่งมี **baseline characteristic, lung function, PC20** ไม่แตกต่างกัน กลุ่มหนึ่งให้ **standard dose omeprazole** และ **domperidone 6 weeks** อีกกลุ่มไม่ให้ พบว่ากลุ่มแรก

FEV1, FVC, PEF, PC20 ดีขึ้นหลังให้การรักษาในขณะที่กลุ่มที่ไม่ให้ยาไม่ดีขึ้น. ในการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่าการให้การรักษา GERD ในผู้ป่วย asthma เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ให้การรักษา GERD ทำให้ผู้ป่วย asthma ดีขึ้น. ในการศึกษาที่ใช้ผู้ป่วย Erosive esophagitis ซึ่งเป็นกลุ่มที่ severe กว่ากลุ่ม Non erosive esophagitis ที่มี abnormal esophageal test แต่ยังไม่มีการเปลี่ยนแปลง mucosal change ซึ่งอาจจะทำให้มี Airway hyperresponsiveness มากกว่า ทำให้ค่า Lung parameters FEV1, FVC, PEF, PC20 ดีขึ้นหลังการรักษา. ในขณะที่รายงานอื่นๆ ค่าเหล่านี้ไม่ดีขึ้นหลังให้การรักษา. Kiljander [28] รายงานว่าไม่ใช่ผู้ป่วย asthma และ GERD ทุกรายที่จะตอบสนองต่อการให้ยา PPI, ผู้ป่วยที่มีอาการของ GERD รุนแรงมากกว่าจะตอบสนองต่อการให้ยา PPI มากกว่า.

ผลการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาของ Bagnato [23] ที่ศึกษาผู้ป่วย GERD ที่วินิจฉัยจาก Gastroscopy มี Esophagitis โดย exclude ผู้ป่วย asthma พบว่า prevalence Positive BHR (PC20 ≤ 8 mg/ml) 11/30 หรือ 36.67% ขณะที่ control มี 2/30 หรือ 6.67%. ความแตกต่างนี้อาจเกิดจาก study population ที่ต่างกัน ในการศึกษาของ Bagnato ผู้ป่วย เป็นชนชาติ Western, Erosive esophagitis ในขณะที่ผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นชนชาติ Asia, Non erosive esophagitis มากกว่า อาจจะทำให้มี Airway hyperresponsiveness น้อยกว่า. มีการศึกษา Prevalence of BHR and asthma in adult population in Thailand (Dejsommitutai et al chest 2006 [8]) จำนวน 3141 คน พบว่าคนไทยมี prevalence of BHR 3.31 % (95 CI 2.68-3.94) ซึ่งน้อยกว่าประเทศทางตะวันตกเช่น Canada 4.9-22%, Sweden 12.7%, Italy 11.6%, Germany 25% แต่ประเทศทางเอเชีย เช่น Southern China พบ BHR ต่ำเพียง 4.1% เช่นกัน. Mean age ของผู้ป่วยในการศึกษานี้มากกว่าของ Bagnato แต่ไม่มีหลักฐานว่า BHR มีความสัมพันธ์กับอายุ จากรายงานของ Dejsommitutai et al (chest 2006[8]) พบว่า BHR ในคนไทยที่เป็นผู้ใหญ่ช่วงอายุ 20-44 ปี ไม่แตกต่างกัน. โดยสรุปการที่ผลการศึกษา BHR ในผู้ป่วย GERD ที่เป็นคนไทยไม่แตกต่างจากคนปกติซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Bagnato อาจเป็นจาก 1. คนไทยมี Airway hyperresponsiveness น้อยกว่าคนทางประเทศทางตะวันตก 2. กลุ่มในการศึกษานี้เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น Non erosive Esophagitis มากกว่า Erosive ซึ่งมี severity น้อยกว่าอาจทำให้มี Airway hyperresponsiveness น้อยกว่า.

ในผู้ป่วย GERD 40 รายพบว่าไม่มีความแตกต่างของค่า acid contact time, NRE (both Upper and Lower esophagus) ระหว่างกลุ่มที่ positive MCT และ negative MCT (ตารางที่ 12). บางรายมี acid contact time, NRE มากกว่าแต่ MCT กลับ negative อาจจะมีปัจจัยอื่นๆ ที่ยังไม่ทราบที่ทำให้ผู้ป่วย GERD บางรายมี airway hyperresponsiveness มากกว่า

ในผู้ป่วย 4 รายที่ positive MCT ทุกรายมีอาการ heartburn, regurgitation, globus 2 ราย, hoarseness 2 ราย, chronic sore throat 2 ราย ทุกรายไม่มีไอ, wheezing, 1 รายมี Reflux esophagitis

LA type B, gastritis , อีก 1 รายมี **LPR**, เป็นเพศหญิงทั้ง 4 ราย, ไม่สูบบุหรี่ทุกราย, 1 รายมีประวัติ **allergy**

ในการศึกษานี้ไม่พบว่ามี **correlation** ระหว่าง **PC20, NRE, acid contact time**(ตารางที่ 13) อาจเป็นเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยที่น้อยมีเพียง 4 ราย ในการศึกษานี้.

โรคร่วมทาง **Gastrointestinal** ที่พบแสดงในตารางที่14

มีรายงานของผู้ป่วย **asthma** ที่สงสัยว่าจะมี **GERD** แต่ **24 hours esophageal pH test** ปกติ แต่ผู้ป่วยก็มีอาการของ **asthma** ดีขึ้นหลังให้การรักษา **GERD** ทั้ง **medical** หรือ **surgical treatment** คือ **fundoplication [38,39,40]** ซึ่งแสดงให้เห็นว่านอกเหนือจาก **acid reflux** เองแล้ว ปัจจัยเรื่อง **nonacid reflux** ก็มีความสำคัญเช่นกัน.

ตารางที่ 15 เปรียบเทียบผลการศึกษานี้กับการศึกษาของ **Bagnato**

	Bagnato 2000 (30)	This study (40)
GERD patients criteria	Esophagitis (scope)	Esophageal pH *(8)
Age(years, range)	34.8(19-46)	46.23±2.09(22-70)
Sex(M:F)	18:12	16:24
Allergic rhinitis	Exclude	Not exclude (8/40)¹
Asthma	Exclude	Exclude
Coexisting medical illness	Exclude	Not exclude
Prick test	Negative	Not done
Smoking	Never	Not exclude(1/40)²
BHR (pc20≤ 8 mg/ml)	36.67% (11/30)	10% (4/40)
Prevalence BHR in Erosive esophagitis	36.67% (11/30)	12.5% (1/8)

*there were also 8 cases which had esophagitis from gastroscop among all cases.

1=there were 8 cases of allergic rhinitis from 40 cases.

2=there were 1 case of current smoker.

สรุปผลการวิจัย

1. **Prevalence BHR** ในผู้ป่วย GERD ที่วินิจฉัยจาก **Esophageal pH test = 10%** ซึ่งไม่ต่างจากกลุ่ม **control** ซึ่งเท่ากับ **2.5% (p=0.36)** อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
2. เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วย **Erosive esophagitis** พบว่า **prevalence = 12.5%**
3. **Prevalence ratio** ของ **BHR** ในผู้ป่วย GERD เทียบกับคนปกติเท่ากับ **4 (95%CI 0.467-34.238)**
4. **PC20, FEV1 change** ในกลุ่ม GERD และ **control** ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (**p = 0.51, 0.132** ตามลำดับ)
5. ในผู้ป่วย GERD พบว่าไม่มีความแตกต่างของค่า **acid contact time, NRE (both Upper and Lower esophagus)** ระหว่างกลุ่มที่ **positive MCT** และ **negative MCT** อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
6. ไม่พบว่ามี **correlation** ระหว่าง **PC20, NRE, acid contact time**

ถึงแม้ **prevalence** ของ **BHR** ในผู้ป่วย GERD จะไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก **healthy volunteers** แต่จากค่าที่ได้ 10% ก็แสดงให้เห็นว่ามีแนวโน้มที่ **prevalence** ในกลุ่ม GERD จะมากกว่าใน **healthy volunteers** ซึ่งเท่ากับ 2.5% และค่า **prevalence ratio** ที่มากกว่าคนปกติ 4 เท่า ประกอบกับมีข้อมูลว่าในคนไทยมี **BHR** น้อยกว่าชนชาติตะวันตกและผู้ป่วย GERD ในการศึกษานี้เป็น **Nonerosive esophagitis** ซึ่งมี **severity** น้อยกว่ากลุ่ม **Erosive esophagitis** อาจทำให้มี **BHR** น้อยกว่า. ถ้าเพิ่มจำนวน **sample size** มากขึ้นกว่านี้ก็จะอาจพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้

ข้อเสนอแนะ

ควรจะมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง GERD และ **asthma** ต่อไปโดยอาจจะศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย **asthma** ที่มี GERD โดยเฉพาะผู้ที่มี **Esophagitis** แบ่งเป็น 2 กลุ่มแบบ **randomize** ให้มี **baseline characteristic, lung function** ใกล้เคียงกัน กลุ่มแรกให้ยา **PPI** เช่น **Omeprazole double standard dose** นาน 3 เดือน **confirm** การควบคุมการรักษาว่า **adequate acid control** โดย **repeat esophageal pH test** หลังการให้ยาว่าควบคุมกรดได้จริง อีกกลุ่มให้ยา **placebo** และ **repeat esophageal pH test** ว่ายังมี **acid reflux** มากกว่าปกติอยู่ จากนั้นวัด **outcome** เป็น **PC20** ว่าดีขึ้นหรือไม่ รวมทั้งค่าอื่นๆ **FEV1, PEF, asthma symptom, medication use.**

รายการอ้างอิง

- [1] DeVault KR; Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005 Jan;100(1):190-200.
- [2] Field Stephen K, Underwood Margot, Brant Rollin, Cowie Robert L. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Symptoms in Asthma. *Chest* 1996; 109:316-22.
- [3] Harding Susan M, Guzzo Melany R, Richter Joel E. The Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Asthma patients without Reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:34-9.
- [4] Susan M Harding, Melany R. Guzzo, Joel E. Richter. 24-h Esophageal pH Testing in Asthmatics Respiratory Symptom Correlation with Esophageal Acid Events. *Chest* 1999; 115:654-9.
- [5] Ruigomez Ara, Rodriguez Luis AG, Wallander MA, Johansson S, Thomas M, Price D. Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma. A Longitudinal Study in UK General Practice. *Chest* 2005; 128:85-93.
- [6] Wu De-Nan, Tanifuji Yukio, Kobayashi H, Yamuchi K, Kato C Suzuki K, Inoue H. Effects of Esophageal Acid Perfusion on Airway Hyperresponsiveness in Patients With Bronchial Asthma. *Chest* 2000; 118:1553-6.
- [7] Jiang SP, Liang RY, Zeng Z Y, Liu Q L, Liang Y K, Li J G. Effects of Antireflux Treatment on Bronchial Hyper-responsiveness and lung function in Asthmatic patients with Gastroesophageal Reflux disease. *World J Gastroenterol* 2003;9(5):1123-5.
- [8] Wanchai Dejsomritrutai, Arth Nara, Nittipatana Chierakul, Jamsak Tscheikuna, Suree Sompradeekul et al. Prevalence of Bronchial Hyperresponsiveness and Asthma in the Adult Population in Thailand. *Chest* 2006; 129:602-9.
- [9] Polemans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of Gastroesophageal Reflux. *Gut* 2005; 54:1492-9.
- [10] Kahilas, PJ, Quigley, EMM. Clinical esophageal pH recording: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110:1982.

- [11] Harding Susan M. Gastroesophageal reflux: a potential asthma trigger. *Gastroenterology* 1996; 110:1982
- [12] Crapo Robert O , Casaburi Richard, Coates Allan L, Enright Paul L, Hankinson John L, Irvin Charles G, et al. Guideline for Metacholine and Exercise Challenge Testing 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
- [13] Leggett Julian J, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney L G. Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Difficult Asthma. Relationship to Asthma Outcome. *Chest* 2005; 127:1227-31.
- [14] Kilijander TO, Laitinen JO. The Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Adult Asthmatics. *Chest* 2004; 126:1490-4
- [15] Cho Y S, Choi MG , Jeong J J, Chung W C, Lee I S, KIMS W, et al. Prevalence and Clinical Spectrum of Gastroesophageal Reflux: a Population-Based Study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:747-53.
- [16] Perrin-Fayolle M, Bel A, Kofman J, et al. Asthma and gastroesophageal reflux : result of a surveys of over 150 cases. *Poumon Coeur* 1980;36:225-30
- [17] SJ Sontag TG Schnell, TQ Miller, S Khandelwal, S O'Connell, G Chejfec, H Greenlee, UJ Seidel and L Brand. Prevalence of oesophagitis in asthmatics *Gut* 1992;33:872-6
- [18] SJ Sontag O'Connell Susan, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky B et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990;99:613-20
- [19] Susan M Harding MD, FCCP, Melany R. Guzzo, RN, BSN; and Joel E. Richter, MD. 24-h Esophageal pH test in Asthmatics Respiratory symptom correlation with Esophageal acid events. *Chest* 1999;115:654-9
- [20] Locke III GR, Talley NJ, Fett SL et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1148-56
- [21] el-Serag HB, Gilger M, Kuebler M et al. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001;121:1294-9

- [22] Vincent D, Cohen-Jonathan A M, Lepoit J, Merouche M, Geronimi A, Pradalier A, Soule J C. Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. *Eur Respir J* 1997; 10:2255-9.
- [23] Bagnato GF, Gulli S, Giacobbe O, De Pasquale R, Pirello D, Ambrosio F. Bronchial Hyperresponsiveness in Subjects with Gastroesophageal Reflux. *Respiration* 2000; 67(5):507-9.
- [24] Stein Mark R. Possible Mechanisms of Influence of Esophageal Acid on Airway Hyperresponsiveness. *Am J Med* 2003; 115(3A):55s-9s.
- [25] Canning BJ, Mazzone SB. Reflex Mechanisms in Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma. *Am J Med* 2003; 115(3A):45s-8s.
- [26] Harding Susan M. Gastroesophageal Reflux as an Asthma Trigger. *Chest* 2004; 126:1398-9.
- [27] Lazenby JP, Harding SM. Chronic Cough, Asthma, and Gastroesophageal Reflux. *Current Gastroenterology Reports* 2000; 2:217-23.
- [28] Kilijander TO. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease-Related Asthma and Chronic Cough. *Am J Med* 2003; 115(3A):65s-71s.
- [29] Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and Asthma: the two are directly related. *Am J Med* 2000; 108 suppl 4a:153s-8s.
- [30] Patterson PE, Harding SM. Gastroesophageal Reflux Disorders and Asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5(1):63-7.
- [31] Khoshoo V, Le Thao, Haydel R M, Landry L, Nelson C. Role of Gastroesophageal Reflux in Older Children with Persistent Asthma. *Chest* 2003; 123:1008-13.
- [32] Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical Treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. *Thorax* 2001; 56:198-204.
- [33] Bytzer Peter. Goals of Therapy and Guidelines for Treatment Success in Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease Patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 Suppl:s31-9.
- [34] Devault K R, Castell DO. Updated Guidelines for the Diagnosis and Treatment of

- Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190-200.
- [35] Charbel S, Khandwala F, Vaezi F. The Role of Esophageal pH Monitoring in Symptomatic Patients on PPI Therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:283-9.
- [36] Hsu J Y, Lien H C, Chang C S, Chen G H. Abnormal Acid Reflux in Asthmatic patients in a Region with low GERD prevalence. *J Gastroenterol* 2005; 40:11-5.
- [37] Malfertheiner P, Hallerback B. Clinical Manifestations and Complications of Gastroesophageal Reflux Diseases (GERD). *Int J Clin Pract* 2005; 59(3):346-55.
- [38] Killijander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Ovaska J, Helenius H, Liippo K. Gastroesophageal Reflux and Bronchial responsiveness: Correlation and the effect of Fundoplication. *Respiration* 2002;69(5):434-9.
- [39] I Mairie, R Tutuian, A Agrawal, A Hila, K B Highland, D B Adams, D O Castell. Fundoplication eliminates chronic cough due to non-acid reflux identified by impedance pH monitoring. *Thorax* 2005; 60:521-3.
- [40] D Sifrim, L Dupont, K Blondeau, X Zhang, J Tack, J Janssens. Weakly acid reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hours pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005; 54:449-54.
- [41] Wongtim S, Mognmeud S, Limthongkul S, Chareonlap P, Udompanich V, Nuchprayoon C, Chochaipanichmorn L. The role of the methacholine inhalation challenge in adult patients presenting with chronic cough. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1997; 15:9-14.
- [42] สมเกียรติ วงษ์ทิม. การทดสอบความไวของหลอดลม. ใน: สมเกียรติ วงษ์ทิม, ภาวะหลอดลมตอบสนองไวเกิน. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร; ๒๕๔๔. หน้า ๒๑-๕๓.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูล

ชื่อเรื่อง การศึกษาความไวของหลอดเลือดในผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร

วันที่ _____ เดือน _____ ปี _____

No _____ 1 ID

ข้อมูลทั่วไป

เฉพาะเจ้าหน้าที่

- | | | | |
|--|-------------------|-------|--------------|
| 1. เพศ | 1.ชาย | 2หญิง | 2 sex |
| 2อายุ _____ ปี | | | 3 age |
| 3สถานภาพสมรส | | | 4 marital |
| 1.สมรส | 2โสด | | |
| 3หย่า | 4แยกกันอยู่ | | |
| 4อาชีพ | | | 5 occupation |
| 1.รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ/พนักงานของรัฐ/ลูกจ้างประจำ | | | |
| 2.ค้าขาย | | | |
| 3.รับจ้าง | | | |
| 4.เกษตรกรรม | | | |
| 5.อื่นๆ _____ | | | |
| 5.การศึกษาสูงสุด | | | 6 education |
| 1.ประถม/มัธยมศึกษา | 2ปวช/ปวส | | |
| 3ปริญญาตรี | 4สูงกว่าปริญญาตรี | | |
| 5.อื่นๆ _____ | | | |
| 6ประวัติการสูบบุหรี่ | | | 7 smoking |
| 1. <10 มวน/วัน | 210-20 มวน/วัน | | |
| 3> 20 มวน/วัน | 4ไม่สูบ | | |

ประวัติการเจ็บป่วย

- 7.ท่านเคยเป็นโรคต่อไปนี้
- | | | | |
|------------------|-------------|--|--|
| 1.อุจจาระปนเลือด | 2.วัณโรคปอด | | |
| 3.หอบหืด | 4.ภูมิแพ้ | | |
| 5.ไม่มี | | | |
- 8.ท่านทานยาต่อไปนี้เป็นประจำหรือไม่
- | | | | |
|------------|----------------|--|--|
| 1.ยาแก้แพ้ | 2.ยาขยายหลอดลม | | |
| 3.ไม่มี | | | |
- 9.ท่านมีอาการต่อไปนี้หรือไม่
- | | | | |
|--|-------------------|-------|------------------|
| 9.1) แสบร้อนหน้าอก | มี | ไม่มี | 10 heartburn |
| 9.2) ความถี่บ่อยของอาการ | | | |
| ก.ทุกวัน | ข.3-4 วัน/สัปดาห์ | | 11 frequency 1 |
| ค.1 วัน/สัปดาห์ | ง.1-2 ครั้ง/เดือน | | |
| 9.3) น้ำย่อยหรืออาหารไหลย้อนกลับมาทางปาก | มี | ไม่มี | 12 regurgitation |
| 9.4) ความถี่บ่อยของอาการ | | | |
| ก.ทุกวัน | ข.3-4 วัน/สัปดาห์ | | 13 frequency 2 |
| ค.1 วัน/สัปดาห์ | ง.1-2 ครั้ง/เดือน | | |
| 9.5) กลืนลำบาก | มี | ไม่มี | 14 dysphagia |
| 9.6) ความถี่บ่อยของอาการ | | | |
| ก.ทุกวัน | ข.3-4 วัน/สัปดาห์ | | 15 frequency 3 |
| ค.1 วัน/สัปดาห์ | ง.1-2 ครั้ง/เดือน | | |
- 10.อาการเหล่านี้เป็นมากขึ้นเมื่อ
- | | | | |
|---|--|--|--|
| 1.นอนราบ | | | |
| 2.หลังกินอาหารอิ่มมากเกินไป,หรือทานของมัน | | | |
| 3.นั่งโน้มตัวไปข้างหน้า | | | |
| 4.อื่นๆ_____ | | | |
| 5.ไม่มี | | | |
- 11.อาการเหล่านี้ดีขึ้นเมื่อ
- | | | | |
|------------------|--|--|-----------|
| 1.หลังดื่มน้ำ | | | |
| 2.หลังกินยาลดกรด | | | |
| 3.อื่นๆ_____ | | | 17 relief |

4. ไม่มี

12.อาการเป็นมานานเท่าใดก่อนมาตรวจ

- ก. 1-2 สัปดาห์ ข. 1 เดือน
- ค. 2-3 เดือน ง.เกิน 3 เดือน

18 duration

13.ในขณะที่ป่วยมีอาการต่อไปนี้หรือไม่

- 13.1 ไอเรื้อรังเกิน 3 เดือน มี ไม่มี
- 13.2 หอบหืด มี ไม่มี
- 13.3 เสียงแหบ มี ไม่มี
- 13.4 เจ็บหน้าอก มี ไม่มี
- 13.5 เสมหะในคอเรื้อรัง มี ไม่มี
- 13.6 เจ็บคอเรื้อรัง มี ไม่มี
- 13.7 เหมือนมีก้อนติดอยู่ในคอ มี ไม่มี
- 13.8 กระแอมเสมหะบ่อยๆ มี ไม่มี
- 13.9 เสมหะไหลลงคอ มี ไม่มี

- /
- 19 cough
- 20 asthma
- 21 hoarseness
- 22 chest pain
- 23 phlegm
- 24 sore throat
- 25 globus
- 26 throat clearing
- 27 PND

Laboratory result

24 hrs. esophageal pH test

Baseline

- 14. %time proximal pH <4 _____ positive negative _____
- 15. %time distal pH <4 _____ positive negative _____

- 28 prox pH
- 29 dist pH

16. NRE _____

30 NRE

17. esophageal acid contact time =-----

31 acid time

MCT

18. baseline FEV1 _____ L _____ %predicted

32 FEV1

19. PC20 _____

33 pc20

20. BHR positive negative

34 bhr

21. Height _____ cm

35 Ht

22. Weight _____ kg

36 Wt

ภาคผนวก ข

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยทดสอบความไวของหลอดลมในผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร

คำชี้แจงเกี่ยวกับการวิจัยการศึกษาความไวของหลอดลมในผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร

ขั้นตอนการวิจัย

เนื่องมาจากมีผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนมาหลอดอาหารจำนวนหนึ่งมีอาการและอาการแสดงที่บ่งชี้ว่าน่าจะมีภาวะหลอดลมไวผิดปกติ เช่น ไอ เสียงแหบ จึงได้มีโครงการวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้ โดยเริ่มจากการศึกษาเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่มาตรวจรักษาที่แผนกทางเดินอาหาร รพ.จุฬาลงกรณ์ที่มีอาการของโรคนี้ เช่น แสบร้อนหน้าอก, น้ำย่อยไหลย้อน ที่ยืนยันโดยได้รับการตรวจวัดความเป็นกรดของหลอดอาหารตลอด 24 ชั่วโมงว่าเป็นโรคนี้จริง แล้วจึงนำมาทดสอบความไวของหลอดลมต่อหลังจากนั้นจึงนำข้อมูลมาศึกษาวิเคราะห์ต่อ

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับการทดสอบความไวของหลอดลม

การทดสอบความไวของหลอดลมเป็นวิธีการทางห้องปฏิบัติการทางคลินิกที่ใช้ในการทดสอบว่าผู้ป่วยมีภาวะหลอดลมตอบสนองต่อสิ่งเร้ามากกว่าปกติหรือไม่ด้วยการวัดสมรรถภาพปอดก่อนและหลังผู้ทดสอบหายใจเอาสารที่กระตุ้นหลอดลมให้หดตัวเข้าไปในปอด

การทดสอบนี้จะให้ผลบวกใน โรคหอบหืด, โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง, คนที่ติดเชื้อไวรัสทางเดินหายใจ 3-6 สัปดาห์ก่อนทดสอบ

หลักในการทดสอบความไวของหลอดลม

1. หลีกเลี้ยงปัจจัยที่อาจมีผลต่อการทดสอบความไวของหลอดลม เช่น บุหรี่, กาแฟ, ยาขยายหลอดลม, ยาแก้แพ้
2. เครื่องมือผลิตฝอยละอองในการทดสอบนี้คือ **De Vilbiss nebulizer**
3. เทคนิคการสูดละอองฝอย โดยการสูดหายใจเข้าออกลึกๆ ซ้ำๆ
4. ทำการทดสอบสมรรถภาพปอดก่อนและหลังให้สารกระตุ้นความไวของหลอดลมโดยเริ่มจากความเข้มข้นน้อยไปมาก

5. หยุคการทดสอบเมื่อครบ 5 ครั้งหรือหลดลลมีการหดตัวดบสนองเกินกว่า 20%

6. ถ้าหลดลลมีการหดตัวดบสนองเกินกว่า 20% จะมีอาการหายใจลำบาก เหนื่อยกว่าปกติ จะให้ยาขยายหลดลลพ่น และดูอาการจนดีขึ้นเป็นปกติส่วนใหญ่ภายใน 5-10 นาทีแล้วจึงทดสอบสมรรถภาพปอดอีกครั้งว่าเป็นปกติ โดยจะมีแพทย์ดูแลใกล้ชิดตลอดการทดสอบ

การทดสอบความไวของหลดลลมีความปลอดภัย อาจมีอาการข้างเคียงเล็กน้อยเช่น คอแห้ง, ไอเล็กน้อย ซึ่งจะหายไปตัวเอง ในรายที่หลดลลมีความไวตอบสนองเกินกว่าปกติ มีอาการหายใจลำบาก เหนื่อยกว่าปกติจะดีขึ้นจนเป็นปกติหลังให้ยาขยายหลดลลพ่น หากมีอาการแทรกซ้อนผิดปกติผู้วิจัยจะรับผิดชอบดูแลรักษา

2 คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรง แต่จะได้ข้อมูลซึ่งเป็นประโยชน์กับการวิจัย ท่านสามารถเปลี่ยนใจที่จะไม่เข้าโครงการวิจัยนี้ได้ตลอดเวลา หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการวิจัยนี้กรุณาติดต่อ นพ.ไชยยศ รุ่งเรืองพิทยากุล หน่วยโรคปอด ,ตึกจิรประวัติชั้น 1 โทร 01 4933446 ไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ ทั้งสิ้น, และเป็นไปตามความสมัครใจ

3 คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ข้าพเจ้ายินยอมที่จะรับการทดสอบความไวของหลดลลโดยความสมัครใจของข้าพเจ้าเอง ไม่ได้ถูกบังคับหรือให้อำนาจสินจ้างใดๆ

วันที่ _____

ลงชื่อ _____ (ผู้ยินยอม)

(_____)

ลงชื่อ _____ (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(นพ. ไชยยศ รุ่งเรืองพิทยากุล)

ลงชื่อ _____ (พยาน)

(_____)

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยทดสอบความไวของหลอดลมในอาสาสมัครปกติ

คำชี้แจงเกี่ยวกับการวิจัยการศึกษาความไวของหลอดลมในอาสาสมัครปกติ

ขั้นตอนการวิจัย

เป็นการศึกษาความไวของหลอดลมในคนปกติเพื่อเป็นข้อมูลประกอบการวิจัยการศึกษาความไวของหลอดลมในผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนมาหลอดอาหาร

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับการทดสอบความไวของหลอดลม

การทดสอบความไวของหลอดลมเป็นวิธีการทางห้องปฏิบัติการทางคลินิกที่ใช้ในการทดสอบว่าผู้ป่วยมีภาวะหลอดลมตอบสนองต่อสิ่งเร้ามากกว่าปกติหรือไม่ด้วยการวัดสมรรถภาพปอดก่อนและหลังผู้ทดสอบหายใจเอาสารที่กระตุ้นหลอดลมให้หดตัวเข้าไปในปอด

การทดสอบนี้จะให้ผลบวกใน โรคหอบหืด, โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง, คนที่ติดเชื้อไวรัสทางเดินหายใจ **3-6** สัปดาห์ก่อนทดสอบ

หลักในการทดสอบความไวของหลอดลม

1. หลีกเลี่ยงปัจจัยที่อาจมีผลต่อการทดสอบความไวของหลอดลม เช่น บุหรี่, กาแฟ, ยาขยายหลอดลม, ยาแก้แพ้

2. เครื่องมือผลิตฝอยละอองในการทดสอบนี้คือ **De Vilbiss nebulizer**

3. เทคนิคการสูดละอองฝอย โดยการสูดหายใจเข้าออกลึกๆ ช้าๆ

4. ทำการทดสอบสมรรถภาพปอดก่อนและหลังให้สารกระตุ้นความไวของหลอดลมโดยเริ่มจากความเข้มข้นน้อยไปมาก

5. หยุดการทดสอบเมื่อครบ **5** ครั้งหรือหลอดลมมีการหดตัวตอบสนองเกินกว่า **20%**

6. ถ้าหลอดลมมีการหดตัวตอบสนองเกินกว่า **20%** จะมีอาการหายใจลำบาก เหนื่อยกว่าปกติ จะให้ขยายหลอดลมพ่น และดูอาการจนดีขึ้นเป็นปกติส่วนใหญ่ภายใน 5-10 นาทีแล้วจึงทดสอบสมรรถภาพปอดอีกครั้งว่าเป็นปกติ โดยจะมีแพทย์ดูแลใกล้ชิดตลอดการทดสอบ

การทดสอบความไวของหลอดลมมีความปลอดภัย อาจมีอาการข้างเคียงเล็กน้อยเช่น คอแห้ง, ไอเล็กน้อย ซึ่งจะหายไปตัวเอง ในรายที่หลอดลมมีความไวตอบสนองเกินกว่าปกติ มีอาการหายใจลำบาก เหนื่อยกว่าปกติจะดีขึ้นจนเป็นปกติหลังให้ขยายหลอดลมพ่น หากมีอาการแทรกซ้อน ผิดปกติผู้วิจัยจะรับผิดชอบดูแลรักษา

2 คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรง แต่จะได้ข้อมูลซึ่งเป็นประโยชน์กับการวิจัย ท่านสามารถเปลี่ยนใจที่จะไม่เข้าโครงการวิจัยนี้ได้ตลอดเวลา หากท่านมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการวิจัยนี้กรุณาติดต่อ นพ.ไชยยศ รุ่งเรืองพิทยากุล หน่วยโรคปอด ,ตึกจิรประวัติชั้น 1 โทร 01 4933446 ไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ ทั้งสิ้น, และเป็นไปตามความสมัครใจ

3 คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ข้าพเจ้ายินยอมที่จะรับการทดสอบความไวของหลอดลมโดยความสมัครใจของข้าพเจ้าเอง ไม่ได้ถูกบังคับหรือให้อำนาจสินจ้างใดๆ

วันที่ _____

ลงชื่อ _____ (ผู้ยินยอม)

(_____)

ลงชื่อ _____ (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(นพ. ไชยยศ รุ่งเรืองพิทยากุล)

ลงชื่อ _____ (พยาน)

(_____)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายไชยยศ รุ่งเรืองพิทยากุล เกิดเมื่อวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ.2505 ที่จังหวัด กรุงเทพฯ สำเร็จ การศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา จังหวัด กรุงเทพฯ หลังจากนั้นเข้า ศึกษาต่อในคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล จนจบการศึกษาและได้รับปริญญา แพทยศาสตรบัณฑิตเมื่อ พ.ศ. 2528 เข้ารับราชการในตำแหน่งนายแพทย์ 4 โดยบรรจุเป็นแพทย์ ทัวไปที่โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชนครไทย อำเภอนครไทย จังหวัด พิชณุโลก และต่อมาได้ย้ายไป ปฏิบัติงานที่โรงพยาบาลบ้านหมี่ จังหวัด ลพบุรี จากนั้นได้ลาศึกษาต่อจนได้รับวุฒิปัตร์แพทย์ ผู้เชี่ยวชาญทางด้านอายุรศาสตร์ทัวไป จากคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์ ในปี พ.ศ. 2534 หลังจากนั้น ได้ทำงานในตำแหน่งอายุรแพทย์ทัวไปในโรงพยาบาลเอกชนในจังหวัด กรุงเทพฯ จนถึงปี พ.ศ. 2548 จึงได้ลาศึกษาต่อระดับปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต ในสาขาอายุรศาสตร์โรกระบบทางเดินหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย