

โรคกรดในกระเพาะอาหารไหลย้อนมายังคอและ กล่องเสียงกับการตรวจวัดความเป็นกรดต่าง สอบท่าหนึ่งบดตลอด 24 ชั่วโมง

ชัยรัตน์ นิรันดร์รัตน์, พ.บ.*

บุรพา กาญจนบัตร, พ.บ.**

บทคัดย่อ

โรคกรดในกระเพาะอาหารไหลย้อนกลับมายังหลอดอาหาร เป็นสาเหตุทำให้เกิดความผิดปกติหลายอย่างในบริเวณทางเดินอาหารและทางเดินหายใจส่วนบน กรดที่ไหลย้อนขึ้นมาขึ้นนั้นไม่เพียงสามารถไหลย้อนผ่านหูรูดของหลอดอาหารอันล่างมายังหลอดอาหารเท่านั้น แต่ยังสามารถไหลย้อนผ่านหูรูดของหลอดอาหารอันบนมายังคอหอย ลักษณะเช่นนี้เราเรียกเฉพาะว่า โรคกรดในกระเพาะอาหารไหลย้อนมายังคอ พบว่าอาการจุกแสบบริเวณอกในผู้ป่วยโรคระบบทางเดินอาหารเป็นอาการที่ชัดเจน อาการของโรคที่ไม่ชัดเจนคือ ไม่มีอาการจุกแสบ มักปรากฏอาการทางโสต คอ นาสิก โรคกรดในกระเพาะอาหารไหลย้อนมายังหลอดอาหาร ซึ่งก่อให้เกิดความผิดปกติ บริเวณคอหอย กล่องเสียง หลอดลมและหลอดลม หรือที่เรียกว่าโรคกรดในกระเพาะไหลย้อนมายังคอ มีรายงานว่ากรดนี้อาจเกี่ยวข้องหรือทำให้เกิดอาการจุกในคอ, เจ็บคอ, กลืนลำบาก, แผลที่กล่องเสียง, แกรนูโลมาของกล่องเสียง, กล่องเสียงอ่อนตัว, การตีบแคบของกล่องเสียง, กล่องเสียงหดเกร็ง, หลอดลมหดตัว, อาการไอเรื้อรัง และการหยุดหายใจเป็นพักๆ ในบางครั้งการวินิจฉัยโรคนี้ทำได้ยาก เนื่องจากอาการผู้ป่วยไม่ชัดเจน

ในปัจจุบันถือว่าการตรวจวัดความเป็นกรดต่างของหลอดอาหารเป็นเวลานาน 24 ชั่วโมง ด้วยสายที่ใส่ในหลอดอาหารที่มีการตรวจวัดในหลอดอาหารสองตำแหน่ง เป็นการตรวจวัดที่ดีที่สุดในรายงานนี้ได้นำเสนอวิธีการตรวจวัด การแปลผลในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีการกรดไหลย้อนของกรดขึ้นมาที่คอจำนวนสามคน ระบุถึงข้อดีและข้อจำกัดของวิธีการตรวจวัด ความแตกต่างระหว่างผู้ป่วยโรคนี้ที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารกับผู้ป่วยที่มีอาการทางโสต คอ นาสิก ตลอดจนรายละเอียดถึงการดูแลรักษาผู้ป่วย

* ภาควิชาจักษุ โสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

** กลุ่มงานศัลยกรรม วชิรพยาบาล กรุงเทพมหานคร
Department of Surgery, Vajira Hospital, Bangkok.

Abstract Laryngopharyngeal reflux disease : 24 - hour double - probe pH monitoring**Chairat Neruntarat, M.D.*****Burapa Kanjanabatr, M.D.****

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is believed to be an important etiologic factor in the development of many disorders of upper aerodigestive tract. The gastric acid reflux pass not only through the lower esophageal sphincter (LES) in to the esophagus, but also through the upper esophageal sphincter (UES) in to the pharynx, so that larynx is bathed in refluxate, which may spill into to tracheobronchial tree. Then laryngopharyngeal reflux (LPR) is defined as gastric acid reflux to the more proximal part of the pharynx. The most common pattern of GERD in the gastroenterology patient is typically heartburn. Many of the otolaryngologic upper aerodigestive tract manifestation of GERD are considered atypical by the gastroenterologist because they are not the focus of attention of a gastroenterologist, and often they may be unassociated with heartburn or esophagitis. Gastroesophageal reflux as a cause of disorders in pharynx, larynx, and tracheobronchial tree, laryngopharyngeal reflux, has been reported to be associated with, to complicate or possibly to cause globus pharyngeus, sore throat, dysphagia, contact ulcer, vocal cord granuloma, laryngomalacia, subglottic stenosis, laryngospasm, bronchoconstriction, chronic cough and reflex apnea. It remains difficult to clinically demonstrate the causal role of reflux due to limitations in diagnostic methodology.

Nowadays, the best way to demonstrate gastroesophageal reflux is with 24 - hour double probe pH monitoring. We report our experience using this pH monitoring in three patients with presumed LPR. The manuscript describes the limitations and advantages of standard diagnostic procedures and of pH monitoring. The differences between gastroenterology and otolaryngology patients with GERD are emphasized and the therapeutic recommendations are presented. (MJS 1998 ; 2 : 81-90)

Introduction

กรดในกระเพาะอาหารไหลย้อนกลับมาที่หลอดอาหาร พบได้ในคนปกติ มักเกิดหลังรับประทานอาหารซึ่งเป็นช่วงเวลาไม่นาน ไม่ก่อให้เกิดอาการหรือพยาธิสภาพ เรียกว่ามี physiological reflux แต่เมื่อกรดไหลย้อนกลับมาบ่อยและคงค้างอยู่เป็นเวลานานขึ้น

จะทำให้หลอดอาหารเกิดการอักเสบ ผู้ป่วยมีอาการหรือภาวะแทรกซ้อนขึ้นเรียกว่ามี pathological reflux เกิดโรคซึ่งเรียกว่า gastroesophageal reflux disease (GERD) หรือโรค reflux esophagitis¹ อย่างไรก็ตามพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นไม่ได้จำกัดเฉพาะหลอดอาหารพบว่าเกิดพยาธิสภาพกับบริเวณอื่นได้ โรคนี้มีอาการเรื้อรัง กลับเป็นซ้ำได้บ่อย มักถูกกละเลยและไม่ได้รับ

การวินิจฉัยอย่างถูกต้อง เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีทั้งอาการไม่ชัดเจน (atypical) และอาการชัดเจน คืออาการจุกแน่น แสบร้อนบริเวณหน้าอกหรือลิ้นปี่ (heart burn) โดยเฉพาะเกิดหลังรับประทานอาหารรสจัด อาหารมันอาหารที่มีเครื่องเทศกระเทียมเครื่องตีหมาแพ แอลกอฮอล์ เป็นต้น โดยกลุ่มที่มีอาการไม่ชัดเจน อาจมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งก็ได้ เช่น กลืนลำบาก เสียงแหบ จุกแน่นในคอ รู้สึกมีเสมหะติดคอ ไอเรื้อรังหรืออาการเจ็บหน้าอกคล้ายโรคหัวใจ² โดยไม่มีอาการ heart burn เลย³ เดิมในรายที่วินิจฉัยได้มักมีอาการมากแล้วหรือวินิจฉัยได้ด้วยความไม่มั่นใจ เมื่อกรดสามารถไหลย้อนถึงบริเวณคอ กล้องเสียง หลอดคอ หลอดลม ทำให้ผู้ป่วยมีอาการแสดงทางโสต คอ นาสิก เรียกว่าโรค laryngopharyngeal reflux disease (LPR) ขึ้นได้ นอกจากการซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียดแล้ว บางครั้งยังไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ จำเป็นต้องใช้การสืบค้นที่เฉพาะ ซึ่งในแนวทางใหม่พบว่าการตรวจวัดค่าความเป็นกรดต่างที่ตำแหน่งหลอดอาหารและคอตลอด 24 ชั่วโมง ด้วย probe 2 ตำแหน่งนั้น ช่วยการวินิจฉัยได้แม่นยำ มี sensitivity และ specificity สูง และมีเทคนิคการวัด การแปลผล ได้หลายวิธี⁴ ได้นำเสนอแนวทางการวินิจฉัย การสืบค้นเฉพาะแบบใหม่ แนวทางการรักษา เพื่อการดูแลผู้ป่วยทางโสต คอ นาสิก ที่มีกรดไหลย้อนขึ้นมาจากกระเพาะอาหารได้รับการดูแลอย่างถูกต้องเหมาะสมและครอบคลุม

Materials & Methods

เตรียมผู้ป่วยโดยให้งดยาที่จะมีผลต่อหูรูดของกระเพาะอาหาร ให้ผู้ป่วยงดน้ำ งดอาหาร หลังเที่ยงคืน จัดเตรียมผู้ป่วยในท่านั่งแล้วทำการตรวจหลอดอาหารด้วย manometry ด้วยระบบ low compliance pneumohydraulic perfusion เพื่อหาตำแหน่ง LES และ UES ซึ่งรู้ตำแหน่งโดยวัดระยะด้วยวิธี pull – through ต่อมาทำการ calibrate ให้ probe ทั้งบนและล่างใน buffer solution ที่ pH 7 และ 1 ก่อนทำการทดสอบใส่สาย catheter ที่มี probe บนและล่าง (double probe :รูปที่ 1) เข้าทางจมูก แล้วส่องกล้องเพื่อดูตำแหน่งให้วาง probe อันบนไว้บริเวณหลอดอาหารต่ำกว่ารูเปิดของหลอดอาหาร โดยใช้กล้องส่องชนิด flexible

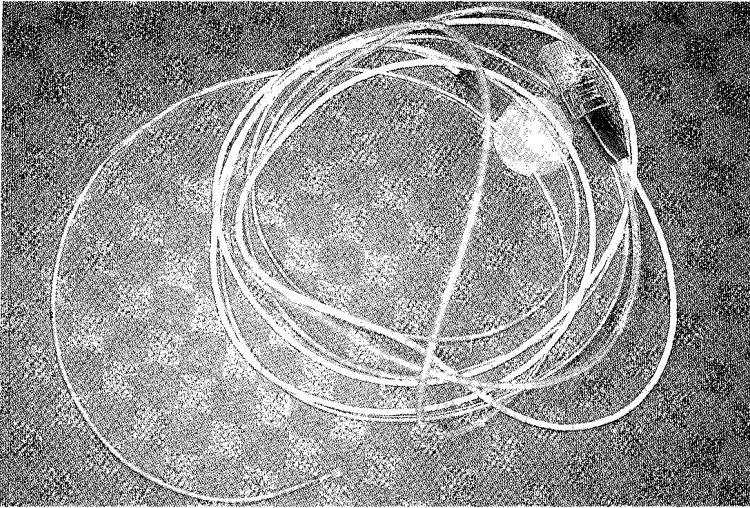
laryngoscope หาตำแหน่งของหลอดอาหาร วาง probe อันบนไว้บริเวณที่เชื่อมหลอดอาหารสามารถห่อหุ้ม probe ไว้ได้ทุกด้าน probe นี้จะถูกวางอยู่ในตำแหน่ง UES และใกล้กับกล่องเสียงและ hypopharynx มากที่สุดเท่าที่จะวางได้ ส่วน probe ล่างให้วางไว้เหนือ LES ขึ้นมา 5 เซนติเมตร probe บนและล่างจะห่างกันพอประมาณ คือ 15 เซนติเมตรหรือ 20 เซนติเมตร (รูปที่ 2) หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารและดื่มน้ำให้ใกล้เคียงกับที่ปฏิบัติในชีวิตประจำวันมากที่สุด แต่งดอาหารพวกนม กาแฟ ชา ซอโคโกแลต บันทึกเวลาเริ่มรับประทานอาหารหรือดื่มน้ำจนสิ้นสุด บันทึกเวลานอนบนเตียงจนถึงเวลาลุกจากเตียง บันทึกเวลาเมื่อรู้สึกจุกแสบบริเวณยอดอก แสบบริเวณอกหรืออาการจุกที่คอ อาการหายใจอึดอัดแน่นๆ หรือเวลาที่มีอาการไอมากๆ เอาไว้

ณ เวลาใดที่ความเป็นกรดเป็นด่างเปลี่ยนแปลงไป จะถูกบันทึกเอาไว้ในเครื่องตลอด 24 ชั่วโมง (รูปที่ 3) แล้วนำไปคำนวณโดยคอมพิวเตอร์โปรแกรม "Esophograme" แสดงผลเป็นกราฟและตัวเลขเมื่อ pH ลดต่ำกว่า 4 นานเกิน 4 วินาที ถือว่ามีปรากฏการณ์ของการย้อนของกรดขึ้นมาที่ probe ในหลอดอาหาร และถูกตรวจวัดได้ เกิดความผิดปกติเมื่อมีกรดย้อนขึ้นมาเป็นเวลาเกิน 4.39% ของเวลาที่ตรวจวัดทั้งหมด โดยแยกละเอียดเป็นในท่า supine มีค่ามากกว่า 1.8% หรือในท่า upright มีค่ามากกว่า 5.85% ให้ถือว่าผู้ป่วยมีกรดย้อนขึ้นมาบริเวณหลอดอาหารผิดปกติ⁴

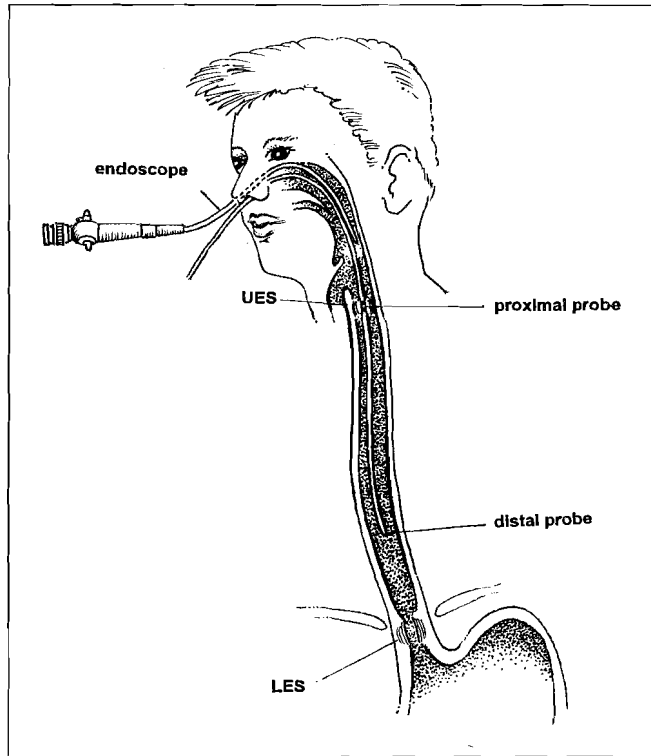
สำหรับ probe อันบน เมื่อมีกรดย้อนขึ้นมาถึง ทำให้มีสภาพเป็นกรดมากกว่า 0.1% ของเวลาที่ตรวจวัดทั้งหมด หรือในท่า supine มีค่ามากกว่า 0% หรือในท่า upright มีค่ามากกว่า 0.2% ให้ถือว่าผู้ป่วยมีกรดย้อนขึ้นมาบริเวณคอหอยผิดปกติ หรือถ้านับเฉพาะ reflux episode คือเหตุการณ์ที่มีกรดทันขึ้นมา และสภาพ pH ต่ำกว่า 4 เกิน 4 วินาทีนั้น เกิน 4 เหตุการณ์ให้ถือว่าผิดปกติ⁴ แต่ถ้าวาง probe ไว้เหนือ UES อยู่ 2 เซนติเมตร หรือที่ hypopharynx แม้มีเพียง 1 เหตุการณ์ก็ให้ถือว่าผิดปกติ¹

ลักษณะของผู้ป่วย

1. ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 60 ปี มีอาการจุกแน่น



รูปที่ 1 Catheter ที่มี probe บนและล่าง



รูปที่ 2 ตำแหน่งของ probe ในหลอดอาหาร



รูปที่ 3 ลักษณะผู้ป่วยและเครื่องมือ บันทึกความเป็นกรดต่าง 24 ชั่วโมง

บริเวณคอ รู้สึกเสมหะติดคอ ต้องขากเสมหะเป็นระยะๆ คอแห้ง รู้สึกหายใจแล้วจุกแน่นบริเวณคอ ไม่มีอาการ แสบตรงลิ้นปี่ ไม่มีอาการจุกบริเวณหน้าอก ไม่มีอาการ เจ็บหน้าอก ไม่ไอ หายใจทางจมูกได้ดี ไม่มีน้ำมูก ไม่คัน จมูก กลืนอาหารได้สะดวก ไม่มีเสียงแหบ ไม่กินเหล้า หรือสูบบุหรี่ เคยเป็นโรคกระเพาะ เจ็บท้องบ่อยๆ เมื่อ 1 ปีก่อน อาการหายขาดมา 6 เดือนแล้ว อาการจุก แน่นคอกนี้ได้พบแพทย์หลายแห่ง อาการไม่ดีขึ้น กังวล กลัวจะมีเนื้องอกชนิดร้ายแรง

ตรวจร่างกายทางโสต ศอ นาสิก อยู่ในเกณฑ์ ปกติ ตรวจร่างกายระบบทั่วไปอยู่ในเกณฑ์ปกติ กลืน แบ่งแล้วถ่ายภาพรังสีปกติดีส่องกล้อง gastroscopy ปกติดี ได้ทำการตรวจ 24 HR pH monitoring โดยใช้ probe อันบนอยู่บริเวณใกล้คอหอยบริเวณ UES และ probe อันล่างอยู่เหนือบริเวณ LES ขึ้นมา 5 เซนติเมตร (หลังการทำ manometry ซึ่งปกติ) ได้ผลดังนี้คือในท่า

Upright มีกรดไหลย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 6.6% ของเวลาทั้งหมด

Supine มีกรดไหลย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 3.4% ของเวลาทั้งหมด

รวมเวลามีกรดไหลย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 8.4% ของเวลาทั้งหมด

พบกรดย้อนขึ้นมาที่คอหอยดังนี้คือ ในท่า

Upright มีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 3% ของเวลาทั้งหมด

Supine มีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 0.7% ของเวลาทั้งหมด

รวมเวลามีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 2.9% ของเวลาทั้งหมด

มีจำนวนครั้งของกรดที่ขึ้นมาที่คอหอย (number of reflux episodes) 7 ครั้ง

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น GERD และมี LPR ร่วมด้วย ให้การรักษาด้วยการเปลี่ยนแปลง life style ให้ omeprazole 40 มก. วันละครั้ง อาการดีขึ้นในเวลา 2 เดือน เปลี่ยนเป็นให้ ranitidine 100 มก. เช้า เย็น ร่วมกับ cisapride 10 มก. 4 เวลา ต่ออีก 3 เดือน และหยุดยา ผู้ป่วยกลับมีอาการใหม่อีกหลังหยุดยา 8 เดือน เริ่มรักษาแบบเดิมอาการดีขึ้น ขณะนี้ผู้ป่วยได้รับ

ยา maintenance ด้วย ranitidine และ cisapride ยังไม่หยุดยา ติดตามผู้ป่วยครบ 1 ปีอาการดีขึ้น

2. ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 50 ปี อาชีพรับราชการ

มีอาการไอเรื้อรังโหมากตอนกลางวันกลางคืนนอนหลับได้ เป็นมา 6 เดือน ไม่มีเสมหะปน ไม่มีไอเป็นเลือด ไม่มีไข้ หายใจทางจมูกได้ดี ไม่มีอาการแน่นจมูก ไม่มีน้ำมูก ไม่มีแสบหรือเจ็บหน้าอก กลืนอาหารได้ดี เสียงไม่แหบ ไม่กินเหล้าสูบบุหรี่ เคยมีอาการปวดท้องบ่อยๆ มาก่อน ได้รับการส่องกล้องและวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระเพาะอักเสบ กินยาอาการดีขึ้นมากแล้วไม่มีปวดท้องแบบเดิมอีก ภาพถ่ายทางรังสีของทรวงอกอยู่ในเกณฑ์ปกติ ตรวจเสมหะไม่พบเชื้อแบคทีเรียหรือวัณโรค ให้การรักษาด้วยยาแก้อิโยาขยายหลอดลมเป็นเวลา 2 เดือน อาการคงเดิม ผู้ป่วยถูกส่งมาปรึกษาที่แผนก ทำการตรวจร่างกายทั่วไปปกติดี ตรวจทางโสต ศอ นาสิก อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ได้ทำการถ่ายภาพทางรังสีขณะกลืนแบ่งปกติ ดี ผล gastroscopy ปกติ ทำการตรวจ manometry ปกติดี ตรวจ 24 HR pH monitoring พบกรดย้อนขึ้นมาที่ probe อันล่างได้ผลดังนี้คือ

Upright มีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 11.4% ของเวลาทั้งหมด

Supine มีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 6.5% ของเวลาทั้งหมด

รวมเวลามีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 7.5% ของเวลาทั้งหมด

พบกรดย้อนขึ้นมาทำให้ตรวจวัดได้โดย probe อันบนที่วางบริเวณ UES ได้ผลดังนี้ ในท่า

Upright มีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 5% ของเวลาทั้งหมด

Supine มีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 1.3% ของเวลาทั้งหมด

รวมเวลามีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 4.3% ของเวลาทั้งหมด

มีจำนวนกรดย้อนขึ้นมาที่คอหอย 4 ครั้ง

ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตัว เช่น การรับประทานอาหาร การหลีกเลี่ยงอาหารหรือเครื่องดื่มบางชนิด ได้รับยา ranitidine 150 มก. เช้า เย็น อาการ

ไหลลดลงในเวลา 1 เดือน อาการหายไปเมื่อครบ 3 เดือน ผู้ป่วยหยุดยาได้ 3 เดือนกลับมีอาการเป็นอีกครั้ง ได้รับการรักษาแบบเดิมอาการดีขึ้นใน 1 เดือน ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลาครบ 1 ปี ผู้ป่วยไม่มีอาการตลอดระยะเวลาดังกล่าว

3. ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 50 ปี อาชีพทำนา มีอาการจุกแน่นบริเวณคอ เสียงแหบ มีเสมหะติดคอ ไม่มีอาการแสบหรือเจ็บบริเวณหน้าอก หายใจทางจมูกได้ดี ไม่มีน้ำมูก ไม่แน่นจมูก กลืนอาหารได้สะดวกดี

ตรวจร่างกายทั่วไปปกติ และตรวจร่างกายทางโสต ศอ นาสิก พบการอักเสบของกล่องเสียง arytenoid บวมแดงทั้ง 2 ข้าง พบสายเสียงส่วนหน้าปกติ ภาพถ่ายภาพรังสีขณะกลืนแบ่งปกติ ผล gastroscopy ปกติ ทำการตรวจ manometry ปกติดี มี propulsion และ coordination ดี ความดันหูรูดบนล่างปกติ ตรวจ 24 HR pH nomitring พบกรดย้อนขึ้นมา ทำให้ตรวจวัดได้โดย probe อันล่าง ได้ผลดังนี้คือ

Upright มีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 9.2% ของเวลาทั้งหมด

Supine มีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 5.1% ของเวลาทั้งหมด

รวมเวลาที่มีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 7.4% ของเวลาทั้งหมด

พบกรดย้อนขึ้นมา ทำให้ตรวจวัดได้โดย probe อันบนที่วางบริเวณ UES ได้ผลดังนี้

Upright มีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 3% ของเวลาทั้งหมด

Supine มีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 1% ของเวลาทั้งหมด

รวมเวลาที่มีกรดย้อนแล้วมีการวัด pH ได้น้อยกว่า 4 คิดเป็น 2.9% ของเวลาทั้งหมด

มีจำนวนครั้งของกรดย้อนขึ้นมาที่คอหอย 6 ครั้ง

ผู้ป่วยได้รับการแนะนำเรื่องอาหาร การนอนหัวสูง การหลีกเลี่ยงอาหารและเครื่องดื่มบางชนิดได้ยา omeprazole 40 มก. ก่อนนอนเป็นเวลา 1 เดือน อาการเสียงแหบและจุกคอดดีขึ้น ให้อาหารครบ 3 เดือนแล้วหยุดยา ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 9 เดือน อาการปกติดี

ยังไม่เกิดเป็นซ้ำ ตรวจพบ arytenoid บวม ลักษณะ arytenoid ปกติ ไม่มีแผลหรือแกรนูโลมา

Discussion

เมื่อมีกรดไหลย้อนขึ้นมาที่หลอดอาหาร กรดที่ยังติดค้างในหลอดอาหารเป็นเวลานาน โดยเฉพาะเมื่อมีสภาวะความเป็นกรดต่างเป็น $\text{pH} < 4$ จะก่อให้เกิดภัยอันตรายต่อหลอดอาหารได้มาก ทำให้เกิดพยาธิสภาพหรือผู้ป่วยมีอาการขึ้น เรียกโรคนี้นี้ว่า gastroesophageal reflux disease (GERD)¹ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยบางคนที่มีกรดไหลย้อนมาอาจก่อพยาธิสภาพที่กล่องเสียง, คอหอยได้ เรียกโรคนี้นี้ว่า laryngopharyngeal reflux (LPR)⁵ ซึ่งนับตั้งแต่สังเกตุ และรายงานของ Delahunty⁶ และ Cherry⁷ ที่พบว่า contact ulcer บริเวณกล่องเสียงเกิดจากกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาและเขาเรียกแผลนี้ว่าเป็นแผล peptic ของกล่องเสียง ในเวลาต่อมาจึงพบว่าโรคทางโสต ศอ นาสิก หลายโรค มีความเกี่ยวข้องกับการไหลย้อนของกรดจากกระเพาะอาหารโดยตรง

สาเหตุของ GERD มีได้หลายสาเหตุ อาจเกิดจากสาเหตุใดสาเหตุหนึ่งหรือหลายสาเหตุร่วมกัน ส่งผลให้มีกรดในกระเพาะอาหารไหลย้อนขึ้นมาทำให้เกิดพยาธิสภาพในหลอดอาหาร มีสาเหตุได้ดังนี้^{3,4,8}

1. เกิดความผิดปกติที่หูรูดของหลอดอาหารส่วนปลาย โดยที่อาจมีความดันของหูรูดของหลอดอาหารส่วนปลายต่ำกว่าปกติ หูรูดของหลอดอาหารส่วนปลายคลายตัวบ่อยขึ้นกว่าปกติ

2. มีกรดภายในกระเพาะมากขึ้น กรดย้อนกลับขึ้นมาที่หลอดอาหารได้ง่ายขึ้น เช่น ในผู้ป่วยที่มีภาวะเครียด สูบบุหรี่มาก

3. ในขณะที่หายใจเข้าแรงๆ ทำให้แรงดันในช่องท้องและกระเพาะอาหารมากขึ้นกว่าปกติ เมื่อเปรียบเทียบกับความดันในหลอดอาหาร แรงดันนี้ทำให้กรดย้อนขึ้นมาได้ง่าย เช่น ในผู้ป่วยอ้วน เป็นโรคหอบหืด หรือผู้ที่ใส่เสื้อผ้าคับเกินไป

4. เวลาใช้ย่อยอาหารนานขึ้น เกิดการค้างของอาหารและกรด ทำให้กรดมีโอกาสย้อนขึ้นมาได้ง่าย

5. น้ำลายลดลง ทำให้สภาพเป็นด่างลดลง

กรดที่ย้อนขึ้นมาสามารถทำอันตรายต่อหลอดอาหารได้ง่ายขึ้น

6. การบีบตัวของหลอดอาหารลดลง ทำให้การบีบไล่กรดที่ย้อนขึ้นมาที่หลอดอาหารให้ลงสู่กระเพาะลดลง กรณีมีโอกาสทำอันตรายต่อหลอดอาหารได้ง่ายขึ้น

7. กระเพาะอาหารเลื่อนขึ้นมาเหนือกระบังลม ทำให้การบีบตัวของหลอดอาหารเพื่อให้อาหารผ่านส่วนปลายของหลอดอาหารทำได้ไม่ดี เกิดการอักเสบของหลอดอาหาร

8. อาหารและยาหลายชนิดทำให้ความดันหูรูดของหลอดอาหารส่วนปลายลดลง ได้แก่ อาหารไขมัน ชอคโกแลต เปปเปอร์มินท์ สุรา กาแฟ น้ำส้ม ยา theophylline, diazepam, calcium antagonist เป็นต้น

9. เยื่อของหลอดอาหารมีความต้านทานต่อการลดลงกว่าเดิม

ผู้ป่วยมักมีสาเหตุในข้อแรกเป็นสาเหตุนำ และมีสาเหตุอื่นๆ ร่วมกัน เมื่อศึกษาพยาธิวิทยาที่หลอดอาหารส่วนปลายโดยการส่องกล้อง จะพบว่า เกิด hyperplasia ของเยื่อ, papillae มีการยื่นยาวขึ้น พบเซลล์การอักเสบแทรกอยู่ทั่วไป เกิดอาการบวมแดงที่ส่วนล่างของหลอดอาหารเห็นรอยต่อของเยื่อ squamous และ columna ไม่ชัดเจนเหมือนปกติ ต่อมาเมื่อแผลตามความยาวของหลอดอาหารหรือเป็นแผลรูปไข่ขอบแดงขรุขระ หรืออาจพบการตีบแคบของหลอดอาหาร Savory และ Miller⁹ ได้แบ่งความรุนแรงของการอักเสบจากกรดที่ไหลย้อนมาทำอันตรายต่อหลอดอาหารส่วนปลายเป็น 4 ระดับ

ระดับ 1. มีบวมแดง และมีแผลเป็นแห่งๆ

ระดับ 2. แผลติดรวมกัน

ระดับ 3. แผลรอบหลอดอาหารทั้งหมด

ระดับ 4. มีการตีบแคบของหลอดอาหาร

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในโรคนี้ประมาณ 50% อาจไม่พบพยาธิสภาพเหล่านี้ที่หลอดอาหารจากการส่องกล้องเลยก็ได้ อย่างในผู้ป่วยรายนี้อาการที่ชัดเจนทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ได้แก่¹⁰

1. อาการแสบหน้าอกบริเวณหลังต่อ sternum และลิ้นปี่ มีอาการเพิ่มขึ้นหลังรับประทานอาหาร เช่น รสจัด อาหารมัน

2. อาการเจ็บหน้าอกบริเวณเดียวกัน มีอาการ

ปวดร้าวไปที่ขากรรไกร คอ และแขน

3. อาการกลืนลำบาก อาจเกิดจากการบีบตัวของหลอดอาหารผิดปกติ หลอดอาหารอักเสบ หรือเกิดการอุดตันของหลอดอาหาร

4. รู้สึกเปรี้ยวหรือขมในปาก เป็นมากเมื่อก้มหรือมีความดันในช่องท้องมากขึ้น หรือหลังรับประทานอาหารมากๆ

5. รู้สึกมีน้ำลายออกมามาก เกิดพร้อมๆ กับอาการแสบหน้าอก จากการที่ร่างกายพยายามป้องกันกรดที่ย้อนขึ้นมาโดยการหลั่งน้ำลายออกมาเพิ่มขึ้น

สำหรับผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ทางโสต ศอ นาสิก มักมาด้วยอาการไม่ชัดเจน ซึ่งอาจเกิดกับระบบทางเดินหายใจได้ เช่น มีอาการไอเรื้อรัง เช่น ในผู้ป่วยรายที่ 2 หรืออาจมีอาการอักเสบโดยตรงหรือกระตุ้นประสาทเวกส์ทำให้หลอดลมหดตัวได้¹¹ ทางโสต ศอ นาสิก นั้นผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการเสียงแหบเหมือนในผู้ป่วยรายที่ 3 เพราะกรดย้อนขึ้นมาถึงบริเวณคอมีการอักเสบของกล่องเสียงทางด้านหลัง¹² เจ็บคอ อยากรากเสมหะ (87%) รู้สึกจุกบริเวณคอ (globus pharyngeus) กลืนอาหารลำบาก ไอ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมะเร็งที่กล่องเสียง กล่องเสียงตีบ (laryngeal stenosis) กล่องเสียงอ่อนตัว (laryngomalacia)¹³ มี GERD ร่วมกัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้พบแพทย์ทางโสต ศอ นาสิก มีอาการแสบจุกหน้าอกซึ่งเป็นอาการชัดเจนเพียง 20% ผู้ป่วยรายที่ 3 ไม่มีอาการชัดเจนของโรคนี้เลยซึ่งอาการแสดงทางโสต ศอ นาสิก ของโรคที่มีกรดย้อนขึ้นมาในหลอดอาหาร มีความแตกต่างจากอาการแสดงทางระบบทางเดินอาหาร^{1,14} กล่าวคือ

1. พบอาการแสดงที่คอโดยไม่จำเป็นต้องมีอาการชัดเจนของโรคนี้คือ จุกเสียด แน่นที่หน้าอก อาการแสบที่หน้าอก

2. มีอาการ

– globus pharyngeus

– เสียงแหบ เกิดจากการอักเสบของกล่อง

เสียงทางด้านหลัง (posterior pharyngitis หรือมีการอักเสบของกล่องเสียงโดยทั่วไปในบางรายงานพบผู้ป่วยทางโสต ศอ นาสิก มีกรดย้อนขึ้นมาในหลอดอาหารได้เป็นจำนวนครั้งหนึ่งของผู้ป่วยเสียงแหบทั้งหมด

– ไอเรื้อรัง มีการสูดสำลักกรดเข้าในหลอดลม

หรือเกิดจากการอักเสบของกล่องเสียง การอักเสบของคอหอย

– กลืนลำบาก จากการอักเสบของคอ หรือการอักเสบของกล่องเสียง หรือเกิดจากการบีบตัวของหลอดอาหารน้อยลง หรือหลอดอาหารตอนล่างมีการตีบตัว

– เยื่อบุของคอ กล่องเสียง และหลอดอาหารมีการอักเสบ ผู้ป่วยรู้สึกปวดคอ คอแห้ง

3. เวลาที่กรดย้อนและก่อภยันตรายที่บริเวณกล่องเสียงและค่อน้อยกว่าเวลาที่กรดย้อนและก่อภยันตรายต่อหลอดอาหาร แต่ภยันตรายกลับมีมากกว่า เพราะเยื่อบุบริเวณนี้ทนต่อกรดได้น้อยกว่าของหลอดอาหาร

4. พบว่าผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียง ผู้ป่วยกล่องเสียงตีบแคบมีกรดย้อนขึ้นมาที่หลอดอาหาร และกรดย้อนขึ้นมาที่คอได้บ่อยกว่า ผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ เช่น กลุ่ม globus pharyngeus กลุ่มไอเรื้อรัง กลืนลำบากหรือเสียงแหบ Koufman^{1,14} จึงตั้งสมมุติฐานว่า เป็นไปได้ที่โรคนี้อาจเป็นสาเหตุหนึ่งในผู้ป่วยมะเร็งกล่องเสียงกล่องเสียงตีบแคบ นอกจากนี้ยังพบโรคนี้ร่วมกับผู้ป่วยเด็กที่มีโรค laryngomalacia, congenital tracheal stenosis ได้ และเมื่อให้การรักษาไปร่วมกันทำให้ผู้ป่วยหายป่วยได้เร็วขึ้น

พยาธิสภาพบริเวณกล่องเสียง คอหอย^{1,5,15,16} มีได้ตั้งแต่การอักเสบแบบเฉียบพลัน การเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุ การเกิดแผล การเกิด granuloma การอักเสบของกล่องเสียงด้านหลัง (posterior laryngitis) การอักเสบของข้อต่อ cricoarytenoid, patchdermia laryngitis, contact ulcer, vocal cord granuloma เป็นต้น

อาการจุกแน่นที่คอ (glabus pharyngeus) Koufman¹ ระบุว่าอาจเกิดจากสาเหตุข้อใดข้อหนึ่งหรือร่วมกันก็ได้ คือจะมีพยาธิสภาพบริเวณคอโดยตรงหรือไม่ก็ได้ สาเหตุมีได้ดังนี้ คือ

1. Reflex cricopharyngeal hypertension คือกรดกระตุ้นบริเวณหลอดอาหารส่วนปลาย แล้วส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาบริเวณหลอดอาหารส่วนต้นมีการบีบรัดตัวเพิ่มขึ้น

2. Referred globus sensation เข้าใจว่ามีการกระตุ้นผ่านเส้นประสาทสมองที่ 10 ให้เกิดความรู้สึกนี้ขึ้น

3. เกิดการอักเสบวาระคายเคืองบริเวณคอและกล่องเสียงจากกรดที่ย้อนขึ้นมาทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อบริเวณนี้โดยตรง การอักเสบเกิดขึ้นได้ง่ายกว่าหลอดอาหารส่วนล่าง เนื่องจากเยื่อบุของหลอดอาหารทนกรดได้น้อยกว่า ในผู้ป่วยรายที่ 3 พบการอักเสบบริเวณ arytenoid และไม่พบรอยโรคที่หลอดอาหารส่วนปลาย การวินิจฉัยโรคได้จากประวัติ ตรวจร่างกายและการสืบค้นทางรังสีวิทยา, การส่องกล้อง, การวัดความดันในหลอดอาหาร เมื่อศึกษาการบีบตัว paristalsis ความดันของหลอดขณะพัก (resting pressure) ตำแหน่งของหลอดบนและล่าง (UES, LES) เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยและเพื่อที่จะดูการบีบตัวและความสามารถในการกำจัดกรดของหลอดอาหาร การทดสอบความไวของหลอดอาหารต่อการถูกกรด (acid perfussion test), การทดสอบความสามารถในการกำจัดกรดที่ย้อนขึ้นมาในหลอดอาหาร (acid clearance test), การทดสอบ LES ในการป้องกัน reflux (standard acid reflux test) และการทดสอบความเป็นกรดต่างของหลอดอาหารเป็นเวลา 24 ชั่วโมง (24 HR pH monitoring)^{3,8}

การใช้ 24 HR pH monitoring ในการช่วยวินิจฉัยโรค GERD ที่อาจก่อให้เกิดพยาธิสภาพที่คอ หรือที่เรียกเฉพาะว่า laryngopharyngeal reflux (LPR) นี้ต้องใช้สาย catheter ที่มี 2 probe โดย probe อันล่างวางเหนือ LES ขึ้นมา 5 เซนติเมตร ส่วน probe อันบนนั้นสามารถวางไว้ที่ UES หรือเหนือ UES ขึ้นมา 2 เซนติเมตร โดยมีข้อสังเกตดังนี้คือ

1. การตรวจโดยการวาง probe มีความเห็นต่างกันออกไปในหลายรายงาน^{1,15,17,18} วางไว้เหนือหลอดอันบน (UES) 2 เซนติเมตร แต่บริเวณนี้ probe ไม่ได้รับการห่อหุ้มโดยเนื้อเยื่อโดยรอบได้ทุกขณะทำให้การตรวจจับกรดที่ย้อนขึ้นมาผิดพลาดได้ ส่วน Smit⁴ วาง probe ไว้บริเวณหลอดอันบน ซึ่งบริเวณนี้กรดจะย้อนขึ้นมาถึงได้บ่อยกว่าแบบแรก มีเนื้อเยื่อของหลอดอาหารห่อหุ้มอยู่โดยรอบ probe แต่ห่างจากกล่องเสียงและคอหอยมากกว่าแบบแรก การตรวจจับกรดที่ย้อนขึ้นมาอาจไม่ใกล้เคียงกับตำแหน่งที่กรดมาทำภยันตรายบริเวณกล่องเสียงและคอจริงๆ จึงต้องกำหนดจำนวน reflux episode ให้มากกว่า 3 ครั้ง จึงจะถือว่าผิดปกติ ส่วนวิธีแรกแม้มีจำนวน reflux episode มากกว่าหรือ

เท่ากับ 1 ก็ถือว่ามีการดีขึ้นจนถึงบริเวณคอหอยและ
กล่องเสียงและก่อให้เกิดภัยอันตรายแล้ว

2. บางครั้งค่าการทดสอบความเป็นกรดต่าง 24
ชั่วโมง เป็นปกติ แต่ผู้ป่วยมีอาการชัดเจน และตรวจ
พบพยาธิสภาพทางกล่องส่องหรือภาพถ่ายทางรังสีพบ
พยาธิสภาพ ซึ่งเกิดขึ้นได้อย่างไรก็ตามปัจจุบันถือว่าการ
ตรวจนี้เป็น gold standard ซึ่งการทดสอบความเป็น
กรดต่าง 24 ชั่วโมงนี้มี specificity และ sensitivity
สูง โดยเฉลี่ยเป็น 95 และ 85 ตามลำดับ¹

3. วิธีนี้ต้องใช้เครื่องมือที่มีราคาแพง และสาย
probe ใช้ได้ในผู้ป่วย 5-10 ราย อย่างไรก็ตามวิธีนี้
สามารถช่วยให้การวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยได้ดี

หลักการของการตรวจวัดวิธีนี้คือ ตรวจวัดความเป็น
กรดเป็นกรดเป็นด่าง ภายในหลอดอาหาร ซึ่งในผู้ป่วยโรคนี้
พบว่า ในหลอดอาหารหรือบริเวณคอหอยมีสภาพเป็น
กรดอยู่นานกว่าปรกติ โดยถือว่าช่วงเวลาหรือเหตุการณ์
ที่หลอดอาหารมีสภาพเป็นกรดอยู่นานเกิน 4 วินาที
และความเป็นกรดมีมากคือ pH<4 ให้มีการนับช่วงเวลา
หรือเหตุการณ์นั้นไว้ตลอดเวลา 24 ชั่วโมง เปรียบ
เทียบกับคนปรกติ กลุ่มผู้ป่วยโรคนี้มีช่วงเวลาหรือ
เหตุการณ์นี้มากกว่าปรกติ ตรวจพบว่าช่วงเวลาหรือ
เหตุการณ์ที่หลอดอาหารมีสภาพเป็นกรดทั้งสอง
ตำแหน่งอยู่นานเกินปรกติทุกราย

การรักษา

ให้การรักษา GERD โดยรวม เพื่อขจัดปัญหาให้
การไหลย้อนกลับของกรดนั้นไม่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพที่
หลอดอาหารที่คอหรือระบบทางเดินหายใจอื่นๆ โดยมี
จุดมุ่งหวังให้หลอดของหลอดอาหารป้องกันการย้อน
กลับของกรดได้ดีขึ้น ลดกรดในกระเพาะ ลด gastric
emptying time ให้หลอดอาหารบีบตัวไล่กรดลง
กระเพาะได้ดีขึ้น มีขั้นตอนดังนี้คือ^{1,5,8,19}

1. ไม่รับประทานอาหารแล้วเข้านอนในทันที
ควรเว้นระยะไว้อย่างน้อย 3 ชั่วโมง
2. รับประทานอาหารปริมาณน้อยๆ ในแต่ละมื้อ
มื้อเย็นไม่ควรรับประทานอาหารมาก
3. หลีกเลี่ยงอาหารที่ทำให้กระเพาะต้องใช้เวลา
ในการย่อยอยู่นาน หรืออาหารที่ส่งเสริมให้มีการ
ย้อนของกรดขึ้นมาได้ง่าย เช่น อาหารมัน อาหาร

รสเปรี้ยว ชา กาแฟ ซอซโกแลต แอลกอฮอล์

4. นอนให้ศีรษะยกสูงขึ้นจากปรกติประมาณ
6 นิ้ว ช่วยให้ผู้ป่วยประมาณ 60% มีอาการดีขึ้น (แม้
การย้อนของกรดขึ้นมาไม่มีการเปลี่ยนแปลง) ให้จัด
ภาวะเครียด หลีกเลี่ยงการทำงานการออกกำลังกายที่
หักโหมจนเกินไป

5. ลดน้ำหนัก หลีกเลี่ยงเสื้อผ้าเครื่องแต่งกายที่
รัดแน่นจนเกินไป

6. หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ทำให้ความดันหูรูดอัน
ล่างลดลง เช่น ยา anticholinergic, theophylline,
diazepam, narcotic, calcium channel blocker, β
adrenergic agonists, NSAIDS

7. H_2 - antagonist ขนาดที่ใช้สูงกว่าในการ
รักษาโรคกระเพาะ 2 เท่า เช่น cimetidine เป็น 400 มก.
เช้า-เย็น ยา ranitidine 150 มก. เช้า-เย็น เป็นเวลา
6-8 สัปดาห์ ยานี้จะลดการกระตุ้น parietal cell โดย
จะแย่งจับกับ histamine receptor พบว่าสามารถลด
กรด ที่ถูกกระตุ้นโดยสารแกสตริน สาร cholinergic
และอาหารบางชนิดได้ แต่อย่างไรก็ตามกรดก็ยังถูกกระตุ้น
ให้หลั่งออกมาด้วยวิธีอื่นๆ สามารถเพิ่มยาเป็นขนาด
700 มก. เช้า-เย็น หรือ 3 เวลา หรือให้ famotidine
20 มก. เช้า-เย็น แทน ranitidine ยามีประสิทธิภาพ
ลดกรดได้ระดับหนึ่ง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นประมาณ
70% และหายขาดได้ราว 50%

9. พิจารณาให้ยา prokinetic ซึ่งช่วยปรับการ
บีบตัวของหลอดอาหารและกระเพาะอาหารช่วยเพิ่ม
ความดันหูรูดอันล่าง ช่วยลดเวลาย่อยอาหารของ
กระเพาะอาหาร ในรายที่ยาลดกรดในกระเพาะไม่ได้ผล
ให้พิจารณาใช้ยาเหล่านี้ไปพร้อมกัน ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ meto-
clopramide, cisapride

10. ถ้าการรักษาไม่ได้ผลอีกให้ omeprazole ซึ่ง
เป็นยาในกลุ่ม hydrogen ion blocker ทำให้การหลั่งกรด
ในกระเพาะลดลงได้มากกว่าร้อยละ 90 ให้ขนาด 20-
40 มก. วันละครั้งก่อนนอน โดยเฉลี่ยพบอาการดีขึ้น
ร้อยละ 85 มีฤทธิ์ข้างเคียงน้อย อย่างไรก็ตามพบ
รายงานว่าผู้ป่วยเกิดก้อนเนื้อออก carcinoid ในหลอด
อาหารได้²⁰ เลือกให้ผู้ป่วยในรายงานได้รับยาในกลุ่มนี้
และได้ผลดี

11. การผ่าตัด มีจุดมุ่งหมายให้มีการเพิ่มขนาด

ความยาวของหลอดอาหารส่วนที่อยู่ภายในช่องท้อง เพิ่มมุมระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะให้แหลมขึ้น และเพิ่มความดันของหูรูดอันล่างป้องกันการย้อนของกรด ทำผ่าตัดเมื่อให้ยาแล้วไม่ได้ผล หรือมีการเป็นซ้ำบ่อย มีหลอดอาหารตีบแคบ หรือมี hiatal hernia ขนาดใหญ่ นิยมทำวิธี Nissen fundoplication พบผู้ป่วยอาการดีขึ้น 93% (มีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้ 18%) ในรายงานนี้ ผู้ป่วยทั้ง 3 ราย ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด การให้ยา ได้ผลดี สามารถควบคุมอาการได้

ผู้ป่วยที่ถูกละเลยให้การวินิจฉัยช้า หรือให้การ รักษาไม่เหมาะสม อาจมีภาวะแทรกซ้อนที่หลอดอาหารได้คือ มีหลอดอาหารตีบแคบลง หรือเกิดมีการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุบริเวณหลอดอาหารส่วนล่าง มีเยื่อชนิด columnar แทนที่ชนิด squamous เหนือต่อ esophagogastric junction เรียกว่า Barrett's esophagus มีโอกาสเปลี่ยนแปลงเป็นเนื้อร้ายร้อยละ 10

การดำเนินของโรคนี้อาจเป็นแบบใดก็ได้คือ¹

1. เงียบพลันแล้วหายไปตัวเอง
2. เป็นๆ หายๆ (intermittent)
3. เป็นเรื้อรังรุนแรง (intractable)

ซึ่งผู้ป่วยรายที่ 1 และ 2 อยู่ในกลุ่มที่เป็นๆ หายๆ หลังได้รับยาอาการดีขึ้นและกลับเป็นซ้ำได้เมื่อหยุดยา เริ่มให้การรักษาอีกครั้ง อาการดีขึ้น การรักษาโรคต้องใช้เวลานาน ถ้าผู้ป่วยยังมีอาการ ให้พิจารณาใช้ยา maintenance ไปตลอด

เอกสารอ้างอิง

1. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD) : a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991 ; 101 (suppl 53) 1-78.
2. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease as a cause of chest pain. *Med Clin N Am* 1991 ; 75 : 1065-80.
3. ทวีศักดิ์ แทนวันดี, สถาวร มานัสสถิตย์. Disease of esophagus. ใน : อุกฤษต์ เปล่งวาณิช, อพรพรรณ ชินะภัก. *Gastroenterology*. กรุงเทพฯ : กรุงเทพมหานคร 2536 : 25-45.
4. Smit CF, Tan J, Devriese PP, et al. Ambulatory pH measurements at the upper esophageal sphincter. *Laryngoscope* 1998 ; 108 : 299-302.
5. Little JP, Matthews B, Glock MS. Extraesophageal pediatric reflux : 24-hour double-probe pH monitoring in 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997, 106 (suppl 169), 1-16.
6. Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968 ; 78 : 1941-7.
7. Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope* 1968 ; 78 : 1937-40.
8. ศศิประภา บุญญพิสิฐ. Peptic ulcer. *คณะแพทยศาสตร์ศิริราช : กรุงเทพมหานคร* 2539 : 1-34.
9. Savary M, Miller C. The esophagus. In : Grossman AG. *Handbook and atlas of endoscopy*. Selothurn, Switzerland 1978.
10. Gelfand MD. Gastroesophageal reflux disease. *Med Clin N Am* 1991 ; 75 : 923-39.
11. Overholt RH, Voorhees RJ. Esophageal reflux as a trigger mechanism in asthma. *Dis Chest* 1996 ; 68 : 29-35.
12. Katz PO. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol* 1990 ; 85 : 38-40.
13. Belmont JR, Grundfast K. Congenital laryngeal stridor (laryngomalacia) : etiologic factors and associated disorders. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984 ; 93 : 430-7.
14. Koufman JS, Sataloff RT, Toohill R. Laryngopharyngeal reflux : consensus conference report. *J Voice* 1996 ; 10 : 215-6.
15. Walker SJ, Holt S, Sanderson CJ, Stoddard CJ, Shields R. Does the position of the probe affect the results of oesophageal pH monitoring? *Gut* 1986 ; 27 : A 1242.
16. Burton DM, Pransky SM, Katz RM, Kearns DM, Seid AB. Pediatric airway manifestations of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992 ; 101 : 742-9.
17. Jacob P, Kahrilas PJ, Herson G. Proximal esophageal pH metry in patients with "reflux laryngitis". *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 305-10.
18. Dobhaan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure : results and ambulatory dual probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1993 ; 88 : 25-9.
19. Demeester TR, Johnson LF. The evaluation of objective measurements of gastroesophageal reflux and their contribution to patient management. *Surg Clinics N Am* 1976 ; 56 : 39-53.
20. Vantrappen G, Coenegrachts JL, Rutgeerts L, Schurmans P. Omeprazole (40 mg.) is superior to ranitidine in short-term treatment of ulcerative reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1988 ; 33 : 523-9.