

**Clinical factors associated with treatment response to inhaled corticosteroids
in preschool children with recurrent wheezing at Udon Thani Hospital**

Sunisa Siladet

Department of Pediatrics, Udon Thani Hospital

Received March 11, 2026 Revised June 26, 2026 Accepted June 26, 2026

Abstract

Background: Recurrent wheezing in preschool children is common and demonstrates heterogeneous responses to inhaled corticosteroids (ICS). Identifying factors associated with treatment response may improve individualized management.

Objective: To determine clinical factors associated with response to ICS therapy and to evaluate the rate of good treatment response in preschool children with recurrent wheezing.

Methods: A retrospective study was conducted by reviewing medical records of children aged 1–5 years with recurrent wheezing who received continuous ICS therapy for at least three months at Udon Thani Hospital between January 2024 and June 2025. Treatment response was classified according to the Thai pediatric asthma guideline. Logistic regression analysis was used to identify associated factors.

Results: A total of 121 children were included; 88 cases (72.7%) demonstrated good treatment response. Multivariate analysis revealed that older age at ICS initiation (adjusted OR 1.87; 95% CI 1.18–3.13), and elevated blood eosinophils (adjusted OR 12.46; 95% CI 1.92–258.59) were significantly associated with good response. Exposure to household smoking (adjusted OR 0.27; 95% CI 0.09–0.71) and presence of allergic rhinitis (adjusted OR 0.22; 95% CI 0.07–0.64) were significantly associated with poor response.

Conclusion: Most preschool children with recurrent wheezing responded well to ICS therapy. Age, household smoking exposure, comorbid allergic conditions, and elevated blood eosinophils were important factors associated with treatment response in preschool children with recurrent wheezing.

Keywords: Preschool children, Recurrent wheezing, Inhaled corticosteroids, Associated factors

ปัจจัยทางคลินิกที่มีผลต่อการตอบสนองของการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่นในเด็กก่อนวัยเรียน
ที่มีภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำในโรงพยาบาลอุดรธานี

สุณิสา ศิลาเดช

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานี

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำในเด็กก่อนวัยเรียนเป็นปัญหาที่พบบ่อยและการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่น (inhaled corticosteroids; ICS) มีความแตกต่างกัน การทราบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาจะช่วยให้ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ผลดียิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ICS ในเด็กก่อนวัยเรียนที่มีภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำ และศึกษาอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ICS

วิธีการศึกษา: การศึกษาย้อนหลัง โดยทบทวนเวชระเบียนเด็กอายุ 1–5 ปี ที่มีภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำและได้รับการรักษาด้วยยา ICS ต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน ในโรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2567 ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2568 ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาตามแนวทางการรักษาโรคหืดในเด็กของประเทศ ไทยวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ด้วยสถิติ logistic regression

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 121 ราย พบการตอบสนองต่อการรักษาดี 88 ราย (ร้อยละ 72.7) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองคืออย่างมีนัยสำคัญจากการวิเคราะห์พหุปัจจัย ได้แก่ อายุที่มากขึ้นเมื่อเริ่มรักษา (adjusted OR 1.87; 95% CI 1.18–3.13) และการมี เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ที่สูง (adjusted OR 12.46; 95% CI 1.92–258.59) เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการตอบสนองดีต่อการรักษา ส่วนการสัมผัสควันบุหรี่ในบ้าน (adjusted OR 0.27; 95% CI 0.09–0.71) และการมีโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (adjusted OR 0.22; 95% CI 0.07–0.64) เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาไม่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: เด็กก่อนวัยเรียนส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยา ICS ปัจจัยด้านอายุ การสัมผัสควันบุหรี่ในบ้าน โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ และการมีเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา การประเมินปัจจัยเหล่านี้ก่อนเริ่มรักษาอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ การรักษาในเด็กก่อนวัยเรียนที่มีภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำ

คำสำคัญ: เด็กก่อนวัยเรียน, หายใจมีเสียงหวีดซ้ำ, ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่น, ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนอง

บทนำ

ภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำ (recurrent wheezing) ในเด็กก่อนวัยเรียนเป็นปัญหาที่พบบ่อยที่สุดของระบบทางเดินหายใจ โดยมีรายงานความชุกประมาณร้อยละ 32 ในเด็กอายุ 1-5 ปี¹ และเกือบร้อยละ 50 เมื่ออายุ 6 ปี² ตามรายงานของ Global Initiative for Asthma (GINA) เด็กกลุ่มนี้มีความแตกต่างทั้งในด้านกลไกการเกิดโรค การดำเนินโรค และการตอบสนองต่อการรักษา โดยอาจแบ่งเป็น transient early wheeze, non-atopic wheeze และ early-onset asthma ซึ่งการพยากรณ์โรคมีความแตกต่างกัน

การวินิจฉัยโรคหืดในเด็กกลุ่มนี้ทำได้ยาก เนื่องจากเด็กส่วนใหญ่ยังเล็กเกินกว่าจะตรวจสมรรถภาพปอดเพื่อยืนยันการวินิจฉัยได้ โดยสามารถทำได้ในเด็กอายุมากกว่า 5 ปี ดังนั้นตามแนวทางการรักษาของ GINA และแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในเด็กของประเทศไทย พ.ศ. 2564 จึงได้แนะนำให้รักษาด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่น (Inhaled corticosteroids; ICS) เป็นยาหลักในเด็กก่อนวัยเรียนที่มีอาการหายใจมีเสียงหวีดซ้ำหรือมีอาการรุนแรง หรือมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหืด^{3,4} เพื่อควบคุมการอักเสบของทางเดินหายใจ ลดการกำเริบของโรค และลดการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล อย่างไรก็ตาม การตอบสนองต่อการรักษาด้วย ICS ในเด็กกลุ่มนี้มีความหลากหลาย ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งสามารถหยุดยาได้สำเร็จ (transient wheezer) ในขณะที่อีกส่วนหนึ่งจำเป็นต้องใช้ยาต่อเนื่อง⁵ การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าปัจจัยทางคลินิกบางประการ เช่น ประวัติภูมิแพ้ในครอบครัว ระดับเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล และการได้รับควันบุหรี่ มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา^{6,7}

การศึกษาของประเทศไทยยังมีจำกัด โดยเฉพาะในเด็กก่อนวัยเรียนและในบริบทของโรงพยาบาลศูนย์ ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย ICS ในเด็กก่อนวัยเรียนที่มีภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำในโรงพยาบาลอุดรธานีเพื่อเป็นข้อมูลในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาและอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ICS ในเด็กก่อนวัยเรียนที่มีภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำ

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยเด็กอายุ 1–5 ปี ที่มีภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำและได้รับการรักษาด้วยยา ICS ต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน และมาติดตาม การรักษาที่คลินิกโรคทางเดินหายใจเด็ก โรงพยาบาลอุดรธานี ระหว่างเดือน มกราคม พ.ศ. 2567 ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2568 โดยค้นหารายชื่อผู้ป่วยจากระบบ ICD-10 โดยครอบคลุมรหัสโรคดังต่อไปนี้

- 1.1) กลุ่มโรคหืดและอาการหายใจเสียงหวีด J45 (asthma), J20 (acute bronchitis), R06.2 (wheezing)
- 1.2) กลุ่มโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างที่อาจพบร่วมกับภาวะ wheezing J12 – J18 (viral and unspecified pneumonia) และ J21 (acute bronchiolitis)

ทั้งนี้ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยรหัสกลุ่ม 1.2 จะทำการตรวจสอบเวชระเบียนเบื้องต้น (screening) เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยมีอาการ wheezing หรือได้รับยาขยายหลอดลมร่วมด้วยตามเกณฑ์การคัดเข้าก่อนนำเข้าสู่การวิจัย

เกณฑ์การคัดเข้า คือมีอาการหายใจมีเสียงหวีดซ้ำอย่างน้อย 3 ครั้ง ในรอบ 1 ปีหรือน้อยกว่า 3 ครั้ง แต่มีอาการรุนแรงต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลหรือต้องได้รับ systemic corticosteroids ตั้งแต่ 2 ครั้งใน 6 เดือน และได้รับการรักษาด้วยยา ICS คือยา fluticasone propionate โดยพ่นผ่านกระบอกพ่นยาทุกรายเป็นระยะเวลาต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือนขึ้นไป และมาติดตามการรักษาที่คลินิกทางเดินหายใจเด็กมากกว่า 2 ครั้งขึ้นไป มีข้อมูลสำคัญในเวชระเบียนครบถ้วน โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานได้แก่ อายุที่เริ่มมีหายใจมีเสียงหวีด อายุที่เริ่มรักษาด้วยยา ICS เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง น้ำหนักตามเกณฑ์ส่วนสูง (weight for height; WFH) จำนวนครั้งของการหายใจมีเสียงหวีด โรคร่วมของผู้ป่วยได้แก่ โรคผิวหนังอักเสบจากภูมิแพ้ โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ และการแพ้ อาหาร ประวัติโรคภูมิแพ้ โรคหืดของญาติสายตรง ข้อมูลทางคลินิกได้แก่ ความถี่ของอาการหายใจมีเสียงหวีด จำนวนครั้งที่มารักษาที่ห้องฉุกเฉินหรือห้องตรวจผู้ป่วยนอกชนิดยา ICS ที่ใช้ fluticasone, salmeterol/fluticasone ยาอื่นที่ใช้ร่วม montelukast, fluticasone furoate ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา fluticasone propionate (125 mcg/puff) พ่นผ่าน MDI with cone spacer โดยจำแนกเป็น low dose (125 mcg/day) และ medium dose (250 mcg/day) ตามแนวทางการรักษาโรคหืดในเด็กของประเทศไทย พ.ศ. 2564 ยาที่ใช้ร่วม

ได้แก่ montelukast เป็น add-on therapy และ fluticasone furoate nasal spray สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ร่วมด้วย ประเมิน medication adherence จากการรับยาตามนัดและมีบางรายที่ได้รับการประเมินโดยเภสัชกรผู้ป่วยทุกรายได้รับการสอนและประเมินเทคนิคการพ่นยาโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาทุกครั้งที่มาติดตามที่คลินิก โดยเริ่มประเมินการตอบสนองต่อยาหลังจากยืนยันว่าเทคนิคการพ่นถูกต้องแล้ว การวินิจฉัยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis) วินิจฉัยโดยกุมารและแพทย์ประเมินจากอาการทางคลินิกได้แก่ จาม คัน น้ำมูกใส คัดจมูก การรบกวนชีวิตประจำวันและการนอน ร่วมกับผลการตรวจร่างกาย เช่น pale, boggy nasal mucosa และประวัติอาการเรื้อรังหรือเป็นซ้ำ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ จำนวนเม็ดเลือดขาวทั้งหมด ร้อยละ และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil

ประเมินการตอบสนองต่อยาโดยใช้เกณฑ์การประเมินระดับการควบคุม ตามแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหอบหืดในเด็ก พ.ศ. 2564 (ในเด็กอายุ < 5 ปี)

ประเมินจากประวัติใน 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา ใน 5 ข้อดังนี้

1. อาการกลางวันมีอาการไอ/หอบ/หายใจเสียงหวีดในช่วงกลางวัน มากกว่า 1 ครั้ง/สัปดาห์
2. อาการกลางคืน ต้องลุกขึ้นมาไอ/หอบ/หายใจเสียงหวีดในช่วงกลางคืน
3. การใช้ยาขยายหลอดลม ต้องใช้ยาขยายหลอดลม มากกว่า 1 ครั้ง/สัปดาห์ (ไม่นับรวมที่ใช้ก่อนการออกกำลังกาย)
4. ผลกระทบต่อกิจวัตร อาการไอ/หอบ/หายใจเสียงหวีด ทำให้มีปัญหาในการเล่นหรือทำกิจวัตรประจำวันการแบ่งระดับการควบคุม Well controlled คือ ไม่ใช่ทุกข้อ, Partly controlled คือ ไข่ 1-2 ข้อ, Uncontrolled คือ ไข่ 3-4 ข้อ
5. ไม่มีอาการดังกล่าวข้างต้นเลย (ไม่มีอาการใด ๆ ในทั้ง 4 ข้อข้างต้นแม้สักข้อเดียว) คือ complete controlled จากการแบ่งระดับการควบคุมแบ่งประชากรศึกษาเป็น 2 กลุ่ม

กลุ่มตอบสนองดี (good response) คือกลุ่มที่มีระดับควบคุมตามเกณฑ์ complete controlled , well controlled

กลุ่มตอบสนองไม่ดี (poor response) คือกลุ่มที่มีระดับควบคุมตามเกณฑ์ partly controlled และ uncontrolled

ประเมินโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา เริ่มประเมินการตอบสนองต่อยาหลังจากมาติดตามที่คลินิกทางเดินหายใจเพื่อ ประเมินเทคนิคการพ่นยาและสอนการพ่นยาที่ถูกต้องแล้ว และมาติดตามประเมินการตอบสนองหลังจากการใช้ ยา ICS ต่อเนื่อง 3-4 เดือน

เกณฑ์การคัดออก คือเด็กที่มีความผิดปกติของทางเดินหายใจที่อาจส่งผลต่ออาการหายใจมีเสียงหวีด เช่น bronchopulmonary dysplasia, tracheomalacia, laryngomalacia ข้อมูลสำคัญไม่ครบถ้วน ได้รับยาน้อยกว่า 3 เดือนและไม่มาติดตามการรักษา

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง

ขนาดกลุ่มตัวอย่างคำนวณโดยใช้สูตรสำหรับการประมาณอัตราส่วน (proportion) จากการศึกษา ก่อนหน้า⁹ ซึ่งรายงานว่าเด็กก่อนวัยเรียนที่ตอบสนองดีต่อ ICS มีอัตราประมาณร้อยละ 65 โดยกำหนดระดับความ เชื่อมั่น 95% และความคลาดเคลื่อน $\pm 8\%$ ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างประมาณ 135 ราย แต่เนื่องจากการศึกษานี้เป็น การทบทวนย้อนหลังจากข้อมูลโรงพยาบาล และมีข้อจำกัดด้านจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในช่วงเวลาศึกษา จึง เก็บข้อมูลทั้งหมดที่มี ($n = 121$) ซึ่งให้พลังทางสถิติ (power) ประมาณ 78% ในการตรวจพบความสัมพันธ์ที่มี นัยสำคัญทางสถิติ

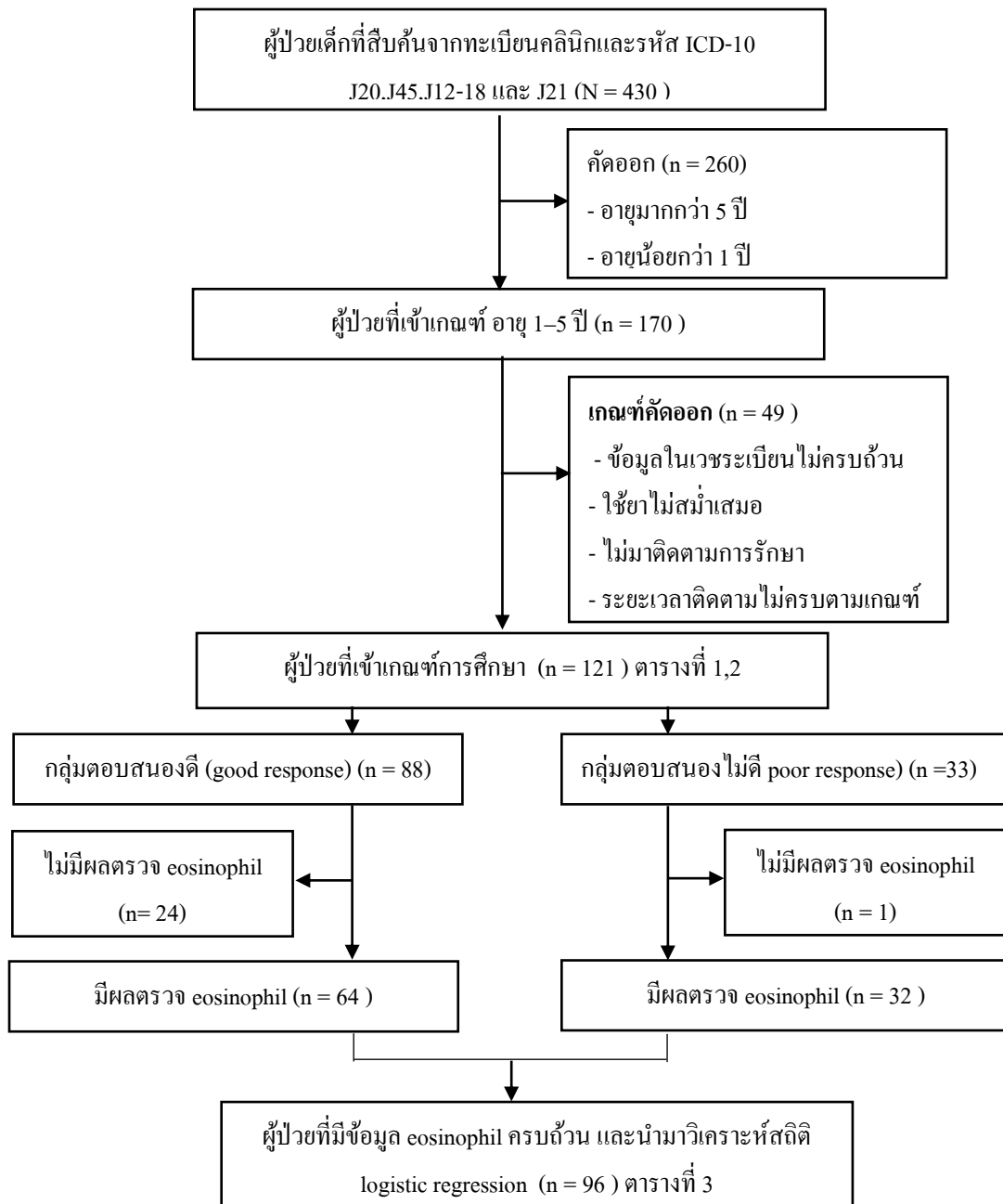
การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลสถิติด้วยโปรแกรม R version 4.5.2 ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการอธิบายข้อมูลพื้นฐานเป็น ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มด้วยสถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม และ independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับ ข้อมูลเชิงปริมาณ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยสถิติ univariate และ multivariate logistic regression ใช้ข้อมูลจากผู้ป่วย 96 รายที่มีข้อมูล eosinophil ครบสำหรับผู้ป่วยที่ไม่มี ข้อมูล eosinophil count ใช้วิธี complete case analysis นำเสนอผลเป็นค่า Odds ratio (OR) และช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95 (95% CI) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \text{ value} < 0.05$

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลอุดรธานีแล้ว เลขที่ EC 24/2569 วันที่รับรอง 26 กุมภาพันธ์ 2569

ผลการศึกษา



รูปที่ 1 Flow diagram การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา

จากการสืบค้นผู้ป่วยจากระบบ ICD-10 พบผู้ป่วย 430 ราย คัดกรองตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกแล้ว เหลือผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา 121 ราย ดังแสดงในรูปที่ 1

ลักษณะพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 121 ราย เป็นเพศชาย 68 ราย (ร้อยละ 56.2) และเพศหญิง 53 ราย (ร้อยละ 43.8) มีอายุเฉลี่ย 2.55 ± 1.15 ปี ค่า weight-for-height Z-score เฉลี่ย 0.17 ± 1.60 ส่วนใหญ่มีภาวะโภชนาการปกติ 105 ราย (ร้อยละ 86.8) น้ำหนักเกินหรืออ้วน 13 ราย (ร้อยละ 10.7) และผอม 3 ราย (ร้อยละ 2.5) ผู้ป่วยมีความถี่ของอาการหายใจมีเสียงหวีดเฉลี่ย 2.93 ± 0.72 ครั้งต่อปี และมาพบแพทย์ที่ห้องฉุกเฉินหรือผู้ป่วยนอกเฉลี่ย 2.70 ± 0.54 ครั้งต่อปี ร้อยละ 41.3 มีโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ร่วมด้วย ร้อยละ 5.8 มีประวัติหืดในครอบครัวและร้อยละ 41.3 มีคนในครอบครัวสูบบุหรี่ การตรวจระดับ eosinophil ใน 96 ราย พบ elevated blood eosinophils (≥ 300 cells/ μ L และ $\geq 4\%$) 17 ราย (ร้อยละ 14.0) ไม่มี elevated blood eosinophils 79 ราย (ร้อยละ 65.3) และไม่ได้ตรวจ 25 ราย (ร้อยละ 20.7) ผู้ป่วยทุกรายได้รับยา fluticasone propionate (125 mcg/puff) ผ่าน MDI with cone spacer โดยแบ่งเป็น low dose (125 mcg/day) จำนวน 75 ราย (ร้อยละ 62.0) และ medium dose (250 mcg/day) จำนวน 46 ราย (ร้อยละ 38.0) ตามแนวทางการรักษาโรคหืดในเด็กของประเทศไทย พ.ศ. 2564 ผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 7.4) ได้รับการปรับเป็น salmeterol/fluticasone combination ผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 5.8) ได้รับ montelukast เป็น add-on therapy และผู้ป่วยที่มีโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ได้รับ fluticasone furoate nasal spray 47 ราย (ร้อยละ 38.8) ดังแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของเด็กก่อนวัยเรียนที่มีหายใจมีหวีดซ้ำ (N = 121)

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)
ข้อมูลประชากร	
อายุ (ปี), mean $\pm$ SD	2.55 ± 1.15
เพศชาย	68 (56.2)
เพศหญิง	53 (43.8)
Weight-for-Height Z-score, mean $\pm$ SD	0.17 ± 1.60
ภาวะโภชนาการ:	
– ปกติ	105 (86.8)
– ผอม	3 (2.5)
– น้ำหนักเกิน/อ้วน	13 (10.7)
ลักษณะทางคลินิก	
ความถี่ของอาการ wheezing (ครั้ง/ปี), mean $\pm$ SD	2.93 ± 0.72
จำนวนครั้งที่มา ER/OPD (ครั้ง/ปี), mean $\pm$ SD	2.70 ± 0.54
ประวัติภูมิแพ้	

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ)
โรคภูมิแพ้จมูก (Allergic rhinitis)	50 (41.3)
ประวัติครอบครัว	
ประวัติหืดในครอบครัว	7 (5.8)
การสูบบุหรี่ในบ้าน	50 (41.3)
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	
elevated blood eosinophils (≥ 300 cells/ μ L และ $\geq 4\%$)	17 (14.0)
ไม่มี elevated blood eosinophils	79 (65.3)
ไม่ได้ตรวจ	25 (20.7)
ข้อมูลการรักษา	
ICS dose level	
– Low dose (125 mcg/day)	75 (62.0)
– Medium dose (250 mcg/day)	46 (38.0)
ICS type	
– Fluticasone propionate	112 (92.6)
– Salmeterol/fluticasone	9 (7.4)
Controller medications	
– Montelukast	7 (5.8)
– Intranasal corticosteroid	47 (38.8)
Medication adherence	
– Good (>80%)	116 (95.9)
– Moderate (50-80%)	5 (4.1)

หลังการรักษาด้วย ICS ต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยที่ตอบสนองดี 88 ราย คิดเป็นร้อยละ 72.7 และตอบสนองไม่ดี 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.3

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ICS เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทั้งสองกลุ่ม พบว่ากลุ่มตอบสนองดีมีอายุเฉลี่ยตอนเริ่มยามากกว่ากลุ่มตอบสนองไม่ดีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.74 ± 1.15 เทียบกับ 2.06 ± 1.03 ปี, p value 0.004) กลุ่มตอบสนองไม่ดีพบมีสัดส่วนของการสูบบุหรี่ในบ้านสูงกว่า (ร้อยละ 63.6 เทียบกับ 33.0, p value 0.004) ในกลุ่มผู้ป่วย 96 รายที่ได้ตรวจ eosinophil พบ elevated blood

eosinophils ในกลุ่มตอบสนองดีมากกว่ากลุ่มตอบสนองไม่ดี (ร้อยละ 25.0 เทียบกับ 3.1, p value 0.018) สำหรับตัวแปรอื่น ๆ ได้แก่ เพศ ภาวะโภชนาการ ความถี่ของอาการหายใจมีเสียงหวีด จำนวนครั้งที่มาพบแพทย์ โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ และประวัติหืดในครอบครัวไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่มดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบลักษณะระหว่างกลุ่มตอบสนองดีและตอบสนองไม่ดี (N=121)

ตัวแปร	กลุ่มตอบสนองดี จำนวน (ร้อยละ) n = 88	กลุ่มตอบสนองไม่ดี จำนวน (ร้อยละ) n = 33	p value
ข้อมูลประชากร			
อายุ (ปี), mean $\pm$ SD	2.74 $\pm$ 1.15	2.06 $\pm$ 1.03	0.004
เพศชาย	48 (54.5)	20 (60.6)	0.695
เพศหญิง	40 (45.5)	13 (39.4)	
WFH Z-score, mean $\pm$ SD	0.27 $\pm$ 1.65	-0.11 $\pm$ 1.46	0.276
allergic rhinitis	32 (36.4)	18 (54.5)	0.109
การสูบบุหรี่ในบ้าน	29 (33.0)	21 (63.6)	0.004
elevated blood eosinophils * (n = 96)	16 (25.0)	1 (3.1)	0.018

* elevated blood eosinophils คำนวณจากผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการจำนวน 96 ราย โดยตัวหารสำหรับคำนวณร้อยละในกลุ่มตอบสนองดีคือ 64 ราย และกลุ่มตอบสนองไม่ดีคือ 32 ราย

การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียว (univariate analysis) ในผู้ป่วย 96 รายที่มีข้อมูล eosinophil ครอบคลุมว่าตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองดีต่อยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ อายุที่เพิ่มขึ้นขณะเริ่มยา (OR 1.71, 95% CI 1.19-2.52, p value 0.005) และ การมี elevated blood eosinophils (OR 10.33, 95% CI 1.95-191.17, p value 0.027) ขณะที่การสูบบุหรี่ในบ้านมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองดีต่อยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (OR 0.28, 95% CI 0.12-0.64, p value 0.003) ส่วนการมีโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้เป็นปัจจัยที่ลดโอกาสการตอบสนองดีต่อยาลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 0.48, 95% CI 0.21-1.07, p value 0.073) การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกแบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) โดยนำตัวแปรที่มี p value < 0.25 จาก univariate analysis เข้าสู่โมเดล พบ 4 ปัจจัยอิสระที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา ได้แก่

อายุขณะเริ่มยาที่เพิ่มขึ้น 1 ปี มีโอกาสตอบสนองดีเพิ่มขึ้น 1.87 เท่า (adjusted OR 1.87, 95% CI 1.18-3.13, p value 0.012) การสูบบุหรี่ในบ้านลดโอกาสการตอบสนองดีร้อยละ 73 (adjusted OR 0.27, 95% CI 0.09-0.71, p value 0.010) โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ลดโอกาสการตอบสนองดี ร้อยละ 78 (adjusted OR 0.22, 95% CI 0.07-0.64, p value 0.007) และผู้ป่วยที่มี elevated blood eosinophils มีโอกาสตอบสนองดีมากกว่า 12.46 เท่า (adjusted OR 12.46, 95% CI 1.92-258.59, p value 0.028) โมเดลมีค่า Log-likelihood = - 47.12 และ AIC = 104.25 ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงการวิเคราะห์หัตถดอยโลจิสติกของปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา (n = 96)

ตัวแปร	Crude OR	95% CI	p value	Adjusted OR	95% CI	p value
อายุ (ต่อ 1 ปีที่เพิ่มขึ้น)	1.71	1.19–2.52	0.005	1.87	1.18–3.13	0.012
การสูบบุหรี่ในบ้าน	0.28	0.12–0.64	0.003	0.27	0.09–0.71	0.010
allergic rhinitis	0.48	0.21–1.07	0.073	0.22	0.07–0.64	0.007
elevated blood eosinophils	10.33	1.95–191.17	0.027	12.46	1.92–258.59	0.028

ตัวแปรที่มี p value < 0.25 จาก univariate analysis ถูกนำเข้าสู่มัลติวariat model; Log-likelihood = -47.12, AIC = 104.25

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่าเด็กก่อนวัยเรียนที่มีภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำที่คลินิกทางเดินหายใจเด็ก โรงพยาบาลอุดรธานีมีอัตราการตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย ICS ร้อยละ 72.7 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่รายงานอัตราการตอบสนองดีประมาณร้อยละ 60-80^{8,9} การศึกษา Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK) ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าเด็กก่อนวัยเรียนที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหืดมีการตอบสนองต่อ ICS ได้ดีในระยะสั้น⁶ ผลการวิเคราะห์หัตถดอยพบ 4 ปัจจัยอิสระที่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา ได้แก่ อายุ การสูบบุหรี่ในบ้าน โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ และการมีเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง

การศึกษาของ Sirianansopa และคณะ¹⁰ ที่พัฒนา predictive score สำหรับการหยุด ICS ในเด็กก่อนวัยเรียนที่มีภาวะหายใจมีเสียงหวีดในประเทศไทย ซึ่งพบว่าอายุที่มากขึ้นเป็นหนึ่งในปัจจัยที่สำคัญในการทำนายความสำเร็จของการหยุดยา โดยเด็กที่อายุมากกว่ามีโอกาสหยุดยาได้สำเร็จมากกว่าเด็กที่อายุน้อย การศึกษาดังกล่าวยังพบว่าระดับเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ในเลือดและประวัติโรคภูมิแพ้เป็นปัจจัยที่สำคัญเช่นกัน แม้ว่าวัตถุประสงค์และผลลัพธ์ของทั้งสองการศึกษาแตกต่างกันกล่าวคือ การศึกษานี้ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับ

การตอบสนองต่อ ICS ในระยะสั้น ในขณะที่การศึกษาของ Sirianansopa และคณะศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการหยุดยา ICS ได้สำเร็จแม้วัตถุประสงค์ต่างกัน แต่การพบปัจจัยร่วมที่คล้ายคลึงกันมีความสำคัญในบริบทของเด็กไทยที่มีภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำ ทั้งในแง่ของการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและการพยากรณ์โรคระยะยาว ทั้งนี้ การศึกษานี้เลือกใช้เกณฑ์ elevated blood eosinophils โดยพิจารณาทั้งค่าสัมบูรณ์และสัดส่วนร้อยละ ($\geq$ ร้อยละ 4) ร่วมด้วย เนื่องจากในเด็กวัยนี้มักมีภาวะติดเชื้อร่วมด้วยจึงอาจทำให้เม็ดเลือดขาวรวมสูงขึ้น การใช้ทั้งปริมาณและสัดส่วนร้อยละของเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil ร่วมกันจะช่วยลดผลบวกจากภาวะติดเชื้อ ซึ่งเป็นแนวทางที่สอดคล้องกับดัชนีทำนายโรคหืด (Modified Asthma Predictive Index; mAPI) ที่ออกแบบมาสำหรับประชากรเด็กเล็ก

การที่อายุมากขึ้นมีโอกาสดตอบสนองดีต่อ ICS มากกว่าสอดคล้องกับความรู้เรื่อง wheezing phenotypes ในเด็กเล็ก การศึกษาระยะยาวของ Martinez และคณะ² พบว่าเด็กที่มีอาการหายใจมีเสียงหวีดในช่วงอายุน้อยมากมักเกิดจากการติดเชื้อไวรัส (transient early wheeze) ซึ่งตอบสนองต่อ ICS ได้น้อยกว่า ในขณะที่เด็กที่อายุมากขึ้นมีแนวโน้มที่จะมีพยาธิสภาพแบบ atopic asthma มากขึ้นซึ่งตอบสนองต่อ ICS ได้ดีกว่า¹¹ การศึกษาของ Savenije และคณะ¹² ที่เปรียบเทียบ wheezing phenotypes ระหว่าง 2 birth cohorts ยืนยันว่าการจำแนก phenotype มีความสำคัญในการทำนายการดำเนินโรคและการตอบสนองต่อการรักษา

การสูบบุหรี่ในบ้านเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ส่งผลให้การตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาหลายฉบับ การศึกษาของ Strachan และ Cook¹³ ซึ่งเป็น systematic review พบว่าการได้รับควันบุหรี่มือสองเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหืดและทำให้อาการรุนแรงขึ้น การศึกษาของ Murray และคณะ¹⁴ พบว่าควันบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สามารถแก้ไขได้ที่สำคัญที่สุดต่อการกำเริบของโรคหืดในเด็ก การศึกษาของ Wanlapakorn และคณะ¹⁵ ในเด็กนักเรียนประถมศึกษาในกรุงเทพมหานคร พบว่าการได้รับควันบุหรี่มือสองเป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการควบคุมโรคหืดได้ไม่ดี กลไกที่ควันบุหรี่ยลดการตอบสนองต่อ ICS ได้แก่ การกระตุ้นให้เกิดการอักเสบของหลอดลม การเพิ่ม oxidative stress และการลดการทำงานของ glucocorticoid receptor¹⁶ การศึกษาของ Patel และคณะ¹⁷ พบว่าการได้รับควันบุหรี่เป็นตัวทำนายที่สำคัญของการกำเริบรุนแรงและการควบคุมโรคได้ไม่ดีในผู้ป่วยโรคหืด ข้อมูลจากการศึกษาทั้งในโรงพยาบาลอุดรธานีและกรุงเทพมหานครนี้ชี้ให้เห็นว่าปัญหาการสูบบุหรี่ในครอบครัวยังคงเป็นปัจจัยที่ต้องให้ความสำคัญในการดูแลเด็กโรคหืดทั่วประเทศไทย

จากการศึกษานี้พบว่าการมีโรคภูมิแพ้สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อ ICS ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (adjusted OR 0.22) ซึ่งสอดคล้องกับแนวคิด "unified airway disease" หรือ "one airway, one disease" ที่เสนอโดย Grossman¹⁸ ซึ่งกล่าวว่าทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่างมีความเชื่อมโยงกัน การศึกษาของ Braunstahl และคณะ¹⁹ พบว่าการกระตุ้นสารก่อภูมิแพ้ที่จมูกสามารถทำให้เกิดการอักเสบและ eosinophilia

ในทางเดินหายใจส่วนล่างได้ การอักเสบของจมูกที่ไม่ได้รับการรักษาสามารถส่งผลต่อการอักเสบของหลอดลมผ่านกลไกต่างๆ ได้แก่ postnasal drip การหายใจทางปากเนื่องจากจมูกอุดตัน และ neural reflex ระหว่างจมูกและหลอดลม จากผลการศึกษาพบว่า allergic rhinitis ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติใน univariate analysis (OR 0.48, p value 0.073) แต่มีนัยสำคัญใน multivariate analysis (adjusted OR 0.22, p value 0.007) ปรากฏการณ์นี้อธิบายได้ว่า เมื่อวิเคราะห์ตัวแปรเดียว ผลของ allergic rhinitis ถูกบดบังโดยตัวแปรอื่นที่มีความสัมพันธ์กัน เช่น การสูบบุหรี่ในบ้านและการมีเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง แต่เมื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรเหล่านี้ในการวิเคราะห์พหุตัวแปรแล้ว ผลที่แท้จริงของ allergic rhinitis ต่อการตอบสนองจึงปรากฏชัดเจนขึ้น แสดงให้เห็นว่า allergic rhinitis เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อการรักษาจริง

การมีเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูงเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองดีต่อ ICS มากที่สุด (adjusted OR 12.46) ซึ่งสนับสนุนความรู้ที่ว่า ICS มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาการอักเสบชนิด eosinophilic หรือ type 2 inflammation การศึกษาของ Fitzpatrick และคณะ²⁰ ใน Severe Asthma Research Program (SARP) พบว่าระดับ eosinophil ในเลือดสามารถใช้จำแนก phenotype ของโรคหืดในเด็กได้ การศึกษาของ Szeffler และคณะ⁷ พบว่า eosinophilia เป็นตัวทำนายการตอบสนองต่อ ICS ที่ดีกว่าตัวแปรทางคลินิกอื่น ๆ ข้อค้นพบนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Sirianansopa และคณะ¹⁰ ที่รวม eosinophil count เป็นหนึ่งในตัวแปรสำหรับ predictive score

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะโภชนาการกับการตอบสนองต่อ ICS ซึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 86.8) มีภาวะโภชนาการปกติ และมีผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการหรือโรคอ้วนจำนวนน้อย ทำให้ไม่สามารถตรวจพบความแตกต่างได้ชัดเจน แม้ว่าการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าโรคอ้วนสัมพันธ์กับการควบคุมโรคหืดได้ไม่ดี²¹

จุดแข็งของการศึกษานี้ ได้แก่ เป็นการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อ ICS ในเด็กก่อนวัยเรียนในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยซึ่งเป็นข้อมูลที่ยังมีจำกัด ใช้เกณฑ์การประเมินตามแนวทางการรักษาโรคหืดของประเทศไทย และวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรเพื่อควบคุม confounding factors ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ ทั้งในประเทศไทย^{10,15} และต่างประเทศ^{6,7,13} ซึ่งเพิ่มความน่าเชื่อถือของการศึกษานี้

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ การศึกษาแบบย้อนหลังอาจมีข้อจำกัดในการควบคุม confounding factors และข้อมูลบางส่วนอาจไม่ครบถ้วน ระยะเวลาติดตาม 3-4 เดือนอาจไม่เพียงพอในการประเมินผลระยะยาว ผู้ป่วยร้อยละ 20.7 ไม่มีข้อมูล eosinophil count จำนวนผู้ป่วยที่มี เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูงมีจำนวนน้อย ทำให้ค่า 95% CI (1.92-258.59) กว้างมาก นอกจากนี้การวินิจฉัยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้อาศัยการวินิจฉัยทางคลินิกเพียงอย่างเดียวโดยไม่ได้ยืนยันด้วย skin prick test หรือ specific IgE ทูกราย ซึ่งอาจมีข้อจำกัดด้านความ

แม่นยำ และการใช้เกณฑ์ elevated blood eosinophils แบบ dual criteria (≥ 300 cells/ μ L และ $\geq$ ร้อยละ 4) แม้จะมีเหตุผลทางคลินิกสนับสนุน แต่การใช้เกณฑ์ที่แตกต่างอาจให้ผลที่ต่างออกไป ควรมีการศึกษาขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อลด selection bias และเพื่อยืนยันว่าการมี เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูงเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองดีต่อ ICS ได้จริง

ผลการศึกษานี้มีนัยสำคัญทางคลินิก โดยแนะนำให้แพทย์ประเมินปัจจัยเสี่ยงก่อนเริ่มการรักษาด้วย ICS ในเด็กก่อนวัยเรียนที่มีภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำ ผู้ป่วยที่มีการสูบบุหรี่ในบ้านและโรคภูมิแพ้ที่ไม่ได้รับการรักษาอาจตอบสนองต่อ ICS ได้ไม่ดี ควรให้คำแนะนำครอบครัวในการเลิกสูบบุหรี่และรักษาโรคภูมิแพ้ควบคู่ไปด้วย การตรวจ eosinophil count สามารถใช้เป็น biomarker ในการคาดการณ์การตอบสนองและช่วยในการเลือกการรักษาแบบ personalized medicine

บทสรุป

เด็กก่อนวัยเรียนที่มีภาวะหายใจมีเสียงหวีดซ้ำส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยา ICS ปัจจัยด้านอายุ การสัมผัสควันบุหรี่ โรคภูมิแพ้ภูมิ และมีการมีเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil สูง เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษา ดังนั้นการประเมินปัจจัยเหล่านี้ก่อนเริ่มรักษาอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดการใช้ยาโดยไม่จำเป็น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ทุกท่านของกลุ่มงานกุมารเวชกรรมที่ช่วยดูแลผู้ป่วยโรคทางเดินหายใจเด็ก หัวหน้ากลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลอุดรธานีและแพทย์หญิงภัทริยา ศรีศักดิ์ กุมารแพทย์โรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันโรงพยาบาลอุดรธานี ที่กรุณาให้คำแนะนำทางวิชาการและตรวจทานต้นฉบับ

เอกสารอ้างอิง

1. Bisgaard H, Szeftler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:723-8.
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2024 [cited 2025 Jan 20]. Available from: <https://www.ginasthma.org>

4. สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์, สมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทยสำหรับผู้ป่วยเด็ก พ.ศ. 2564. กรุงเทพฯ: บียอนด์เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2564.
5. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1403-6.
6. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006; 354:1985-97.
7. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:233-42.
8. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008;32:1096-110.
9. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax.* 2008;63:8-13.
10. Sirianansopa K, Ruangnapa K, Prasertsan P, Suwannakeeree P, Theerakittikul T, Rerkpattanapipat T, et al. Probability of successful inhaled corticosteroids cessation in preschool wheezers: A predictive score. *Eur J Pediatr.* 2023;182:379-86.
11. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:661-75.
12. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1505-12.
13. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: Longitudinal and case-control studies. *Thorax.* 1998;53:204-12.
14. Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: Virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax.* 2006;61:376-82.

15. Wanlapakorn N, Sritippayawan S, Deerojanawong J. Prevalence of asthma, level of control and factors associated with asthma control in Thai elementary school students in Bangkok. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014;32:287-92.
16. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002;57:226-30.
17. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, Qi V, Beasley R, Pritchard A, et al. Predictors of severe exacerbations, poor asthma control, and beta-agonist overuse for patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:751-8.
18. Grossman J. One airway, one disease. *Chest.* 1997;111:S11-6.
19. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:469-76.
20. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: Confirmation by cluster analysis of children in the national institutes of health/national heart, lung, and blood institute severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:382-9.
21. Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedon JC, et al. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:741-9.