

นิพนธ์ต้นฉบับ

สมรรถภาพปอดของเด็กที่มีภาวะโรคปอดเรื้อรังตอนเป็นทารก

ศิริสุข อุตมา, พ.บ., วว.กุมารเวชศาสตร์, วว.อนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคระบบการหายใจ

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลลำปาง จังหวัดลำปาง

Received: September 11, 2022 Revised: October 5, 2022 Accepted: November 23, 2022

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: ภาวะโรคปอดเรื้อรัง (Bronchopulmonary dysplasia, BPD) พบมากในทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม (very low birth weight, VLBW) การศึกษาในต่างประเทศพบความสัมพันธ์ระหว่างสมรรถภาพปอดของผู้ป่วย BPD และการเกิดภาวะโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในวัยผู้ใหญ่ แต่ยังไม่มียารายงานสมรรถภาพปอดเด็ก BPD ในไทย

วัตถุประสงค์: ศึกษาผลตรวจสมรรถภาพปอดเด็ก BPD และหาปัจจัยที่มีผลทำให้สมรรถภาพปอดผิดปกติ

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยทารกคลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์ และมีน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,500 กรัม วินิจฉัยเป็น BPD จำนวน 66 ราย ติดตามที่ห้องตรวจโรคทางเดินหายใจเด็ก โรงพยาบาลลำปาง ระหว่างตุลาคม พ.ศ. 2549 ถึงกันยายน พ.ศ. 2563 และทำการทดสอบสมรรถภาพปอด (Pulmonary Function Test, PFT) ที่อายุ 6 ปีขึ้นไป วิเคราะห์ข้อมูลด้วย Chi-square, t-test, linear regression analysis และ Multivariate regression analysis

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทดสอบสมรรถภาพปอดได้ถูกต้องตามเกณฑ์ 55 ราย (ร้อยละ 83) เป็นเพศหญิงร้อยละ 58 อายุครรภ์เฉลี่ย 29.5 ± 2.3 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย $1,111 \pm 219$ กรัม อายุที่ทดสอบเฉลี่ย 9.1 ± 2.2 ปี การแปลผลทดสอบสมรรถภาพปอดพบว่า ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70.9) มีผลการตรวจสมรรถภาพปอดปกติ พบผลตรวจผิดปกติเพียงร้อยละ 29.1 จำแนกเป็นภาวะอุดกั้นของหลอดลมร้อยละ 12.7 ภาวะที่มีความจุปอดลดลงร้อยละ 12.7 มีความผิดปกติทั้งสองชนิดร้อยละ 3.7 เมื่อวิเคราะห์จำแนกค่าสมรรถภาพปอด (Pulmonary function parameters) แต่ละค่าเทียบกับค่ามาตรฐาน Global Lung Function Initiative 2021 พบว่าผู้ป่วย BPD มีผลการทดสอบค่าสมรรถภาพปอดต่ำกว่าค่าปกติ โดยมีค่าเฉลี่ยของปริมาตรของอากาศที่หายใจออกอย่างรวดเร็วและแรงที่สุดใน 1 วินาทีแรก (Forced expiratory volume in 1 second, FEV1) GLI z-score -1.40, ค่าเฉลี่ยปริมาตรอากาศที่หายใจออกอย่างรวดเร็วและแรงที่สุดหลังจากหายใจเข้าเต็มที่ (Forced vital capacity, FVC) GLI z-score -0.82, ค่าเฉลี่ยสัดส่วนเปรียบเทียบ FEV1/FVC GLI z-score -1.13 และค่าเฉลี่ยอัตราการไหลของอากาศที่คำนวณระหว่างช่วงกลางของ FVC (Forced expiratory flow at 25-75%, FEF_{25-75%}) GLI z-score -1.79 เมื่อวิเคราะห์แบบตัวแปรพหุ พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับค่าสมรรถภาพปอดที่ลดลงได้แก่ การที่ทารกไม่สามารถหยาออกซิเจนได้และมีความจำเป็นต้องได้รับออกซิเจนต่อเนื่องที่บ้าน (-0.47 ± 0.12 , $p < 0.001$)

สรุป: ผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังในวัยทารกส่วนใหญ่มีผลทดสอบสมรรถภาพปอดปกติ ความรุนแรงของโรค BPD เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยได้รับออกซิเจนต่อเนื่องที่บ้านสัมพันธ์กับค่าสมรรถภาพปอดที่ต่ำกว่าค่ามาตรฐาน

คำสำคัญ: โรคปอดเรื้อรังในทารก, การทดสอบสมรรถภาพปอด, โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง, ทารกคลอดก่อนกำหนด

ORIGINAL ARTICLE

**Pulmonary Function of Survivors with Bronchopulmonary Dysplasia
in Lampang Regional Hospital, Long Term Follow Up**

Sirisuk Uttama, M.D., Dip.Thai Board of Pediatrics,

Dip.Thai Subspecialty Board of Pediatric Pulmonology

Division of Pediatrics, Lampang Regional Hospital, Lampang Province

ABSTRACT

BACKGROUND: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is recognized as a major cause of significant pulmonary sequelae in infants with very low birth weight (VLBW), which may extend into adulthood. Previous studies have demonstrated the relationship between low lung function and future chronic obstructive pulmonary disease (COPD) risk. However, no study has been carried out concerning pulmonary function in VLBW BPD patients in Thailand.

OBJECTIVES: To demonstrate pulmonary function and determine possible modifiers in perinatal and postnatal periods that can worsen or ameliorate the pulmonary function outcomes of BPD in VLBW infants.

METHODS: A retrospective chart review was performed using the birth weight $\leq 1,500$ gm and gestational age < 37 weeks of patients who were admitted to the NICU at Lampang Hospital and received follow-up regularly at the outpatient BPD clinic between October 1, 2006 and September 30, 2020. The demographics, clinical data and pulmonary function study results of 66 VLBW BPD patients were analyzed by Chi-square, t- test, linear regression analysis and Multivariate regression analysis.

RESULTS: A total of 55 patients (83%) performed adequate pulmonary function testing (PFT) according to American Thoracic Society and European Respiratory Society standards. The study population was 58% female and had a mean gestational age of 29.5 ± 2.3 weeks with a mean birthweight of $1,111 \pm 219$ grams. Spirometry was achieved at an average age of 9.1 ± 2.2 years. The majority of patients with BPD (70.9%) performed normally on the pulmonary function test, while 12.7% of the patients exhibited the presence of restrictions as well as obstruction patterns, and only 3.7% had both. The pulmonary function parameters of the 55 patients were compared with a normal population using the Global lung Initiative (GLI) z-score. The mean forced expiratory volume in 1 s (FEV1) GLI z-score -1.40, forced vital capacity (FVC) GLI z-score -0.82, FEV1/FVC ratio GLI z-score -1.13, forced expiratory flow at 25-75% ($FEF_{25-75\%}$) GLI z-score -1.79 with lower value associated with oxygen requirement of initial hospital discharge (-0.47 ± 0.12 , $p < 0.001$).

CONCLUSION: The majority of BPD patients in the study had normal pulmonary function results. Patients with severe BPD who required oxygen at the time of hospital discharge were associated with lower pulmonary function parameters.

KEYWORD: bronchopulmonary dysplasia, pulmonary function test, chronic obstructive pulmonary disease, prematurity

บทนำ

ภาวะโรคปอดเรื้อรังในทารก (Bronchopulmonary dysplasia, BPD) พบในทารกคลอดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม (Very Low Birth Weight, VLBW) ที่มีภาวะ severe respiratory distress syndrome (RDS) และได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจแรงดันบวกร่วมกับได้รับออกซิเจนเป็นเวลานาน¹ ความก้าวหน้าทางการแพทย์ทำให้มีจำนวนทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยที่รอดชีวิตเพิ่มขึ้นโดยมีอุบัติการณ์ของโรค BPD ร้อยละ 45-68 เดิมการวินิจฉัย

และจำแนกความรุนแรงโรคใช้เกณฑ์ของ NICHD ปี ค.ศ. 2001^{2,3} ต่อมาปี ค.ศ. 2018 มีเกณฑ์ใหม่ NICHD 2018 ใช้จำแนกความรุนแรงของ BPD ให้สัมพันธ์กับความรุนแรงโรคด้านความเจ็บป่วยหรือพิการ^{4,5} มีการศึกษาในต่างประเทศพบความสัมพันธ์ระหว่างโรค BPD ในวัยทารกและการเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในวัยสูงอายุ⁶ แต่ยังไม่มียารายงานผลทดสอบสมรรถภาพปอดของเด็ก VLBW ที่มีภาวะโรค BPD ในประเทศไทย จึงเป็นเหตุให้ผู้วิจัยสนใจทำการศึกษานี้

นิยามคำจำกัดความและเกณฑ์การวินิจฉัยโรค BPD NICHD 2018^{4,5} การรักษาด้วย mode of respiratory support และความเข้มข้นออกซิเจน (FiO₂) ที่อายุ 36 สัปดาห์ (36 wk PMA) หรือเมื่อกลับบ้านขึ้นกับสิ่งใดเกิดขึ้นก่อน โดยเพื่อให้ได้ SpO₂ ร้อยละ 90-95 อย่างน้อย 3 วันต่อเนื่อง

ความรุนแรงโรค BPD	หายใจในอากาศปกติ	ได้รับออกซิเจนnasal canular <1 L/min	ได้รับออกซิเจนnasal canular 1-3 L/min	nasal canular >3 L/min NCPAP or NIPPV	Invasive PPV
No BPD	21%	21%	21%		
Mild BPD	-	22-70%	22-29%	21%	
Moderate BPD	-	>70%	> 30%	22-29%	21%
Severe BPD				>30%	22-29%

FiO₂=fraction of inspired oxygen; NCPAP=nasal continuous positive airway pressure;

NIPPV=nasal intermittent positive pressure ventilation; PPV=positive pressure ventilation

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ Retrospective cohort study ใช้วิธีการสืบค้นประวัติผู้ป่วยในโรงพยาบาลลำปาง ที่คลอดก่อนกำหนดและมีน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,500 กรัม จำนวน 283 ราย และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปอดเรื้อรัง จำนวน 66 ราย โดยผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ได้รับการติดตามโดยกุมารแพทย์โรคระบบทางเดินหายใจสม่ำเสมอตั้งแต่จำหน่ายจากโรงพยาบาล และสามารถทำการทดสอบสมรรถภาพปอดในช่วงอายุ 6-15 ปี โดยมีระยะเวลาระหว่างการติดตามผู้ป่วย ตั้งแต่ตุลาคม พ.ศ. 2549 ถึงกันยายน พ.ศ. 2563 โดยผู้ป่วยที่อายุน้อยที่สุดที่ทดสอบสมรรถภาพปอดจะต้องเกิดก่อนกันยายน พ.ศ. 2557

งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการรักษามาตรฐานและจริยธรรม

วิชาชีพโรงพยาบาลลำปาง จังหวัดลำปาง ตามหนังสืออนุมัติเลขที่ 130/2563

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์คัดเข้า เด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปอดเรื้อรัง โดยมีเกณฑ์การคัดเข้าครบทุกข้อดังนี้ คลอดที่อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ (259 วัน) มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,500 กรัม ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปอดเรื้อรังในทารก (Bronchopulmonary dysplasia, BPD) โดยมีความจำเป็นต้องได้รับออกซิเจนที่อายุ 28 วันหรือมากกว่า และมีอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป และมีความสามารถทำการทดสอบสมรรถภาพปอดได้ตามเกณฑ์ ATS/ERS⁷

เกณฑ์คัดออก เมื่อผู้ป่วยมีข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ มีความผิดปกติของพัฒนาการและพฤติกรรมที่เป็นอุปสรรคต่อการทดสอบสมรรถภาพปอด เช่น severe

cerebral palsy, delayed development, autism, โรคสมาธิสั้นที่ไม่สามารถทำตามคำสั่ง มีความพิการทางกายหรือมีภาวะที่เป็นข้อห้ามในการทดสอบสมรรถภาพปอด เช่น ใส่ท่อหลอดลมคอ (tracheostomy) มีรูปหน้าผัดปกติจากโครโมโซมผิดปกติ

การคำนวณขนาดการศึกษา จากข้อมูลของอุบัติการณ์การเกิดโรคปอดเรื้อรังโดยเฉลี่ยร้อยละ 45-68^{2,3} โดยมีการจำแนกตามกลุ่มประเทศที่รายงานโรค พบอุบัติการณ์ BPD ในทวีปเอเชีย ร้อยละ 18-82⁸ ใช้อุบัติการณ์ร้อยละ 50 กำหนดการทดสอบเป็น one-sided กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 และ power ที่ 0.80 คำนวณจำนวนผู้ป่วยได้ 43 ราย งานวิจัยนี้เก็บข้อมูลได้จำนวนทั้งหมด 55 ราย

การทดสอบสมรรถภาพปอด (Pulmonary function testing) ผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังทุกรายที่ติดตามในคลินิกทางเดินหายใจจะเริ่มนัดเข้าทำการทดสอบสมรรถภาพปอด (Spirometry) เมื่ออายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป โดยขณะที่ทำการตรวจผู้ป่วยต้องไม่มีภาวะติดเชื้อทางเดินหายใจ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจด้วยเครื่องตรวจสมรรถภาพปอด KoKo® full function PC-Based Spirometer โดยมีตัววัดเป็นแบบ pneumotach ชนิด Brass Fleisch ทำในห้องตรวจที่ได้รับการควบคุมอุณหภูมิ ความดันบรรยากาศ และระดับความชื้น รวมถึงการ calibrate volume ด้วย calibration syringe ขนาดมาตรฐาน เพื่อให้ค่าทดสอบแม่นยำ โดยความผิดพลาดข้อมูลไม่เกินร้อยละ 3 เป็นไปตามมาตรฐานการตรวจสมรรถภาพปอด

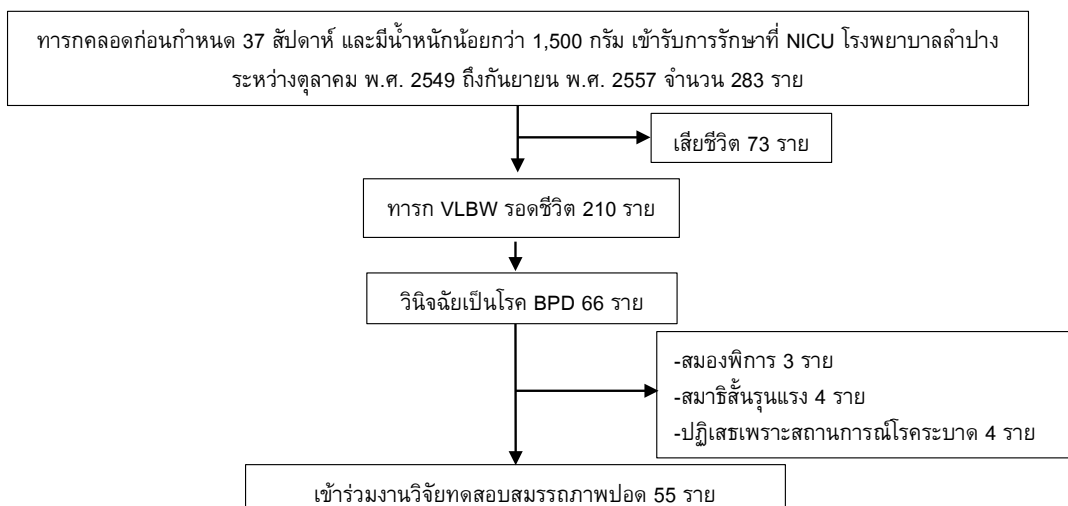
ของ American Thoracic Society (ATS) และ European Respiratory Society (ERS)⁷

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยต่างๆ ในลักษณะข้อมูลเชิงพรรณนา ส่วนสูงสุด-ต่ำสุด, ร้อยละ, ค่าเฉลี่ย± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานและเปรียบเทียบผลสมรรถภาพปอดของผู้ป่วยกับค่ามาตรฐานในเด็กเชื้อชาติแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ที่มีอายุ เพศ และความสูงเดียวกันกับกลุ่มประชากร อาศัยข้อมูลจาก Global Lung Function Initiative Reference Values 2021 Version 2.0⁹ โดย Chi-square, t-test และ linear regression analysis ในการวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับค่า GLI Z-score ของค่า FEV1, FVC, FEV1/FVC และ FEF_{25-75%} ใช้ Multivariate regression analysis ในการหาปัจจัยเสี่ยงของความรุนแรงโรคปอดเรื้อรัง ($p < 0.05$) ที่กำลังการทดสอบ power=0.8 โดยอาศัยโปรแกรมวิเคราะห์ STATA 14

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทารกคลอดก่อน 37 สัปดาห์ มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม และเข้ารับการรักษาในแผนกอภิบาลทารกแรกเกิด (NICU) ตั้งแต่ตุลาคม พ.ศ. 2549 ถึงกันยายน พ.ศ. 2557 จำนวน 283 ราย เสียชีวิตในวัยทารก 73 ราย กลุ่มที่รอดชีวิต 210 ราย ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคปอดเรื้อรังจำนวน 66 ราย (ร้อยละ 31.4) ซึ่งอุบัติการณ์เกิดโรคปอดเรื้อรังอยู่ในเกณฑ์เฉลี่ยมาตรฐาน²⁻⁵



รูปที่ 1 รายละเอียดของประชากรที่เข้าร่วมการวิจัย

กลุ่มประชากรที่ศึกษาจำนวน 55 ราย (ร้อยละ 83) ของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด จำแนกเป็นเพศหญิง ร้อยละ 58 และเพศชายร้อยละ 42 คลอดก่อนกำหนดที่ อายุครรภ์เฉลี่ย 29.5 ± 2.3 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิด เฉลี่ย $1,111 \pm 219$ กรัม ค่าเฉลี่ยอายุขณะที่ทำการตรวจ สมรรถภาพปอด 9.1 ± 2.2 ปี ผู้ป่วยทุกรายมีเชื้อชาติและ สัญชาติไทย ผู้ป่วยร้อยละ 5.5 ที่มารดาได้รับควันบุหรี่ ขณะตั้งครรภ์ (second hand smoker) และผู้ป่วย ร้อยละ 9 มีประวัติภูมิแพ้ในญาติสายตรง ผู้ป่วยร้อยละ 49.1 (27 ราย) ไม่สามารถหย่าออกซิเจนในโรงพยาบาล และจำเป็นต้องได้รับออกซิเจนต่อเนื่องที่บ้าน โดยมีการ ให้ออกซิเจนทางสายจุกความเข้มข้น 100 เปอร์เซ็นต์ ปริมาตร 0.5 ลิตรต่อนาที ระยะเวลาที่ได้รับออกซิเจนโดย

เฉลี่ย 90 วัน ประชากรที่ศึกษาได้รับการตรวจสมรรถภาพ ปอดขึ้นกับความพร้อมในการตรวจของผู้ป่วยและ สถานการณ์โรคติดต่อของประเทศ ในขณะที่ทำการตรวจ ยังไม่มีผู้ป่วยรายใดเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อโควิด 19 ก่อน ทำการตรวจสมรรถภาพปอดผู้ป่วยทุกรายได้รับการ บันทึกร่วมสูง และเทียบเป็น percentile ของเพศและอายุ เดียวกันของประชากรปกติ โดยอาศัยกราฟการเจริญ เติบโตของเด็กไทยจำแนกตามเพศจัดทำโดยสมาคมต่อม ไทรอยด์และวัยรุ่นไทย พ.ศ. 2565¹⁰ พบว่าขณะทำการ ทดสอบผู้ป่วยมีค่า percentile ของความสูงเฉลี่ย 57.2 ± 27.1 โดยมีข้อมูลพื้นฐานและระดับความรุนแรงโรค ปอดเรื้อรัง (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานประชากร (จำนวนประชากร n=55) และการจำแนกความรุนแรงของโรค BPD

ข้อมูลพื้นฐานประชากร	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ เพศหญิง	32 (58.0)
เพศชาย	23 (42.0)
อายุครรภ์ (สัปดาห์) mean $\pm$ SD	29.5 ± 2.3
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม) mean $\pm$ SD	$1,111 \pm 219$
อายุขณะที่ทำการตรวจสมรรถภาพปอด (ปี) mean $\pm$ SD	9.1 ± 2.2
มารดาได้รับควันบุหรี่ขณะตั้งครรภ์	3 (5.5)
ประวัติภูมิแพ้ในญาติสายตรง	5 (9.0)
ความรุนแรงโรค BPD จำแนกตามเกณฑ์ NICHD 2018⁵	
รุนแรงน้อย (mild BPD)	23 (41.8)
รุนแรงปานกลาง (moderate BPD)	20 (36.4)
รุนแรงมาก (severe BPD)	12 (21.8)
ได้รับออกซิเจนต่อเนื่องที่บ้าน (Supplement oxygen at discharge)	27 (49.1)
ประวัติการได้รับสเตียรอยด์ชนิดพ่น	10 (18.2)
ได้รับการวินิจฉัยเป็นหอบหืด	11 (20.0)

เมื่อเปรียบเทียบผลตรวจสมรรถภาพปอดของ ผู้ป่วยกับค่าสมรรถภาพปอดมาตรฐานในเด็กกลุ่มเชื้อ ชาติเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่มีอายุ เพศ และความสูง เท่ากัน โดยอาศัยข้อมูลจาก Global Lung Function Initiative Reference Values 2021⁹ พบว่ากลุ่มประชากร ที่ศึกษามีผลตรวจสมรรถภาพปอดดังนี้ ค่าเฉลี่ยของ ปริมาตรของอากาศที่หายใจออกอย่างรวดเร็วและแรงที่สุด ใน 1 วินาทีแรก (Forced expiratory volume in 1 second, FEV1) GLI z-score -1.40 ± 1.22 , ค่าเฉลี่ยปริมาตรของ

อากาศที่หายใจออกอย่างรวดเร็วและแรงที่สุดหลังจากหายใจ เข้าเต็มที่ (Forced vital capacity, FVC) GLI z-score -0.82 ± 1.13 , ค่าเฉลี่ยสัดส่วนเปรียบเทียบ FEV1/FVC GLI z-score -1.13 ± 1.41 และค่าเฉลี่ยของอัตราการไหล ของอากาศที่คำนวณระหว่างช่วงกลางของ FVC (Forced expiratory flow at 25-75%, FEF_{25-75%}) GLI z-score -1.79 ± 1.29 ซึ่งผลการทดสอบดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยมีค่าสมรรถภาพปอดทุกค่าต่ำกว่ากลุ่มประชากร ปกติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยของผลทดสอบสมรรถภาพปอดของประชากรเทียบกับค่าสมรรถภาพปอดมาตรฐาน Global Lung Function Initiative Reference Values 2021 Version 2.0⁹

Lung Function	mean±SD
Forced expiratory volume in 1 second, FEV1 (GLI z-score)	-1.40±1.22
Forced vital capacity, FVC (GLI z-score)	-0.82±1.13
FV1/FVC ratio (GLI z-score)	-1.13±1.41
Forced Expiratory Flow at 25-75%, FEF _{25-75%} (GLI z-score)	-1.79±1.29
การแปลผลตรวจสมรรถภาพปอด	จำนวน (ร้อยละ)
ปกติ	39 (70.9)
ผิดปกติ	16 (29.1)
ภาวะที่มีการอุดกั้นของหลอดลม (obstructive airway)	7 (12.7)
ภาวะที่ความจุของปอดลดลง (restrictive lungs)	7 (12.7)
ภาวะที่มีทั้งการอุดกั้นของหลอดลมและมีความจุของปอดลด	2 (3.7)

การวิเคราะห์หาตัวแปรที่อาจส่งผลต่อค่าสมรรถภาพปอดทั้ง 4 ค่าดังกล่าวเบื้องต้น อาศัยการวิเคราะห์ตัวแปรเอกนาม (univariate analysis) และเมื่อพบปัจจัยที่อาจส่งผลจึงได้ทำการวิเคราะห์สมการถดถอยโดยกำจัดตัวแปรที่ไม่เหมาะสมออก (Logistic Regression model) พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่าสมรรถภาพปอดต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อค่าสมรรถภาพปอด FEV1 ค่าเฉลี่ยของ FEV1 GLI z-score ในกลุ่มประชากรศึกษาเท่ากับ -1.40 ± 1.22 ซึ่งต่ำกว่าประชากรปกติ เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยต่างๆ ของกลุ่มศึกษาพบว่า FEV1 GLI z-score ไม่มีความสัมพันธ์กับลักษณะพื้นฐาน ได้แก่ การที่มารดาได้รับควันบุหรี่ระหว่างตั้งครรภ์ (-0.80 ± 0.72 , $p=0.27$) ประวัติการวินิจฉัยเป็นหอบหืด (-0.28 ± 0.41 , $p=0.49$) ประวัติการรักษาและโรคร่วมที่พบในขณะเป็นทารก ระดับความรุนแรงของโรคปอดเรื้อรัง (-0.25 ± 0.18 , $p=0.19$) การมีความสูงต่ำกว่า 50th percentile ขณะทำการทดสอบสมรรถภาพปอดหรือการที่ทารกมีความจำเป็นต้องได้รับออกซิเจนต่อเมื่อที่บ้าน (Supplement oxygen at hospital discharge) (-0.39 ± 0.33 , $p=0.24$) พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับค่า FEV1 GLI z-score ที่ต่ำกว่าปกติได้แก่ เพศหญิง (-0.67 ± 0.32 , $p=0.04$) และอายุที่ทำการตรวจสมรรถภาพปอดมากกว่า 8 ปี (-0.68 ± 0.34 , $p=0.05$) เนื่องจากมีงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่พบว่าเริ่มพบความผิดปกติของสมรรถภาพปอดที่อายุ 8 ปีแต่ยังไม่

สามารถอธิบายความผิดปกติที่เริ่มพบในอายุดังกล่าวได้^{11,12} เมื่อทำการวิเคราะห์สมการถดถอยโดยกำจัดตัวแปรที่ไม่เหมาะสมออก ไม่พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่า FEV1 ที่ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของประชากรปกติ

2. ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อค่าสมรรถภาพปอด FVC ค่าเฉลี่ยของ FVC GLI z-score ในกลุ่มประชากรที่ศึกษาเท่ากับ -0.82 ± 1.13 ต่ำกว่าประชากรปกติ เมื่อวิเคราะห์สมการถดถอยโดยกำจัดตัวแปรที่ไม่เหมาะสมออก พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับค่า FVC ที่ต่ำ ได้แก่ กลุ่มประชากรเป็นเพศหญิง (0.12 ± 0.1 , $p=0.07$) แต่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ

3. ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อค่าสมรรถภาพปอด FEV1/FVC ratio ค่าเฉลี่ยของ FEV1/FVC GLI z-score ในกลุ่มประชากรที่ศึกษาเท่ากับ -1.13 ± 1.41 พบปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับค่าสมรรถภาพปอดที่ต่ำกว่าปกติ ได้แก่ โรคปอดเรื้อรังระดับรุนแรงมาก (severe BPD) (0.77 ± 0.33 , $p=0.03$) และการที่ทารกมีความจำเป็นต้องได้รับออกซิเจนต่อเนื่องที่บ้าน (-0.61 ± 0.04 , $p=0.05$) มีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับค่า FEV1/FVC ที่ต่ำ เมื่อวิเคราะห์สมการถดถอยโดยกำจัดตัวแปรที่ไม่เหมาะสมออก (multivariate analysis) พบว่าการที่ทารกมีความจำเป็นต้องได้รับออกซิเจนต่อเนื่องที่บ้านมีความสัมพันธ์เชิงผกผัน (negatively association) กับค่าสมรรถภาพปอดที่ต่ำอย่างมีนัยสำคัญ (-0.47 ± 0.12 , $p<0.001$) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อค่าสมรรถภาพปอด FEV1/FVC ratio

	Coefficient ± SE	Univariate model (n=55)	Coefficient p-value	Multivariate model (n=55)	Coefficient p-value
Demographic characteristics	Sex (male=0, female=1)	-0.39±0.39	0.32	0.20±0.12	0.09
	Age>8 (no=0, yes=1)	-0.73±0.40	0.07	-	-
	HT<50 th Percentile (no=0, yes=1)	-0.39±0.41	0.35	-	-
	Second-hand smoke exposure	-0.58±0.84	0.49	-0.41±0.26	0.14
Clinical characteristics	Supplemental O ₂ at hospital discharge	-0.61±0.04	0.05	-0.47±0.12	< 0.001
	Severity of BPD	0.77±0.33	0.03	0.2±0.11	0.07
	Physician diagnosis of asthma (no=0; yes=1)	-0.72±0.47	0.13	-	-
	inhaled corticosteroid	-0.22±0.50	0.65	-	-

4. ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อค่าสมรรถภาพปอด FEF_{25-75%} ค่าเฉลี่ยของ FEF_{25-75%} GLI z-score ในกลุ่มประชากรที่ศึกษาเท่ากับ -1.79 ± 1.29 พบปัจจัยที่อาจสัมพันธ์กับสมรรถภาพปอดที่ต่ำกว่าปกติ ได้แก่ เพศหญิง (-0.72 ± 0.34 , $p=0.04$) อายุที่ทำการตรวจสมรรถภาพปอดมากกว่า 8 ปี (-0.97 ± 0.35 , $p=0.008$) และการที่ทารกมีความจำเป็นต้องได้รับออกซิเจนต่อเนื่องที่บ้าน

(-0.17 ± 0.35 , $p=0.03$) เมื่อทำการวิเคราะห์สมการถดถอยโดยกำจัดตัวแปรที่ไม่เหมาะสมออกพบว่า การที่ทารกมีความจำเป็นต้องได้รับออกซิเจนต่อเนื่องที่บ้าน มีความสัมพันธ์เชิงเส้นที่มีนัยสำคัญ กับค่า FEF_{25-75%} ที่ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของประชากรปกติ (0.33 ± 0.09 , $p<0.001$) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่อาจส่งผลต่อค่าสมรรถภาพปอด FEF_{25-75%}

	Coefficient ± SE	Univariate model(n=55)	Coefficient p-value	Multivariate model (n=55)	Coefficient p-value
Demographic characteristics	Sex(male=0,female=1)	-0.72± 0.34	0.04	-	-
	Age>8 (no=0, yes=1)	-0.97±0.35	0.008	-	-
	HT<50 th Percentile (no=0, yes=1)	-0.44±0.37	0.25	-	-
	Second-hand smoke exposure	-0.72±0.76	0.35	-	-
Clinical characteristics	Supplemental O ₂ at hospital discharge	-0.17±0.35	0.03	0.33±0.09	< 0.001
	Severity of BPD	0.58±0.31	0.06	-	-
	Physician diagnosis of asthma (no=0; yes=1)	-0.75±0.42	0.08	-0.20±0.12	0.09
	inhaled corticosteroid	-0.21±0.45	0.64	-	-

อภิปรายผล

การที่พบว่าผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังที่มีประวัติคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อย ส่วนใหญ่มีผลทดสอบสมรรถภาพปอดปกติ แสดงถึงการพยากรณ์โรคที่ดีและ

สนับสนุนการที่ระบบการหายใจประกอบด้วยถุงลมและหลอดลมมีการเจริญเติบโตภายหลังเกิด และมีการชดเชยการซ่อมแซมพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นได้หากได้รับการดูแลที่ถูกต้องเหมาะสม เมื่อจำแนกค่าสมรรถภาพ

ปอดที่ลดค่าแล้วนำมาเปรียบเทียบกับค่าสมรรถภาพปอดมาตรฐานในเด็กกลุ่มเชื้อชาติแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ที่มีอายุ เพศ และความสูงเดียวกันกับกลุ่มประชากร โดยอาศัยข้อมูล Global Lung Function Initiative Reference Values 2021 Version 2.0⁹ พบว่าค่าเฉลี่ยของผลทดสอบสมรรถภาพปอดต่างๆ ค่า (mean GLI z-score of lung function) ของกลุ่มศึกษาได้แก่ FEV1, FVC, FEV1/FVC และ FEF_{25-75%} มีค่าต่ำกว่าประชากรปกติ ซึ่งแสดงถึงภาวะตีบแคบของหลอดลมฝอยของผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรัง อธิบายได้โดยผู้ป่วย BPD มีพยาธิสภาพบริเวณหลอดลมลักษณะ fixed small airway obstruction¹³ การศึกษานี้เมื่ออาศัย univariate analysis พบปัจจัยที่อาจมีความสัมพันธ์กับค่าสมรรถภาพปอด FEV1/FVC GLI z-score และ FEF_{25-75%} GLI z-score ที่ต่ำกว่าปกติ คือ เพศหญิง อายุที่ทำการตรวจสมรรถภาพปอดมากกว่า 8 ปี การที่ทารกโรคปอดเรื้อรังไม่สามารถหย่าออกซิเจนในโรงพยาบาลและมีความจำเป็นต้องได้รับออกซิเจนต่อที่บ้าน ซึ่งทารกกลุ่มดังกล่าวจัดอยู่ในกลุ่มโรคปอดเรื้อรังที่มีอาการรุนแรง (severe BPD) ต้องการออกซิเจนทางสายจุมูกความเข้มข้นมากกว่า 30 เปอร์เซ็นต์ เกิน 3 ลิตรต่อนาที หรือต้องใช้เครื่องช่วยหายใจความดันบวกในขณะที่ยายุครบ 36 สัปดาห์ การที่ผู้ป่วยกลุ่ม severe BPD ทุกรายได้รับออกซิเจนที่บ้านแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างค่าสมรรถภาพปอดที่ต่ำกว่าอาการทางคลินิกและระดับความรุนแรงของโรค BPD ความจำเป็นต้องรับออกซิเจนต่อที่บ้านเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์เชิงผกผัน (negatively association) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งตรงกับการศึกษาก่อนหน้านี้¹⁴ ที่รายงานว่าการคลอดก่อนกำหนดที่เป็นโรคปอดเรื้อรัง กลุ่มศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา มีค่าสมรรถภาพปอดต่ำกว่าทารกทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญ แต่งานวิจัยดังกล่าวพบปัจจัยที่มีผลต่อค่า FEV1 GLI z-score ที่ต่ำกว่าปกติ 2 ปัจจัย ได้แก่ การที่ผู้ป่วยหย่าออกซิเจนไม่ได้ ต้องได้รับออกซิเจนต่อที่บ้าน และการทำ Nissen fundoplication แต่กลุ่มประชากรที่ทำการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยที่ผ่าตัดรักษาด้วยวิธี Nissen fundoplication เลย

การติดตามผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่องจนโต จะช่วยในการทำความเข้าใจการดำเนินโรคที่มีผล

ต่อสมรรถภาพปอดในวัยผู้ใหญ่ โดยมีการศึกษาติดตามสมรรถภาพปอดของผู้ป่วยทารก BPD ที่มีอายุ 7 ปี พบว่าหากค่า FEV1/FVC ต่ำ มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ที่อายุ 45 ปี¹⁵ การศึกษาเกี่ยวกับสมรรถภาพปอดที่อายุ 11 ปี ของเด็กที่คลอดก่อนกำหนดเมื่อเทียบกับเด็กคลอดครบกำหนดในปี ค.ศ. 2021 พบว่ามีความผิดปกติชนิดอุดกั้น (obstructive defect) อธิบายจากการที่มีการขยายขนาดของถุงลมในขณะที่หลอดลมไม่เจริญเติบโต ซึ่งในงานวิจัยนี้พบผู้ป่วยมีผลตรวจสมรรถภาพปอดมีค่า FEV1/ FVC GLI z-score ที่ต่ำกว่าค่าปกติคล้ายคลึงกัน โดยพบผู้ป่วยที่มีภาวะ obstructive defect ร้อยละ 12.7 (7 ราย) โดยทุกรายมีการตอบสนองต่อการพ่นยาขยายหลอดลม (post bronchodilator response)¹⁶ ในขณะที่มีงานวิจัยที่พบว่ากลุ่ม BPD ตอบสนองต่อการพ่นยาขยายหลอดลมเพียงร้อยละ 40 และผลการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์พ่นไม่ดีเท่าผู้ป่วยโรคหอบหืด^{17,18}

ข้อจำกัดของงานวิจัย (Limitations) ถึงแม้งานวิจัยนี้จะทำแบบ Retrospective cohort study แต่การบันทึกข้อมูลลงในระบบคอมพิวเตอร์ที่มีการวางแผนการจัดเก็บข้อมูลที่เป็นระเบียบต่อเนื่องทำให้ข้อมูลมีความถูกต้อง แต่ยังคงมีอุปสรรคในการทดสอบสมรรถภาพปอด ได้แก่ ผู้ป่วยขาดความพร้อมทางกายภาพ (การผลิตฟิโนนน้ำนมทำให้ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถตรวจสมรรถภาพปอดได้ ในขณะที่ยายุ 6 ปี) ความพร้อมด้านสมาธิ (ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีภาวะสมาธิสั้น) การที่เครื่องตรวจสมรรถภาพปอดเครื่องเดิมชำรุด (Vitalograph alpha 6000, P&A Medical, Ltd.) ทำให้ต้องทำการตรวจด้วยเครื่องใหม่ เครื่องเดียวกันทุกรายและไม่สามารถย้อนนำข้อมูลจากเครื่องเดิมมาเปรียบเทียบได้เนื่องจากอาจมีการแปรปรวนของผลการตรวจ การไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบเป็นทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยที่ไม่มีภาวะโรคปอดเนื่องจากยังไม่มีรายงานผลตรวจสมรรถภาพปอดเด็กไทยที่คลอดก่อนกำหนดทั้งที่เป็นและไม่เป็นโรคปอดเรื้อรัง จึงไม่มีค่ามาตรฐานเปรียบเทียบในเชื้อชาติเดียวกัน นอกจากนี้การทำการตรวจสมรรถภาพปอดได้จัดทำในระยะเวลาที่มีโรคโควิด 19 ในประเทศไทยทำให้

การเก็บข้อมูลไม่ครบถ้วน ผู้ป่วยส่วนหนึ่งปฏิเสธการตรวจสมรรถภาพปอดเนื่องจากสถานการณ์โรคระบาด

งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักแรกเกิดน้อยและมีภาวะโรคปอดเรื้อรัง ส่วนใหญ่มีผลทดสอบสมรรถภาพปอดที่ปกติและการพยากรณ์โรคที่ดี ถึงแม้มีค่าเฉลี่ยของสมรรถภาพปอดต่ำกว่ากลุ่มประชากรปกติ และพบปัจจัยที่สัมพันธ์กับค่าสมรรถภาพปอดที่ต่ำคือเพศหญิง อายุที่ทำการตรวจสมรรถภาพปอดมากกว่า 8 ปี โรคปอดเรื้อรังระดับอาการรุนแรงและได้รับออกซิเจนต่อเนื่องที่บ้าน การมีค่าสมรรถภาพปอดต่ำกว่าค่าเฉลี่ยปกติเกิดจากระดับความรุนแรงของโรค BPD ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ต้องใช้ออกซิเจนต่อเนื่องไม่ได้เกิดจากการใช้ออกซิเจนที่บ้านเนื่องจากความเข้มข้นของออกซิเจนที่ได้รับไม่ได้สูงมาก และเป็นระยะท้ายหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล การทดสอบสมรรถภาพปอดด้วยวิธี body plethysmography ตลอดจนการตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ เช่น bronchoscopy จะช่วยในการวินิจฉัยและวางแผนการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม severe BPD ให้เหมาะสมยิ่งขึ้น ผู้ทำการวิจัยหวังว่าเมื่อมีการติดตามกลุ่มประชากรศึกษาจำนวนมากขึ้นและยาวนานขึ้นจนถึงวัยผู้ใหญ่หรือผู้สูงอายุ อาจพบปัจจัยที่สามารถปรับปรุงหรือเปลี่ยนแปลงเพื่อส่งเสริมสมรรถภาพปอดให้ใกล้เคียงผู้ป่วยปกติได้ นอกจากนี้การติดตามเปรียบเทียบสมรรถภาพปอดผู้ป่วยคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักแรกเกิดน้อย ที่ไม่มีภาวะโรคปอดเรื้อรัง จะเป็นงานวิจัยที่สามารถทำเพิ่มเติมเพื่อทำให้การแพทย์และอายุรแพทย์โรคทางเดินหายใจมีความเข้าใจกับโรคปอดเรื้อรังที่มีผลต่อเนื่องต่อสมรรถภาพปอดในอนาคต

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการส่งเสริมงานวิจัยโรงพยาบาลลำปาง คุณแจ่มใจ เต็งสิริวัฒนานนท์ หัวหน้าพยาบาล OPD กุมารฯ เจ้าหน้าที่ห้องส่องปอด คุณคัทลียา อินทะยศ ผ.ศ.(พิเศษ) ดร.ภญ.รุ่งทิพา หมื่นป่า และบุคลากรของข้าพเจ้าซึ่งเคยเป็นทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักแรกเกิดน้อยผู้เป็นแรงบันดาลใจในการทำวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, Gaultier C, Geggel R, Greenough A, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:356-96.
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163: 1723-9.
3. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 2005;116:1353-60.
4. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. an evidence-based approach. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:751-9.
5. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. J Pediatr 2018 ;197:300-8.
6. McGrath-Morrow SA, Collaco JM. Bronchopulmonary dysplasia: what are its links to COPD?. Ther Adv Respir Dis [Internet]. 2019[cited 2020 Dec 20];13: 1753466619892492. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6904782/pdf/10.1177_1753466619892492.pdf
7. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 20]; 200(8):e70-e88. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6794117/pdf/rccm.201908-1590ST.pdf>
8. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. J Matern Fetal Neonatal Med 2021 ;34:1721-31.
9. Global Lung Function Initiative. The Global Lung Function Initiative calculators for Spirometry, TLCO and Lung volume. [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 4]. Available from: <http://gli-calculator.ersnet.org/index.html>
10. Thai Society for Pediatric Endocrinology. New Thai growth chart by TSPE [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://thaipedendo.org/thai-growth-chart-by-tspe/>

11. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax* 2012;67:54-61.
12. Thunqvist P, Gustafsson PM, Schultz ES, Bellander T, Berggren-Broström E, Norman M, et al. Lung function at 8 and 16 years after moderate-to-late preterm birth: a prospective cohort study. *Pediatrics* [Internet]. 2016 [cited 2020 Dec 20];137:e20152056. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2056>
13. Tepper RS, Morgan WJ, Cota K, Taussig LM. Expiratory flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1986 ;109:1040-6.
14. Aoyama BC, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Predictors of pulmonary function at 6 years of age in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2021;56:974-81.
15. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, Lowe AJ, Perret J, Bui MQ, et al. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med* 2018 ;6:535-4.
16. Di Filippo P, Giannini C, Attanasi M, Dodi G, Scaparrota A, Petrosino MI, et al. Pulmonary outcomes in children born extremely and very preterm at 11 years of age. *Front Pediatr* [Internet]. 2021[cited 2022 Mar 10];9:635503. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8185052/pdf/fped-09-635503.pdf>
17. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, Drayton M, Williams EM, Kotecha S. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy. *J Pediatr* 2013;162:813-8.
18. Pelkonen AS, Hakulinen AL, Hallman M, Turpeinen M. Effect of inhaled budesonide therapy on lung function in schoolchildren born preterm. *Respir Med* 2001;95:565-70.