

## บทที่ 5

### อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษานี้ยืนยันว่าผู้ป่วย COPD ที่อยู่ในระยะสงบในประเทศไทยมีภาวะ systemic inflammation โดยแสดงจากการตรวจพบว่า มีระดับ CRP ในเลือดสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาในต่างประเทศ

ปัจจุบันนี้มีหลักฐานมากมายที่บ่งชี้ว่าโรค COPD ก่อให้เกิดผลต่ออวัยวะอื่นๆ นอกเหนือจากปอด และมีภาวะ systemic inflammation ซึ่งสามารถตรวจวัดได้หลายวิธี โดยระดับ CRP ในเลือดเป็นหนึ่งในตัวบ่งชี้ถึงภาวะ systemic inflammation นี้

จากการศึกษาของ Gan และคณะ[34] พบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในระยะสงบมีระดับ CRP ในเลือดสูงกว่าคนปกติ และพบว่าระดับ CRP สามารถทำนายโอกาสของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ [4] และระดับ CRP สามารถลดลงได้ในผู้ป่วยที่ใช้ inhale corticosteroid [89] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นๆ ที่ยืนยันว่าผู้ป่วย COPD มีระดับ CRP ในเลือดสูงกว่าคนปกติ โดยไม่ได้เกี่ยวข้องกับปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด [73] และพบว่าระดับ CRP สามารถทำนายโอกาสการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีโรคระบบหายใจล้มเหลวเรื้อรัง [90] อีกทั้งยังมีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วย COPD ที่มีระดับ CRP สูงจะมีการเผาผลาญพลังงานและความสามารถในการออกกำลังกายน้อยกว่าผู้ป่วย COPD ที่มีระดับ CRP ต่ำกว่า [72]

เมื่อเปรียบเทียบระดับ CRP ของผู้ป่วย COPD ในการศึกษาี้กับการศึกษาในต่างประเทศ พบว่า mean CRP ของการศึกษานี้เท่ากับ 3.53 mg/l ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาในต่างประเทศ โดยในการศึกษาของ De Torres และคณะ [69] พบว่า mean CRP ในผู้ป่วย COPD เท่ากับ 4.10 mg/l และในการศึกษาของ Pinto-Plata และคณะ[73] พบว่า mean CRP เท่ากับ 5.03 mg/l ความแตกต่างของระดับ CRP ของผู้ป่วย COPD ในประเทศไทยกับต่างประเทศนี้อาจอธิบายได้จากมีความแตกต่างของลักษณะผู้ป่วย COPD ในประเทศไทยกับในต่างประเทศ โดยจากรายงานของ CDC ปี 2002 พบว่าผู้ป่วย COPD ในสหรัฐอเมริกาส່วนใหญ่เป็น chronic bronchitis type ซึ่งมีมากกว่าผู้ป่วยที่เป็น emphysema ถึง 7 เท่า ซึ่งลักษณะผู้ป่วย COPD ชนิด chronic bronchitis นี้เป็นกลุ่มที่มีเสมหะปริมาณมาก ลักษณะทางพยาธิวิทยาจะพบว่าหลอดลมขนาดใหญ่มีการอักเสบเรื้อรัง มีขนาดและปริมาณ mucous gland เพิ่มขึ้น และในหลอดลมขนาดเล็กยังมี mucous gland metaplasia ทำให้มีการผลิตเสมหะออกมาปริมาณมาก นอกจากนี้ยังมีความผิดปกติในปริมาณและความยาวของ cilia ของ epithelium cell ในหลอดลม ทำให้มีการเสีย mucociliary clearance จึงทำให้มีการคั่งของเสมหะในหลอดลม ซึ่งทำให้เกิดการ colonize ของ bacteria ต่างๆ ก่อให้เกิดการอักเสบของหลอดลมที่มากขึ้น

ซึ่งอาจก่อให้เกิดภาวะ systemic inflammation ที่มากกว่าผู้ป่วย COPD ชนิด emphysema ซึ่งเป็นกลุ่มที่ไม่มีการอักเสบในหลอดลมขนาดใหญ่และมีปริมาณเสมหะไม่มาก โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาจะมีความผิดปกติในส่วนของปอดที่มีการแลกเปลี่ยนก๊าซ ซึ่งได้แก่ respiratory bronchioles, alveolar duct และ alveoli โดยจะพบมีการทำลายของผนัง alveoli ทำให้เกิดการรวมตัวของ alveoli หลายอัน ทำให้มีการสูญเสียพื้นที่ผิวในการแลกเปลี่ยนก๊าซและมีการสูญเสีย elastic recoil ของเนื้อปอด นอกจากนี้ความแตกต่างของระดับ CRP ของผู้ป่วย COPD ในประเทศไทยกับต่างประเทศอาจมีอิทธิพลบางส่วนมาจากพันธุกรรม จากการศึกษาของ C.P. Hersh และคณะ ซึ่งทำการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อระดับ CRP ในผู้ป่วย COPD พบว่าพันธุกรรมเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีอิทธิพลต่อระดับ CRP นอกเหนือจากเพศ, อายุ, BMI, จำนวนบุหรี่ยี่สูบและ FEV1% predicted [91]

ในการศึกษานี้พบว่าระดับ CRP มีค่าสูงขึ้นเมื่อสมรรถภาพปอดลดลง โดยเมื่อเปรียบเทียบระดับ CRP ระหว่างกลุ่มที่มีสมรรถภาพปอดปกติ, กลุ่มที่มีการอุดกั้นของหลอดลมเล็กน้อยถึงปานกลาง ( $FEV1\% \geq 50\%$ ) และกลุ่มที่มีการอุดกั้นของหลอดลมรุนแรงถึงรุนแรงมาก ( $FEV1\% < 50\%$ ) จะมีระดับ CRP สูงขึ้นตามลำดับ (median CRP เท่ากับ 1.78, 2.06 และ 4.41 mg/l ตามลำดับ) จากการศึกษาในต่างประเทศที่ผ่านมาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CRP กับสมรรถภาพปอด พบว่าผลที่ได้ยังไม่ตรงกันในบางการศึกษา ดังเช่นในการศึกษาของ The Third National Health and Nutrition Examination [70] พบว่าระดับ CRP สูงขึ้นเมื่อโรค COPD รุนแรงขึ้น การศึกษาของ Sin DD และคณะ [4] พบว่าระดับ CRP สูงขึ้นเมื่อความรุนแรงของโรค COPD มากขึ้นเช่นเดียวกัน การศึกษาของ De Torres และคณะ [69] พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกับสมรรถภาพปอดไม่มากนัก โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ ( $r$ ) ของระดับ CRP กับ FVC%, FEV1% และ IC/TLC เท่ากับ -0.24, -0.20 และ -0.18 ตามลำดับ ( $p < 0.05$ ) ในขณะที่การศึกษาของ Dentener และคณะ [83] พบว่าระดับ CRP ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของสมรรถภาพปอด และในการศึกษาของ Pinto-Plata และคณะ [73] ก็พบว่าระดับ CRP ไม่มีความสัมพันธ์กับสมรรถภาพปอด ( $FEV1\%$ , DLCO%) เช่นเดียวกัน กล่าวโดยสรุปจะเห็นได้ว่าจากผลของการศึกษานี้กับการศึกษาในต่างประเทศ พบว่าในผู้ป่วย COPD จะมีระดับ CRP สูงขึ้นเมื่อโรคมีความรุนแรงมากขึ้น โดยประเมินจาก FEV1% แต่เมื่อดูระดับความสัมพันธ์ระหว่างค่า CRP กับสมรรถภาพปอด โดยประเมินจากค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ ( $r$ ) พบว่ามีความสัมพันธ์กันไม่มากและในบางการศึกษาพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน ซึ่งบ่งชี้ว่าระดับ CRP ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย COPD น่าจะมีปัจจัยอื่นมาเกี่ยวข้องด้วย

จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าผู้ป่วย COPD มีโอกาสเสี่ยงจากการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าคนปกติ ซึ่งอาจอธิบายได้จากโรค COPD มีภาวะ systemic inflammation ซึ่งทำให้นำไปสู่การเกิด atherosclerosis และโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าคนปกติ

[4.89] เมื่อใช้ระดับ CRP เพื่อทำนายโอกาสในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต โดยใช้ระดับ CRP < 1 mg/l , 1-3 mg/l และ > 3 mg/l เพื่อแบ่งความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นน้อย , ปานกลาง และ มากตามลำดับ พบว่าในการศึกษานี้มีผู้ป่วย COPD 37.5% ที่มีโอกาสเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต

ในการศึกษานี้ได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วย COPD โดยใช้ระดับ CRP ที่ 3 mg/l เพื่อแบ่งผู้ป่วยที่มีระดับ CRP สูง (CRP > 3 mg/l) กับ CRP ปกติ (CRP ≤ 3 mg/l) พบว่าผู้ป่วย COPD ที่มี CRP สูงมี 37.5% ( 15 ราย) และผู้ป่วย COPD ที่มี CRP ปกติมี 62.5% (25 ราย) เมื่อเปรียบเทียบตัวแปรที่ทำนายความรุนแรงของโรค COPD ระหว่างผู้ป่วยที่มี CRP สูงกับผู้ป่วยที่มี CRP ปกติ พบว่าผู้ป่วยที่มี CRP สูง มี FEV1% , 6 minute walk distance และ PaO<sub>2</sub> น้อยกว่า และมี BMI และ BODE index มากกว่าผู้ป่วยที่มี CRP ปกติ แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การศึกษาของ Broekhuizen และคณะ [72] พบว่า ผู้ป่วย COPD ที่มี CRP สูง มี FEV1% และ 6 minute walk distance น้อยกว่าผู้ป่วยที่มี CRP ปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสาเหตุที่การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอาจเนื่องมาจากการศึกษานี้ไม่ได้ทำขึ้นเพื่อตอบคำถามนี้ จึงอาจทำให้มีจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มไม่เพียงพอที่จะพบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการศึกษานี้พบว่าระดับ CRP ไม่มีความสัมพันธ์กับตัวแปรที่ทำนายความรุนแรงของโรค COPD ใดเลย โดยตัวแปรที่นำมาศึกษา ได้แก่ FEV1% , FVC% , BMI , 6 minute walk distance , MMRC dyspnea scale , BODE index , PaO<sub>2</sub> , PaCO<sub>2</sub> และ O<sub>2</sub> saturation เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศที่ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CRP กับตัวแปรที่ทำนายความรุนแรงของโรค ก็พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์กับตัวแปรที่ทำนายความรุนแรงของโรค COPD ไม่มากนัก เช่นในการศึกษาของ De Torres และคณะ[69] พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์กับ PaO<sub>2</sub> , 6 minute walk distance , FVC% , FEV1% , BODE index และ BMI โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ ( r ) เท่ากับ -0.40 , -0.30 , -0.24 , -0.22 , 0.17 และ 0.17 ตามลำดับ ( p ≤ 0.05) การศึกษาของ Rachel Garrod และคณะ [84] พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์กับ 6 minute walk distance โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ -0.47 ( p < 0.05) ในขณะที่การศึกษาของ Pinto-Plata และคณะ [73] พบว่าระดับ CRP ไม่มีความสัมพันธ์กับสมรรถภาพปอด ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่าระดับ CRP ในเลือดอาจไม่ใช่ตัวแปรที่ดีในการทำนายความรุนแรงของโรค COPD การตรวจติดตามความเปลี่ยนแปลงของระดับ CRP เพื่อประเมินผลการลุกลามของโรคเทียบกับการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรอื่นๆอาจให้ข้อมูลมากขึ้น

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่

1. ผู้ป่วย COPD ในการศึกษาส่วนใหญ่มีความรุนแรงของโรคระดับมาก ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคน้อยไม่ได้นำมาศึกษา ทำให้ค่าตัวแปรที่ทำนายความรุนแรงของโรคอยู่ในช่วงแคบซึ่งอาจทำให้ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กัน
2. ในการศึกษาประเมินโรคหลอดเลือดหัวใจตีบจากประวัติอาการและเวชระเบียนผู้ป่วยนอกเท่านั้น อีกทั้งไม่ได้มีการตรวจติดตามผู้ป่วยต่อไปว่ามีการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลันหรือไม่ ซึ่งอาจทำให้มีข้อผิดพลาดในการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้
3. กลุ่มควบคุมที่นำมาศึกษาส่วนใหญ่มีโรคร่วมซึ่งได้แก่ ความดันโลหิตสูงและไขมันในเส้นเลือดสูง ซึ่งทำให้มีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองตีบเฉียบพลันได้มากกว่าคนปกติ ซึ่งทำให้ระดับ CRP ในช่วงที่ตรวจวัดสูงกว่าปกติได้
4. การวัดระดับ CRP เพียง 1 ครั้ง ในโรค COPD ซึ่งอาจมีภาวะการอักเสบที่เปลี่ยนแปลง อาจมี variation ของระดับ CRP ในการเจาะเลือดแต่ละครั้งได้ ระดับ CRP ในเลือดที่เจาะเพียง 1 ครั้งอาจไม่ได้แสดงถึงภาวะ inflammation ในผู้ป่วยที่แท้จริง
5. ในการศึกษาใช้ระดับ CRP cut off point ที่ 3 mg/l ซึ่งเป็นค่าอ้างอิงจากประชากรในต่างประเทศ อาจไม่ใช่ระดับ CRP ที่ปกติในประชากรไทย ทำให้มีผลต่อการเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรที่ทำนายความรุนแรงของ โรคระหว่างผู้ป่วย COPD ที่มี CRP สูงกับผู้ป่วย COPD ที่มี CRP ปกติได้
6. ในการศึกษาไม่มีผู้ป่วย COPD ที่ใช้ inhale corticosteroid 8 ราย ซึ่งอาจทำให้ระดับ CRP ลดลงได้ มีผลทำให้ระดับ CRP ในกลุ่มผู้ป่วย COPD ต่ำกว่าความเป็นจริงได้

### ข้อเสนอแนะ

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย COPD ที่อยู่ในภาวะสงบในประเทศไทยมีภาวะ systemic inflammation ซึ่งภาวะ systemic inflammation นี้ นำไปสู่การเกิดภาวะสูบผอม , ภาวะกระดูกบางและเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากขึ้น การลดภาวะ systemic inflammation ในผู้ป่วย COPD อาจช่วยลดการเกิดผลแทรกซ้อนเหล่านี้ได้ ซึ่งต้องการการศึกษาต่อไป

นอกจากนี้ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในด้านของการตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงของระดับ CRP เพื่อเป็น biomarker ในการประเมินการแย่งของโรคนอกเหนือจากการตรวจติดตามการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรอื่นๆที่ใช้ทำนายความรุนแรงของโรค ซึ่งอาจช่วยในการประเมินการดำเนิน

ของโรคได้ดียิ่งขึ้น และอาจใช้ระดับ CRP เพื่อช่วยประเมินการตอบสนองต่อการรักษาทางด้าน  
systemic inflammation ว่าลดลงหรือไม่