บทที่ 2
แนวคิดและทฤษฎี

2.1 โรคปอดเรื้อรัง (Chronic lung disease)

โรคปอดเรื้อรัง หมายถึง กลุ่มโรคที่มีการอักเสบแบบเรื้อรังของเนื้อเยื่อปอด ถุงลม และ/หรือทางเดินหายใจ

2.1.1 ปัจจัยส่งเสริมให้เกิดโรคปอดเรื้อรัง

2.1.1.1 ภาวะที่ปอดยังเจริญไม่เต็มที่ ส่วนใหญ่พบในเด็กที่เกิดก่อนกำหนดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในทารกที่เกิดก่อน 28 สัปดาห์ และ/หรือมีน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม เนื่องจากในช่วงอายุครรภ์ 16-28 สัปดาห์ (Canalicular หรือ Acinar phase) เป็นช่วงของการพัฒนา primitive alveoli และ alveolar cells type II ซึ่งเป็นเซลล์ที่สร้างสารลดแรงตึงผิว (surfactant) ถ้าการสร้างสารลดแรงตึงผิวไม่สมบูรณ์ ถุงลมจะมีแรงตึงผิวมากกว่าปกติ ทำให้แรงหดกลับของถุงลมมีมาก เกิดภาวะปอดแฟบ (atelectasis) ได้ง่าย และทำให้ปอดไม่สามารถขยายได้เต็มที่ นอกจากนี้ในช่วงอายุครรภ์ 28-34 สัปดาห์ (Saccular phase) จะเริ่มมี capillary proliferation และมีการพัฒนาของ true alveoli (alveolarization) ดังนั้น ทารกที่เกิดก่อนกำหนดโดยเฉพาะอย่างยิ่งเกิดก่อนอายุครรภ์ 32 สัปดาห์ จึงมักมีพยาธิสภาพในปอดมาก[33,34]

2.1.1.2 การใช้ออกซิเจนหรือเครื่องช่วยหายใจแรงดันบวกในขนาดสูงเป็นเวลานาน การใช้เครื่องช่วยหายใจแรงดันบวกในขนาดสูงหรือให้ tidal volume มากเกินไปจะทำให้เกิด barotrauma และ volutrauma ได้ นอกจากนี้การให้ออกซิเจนในความเข้มข้นสูงจะทำให้มีการสร้างสารอนุมูลอิสระของออกซิเจน (oxygen free radicals) มากขึ้น ทำให้เป็นอันตรายต่อปอดของทารกซึ่งยังเจริญไม่เต็มที่และไม่สามารถสร้างสารต้านอนุมูลอิสระได้เพียงพอ [1,3,35,36]

2.1.1.3 การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนล่างแบบเรื้อรัง กระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบ มีการหลั่งสารสื่อการอักเสบ (inflammatory mediators) เช่น interleukin-8 (IL-8), platelet-activating factor (PAF) เพื่อดึงดูดให้เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (inflammatory cells) เช่น neutrophils, alveolar macrophages, lymphocytes เข้ามายังบริเวณที่มีการอักเสบและหลั่ง proteolytic enzymes ถ้าการติดเชื้อเกิดแบบเรื้อรังจะทำให้เกิดการอักเสบแบบเรื้อรังตามมา[37]

2.1.2 ภาวะที่เป็นสาเหตุของโรคปอดเรื้อรัง ได้แก่

- Bronchopulmonary dysplasia พบในทารกที่เกิดก่อนกำหนดหรือเด็กที่ต้องได้รับเครื่องช่วยหายใจหรือออกซิเจนในความเข้มข้นสูงเป็นเวลานานในช่วงแรกเกิด

- Bronchiectasis จากสาเหตุต่างๆ เช่น การติดเชื้อแบบเรื้อรัง มีการอักเสบของทางเดินหายใจแบบเรื้อรัง เช่น bronchiolitis obliterans
- Chronic aspiration จากภาวะ gastroesophageal reflux, ความผิดปกติของการดูดกลืน เป็นต้น
- Chronic pulmonary infections จากเชื้อโรคต่างๆ เช่น วัณโรค
- Interstitial lung diseases บางชนิด เช่น จาก drug induced, bronchiolitis obliterans, pulmonary hemosiderosis
- ผู้ป่วยโรคหืดที่มีความรุนแรงระดับ moderate persistent ขึ้นไป โดยมีอาการดังต่อไปนี้ [38]

Moderate persistent : มีอาการหอบทุกวัน หรืออาการที่เกิดขึ้นรบกวนการทำกิจวัตรประจำวัน หรือมีอาการช่วงกลางคืนมากกว่า 1 ครั้ง/สัปดาห์ ร่วมกับ

มีค่า peak expiratory flow rate (PEFR) หรือ FEV_1 60-80 % predicted value หรือมีการเปลี่ยนแปลงของค่า PEFR > 30% ในแต่ละวัน

Severe persistent : มีอาการหอบตลอดเวลาทำให้ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ หรือเกิดอาการตลอดคืน ร่วมกับ

มีค่า PEFR หรือ $FEV_1 \leq 60\%$ predicted value หรือมีการเปลี่ยนแปลงของค่า PEFR > 30% ในแต่ละวัน

2.1.3 เกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะโรคปอดเรื้อรัง

- มีภาวะที่เป็นสาเหตุของโรคปอดเรื้อรังดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับ
- มีอาการทางระบบหายใจแบบเรื้อรัง เช่น ไอ เหนื่อยง่าย หายใจเร็ว ต้องใช้แรงในการหายใจเพิ่มขึ้น ฟังได้ยินเสียงปอดผิดปกติแบบเรื้อรัง ร่วมกับ
- ภาพถ่ายรังสีทรวงอกผิดปกติซึ่งเข้าได้กับภาวะที่เป็นสาเหตุของโรคปอดเรื้อรังนั้นๆ

2.1.4 ความผิดปกติของสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรัง สามารถแบ่งออกได้เป็น

2.1.4.1 Obstructive lung disease

2.1.4.2 Hyperinflation

2.1.4.3 Restrictive lung disease

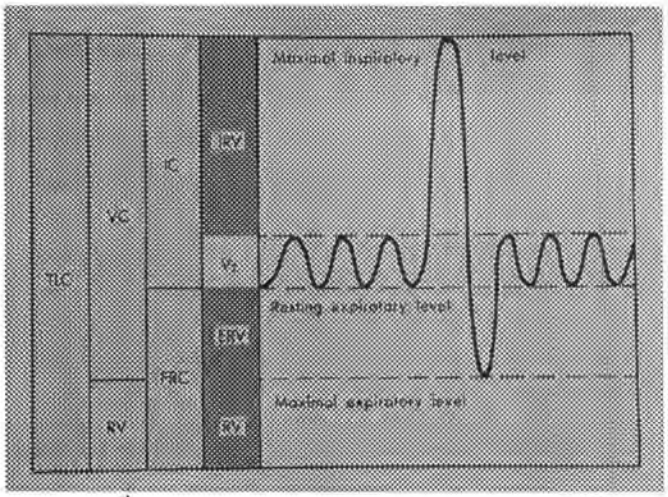
2.1.4.4 Diffusion defect

การวินิจฉัยความผิดปกติของสมรรถภาพปอดดังกล่าว สามารถทำได้โดยการตรวจ spirometry, การวัดปริมาตรความจุปอดโดยวิธีต่างๆ เช่น helium dilution, nitrogen washout และ body plethysmography รวมถึงการตรวจเพื่อประเมินประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนก๊าซที่ถุงลมปอดโดยการวัด carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยความผิดปกติของสมรรถภาพปอด ดังได้กล่าวไว้แล้วในหัวข้อเรื่องคำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

2.2 การตรวจสมรรถภาพปอด

2.2.1 คำนิยามเกี่ยวกับปริมาตรความจุปอดชนิดต่างๆ (ภาพที่ 1)[28]

- Tidal volume (VT) หมายถึง ปริมาตรอากาศที่หายใจเข้าออกตามปกติ
- Expiratory reserve volume (ERV) หมายถึง ปริมาตรอากาศที่หายใจออกมาได้อีกจนสุดภายหลังจากหายใจออกตามปกติ
- Inspiratory reserve volume (IRV) หมายถึง ปริมาตรอากาศที่หายใจเข้าได้อีกจนสุดภายหลังจากหายใจเข้าตามปกติ
- Residual volume (RV) หมายถึง ปริมาตรอากาศที่ยังคงเหลือค้างอยู่ในปอดภายหลังจากหายใจออกจนสุด
- Inspiratory capacity (IC) หมายถึง ปริมาตรอากาศที่สามารถหายใจเข้าไปได้อีกจนสุดภายหลังจากหายใจออกตามปกติ เป็นผลรวมระหว่าง VT และ IRV
- Vital capacity (VC) หมายถึง ปริมาตรอากาศที่สามารถหายใจออกมาได้จนสุดภายหลังจากหายใจเข้าจนสุดแล้ว เป็นผลรวมระหว่าง IC และ ERV
- Functional residual capacity (FRC) หมายถึง ปริมาตรอากาศที่ยังคงเหลือค้างอยู่ในปอดภายหลังการหายใจออกตามปกติ เป็นผลรวมระหว่าง ERV และ RV
- Total lung capacity (TLC) หมายถึง ปริมาตรความจุปอดทั้งหมด เป็นผลรวมระหว่าง IC และ FRC



ภาพที่ 1 แสดงปริมาตรความจุปอดชนิดต่างๆ[28]

ปริมาตรความจุปอดที่สามารถวัดได้โดยการทำ spirometry ได้แก่ VT, VC และ IC ส่วนค่า FRC สามารถวัดได้โดยวิธีอื่น เช่น nitrogen washout, helium dilution และ body plethysmography ค่าปริมาตรความจุปอดอื่นๆสามารถคำนวณได้จากค่าปริมาตรความจุปอดที่วัดโดยการทำ spirometry และวิธีอื่นๆร่วมกัน เช่น ค่า TLC สามารถคำนวณได้โดยใช้สูตร TLC = IC + FRC เป็นต้น [39]

2.2.2 การตรวจสมรรถภาพปอดโดยวิธี spirometry

หลักการ : spirometry เป็นการวัดค่าของปริมาตรอากาศที่หายใจเข้า-ออก ซึ่งทำได้โดยวัดปริมาตรของอากาศซึ่งหายใจเข้า-ออกโดยตรง หรือคำนวณจากอัตราการไหลของอากาศในลมหายใจเข้า-ออกเทียบกับเวลา อุปกรณ์ที่ใช้ในการตรวจเรียกว่าเครื่อง spirometer

ค่าที่วัดได้จากการตรวจ spirometry

- Forced vital capacity (FVC) หมายถึง ปริมาตรของอากาศที่หายใจออกมาได้ทั้งหมดจากการหายใจออกอย่างเร็วและแรง (ภาพที่ 2)[40] ค่านี้อาจลดลงได้ในภาวะต่อไปนี้

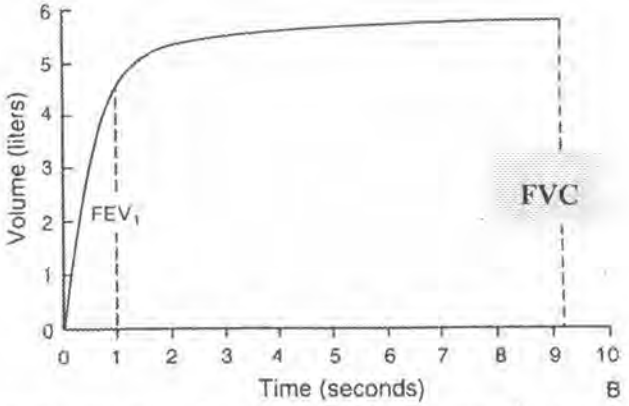
  - Airway obstruction ไม่ว่าจะเป็น large หรือ small airway obstruction

  - Restrictive disease ทั้งที่เกิดจากความผิดปกติของผนังทรวงอก เนื้อปอด หรือมี space occupying lesion ในช่องทรวงอกและในผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหายใจอ่อนแรง

  - เทคนิคการทำไม่ถูกต้อง

- Forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) เป็นค่าปริมาตรอากาศที่หายใจออกมาภายในเวลา 1 วินาทีในขณะที่ทำ expiratory FVC maneuver (ภาพที่ 2)[40] เป็น

ค่าที่นิยมใช้ในการวินิจฉัยโรค ติดตามผลการรักษา หรือการดำเนินโรค และใช้ประเมินการตอบสนองของผู้ป่วยต่อการให้ยาขยายหลอดลม การออกกำลังกาย เป็นต้น



ภาพที่ 2 แสดงค่าของ FVC และ FEV_1 ใน volume- time curve ที่ได้จากการทำ expiratory FVC maneuver[40]

ภาวะที่ทำให้มีการลดลงของค่า FEV_1 ได้แก่

- Obstructive lung disease ค่า FEV_1 เป็นค่าปริมาตรอากาศที่หายใจออกมาในช่วง 1 วินาทีแรก ซึ่งเป็นช่วงที่อากาศถูกขับออกมาจาก large airway จึงเป็นค่าที่บอกถึงพยาธิสภาพของ large airway เป็นส่วนใหญ่ ผู้ป่วยที่มี small airway obstruction แต่เพียงอย่างเดียวอาจตรวจไม่พบความผิดปกติของ FEV_1 [28,41]

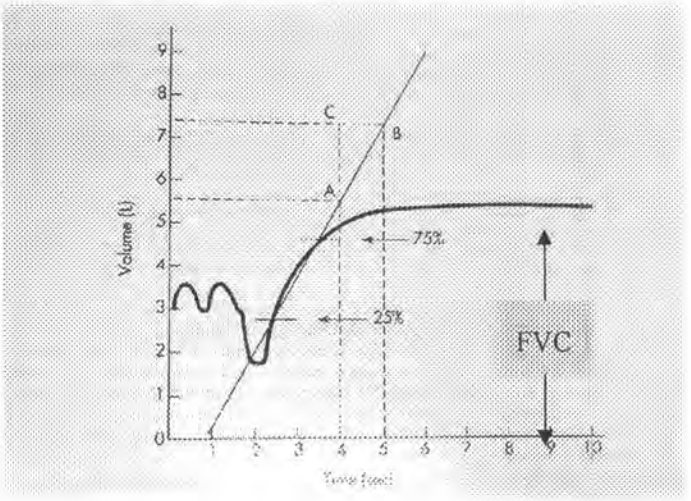
- Restrictive lung disease ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของเนื้อปอด ผนังทรวงอก และกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ

- เทคนิคการทำไม่ถูกต้อง เช่น หายใจออกไม่แรงและเร็วพอ

- Forced expiratory volume ratio (FEV_1% หรือ FEV_1/FVC) เป็นค่าที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะ obstructive lung disease การดูค่า FEV_1/FVC ช่วยในการแยกระหว่าง obstructive lung disease และ restrictive lung disease ผู้ป่วยที่มี restrictive lung disease จะมีการลดลงของค่า FEV_1 เป็นสัดส่วนพอๆกับการลดลงของค่า FVC หรืออาจจะลดลงน้อยกว่า ในผู้ป่วยบางราย ทำให้ค่า FEV_1/FVC ในผู้ป่วยที่มี restrictive lung disease ปกติหรือเพิ่มขึ้น ในทางตรงกันข้าม ผู้ป่วยที่มี obstructive lung disease ค่า FEV_1 จะลดลงเป็นสัดส่วนที่มากกว่าค่า FVC ทำให้ค่า FEV_1/FVC ต่ำกว่าปกติ [41]

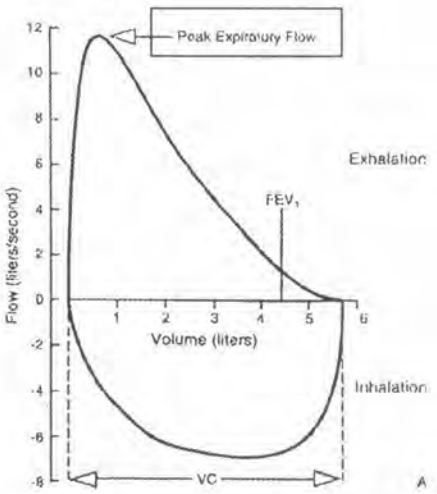
- Forced expiratory flow rate at 25-75% of forced vital capacity ($FEF_{25-75\%}$) เป็นค่าอัตราการไหลของอากาศในช่วงร้อยละ 25-75 ของ FVC (ภาพที่ 3)[28] อัตราการไหลของอากาศในช่วงนี้ไม่ขึ้นกับความพยายามหรือแรงที่ใช้ในการหายใจออกของผู้ป่วย เป็นค่าที่ช่วยบอก

เกี่ยวกับพยาธิสภาพของ medium และ small airways ข้อจำกัดของค่า $FEF_{25-75\%}$ คือมี variation สูงมากในคนปกติและเป็นค่าที่ขึ้นกับค่า FVC เช่นเดียวกับค่า FEV_1 [28]



ภาพที่ 3 แสดงตำแหน่งของค่า $FEF_{25-75\%}$ ใน volume-time curve ที่ได้จากการทำ expiratory FVC maneuver [28]

- Peak expiratory flow rate (PEFR) เป็นอัตราการไหลสูงสุดของอากาศในช่วงหายใจออกในขณะทำ expiratory FVC maneuver (ภาพที่ 4)[42] เป็นค่าที่ขึ้นกับความพยายามของผู้ป่วยและมี variation ค่อนข้างมาก [28]



ภาพที่ 4 แสดงตำแหน่งของค่า PEFR ใน maximum effort flow –volume loop [42]

ปัจจัยที่มีผลต่อค่า PEFR ได้แก่ [43]

- ขนาดของทางเดินหายใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งทางเดินหายใจขนาดใหญ่

- ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ
- ปริมาตรความจุปอดในช่วงเริ่มต้นของการหายใจออกซึ่งจะมีผลต่อ elastic recoil ของเนื้อปอด
- ความร่วมมือและความพยายามของผู้ป่วยในการตรวจ

2.2.3 การวินิจฉัยความผิดปกติของระบบหายใจโดยอาศัยค่าที่ได้จากการตรวจ spirometry

ค่าที่ได้จากการตรวจ spirometry สามารถนำมาใช้ในการแบ่งสมรรถภาพปอดที่ผิดปกติออกเป็น obstructive lung disease และ restrictive lung disease ดังแสดงในตารางที่ 2 [27] การแปลผลค่าที่วัดได้ว่าผิดปกติหรือไม่ ทำได้โดยการเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิงหรือ predicted value ของคนปกติที่มีอายุ เพศ ส่วนสูง และเชื้อชาติเดียวกัน หรือใกล้เคียงกับผู้ป่วย

	Obstructive lung disease	Restrictive lung disease
FVC	ปกติ หรือ ↓	↓
FEV_1	↓	ปกติ หรือ ↓
FEV_1/FVC	↓	ปกติ หรือ ↑
$FEF_{25-75\%}$	↓	ปกติ, ↑ หรือ ↓

ตารางที่ 2 แสดงการแบ่งชนิดความผิดปกติของสมรรถภาพปอดโดยอาศัยค่าที่ได้จากการตรวจ spirometry [27]

การตรวจ spirometry มีข้อจำกัดในการวินิจฉัยภาวะ restrictive lung disease เนื่องจากไม่ใช่เป็นการวัด static lung volume โดยตรง ค่า lung volume หรือ FVC ที่ได้จากการตรวจ spirometry อาจลดลงได้ในภาวะ obstructive lung disease โดยที่ผู้ป่วยอาจไม่มีภาวะ restrictive lung disease เลยก็ได้ ดังนั้นในผู้ป่วยที่สงสัย restrictive lung disease ควรทำการตรวจวัดปริมาตรความจุปอดโดยวิธีอื่นที่จำเพาะมากกว่า

2.2.4 การวัดปริมาตรความจุปอด ทำได้หลายวิธี เช่น

2.2.4.1 Helium dilution technique [44-46] เป็นวิธีที่ใช้วัดค่า FRC โดยอาศัยคุณสมบัติของก๊าซฮีเลียม (He) ที่ไม่สามารถแพร่จากถุงลมปอดเข้าสู่หลอดเลือดฝอยพัลโมนารี และไม่สามารถแพร่จากเลือดเข้าสู่ถุงลมปอด ดังนั้นปริมาตรทั้งหมดของก๊าซฮีเลียมที่ใช้ในการตรวจย่อมคงที่ วิธีการตรวจทำได้โดยให้ผู้ป่วยหายใจเอาก๊าซผสมระหว่างก๊าซฮีเลียม (ร้อยละ 10) และ

ออกซิเจน (ร้อยละ 25-30) ผ่าน spirometer ไปเรื่อยๆและวัดปริมาณของก๊าซฮีเลียมด้วย helium meter จากจุดเริ่มต้นของการตรวจจนกระทั่งความเข้มข้นของก๊าซฮีเลียมใน spirometer เท่ากับในปอด หรือเมื่ออากาศที่หายใจเข้าและออกมีความเข้มข้นของก๊าซฮีเลียมเท่ากัน จากนั้นหยุดการตรวจที่จุดสิ้นสุดของการหายใจออกตามปกติ ซึ่งปริมาตรอากาศที่คงเหลือค้างในปอดจะมีค่าเท่ากับ FRC (ภาพที่ 5)[45] จากนั้นคำนวณค่า FRC ได้จากสมการข้างล่าง

จำนวนของก๊าซฮีเลียมทั้งหมดใน spirometer ก่อนเริ่มทำการตรวจ	=	ผลบวกของปริมาตรก๊าซฮีเลียมในปอดกับใน spirometer

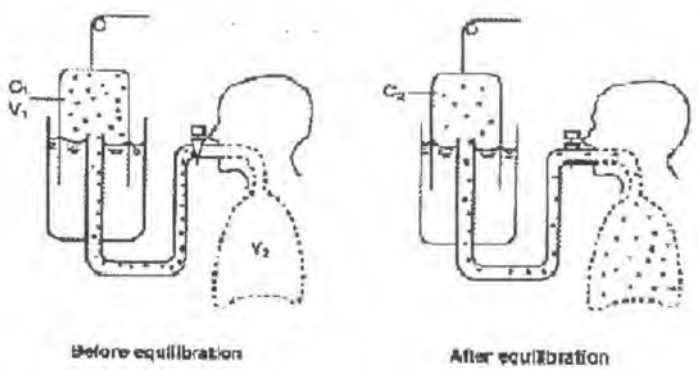
$$He(i) \times Vs(i) = He(f) \times [Vs(f) + FRC]$$

โดย He(i) = ความเข้มข้นของก๊าซฮีเลียมใน spirometer ณ จุดเริ่มต้น

He (f) = ความเข้มข้นของก๊าซฮีเลียมใน spirometer ณ จุดสิ้นสุดการตรวจ

Vs(i) = ปริมาตรของก๊าซฮีเลียมใน spirometer ณ จุดเริ่มต้น

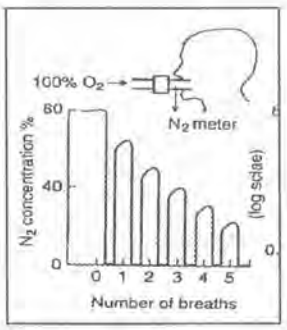
Vs(f) = ปริมาตรของก๊าซฮีเลียมใน spirometer ณ จุดสิ้นสุดการตรวจ



ภาพที่ 5 การวัดปริมาตรความจุปอดด้วยวิธี helium dilution technique [46]

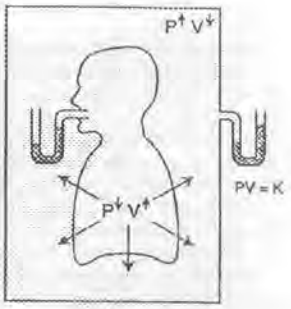
2.2.4.2 Nitrogen washout technique[44-46] เป็นวิธีที่ใช้วัดค่า FRC โดยให้ผู้ป่วยหายใจเอาก๊าซออกซิเจนที่มีความเข้มข้นร้อยละ 100 เข้าไปและหายใจออกผ่าน spirometer ที่ติดตั้งเครื่องวิเคราะห์ก๊าซไนโตรเจน (nitrogen analyzer) (ภาพที่ 6) ให้ผู้ป่วยหายใจเข้าออกเรื่อยๆ จนกระทั่งตรวจพบว่าก๊าซไนโตรเจนของลมหายใจออก มีความเข้มข้นเป็นศูนย์หรือน้อยกว่าร้อยละ 1.5 จากนั้นจึงวัดปริมาตรของอากาศที่หายใจออกผ่าน spirometer ทั้งหมด และวัดความ

เข้มข้นของก๊าซไนโตรเจนใน spirometer นำมาคำนวณหาค่า FRC เช่น เมื่อสิ้นสุดการตรวจ ปริมาตรก๊าซใน spirometer วัดได้ 30,000 มิลลิลิตร และความเข้มข้นของก๊าซไนโตรเจนเท่ากับร้อยละ 8 ดังนั้นใน spirometer มีก๊าซไนโตรเจนผสมอยู่ในลมหายใจออกประมาณ 2,400 มิลลิลิตร (30,000 x 0.08) เนื่องจากปกติมีก๊าซไนโตรเจนในบรรยากาศเท่ากับร้อยละ 80 ดังนั้น ปริมาตรก๊าซไนโตรเจน 2,400 มิลลิลิตรใน spirometer ซึ่งออกมาจากปอดทั้งหมดคิดเป็นอากาศผสมที่ออกมาจากปอดเท่ากับ 3,000 มิลลิลิตร (2,400/0.8) นั่นคือ FRC มีค่าเท่ากับ 3,000 มิลลิลิตร



ภาพที่ 6 การวัดปริมาตรความจุปอดด้วยวิธี nitrogen washout technique[46]

2.2.4.3 Body plethysmography[44-46] เนื่องจากการวัดค่า FRC ด้วย 2 วิธีดังกล่าวข้างต้นมีข้อจำกัด เช่น ต้องใช้เวลานานมากกว่าจะหายใจจนถึงจุดสมดุลย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะทางเดินหายใจตีบแคบ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรวัดปริมาตรความจุปอดด้วยวิธี body plethysmography วิธีนี้อาศัยกฎของ Boyle กล่าวคือ ถ้าควบคุมอุณหภูมิคงที่แล้ว ผลคูณของความดัน (P) กับปริมาตร (V) ย่อมคงที่เสมอ ดังสมการ $P_1V_1 = P_2V_2$ วิธีการตรวจทำได้โดยให้ผู้ป่วยอยู่ในตู้ที่สามารถวัดความดันได้อย่างละเอียด จากนั้นให้ผู้ป่วยหายใจเข้าออกผ่านทาง mouthpiece ที่ต่อกับ pressure transducer ซึ่งสามารถวัดความดันที่ปาก (Pm) ได้ เมื่อสิ้นสุดการหายใจออก ท่อทางผ่านของอากาศจะถูกปิด หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยหายใจเข้าออกเร็วๆ (panting) ผ่านทาง mouthpiece ที่ถูกปิดท่อทางออกแล้วเมื่อผู้ป่วยหายใจเข้าโดยที่ท่อทางผ่านของอากาศถูกปิด ความดันในตู้ (Pbox) จะเพิ่มขึ้น ขณะที่ปริมาตรของตู้ (Vbox) ลดลง เพราะทรวงอกของผู้ป่วยขยายออก (ΔV) ดังแสดงในภาพที่ 7



ภาพที่ 7 การวัดปริมาตรความจุปอดด้วยวิธี body plethysmography[46]

จากกฎของ Boyle สามารถนำมาคำนวณหาค่าของ FRC ได้ดังนี้

สมการที่ (1) $P_{box(i)} \times V_{box(i)} = P_{box(f)} \times [V_{box(i)} - \Delta V]$ โดยที่ $V_{box(f)} = V_{box(i)} - \Delta V$

$P_{box(i)}$ หมายถึง ความดันในตู้ก่อนเริ่มการหายใจเข้าออกเร็วๆ

$V_{box(i)}$ หมายถึง ปริมาตรในตู้ก่อนเริ่มการหายใจเข้าออกเร็วๆ

$P_{box(f)}$ หมายถึง ความดันในตู้หลังเริ่มการหายใจเข้าออกเร็วๆ

$V_{box(f)}$ หมายถึง ปริมาตรในตู้หลังเริ่มการหายใจเข้าออกเร็วๆ

ΔV หมายถึง ปริมาตรของตู้ที่เปลี่ยนแปลงไป

ในทำนองเดียวกัน ความดันและปริมาตรของปอด (VL) ที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นดังนี้คือ

สมการที่ (2) $P_{m(i)} \times V_{L(i)} = P_{m(f)} \times [V_{L(i)} + \Delta V]$ โดยที่ $V_{L(f)} = V_{L(i)} + \Delta V$

$P_{m(i)}$ หมายถึง ความดันในปากก่อนเริ่มการหายใจเข้าออกเร็วๆ

$V_{L(i)}$หมายถึง ปริมาตรในปอดก่อนเริ่มการหายใจเข้าออกเร็วๆ

$P_{m(f)}$หมายถึง ความดันในปากหลังเริ่มการหายใจเข้าออกเร็วๆ

$V_{L(f)}$ หมายถึง ปริมาตรในปอดหลังเริ่มการหายใจเข้าออกเร็วๆ

จากสมการที่ (1) หาค่า ΔV แล้วนำมาแทนค่าในสมการที่ (2) สามารถหาค่า $V_{L(i)}$ ได้ซึ่งก็คือค่า FRC เนื่องจากท่อถูกปิดภายหลังหายใจออกปกติ ดังนั้น ปริมาตรอากาศในปอดที่จุดเริ่มต้นของการตรวจ $V_{L(i)}$ จึงมีค่าเท่ากับ FRC

2.2.5 การตรวจ carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) เป็นการตรวจเพื่อประเมินประสิทธิภาพการแลกเปลี่ยนก๊าซที่ถุงลม มีประโยชน์ในการวินิจฉัยว่า ความบกพร่องของการแพร่ของก๊าซในปอดของผู้ป่วย เป็นผลจากการถูกจำกัดด้วยอัตราการไหลของเลือด หรือถูกจำกัดด้วยอัตราการแพร่ของก๊าซ การศึกษาความสามารถในการแพร่ผ่านของก๊าซนิยมใช้ก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ (CO) เพราะในภาวะปกติจะตรวจไม่พบก๊าซ CO ในหลอดเลือดฝอย ก๊าซ

CO สามารถแพร่ผ่าน alveolar-capillary membrane ได้อย่างรวดเร็ว และจับกับฮีโมโกลบินได้ดีกว่าก๊าซออกซิเจนถึง 210 เท่า ดังนั้น CO ที่แพร่ผ่านเข้าสู่หลอดเลือดฝอยพัลโมนารีส่วนใหญ่จะจับกับฮีโมโกลบิน มีเพียงบางส่วนเท่านั้นที่ละลายในพลาสมา ด้วยเหตุนี้เอง จึงทำให้ก๊าซ CO ในถุงลมปอดสามารถแพร่เข้าสู่หลอดเลือดฝอยพัลโมนารีได้ตลอดความยาวของหลอดเลือด อัตราการแพร่ของก๊าซ CO ไม่ขึ้นกับอัตราการไหลของเลือด แต่ขึ้นกับคุณสมบัติการแพร่ของก๊าซ CO เอง (ภาพที่ 8)[47]

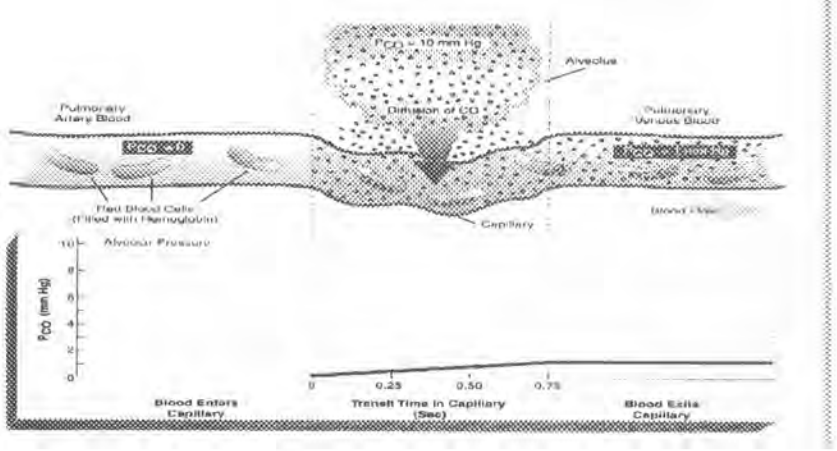
เทคนิคการวัดค่า DLCO ที่นิยมใช้คือ single breath technique กล่าวคือ ให้ผู้ป่วยหายใจเอาก๊าซผสมที่มีส่วนประกอบของก๊าซ CO เจือจางประมาณร้อยละ 0.3 เข้าไป จากนั้นกลั้นหายใจประมาณ 10 วินาที วัดความเข้มข้นของก๊าซ CO ในถุงลมปอดก่อนและหลังกลั้นหายใจ และวัดปริมาตรของปอด หลังจากนั้นคำนวณหาค่าอัตราการระบายก๊าซ CO (VCO) ตามกฎการแพร่ของ Fick [45,46]

$$DLCO = VCO / PACO-PCCO$$

โดย VCO = milliliters of CO transferred per minute

PACO = mean alveolar partial pressure of CO

PCCO = mean capillary partial pressure of CO assumed to be 0



ภาพที่ 8 แสดงความสามารถในการแพร่ผ่าน alveolar-capillary membrane ของก๊าซ CO[47]

2.3 การตอบสนองของระบบหายใจต่อการออกกำลังกาย [48-50]

ในขณะออกกำลังกาย ร่างกายต้องการก๊าซออกซิเจนและสารอาหารเพิ่มขึ้น เพื่อนำไปใช้ในขบวนการสันดาปภายในเซลล์กล้ามเนื้อลาย ผลของการสันดาปภายในเซลล์ทำให้เกิดของเสียในรูปก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) ซึ่งจะถูกขับออกจากร่างกายสู่บรรยากาศทางลมหายใจออก

ดังนั้น ระบบไหลเวียนเลือดและระบบหายใจจึงต้องทำงานเพิ่มขึ้น เพื่อให้สมดุลกับอัตราการสันดาปที่เพิ่มขึ้นของเซลล์กล้ามเนื้อลาย การตอบสนองของระบบหายใจต่อการออกกำลังกายสามารถสรุปได้ดังนี้คือ

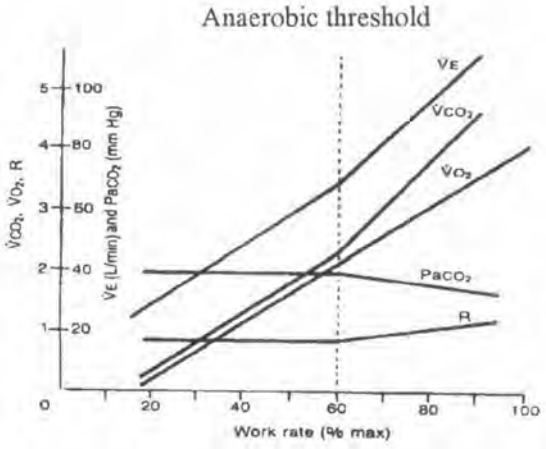
2.3.1 อัตราการระบายอากาศต่อนาที (Minute ventilation; V_E) เพิ่มขึ้น ค่าปกติของ V_E ในขณะพักเท่ากับ 6 ลิตร/นาที แต่เมื่อมีการออกกำลังกาย ค่า V_E อาจเพิ่มขึ้นอย่างมากถึง 120 ลิตร/นาที โดยจะเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนตามอัตราการทำงาน (work rate) ที่เพิ่มขึ้น (ภาพที่ 9)[49] จนกระทั่งเข้าสู่ระยะที่มีการสะสมของกรดแลกติก หรือมีการสันดาปแบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic threshold) ในช่วงนี้ V_E จะเพิ่มขึ้นมากกว่าในช่วงแรกซึ่งสังเกตได้จากความชันของเส้นกราฟที่สูงขึ้น (ภาพที่ 9) สาเหตุที่ทำให้ V_E เพิ่มขึ้นนั้นเป็นผลมาจาก chemoreceptor ถูกกระตุ้นด้วย H^+ ที่เกิดจากกรดแลกติกที่เพิ่มขึ้น

2.3.2 อัตราการขับก๊าซ CO_2 ออกทางลมหายใจ (CO_2 output; VCO_2) เพิ่มขึ้นเป็นเส้นตรงตามอัตราการทำงานที่เพิ่มขึ้น (ภาพที่9) และจะเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อเข้าสู่ระยะที่มีการสะสมของกรดแลกติก ที่เป็นดังนี้เนื่องจากในช่วงนี้ V_E ถูกกระตุ้นให้เพิ่มขึ้น ผลที่ตามมาคือ $PaCO_2$ ลดลง (ภาพที่ 9)

2.3.3 อัตราการใช้ออกซิเจน (O_2 consumption; VO_2) ของกล้ามเนื้อลายเพิ่มขึ้นอย่างคงที่และเป็นเส้นตรงตามอัตราการทำงานที่เพิ่มขึ้น แม้ว่าจะเข้าสู่ระยะที่มีการสะสมของกรดแลกติกแล้วก็ตาม ทั้งนี้เนื่องจากความสามารถของเซลล์ในการสันดาปโดยใช้ออกซิเจนยังคงเพิ่มขึ้นอย่างคงที่ (ภาพที่ 9)

2.3.4 อัตราส่วนระหว่างอัตราการขับก๊าซ CO_2 กับอัตราการใช้ออกซิเจน (VCO_2/VO_2) หรือ respiratory exchange ratio (R) จะมีค่าคงที่ในช่วงแรกและเพิ่มขึ้นมากกว่า 1 เมื่อเข้าสู่ระยะที่มีการสะสมของกรดแลกติก (ภาพที่ 9)

2.3.5 การแลกเปลี่ยนก๊าซที่ถุงลมปอดจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ขณะออกกำลังกายอย่างหนัก เลือดใช้เวลาเพียง 0.5 วินาที ก็สามารถแลกเปลี่ยนก๊าซที่จุดแลกเปลี่ยนก๊าซในถุงลมได้จนถึงจุดสมดุล (ขณะพักเลือดมีเวลาอยู่ที่จุดดังกล่าวนาน 0.75 วินาที) การแพร่ผ่านของก๊าซที่เพิ่มขึ้นในขณะออกกำลังกายเกิดจากจำนวนหลอดเลือดฝอยพัลโมนารีถูกเปิดใช้งานมากขึ้น



ภาพที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าต่างๆในขณะออกกำลังกาย [49]

ในผู้ป่วยที่มีโรคปอดเรื้อรัง พยาธิสภาพในปอดจะทำให้ความสามารถในการระบายอากาศ และการแลกเปลี่ยนก๊าซที่ถุงลมปอดลดลง ทำให้เกิดการสะสมของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ และร่างกายได้รับก๊าซออกซิเจนไม่เพียงพอต่อความต้องการ ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถออกกำลังกายได้อย่างปกติ การทดสอบการออกกำลังกาย (Exercise stress test) เป็นวิธีการที่ใช้สำหรับประเมินความสามารถของร่างกายในการออกกำลังกาย ช่วยในการวินิจฉัยอาการหรืออาการแสดงผิดปกติที่เกิดขึ้นในขณะหรือภายหลังออกกำลังกาย ใช้ติดตามการรักษา และเป็นข้อมูลพื้นฐานในการติดตามการทำ rehabilitation ในผู้ป่วย เป็นต้น[50]

การทดสอบการออกกำลังกาย ทำโดยเพิ่มความหนักของการออกกำลังกายให้มากขึ้นเรื่อยๆ เช่น ให้ผู้ป่วยวิ่งบนสายพาน (treadmill) ที่มีการเพิ่มความเร็วและความชันมากขึ้นเรื่อยๆ ทำให้ร่างกายมีอัตราการใช้ออกซิเจน (oxygen consumption หรือ oxygen uptake) เพิ่มขึ้นจนถึงจุดที่การเปลี่ยนแปลงการใช้ออกซิเจนของร่างกายน้อยมากหรือแทบไม่เปลี่ยนแปลงเลย ซึ่งเป็นจุดที่มีอัตราการใช้ออกซิเจนสูงสุดของร่างกาย (Maximal oxygen consumption หรือ VO_2max)[51]

ภาวะ exercise intolerance อาจเกิดจากความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือจากความผิดปกติของระบบหายใจ การทดสอบการออกกำลังกายจะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคดังกล่าวได้ โดยผู้ป่วยที่มีภาวะ exercise intolerance ที่มีสาเหตุมาจากความผิดปกติทางระบบหายใจ จะตรวจพบความผิดปกติในขณะทดสอบการออกกำลังกายดังนี้[49-51]

- ขณะออกกำลังกายตรวจวัดค่า RER ได้มากกว่า 1.1 โดยที่อัตราการเต้นของชีพจรยังไม่ถึงจุดสูงสุดตามอายุของผู้ป่วย

- ตรวจวัดค่า breathing reserve ได้ต่ำกว่าปกติ ค่า breathing reserve คำนวณได้จากสูตร [1- (V_E/MVV)]x 100% โดยค่า V_E หมายถึงค่า minute ventilation ขณะออกกำลังกายจนถึงระดับสูงสุด (maximum exercise) และค่า MVV (maximum voluntary ventilation) หมายถึง minute ventilation สูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถหายใจได้ในขณะพัก สามารถคำนวณได้จาก 35 คูณกับค่า FEV_1 ของผู้ป่วยในขณะพัก คนปกติจะมีค่า breathing reserve เท่ากับร้อยละ 20-40 ผู้ป่วยที่มี exercise intolerance ซึ่งมีสาเหตุจากระบบหายใจจะมีค่า breathing reserve น้อยกว่าร้อยละ 20 อย่างไรก็ตาม ค่า breathing reserve ที่ต่ำกว่าปกตินี้อาจพบได้ในนักกีฬาที่มีสุขภาพอยู่ในเกณฑ์ดีเยี่ยม

- มี desaturation หรือมีการคั่งของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในขณะออกกำลังกาย

- มีค่า ventilatory equivalent for oxygen (V_E/VO_2) มากกว่า 40 เมื่อออกกำลังกายจนถึงจุดสูงสุด แสดงให้เห็นว่ามีการเพิ่มขึ้นของ minute ventilation มากเกินไปเมื่อเทียบเป็นสัดส่วนกับ oxygen consumption ที่เพิ่มขึ้นในขณะออกกำลังกาย

- มีการลดลงของค่า FEV_1 ภายหลังออกกำลังกายจนถึงจุดสูงสุดมากกว่าร้อยละ 12 เมื่อเทียบกับค่าที่วัดได้ขณะพัก ซึ่งบ่งชี้ถึงภาวะ exercise-induced bronchospasm ภาวะนี้วินิจฉัยโดยให้ผู้ป่วยออกกำลังกายจนถึงจุดสูงสุด (RER > 1.1 หรืออัตราการเต้นของชีพจรประมาณร้อยละ 80-90 ของอัตราการเต้นของหัวใจสูงสุดตามเกณฑ์อายุ) และตรวจวัดค่า FEV_1ที่ 5, 10, 15, 20 และ 30 นาทีภายหลังสิ้นสุดการออกกำลังกาย เปรียบเทียบกับค่า FEV_1 ที่วัดได้ก่อนออกกำลังกาย โดยทั่วไปแล้วค่า FEV_1จะลดลงมากที่สุดที่ 5-10 นาทีภายหลังออกกำลังกาย

2.4 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจสมรรถภาพปอดและการทดสอบการออกกำลังกายในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่มีโรคปอดเรื้อรัง ได้แก่

Northway และคณะ[14] ทำการศึกษาในผู้ป่วยอายุ 17-26 ปีที่มีประวัติเกิดก่อนกำหนดและมีโรค bronchopulmonary dysplasia (BPD) จำนวน 26 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 2 กลุ่มคือ กลุ่มเด็กเกิดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์ก่อนคลอดใกล้เคียงกับกลุ่มศึกษาแต่ไม่มีโรค BPD จำนวน 26 ราย และกลุ่มเด็กปกติจำนวน 53 ราย พบว่า ร้อยละ 63 ของเด็กที่มีโรค BPD มีภาวะทางเดินหายใจตีบแคบ กล่าวคือค่า FEV_1 และ $FEF_{25-75\%}$ ลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่ม ร้อยละ 24 ของผู้ป่วยมี fixed airway obstruction และร้อยละ 52 มีภาวะหลอดลมไวเกินเมื่อทดสอบด้วย methacholine หรือ ให้ยาขยายหลอดลม และพบภาวะลมค้างในปอด (RV/TLC เพิ่มขึ้น) มากขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่ม

Koumbourlis **และคณะ**[15] ทำการศึกษาในเด็กโรค BPD และมีประวัติเกิดก่อนกำหนด จำนวน 17 ราย โดยทำการติดตามผู้ป่วยตั้งแต่อายุ 8 ปี จนถึง 15 ปี พบว่าเมื่ออายุมากขึ้นผู้ป่วยมีภาวะลมค้างในปอดลดลง แต่ยังตรวจพบภาวะทางเดินหายใจตีบแคบซึ่งตอบสนองต่อการให้ยาขยายหลอดลม

Blayney **และคณะ**[17] ทำการศึกษาเกี่ยวกับสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยเด็กโรค BPD ที่มีน้ำหนักและส่วนสูงอยู่ในเกณฑ์ปกติ จำนวน 32 ราย โดยทำการศึกษาใน 2 ช่วงอายุคือ 7 ปี และ 10 ปี ตามลำดับ พบว่า ผู้ป่วยมีค่า TLC ปกติ แต่ค่า RV และ RV/TLC สูงกว่าปกติที่ทั้ง 2 ช่วงอายุ การศึกษาที่อายุ 7 ปีพบว่า ร้อยละ 59 ของผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของ FEV_1 เท่ากับ 65 ± 11% predicted value และเพิ่มขึ้นเป็น 72 ± 16% predicted value เมื่ออายุ 10 ปี ซึ่งเป็นค่าที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนเด็กที่มีค่า FEV_1 ปกติเมื่ออายุ 7 ปียังคงมีค่า FEV_1 ที่ปกติเมื่ออายุ 10 ปี นอกจากนี้ ค่า DLCO เมื่ออายุ 10 ปีอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยทั้ง 2 ช่วงอายุให้ผลบวกในการทำ methacholine challenge test แม้ว่าส่วนใหญ่จะไม่ได้รับการวินิจฉัยทางคลินิกว่าเป็นโรคหืด

Bader **และคณะ**[18] ทำการศึกษาเกี่ยวกับสมรรถภาพปอดและความสามารถในการออกกำลังกายในเด็กที่มีโรค BPD จำนวน 10 ราย อายุเฉลี่ย 10.4 ปี เปรียบเทียบกับเด็กปกติที่มีอายุใกล้เคียงกัน จำนวน 8 ราย พบว่าเด็กที่มีโรค BPD มีค่า FEV_1 และค่า $FEF_{25-75\%}$ ต่ำกว่าปกติ ค่า RV/TLC สูงขึ้น ร้อยละ50 ของผู้ป่วยมีภาวะหลอดลมหดเกร็งภายหลังการออกกำลังกาย นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค BPD มีค่า transcutaneous CO_2 tension ก่อนออกกำลังกายและในขณะการออกกำลังกายสูงกว่าเด็กปกติ และพบภาวะขาดออกซิเจนในกลุ่มเด็กที่มีโรค BPD ขณะออกกำลังกายจนถึงระดับสูงสุด

Santuz **และคณะ**[19] ทำการทดสอบการออกกำลังกายในเด็กที่มีโรค BPD อายุ 6-12 ปี จำนวน 12 ราย เปรียบเทียบกับเด็กปกติจำนวน 16 รายที่มีกิจกรรมการเคลื่อนไหวร่างกายใกล้เคียงกัน พบว่าเด็กที่มีโรค BPD มีสมรรถภาพปอดในขณะพักต่ำกว่าเด็กปกติ ในขณะพักเด็กที่มีโรค BPD ทุกรายมีค่า $SpO_2 \geq$ ร้อยละ 98 แต่ในขณะออกกำลังกายพบว่ามีเด็กที่มีโรค BPD 4 รายมีค่า SpO_2 ลดลงมากกว่าร้อยละ 4 เมื่อเทียบกับค่าที่วัดได้ในขณะพัก นอกจากนี้ยังพบว่าเด็กที่มีโรค BPD มีค่า FEV_1 ภายหลังออกกำลังกายลดลงกว่าในขณะพักมากกว่าเด็กปกติ การทดสอบการออกกำลังกายพบว่ามีค่า VO_2 และ V_E ลดลงทั้งในระดับ maximum และ submaximum exercise งานวิจัยนี้สรุปว่าเด็กที่มีโรค BPD ที่มีสมรรถภาพปอดลดลงเล็กน้อยก็มีผลทำให้การระบายอากาศในขณะออกกำลังกายลดลงและทำให้ความสามารถในการออกกำลังกายลดลงได้เมื่อเทียบกับเด็กปกติ

Parat และคณะ[20] ทำการศึกษาในเด็กที่เป็นโรค BPD ที่มีประวัติเกิดก่อนกำหนด อายุ 6-9 ปี พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีค่าความต้านทานรวมในปอด (total lung resistance) สูงขึ้นและค่าความยืดหยุ่นของปอด (dynamic lung compliance) ลดลงเมื่อเทียบกับเด็กที่ไม่มีโรค BPD ที่มีประวัติเกิดก่อนกำหนดและเด็กปกติที่เกิดครบกำหนด นอกจากนี้ การทดสอบการออกกำลังกายในเด็กที่มีโรค BPD จำนวน 6 ราย พบว่าที่ maximal workload ผู้ป่วยเหล่านี้มีอัตราส่วนของค่า maximal minute ventilation ($V_E$max) ต่อ maximal voluntary ventilation (MVV) เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่ม

Jacob และคณะ[21] ศึกษาความสามารถในการออกกำลังกายของเด็กที่มีโรค BPD ชนิดรุนแรง กล่าวคือมีประวัติการใช้ออกซิเจนหลังคลอดนานอย่างน้อย 44 สัปดาห์และต้องได้รับการรักษาด้วยออกซิเจนที่บ้านจำนวน 15 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีปัญหาทางระบบหายใจแต่ไม่เป็นโรค BPD จำนวน 15 ราย และกลุ่มเด็กปกติจำนวน 13 ราย พบว่าผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค BPD ชนิดรุนแรงมีค่า FEV_1 ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่ม การศึกษานี้ยังพบภาวะทางเดินหายใจตีบแคบในผู้ป่วยเด็กที่เคยมีปัญหาทางระบบหายใจในช่วงแรกเกิดแม้ว่าจะไม่ได้เป็นโรค BPD ในเวลาต่อมาก็ตาม การทดสอบการออกกำลังกายไม่พบความแตกต่างของค่า exercise capacity ระหว่างกลุ่มเด็กที่มีโรค BPD กับกลุ่มควบคุมทั้ง 2 กลุ่ม แต่กลุ่มเด็กที่มีโรค BPD มีการใช้ ventilatory reserve มากกว่าและ 4 ใน 15 รายมีภาวะขาดออกซิเจนเกิดขึ้นระหว่างออกกำลังกาย

Mitchell และคณะ[22] ทำการศึกษาผู้ป่วยเด็กที่มีโรค BPD จำนวน 10 ราย อายุ 6-9 ปี พบว่า diffusing capacity ของก๊าซ acetylene (C_2H_2) และคาร์บอนมอนออกไซด์ (CO) ที่ถุงลมในขณะพักและออกกำลังกายลดลงกว่าปกติ

Korhonen,[16] **Kilbride,**[23] **และ Kriemler**[24] ทำการศึกษาในเด็กที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 801 กรัม, 1,500 กรัม และ 500-1,500 กรัม ตามลำดับ พบว่าเด็กที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยมีความผิดปกติของสมรรถภาพปอด ได้แก่ ภาวะทางเดินหายใจตีบแคบและมีภาวะหลอดลมหดเกร็งภายหลังการออกกำลังกาย เด็กที่มีโรค BPD ร่วมด้วยจะมีภาวะทางเดินหายใจตีบแคบที่รุนแรงขึ้น มีแรงต้านทานในทางเดินหายใจมากขึ้น มีค่า DLCO ลดลง[16] มีอัตราการใช้ออกซิเจนในขณะออกกำลังกายเพิ่มขึ้น และเวลาที่ใช้ในการออกกำลังกายสั้นลง[23] ไม่พบความแตกต่างของความสามารถในการออกกำลังกายแบบ aerobic (aerobic capacity) แต่พบว่ามีอัตราการใช้ออกซิเจนมากขึ้นเพื่อที่จะให้ได้งานในอัตราที่เท่ากับ เด็กปกติ[24]

Pineda **และคณะ**[52] ทำการศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะทางเดินหายใจตีบแคบแบบเรื้อรัง (Chronic obstructive pulmonary disease [COPD]) อายุ 16-70 ปี จำนวน 19 ราย พบว่าการตรวจสมรรถภาพปอดช่วยทำนายภาวะ exercise intolerance ในผู้ป่วยเหล่านี้ได้