

## ปัจจัยที่มีผลต่อสมรรถภาพปอดระยะยาวหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดพืงพาเลือด

พญ.วันขวัญ อรรถยุกุล

**ที่มา:** การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) เป็นวิธีการรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียให้หายขาด อย่างไรก็ตามภาวะแทรกซ้อนทางระบบหายใจเป็นผลกระทบที่พบได้บ่อยจากการรักษาด้วยวิธีนี้ การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพปอดและปัจจัยที่มีผลต่อสมรรถภาพปอดระยะยาวภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต อาจช่วยวางแนวทางการค้นหาและป้องกันปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหายใจและอัตราการเสียชีวิต

**วัตถุประสงค์หลัก:** ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อสมรรถภาพปอดระยะยาวภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดพืงพาเลือด

**วัตถุประสงค์รอง:** 1) ศึกษาการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพปอดระยะยาวภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดพืงพาเลือด 2) ศึกษาสมรรถภาพปอดของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นประจำแต่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

**รูปแบบการวิจัย:** Retrospective chart review และ prospective cohort study

**ประชากร:** ประกอบด้วยผู้ป่วย 2 กลุ่ม 1) ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดพืงพาเลือดที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่สาขาวิชาโลหิตวิทยาและอองโคโลยีภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราชและได้รับการตรวจสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการปลูกถ่ายระหว่างปี พ.ศ. 2545-2559 2) ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดพืงพาเลือดที่ได้รับเลือดเป็นประจำแต่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีเพศ อายุและความสูงใกล้เคียงกับผู้ป่วยกลุ่มที่ 1

**วิธีการวิจัย:** รวบรวมข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลทางคลินิกและสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษา ศึกษาการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพปอดและความสัมพันธ์ระหว่างสมรรถภาพปอดกับปัจจัยทางคลินิกในกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตโดยใช้ **linear mixed model** และเปรียบเทียบสมรรถภาพปอดของกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตกับกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นประจำแต่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายโดยใช้ **Mann-Whitney U test**

**ผลการวิจัย:** ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดพืงพาเลือดที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตระหว่างปี พ.ศ. 2545-2559 มีทั้งสิ้น 66 ราย มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 22 ราย ทุกรายไม่มีอาการผิดปกติทางระบบหายใจ สมรรถภาพปอดก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตผิดปกติร้อยละ 13.6 ทั้งหมดเป็น **restrictive dysfunction** หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตพบสมรรถภาพปอดผิดปกติร้อยละ 36.8 ส่วนใหญ่เป็น **restrictive dysfunction** (ร้อยละ 33.8) และผลทดสอบ **diffusion capacity** หลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตพบ **diffusion defect** ร้อยละ 44.6 ปัจจัยที่มีผลต่อสมรรถภาพปอดระยะยาวภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตได้แก่ ระยะเวลาภายหลังการปลูกถ่ายและระดับ **ferritin** ( $p\text{-value} < 0.05$ )

โดยค่า FVC, FEV<sub>1</sub>, TLC, และ DLCO adjusted for Hb ลดลงร้อยละ 3.27, 5.57, 3.32 และ 0.76 ตามลำดับ ทุกๆ 1 ปี ค่า FVC และ FEV<sub>1</sub> ลดลงร้อยละ 3.9 และ 6.1 ตามลำดับ เมื่อระดับ ferritin เพิ่มขึ้นทุก 1,000 ng/ml สมรรถภาพปอดครั้งสุดท้ายของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นประจำแต่ยังไม่ได้รับการปลูกถ่ายพบว่า ค่าเฉลี่ยสมรรถภาพปอดของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันและกลุ่มที่ได้รับการปลูกถ่ายพบสมรรถภาพที่ผิดปกติร้อยละ 18 กลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นประจำแต่ยังไม่ได้รับการปลูกถ่ายพบสมรรถภาพปอดที่ผิดปกติร้อยละ 44.4

**สรุป:** ความผิดปกติสมรรถภาพปอดที่พบได้บ่อยภายหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือดคือ restrictive dysfunction และ diffusion defect ถึงแม้ว่ากระบวนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด restrictive dysfunction แต่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเลือดเป็นประจำแต่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายแล้วพบ restrictive dysfunction จำนวนน้อยกว่า ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อสมรรถภาพปอดระยะยาวภายหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียคือ ระยะเวลาภายหลังการปลูกถ่ายและระดับ ferritin ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการติดตามสมรรถภาพปอดเป็นระยะถึงแม้จะไม่มีอาการโดยเฉพาะกลุ่มที่มีระดับ ferritin สูงขึ้นควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด

# FACTORS ASSOCIATED WITH LONG-TERM SERIAL PULMONARY FUNCTION IN TRANSFUSION DEPENDENT THALASSEMIC CHILDREN FOLLOWING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Wankwan Akkayakul

**Background:** Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a curative treatment for thalassemic children. However, post-HSCT pulmonary complications are common. Determination in the alteration of pulmonary function over time and identification of factors associated with long-term pulmonary function after HSCT may early detect or prevent these risk factors in order to reduce pulmonary complications and mortality.

**Objectives:** *Primary Objective:* To identify factors associated with long-term pulmonary function test (PFT) following HSCT in transfusion dependent thalassemic (TDT) children. *Secondary Objectives:* 1) To study long-term PFT following HSCT in TDT children. 2) To compare PFT between TDT children with and without HSCT.

**Study design:** Retrospective chart review and prospective cohort study

**Subjects:** There were 2 groups of patients. Group 1: TDT children who underwent HSCT in Siriraj Hospital and performed PFT before and after HSCT between 2002-2016. Group 2: TDT children who received regular blood transfusion but did not undergo HSCT and who had gender, age, and height matched with patients in group 1.

**Methods:** Basic characteristics, clinical data, and PFT before and after HSCT of recruited patients were collected. Pulmonary function testing was also performed in TDT children who did not receive transplantation. In post-HSCT patients, their serial PFTs were studied and the correlation between parameters of PFT and clinical risk factors was analyzed by linear mixed model. Mann-Whitney U test was used to compare PFT between TDT patients with and without HSCT.

**Results:** Among 66 TDT children who underwent HSCT during 2002 - 2016, 22 patients who met the inclusion criteria were recruited and all patients had no respiratory symptoms. 13.6% had abnormal PFT before HSCT and all were restrictive dysfunction. After HSCT, 36.8% of patients had abnormal pulmonary function and majority (33.8%) was restrictive defect. Diffusion defect was found in 44.6% of patients. The risk factors associated with long-term PFT after HSCT were duration after HSCT and serum ferritin level ( $p$ -value < 0.05). The values of FVC, FEV1, TLC and DLCO adjusted for Hb decreased by 3.27%, 5.57%, 3.32% and 0.76%, respectively every 1 year after HSCT. The FVC and FEV1 levels decreased by 3.9% and 6.1%, respectively when the ferritin level increased by 1,000 ng/dl. When compared between the transplanted and non-transplanted group, there was no significant difference of mean PFT between 2 groups. Nevertheless, the

transplanted group had patients with abnormal PFT (18%) less than non-transplanted group (44.4%).

**Conclusions:** Restrictive dysfunction and diffusion defect were the most common abnormal PFT in TDT children following HSCT. Although HSCT is at risk for restrictive dysfunction, patients with restrictive dysfunction were less than TDT patients who did not undergo HSCT. The factors associated with long-term PFT in TDT children following HSCT were the duration and serum ferritin level after transplantation. We recommend pulmonary function should be monitored after HSCT even no respiratory symptoms, especially patients who have significantly increased serum ferritin.