

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

อัตราการเสียชีวิตและปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิด
ที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงในโรงพยาบาลศรีสะเกษ
Fatality rate and risk factors related to mortality of Persistent
Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) in Sisaket Hospital

ชนิษฐา ผิวหอม, พ.บ.*

Khanittha Phiwhorm, M.D.*

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลศรีสะเกษ จังหวัดศรีสะเกษ ประเทศไทย 33000

*Department of Pediatric, Sisaket hospital, Sisaket Province, Thailand, 33000

Corresponding author. E-mail address: kanitta4035@gmail.com

Received: 23 Mar 2021. Revised: 25 Mar 2021. Accepted: 17 Apr. 2021

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดเป็นภาวะที่รุนแรง ทำให้มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาและอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตและปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงในโรงพยาบาลศรีสะเกษ
- วิธีการศึกษา** : การศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในของทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันเลือดในปอดสูง (PPHN) ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต (NICU) โรงพยาบาลศรีสะเกษ ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563
- ผลการศึกษา** : ทารกที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษานี้ 84 ราย (2.9 รายต่อพันการเกิดมีชีวิต) พบเพศชายมากกว่าเพศหญิง (1.6 ต่อ 1) คลอดโดยวิธี cesarean section ร้อยละ 46.4 อายุครรภ์เฉลี่ย 37.9 ± 2.3 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 2913.3 ± 647 กรัม อัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN เท่ากับร้อยละ 64 (54/84) ปัญหาของมารดาที่พบบ่อยที่สุดคือ ภาวะซีเทาปนในน้ำคร่ำ (ร้อยละ 33.3) การวินิจฉัยเบื้องต้นที่พบบ่อยที่สุดคือ ภาวะปอดอักเสบแต่กำเนิด (ร้อยละ 42.9) ทารกทุกคนได้รับการช่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจความถี่สูง (high frequency oscillatory ventilation, HFOV) โดยมีค่า mean airway pressure (MAP) สูงสุดเฉลี่ย 19.3 ± 4.5 cmH₂O ค่า delta P สูงสุดเฉลี่ย 46.5 ± 10.9 cmH₂O ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดคือภาวะปอดอักเสบในโรงพยาบาล (ร้อยละ 42.9) ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN ได้แก่ ทารกที่มีภาวะ meconium aspiration syndrome (odds ratio 4.136, P 0.019) และทารกที่ใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง (HFOV) ที่มีค่า mean airway pressure (MAP) สูงสุดมากกว่าเท่ากับ 20 cmH₂O (odds ratio 7.368, P 0.015)
- สรุปผล** : อัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN เท่ากับร้อยละ 64 ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตได้แก่ ภาวะ meconium aspiratio syndrome และทารกที่ใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง (HFOV) ที่มีค่า mean airway pressure (MAP) สูงสุดมากกว่าเท่ากับ 20 cmH₂O
- คำสำคัญ** : ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด อัตราการเสียชีวิต ปัจจัยเสี่ยง

ABSTRACT

- Background** : Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is the most serious condition in infants resulting in a high morbidity and mortality
- Objective** : To determine fatality rate and risk factors related to mortality of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (PPHN) in Sisaket Hospital
- Methods** : A retrospective cohort study of patient who were treated with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) at Sisaket hospital from 1st. January 2015 to 31st. December 2020. Data collected from medical records.
- Results** : A total number of 84 infants with PPHN were identified (2.9 per thousand lived birth). The male to female ratio was 1.6:1. There were 46.4% delivered by cesarean section. The average gestational age were 37.9±2.3 weeks, birth weight 2913.3±647 grams. The fatality rate of PPHN was 64%. The most common maternal problem was meconium stain amniotic fluid (33.3%). The most common initial diagnosis was congenital pneumonia (42.9%). All infants were treated with high frequency oscillatory ventilation (HFOV). Maximum mean airway pressure (MAP) and delta P in HFOV setting were 19.3±4.5 cmH₂O and 46.5±10.9 cmH₂O respectively. The most common complication was hospital acquired pneumonia (42.9%). The risk factors related with mortality in PPHN were meconium aspiration syndrome (odds ratio 4.136, P 0.019) and maximum mean airway pressure (MAP) in HFOV ≥ 20 cmH₂O (odds ratio 7.368, P 0.015)
- Conclusion** : The fatality rate of PPHN was 64%. The risk factors related with mortality in PPHN were meconium aspiration syndrome and maximum mean airway pressure (MAP) in HFOV ≥ 20 cmH₂O
- Keywords** : Persistent pulmonary hypertension of the newborn, fatality rate, risk factor

หลักการและเหตุผล

ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด (Persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN) เป็นการเจ็บป่วยที่รุนแรงที่พบในทารกแรกเกิดเกิดจากเส้นเลือดในปอดมีความต้านทานสูงขึ้น จนขัดขวางไม่ให้เลือดจากหัวใจห้องล่างขวาไปรับออกซิเจนที่ปอดได้ตามปกติทำให้เลือดดำไหลจากหัวใจด้านขวาไหลลัดไปยังหัวใจด้านซ้ายผ่าน ductus arteriosus และ foramen ovale ทำให้ทารกมีภาวะขาดออกซิเจนอย่างรุนแรง⁽¹⁻²⁾ ทารกที่มีภาวะ PPHN พบได้ประมาณ 1.8-2/พันการเกิดมีชีวิต⁽¹⁻⁵⁾ ส่วนใหญ่พบในทารกครบกำหนด ปัจจุบันมีรายงานพบภาวะ PPHN ในทารกเกิด

ก่อนกำหนดอายุครรภ์ 34-36 สัปดาห์สูงถึง 5.4/พันการเกิดมีชีวิต⁽⁵⁾ อัตราการเสียชีวิตของทารกที่มีภาวะ PPHN พบประมาณร้อยละ 4-33 ในประเทศที่พัฒนาแล้ว⁽³⁻⁴⁾ จากการศึกษาของวรรณภา จันทร์ขจร⁽⁶⁾ ที่โรงพยาบาลขอนแก่นพบอัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN สูงถึงร้อยละ 69 โรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุนำไปสู่ภาวะ PPHN ที่พบบ่อยคือ ภาวะสูดสำลักขี้เทาเข้าปอด (meconium aspiration syndrome) ปอดอักเสบ (congenital pneumonia) ติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis)⁽⁷⁾ ปัจจุบันวิทยาการด้านการรักษาภาวะ PPHN ก้าวหน้ามากขึ้น มีการใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง

(high frequency oscillatory ventilation) การให้ยาขยายหลอดเลือดในปอด เช่น inhaled nitric oxide (iNO), sildenafil, iloprost, milrinone มาใช้กันอย่างแพร่หลายมากขึ้นโดยเป้าหมายในการรักษาคือ ทำให้ปอดและถุงลมขยายตัวอย่างเต็มที่ (optimal lung recruitment) ทำให้เส้นเลือดในปอดขยายตัวเลือดไปปอดมากขึ้น การแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนที่ปอดดีขึ้น ทำให้เด็กไม่เขียวและมีการรอดชีวิตสูงขึ้น⁽⁷⁻⁸⁾

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตและปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง (PPHN) ในโรงพยาบาลศรีสะเกษ

รูปแบบการศึกษา

การศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective Cohort study)

วิธีการศึกษา

เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในของทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันเลือดในปอดสูง (PPHN) ที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต (NICU) โรงพยาบาลศรีสะเกษ ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ.2563

เกณฑ์คัดเลือกเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

ทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันเลือดในปอดสูง (PPHN) โดยอาศัยอาการทางคลินิก ได้แก่ ตัวเขียว หายใจหอบ ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ มีค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนต่ำและไม่คงที่ (labile oxygenation) หรือมีค่า preductal SpO_2 มากกว่า postductal SpO_2 เกินร้อยละ 10 หรือการตรวจ Echocardiography พบ bidirectional หรือ right-to-left shunt ผ่าน PFO/PDA, deviation of interventricular

septum to the left, tricuspid regurgitation, elevated PA pressure โดยมีค่า mean pulmonary artery pressure (mPAP) ≥ 25 mmHg หรือมีค่า right ventricular systolic pressure (RVSP) เกินกึ่งหนึ่งของ systolic blood pressure (SBP) บ่งบอกว่ามี pulmonary hypertension ถ้าค่า RVSP สูงมากกว่าหรือเท่ากับ SBP ร่วมกับมี left ventricular ถูกกดเบียดจาก right ventricular pressure ที่สูงมากๆ บ่งบอกว่า เป็น severe pulmonary hypertension เนื่องจากยังมีข้อจำกัดเรื่องบุคลากรที่ทำการตรวจ Echocardiography ได้ ดังนั้นทารกที่ได้รับการตรวจส่วนใหญ่จึงเป็นทารกที่อาการทางคลินิกไม่ชัดเจน หรือทำการรักษาแบบ PPHN แล้วไม่ดีขึ้น

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) คือ

- ทารกแรกเกิดที่มีโครโมโซมผิดปกติ ได้แก่ Trisomy 13, Trisomy 18
- ทารกแรกเกิดที่มีภาวะหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียว
- ทารกที่ต้องส่งไปรักษาต่อที่โรงพยาบาลอื่น

ขนาดตัวอย่าง

ผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษา fatality rate และ risk factor ที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง โดยคำนวณขนาดตัวอย่างจากโปรแกรม N4studies โดยอ้างอิงจากงานวิจัยก่อนหน้าดังนี้

- Fatality rate of persistent pulmonary hypertension(PPHN)

จากการศึกษาของ Athar Razzaq และคณะ⁽⁹⁾

เรื่อง Risk factors and mortality among newborns with persistent pulmonary hypertension พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตของภาวะ PPHN ร้อยละ 26 Estimate sample size คำนวณจากสูตร Finite population proportion

$$n = \frac{Np(1-p)z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2}{d^2(N-1) + p(1-p)z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2}$$

- Population (N) = 79
- Proportion (p) = 0.26
- Error (d) = 0.05
- Estimate required sample size (n) = 63
- Risk factor related to mortality of persistent pulmonary hypertension (PPHN)

จากการศึกษาของวรรณภา จันทร์ขจร⁽⁶⁾ เรื่อง ผลการรักษาภาวะความดันเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิด ในโรงพยาบาลตติยภูมิ พบว่า pneumothorax สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า $p < 0.001$
 Estimate sample size คำนวณจากสูตร Cohort study for binary data

$$n_{\text{exposure}} = \left[\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\bar{p}\bar{q} \left(1 + \frac{1}{r}\right)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$p_1 = P(\text{outcome}|\text{exposure}), q_1 = 1 - p_1$$

$$p_2 = P(\text{outcome}|\text{unexposure}), q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_2 + q_2 r}{1 + r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}, r = \frac{n_{\text{unexposure}}}{n_{\text{exposure}}}$$

$$p_1 = p_2 RR$$

- P1 = 0.85
 - P2 = 0.57
 - Ratio = 1
 - Estimate required sample size: $n_1 = 41$, $n_2 = 41$
 - รวมใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย $41+41=82$ ราย
- ผู้วิจัยเลือกใช้ขนาดตัวอย่างที่มากกว่า คือ 82 ราย แต่เนื่องจากในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษามีทารกที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 84 ราย จึงเลือกใช้กลุ่มตัวอย่างทั้งหมดมาทำการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้โปรแกรมวิเคราะห์สำเร็จรูป SPSS version 27.0 เพื่อนำเสนอข้อมูลแจกแจงแบบ Descriptive เป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย พิสัย และเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มโดยใช้ independent t-test, chi-square test และ Fisher's exact test และวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงโดยใช้ multivariable regression โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

งานวิจัยนี้ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลศรีสะเกษ ใบรับรองจริยธรรมการวิจัยเลขที่ SSKH REC No 097/63

ผลการศึกษา

ทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันเลือดในปอดสูง (PPHN) ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต (NICU) โรงพยาบาลศรีสะเกษ ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 ที่เข้าเกณฑ์การศึกษามีจำนวน 84 ราย จากจำนวนทารกแรกเกิดมีชีพทั้งหมด 28,941 ราย คิดเป็น 2.9 รายต่อพันการเกิดมีชีพทารก ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยจากอาการทางคลินิกและค่าความแตกต่างระดับออกซิเจนก่อนหลัง ductus arteriosus ทารกทั้งหมดเป็นครรภ์เดียวเป็นเพศชายต่อเพศหญิง 1.6 : 1 คลอดโดยวิธี Cesarean section ร้อยละ 46.4 อายุครรภ์เฉลี่ย 37.9 ± 2.3 สัปดาห์น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 2913.3 ± 647 กรัม ปัญหาของมารดาที่พบบ่อยที่สุดคือ meconium

stained amniotic fluid (ร้อยละ 33.3) การวินิจฉัยเบื้องต้นที่พบบ่อยที่สุดคือ congenital pneumonia (ร้อยละ 42.9) ทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 64 (54/84) เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของทารกในกลุ่มรอดชีวิต 30 ราย และกลุ่มเสียชีวิต 54 ราย (ตารางที่ 1) พบว่าอายุครรภ์ เพศ

น้ำหนักแรกเกิด วิธีการคลอด Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที การได้รับส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น ไม่มีความแตกต่างกัน แต่ในกลุ่มเสียชีวิตพบว่ามารดามี meconium stain amniotic fluid และได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็น meconium aspiration syndrome มากกว่ากลุ่มที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN

Variable	Total (N=84)	Survival (N= 30)	Death (N = 54)	p-value
Gestational age (weeks)(mean $\pm$ SD)	37.9 $\pm$ 2.3	37.7 $\pm$ 1.6	38.0 $\pm$ 2.6	0.567
Birth weight (grams) (mean $\pm$ SD)	2913.3 $\pm$ 647	2927.8 $\pm$ 605	2905.3 $\pm$ 675	0.880
Mode of delivery, N (%)				0.782
Normal delivery	43 (51.2%)	14 (46.7%)	29 (53.7%)	
Cesarean section	39 (46.4%)	15 (50.0%)	24 (44.4%)	
Vacuum extraction	2 (2.4%)	1(3.3%)	1 (1.8%)	
Sex, N (%)				0.107
Male	52 (61.9%)	15 (50%)	37 (68.5%)	
Female	32 (38.1%)	15 (50%)	17(31.5%)	
Apgar score at 1 minute, N (%)				0.274
1-3	3 (3.6%)	0 (0.0%)	3 (5.6%)	
4-6	15 (17.8%)	4 (13.3%)	11 (20.4%)	
7-10	66 (78.6%)	26 (86.7%)	40 (74.0%)	
Apgar score at 5minutes,N (%)				0.190
1-3	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	
4-6	9 (10.7%)	1 (3.3%)	8 (14.8%)	
7-10	74 (88.1%)	29 (96.7%)	45 (83.3%)	
Transferred case, N (%)	35 (41.7%)	12 (40.0%)	23 (42.6%)	0.817
Echocardiogram, N (%)	36 (42.9%)	19 (63.3%)	17 (31.5%)	0.006*
Maternal problems, N (%)				
Maternal PROM > 18 h	6 (7.1%)	4 (13.3%)	2 (3.7%)	0.180
Meconium-stained amniotic fluid	28 (33.3%)	5 (16.7%)	23 (42.6%)	0.017*
Maternal GDM	5 (6.0%)	1 (3.3%)	4 (7.4%)	0.651
Maternal PIH	4 (4.8%)	2 (6.7%)	2 (3.7%)	0.614
Initial diagnosis, N (%)				
Respiratory distress syndrome	5 (6.0%)	1 (3.3%)	4 (74.1%)	0.651
Transient tachypnea of the newborn	2 (2.4%)	2 (6.7%)	0 (0.0%)	0.125
Congenital pneumonia	36 (42.9%)	16 (53.3%)	20 (37.0%)	0.172
Sepsis	29 (34.5%)	11 (36.7%)	18 (33.3%)	0.813
Meconium aspiration syndrome	25 (29.8%)	4 (13.3%)	21 (38.9%)	0.024*
Congenital diaphragmatic hernia	2 (2.4%)	0 (0.0%)	2 (3.7%)	0.535
Polycythemia	12 (14.3%)	3 (10.0%)	9 (16.7%)	0.524
Hypoglycemia	16 (19.0%)	5 (16.7%)	11 (20.4%)	0.778

*p-value < 0.05

การรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN (ตารางที่ 2) ทารกทุกคนได้รับการช่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจความถี่สูง (HFOV) ยา pulmonary vasodilator ที่ใช้บ่อย ได้แก่ sildenafil (ร้อยละ 79.8) และ iloprost (ร้อยละ 72.6) เมื่อเปรียบเทียบทารกในกลุ่มรอดชีวิตและกลุ่มเสียชีวิตพบว่ากลุ่มเสียชีวิตใช้เครื่องช่วยหายใจ HFOV มีค่า mean airway pressure (MAP) สูงสุดและค่า delta P สูงสุด สูงกว่ากลุ่มรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และกลุ่มเสียชีวิตได้รับยา iloprost, dopamine และ NaHCO_3 บ่อยกว่ากลุ่มรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาในการได้รับออกซิเจน และระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล พบว่ากลุ่มเสียชีวิตสั้นกว่ากลุ่มรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 การรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN

Variable	Total (N=84)	Survival (N= 30)	Death (N = 54)	p-value
Conventional ventilator				
Maximum RR (breath/min) (mean $\pm$ SD)	62.9 $\pm$ 5.0	62.5 $\pm$ 4.6	63.1 $\pm$ 5.2	0.576
Maximum PEEP (cmH ₂ O) (mean $\pm$ SD)	6.0 $\pm$ 0.9	5.8 $\pm$ 0.6	6.1 $\pm$ 0.9	0.124
Maximum PIP (cmH ₂ O)(mean $\pm$ SD)	22.3 $\pm$ 3.4	21.5 $\pm$ 2.8	23.0 $\pm$ 3.4	0.055
HFOV ventilator				
MaximumMAP (cmH ₂ O)(mean $\pm$ SD)	19.3 $\pm$ 4.5	16.7 $\pm$ 3.2	20.8 $\pm$ 4.5	<0.001*
Maximum MAP (cmH ₂ O), N (%)				
MAP < 20	45 (53.6%)	24 (80.0%)	21 (38.9%)	< 0.001*
MAP $\geq$ 20	39 (46.4%)	6 (20.0%)	33 (61.1%)	
Maximum delta P(cmH ₂ O)(mean $\pm$ SD)	46.5 $\pm$ 10.9	42.2 $\pm$ 11.4	49.0 $\pm$ 9.8	0.005*
Maximum delta P (cmH ₂ O), N (%)				
Delta P < 50	44 (52.4%)	21 (70.0%)	23 (42.6%)	< 0.001*
Delta P $\geq$ 50	40 (47.6%)	9 (30.0%)	31 (57.4%)	
Medication, N(%)				
Iloprost	61 (72.6%)	17 (56.7%)	44 (81.5%)	0.021*
Sildenafil	67 (79.8%)	23 (76.7%)	44 (81.5%)	0.586
MgSO ₄	14 (16.7%)	3 (10.0%)	11 (20.4%)	0.360
NaHCO ₃	76 (90.5%)	23 (76.7%)	53 (98.1%)	0.003*
Surfactant	13 (15.5%)	2 (6.7%)	11 (20.4%)	0.123
Dopamine	71 (84.5%)	21 (70.0%)	50 (92.6%)	0.010*
Dobutamine	36 (42.9%)	13 (43.3%)	23 (42.6%)	0.948
Adrenaline	71 (84.5%)	22 (73.3%)	49 (90.7%)	0.056
Norepinephrine	34 (40.5%)	10 (33.3%)	24 (44.4%)	0.361
Milrinone	4 (4.8%)	0 (0.0%)	4 (7.4%)	0.127
Midazolam	71 (84.5%)	25 (83.3%)	46 (85.2%)	0.822
Fentanyl	60 (71.4%)	18 (60.0%)	42 (77.8%)	0.129
0.9% NSS	74 (88.1%)	24 (80.0%)	50 (92.6%)	0.088
PRC transfusion	45 (53.6%)	19 (63.3%)	26 (48.1%)	0.181
FFP transfusion	40 (47.6%)	10 (33.3%)	30 (55.6%)	0.051
Platelet transfusion	18 (21.4%)	9 (30.0%)	9 (16.7%)	0.174
Mechanical ventilation days (mean $\pm$ SD)	8.6 $\pm$ 9.1	15.8 $\pm$ 8.5	4.6 $\pm$ 6.7	< 0.001*
Oxygen supplement days (mean $\pm$ SD)	11.9 $\pm$ 12.7	25.0 $\pm$ 10.2	4.6 $\pm$ 6.7	< 0.001*
Length of stay (days) (mean $\pm$ SD)	13.8 $\pm$ 14.5	30.2 $\pm$ 9.4	4.6 $\pm$ 6.7	< 0.001*

*p-value < 0.05

ภาวะแทรกซ้อนของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN (ตารางที่ 3) ที่พบบ่อยที่สุดคือ hospital acquired pneumonia (ร้อยละ 42.9) กลุ่มเสียชีวิตพบมากกว่ากลุ่มรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มรอดชีวิตพบ hospital acquired pneumonia มากกว่ากลุ่มเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ pneumothorax และ pulmonary hemorrhage

ตารางที่ 3 ภาวะแทรกซ้อนทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN

Variable	Total (N = 84) N (%)	Survival (N = 30) N (%)	Death (N = 54) N (%)	p-value
Pneumothorax	16 (19.0%)	2 (6.7%)	14 (25.9%)	0.042*
Gastrointestinal bleeding	25 (29.8%)	12 (40.0%)	13 (24.1%)	0.142
Sepsis	33 (39.3%)	15 (50.0%)	18 (33.3%)	0.165
Disseminated intravascular coagulation (DIC)	22 (26.2%)	7 (23.3%)	15 (27.8%)	0.797
Hospital acquired pneumonia	36 (42.9%)	24 (80.0%)	12 (22.2%)	<0.001*
Pulmonary hemorrhage	12 (14.3%)	1 (3.3%)	11 (20.4%)	0.048*
Acute kidney injury	10 (11.9%)	1 (3.3%)	9 (16.7%)	0.088

*p-value < 0.05

เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN (ตารางที่ 4) โดยวิธี multivariable logistic regression (Enter) พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ทารก ที่ได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่ามี meconium aspiration syndrome (odds ratio 4.136, p 0.019) และทารกที่ใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง (HFOV) ที่มีค่า mean airway pressure (MAP) สูงสุดมากกว่าเท่ากับ 20 cmH₂O (odds ratio 7.368, p 0.015)

ตารางที่ 4 Multivariable logistic regression

Variable	Odds ratio	95% confidence interval	p-value
Meconium stained amniotic fluid	1.165	0.112-12.066	0.898
Meconium aspiration syndrome	4.136	1.291-18.877	0.019*
Maximum MAP $\geq$ 20 cmH ₂ O	7.368	1.485-36.547	0.015*
Maximum delta P $\geq$ 50 cmH ₂ O	2.470	0.862-7.073	0.092
Iloprost	2.941	0.643-13.447	0.164
NaHCO ₃	2.094	0.186-23.590	0.550
Dopamine	1.450	0.291-7.215	0.650
Pneumothorax	4.887	0.869-27.485	0.072
Pulmonary hemorrhage	7.004	0.743-65.991	0.089

*p-value < 0.05

วิจารณ์

จากการศึกษาในโรงพยาบาลศรีสะเกษ พบความชุกของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN เท่ากับ 2.9 ต่อพันการเกิดมีชีพซึ่งต่ำกว่ากับการศึกษาในโรงพยาบาลขอนแก่นที่พบทารกที่มีภาวะ PPHN เท่ากับ 3.6 ต่อพันการเกิดมีชีพ⁽⁶⁾ แต่สูงกว่าการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาที่พบทารกที่มีภาวะ PPHN เท่ากับ 1.9 ต่อพันการเกิดมีชีพ⁽⁴⁾ การวินิจฉัยเบื้องต้นที่พบบ่อยที่สุดคือ congenital pneumonia (ร้อยละ 42.9) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในโรงพยาบาลขอนแก่น⁽⁶⁾ และการศึกษาในสหรัฐอเมริกาที่พบการติดเชื้อเป็นสาเหตุที่พบบ่อยของ PPHN⁽⁴⁾ แต่ต่างจากการศึกษาในประเทศในกลุ่มอาเซียนที่พบว่า meconium aspiration syndrome เป็นสาเหตุที่พบบ่อยของ PPHN⁽¹⁰⁾ ทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 64 ซึ่งพบใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศไทยที่ผ่านมา^(6,11-12) แต่พบสูงกว่าการศึกษาในประเทศในกลุ่มอาเซียนที่มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 20.6⁽¹⁰⁾ และการศึกษาในประเทศพัฒนาแล้วที่มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 4-33^(3,4) ซึ่งอัตราการเสียชีวิตนี้มีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ขึ้นกับลักษณะประชากรและศักยภาพในการรักษาของแต่ละโรงพยาบาล

ยาขยายหลอดเลือดในปอดที่ใช้บ่อยที่สุดคือ sildenafil (ร้อยละ 79.8) รองลงมาคือ iloprost (ร้อยละ 72.6) มีการศึกษาใช้ sildenafil ชนิดยาเกินในการรักษา PPHN ในโรงพยาบาลที่ไม่มี iNO พบว่าทารกที่ได้รับ sildenafil มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ sildenafil⁽¹³⁾ สำหรับ iloprost มีการศึกษาการใช้ inhaled iloprost และ IV iloprost ในทารกที่มีภาวะ PPHN พบว่า iloprost มีประสิทธิภาพดีในการรักษา PPHN ในกรณีที่ไม่มี iNO⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

ภาวะแทรกซ้อนของทารกที่มีภาวะ PPHN ที่พบบ่อยที่สุดคือ hospital acquired pneumonia (ร้อยละ 42.9) ซึ่งต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า pneumothorax เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดของทารกที่เป็น PPHN^(6,16) เมื่อเปรียบเทียบทารกในกลุ่มรอดชีวิตและกลุ่มเสียชีวิต พบว่าทารกในกลุ่มเสียชีวิตพบภาวะแทรกซ้อน pneumothorax และ pulmonary hemorrhage มากกว่ากลุ่มรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทาง

สถิติ น่าจะเกิดจากกลุ่มเสียชีวิตมีการใช้เครื่องช่วยหายใจที่มี setting ventilator สูงกว่ากลุ่มรอดชีวิตในขณะที่กลุ่มรอดชีวิตพบ hospital acquired pneumonia มากกว่ากลุ่มเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ น่าจะเกิดจากกลุ่มรอดชีวิตมีการใช้เครื่องช่วยหายใจและมีระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลนานกว่ากลุ่มเสียชีวิตทำให้มีภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาดังกล่าวมากกว่ากลุ่มเสียชีวิต

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN ได้แก่ ทารกที่มารดามี meconium stain amniotic fluid, meconium aspiration syndrome, ใช้เครื่องช่วยหายใจ HFOV ที่มีค่า MAP สูงสุดมากกว่าเท่ากับ 20 cmH₂O, ใช้เครื่องช่วยหายใจ HFOV ที่มีค่า delta P สูงสุดมากกว่าเท่ากับ 50 cmH₂O, iloprost, NaHCO₃, dopamine, pneumothorax, และ pulmonary hemorrhage ซึ่งเมื่อนำปัจจัยดังกล่าวมาวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงโดยวิธี multivariable logistic regression พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN ได้แก่ meconium aspiration syndrome (odds ratio 4.136, p 0.019) และใช้เครื่องช่วยหายใจ HFOV ที่มีค่า MAP สูงสุดมากกว่าเท่ากับ 20 cmH₂O (odds ratio 7.368, p 0.015) ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Nakwan N⁽¹⁷⁾ ที่พบว่า pneumothorax และ acute kidney injury เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN และการศึกษาในประเทศมาเลเซีย⁽¹⁸⁾ ที่พบว่าภาวะ pulmonary hypoplasia, APGAR scores น้อยกว่าเท่ากับ 5 ที่ 5 นาที และ idiopathic PPHN เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN

Meconium aspiration syndrome (MAS) หรือภาวะสูดสำลักขี้เทาในทารกแรกเกิด มักพบเป็นสาเหตุหลักของภาวะ PPHN^(7,10,19) เนื่องจากทารกจะมีภาวะขาดออกซิเจนเรื้อรังตั้งแต่ออยู่ในท้อง ทำให้กล้ามเนื้อของเส้นเลือดในปอดหนาตัวขึ้น เกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูง หากขี้เทาอุดกั้นหลอดเลือดทั้งหมดทำให้ถุงลมแฟบทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซลดลง เกิดการขาดออกซิเจนอย่างรุนแรงหากขี้เทาอุดกั้นหลอดเลือดบางส่วนจะทำให้มีอากาศค้างอยู่ในปอด ถุงลมขยายมากกว่าปกติ

เสี่ยงต่อการเกิด pneumothorax นอกจากนี้ยังยับยั้งการทำงานของสารลดแรงตึงผิว (surfactant) และทำให้เกิดการอักเสบที่ปอด (chemical pneumonitis)⁽¹⁹⁾ ซึ่งปัจจัยดังกล่าวนี้ทำให้ทารกมีโอกาสที่จะเป็น PPHN ชนิดรุนแรงและเสียชีวิตได้

การช่วยหายใจในทารกที่มีภาวะ PPHN เป้าหมายเพื่อทำให้ถุงลมขยายตัวอย่างเต็มที่ (Optimal lung recruitment)⁽⁷⁻⁸⁾ การช่วยหายใจด้วยแรงดันที่มากเกินไป ทำให้ถุงลมขยายตัวมากเกินไปทำให้เกิดการบาดเจ็บของปอด เสี่ยงต่อการเกิดลมรั่วในช่องปอด (pneumothorax) และทำให้ปริมาณเลือดเข้าออกจากหัวใจลดลง ทำให้ทารกมีอาการแยลงและเสียชีวิตได้

ภาวะ PPHN เป็นภาวะที่มีความรุนแรงและมีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง ปัจจุบันการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN ยังมีไม่มากนักข้อดีของการศึกษานี้คือทำให้ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN สามารถนำผลการศึกษาไปพัฒนาการดูแลรักษาทารกกลุ่มนี้ให้ดียิ่งขึ้นได้เช่น การดูแลติดตามทารกหลังคลอดอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะทารกที่มีภาวะ Meconium aspiration syndrome (MAS) เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะ PPHN การเพิ่มประสิทธิภาพและศักยภาพในการดูแลทารกที่มีภาวะ PPHN เช่น เพิ่มการฝึกอบรมแก่บุคลากรที่ดูแลทารกแรกเกิดวิกฤตจัดหาเครื่องช่วยหายใจความถี่สูงให้เพียงพอ น่าจะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN มากขึ้น ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วนสมบูรณ์

สรุป

อัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN เท่ากับร้อยละ 64 ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ได้แก่ ภาวะ meconium aspiration syndrome, ทารกที่ใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง (HFOV) ที่มีค่า mean airway pressure (MAP) สูงสุดมากกว่าเท่ากับ 20 cmH₂O

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนายแพทย์ชลวิทย์ หลาวทอง ผู้อำนวยการโรงพยาบาลศรีสะเกษ ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลศรีสะเกษ และขอขอบคุณแพทย์หญิงนิธิกุล เต็มเอี่ยม และแพทย์หญิงพิศประภา น้อยมิ่ง ที่ช่วยให้คำปรึกษาและแนะนำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Oishi PE, Keller RL. When persistent pulmonary hypertension of the newborn persists. *Pediatr Crit Care Med* 2012;13(2):224-5.
2. Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11(2 Suppl):S79-84.
3. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000;105(1 Pt 1):14-20.
4. Roofthoof MT, Elema A, Bergman KA, Berger RM. Patient characteristics in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pulm Med* 2011;2011:858154.
5. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. *Pediatrics* 2017;139(1):e20161165.
6. วรนาฏ จันทรขจร, อำนวยพร อภิรักษากร. ผลการรักษาภาวะความดันเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลตติยภูมิ. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2563;59(2):131-8.
7. Mathew B, Lakshminrusimha S. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. *Children (Basel)* 2017;4(8):63.

8. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20(4):262-71.
9. Razzaq A, IqbalQuddusi A, Nizami N. Risk factors and mortality among newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pak J Med Sci* 2013;29(5):1099-104.
10. Nakwan N, Jain S, Kumar K, Hosono S, Hammoud M, Elsayed YY, et al. An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn: incidence, etiology, diagnosis, treatment and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(12):2032-37.
11. ชีรศักดิ์ อุดมศรี. การศึกษาภาวะความดันหลอดเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลกระบี่. *กุมารเวชสาร* 2558;22(1):23-30.
12. นพวรรณ พงศ์โสภ. ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี. *วารสารวิชาการแพทย์เขต 11* 2560;31(1):49-59.
13. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006;117(4):1077-83.
14. Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ, Ciftel M, Kilic O, Laloglu F, et al. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(12):1205-13.
15. Janjindamai W, Thatrimontrichai A, Maneenil G, Chanvitan P, Dissaneevate S. Effectiveness and safety of intravenous iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Indian Pediatr* 2013;50(10):934-8.
16. Jaroensri S, Kamolvisit W, NakwanN. Risk factor analysis of pneumothorax associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn in Thai neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(24):4090-5.
17. Nakwan N, Pithaklimnuwong S. Acute kidney injury and pneumothorax are risk factors for mortality in persistent pulmonary hypertension of the newborn in Thai neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(11):1741-6.
18. Mat Bah MN, Tan RYH, Razak H, Sapian MH, Abdullah N, Alias EY. Survival and associated risk factors for mortality among infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn in Malaysia. *J Perinatol* 2021:1-8.
19. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014;38(2):78-91.