ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง ในทารกเกิดก่อนกำหนด
Intraventricular Hemorrhage In Preterm Neonate

วัลภา อุดชาชน, พบ.*
Wanlapa Udchachon*

บทคัดย่อ

ความเป็นมา : ภาวะเลือดออกในโพรงสมองเป็นภาวะที่พบบ่อยในทารกเกิดก่อนกำหนดโดยเฉพาะทารกน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม เป็นสาเหตุของอัตราการพิการและอัตราการตาย เพิ่มขึ้น

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาความชุกการเกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนด และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลขอนแก่น

วิธีการศึกษาและผู้ป่วย : เป็นการศึกษาแบบ Retrospective cohort study โดยรวบรวมข้อมูลทารกเกิดก่อนกำหนดได้รับการตรวจคัดกรองภาวะเลือดออกในโพรงสมองที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลขอนแก่น ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559

ผลการวิจัย : ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้ตรวจคัดกรองภาวะเลือดออกในโพรงสมองจำนวน 235 ราย เป็นทารกเกิดก่อนกำหนดที่เกิดในโรงพยาบาลขอนแก่น 177 ราย (75.3%) และทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้รับการส่งต่อ 58 ราย (24.7%) ตรวจพบมีภาวะเลือดออกในโพรงสมอง จำนวน 99 ราย (42.1%) มีภาวะเลือดออกในโพรงสมองระดับ 1, 2, 3 และ 4 จำนวน 69 (29.4%), 10 (4.3%), 19 (8.0%) และ 1 (0.4%) ราย ตามลำดับ การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด IVH ($P < 0.05$) ได้แก่ Gestational age (odds ratio, 0.51; 95% CI; 0.29 to 0.87; P = 0.01), RDS (odds ratio, 3.05; 95% CI; 1.10 to 8.42; P = 0.03), Vasopressor drugs (odds ratio, 1.93; 95% CI; 1.10 to 3.37; P = 0.02), NEC (odds ratio, 3.34; 95% CI; 1.22 to 9.12; P = 0.01) และภาวะ Seizure (odds ratio, 0.40; 95% CI; 0.34 to 0.47; P = 0.01) แต่เมื่อทำการวิเคราะห์โดยคำนึงถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องพบว่า ไม่มีปัจจัยใดที่สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในโพรงสมอง ($P < 0.05$)

สรุป : ความชุกการเกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนด เป็นร้อยละ 42.1 ดังนั้นการตรวจคัดกรองภาวะเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนดจึงมีความจำเป็น เพื่อการวินิจฉัยที่รวดเร็ว และตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดลดภาวะแทรกซ้อนที่จะเป็นอันตรายต่อสมองมากขึ้น อย่างไรก็ตามควรมีการออกแบบและทำการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนดเพื่อหาแนวทางป้องกันภาวะเลือดออกในโพรงสมองต่อไป

คำสำคัญ : ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง ทารกเกิดก่อนกำหนด

*แพทย์ชำนาญการ โรงพยาบาลขอนแก่น

ABSTRACT

Background : Intraventricular hemorrhage are frequency causal in preterm neonates, especially very low birth weight neonates < 1,500 grams. Intraventricular hemorrhage increases morbidity and mortality in neonates.

Objective : To determine prevalence and associated factors of intraventricular hemorrhage in preterm neonates in neonatal care unit at Khonkaen hospital.

Material And Methods : A retrospective cohort study of intraventricular hemorrhage in preterm neonates was conducted on neonatal care unit at Khonkaen hospital from 1st January 2014 to 31th December 2016.

Result : In total 235 preterm neonates had screening cranial ultrasound, Inborn 177 (75.3%) and Outborn 58 (24.7%) neonates. The prevalence of intraventricular hemorrhage in preterm neonates was 42.1%. There were 69 (29.4%), 10 (4.3%), 19 (8.0%) and 1 (0.4%) were diagnosed as Intraventricular hemorrhage grade I, II, III and IV respectively. The univariate analysis demonstrated statistically significant with IVH as were Gestational age (odds ratio, 0.51; 95% CI; 0.29 to 0.87; p = 0.01), RDS (odds ratio, 3.05; 95% CI; 1.10 to 8.42; p = 0.03), Vasopressor drugs (odds ratio, 1.93; 95% CI; 1.10 to 3.37; p = 0.02), NEC (odds ratio, 3.34; 95% CI; 1.22 to 9.12; p = 0.01) and Seizure (odds ratio, 0.40; 95% CI; 0.34 to 0.47; p = 0.01). However no variable demonstrated statistically associations with IVH as independent risk factors if considered associations between variables (P < 0.05).

Conclusion : The study found that prevalence of intraventricular hemorrhage in preterm neonates was 42.1%, similar or even higher prevalence to that report in other study. Our study support the screening cranial ultrasound performed in all preterm neonates for early detection of intraventricular hemorrhage and closed follow up, to minimize further brain injury due to its complication.

Keywords : Intraventricular hemorrhage, preterm neonate

บทนำ

ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง (Intraventricular hemorrhage, IVH) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เป็นปัญหาสำคัญที่พบในทารกแรกเกิดก่อนกำหนด ซึ่งพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 25 โดยอุบัติการณ์และความรุนแรงจะแปรผกผันกับอายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิด[1] และมีความชุกร้อยละ 34.22 ปัจจัยเสี่ยงของภาวะมีเลือดออกในโพรงสมอง แบ่งเป็น ช่วงก่อนคลอด: การคลอดทางช่องคลอด ภาวะทารกขาดออกซิเจนขณะอยู่ในครรภ์ ภาวะตกเลือดก่อนคลอดและถุงน้ำคร่ำอักเสบ ช่วงหลังคลอด : respiratory distress syndrome (RDS), prolonged neonatal resuscitation, hypocarbia and hypercarbia[3], acidosis, pneumothorax, administration of bicarbonate, necrotizing enterocolitis (NEC) และภาวะชัก[4,5] อาการ IVH มักเกิดในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มี RDS รุนแรงและต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 90 จะมีเลือดออกภายใน 72 ชั่วโมงหลังเกิด และร้อยละ 50 เกิดตั้งแต่วันแรก ในรายที่มีเลือดออกปริมาณมากและเร็ว ทารกจะมีอาการทรุดลงอย่างรวดเร็ว หมดสติ ชักเกร็ง หยุดหายใจ ซีด และกระหม่อมหน้าโป่งตึง แต่ถ้าเลือดออกไม่มาก ทารกอาจไม่มีอาการหรือเพียงแต่ซีดลงเท่านั้น บางรายอาจมีอาการซึม กล้ามเนื้ออ่อนแรงเป็นพักๆ

การวินิจฉัยด้วยการตรวจ ultrasound เป็นวิธีที่ดีและสะดวกที่สุด ซึ่งความรุนแรงของ IVH แบ่งออกเป็น 4 ระดับ ตามวิธีของ Papile1 grade 1 : มีเลือดออกที่ germinal matrixgrade 2: มีเลือดออกในโพรงสมอง และขนาดของโพรงสมองปกติ grade 3: มีเลือดออกในโพรงสมอง และขนาดของโพรงสมองใหญ่ขึ้นgrade 4 : มีเลือดออกในโพรงสมอง ร่วมกับเลือดออกในเนื้อสมอง

ผู้วิจัยสนใจศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยง ที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลขอนแก่น เป็นแนวทางในการป้องกันดูแลทารกเกิดก่อนกำหนดได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความชุกของภาวะเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนดและปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลขอนแก่น

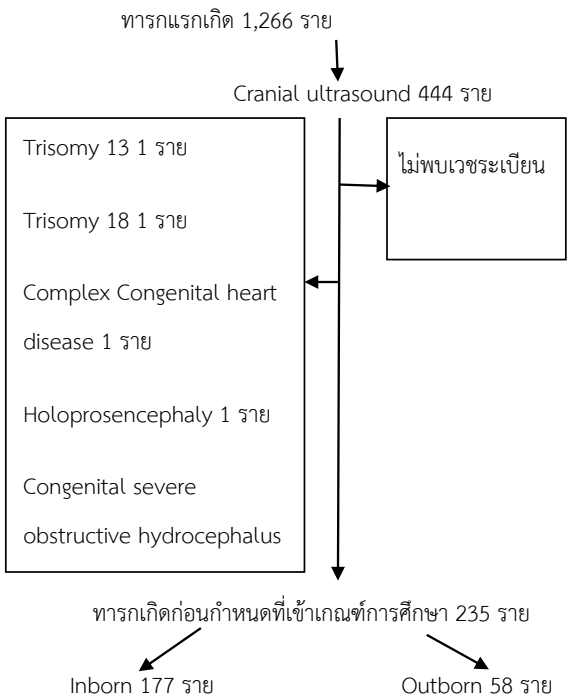
วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาแบบ Retrospective cohort study สืบค้นจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนด ที่ได้รับการตรวจคัดกรองภาวะมีเลือดออกในโพรงสมองโดยรังสีแพทย์ และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลขอนแก่นระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2557 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559

กลุ่มตัวอย่างคำนวณโดยใช้โปรแกรม WinPepi โดยแทนค่า Confidence level = 95%, Acceptable diff. = 6 per 100, Assumed rate = 20 per 100 ได้ required sample size = 176 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ เก็บรวบรวมข้อมูลโดยใช้ โปรแกรมคอมพิวเตอร์ ในการวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ ความถี่ ค่าเฉลี่ย ร้อยละ ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องในการเกิดเลือดออกในโพรงสมองในผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดโรงพยาบาลขอนแก่นใช้ Logistic regression ในการวิเคราะห์ กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ($p < 0.05$)

ผลการศึกษา ทารกเกิดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลขอนแก่นจำนวน 1,266 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ cranial ultrasound 444 ราย ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่พบเวชระเบียน 204 ราย และทารกเกิดก่อนกำหนดที่พบว่ามีภาวะ major congenital malformation 5 ราย ได้แก่ Trisomy 11 ราย, Trisomy 18 1 ราย, Complex Congenital heart disease 1 ราย, Holoprosencephaly 1 รายและ Congenital severe obstructive hydrocephalus 1 ราย จำนวนทารกเกิดก่อนกำหนดที่นำมาวิเคราะห์ 235 ราย โดยเป็นทารกเกิดก่อนกำหนดที่เกิดในโรงพยาบาลขอนแก่น (Inborn) 177 ราย (75.3%) และทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้รับการส่งต่อ (Outborn) 58 ราย (24.7%) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

จากการศึกษาพบทารกเกิดก่อนกำหนด มัธยฐานอายุครรภ์ 32±3 สัปดาห์ ส่วนใหญ่อายุครรภ์อยู่ในช่วง 32 สัปดาห์ถึงอายุครรภ์ 36 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 64.3 เป็นทารกเพศชาย ร้อยละ 54 ข้อมูลทั่วไปและปัจจัยเสี่ยงของทารก ดังแสดงในตาราง 1



แผนภูมิที่ 1 ข้อมูลทารกแรกเกิดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลขอนแก่น

ทารกที่ได้รับการตรวจ cranial ultrasound ไม่มี IVH คิดเป็นร้อยละ 57.9 มี IVH จำนวน 99 ราย คิดเป็นร้อยละ 42.1 โดยพบเป็น IVH grade I มากที่สุด ร้อยละ 29.4 รองลงมาเป็น IVH grade III ร้อยละ 8 IVH grade II ร้อยละ 4.3 และ IVH grade IV ร้อยละ 0.4 ดังตาราง 2

ทารกเสียชีวิตทั้งหมด 7 ราย (3%) และไม่มีทารกรายใดได้ทำ ventriculoperitoneal shunt (VP shunt) โดยทารกได้รับการตรวจ cranial ultrasound เมื่ออายุเฉลี่ย 46± 40 วัน

ตาราง 1 ข้อมูลทั่วไปและปัจจัยเสี่ยงของทารก

Characteristic	Frequency
GA-wk	
Median	32 ±3
GA groups — no. (%)	
Below 32 wk	84 (35.7)
32 - 36 wk	151 (64.3)
Male sex — no. (%)	127 (54)
Number of fetus—no. (%)	
Single	185 (78.7)
Twins	45 (48.3)
Triplets	7 (3)
Birth weight — g	
Median	1,490±640
Low birth weight	104 (44.2)
(1,500-2,499 g)	
Normal birth weight (≥ 2,500 g)	12 (5.1)
Small for gestational age — no. (%)	17 (7.2)
Head circumference — cm.	
Median	28± 4
Length — cm.	
Median	40±7
Type of delivery — no. (%)	
Normal	119 (50.6)
Cesarean section	105 (44.7)
Breech	6 (2.6)
Birth before arrival	2 (0.9)
Vacuum extraction	2 (0.9)
Forceps	1 (0.4)
Birth asphyxia at 1st minute — no. (%)	
Normal	115 (48.9)
Mild birth asphyxia	49 (20.9)
Moderate birth asphyxia	27 (11.5)
Severe birth asphyxia	43 (18.3)
Birth asphyxia at 5th minute — no. (%)	
Normal	171 (72.8)
Mild birth asphyxia	35 (14.9)
Moderate birth asphyxia	17 (7.2)
Severe birth asphyxia	11 (4.7)
Birth asphyxia at 10 th minute — no. (%)	
Normal	195 (83)
Mild birth asphyxia	26 (11)
Moderate birth asphyxia	6 (2.6)
Severe birth asphyxia	7 (3)
Early neonatal sepsis — no. (%)	204 (86.8)
RDS — no. (%)	18 (7.7)
ได้รับ Surfactant — no. (%)	5 (27.8)
Metabolic acidosis — no. (%)	48 (20.4)
Rapid NaHCO3 — no. (%)	9 (18.8)
On HFOV — no. (%)	14 (6)
Pneumothorax —no. (%)	3 (1.3)
PDA—no. (%)	26 (11.1)
Ibuprofen use —no. (%)	17 (65.4)
Shock —no. (%)	103 (43.8)
Vasopressor drugs —no. (%)	74 (71.8)
ETT suction —no. (%)	6 (2.6)
Postnatal resuscitation —no. (%)	198 (84.2)
On Intubation —no. (%)	125 (53.2)

ตาราง 1 ข้อมูลทั่วไปและปัจจัยเสี่ยงของทารก

Characteristic	Frequency
Inborn — no. (%)	177 (75.3)
Use O2 — no. (%)	221 (94)
Use Bag and mask — no. (%)	176 (74.9)
On Mechanical ventilator — no. (%)	172 (73.2)
Cardiac massage — no. (%)	8 (3.4)
Use Epinephine — no. (%)	8 (100)
pH	
Mean	7.42±0.11
pH groups — no. (%)	
< 7.20	3 (1.9)
7.20 - below 7.35	42 (25.9)
7.35 - below 7.45	55 (33.9)
≥ 7.45	62 (38.3)
1st BG — no. (%)	162 (68.9)
- Hypocarbia	129 (79.7)
- Hypercarbia	13 (8)
- Hypoxemia	17 (10.5)
$PaCO_2$ — mmHg	
Mean	26.8±11.4
$PaCO_2$ (mmHg) groups — no. (%)	
< 35	129 (79.7)
35 - 45	20 (12.3)
> 45	13 (8)
PaO_2 — mmHg	
Median	154.6 ±88.9
PaO2 (mmHg) groups—no. (%)	
40 - 60	7 (4.3)
61 - 79	10 (6.2)
≥ 80	145 (89.5)
HCO_3 — mEq/L	
Mean	16.9±5.3
HCO_3 (mEq/L) groups---no. (%)	
< 22	138 (85.2)
22 - 24	13 (8)
> 24	11 (6.8)
BE	
Mean	(-5.8)± 5.2
BE groups — no. (%)	
< (-4)	102 (63)
(-4) - (+4)	58 (35.8)
> (+4)	2 (1.2)
NEC — no. (%)	19 (8.1)
ROP — no. (%)	37 (15.7)
Seizure — no. (%)	7 (3)

ตาราง 2 อัตราส่วนการตรวจพบ Intraventricular hemorrhage (IVH)

ระดับความรุนแรงของ IVH	**จำนวนทารก 235 ราย, n (%)**
No IVH	136 (57.9)
grade I	69 (29.4)
grade II	10 (4.3)
grade III	19 (8.0)
grade IV	1 (0.4)

ทารกที่ได้รับการตรวจ cranial ultrasound เมื่ออายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน มีจำนวน 28 ราย (11.9 %) ดังตาราง 3

ตาราง 3 จำนวนทารกที่ได้รับการตรวจ Cranial ultrasound เมื่ออายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน

Age (days) — no. (%)	
2	2 (0.9)
3	3 (1.3)
4	6 (2.5)
5	4 (1.7)
6	5 (2.1)
7	8 (3.4)

จากการศึกษาพบว่า มารดาส่วนใหญ่สัญชาติไทย ร้อยละ 99.1 มารดามีมัธยฐานอายุ 27±12 ปี โดยมารดาอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 17 ปี ร้อยละ 12.8 อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ร้อยละ 14.9 ข้อมูลทั่วไปและปัจจัยเสี่ยงของมารดา ดังแสดงในตาราง 4

ตาราง 4 ข้อมูลทั่วไปและปัจจัยเสี่ยงของมารดา

Characteristic	Frequency
Thai —no. (%)	233 (99.1)
Nulliparous —no. (%)	123 (52.3)
ANC —no. (%)	218 (92.8)
Underlying disease —no. (%)	29 (12.3)
พาหะ Thalassemia—no. (%)	8 (27.5)
Hyperthyroidism —no. (%)	5 (17.1)
Goiter	1 (3.5)
เบาหวาน (Diabetes mellitus, DM)	3 (10.3)
หอบหืด (asthma)	3 (10.3)
ลมชัก (epilepsy)	2 (6.8)
โรคจิตเภท (schizophrenia)	1 (3.5)
มารดาเป็นใบ้และหูหนวก	1 (3.5)
ติดเชื้อ HIV	1 (3.5)
ITP	1 (3.5)
SLE	1 (3.5)
Syphilis	1 (3.5)
Valvular heart disease	1 (3.5)
PROM — no. (%)	66 (28.1)
PROM ≥ 18 hrs.	36 (54.5)
Antenatal steroid	148 (63)
Complete prenatal corticosteroid	87 (58.9)
Tocolytic drugs	43 (18.3)
Amniocentesis	1 (0.4)
Prenatal antibiotics	157 (66.8)
PIH	54 (23)
Chorioamnionitis	8 (3.4)
UTI	10 (4.3)
Placenta previa	5 (2.1)
Abruptio placentae	5 (2.1)
Maternal fever	5 (2.1)
Chronic hypertension	8 (3.4)
Overt DM	2 (0.9)
GDM A_1	11 (4.7)
GDM A_2	6 (2.6)
Pneumonia	2 (0.9)
Congestive heart failure	1 (0.4)

จากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกในโพรงสมองของทารกเกิดก่อนกำหนด โดยใช้ logistic regression ในการวิเคราะห์ กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ($p < 0.05$) ได้แก่ อายุครรภ์น้อยกว่า $36^{+6/7}$ สัปดาห์ (Gestational age, GA < $36^{+6/7}$ week) (odds ratio, 0.51; 95% CI; 0.29 to 0.87; p = 0.01), RDS (odds ratio, 3.05; 95% CI; 1.10 to 8.42; p = 0.03), ได้รับ vasopressor drugs (odds ratio, 1.93; 95% CI; 1.10 to 3.37; p = 0.02), NEC (odds ratio, 3.34; 95% CI; 1.22 to 9.12; p = 0.01) และภาวะ Seizure (odds ratio, 0.40; 95% CI; 0.34 to 0.47; p = 0.01) แต่เมื่อวิเคราะห์โดยคำนึงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยแล้ว ไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่สัมพันธ์กับ IVH ดังตาราง 5

ตาราง 5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในโพรงสมองของทารก

Factors	IVH		Unadjusted	p	Adjusted	p
	n	%	OR (95% CI)		OR (95% CI)	
GA	99	42.1	0.51 (0.29-0.87)	0.01*	0.6 (0.33-1.09)	0.95
Male sex	51	52	1.15 (0.68-1.93)	0.60		
Early neonatal sepsis	86	87.8	1.15 (0.53-2.5)	0.72		
RDS	12	12.2	3.05 (1.10-8.42)	0.03*	0.53 (0.17-1.66)	0.27
ได้รับ Surfactant	4	4.1	5.78 (0.64-52.6)	0.79		
Metabolic acidosis	22	22.4	1.24 (0.65-2.34)	0.56		
Rapid NaHCO3	4	4.1	1.13 (0.29-4.29)	0.87		
On HFOV	9	9.2	2.67 (0.66-8.23)	0.08		
Pneumothorax	2	2	2.8 (0.25-31.7)	0.38		
PDA	14	14.3	1.73 (0.76-3.93)	0.18		
Ibuprofen use	11	11.2	2.76 (0.98-7.74)	0.05		
Shock	49	50	1.54 (0.91-2.96)	0.11		
Vasopressor drugs	39	39.8	1.93 (1.10-3.37)	0.02*	1.63 (0.89-2.98)	0.11
ETT suction	3	3.1	1.41 (0.28-7.14)	0.68		
Postnatal resuscitation	85	86.7	1.39 (0.67-2.88)	0.39		
On Intubation	56	57.1	1.31 (0.78-2.21)	0.31		
Inborn	74	75.5	0.98 (0.54-1.79)	0.95		
Use O2	94	95.9	1.85 (0.56-6.08)	0.31		
Use Bag and mask	77	78.6	1.41 (0.76-2.6)	0.27		
On Mechanical ventilator	74	75.5	1.23 (0.70-2.22)	0.50		
Cardiac massage	5	5.1	2.4 (2.56-10.3)	0.26		
Use Epinephine	6	6.1	2.17 (0.60-7.9)	0.23		
NEC	13	13.3	3.34 (1.22-9.12)	0.01*	2.23 (0.75-6.61)	0.15
ROP	37	17.3	1.23 (0.61-2.49)	0.57		
Seizure	7	7.1	0.40 (0.34-0.47)	0.01*	2.30 (0)	0.99
ANC	92	93.9	0.84 (0.43-1.62)	0.58		
PROM	25	25.5	0.80 (0.49-1.44)	0.46		
PROM ≥ 18 hrs.	14	60.9	2.63 (0.89-7.77)	0.08		
Complete prenatal corticosteroid	32	32.7	0.72 (0.42-1.24)	0.24		
Tocolytic drugs	18	18.4	1 (0.51-1.97)	0.98		
Prenatal antibiotics	63	64.3	0.82 (0.77-1.43)	0.49		

ตารางต่อ ตาราง 5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในโพรงสมองของทารก

Factors	IVH		Unadjusted	p	Adjusted	p
	n	%	OR (95% CI)		OR (95% CI)	
PIH	18	18.4	0.63 (0.33-1.2)	0.16		
Chorioamnionitis	2	2	0.46 (0.09-2.3)	0.33		
UTI	4	4.1	0.93 (0.26-3.38)	0.91		
Placenta previa	4	4.1	5.79 (0.64-52.6)	0.08		
Abruptio placentae	3	3.1	2.13(0.35-13)	0.40		

วิจารณ์

จากการศึกษาทารก 235 ราย ที่เข้าเกณฑ์การศึกษา โดยการตรวจคัดกรอง cranial ultrasound พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ตรวจไม่พบ Intraventricular hemorrhange (IVH) 136 ราย (57.9 %) และตรวจพบ IVH 99 ราย (42.1 %) โดยพบเป็น IVH grade I 69 ราย (29.4 %) และ IVH grade II 10 ราย (4.3 %) ของการตรวจพบมี IVH ทั้งหมด ซึ่งการแปลผลควรทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากมีการศึกษาเกี่ยวกับความถูกต้องในการวินิจฉัย IVH โดยมีความคลาดเคลื่อนได้มากในกลุ่ม mild/moderate IVH[1] และโดยเฉพาะอย่างยิ่งหากทำการคัดกรองโดยแพทย์ทารกแรกเกิดที่มีประสบการณ์น้อย[6] จะพบความคลาดเคลื่อนได้มากกว่าการทำโดยรังสีแพทย์ หรือแพทย์ทารกแรกเกิดผู้มีประสบการณ์ แต่ในกลุ่ม severe IVH พบว่ามีความถูกต้องมากกว่า[7,8] โดยในการศึกษานี้พบ IVH grade III 19 ราย และ IVH grade IV 1 ราย (8 % และ 0.4 %ตามลำดับ) ซึ่งน้อยกว่าอุบัติการณ์ของ severe IVH ในการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งพบร้อยละ 129 และพบอัตราตายร้อยละ 3 และไม่มีทารกเกิดก่อนกำหนดรายใดที่ได้ทำ VP shunt ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของ NICHD neonatal research network ที่ผ่านมา9 โดยอาจเกิดจากผู้ป่วยไม่ได้มีอาการเจ็บป่วยรุนแรง หรือผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บป่วยรุนแรงได้เสียชีวิตก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเลือดออกในโพรงสมองรุนแรง จึงทำให้ผลการศึกษาไม่เหมือนกับการศึกษาที่ผ่านมา[9]

ทารกเกิดก่อนกำหนดได้รับการตรวจ cranial ultrasound เมื่ออายุเฉลี่ย 46±40 วัน โดยทารกที่ได้รับการตรวจ cranial ultrasound เมื่ออายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน มีจำนวนเพียง 28 ราย (11.9 %) ซึ่งต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา[10] อาจเกิดจากทารกยังคงมีอาการไม่คงที่ จึงไม่สามารถทำการเคลื่อนย้ายทารกเพื่อไปทำการตรวจวินิจฉัย ประกอบกับรังสีแพทย์ยังมีจำนวนน้อยจึงทำให้ไม่สามารถตรวจ cranial ultrasound ในช่วงที่ทารกอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน

antenatal corticosteroids เป็นปัจจัยสำคัญในการลดอุบัติการณ์การเกิด IVH ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์จากการลดอุบัติการณ์และระดับความรุนแรงของ RDS และผลจากการกระตุ้น mature ของ germinal matrix ด้วย ซึ่งการให้ Complete prenatal corticosteroid สามารถลดความเสี่ยงและความรุนแรงในการเกิด IVH ได้ในการศึกษาของ Ment[11] และคณะ แต่ไม่พบผลช่วยลดความเสี่ยงของการเกิด IVH ในการศึกษานี้ อาจเกิดจากอัตราการได้ยาของผู้ป่วยในการศึกษานี้ค่อนข้างน้อยจึงนำมาใช้ในการแปลผลได้ไม่ดีเท่าที่ควร

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด IVH กับวิธีการคลอด ถึงแม้ว่าจะมี small observation studies พบผลข้างเคียงจากการคลอดทางช่องคลอดกับทารกที่คลอดก่อนกำหนดมาก แสดงถึง protective role ของ elective caesarian section[12,13] การลดลงของ cerebral blood flow ก็เป็นปัจจัยสำคัญในพยาธิกำเนิดของ IVH ซึ่ง

ในทารกคลอดก่อนกำหนดที่ป่วยจะมี pressure passive cerebral circulation, hypotension ทำให้ cerebral blood flow ลดลง ซึ่งจะมี reperfusion ตามมาและเกิด injury ต่อ matrix capillaries โดยในการศึกษานี้พบว่าการให้ vasopressor drugs (odds ratio, 1.93; 95% CI; 1.10-3.37; p = 0.02) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด IVH ซึ่งได้ผลเหมือนกับการศึกษาของ Goddard[14] และคณะ นอกจากนี้ยังพบว่า NEC (odds ratio, 3.34; 95% CI; 1.22-9.12; p = 0.01) ก็เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด IVH เช่นกัน แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์โดยคำนึงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยแล้ว ไม่พบว่าทั้งสองปัจจัยสัมพันธ์กับ IVH

ปัจจุบันบทบาทของ sodium bicarbonate โดยเฉพาะในเด็กทารกคลอดก่อนกำหนดเป็นที่ถกเถียงกันมากขึ้น เนื่องจากมีข้อมูลพบว่าการให้ sodium bicarbonate สัมพันธ์กับการเพิ่มความรุนแรงของ IVH และอัตราการเสียชีวิตและการลดลงของ cardiac out put[15,16] ซึ่งเป็นผลจากการให้ sodium bicarbonate เพิ่มความเสี่ยงการเกิด IVH ในการศึกษานี้ต่างกับการศึกษาของ Simmons[16] และคณะ และพบว่าภาวะ asphyxia ซึ่งเป็นภาวะที่อาจเพิ่มการใช้ Sodium bicarbonate ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด IVH นอกจากเหตุผลทางด้านการใช้ Sodium bicarbonate แล้ว ภาวะ asphyxia ยังมีผลให้ hemodynamic instabilities ได้ จากการมี cardiac compromised ซึ่งผลการศึกษาต่างกับการศึกษาของ Pryds[17] และคณะ อาจเนื่องจากในปัจจุบันมีการให้ Sodium bicarbonate น้อยลงในการรักษาผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนด

พบมีความสัมพันธ์ ระหว่าง RDS (odds ratio, 3.05; 95% CI; 1.10- 8.42; p = 0.03) และ seizure (odds ratio, 0.40; 95% CI; 0.34-0.47; p = 0.01) กับการเกิด IVH ซึ่งมีผลทำให้มี Fluctuating cerebral blood flow velocity[18] และ increase venous pressure[19,20] ซึ่งได้ผลเหมือนกับการศึกษาที่ผ่านมา[21-23] แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์โดยคำนึงถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยแล้ว ไม่พบว่าทั้งสองปัจจัยสัมพันธ์กับ IVH Patent ductus arteriosus (PDA) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิด IVH เนื่องจาก Fluctuation ของ blood flow velocity บริเวณ anterior cerebral artery จากการเปิดและปิดของ ductus arteriosus[23] ซึ่งอาจเกิดจากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น PDA มีจำนวนน้อย จึงทำให้ผลการศึกษาต่างจากการศึกษาของ Marba[23] และคณะ

Sepsis เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิด IVH[23-25] จากการเป็นสาเหตุของ systemic hypotension ทำให้มีภาวะ hemodynamic instability และผลตามมาของ sepsis เช่น Metabolic acidosis ซึ่งมีผลต่อ hemodynamic ซึ่งการศึกษานี้ไม่พบว่า Sepsis มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิด IVH อาจเกิดจากผู้ป่วยที่มีภาวะ Sepsis ได้รับ Sodium bicarbonate ลดลง จึงไม่ทำให้มีภาวะ hemodynamic instability

จากการศึกษาดูผลของ IVH ตามอายุครรภ์ต่างๆพบว่าทารกที่มีอายุครรภ์ < 32 weeks ร้อยละ 35.7 และทารกที่มีอายุครรภ์ 32-36 weeks ก็ตรวจพบว่ามีการเกิด IVH ร้อยละ 64.3 ซึ่งพบว่าทารกเกิดก่อนกำหนดมีความเสี่ยงในการเกิด IVH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio, 0.51; 95% CI; 0.29-0.87; p = 0.01) ดังนั้นจึงควรทำการตรวจ cranial ultrasound ในทารกเกิดก่อนกำหนด เพื่อทารกจะได้รับการดูแลอย่างถูกต้อง รวดเร็วและลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดตามมาได้

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective ซึ่งสืบค้นจากการให้รหัสวินิจฉัยและประวัติการรักษา จึงมีข้อจำกัดในการดูปัจจัย confounding variable ฉะนั้นการศึกษานี้จึงเหมาะกับการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิด IVH มากกว่าที่จะสรุปว่าปัจจัยใดมีหรือไม่มีผลต่อการเกิด IVH นอกจากนี้ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดและภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ของการเกิด IVH ยังเป็น multifactorial factors และปัจจัยต่างๆยังมีผลต่อกัน ฉะนั้นการป้องกันภาวะดังกล่าวและการดูแลรักษาที่มีประสิทธิภาพจะช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด IVH ลงได้ ซึ่งหมายถึงจะช่วยลดผลข้างเคียงทาง neurodevelopmental ของทารกคลอดก่อนกำหนดลงได้ด้วยเช่นกัน

สรุป

ความชุกการเกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนด เป็นร้อยละ 42.1 ซึ่งในปัจจุบันอัตราการรอดชีวิตของทารกเกิดก่อนกำหนดมีมากขึ้น กลุ่มทารกเหล่านี้มีความเสี่ยงสูงในการเกิด IVH และมีผลต่อ neurodevelopmental ตามมา ถึงแม้ว่าปัจจัยเสี่ยงในการเกิด IVH จะเป็น multifactorial factors แต่การเข้าใจพยาธิกำเนิด ความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยง และปัจจัยที่สามารถป้องกันการเกิด IVH จะทำให้คุณภาพการดูแลทารกเกิดก่อนกำหนดดีขึ้น โดยการให้การป้องกันการเกิด IVH การวินิจฉัยให้รวดเร็ว การตรวจติดตามอย่างเหมาะสม และการรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นอย่างถูกต้องทันเวลา จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้ ดังนั้นการตรวจคัดกรองภาวะเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนดจึงมีความจำเป็น เพื่อการวินิจฉัยที่รวดเร็ว และตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด ลดภาวะแทรกซ้อนที่จะเป็นอันตรายต่อสมองมากขึ้น อย่างไรก็ตามควรมีการออกแบบและทำการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนดเพื่อหาแนวทางป้องกันภาวะเลือดออกในโพรงสมองต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ แพทย์หญิงสุพัตรา สมจิตต์ หัวหน้ากลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น ที่อนุญาตและให้การสนับสนุนงานวิจัย, แพทย์หญิงวรนาฏ จันทร์ขจร กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น ที่ให้คำปรึกษาและกรุณาตรวจแก้ไขให้งานวิจัยนี้สำเร็จได้ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลขอนแก่นที่อำนวยความสะดวกในการค้นหาข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Terrie E. Inder, Jeffrey M. Perlman, Joseph J. Volpe. Preterm Intraventricular Hemorrhage/ Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: VOLPE ' S Neurology of the Newborn, 6th Ed, WB Saunders, Philadelphia, 2018. P. 637-98.e 21.
2. Mulindwa M.J.,Sinyangwe S., Chomba E. The Prevalence of intraventricular haemorrhage and associated risk factors in preterm neonates in the neonatal intensive care unit at the university teaching hospital,Lusaka,Zambia. Medical journal of Zambia.2012; 39(1): 16-21.
3. Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. Pediatrics. 2007 Feb; 119(2): 299-305.
4. Goddard-Finegold, J. Pharmacologic prevention of intraventricular hemorrhage. In: Current Topics in Neonatology. Hansen, TN, McIntosh, N (Eds), WB Saunders, Philadelphia, 1997. P. 170.
5. Jn HC, Graber JJ, Hill JL, Alaish SM, Voigt RW,Strauch ED. Surgical necrotizing enterocolitis and intraventricular hemorrhage in premature infants below 1000 g. J Pediatr Surg. 2006 Aug; 41(8): 1425-30.
6. Grant A, Glazener, CM. Elective caesarean section versus expectant management for delivery of the small baby. The Cochrance Database of Systemic Reviews 2001, Issue 2. Art. No.: CD000078. DOI: 10.1002/14651858. CD000078.
7. Hinz SR, Slovis T, Bulas D, Van Meurs KP, Perritt R, Stevenson DK; Interobserver reliability and accuracy of cranial ultrasound scanning inter pretation in premature infants. J Pediatr. 2007 Jun; 150(6): 592-6, 596.e 1-5.

8. Hagmann CF, Halbherr M, Koller B, Wintermark P, Huisman T, Bucher HU; Swiss Neonatal Network. Interobserver variability in assessment of cranial ultrasound in very preterm infants. J Neuroradiol. 2011 Dec; 38 (5): 291-7.
9. Fanaroff AA, Stoll BT, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. Am J Obstet Gynecol. 2007; 196(2): 147.e1.
10. สุกัญญา ทักษพันธุ์. บทที่ 13 เลือดออกในโพรงสมอง. ห้างหุ้นส่วนจำกัด โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา ขอนแก่น: มีนาคม 2545. 193-8.
11. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Vohr B, Allan W, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhange: a multicenter randomized trial. Pediatrics 1994. 93: 543-50.
12. Hansen A, Leviton A. Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasono graphic abnormalities among Canadian neonatal intensive care unit. J Pediatr 2001; 138: 525-37.
13. Grant A, Glazener C. Elective cesarean section versus expectant management for delivery of the small baby (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update software 2001.
14. Goddard J, Lewis RM, Armstrong DL, Zeller RS. Moderate, rapidly induced hypertension as a cause of intraventricular hemorrhage in the newborn beagle model. J Pediatr. 1980 Jun; 96(6): 1057-60.
15. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Kuffler H, Koops B. Relationship of intravenous sodium bicarbonate infusions and cerebral intraventricular hemorrhange. J Pediatr. 1978 Nov; 93(5): 834-6.
16. Simmons MA, Adcock EW 3rd , Bard H, Battaglia FC. Hypernatremia and intracranial hemorrhage in neonates. N Engl J Med 1974; 291: 6-10.
17. Pryds O, Greisen G, Lou H, Friis-Hansen B. Vasoparalysis associated with brain damage in asphyxiated term infants. J Pediatr. 1990 Jul; 117 (1 Pt 1): 119-25.
18. Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood flow velocity in respiratory distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. N Engl J Med. 1983 Jul; 309(4): 204-9.
19. Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. J perinat Med 2000; 28: 104-10.
20. Vohr B, Mant LR. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. Early Hum Dev 1995; 42: 209-33.
21. Cools F, Offringa M. Metaanalysis of elective high frequency ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome. Arch Dis Fetal Neonatal Ed 1999; 80: F15-F20.
22. Garcra-Prats JA, Porcianoy RS, Adams JM, Rudolph AJ. The hyaline membrane disease intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: perinatal aspects. Acta Paeiatr Scanol 1982; 71: 79-84.

23. Marba ST, Caldas JP, Vinagre LE, Pessoto MA. Incidence of periventricular intraventricular hemorrhage in very low birthweight infants: a 15-year cohort study. J Pediatr (RioJ). 2011 87(6): 505-11.
24. Perlman JM, Hill A, Volpe JJ. The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: ductal steal in the premature newborn infant. J Pediatr. 1981 Nov; 99 (5): 767-71.
25. ปัญจพร เกียรติกุลกำจร. ความจำเป็นของการตรวจคัดกรองภาวะเลือดออกในโพรงสมองทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์. วิทยานิพนธ์อนุสาขากุมารเวชศาสตร์ทารกแรกเกิดและปริกำเนิด. แพทยสภา. 2554.