การทำงานของหัวใจในเด็กคลอดก่อนกำหนด ที่มารดาได้รับเดกซาเมทาโซน

ธนกฤต ตะธุโณทัย พบ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการทำงานของหัวใจในเด็กที่คลอดก่อนกำหนด ที่มารดาได้รับยา dexamethasone

รูปแบบการวิจัย: การวิจัยเชิงพรรณนาไปข้างหน้า

กลุ่มตัวอย่าง: เด็กคลอดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่มารดาได้รับยา dexamethasone จำนวน 4 ครั้งก่อนคลอด และคลอดในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ระหว่างเดือนธันวาคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2550 จำนวน 95 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย: กลุ่มตัวอย่างจะได้รับการตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจด้วยเครื่อง echocardiogram โดยวัดค่า ejection fraction และ fractional shortening ครั้งแรกเมื่ออายุ 7 วัน เด็กที่มีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ จะได้รับการตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจครั้งที่ 2 ก่อนกลับบ้าน ซึ่งเด็กมีน้ำหนักประมาณ 2,000 กรัม และตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจในเด็กที่มีความผิดปกติในครั้งที่ 2 นี้อีกครั้งเมื่อเด็กอายุ 6 เดือน นอกจากนี้กลุ่มตัวอย่างจะได้รับการบันทึกประวัติที่อาจมีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ เช่น มารดามีเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ อายุครรภ์ที่คลอด น้ำหนักแรกคลอด ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด ภาวะได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ ภาวะเด็กตัวเย็น ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ และภาวะติดเชื้อของเด็ก

ตัววัดที่สำคัญ: ความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยมีค่า ejection fraction และ fractional shortening ต่ำกว่าปกติ

ผลการวิจัย: กลุ่มตัวอย่างเป็นเพศชาย 51 ราย เพศหญิง 44 ราย มีอายุครรภ์แรกคลอด 25–34 สัปดาห์ มีน้ำหนักระหว่าง 900 กรัม ถึง 2,150 กรัม การตรวจหัวใจด้วยเครื่อง echocardiogram เมื่ออายุ 7 วัน พบเด็กที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 26.3) เด็กทั้ง 25 ราย ได้รับการตรวจ echocardiography ครั้งที่ 2 ก่อนกลับบ้าน พบว่ามีเพียง 6 ราย (ร้อยละ 6.3) ที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ทั้ง 6 ราย ได้รับการติดตามดูแลและตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจด้วยเครื่อง echocardiogram เมื่ออายุ 6 เดือน พบว่ามีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจกลับเป็นปกติทุกราย ปัจจัยที่พบว่าสัมพันธ์กับเด็กที่มีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติคือ อายุครรภ์น้อย น้ำหนักแรกเกิดน้อย ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด และภาวะได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ

สรุป: อุบัติการณ์ของการเกิดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติในเด็กคลอดก่อนกำหนดที่มารดาได้รับยา dexamethasone ก่อนคลอด เท่ากับร้อยละ 26.3 แต่ความผิดปกตินี้เป็นเพียงชั่วคราว เด็กสามารถหายเป็นปกติได้ภายใน 6 เดือน

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

Abstract

Cardiac Function of Preterm Infants whose Mothers Received Dexamethasone

Thanakrit Tarunotai MD

Department of Pediatrics, BMA Medical College and Vajira Hospital

Objective: To evaluate the cardiac function of preterm infants, whose mothers received dexamethasone during antenatal period.

Study design: Prospective descriptive study.

Subjects: 95 preterm infants gestational age equal to or less than 34 weeks, who were delivered from mothers, who received 4 doses of dexamethasone, at BMA Medical College and Vajira Hospital during December 2006 and November 2007.

Methods: Cardiac function was evaluated by echocardiogram in all subjects for the first time at 7 days of age. The cardiac dysfunction infants were re-evaluated by second echocardiography before discharge from the hospital, when the body weight were about 2,000 grams. All the cardiac dysfunction infants from the second echocardiography underwent third echocardiography at the age of 6 months. Factors that might interfere the cardiac function such as maternal gestational diabetes mellitus, gestational age at birth, birth weight, birth asphyxia, fetal intubation, hypothermia, hypoglycemia and sepsis were recorded.

Main outcome measures: Poor cardiac function defined as low ejection fraction and low fractional shortening.

Results: 51 subjects were females while 44 were males. The subjects were born at the gestational age of 25-34 weeks with the birth weight of 900 - 2,150 grams. 25 infants (26.3%) had poor cardiac function diagnosed by the first echocardiography at 7 days of age. These infants were treated in the hospital until body weight were about 2,000 grams and underwent second echocardiography evaluations before discharge. The second echocardiography revealed 6 infants (6.3%) with poor cardiac functions. Cardiac functions of all these 6 infants turned to normal from the third echocardiography at 6 months of age. Factors associated with poor cardiac functions in these subjects included less gestational age, low birth weight, birth asphyxia and fetal intubation.

Conclusion: The incidence of cardiac dysfunctions in preterm infants whose mother received antenatal dexamethasone was 26.3%. The abnormal cardiac function was transient and turned to normal before 6 months.

Key words: preterm infant, antenatal dexamethasone, echocardiogram, cardiac functions, ejection fraction, fractional shortening

บทนำ

การให้ยากลุ่ม steroids ในมารดาที่มีปัญหาต้องคลอดบุตรก่อนกำหนด เป็นเวชปฏิบัติปกติที่กระทำกันโดยสูติแพทย์ สถาบันสุขภาพแห่งชาติของอเมริกา (American National Institute of Health) ได้กำหนดเป็นแนวทางปฏิบัติมาตรฐานว่าควรให้ยา steroids แก่มารดาทุกรายที่มีความเสี่ยงที่จะคลอดก่อนกำหนดโดยเฉพาะอย่างยิ่งก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์[1] การให้ยา steroids แก่มารดากลุ่มนี้ จัดเป็นวิธีการที่มีประสิทธิภาพต่อภาวะการอยู่รอดของเด็กที่คลอดก่อนกำหนดในระยะปริกำเนิด (perinatal period)[2] สูติแพทย์จะเลือกให้ยา betamethasone หรือ dexamethasone แก่มารดาที่พบว่าจะคลอดก่อนอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ทุกราย โดยให้ยา betamethasone ขนาด 12 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 4 ครั้ง หรือให้ยา dexamethasone ขนาด 6 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 4 ครั้ง[3] แล้วแต่สถาบันต่าง ๆ จะเลือกใช้

เป็นที่ยอมรับทั่วไปว่า ผลของการให้ยา betamethasone หรือ dexamethasone ในมารดาดังกล่าว มีผลทำให้เด็กที่คลอดมามีอัตรารอดชีวิตดีขึ้น มีอัตราการเกิดภาวะที่ไม่พึงประสงค์ในเด็กที่คลอดก่อนกำหนดหลายอย่างลดลง ได้แก่ การเกิดภาวะหายใจผิดปกติในเด็กเล็ก (respiratory distress syndrome)[4] ภาวะเลือดออกในสมอง (intraventricular hemorrhage)[5-7] การเกิดความผิดปกติของจอตา (retinopathy of prematurity)[8] และภาวะ neonatal ductus arteriosus[9] แต่ผลของยา dexamethasone ที่ให้ในมารดาอาจมีผลกระทบต่อเด็กเล็ก ๆ ที่คลอดออกมา เช่น มีการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ[10] Yunis และคณะ[11] พบว่าเด็กที่มารดาได้ dexamethasone ก่อนคลอดมีโอกาสเป็น transient hypertrophic cardiomyopathy อย่างไรก็ตามบางรายงานพบว่า การให้ steroids ก่อนคลอด ไม่มีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจเด็ก[12]

เนื่องจากผลของ dexamethasone ที่ให้ในมารดาก่อนคลอดต่อหัวใจของเด็กยังไม่สรุปชัดเจน แต่การให้ยานี้ในภาพรวมมีผลดีต่อการอยู่รอดของเด็กคลอดก่อนกำหนด ในวิทยาลัยแพทย-ศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ถ้ามารดามีภาวะการตั้งครรภ์ที่อาจต้องคลอดก่อนกำหนด โดยที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ มารดาที่ตั้งครรภ์นั้นจะได้รับยา dexamethasone ขนาด 6 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เป็นจำนวน 4 ครั้งก่อนคลอด เพื่อเป็นการป้องกันภาวะที่ไม่พึงประสงค์หลาย ๆ ประการจากการคลอดก่อนกำหนดต่อทารกนั้น แต่ยังไม่เคยทราบถึงการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจในเด็กคลอดก่อนกำหนดกลุ่มนี้ ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาว่าในเด็กทารกคลอดก่อนกำหนดที่มารดาได้รับ dexamethasone ก่อนคลอดจะมีความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจหรือไม่ โดยจะศึกษาการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจตั้งแต่ระยะแรกเกิด และติดตามต่อเนื่องจนอายุ 6 เดือน นอกจากนี้จะศึกษาว่ามีปัจจัยอะไรบ้างที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจในเด็กทารกแรกเกิดกลุ่มนี้

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษาเชิงพรรณนาไปข้างหน้า

กลุ่มตัวอย่าง

เด็กคลอดก่อนกำหนด อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ที่มารดาได้รับยา dexamethasone จำนวน 4 ครั้งก่อนคลอด และคลอดในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ระหว่างเดือนธันวาคม พ.ศ. 2549 ถึง เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2550 โดยมีเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า

1. เด็กแรกคลอดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ โดยการตรวจตาม Dubowitz[13]
2. มารดาได้รับ dexamethasone จำนวน 4 ครั้งก่อนคลอด
3. มารดาเซ็นชื่อยินยอมและอนุญาตให้เด็กเข้าร่วมโครงการด้วยความสมัครใจ
4. สามารถปฏิบัติตามขั้นตอนของการวิจัยและมาตรวจตามนัด

เกณฑ์การคัดออก

1. แรกคลอดมีคะแนนการมีชีพต่ำมาก (APGAR score ที่ 1 นาทีเท่ากับ 0) และได้รับการช่วยชีวิตแรกคลอด
2. มีความพิการแต่กำเนิดที่รุนแรง
3. ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจจนไม่สามารถตรวจด้วยเครื่อง echocardiogram ได้

นิยามตัวแปร

อายุครรภ์ของเด็กคลอดก่อนกำหนด ประเมินจากคะแนน Dubowitz โดยกุมารแพทย์[13]

การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac function) วัดโดยเครื่อง echocardiogram โดย วัดค่าการทำงานของหัวใจห้องซ้ายด้วย ejection fraction (EF) และ fractional shortening (FS)

โดยการใช้สูตร[14]

$$EF(\%) = (Dd)^3 - (Ds)^3 / (Dd)^3 \times 100$$

$$FS(\%) = Dd - Ds / Dd \times 100$$

โดยที่ Dd = end-diastolic dimension

Ds = end-systolic dimension

ซึ่งค่าปกติของค่า ejection fraction และ fractional shortening ในเด็กเล็กจะไม่น้อยกว่าร้อยละ 50 และร้อยละ 28 ตามลำดับ

การศึกษานี้ จะถือว่าเด็กมีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติเมื่อเด็กมี ejection fraction น้อยกว่าร้อยละ 50 และมี fractional shortening น้อยกว่าร้อยละ 28

ภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ คือภาวะที่มารดามีค่าการทดสอบเบาหวานในระหว่างตั้งครรภ์ผิดปกติ โดยมีค่าระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติตั้งแต่ 2 ค่าขึ้นไป ทั้งนี้ค่าปกติของน้ำตาลเมื่ออดอาหาร หลังดื่มน้ำตาล 100 กรัม 1 ชั่วโมง 2 ชั่วโมง 3 ชั่วโมง คือน้อยกว่า 105, 190, 165 และ 145 มก./ดล. ตามลำดับ

ภาวะ birth asphyxia คือภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด วัดจากคะแนน APGAR score ที่ 1 หรือ 5 นาที น้อยกว่า 5

ภาวะ hypothermia คือภาวะที่อุณหภูมิของร่างกายเด็กต่ำกว่า 36.5 องศาเซลเซียส

ภาวะ hypoglycemia คือภาวะที่เด็กมีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 40 มก./ดล.

ภาวะ sepsis คือภาวะที่เด็กมีอาการติดเชื้อ โดยผลการเพาะเชื้อในกระแสเลือดอาจจะขึ้นหรือไม่ก็ได้

วิธีดำเนินการวิจัย

ทำการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าในเด็กคลอดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ที่มารดาได้รับ dexamethasone 4 ครั้งก่อนคลอด และมาคลอดที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล สำนักการแพทย์กรุงเทพมหานคร ในช่วงเวลา 1 ปี ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2550

เด็กคลอดก่อนกำหนดที่ศึกษาจะได้รับการประเมินอายุครรภ์โดยกุมารแพทย์ ได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการตามภาวะของเด็ก และได้รับการตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac function) ด้วยเครื่อง echocardiogram ของหน่วยเด็กโรคหัวใจ ตามมาตรฐานข้อกำหนดของ Henry และคณะ[15] ครั้งแรกภายใน 7 วันแรกหลังคลอด เด็กกลุ่มที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจจะได้รับการตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจด้วยเครื่อง echocardiogram เป็นครั้งที่สองก่อนกลับบ้านเมื่อมีน้ำหนักตัวประมาณ 2,000 กรัม และเด็กกลุ่มที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจจากการตรวจครั้งที่สองนี้ จะได้รับการตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจด้วยเครื่อง echocardiogram เป็นครั้งที่สาม เมื่ออายุเด็กประมาณ 6 เดือน

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลของเด็กกลุ่มที่ศึกษา จะทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสถิติประยุกต์โปรแกรม SPSS ข้อมูลเชิงปริมาณจะรายงานเป็นค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณระหว่างกลุ่ม ใช้สถิติ unpaired t-test หรือ Mann-Whitney U test ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพรายงานเป็นค่าร้อยละ เปรียบเทียบทางสถิติโดยใช้ Pearson's chi-square test หรือ Fisher's exact test ตามความเหมาะสม โดยถือค่า p-value < 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย

จากการศึกษาในช่วงเวลา 1 ปี มีเด็กแรกคลอดที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 95 ราย เป็นเพศชาย 51 ราย เพศหญิง 44 ราย มารดาของเด็กกลุ่มตัวอย่างมีอายุตั้งแต่ 17-36 ปี เด็กในกลุ่มตัวอย่างมีอายุครรภ์ขณะคลอด 25-34 สัปดาห์ มีน้ำหนักแรกคลอดระหว่าง 900-2,150 กรัม ทุกรายมารดาได้รับยา dexamethasone จำนวน 4 ครั้งก่อนคลอด จากการตรวจหัวใจด้วยเครื่อง echocardiogram ของเด็กกลุ่มตัวอย่างทั้ง 95 ราย เมื่ออายุ 7 วัน พบเด็กที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ (abnormal cardiac function) จำนวน 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.3 เมื่อเปรียบเทียบกับเด็กกลุ่มที่มีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจปกติ (normal cardiac function) พบว่าในกลุ่มเด็กที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ มีการฝากครรภ์น้อยครั้งกว่า มีอายุครรภ์แรกคลอดและมีน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีปัญหา birth asphyxia และต้องใส่ท่อช่วยหายใจ (intubation) หลังคลอดมากกว่ากลุ่มที่มีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบเด็กกลุ่มที่ปกติกับกลุ่มที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ จากการตรวจ echocardiography ครั้งที่ 1 เมื่ออายุ 7 วัน (n = 95)

ปัจจัยต่าง ๆ	การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจเมื่ออายุ 7 วัน				p-value
	ปกติ (n = 70)		ผิดปกติ (n = 25)		
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
ปัจจัยของมารดา					
อายุ (ปี; ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	24.0 ± 3.5		25.0 ± 4.8		0.297*
จำนวนครั้งของการฝากครรภ์ (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	4.0 ± 1.8		3.1 ± 1.6		0.023*
การตรวจพบเบาหวานขณะตั้งครรภ์	17	24.3	6	24.0	0.977***
ปัจจัยของทารก					
อายุครรภ์แรกคลอด (สัปดาห์; ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	30.9 ± 1.9		28.8 ± 1.6		<0.001*
น้ำหนักแรกคลอด (กรัม; มัธยฐาน)	1,795		1,400		<0.001**
เพศ					0.461***
- ชาย	34	48.6	10	40.0	
- หญิง	36	51.4	15	60.0	
ภาวะ birth asphyxia	6	8.6	15	60.0	<0.001***
ภาวะ hypothermia	9	12.9	4	16.0	0.739***
ภาวะ hypoglycemia	27	38.6	12	48.0	0.411***
ภาวะ sepsis	52	74.3	22	88.0	0.156***
ภาวะใส่ท่อหายใจ	27	38.6	25	100.0	<0.001***
การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ					
- Ejection fraction (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	60.9 ± 7.2		42.3 ± 1.8		<0.001*
- Fractional shortening (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	31.5 ± 4.2		22 ± 2.1		<0.001*

* p-value by unpaired t-test ** p-value by Mann-Whitney U test

*** p-value by chi-square test

เด็กที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจทั้ง 25 ราย ได้รับการบริบาลดูแลรักษา จนเด็กมีน้ำหนักตัวประมาณ 2,000 กรัมพร้อมที่จะให้ออกจากโรงพยาบาล เด็กทั้ง 25 ราย ได้รับการตรวจ echocardiography ครั้งที่ 2 ก่อนกลับบ้าน เพื่อประเมินการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ พบว่า มีเพียง 6 ราย ที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ คิดเป็นร้อยละ 6.3 ของเด็กกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลสภาวะเด็ก 6 รายนี้กับกลุ่มที่กล้ามเนื้อหัวใจกลับมาปกติ 19 ราย ในการตรวจหัวใจครั้งที่ 2 พบว่า เด็กกลุ่มที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจเป็นเด็กที่มีอายุครรภ์ และ น้ำหนักแรกคลอดต่ำกว่า และมีปัญหา hypothermia มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

เด็กที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ทั้ง 6 ราย หลังจากจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ได้รับการติดตามดูแลที่คลินิกเด็กโรคหัวใจ และได้ตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจด้วยเครื่อง echocardiogram เมื่ออายุ 6 เดือน พบว่า ทั้ง 6 ราย มีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจกลับเป็นปกติทุกราย โดยมีค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของ ejection fraction และ fractional shortening เมื่ออายุ 6 เดือน เท่ากับ 72.7 ± 3.3 และ 37.0 ± 1.7 ตามลำดับ

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบเด็กกลุ่มที่ปกติกับกลุ่มที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ จากการตรวจ echocardiography ครั้งที่ 2 เมื่อก่อนกลับบ้าน (n = 25)

ปัจจัยต่าง ๆ	การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ เมื่อทารกน้ำหนักประมาณ 2000 กรัม				p-value
	ปกติ (n = 19)		ผิดปกติ (n = 6)		
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
ปัจจัยของมารดา					
อายุ (ปี; ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	24.5 ± 4.4		26.5 ± 5.9		0.460*
จำนวนครั้งของการฝากครรภ์ (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	3.2 ± 1.5		3.0 ± 2.0		0.840*
การตรวจพบเบาหวานขณะตั้งครรภ์	4	21.1	2	33.3	0.606***
ปัจจัยของทารก					
อายุครรภ์แรกคลอด (สัปดาห์; ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	29.3 ± 1.3		27.5 ± 1.6		0.013*
น้ำหนักแรกคลอด (กรัม; มัธยฐาน)	1,480		1,110		<0.001**
เพศ					0.175***
- ชาย	6	31.6	4	66.7	
- หญิง	13	68.4	2	33.3	
ภาวะ birth asphyxia	9	47.4	6	100.0	0.051***
ภาวะ hypothermia	1	5.3	3	50.0	0.031***
ภาวะ hypoglycemia	8	42.1	4	66.7	0.378***
ภาวะ sepsis	16	84.2	6	100.0	0.554***
ภาวะใส่ท่อหายใจ	19	100.0	6	100.0	NA
การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ					
- Ejection fraction (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	64.0 ± 4.2		48.7 ± 0.5		<0.001*
- Fractional shortening (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	32.7 ± 1.8		25.0 ± 0		<0.001*

* p-value by unpaired t-test

** p-value by Mann-Whitney U test

*** p-value by Fisher's exact test

NA = not available

วิจารณ์

การวิจัยนี้ศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ในเด็กคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่มารดาได้รับยา dexamethasone จำนวน 4 ครั้งก่อนคลอด และมาคลอดที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ซึ่งการให้ยา dexamethasone แก่มารดาก่อนคลอด อาจมีผลข้างเคียงต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจของเด็กทารกหลังคลอด ทั้งนี้เนื่องจากมีรายงานว่าการให้ steroids ในเด็กที่คลอดก่อนกำหนด จะมีผลต่อหัวใจทารก ดังเช่นการศึกษาของ Bensky และคณะ[16] ซึ่งเปรียบเทียบการให้ dexamethasone ในเด็กเล็กคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อย กับกลุ่มควบคุมที่ให้น้ำเกลือ (saline) พบว่าเด็กที่ได้รับ dexamethasone มีการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจมากกว่าเด็กที่ได้น้ำเกลืออย่างมีนัยสำคัญ Zecca และคณะ[17] ศึกษาผลของ steroids ในเด็กเล็กพบความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ มีค่าการทำงาน

ของกล้ามเนื้อหัวใจ (ejection fraction และ fractional shortening) ต่ำกว่าปกติถึงร้อยละ 20 รายงานของ Skelton และคณะ[18] ซึ่งศึกษาเด็กเล็ก 31 รายที่ได้ยา dexamethasone ก็พบว่าเด็ก 29 ราย หรือร้อยละ 94 ตรวจพบมีการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (left ventricular hypertrophy) มีค่าการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ ทั้ง ejection fraction และ fractional shortening ผิดปกติ แต่สามารถกลับสู่ปกติเมื่ออายุประมาณ 1 เดือน จึงเชื่อว่า dexamethasone ไม่มีผลเสียต่อกล้ามเนื้อหัวใจในทางคลินิก

สำหรับมารดาที่ได้รับ steroids ก่อนคลอด ก็น่าสนใจว่า steroids จะมีผลต่อหัวใจทารกหลังคลอดหรือไม่ ซึ่ง Yunis และคณะ[11] รายงานเด็กเล็ก 3 รายที่มารดาได้รับ dexamethasone ก่อนคลอด เด็กเป็น transient hypertrophic cardiomyopathy ทั้ง 3 ราย Mildenhall และคณะ[10] ศึกษาเด็กที่มารดาได้รับ glucocorticoids 50 รายพบว่า ร้อยละ 88-98 ของเด็กจะมีผนังกล้ามเนื้อหัวใจหนากว่าค่าเฉลี่ยของเด็กปกติ

การศึกษานี้ศึกษาในเด็ก 95 รายที่มารดาได้รับ dexamethasone จำนวน 4 ครั้งก่อนคลอด จากการตรวจ echocardiogram ครั้งแรกเมื่ออายุ 7 วัน พบมีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจคือมีค่า ejection fraction และ fractional shortening ต่ำกว่าปกติ จำนวน 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.3 ซึ่งเป็นจำนวนค่อนข้างมาก ทั้งนี้แตกต่างจากการศึกษาของ Vural และคณะ[12] ที่ศึกษาผลของ betamethasone ที่ให้ครั้งเดียวในมารดาที่คลอดบุตรก่อนกำหนด 37 ราย เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ betamethasone 39 ราย ไม่พบความแตกต่างกันของค่า ejection fraction และ fractional shortening ในทั้ง 2 กลุ่ม และสรุปว่าการให้ยาครั้งเดียวไม่มีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจ

การที่ผลการศึกษานี้ต่างจากการศึกษาของ Vural และคณะ[12] อาจจะเนื่องมาจาก steroids ที่ให้ในการศึกษานี้เป็น dexamethasone และให้จำนวน 4 ครั้ง ซึ่งการศึกษาของ Vural และคณะ[12] ให้ betamethasone และให้เพียงครั้งเดียว อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้อาจจะบอกได้ยากว่าการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจเด็กที่ผิดปกตินั้นเป็นผลจาก dexamethasone ที่ให้ในมารดาก่อนคลอดหรือความผิดปกติเกิดเนื่องจากเด็กมีอายุครรภ์แรกคลอดน้อย น้ำหนักตัวน้อย เนื่องจากการศึกษานี้ก็พบว่าในกลุ่มเด็กที่มารดาได้รับ dexamethasone เหมือนกัน กลุ่มที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจจะเป็นเด็กที่อายุครรภ์แรกคลอด และน้ำหนักตัวน้อยกว่า มีภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด และต้องใส่ท่อช่วยหายใจมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการติดตามการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจด้วยเครื่อง echocardiogram ครั้งที่ 2 ในเด็กก่อนกลับบ้าน ที่น้ำหนักตัวประมาณ 2,000 กรัม พบมีเพียง 6 ราย ที่มีความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ คิดเป็นร้อยละ 6.3 ของเด็กกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด และพบว่าเด็กทั้ง 6 รายนี้ มีปัญหา birth asphyxia และ hypothermia มากกว่าเด็กกลุ่มที่การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจหายเป็นปกติ ซึ่งอาจเข้าใจได้ว่า ภาวะ birth asphyxia และ hypothermia เป็นภาวะเสริมให้เกิดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ มีค่า ejection fraction และ fractional shortening ผิดปกติยาวนานขึ้น

เมื่อติดตามดูแลผู้ป่วยทั้ง 6 รายนี้อย่างต่อเนื่อง และตรวจการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจด้วยเครื่อง echocardiogram เมื่อเด็กอายุ 6 เดือน พบว่าเด็กทั้ง 6 รายมีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจกลับมาเป็นปกติ และเด็กไม่มีอาการทางระบบหัวใจแต่อย่างใด แสดงว่าการทำงานของหัวใจที่ผิดปกติในเด็กเล็กนี้ ไม่ว่าจะเป็นผลมาจากอายุครรภ์ หรือน้ำหนักแรกคลอดที่น้อย หรือผลของการให้ยา dexamethasone แก่มารดาก่อนคลอด ความผิดปกติของการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจนั้นก็มีผลเพียงชั่วคราวในช่วงระยะแรก เมื่อเด็กเติบโตขึ้นกล้ามเนื้อหัวใจมีการพัฒนา ก็จะปรับตัวเป็นปกติได้

ดังนั้นการให้ยา dexamethasone แก่มารดาก่อนคลอด ในเด็กที่มีปัญหาคลอดก่อนกำหนดน่าจะยังเป็นผลดีต่อตัวเด็กหลังคลอด และแม้อาจจะมีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจของเด็ก ก็เป็นผลเพียงชั่วคราว ไม่มีผลต่อความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจในระยะยาว อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังศึกษาเด็กจำนวนน้อย การศึกษาในกลุ่มเด็กจำนวนมาก โดยเฉพาะศึกษาเปรียบเทียบกับเด็กที่มารดาไม่ได้รับ dexamethasone จะช่วยยืนยันผลข้างเคียงของการให้ยา dexamethasone แก่มารดาก่อนคลอดได้ดียิ่งขึ้น

สรุป

อุบัติการณ์ของการเกิดการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติในเด็กคลอดก่อนกำหนดที่มารดาได้รับยา dexamethasone ก่อนคลอดเท่ากับร้อยละ 26.3 แต่การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกตินี้เป็นเพียงชั่วคราว เด็กสามารถหายเป็นปกติในภายหลังได้

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากกองทุนส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ผู้วิจัยขอขอบคุณหัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ที่อนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัยฉบับนี้

เอกสารอ้างอิง

1. National Institute of Health Concensus Development Conference Statement. Effect of corticostreroids for fetal maturation on perinatal outcomes. JAMA 1995; 273: 413-7.
2. French NP, Hagan R, Evans SF. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 114-21.
3. Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. Obstet Gynecol 2001; 98: 491-7.
4. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972; 50: 515-25.
5. Shanrakan S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Relationship between antenatal steroid administration and grades III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infants. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 305-12.
6. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and developing brain. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000; 83: 154-7.
7. Glennon PE, Sugden PH, Poole-Wilson PA. Cellular mechanisms of cardiac hypertrophy. Br Heart J 1995; 73: 496-9.
8. Higgins RD, Mendelsoln AL, De Feo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. Arch Opthalmol 1998; 116: 601-5.
9. Morales P, Rastogi A, Bez ML, Akintorin SM, Pyati S, Andes SM. Effect of dexamethasone therapy on the neonatal ductus arteriosus. Pediatr Cardiol 1998; 19: 225-9
10. Mildenhall LF, Battin MR, Morton SM, Bevan C, Kuschel CA, Harding JE. Exposure to repeat doses of antenatal glucocorticoids is associated with altered cardiovascular status after birth. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91: F56-F60.
11. Yunis KA, Bitar FF, Hayek P, Mroueh SM, Mikati M. Transient hypertrophic cardiomyopathy in the newborn following multiple doses of antenatal corticosteroids. Am J Perinatal 1999; 16: 17-21.
12. Vural M, Yilmax I, Oztunc F, Ilikan B, Erginoz E, Perk Y. Cardiac effects of a single course of antenatal betamethasone in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006; 91: 118-22.
13. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1970; 77: 1-10.
14. Feigenbaum H. Echocardiography. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger Publishers; 1986. p. 1-50.
15. Henry WL, De Maria A, Gramiak R, King DL, Kisslo J, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on nomenclature and standards in two-dimentional echocardiography. Circulation 1980; 62: 212-7.
16. Bensky AS, Kothadia JM, Covitz W. Cardiac effects of dexamethasone in very low birth weight infants. Pediatrics 1996; 97: 818-21.
17. Zecca E, Papacci P, Maggio L, Gallini F, Elia S, Romagnoli C. Cardiac adverse effects of early dexamethasone treatment in preterm infants: a randomized clinical trial. J Clin Phamacol 2001; 41: 1075-81.
18. Skelton R, Gill AB, Parsons JM. Cardiac effects of short course dexamethasone in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998; 78: 133-7.