

ผลการรักษาทารกที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจน ระยะปริกำเนิด โดยวิธีลดอุณหภูมิที่เข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาลขอนแก่น

วัลภา อุดชาชน

บทคัดย่อ

ความเป็นมา : ภาวะสมองขาดออกซิเจนระยะปริกำเนิดในทารกแรกเกิดเป็นหนึ่งในภาวะฉุกเฉินและจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน ปัจจุบันมีการรักษาด้วยการลดอุณหภูมิในทารกแรกเกิดที่ช่วยให้ผลการรักษาของทารกดีขึ้น

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลการรักษาและทราบถึงปัจจัยที่ทำให้ทารกที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนระยะปริกำเนิดโดยวิธีลดอุณหภูมิเสียชีวิตหรือเกิดภาวะทุพพลภาพ

วิธีการศึกษา : การศึกษาเชิงพรรณนาทารกที่มีภาวะขาดออกซิเจนระยะปริกำเนิดในทารกแรกเกิด โดยวิธีลดอุณหภูมิ ที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดระยะวิกฤต โรงพยาบาลขอนแก่น ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2561 ถึงกันยายน 2564

ผลการศึกษา : ทารกที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนระยะปริกำเนิดและได้รับการรักษาโดยวิธีลดอุณหภูมิ จำนวน 30 ราย พบเพศหญิงมากกว่าเพศชาย เป็นทารกที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนระยะปริกำเนิดระดับปานกลาง 15 ราย และระดับรุนแรง 15 ราย ทารกส่วนใหญ่คลอดที่โรงพยาบาลขอนแก่น 17 ราย (ร้อยละ 56.7) พบว่าทารกรอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ 13 ราย (ร้อยละ 43.3) ทารกรอดชีวิตและมีพัฒนาการผิดปกติ 4 ราย (ร้อยละ 13.4) และทารกเสียชีวิต 13 ราย (ร้อยละ 43.3) และพบว่า การได้รับเครื่องช่วยหายใจในรูปแบบที่แตกต่างกัน (P-value 0.007) ระดับ albumin น้อยกว่า 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (P-value 0.010) และภาวะเลือดออกในโพรงสมอง (P-value 0.005) ของทารกทั้ง 3 กลุ่มมีผลต่อผลลัพธ์การรักษาของทารกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป : ทารกที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนระยะปริกำเนิดและได้รับการรักษาโดยวิธีลดอุณหภูมิ มีอัตราการรอดชีวิตมากขึ้นแต่ทารกบางส่วนมีพัฒนาการผิดปกติ โดยพบว่า การได้รับเครื่องช่วยหายใจในรูปแบบที่แตกต่างกัน ระดับ albumin และภาวะเลือดออกในโพรงสมองของทารกทั้ง 3 กลุ่มมีผลต่อผลลัพธ์การรักษาของทารก

คำสำคัญ : ทารกแรกเกิด ภาวะสมองขาดออกซิเจนระยะปริกำเนิด การรักษาโดยวิธีลดอุณหภูมิ พัฒนาการ

บทนำ

ภาวะสมองทำงานผิดปกติเนื่องจากการขาดออกซิเจนหรือขาดเลือด (Hypoxic Ischemia Encephalopathy, HIE)¹ มีอุบัติการณ์ประมาณ 1 ถึง 5 คนต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 คน² พบในทารกเพศชาย

มากกว่าเพศหญิง ทารกที่มีภาวะ HIE ระดับรุนแรงปานกลางหรือมาก (moderate or severe HIE) มีอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพสูงซึ่งนำไปสู่ปัญหาในระยะยาวต่อครอบครัวและสังคม³⁻⁷ ดังนั้นการวินิจฉัยและประเมิน

ความรุนแรงของภาวะ HIE ได้อย่างถูกต้องร่วมกับ การรักษาที่เหมาะสมจะนำไปสู่ผลการรักษาที่ดีต่อไป

ปัจจุบันการรักษา HIE โดยวิธีลดอุณหภูมิ (Therapeutic Hypothermia, TH) เป็นที่ยอมรับเป็น มาตรฐานในการรักษาเพื่อลดการบาดเจ็บของสมอง ในทารกที่มีภาวะ moderate or severe HIE ทำให้ลด อัตราการตายและพิการ^{8,9} เมื่ออายุ 18-24 เดือนได้ร้อยละ 25 (relative risk 0.75, 95% confidence interval 0.68, 0.83)¹⁰ ในปี พ.ศ. 2441 ประเทศเยอรมนีได้นำการรักษานี้ มาใช้เป็นครั้งแรกด้วยความเชื่อว่าจะให้ผลดีในการ รักษา แต่ไม่มีข้อพิสูจน์ จนกระทั่งปี พ.ศ. 2533 เริ่มมี การวิจัยถึงประสิทธิภาพอย่างจริงจัง และได้รับอนุมัติ การวิจัยในทารกเมื่อปี พ.ศ. 2542 และการวิจัยสำเร็จโดย NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) ในปี พ.ศ. 2546¹¹ และได้รับการรับรอง จากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) ให้ใช้รักษาทารกในปี พ.ศ. 2549 ต่อมาในปี พ.ศ. 2552 โรงพยาบาลรามาริบัติได้นำการรักษาโดยวิธี TH มาใช้กับทารกที่เป็น moderate or severe HIE และในปี พ.ศ. 2562 โรงพยาบาลขอนแก่นได้นำการรักษาโดยวิธี TH มาใช้กับทารกที่เป็น moderate or severe HIE เช่นกัน

ในระหว่างปี พ.ศ. 2559 ถึง พ.ศ. 2561 มีทารก 21 ราย ที่เป็น moderate or severe HIE และได้เข้ารับการ รักษาในโรงพยาบาลขอนแก่น ซึ่งยังไม่มีการรักษาด้วยวิธี TH พบว่าร้อยละ 40 ของทารกเสียชีวิตและร้อยละ 30 มีพัฒนาการล่าช้า ซึ่งโรงพยาบาลขอนแก่นเพิ่งได้เริ่มนำ การรักษาด้วยวิธี TH มาใช้รักษาทารกที่เป็น moderate or severe HIE และยังมีได้มีการประเมินผลลัพธ์ในการรักษา ทารกด้วยวิธี TH ในโรงพยาบาลขอนแก่น การศึกษานี้ จึงต้องการทราบเกี่ยวกับผลลัพธ์การรักษาในทารกที่เป็น moderate or severe HIE ด้วยวิธี TH ว่าเป็นอย่างไร

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

เพื่อศึกษาผลการรักษาและทราบถึงปัจจัยที่ทำให้ ทารกที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนระยะปริกำเนิดโดยวิธี ลดอุณหภูมิเสียชีวิตหรือเกิดภาวะทุพพลภาพ

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัยแบบพรรณนา (Descriptive study) โดยการทบทวนเวชระเบียนในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด ระยะวิกฤต (NICU) โรงพยาบาลขอนแก่นในช่วงเดือน ตุลาคม 2561 ถึงกันยายน 2564 และทบทวนเวชระเบียน จากห้องตรวจผู้ป่วยนอก คลินิกทารกแรกเกิด โดยนัก คิดติดตามการรักษาครั้งแรก 1 เดือนหลังจากทารกกลับบ้าน นักติดตามครั้งที่สอง เมื่อทารกอายุ 3-6 เดือน นักติดตาม ครั้งที่สาม เมื่อทารกอายุ 6-12 เดือน นักติดตามครั้งที่สี่ เมื่อทารกอายุ 12-18 เดือน ทารกได้รับการประเมิน พัฒนาการโดยกุมารแพทย์พัฒนาการและพฤติกรรม โดยใช้แบบประเมินพัฒนาการเด็กปฐมวัย Denver Developmental Screening Test II (DENVER II)

ประชากรเป้าหมายและกลุ่มตัวอย่าง

มีหลักเกณฑ์การคัดเลือกดังนี้

ประชากรที่ศึกษาเป็นทารกแรกเกิดที่เข้ารับการ รักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดระยะวิกฤต โรงพยาบาล ขอนแก่น ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2561 ถึงกันยายน 2564

เกณฑ์คัดเลือกเข้าเป็นกลุ่มศึกษา (Inclusion criteria)

ทารกที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนระยะปริกำเนิด และได้รับการรักษาโดยวิธีลดอุณหภูมิที่เข้ารับการ รักษาในโรงพยาบาลขอนแก่น โดยเข้าตามข้อบ่งชี้ที่กำหนด ในการรักษาผู้ป่วยโดยวิธี TH

ข้อบ่งชี้ในการทำ TH ได้แก่

1. ทารกที่เกิดเมื่ออายุครรภ์ 35 สัปดาห์ขึ้นไป
2. น้ำหนักแรกเกิดมากกว่า 2,000 กรัม
3. Moderate หรือ severe HIE ที่อายุน้อยกว่า 6 ชั่วโมงหลังเกิด
4. ไม่มีข้อห้ามในการทำอื่นๆ ได้แก่ เลือดออก ผิดปกติรุนแรงในสมอง ความผิดปกติแต่กำเนิดที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี เช่น trisomy 18 เป็นต้น
5. มีหลักฐานพิสูจน์ว่าอาการผิดปกติของระบบ ประสาทที่ตรวจพบนั้นเกิดจากภาวะขาดออกซิเจน ปริกำเนิด ซึ่งจะใช้เกณฑ์อย่างน้อยสองข้อ ดังต่อไปนี้

- 5.1 ผลวิเคราะห์ค่าก๊าซจากหลอดเลือดแดงสายสะดือหรือหลอดเลือดแดงทารกที่เจาะภายในอายุ 1 ชั่วโมง แสดงค่าเป็นกรดรุนแรง (pH < 7 หรือ base deficit < -12 mmol/l)
- 5.2 คะแนนแอฟการ์ต่ำอย่างต่อเนื่องน้อยกว่า 6 คะแนน ตั้งแต่เกิดจนกระทั่ง 10 นาที
- 5.3 ทารกยังต้องได้รับการช่วยหายใจอย่างต่อเนื่องตั้งแต่เกิดจนกระทั่ง 10 นาที ไม่ว่าจะได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจหรือช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกผ่านทางหน้ากาก

การรักษาโดยวิธี TH ใช้เป็น total body hypothermia แบ่งเป็น 3 ระยะ คือ ระยะที่ 1 Induction phase ใช้เวลาประมาณ 2 ชั่วโมง ระยะที่ 2 Maintenance phase ใช้เวลา 72 ชั่วโมง และระยะที่ 3 Rewarming phase ใช้เวลาประมาณ 6 ถึง 8 ชั่วโมง ซึ่งระหว่างการรักษาได้มีการ monitor EEG, EKG, ติดตามสัญญาณชีพทารก, วัดติดตามอุณหภูมิกลางตัวทางหลอดเลือดอาหาร, ส่งตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะตามแนวปฏิบัติ จนกระทั่งสิ้นสุดกระบวนการรักษา

วิธีการเก็บข้อมูล

1. ข้อมูลพื้นฐานของทารก ได้แก่ อายุครรภ์ (สัปดาห์) น้ำหนักแรกเกิด (กรัม) เพศ วิธีการคลอด สถานที่คลอด ประวัติมารดา
2. ผลการตรวจที่สำคัญ ได้แก่ complete blood count (CBC), liver function test (LFT), blood gas (BG), creatinine (Cr), electrolyte, coagulogram
3. การรักษา ได้แก่ การใช้เครื่องช่วยหายใจ เช่น high frequency ventilator (HFOV), patient triggered ventilator (PTV), non-invasive ventilator, ยา inotropic drugs
4. ภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ pneumothorax, persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), persistent hypoglycemia, arrhythmia

สถิติวิเคราะห์

ใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) นำเสนอด้วยค่าร้อยละ สำหรับข้อมูลเชิงนับ ส่วนข้อมูลต่อเนื่อง กรณีข้อมูลมีการแจกแจงแบบปกติ วิเคราะห์และนำเสนอด้วยค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน กรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงเป็นแบบไม่ปกติ วิเคราะห์และนำเสนอด้วยค่ามัธยฐานและค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด

ใช้สถิติเชิงเปรียบเทียบ (Inferential statistics) กรณีที่ข้อมูลมีลักษณะเป็น Categories วิเคราะห์ข้อมูลโดย Chi-square test หรือ Fisher's exact test ข้อมูลที่มีลักษณะเป็น Numerical วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Mann-Whitney U test หาความแตกต่างระหว่างกลุ่มตัวอย่าง

ใช้สถิติเชิงอ้างอิง วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์ภาวะสมองขาดออกซิเจนระยะปริกำเนิด โดยใช้ Logistic regression ในการวิเคราะห์ กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.050 (P value < 0.050) ซึ่งเป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระ (Independent variable) กับตัวแปรตาม (Dependent variable) โดยตัวแปรอิสระเป็นตัวแปรชนิดต่อเนื่อง ส่วนตัวแปรตามเป็นตัวแปรแบ่งกลุ่ม คือ พัฒนาการปกติ และพัฒนาการผิดปกติ

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลขอนแก่น ใบรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์เลขที่ KEF65037

ผลการศึกษา

ทารกแรกเกิดที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดระยะวิกฤตโรงพยาบาลขอนแก่น ช่วงเดือนตุลาคม 2561 ถึงกันยายน 2564 ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ HIE และรับการรักษาโดยวิธี TH มีจำนวน 30 ราย เป็นทารกที่มีภาวะ moderate HIE 15 ราย และทารกที่มีภาวะ severe HIE 15 ราย ทารกส่วนใหญ่คลอดที่โรงพยาบาลขอนแก่น 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 56.7

ได้จำแนกทารกเป็นกลุ่มที่ 1 ทารกที่รอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 43) กลุ่มที่ 2 ทารกที่รอดชีวิตและมีพัฒนาการผิดปกติ จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 13.4) และ กลุ่มที่ 3 ทารกเสียชีวิต จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 43.3) เมื่อเปรียบเทียบตามข้อมูลมารดาของทารกทั้ง 3 กลุ่ม พบว่า อายุเฉลี่ยของมารดา ลำดับและจำนวนการตั้งครรภ์ การฝากครรภ์ และภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) เมื่อจำแนกตามลักษณะของทารกทั้ง 3 กลุ่มพบว่า อายุครรภ์แรกเกิด น้ำหนักแรกเกิด เพศ ลักษณะการตั้งครรภ์ ประเภทการคลอด ขนาดรอบศีรษะทารก สัญญาณชีพเมื่อแรกรับ ได้แก่ ภาวะ hypothermia, hyperthermia, pulse rate (PR), respiratory rate (RR) ของทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 2) รวมถึง การรักษาและภาวะแทรกซ้อนที่พบในทารกทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ cardiac massage, EOS, shock, pneumothorax, seizure, metabolic acidosis, PPHN, persistent hypoglycemia, cardiac arrhythmia และการได้รับยาต้านชัก ของทารกทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 3 และ 5) และเมื่อพิจารณาผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (laboratory) พบว่า 1st blood gas ได้แก่ pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻, pH < 7.2 or BE > -12 รวมถึง 1st CBC ได้แก่ hct, wbc, platelet, NRBC, ภาวะ hepatic failure ได้แก่ ค่า TB หรือ DB ≥ 2 mg/dL, AST ≥ 140 mg/dL, ALT ≥ 50 mg/dL, ALP ≥ 420 mg/dL, ภาวะ coagulopathy ได้แก่ PT ≥ 20, PTT, INR ≥ 1.2 ผลการตรวจระบบไต พบว่า Cr, electrolyte, lactate รวมถึงอายุที่เข้ารับการรักษาด้วย TH ของทารกทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ในขณะที่การได้รับเครื่องช่วยหายใจในรูปแบบที่แตกต่างกันของทารกทั้ง 3 กลุ่มมีผลต่อผลลัพธ์การรักษาในทารกที่มีภาวะ birth asphyxia ที่ได้รับการรักษาด้วย TH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.007) ผลการตรวจ albumin ที่แตกต่างกันของทารกทั้ง 3 กลุ่มมีผลต่อผลลัพธ์การรักษาในทารกที่มีภาวะ birth asphyxia ที่ได้รับการรักษาด้วย TH โดยทารกกลุ่มที่เสียชีวิตส่วนใหญ่มีผลการตรวจ albumin < 2.5 mg/dL มากกว่ากลุ่มรอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ อย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.010) และผลการตรวจภาวะเลือดออกในโพรงสมอง (intraventricular hemorrhage, IVH) พบว่าในทารกทั้ง 3 กลุ่มมีความแตกต่างกัน โดยทารกกลุ่มที่รอดชีวิตและมีพัฒนาการผิดปกติส่วนใหญ่มีสัดส่วนภาวะ IVH ระยะที่ 1 มากกว่ากลุ่มรอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.005) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของมารดา

ราย (%)	ทารกรอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ	ทารกรอดชีวิตและมีพัฒนาการผิดปกติ	ทารกเสียชีวิต	P-value
อายุ (ปี) [X±SD]	28.23±6.97	30.50±6.86	30.54±7.92	0.246
การตั้งครรภ์				0.197
- ครรภ์แรก	9 (30.0)	2 (6.7)	3 (10.0)	
- ครรภ์ที่สอง	1 (3.3)	1 (3.3)	6 (20.0)	
- ครรภ์ที่สาม	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	
- ครรภ์ที่สี่	1 (3.3)	-	2 (6.7)	
ได้รับการฝากครรภ์	13 (43.3)	4 (13.4)	13 (43.3)	1.00
โรคประจำตัวก่อนตั้งครรภ์	-	-	2 (6.7)	0.611
ภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์	7 (23.3)	2 (6.7)	4 (13.3)	0.533

*P-value < 0.050

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของทารก

ราย (%)	ทารกรอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ	ทารกรอดชีวิตและมีพัฒนาการผิดปกติ	ทารกเสียชีวิต	P-value
Median GA (wks.) (IQR)	38 (37-39)	39 (38-40)	39 (37-39)	0.506
Sex				0.092
- Female	8 (26.7)	4 (13.2)	5 (16.7)	
- Male	5 (16.7)	-	8 (26.7)	
Gestation				1.000
- ครรภ์เดียว	12 (40.0)	4 (13.3)	12 (40.0)	
BW (gm.) [X±S.D.]	2,904.23±371.10	3,245.0±543.17	3,158.85±575.57	0.755
Route of delivery				0.156
- NL	3 (10.0)	3 (10.0)	5 (16.7)	
- C/S	4 (13.3)	1 (3.3)	8 (26.7)	
- F/E	1 (3.3)	-	-	
- V/E	3 (10.0)	-	-	
- BBA	2 (6.7)	-	-	
AGA	13 (43.3)	4 (13.3)	12 (40.0)	1.000
HC (cms.) [X±S.D.]	33.42±1.73	33.25±1.71	33.15 ±1.38	0.885
ทารกมีโรคร่วม				0.611
- Hydrops fetalis	-	-	1 (3.3)	
- OI	-	-	1 (3.3)	
V/S แรกรับ				0.607
- Hypothermia	7 (23.3)	2 (6.7)	7 (23.3)	
- Hyperthermia	-	1 (3.3)	1 (3.3)	0.607
- PR เฉลี่ย (bpm) [X±S.D.]	141.0±19.58	152.7±5.25	148.5±17.14	0.127
- RR เฉลี่ย (bpm) [X±S.D.]	60.9±10.09	59.0±2.00	58.9±7.10	0.941

*P-value < 0.050

ตารางที่ 3 ข้อมูลการรักษาของทารก

ราย (%)	ทารกรอดชีวิต และมีพัฒนาการปกติ	ทารกรอดชีวิต และมีพัฒนาการผิดปกติ	ทารกเสียชีวิต	P-value
Cardiac massage	2 (6.7)	2 (6.7)	8 (26.7)	0.058
EOS	2 (6.7)	-	-	0.611
Shock	6 (20.0)	3 (10.0)	8 (26.7)	0.696
Inotropic drug	4 (13.3)	3 (10.0)	8 (26.7)	0.264
On Mechanical ventilator				
- ETT	11 (36.7)	4 (13.3)	12 (40.0)	1.000
Mode of Mechanical ventilator				0.007*
- PTV mode	11 (36.7)	4 (13.3)	5 (16.7)	
- HFOV	-	-	7 (23.3)	
- CPAP	2 (6.7)	-	1 (3.3)	
Pneumothorax	-	-	3 (10)	0.180
Seizure	6 (20.0)	4 (13.3)	7 (23.3)	0.211
Metabolic acidosis	8 (26.7)	3 (10.0)	10 (33.3)	0.857

*P-value < 0.050

ตารางที่ 4 ข้อมูลการเข้ารับการรักษาโดยวิธีลดอุณหภูมิ (TH) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และผลอัลตราซาวด์สมอง

ราย (%)	ทารกรอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ	ทารกรอดชีวิตและมีพัฒนาการผิดปกติ	ทารกเสียชีวิต	P-value
On Cooling at age < 6 hrs. after birth	11 (36.7)	2 (6.7)	9 (30.0)	0.286
1 st BG [X±S.D.]				
- pH	7.2±0.15	7.3±0.08	7.1±0.23	0.616
- PaO ₂ (mmHg)	121.9±108.69	226.2±138.14	124.8±84.31	1.000
- PaCO ₂ (mmHg)	44.4±25.57	41.2±25.94	49.1±32.65	1.000
- HCO ₃ (mEq/L)	17.2±7.32	15.1±4.22	15.5±7.74	0.372
pH < 7.2 or BE > -12	8 (26.7)	2 (6.7)	9 (30.0)	0.879
1 st CBC				
- Hct < 45% [X±S.D.]	6 (20.0)	-	4 (13.3)	0.320
- Wbc (cell/mm ³)	23,946.1±5,155.52	25,275.0±987.84	28,238.5±13,334.83	0.607
- Platelet (cell/mm ³)	250,846±66,718.12	267,750.0±97,963.85	219,000.0±93,283.62	1.000
NRBC > 10 [X±S.D.]	2 (6.7)	2 (6.7)	6 (20.0)	0.184
LFT				
TP (mg/dL) [X±S.D.]	11.9±29.46	31.0±47.02	32.0±68.78	
- ≥ 4.5	11 (36.6)	3 (10.0)	8 (26.7)	0.549
- < 4.5	2 (6.7)	1 (3.3)	5 (16.7)	
Albumin (mg/dL) [X±S.D.]	3.41±0.47	3.35±0.57	2.87±0.83	0.010*
- ≥ 2.5	13 (43.3)	4 (13.4)	7 (23.3)	
- < 2.5	-	-	6 (20)	

ราย (%)	ทารกรอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ	ทารกรอดชีวิตและมีพัฒนาการผิดปกติ	ทารกเสียชีวิต	P-value
LFT				
DB (mg/dL)	0.6±0.14	0.4±0.21	0.9±1.72	0.898
AST ≥ 140 (mg/dL) [X±S.D.]	4 (13.3)	2 (6.7)	9 (30.0)	0.169
ALT ≥ 50 (mg/dL) [X±S.D.]	155.8±143.63	130.5±79.74	325.3±296.98	0.130
ALP <420 (mg/dL) [X±S.D.]	2 (6.7)	1 (3.3)	7 (23.3)	1.00
Coagulopathy				
PT ≥ 20 sec [X±S.D.]	33.1±23.77	33.0±2.99	104.2±122.83	0.413
PTT [X±S.D.]	13 (43.3)	4 (13.4)	13 (43.3)	0.607
INR ≥ 1.2 [X±S.D.]	137.9±32.78	112.0±21.92	168.7±70.48	0.611
Renal and Electrolyte [X±SD]				
Creatinine	1.9±0.85	1.6±0.41	3.0±2.35	0.991
Na	136.85±2.51	137.25±0.50	138.31±4.07	0.157
K	4.296±0.65	4.827±0.71	4.916±1.05	1.000
Cl	99.23±4.36	101.50±3.00	97.15±5.15	0.863
- HCO ₃	16.99±2.96	15.55±2.96	11.39±5.78	0.607
Renal and Electrolyte				
Glucose (mg/dL) [X±S.D.]	173.08±90.97	129.25±58.91	208.31±168.86	0.805
- < 46.8	-	-	1 (3.3)	
- 46.8 – 150	7 (23.4)	3 (10.0)	6 (20.0)	
- > 150	6 (20.0)	1 (3.3)	6 (20.0)	
Lactate (mmol/L) [X±S.D.]	7.06±2.71	7.42±2.36	14.83±8.86	1.000
- < 4.4	2 (6.7)	-	1 (3.3)	
- ≥ 4.4	11 (36.7)	4 (13.3)	12 (40.0)	
Cranial US				
- No IVH	9 (30.0)	1 (3.3)	3 (10.0)	
- IVH grade I	3 (10.0)	3 (10.0)	2 (6.7)	
- IVH grade II	-	-	-	
- IVH grade III	-	-	-	0.005*
- IVH grade IV	-	-	-	

*P-value < 0.050

ตารางที่ 5 ภาวะแทรกซ้อนขณะรักษาโดยวิธีลดอุณหภูมิ (TH)

ราย (%)	ทารกรอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ	ทารกรอดชีวิตและมีพัฒนาการผิดปกติ	ทารกเสียชีวิต	P-value
Hypoglycemia	-	-	1 (3.3)	0.805
Hyperglycemia	6 (20.0)	1 (3.3)	6 (20.0)	0.805
PPHN	-	-	1 (3.3)	0.805

*P-value < 0.050

ตารางที่ 6 ผลการติดตามพัฒนาการ

พัฒนาการ (N = 17)	ราย (%)
ปกติ	13 (76.5)
ผิดปกติ: - Cerebral palsy	4 (23.5)
- Epilepsy	4 (23.5)

ผลการติดตามพัฒนาการ

เมื่อติดตามพัฒนาการทารกจนกระทั่งอายุ 12-18 เดือน พบว่ากลุ่มทารกที่รอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ 13 ราย (76.5%) และกลุ่มทารกที่รอดชีวิตและมีพัฒนาการผิดปกติ 4 ราย (23.5%) โดยพบว่าทารกกลุ่มนี้มีพัฒนาการช้าทุกด้าน (cerebral palsy, CP) และทารกทั้ง 4 ราย มีภาวะลมชัก (epilepsy) (ตารางที่ 6)

อภิปรายผลการศึกษา

จากผลการศึกษาพบว่า ทารกที่มีภาวะ birth asphyxia ที่ได้รับการรักษาด้วย TH ในปีงบประมาณ 2562-2565 จำนวน 30 ราย พบว่าเมื่อจำแนกเป็น กลุ่มที่ 1 ทารกที่รอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ จำนวน 13 ราย (43.3%) กลุ่มที่ 2 ทารกที่รอดชีวิตและมีพัฒนาการผิดปกติ จำนวน 4 ราย (13.4%) และ กลุ่มที่ 3 ทารกเสียชีวิต จำนวน 13 ราย (43.3%) เมื่อเปรียบเทียบตามข้อมูลมารดาของทารกทั้ง 3 กลุ่ม พบว่า อายุเฉลี่ยของมารดา ลำดับและจำนวนการตั้งครรภ์ การฝากครรภ์ และภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ ไม่แตกต่างกันเหมือนกับการศึกษาของ วณิชยา¹² ที่พบว่าลักษณะทั่วไปของมารดา การฝากครรภ์ และภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ไม่มีผลต่อพัฒนาการช้าของทารกกลุ่มที่ขาดออกซิเจนอย่างรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อจำแนกตามลักษณะของทารกทั้ง 3 กลุ่มพบว่า อายุครรภ์แรกเกิด น้ำหนักแรกเกิด เพศ ลักษณะการตั้งครรภ์ ประเภทการคลอด ขนาดรอบศีรษะทารก ทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน เหมือนกับการศึกษาของ วณิชยา¹² ที่พบว่าลักษณะทั่วไปของทารก ประเภทการคลอดไม่มีผลต่อพัฒนาการช้าของทารกกลุ่มที่ขาดออกซิเจนอย่างรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมถึงสัญญาณชีพเมื่อแรกรับ ได้แก่ ภาวะ hypothermia,

hyperthermia, PR, RR การรักษาและภาวะแทรกซ้อนที่พบในทารกทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ cardiac massage, EOS, shock, pneumothorax, seizure, metabolic acidosis, PPHN, persistent hypoglycemia, cardiac arrhythmia และการได้รับยาเกินขนาดของทารกทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งต่างจากงานวิจัยของ วณิชยา¹¹ ที่พบว่าทารกที่มีอาการชัก อุณหภูมิกายมากกว่า 38 องศาใน 72 ชั่วโมง หลังคลอดพบในกลุ่มทารกที่มีพัฒนาการช้า รวมทั้งข้อมูลการศึกษาของ Laptook A และคณะ¹³ พบว่าอุณหภูมิร่างกายที่สูง ทำให้ทารกมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตหรือภาวะสมองพิการเพิ่มขึ้น

เมื่อพิจารณาผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จากการศึกษาของ Gyrukovits Z และคณะ¹⁴ และ Montasser N และคณะ¹⁵ พบว่าทารกที่มี hypoglycemia และจากการศึกษาของ Prabhavathi R และคณะ¹⁶ พบว่าทารกที่มีภาวะ hyperglycemia จะมีความผิดปกติหรือมีโอกาเสียชีวิตเพิ่มขึ้น และพบว่า 1st blood gas ได้แก่ pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻, pH < 7.2 or BE > -12 ของทารกทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน ซึ่งต่างจากการศึกษาของ ชัชชญา และคณะ¹⁷ พบว่า pH < 7.20 ทารกมีความผิดปกติทางระบบประสาทและพัฒนาการมากกว่าทารกที่มีค่า pH ≥ 7.20 และจากการศึกษาของ Gyrukovits Z และคณะ¹⁴ พบว่าทารกที่มีภาวะ hyperoxia และ hypocarbia เกิด long term outcome ได้มากกว่า และจากการศึกษาของ Ross MG¹⁸ พบว่าค่า base excess (BE) ≥ 20 mmol/L ทำให้ทารกเกิด CP เพิ่มขึ้น รวมถึง 1st CBC ได้แก่ hct, wbc, platelet, NRBC ของทารกทั้ง 3 กลุ่ม ไม่แตกต่างกัน ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Sabir H และคณะ¹⁹ และ Prabhavathi R และคณะ¹⁶ ที่พบว่าทารกที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดอย่างรุนแรงทารกจะมีโอกาสเสียชีวิตสูงและ NRBC สูงพบในทารกที่มีภาวะ severe HIE ภาวะ hepatic failure ได้แก่ ค่า TB หรือ DB ≥ 2 mg/dL, AST ≥ 140 mg/dL, ALT ≥ 50 mg/dL, ALP ≥ 420 mg/dL ของทารกทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งเหมือนกับการศึกษาของ Akram E และคณะ²⁰ ที่พบว่าค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติไม่มีผลต่อผล

การรักษาทารก HIE ภาวะ coagulopathy ได้แก่ PT \geq 20, PTT, INR \geq 1.2 ของทารกทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Sabir H และคณะ¹⁹ พบว่าทารกที่มีความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดอย่างรุนแรง ทารกจะมีโอกาสเสียชีวิตสูง และผลการตรวจระบบไต พบว่า Cr, electrolyte ของทารกทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Sabir H และคณะ¹⁹, Groenendaal F และคณะ²¹ และ Thyagarajan B และคณะ²² พบว่าหากทารกมีภาวะไตวาย ทารกก็มีโอกาสเสียชีวิตสูง และพบว่าภาวะ hyponatremia และ hyperkalemia มีความสัมพันธ์แบบแปรผันตรงกับความรุนแรงของภาวะ HIE และผลการตรวจ lactate ของทารกทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Volpe JJ พบว่าทารกที่มีค่า lactate $>$ 3.9 mmol/L ทารกก็มีโอกาสเสียชีวิต หรือมีความผิดปกติทางระบบประสาทมากขึ้น อาจเนื่องจากกลุ่มทารกที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนน้อย จึงทำให้ผลการศึกษาดูแตกต่างกัน

รวมถึงอายุที่เข้ารับการรักษาด้วย TH ของทารกทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน เนื่องจากทารกที่เข้าร่วมการวิจัยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วย TH ภายใน 6 ชั่วโมงหลังเกิด มีส่วนน้อยที่ได้รับการรักษาด้วย TH หลังอายุ 6 ชั่วโมง หลังเกิด ซึ่งเป็นทารกที่ส่งตัวมารักษาจากโรงพยาบาลอื่นที่ใช้ระยะเวลาในการเดินทางนาน

ในขณะที่การได้รับเครื่องช่วยหายใจในรูปแบบที่แตกต่างกันของทารกทั้ง 3 กลุ่มมีผลต่อผลลัพธ์การรักษาในทารกที่มีภาวะ birth asphyxia ที่ได้รับการรักษาด้วย TH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.007) เหมือนกับการศึกษาของวณิชยา¹² ที่พบว่าทารกที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจพบพัฒนาการล่าช้าได้มากกว่าทารกพัฒนาการปกติ รวมทั้งผลการตรวจ albumin ที่แตกต่างกันของทารกทั้ง 3 กลุ่มมีผลต่อผลลัพธ์การรักษาในทารกที่มีภาวะ birth asphyxia ที่ได้รับการรักษาด้วย TH โดยทารกกลุ่มที่เสียชีวิตส่วนใหญ่มีผลการตรวจ albumin $<$ 2.5 mg/dL มากกว่ากลุ่มรอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.010) ต่างจากการศึกษาของ Akram E และคณะ²⁰

ที่พบว่า albumin ต่ำ ไม่มีผลต่อผลการรักษาทารก HIE และผลการตรวจภาวะ IVH พบว่าในทารกทั้ง 3 กลุ่มมีความแตกต่างกันโดยทารกกลุ่มที่รอดชีวิตและพัฒนาการผิดปกติส่วนใหญ่มีสัดส่วนภาวะ IVH ระยะที่ 1 มากกว่ากลุ่มรอดชีวิตและมีพัฒนาการปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value = 0.005) เหมือนกับการศึกษาของ Deepak C²³ และ American Academy of Pediatrics²⁴ ซึ่งสามารถนำมาใช้ทำนายได้ว่าทารกจะมีความผิดปกติทางระบบประสาทตามมา

สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาผลการรักษาทารกที่มีภาวะสมองขาดออกซิเจนระยะปริกำเนิดโดยวิธีลดอุณหภูมิที่เข้ารับการรักษาด้วย TH ในโรงพยาบาลขอนแก่น พบว่าการได้รับเครื่องช่วยหายใจในรูปแบบที่แตกต่างกัน ผลการตรวจ albumin และผลการตรวจภาวะเลือดออกในโพรงสมองของทารกทั้ง 3 กลุ่มมีผลต่อการรอดชีวิตและพัฒนาการของทารก ดังนั้นการแก้ไขที่สาเหตุหรือการป้องกันการเกิดภาวะ HIE น่าจะเป็นทางที่ดีและลดอัตราการเสียชีวิตและทุพพลภาพที่อาจจะเกิดขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์ภิเษก ยิ้มแย้ม แพทย์หญิงกนกวรรณ ศรีรักษา แพทย์หญิงวรรณภา จันทร์จจร โรงพยาบาลขอนแก่น ที่กรุณาให้คำแนะนำงานวิจัยและนางสาวสุพัตรา หมายชัย ศูนย์ทารกแรกเกิดโรงพยาบาลขอนแก่นผู้ช่วยวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. ฉัตรฉาย เปรมพันธ์พงษ์. Hypoxic-ischemic encephalopathy. ใน: สันติ ปุณณะหิตานนท์, บรรณาธิการ. Practical Approaches For Neonatal Problems. กรุงเทพฯ: บริษัท แอคทีฟ พรินท์ จำกัด, 2558: 48-59.
2. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy

- and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010; 86: 329-38.
3. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol.* 1976; 33: 696-705.
 4. Finer NN, Robertson CM, Richards RT, Pinnell LE, Peters KL. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: perinatal factors and outcome. *J Pediatr.* 1981; 98: 112-7.
 5. Robertson C, Finer N. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Dev Med child Neurol.* 1985; 27: 473-84.
 6. Levene MI, Sands C, Grindulis H, Moore JR. Comparison of two methods of predicting outcome in perinatal asphyxia. *Lancet.* 1986; 1: 67-9.
 7. Glenys Dixon, Nadia Badawi, Jennifer J. Kurinczuk, John M. Keogh, et al. Early developmental Outcomes After Newborn Encephalopathy. *Pediatrics* 2002; 109: 26-33.
 8. Shankaran, S., et al. Outcomes of safety and effectiveness in a multicenter randomized, controlled trial of whole-body hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics.* 2008; 122 (4): 791-8.
 9. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi DV, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicenter randomized trial. *Lancet.* 2005; 365: 663-70.
 10. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1: CD003311
 11. Papile, L. A., et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatric.* 2014; 133(6): 1146-50.
 12. วณิชชา วันไชยชนวงศ์. ลักษณะทางคลินิกที่เพิ่มความเสี่ยงต่อพัฒนาการล่าช้า ในเด็กทารกที่ขาดออกซิเจนอย่างรุนแรงระหว่างคลอด. วารสารกุมารเวชศาสตร์ ฉบับเดือนกรกฎาคม-กันยายน 2560: 185-94.
 13. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics.* 2008; 122(3): 491-9.
 14. Gyrukovits Z, Maro'tiA', Re'nes L, Ne'meth G, Pa'lA, Orvos H. Adrenal haemorrhage in term neonates: a retrospective study from the period 2001-2013. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(17): 2062-5.
 15. Montasser N, Deirdre M, Geraldine B. et al. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC Pediatrics* 2011, 11: 10
 16. Prabhavathi R, Sandhya. V, Govindaraj M, Dr. Puttaswamy. M. Study of nucleated RBC count as a marker of severity of perinatal asphyxia in newborns- a case control study. *Pediatric Review.* 2018 Feb; 5(2): 55-9.
 17. ชัชชญา ปุณณภัสส์, แสงเง ขำนาถยวนกิจ, ปริศนาพานิชกุล, ธานินทร์ พิรุณเนตร. การศึกษาเปรียบเทียบผลการประเมินระบบประสาทระหว่างทารกกลุ่มเสี่ยงที่มีผลการตรวจวิเคราะห์แก๊สในหลอดเลือดแดงสายสะดือผิดปกติและทารกที่มีผลการตรวจปกติ. วารสารกรมการแพทย์ ปีที่ 44 ฉบับที่ 2 มีนาคม-เมษายน 2565: 90-95.
 18. Ross MG. Abstract for Reference 60 of "Umbilical cord acid-base analysis at delivery". *Am J Obstet Gynecol.* Epub 2018 Dec 6. 2019;220(4):348.
 19. Sabir H, Jary S, Tooley J, Liu X, Thoresen M. Increased inspired oxygen in the first hours of life ia associated with adverse outcome in newborns treated for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr.* 2012; 161(3): 409-16.
 20. Akram E, Naglaa F, Hany A. et al. Hepatic Injury in Neonates with Perinatal Asphyxia. *Global Pediatric Health* Volume8: 1-9.
 21. Groenendaal F, van Bel F (Jun12,2019) Perinatal asphyxia in term and late preterm

- infants. Retrieved from:<https://www.uptodate.com/contents/perinatal-asphyxia-in-term-and-late-preterm-infants>.
22. Thyagarajan B, Tillqvist E, Baral V, Hallberg B, Vollmer B, Blennow M. Minimal enteral nutrition during neonatal hypothermia treatment for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy is safe and feasible. *Acta Paediatr.*2015; 104(2): 146-51.
 23. Deepak C. Biomarkers for Prognostication in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Indian Journal of Pediatrics* (October 2020) 87(10): 777-8.
 24. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. *Pediatrics.*2000; 106(2Pt1): 344-5.

Outcome Of Therapeutic Hypothermia in Perinatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy Infant in Khon Kaen Hospital

Wanlapa Udchachon, MD

Abstract

Background : Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) in Newborn is one of the neonatal emergencies requiring the immediate treatment. Nowadays, There is treatment by Therapeutic Hypothermia (TH) help to improve the outcomes for HIE.

Objective : To identify the outcomes and risk factors of TH in Perinatal HIE infant in Khon Kaen Hospital.

Methods : A descriptive study was investigated in the neonatal intensive care unit at Khon Kaen Hospital, Thailand from October 2018 to September 2020.

Results : A total number of 30 neonates with HIE were identified with a female than male. There were Moderate HIE 15 and Severe HIE 15. The most common neonate born in Khon Kaen Hospital 17 (56.7%). There were group 1 survived and normal development neonates 13 (43.3%), group 2 survived and global delay development neonates 4 (13.4%) and group 3 dead neonates 13 (43.3%). However, The different of mode ventilator (P-value 0.007), albumin < 2.5 mg/dL (P-value 0.010) and intraventricular hemorrhage (P-value 0.005) were in three groups neonates with statistical significance.

Conclusion : Moderate or severe HIE neonates had treatment by TH higher survival rate but some neonates had abnormal development. The different of mode ventilator, albumin and intraventricular hemorrhage were affecting treatment in three groups neonates.

Keywords : Neonates, Hypoxic-ischemic encephalopathy, Therapeutic Hypothermia, Development