

# อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออก ในโพรงสมองของทารกเกิดก่อนกำหนด ในโรงพยาบาลอุดรธานี

มิ่งขวัญ อุปนิสากร

## บทคัดย่อ

**บทนำ :** ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง (intraventricular hemorrhage, IVH) พบบ่อยในทารกแรกเกิดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ หรือน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม โดยอุบัติการณ์พบที่ร้อยละ 20-35 ความรุนแรงจะแปรผกผันกับอายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิด อัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิดความผิดปกติทางระบบประสาทจะสูงขึ้นตามความรุนแรงที่เพิ่มขึ้น โดยมีหลายปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะนี้

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาถึงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าเท่ากับ 32 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าเท่ากับ 1,500 กรัม ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2563

**วิธีการศึกษา :** ศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective case-control study)

**ผลการศึกษา :** ทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าเท่ากับ 32 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าเท่ากับ 1,500 กรัม ทั้งหมด 128 ราย พบผู้ป่วยที่มีเลือดออกในโพรงสมองทั้งหมด 50 ราย (ร้อยละ 39.1) พบเป็นเกรด I, II, III และ IV ดังนี้คือ 24 ราย (ร้อยละ 18.8), 18 ราย (ร้อยละ 14.1), 2 ราย (ร้อยละ 1.5), 6 ราย (ร้อยละ 4.7) ตามลำดับ และพบผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออกในโพรงสมองทั้งหมด 78 ราย (ร้อยละ 60.9) พบปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการลดการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ completed antenatal steroid ( $p=0.038$ ) และการที่สามารถรอดต่อช่วยหายใจได้ภายใน 3 วัน ( $p=0.001$ ) พบปัจจัยเสี่ยง

ที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ hypocapnia ( $p=0.038$ ), hypercapnia ( $p=0.003$ ), pneumothorax ( $p=0.000$ ), hypotension therapy ( $p=0.000$ ), severe metabolic acidosis ( $p=0.000$ ), bicarbonate therapy ( $p=0.000$ ), sepsis ( $p=0.004$ ) และ thrombocytopenia ( $p=0.000$ )

**สรุป :** อุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกในโพรงสมองคือ ร้อยละ 39.1 ปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการลดการเกิดเลือดออกในโพรงสมองคือ completed antenatal steroid และการที่สามารถรอดต่อช่วยหายใจได้ภายใน 3 วัน ปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมอง ได้แก่ hypocapnia, hypercapnia, pneumothorax, hypotension therapy, severe metabolic acidosis, bicarbonate therapy, sepsis และ thrombocytopenia

**คำสำคัญ :** เลือดออกในโพรงสมอง, ทารกเกิดก่อนกำหนด

## บทนำ

ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง (intraventricular hemorrhage, IVH) พบบ่อยในทารกแรกเกิดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ หรือน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม โดยอุบัติการณ์พบที่ร้อยละ 20-35<sup>1,2</sup> และพบอุบัติการณ์ภาวะเลือดออกในโพรงสมองชนิดรุนแรง (เกรด III- IV) ที่ร้อยละ 5-19<sup>1,2,3</sup> อุบัติการณ์และความรุนแรงจะแปรผกผันกับอายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิด<sup>4,5</sup> ซึ่งร้อยละ 80 เกิดใน 72 ชั่วโมงแรกของชีวิต และพบว่าร้อยละ 48 ของผู้ป่วยจะเกิดเลือดออกในโพรงสมองใน 6 ชั่วโมงแรกของชีวิต<sup>6</sup> โดยอาการส่วนใหญ่มีลักษณะไม่เฉพาะเจาะจง ไม่แสดงอาการผิดปกติใดๆ พบถึงร้อยละ 25-50 และตรวจพบ stupor หรือ coma, apnea, generalized seizures, flaccid weakness, pupils fixed to light ได้ น้อยมาก จึงมีความจำเป็นในการตรวจคัดกรองอัลตราซาวด์สมองในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>8,9</sup> โดยผลการตรวจอัลตราซาวด์จะแบ่งระดับความรุนแรงตามวิธีของ Papile<sup>7</sup> ดังต่อไปนี้คือ เกรด I มีเลือดออกบริเวณ germinal matrix

เกรด II มีเลือดออกในโพรงสมองและขนาดของโพรงสมองปกติ

เกรด III มีเลือดออกในโพรงสมองและขนาดของโพรงสมองใหญ่ขึ้น

เกรด IV มีเลือดออกในโพรงสมองร่วมกับเลือดออกในเนื้อสมอง

พบอัตราการเสียชีวิตและอัตราการเกิดความผิดปกติทางระบบประสาท (cerebral palsy, deafness, blindness) สูงขึ้นตามความรุนแรงที่เพิ่มขึ้น<sup>10,11</sup> โดยมีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมอง เช่น antenatal steroid therapy<sup>5</sup>, maternal chorioamnionitis<sup>12</sup>, respiratory distress with hypocapnia, hypercapnia<sup>13</sup>, pneumothorax<sup>14</sup>, metabolic acidosis<sup>15</sup>, bicarbonate therapy<sup>16</sup>, hypotension with fluid bolus<sup>17</sup>, coagulation and platelet abnormalities<sup>18</sup>

ผู้วิจัยมีความสนใจศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนดของโรงพยาบาลอุดรธานีเพื่อเป็นแนวทางในการ

ดูแลรักษาและป้องกัน ส่งผลต่อการลดอัตราการเสียชีวิตและลดอัตราการเกิดทิวพลาจากภาวะนี้ต่อไป

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาถึงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าเท่ากับ 32 สัปดาห์และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าเท่ากับ 1,500 กรัม ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี

## วิธีการศึกษา

ศึกษาข้อมูลแบบย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective case-control study)

### ประชากรที่ศึกษา

#### inclusion criteria

ทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าเท่ากับ 32 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าเท่ากับ 1,500 กรัม ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2563

#### exclusion criteria

1. ข้อมูลจากเวชระเบียนไม่ครบถ้วนสมบูรณ์
2. ผู้ป่วยที่น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าเท่ากับ 1,500 กรัม แต่มีอายุครรภ์มากกว่า 32 สัปดาห์
3. ผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายใน 3 วันแรกของชีวิตและยังไม่ได้รับการตรวจอัลตราซาวด์
4. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของโครโมโซม
5. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของสมองแต่กำเนิด

### การวินิจฉัยเลือดออกในโพรงสมอง

วินิจฉัยโดยการตรวจคัดกรองอัลตราซาวด์สมอง โดยครั้งที่ 1 ทำการตรวจใน 1-3 วันแรกของชีวิต ครั้งที่ 2 ทำการตรวจใน 7-10 วันแรกของชีวิต ทำการตรวจโดยกุมารแพทย์ทารกแรกเกิดและปริกำเนิดประจำโรงพยาบาลอุดรธานีจำนวน 2 ท่าน อัลตราซาวด์ครั้งที่ 3 ทำการตรวจเมื่อผู้ป่วยอายุประมาณ 1-2 เดือน ทำโดยรังสีแพทย์ประจำโรงพยาบาลอุดรธานี ผลการตรวจอัลตราซาวด์จะแบ่งระดับความรุนแรงตามวิธีของ Papile<sup>7</sup>

## การเก็บรวบรวมข้อมูล

ได้ทำการเก็บบันทึกข้อมูลดังนี้ อายุครรภ์ เพศ น้ำหนักแรกเกิด วิธีการคลอด APGAR score ผลการตรวจ อัลตราซาวด์สมอง และปัจจัยเสี่ยงต่างๆ โดยมีนิยามศัพท์ของปัจจัยเสี่ยงที่ผู้ป่วยมี ดังนี้

1. completed antenatal steroid คือมารดาของผู้ป่วยได้รับ dexamethasone 6 mg IM ทุก 12 ชั่วโมงครบ 4 dose ก่อนคลอด

2. maternal chorioamnionitis คือมารดาของผู้ป่วยมีอาการไข้ร่วมกับเจ็บมดลูก น้ำคร่ำมีกลิ่นเหม็นหรือเป็นหนอง หรือมีผลของการเพาะเชื้อของ amniotic fluid ขึ้นเชื้อ หรือยืนยันผลโดยการตรวจชิ้นเนื้อรก

3. birth asphyxia คือ ผู้ป่วยมี APGAR score ของนาทีที่ 1  $\leq 7$ <sup>33</sup>

4. extubated within 3 days คือผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจแล้วสามารถถอดท่อช่วยหายใจได้ภายใน 3 วันแรกของชีวิต

5. hypocapnia คือผู้ป่วยที่มีผลตรวจ arterial blood gas หรือ capillary blood gas มีค่า  $pCO_2 \leq 35$  mmHg อย่างน้อย 1 ครั้ง ภายใน 7 วันแรกของชีวิต

6. hypercapnia คือผู้ป่วยที่มีผลตรวจ arterial blood gas หรือ capillary blood gas มีค่า  $pCO_2 \geq 65$  mmHg อย่างน้อย 1 ครั้ง ภายใน 7 วันแรกของชีวิต

7. pneumothorax คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะ pneumothorax เกิดขึ้นภายใน 7 วันแรกของชีวิต

8. hypotension therapy คือผู้ป่วยที่มีภาวะ hypotension และได้รับการรักษาภายใน 7 วันแรกของชีวิต โดยแบ่งการรักษาออกเป็น 2 กลุ่มคือ

- กลุ่มแรกให้ 0.9%NSS (bolus 10 ml/kg/dose) จำนวน 1-2 dose อย่างเดียวหรือให้ 0.9%NSS (bolus 10 ml/kg/dose) จำนวน 1-2 dose ร่วมกับให้ 1 inotropic drug (dopamine/dobutamine/adrenaline/noradrenaline)
- กลุ่มที่สองให้ 0.9%NSS (bolus 10 ml/kg/dose) จำนวน 1-2 dose ร่วมกับให้  $\geq 2$

inotropic drugs (dopamine/dobutamine/adrenaline/noradrenaline)

9. hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) คือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยมีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้ (มีอาการหายใจเร็ว, เหนื่อยหอบ, bounding pulse, wide pulse pressure, systolic ejection murmur at LUPSB) หรือวินิจฉัยโดยการตรวจ echocardiogram ภายใน 7 วันแรกของชีวิต

10. severe metabolic acidosis คือผู้ป่วยที่มีผลตรวจ arterial blood gas หรือ capillary blood gas มีค่า pH  $< 7.2$  และ base excess  $< -12$  mEq/L อย่างน้อย 1 ครั้ง ภายใน 7 วันแรกของชีวิต

11. bicarbonate therapy คือผู้ป่วยที่ได้รับ 7.5% sodium bicarbonate ขนาด 1 ml/kg/dose IV drip นาน 1 ชั่วโมง อย่างน้อย 1 ครั้ง ภายใน 7 วันแรกของชีวิต

12. sepsis คือผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้<sup>35</sup>(มีไข้หรือตัวเย็น, tachycardia หรือ bradycardia, capillary refill มากกว่า 3 วินาที, หอบหรือมีภาวะขาดออกซิเจนในเลือด, ปัสสาวะออกน้อย, มีภาวะ metabolic acidosis) หรือมีผลตรวจเพาะเชื้อในเลือดหรือน้ำไขสันหลังหรือน้ำในช่องปอดขึ้นเชื้อ ภายใน 7 วันแรกของชีวิต

13. thrombocytopenia คือผู้ป่วยที่มีผลการตรวจนับเกล็ดเลือด  $< 100,000$  cell/mm<sup>3</sup> ภายใน 7 วันแรกของชีวิต

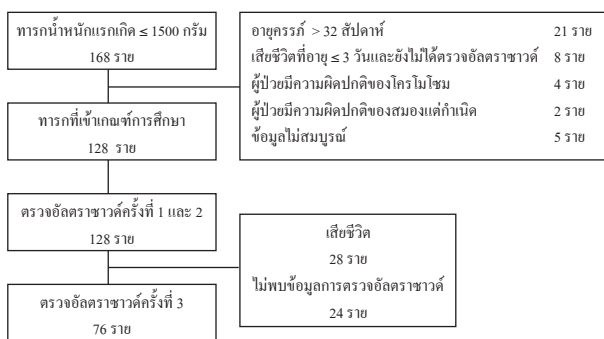
## วิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลและสถิติโดยใช้โปรแกรม STATA 16.1 for Mac ข้อมูลทั่วไปของทารกนำเสนอข้อมูลเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ค่ามัธยฐาน (median) ทดสอบความแตกต่างของกลุ่มทารกที่มีเลือดออกในโพรงสมองเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีเลือดออกในโพรงสมองสำหรับข้อมูลตัวแปรเชิงกลุ่มวิเคราะห์ด้วย Pearson Chi-square Test หรือ Fisher's Exact ตามความเหมาะสมของข้อมูล เปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรต่อเนื่องด้วย ANOVA กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่  $P < 0.05$

## ผลการศึกษา

พบผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่าเท่ากับ 1,500 กรัม ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานีตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2563 ทั้งหมด 168 ราย เป็นผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 128 ราย ตามแผนภูมิที่ 1

**แผนภูมิที่ 1** ข้อมูลทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าเท่ากับ 1,500 กรัม ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลอุดรธานี



เมื่อตรวจอัลตราซาวด์สมองครั้งที่ 1 และ 2 พบผู้ป่วยมีเลือดออกในโพรงสมองทั้งหมด 50 ราย (ร้อยละ 39.1) พบเป็นเกรด I, II, III และ IV ดังนี้คือ 24 ราย (ร้อยละ 18.8), 18 ราย (ร้อยละ 14.1), 2 ราย (ร้อยละ 1.5), 6 ราย (ร้อยละ 4.7) ตามลำดับ โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์ (n=46) พบการเกิดเลือดออกในโพรงสมองมากที่สุดคือ 23 ราย (ร้อยละ 50) พบผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออกในโพรงสมองทั้งหมด 78 ราย (ร้อยละ 60.9) ดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ผลอัลตราซาวด์สมองครั้งที่ 1 และ 2 โดยจำแนกตามอายุครรภ์

| GA           | no IVH (n=78) | IVH (n=50) |          |           |          |
|--------------|---------------|------------|----------|-----------|----------|
|              |               | grade I    | grade II | grade III | grade IV |
| < 28 (n=46)  | 23            | 10         | 10       | -         | 3        |
| 28-29 (n=38) | 23            | 6          | 5        | 2         | 2        |
| 30-32 (n=44) | 32            | 8          | 3        | -         | 1        |
| total        | 78            | 24         | 18       | 2         | 6        |

เมื่อตรวจอัลตราซาวด์สมองครั้งที่ 3 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในโพรงสมอง ส่วนมากพบเป็น resolving hematoma 8 ราย (ร้อยละ 32) ในการตรวจครั้งนี้พบ periventricular leukomalacia (PVL) 2 ราย (ร้อยละ 8)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออกในโพรงสมองจากผลการตรวจอัลตราซาวด์สมองครั้งที่ 1 และ 2 ในการตรวจครั้งนี้พบ ผลปกติ 45 ราย, resolving IVH (cystic change) 4 ราย, resolving hematoma 1 ราย, IVH grade I 1 ราย ดังตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** ผลตรวจอัลตราซาวด์สมองครั้งที่ 3

|                                      | no IVH (n=78) | IVH            |                 |                 |                |
|--------------------------------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|
|                                      |               | grade I (n=24) | grade II (n=18) | grade III (n=2) | grade IV (n=6) |
| dead                                 | 4             | 6              | 11              | 1               | 6              |
| data not found                       | 23            | 1              | -               | -               | -              |
| U/S brain* : normal                  | 45            | 7              | -               | -               | -              |
| : resolving IVH (cystic change)      | 4             | 1              | 1               | -               | -              |
| : resolving hematoma                 | 1             | 3              | 4               | 1               | -              |
| : IVH grade I                        | 1             | 4              | -               | -               | -              |
| : IVH grade II                       | -             | -              | 2               | -               | -              |
| : periventricular leukomalacia (PVL) | -             | 2              | -               | -               | -              |

\*U/S brain=ultrasound brain

ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในโพรงสมองเล็กน้อย (เกรด I และเกรด II) กลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในโพรงสมองรุนแรง (เกรด III และเกรด IV) และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออกในโพรงสมอง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในเพศและอายุครรภ์ของผู้ป่วยทั้งสามกลุ่ม (p=0.524 และ 0.153 ตามลำดับ) แต่พบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในน้ำหนักแรกเกิด (p=0.006) ค่ามัธยฐานของ APGAR score ที่นาทีที่ 1, 5, 10 (p=0.009, 0.0001 และ 0.0000 ตามลำดับ) และ อัตราการเสียชีวิต (p=0.0000) ดังตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออกในโพรงสมอง กลุ่มที่มีเลือดออกในโพรงสมองเล็กน้อย (เกรด I และเกรด II) และกลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในโพรงสมองรุนแรง (เกรด III และเกรด IV)

| variables                                 | no IVH<br>(n=78, %) | IVH                                       |  | P*                    |
|---|---------------------|---|--|-----------------------|
|   |                     | mild IVH<br>(IVH grade I+II)<br>(n=42, %) | severe IVH<br>(IVH grade III+IV)<br>(n=8, %) |                       |
|   |                     | <b>Gender</b>                             |  |                       |
| male                                      | 44 (56.0)           | 31 (73.8)                                 | 4 (50.0)                                     | 0.524 <sup>(1)</sup>  |
| female                                    | 34 (44.0)           | 11 (26.2)                                 | 4 (50.0)                                     |                       |
| <b>GA (weeks)</b>                         |                     |   |  |                       |
| < 28                                      | 23 (29.5)           | 20 (47.6)                                 | 3 (37.5)                                     | 0.153 <sup>(1)</sup>  |
| 28-29                                     | 23 (29.5)           | 11 (26.2)                                 | 4 (50.0)                                     |                       |
| 30-32                                     | 32 (41.0)           | 11 (26.2)                                 | 1 (12.5)                                     |                       |
| <b>BW (gms)</b>                           |                     |   |  |                       |
| < 750                                     | 8 (10.3)            | 13 (31.0)                                 | 1 (12.5)                                     | 0.006 <sup>(1)</sup>  |
| 750-1000                                  | 18 (23.1)           | 16 (38.1)                                 | 5 (62.5)                                     |                       |
| 1001-1250                                 | 25 (32.1)           | 6 (14.3)                                  | 1 (12.5)                                     |                       |
| 1251-1500                                 | 27 (34.5)           | 7 (16.6)                                  | 1 (12.5)                                     |                       |
| <b>APGAR score<br/>(median and range)</b> |                     |   |  |                       |
| 1 <sup>st</sup> min                       | 5 (0-9)             | 5 (0-9)                                   | 1.5 (0-8)                                    | 0.009 <sup>(2)</sup>  |
| 5 <sup>th</sup> min                       | 8 (2-10)            | 7 (4-10)                                  | 6 (0-8)                                      | 0.0001 <sup>(2)</sup> |
| 10 <sup>th</sup> min                      | 9 (3-10)            | 8 (5-10)                                  | 7 (0-9)                                      | 0.0000 <sup>(2)</sup> |
| <b>Dead</b>                               | 7 (9.0)             | 20 (47.6)                                 | 7 (87.5)                                     | 0.0000 <sup>(3)</sup> |

\*significant at  $p < 0.05$ , <sup>(1)</sup> Fisher's Exact Test, <sup>(2)</sup> ANOVA, <sup>(3)</sup> Pearson Chi-square Test

พบปัจจัยเสี่ยงด้านมารดาที่ส่งผลต่อการลดการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ completed antenatal steroid ( $p=0.038$ ) และพบปัจจัยเสี่ยงด้านทารกที่ส่งผลต่อการลดการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การที่สามารถถอดท่อช่วยหายใจได้ภายใน 3 วัน ( $p=0.001$ )

พบปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ hypocapnia ( $p=0.038$ ), hypercapnia ( $p=0.003$ ), pneumothorax

( $p=0.000$ ), hypotension therapy ( $p=0.000$ ), severe metabolic acidosis ( $p=0.000$ ), bicarbonate therapy ( $p=0.000$ ), sepsis ( $p=0.004$ ), thrombocytopenia ( $p=0.000$ )

พบปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ maternal chorioamnionitis, วิธีการคลอด, ภาวะขาดออกซิเจนตั้งแต่แรกคลอด, hsPDA ดังตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมอง

| risk factors                 | IVH                                      |                    |                     | Fisher Exact* |       |
|------------------------------|--|--------------------|---------------------|---------------|-------|
|                              | no IVH<br>(n=78)                         | mild IVH<br>(n=42) | Severe IVH<br>(n=8) |               |       |
| <b>maternal risk factors</b> |  |                    |                     |               |       |
| completed antenatal steroid  | yes                                      | 30                 | 13                  | 1             | 0.038 |
|                              | no                                       | 48                 | 29                  | 7             |       |
| maternal chorioamnionitis ** | yes                                      | 2                  | 4                   | 0             | 0.264 |
|                              | no                                       | 76                 | 38                  | 8             |       |
| mode of delivery             | vaginal delivery                         | 42                 | 22                  | 7             | 0.188 |
|                              | C/S                                      | 36                 | 20                  | 1             |       |
| <b>neonatal risk factors</b> |  |                    |                     |               |       |
| birth asphyxia               | yes                                      | 48                 | 33                  | 7             | 0.121 |
|                              | no                                       | 30                 | 9                   | 1             |       |
| extubated within 3 days***   | yes                                      | 19                 | 2                   | 1             | 0.001 |
|                              | no                                       | 31                 | 30                  | 7             |       |
| hypocapnia                   | yes                                      | 34                 | 23                  | 5             | 0.038 |
|                              | no                                       | 44                 | 19                  | 3             |       |
| hypercapnia                  | yes                                      | 13                 | 15                  | 5             | 0.003 |
|                              | no                                       | 65                 | 27                  | 3             |       |
| pneumothorax                 | yes                                      | 0                  | 0                   | 3             | 0.000 |
|                              | no                                       | 78                 | 42                  | 5             |       |
| hypotension therapy          | yes: NSS only or NSS with 1 inotrope use | 15                 | 11                  | 2             | 0.000 |
|                              | yes: NSS with $\geq 2$ inotrope use      | 3                  | 6                   | 5             |       |
| hsPDA****                    | no                                       | 60                 | 25                  | 1             | 0.057 |
|                              | yes                                      | 31                 | 26                  | 3             |       |
|                              | no                                       | 47                 | 16                  | 5             |       |



| risk factors              |     | no IVH | mild IVH | Severe IVH | Fisher Exact* |
|---------------------------|-----|--------|----------|------------|---------------|
|                           |     | (n=78) | (n=42)   | (n=8)      |               |
| severe metabolic acidosis | yes | 7      | 14       | 5          | 0.000         |
|                           | no  | 71     | 28       | 3          |               |
| bicarbonate therapy       | yes | 9      | 20       | 7          | 0.000         |
|                           | no  | 69     | 22       | 1          |               |
| sepsis****                | yes | 12     | 14       | 5          | 0.004         |
|                           | no  | 66     | 28       | 3          |               |
| thrombocytopenia          | yes | 8      | 9        | 6          | 0.000         |
|                           | no  | 70     | 33       | 2          |               |

\*significant at  $p < 0.05$  \*\*maternal chorioamnionitis: all cases were diagnosed by signs and symptoms and were not diagnosed by placental pathology or amniotic fluid culture.

\*\*\*extubated within 3 days: total 50 cases on ventilator in no IVH group, 32 cases in mild IVH group and 8 cases in severe IVH group.

\*\*\*\*hsPDA: 27 cases were diagnosed by signs and symptoms and 33 cases were confirmed with echocardiogram.

\*\*\*\*\*sepsis: 25 cases were diagnosed by signs and symptoms and 6 cases were confirmed with positive hemoculture

## วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้พบอุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกในโพรงสมองในผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าเท่ากับ 32 สัปดาห์และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าเท่ากับ 1,500 กรัม คือ ร้อยละ 39.1 เป็นเกรด I, II, III และ IV คือ ร้อยละ 18.8, 14.1, 1.5 และ 4.7 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของปัญญาพรที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ที่ได้ทำการศึกษาในทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าเท่ากับ 1,500 กรัม จำนวน 310 ราย<sup>2</sup> และใกล้เคียงกับการศึกษาของวัลภาที่โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นที่ได้ทำการศึกษาในทารกคลอดก่อนกำหนดจำนวน 44 ราย<sup>19</sup> พบอุบัติการณ์ของเลือดออกในโพรงสมองเพิ่มขึ้นเมื่ออายุครรภ์ลดลงเช่นเดียวกันกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>4,5</sup> โดยพบอัตราการเสียชีวิตแปรผันตามความรุนแรงของการเกิดเลือดออกในโพรงสมองเช่นเดียวกันกับการศึกษาที่ผ่านมาเช่นกัน<sup>10</sup> พบอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในโพรงสมองเกรด III ร้อยละ 50 และเกรด IV ร้อยละ 100 ซึ่งมากกว่าการศึกษาของ Christian และคณะในประเทศสหรัฐอเมริกา

ที่ได้ทำการศึกษาในทารกคลอดก่อนกำหนดที่เกิดในปี พ.ศ. 2543 ถึง พ.ศ. 2553 จำนวน 147,823 รายซึ่งพบอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในโพรงสมองเกรด III ร้อยละ 18 และเกรด IV ร้อยละ 40<sup>10</sup> เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วย ELBW ร้อยละ 85.7 มีอายุครรภ์น้อยกว่าเท่ากับ 25 สัปดาห์ ร้อยละ 42.9 และพบ severe sepsis with septic shock เป็นสาเหตุการเสียชีวิตร่วมด้วยถึงร้อยละ 71.4

และพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีเลือดออกในโพรงสมองจากผลการตรวจอัลตราซาวด์สมองครั้งที่ 1 และ 2 เมื่อได้รับการตรวจอัลตราซาวด์สมองครั้งที่ 3 พบเป็น resolving IVH (cystic change) 4 ราย, resolving hematoma 1 ราย, IVH grade I 1 ราย คิดถึงเป็นจากการเกิดเลือดออกในโพรงสมองที่เกิดขึ้นภายหลังซึ่งสามารถพบได้ และพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเลือดออกในโพรงสมองเกรด I ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่มีเลือดออกในโพรงสมองที่มีชีวิตรอดพบ periventricular leukomalacia (PVL) 2 ราย การตรวจพบ periventricular leukomalacia มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น cerebral palsy, deafness และ blindness ในภายหลัง โดยการศึกษาพบอัตราการเกิด periventricular leukomalacia คิดเป็นร้อยละ 8 ซึ่งใกล้เคียงการศึกษาของ Sarkar และคณะในประเทศสหรัฐอเมริกาที่พบร้อยละ 6.1<sup>20</sup>

จากการศึกษาครั้งนี้พบปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการลดการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ completed antenatal steroid ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>1,3,5</sup> เนื่องมาจาก corticosteroids ช่วยลดการเกิด respiratory distress syndrome ส่งผลที่ดีตามมาคือ cerebral blood flow ที่คงที่ ร่วมกับ corticosteroids ช่วย induced maturation ของเส้นเลือดบริเวณ germinal matrix

พบปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการลดการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ การที่สามารถรอดต่อช่วยหายใจได้ภายใน 3 วันแรกของชีวิต ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Aly และคณะในประเทศสหรัฐอเมริกาที่ได้ทำการศึกษาในทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม

จำนวน 340 ราย ที่พบปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองที่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ การใช้เครื่องช่วยหายใจภายใน 3 วันแรกของชีวิต<sup>21</sup> และการศึกษา Beltempo และคณะในประเทศแคนาดา ที่ได้ทำการศึกษาในทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม จำนวน 9,221 ราย ที่พบปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองที่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ การใช้เครื่องช่วยหายใจใน 1 วันแรกของชีวิต<sup>22</sup> สืบเนื่องจากการใช้เครื่องช่วยหายใจทำให้เกิด fluctuations ของ cerebral blood flow และ increased cerebral venous pressure ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดเลือดออกในโพรงสมอง ซึ่งในการศึกษานี้พบปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ทำให้เกิด fluctuations ของ cerebral blood flow และ increased cerebral venous pressure ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ hypocapnia , hypercapnia , pneumothorax, severe metabolic acidosis ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>2,13,14,15,19,23</sup>

การรักษาภาวะ severe metabolic acidosis โดยการให้ sodium bicarbonate นั้น การศึกษานี้พบว่าส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน และสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>16,19</sup> เนื่องจากการให้ sodium bicarbonate จะทำให้เกิด hyperosmolarity ทำให้เกิด increase of cerebral blood volume และเกิด fluctuations ของ cerebral blood flow ตามมา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการให้แบบ rapid bolus<sup>24</sup> จึงควรระมัดระวังในการให้ sodium bicarbonate หากจำเป็นต้องให้ควรให้อย่างช้าๆ อีกปัจจัยที่ทำให้เกิด fluctuations ของ cerebral blood flow คือการรักษา hypotension ด้วย fluid bolus และให้ inotropic drugs ในการศึกษานี้พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกันและสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>17,19,22,23</sup> เนื่องจากการคลอดก่อนกำหนดมี impaired cerebrovascular autoregulation ยิ่งเมื่อได้รับ fluid bolus ร่วมกับให้ inotropic drugs ซึ่งทำให้เกิด increase mean arterial blood pressure จึงทำให้เกิด fluctuations ของ

cerebral blood flow ทำให้เกิดเลือดออกในโพรงสมองตามมา<sup>25</sup> ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะ hypotension ไม่ควรใช้เกณฑ์การวินิจฉัยเฉพาะค่าของความดันเพียงอย่างเดียว แต่ควรใช้อาการของผู้ป่วยมาประเมินร่วมด้วย เพื่อหลีกเลี่ยงการรักษาโดยไม่จำเป็นเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกในโพรงสมองตามมา

อีกปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้คือ sepsis ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>2,26</sup> เนื่องมาจาก sepsis ทำให้เกิด abnormal blood pressure ทำให้เกิด disturbance in cerebral blood flow ร่วมกับเกิด inflammatory injury ของ microvascular บริเวณ germinal matrix ในผู้ป่วยที่ severe sepsis จะเกิด thrombocytopenia จากภาวะ disseminated intravascular coagulation ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า thrombocytopenia เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาเช่นกัน<sup>18</sup>

ในการศึกษาก่อนหน้านี้พบ maternal chorioamnionitis เป็นความเสี่ยงต่อทารกในด้านการเกิด early onset sepsis จึงพบเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมอง<sup>12,29</sup> ในการศึกษานี้พบว่า maternal chorioamnionitis เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่วินิจฉัย maternal chorioamnionitis จากผลการตรวจชิ้นเนื้อรก ที่พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมอง<sup>27,28</sup>

เมื่อทารกคลอดทางช่องคลอดจะเกิด compression จากมดลูกมาที่บริเวณศีรษะของทารก ส่งผลทำให้เกิด increase central venous pressure ทำให้เกิดเลือดออกในโพรงสมองตามมา ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าวิธีคลอดไม่ว่าจะเป็นการคลอดทางช่องคลอดหรือการคลอดโดย cesarean section เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่ได้ทำการศึกษาในกลุ่มประชากรเดียวกันคือ น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม<sup>30,31</sup> แต่แตกต่างกับอีกการศึกษาซึ่งได้ทำการศึกษา

ในผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์ที่น้อยกว่าคือ 23 ถึง 27 สัปดาห์ ที่พบอัตราการเกิดเลือดออกในโพรงสมองในกลุ่มผู้ป่วยที่คลอดทางช่องคลอดมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่คลอดโดย cesarean section อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>32</sup> ซึ่งในการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์เพียง 46 ราย จึงต้องอาศัยการศึกษาในประชากรที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์จำนวนมากกว่านี้ในการศึกษาครั้งต่อไป

ในการศึกษานี้พบว่าภาวะขาดออกซิเจนตั้งแต่แรกคลอดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา<sup>1,19,22,23,34</sup> เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะขาดออกซิเจนตั้งแต่แรกคลอด (birth asphyxia) คือ ผู้ป่วยมี APGAR score ของนาทีที่ 1  $\leq 7$ <sup>33</sup> โดยไม่ได้แยกตามความรุนแรง แต่การศึกษาที่ผ่านมาได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดออกซิเจนตั้งแต่แรกคลอดขั้นรุนแรง (severe birth asphyxia) จึงได้ผลการศึกษาที่ต่างกัน โดยการขาดออกซิเจนตั้งแต่แรกคลอดทำให้เกิด hypoxemia, acidosis และ hypercapnia ส่งผลทำให้ platelet survival ลดลง และส่งผลทำให้เกิด impaired platelet aggregation จึงทำให้เกิดเลือดออกในโพรงสมองตามมา ดังนั้นเพื่อให้ได้ผลการวิจัยที่ชัดเจนมากขึ้นจึงควรมีการแบ่งตามระดับความรุนแรงของการขาดออกซิเจนแรกคลอดในการศึกษาครั้งต่อไป

hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองโดยทำให้เกิด fluctuation ของ cerebral blood flow ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า hsPDA เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Bassan และคณะในประเทศสหรัฐอเมริกาที่ได้ทำการศึกษาในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม จำนวน 5,774 ราย พบว่า PDA เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดเลือดออกในโพรงสมองเกรด IV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>23</sup> ในการศึกษานี้วินิจฉัย hsPDA โดยการตรวจ echocardiogram 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 55 และวินิจฉัยโดยใช้อาการ

และอาการแสดงโดยไม่ได้ยืนยันด้วยการตรวจ echocardiogram 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 45 จึงอาจทำให้การวินิจฉัยคลาดเคลื่อนตามมาได้ ดังนั้นเพื่อให้ได้ผลการวิจัยที่มีความน่าเชื่อถือมากขึ้นจึงควรมีการตรวจ echocardiogram ในผู้ป่วยทุกรายในการศึกษาครั้งต่อไป

สรุป อุบัติการณ์ของการเกิดเลือดออกในโพรงสมองในผู้ป่วยที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าเท่ากับ 32 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าเท่ากับ 1,500 กรัม คือ ร้อยละ 39.1 พบปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการลดการเกิดเลือดออกในโพรงสมองคือ completed antenatal steroid และการที่สามารถรอดต่อช่วยหายใจได้ภายใน 3 วัน ปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเกิดเลือดออกในโพรงสมองได้แก่ hypocapnia, hypercapnia, pneumothorax, hypotension therapy, severe metabolic acidosis, bicarbonate therapy, sepsis และ thrombocytopenia

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณแพทย์หญิงโสภิตา ต้นธวัชฌน์ และแพทย์หญิงมนัญญา อภิวิฒนพร กุมารแพทย์ทารกแรกเกิดและปรึกษานิคมประจำโรงพยาบาลอุดรธานีที่ได้ทำการตรวจอุตราศาสตร์สมองในการศึกษาครั้งนี้และได้ให้คำแนะนำรวมถึงข้อคิดเห็นต่างๆ อันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการทำวิจัย ขอขอบพระคุณนายแพทย์ภราดร จันทร์อ่อน ที่ได้วิเคราะห์ข้อมูลและสถิติในการศึกษาครั้งนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Yeo KT, Thomas R, Chow SS, et al. Improving incidence trends of severe intraventricular haemorrhages in preterm infants <32 weeks gestation: a cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2020; 105:145.
2. ปัญญาพร เกียรติกุลกำจร. ความจำเป็นของการตรวจคัดกรองภาวะเลือดออกในโพรงสมองทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์. วิทยานิพนธ์อนุสาขากุมารเวชศาสตร์ทารกแรกเกิดและปริกำเนิด. แพทยสภา; 2554.



3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015; 314:1039.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010; 126:443.
5. Bajwa NM, Berner M, Worley S, et al. Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2011; 141:w13212.
6. Al-Abdi SY, Al-Aamri MA. A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. *J Clin Neonatol* 2014; 3:76.
7. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic hydrocephalus. In: Volpe's Neurology of the Newborn, 6th, Volpe JJ (Ed), Elsevier, Philadelphia 2018. p.637.
8. Hand IL, Shellhaas RA, Milla SS, Committee on fetus and newborn, section on neurology, section on radiology. Routine Neuroimaging of the Preterm Brain. *Pediatrics* 2020; 146.
9. Guillot M, Chau V, Lemyre B. Routine imaging of the preterm neonatal brain. *Paediatr Child Health* 2020; 25:249.
10. Christian EA, Jin DL, Attenello F, et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 17:260.
11. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014; 133:55.
12. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, et al. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:372.
13. Altaany D, Natarajan G, Gupta D, et al. Severe Intraventricular Hemorrhage in Extremely Premature Infants: Are high Carbon Dioxide Pressure or Fluctuations the Culprit? *Am J Perinatol* 2015; 32:839.
14. Mehrabani D, Gowen CW Jr, Kopelman AE. Association of pneumothorax and hypotension with intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child* 1991; 66:48.
15. Zayek MM, Alrifai W, Whitehurst RM Jr, et al. Acidemia versus hypercapnia and risk for severe intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol* 2014; 31:345.
16. Synnes AR, Chien LY, Peliowski A, Baboolal R, Lee SK (2001) Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr* 138:525-531.
17. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Semin Perinatol* 2006; 30:151.
18. von Lindern JS, van den Bruele T, Lopriore E, Walther FJ. Thrombocytopenia in neonates and the risk of intraventricular hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2011; 11:16.
19. วัลภา อุดชาชน. อัตราการเกิดเลือดออกในโพรงสมองในผู้ป่วยทารกแรกเกิดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลขอนแก่น วารสารโรงพยาบาลมหาสารคาม, 2006;14: 90-98.
20. Sarkar S, Shankaran S, Barks J, et al. Outcome of Preterm Infants with Transient Cystic Periventricular Leukomalacia on Serial Cranial Imaging Up to Term Equivalent Age. *J Pediatr* 2018; 195:59.
21. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev* 2012; 34:201.
22. Beltempo M, Wintermark P, Lemyre B, et al. Predictors of Severe Neurologic Injury on Ultrasound Scan of the Head and Risk Factor-based Screening for Infants Born Preterm. *J Pediatr* 2019; 214:27.
23. Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, et al. Periventricular hemorrhagic infarction: risk factors and neonatal outcome. *Pediatr Neurol* 2006; 35:85.

24. A.A.E.M van Alfen-van der Velden, J.C.W. Hopman, J.H.G.M Klaessens, et al. Effects of Rapid versus Slow Infusion of Sodium Bicarbonate on Cerebral Hemodynamics and Oxygenation in Preterm Infants. *Biol Neonate* 2006; 90:122-127.
25. Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000; 106:625.
26. Gil Klinger, Itzhak Levy, Lea Sirota, et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010; 125:736-740.
27. Bierstone D, Wagenaar N, Gano DL, et al. Association of Histologic Chorioamnionitis With Perinatal Brain Injury and Early Childhood Neurodevelopmental Outcomes Among Preterm Neonates. *JAMA Pediatr* 2018; 172:534.
28. Pazandak C, Mir IN, Brown LS, Chalak LF. Placental Pathology, Cerebral Blood Flow, and Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Is There a Link? *Pediatr Neurol* 2020; 108:65.
29. Kasper DC, Mechtler TP, Böhm J, et al. In utero exposure to *Ureaplasma* spp. is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Perinat Med* 2011; 39:331.
30. Durie DE, Sciscione AC, Hoffman MK, et al. Mode of delivery and outcomes in very low-birth-weight infants in the vertex presentation. *Am J Perinatol* 2011; 28:195.
31. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstet Gynecol* 2008; 112:21.
32. Islam Gamaleldin, David Harding, Dimitrios Siassakos, et al. Significant intraventricular hemorrhage is more likely in very preterm infants born by vaginal delivery: a multi-centre retrospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2019; 32:477-482.
33. Endrich O, Rimle C, Zwahlen M, et al. Asphyxia in the Newborn: Evaluating the Accuracy of ICD Coding, Clinical Diagnosis and Reimbursement: Observational study at a Swiss Tertiary Care Center on Routinely Collected Health Data from 2012-2015. *PLoS One* 2017; 12:1-31.
34. Adegoke SA, Olugbemiga AO, Bankole KP, Tinuade OA. Intraventricular hemorrhage in newborns weighing <1500g: epidemiology and short-term clinical outcome in a resource-poor setting. *Ann Trop Med Public Health* 2014; 7:48-54.
35. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Systemic inflammatory response syndrome. *Semin Pediatr Infect Dis* 2001; 12:5-16.

# Incidence and Risk factors of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants at Udonthani Hospital

Mingkwan Ubanisakorn

*Department of Pediatrics, Udonthani Hospital*

**Background :** Intraventricular hemorrhage (IVH) occurs most frequently in infants born < 32 weeks gestation or with a birth weight < 1500 g. The frequency of the IVH in infants born < 32 weeks gestation is 20-35 percent. The severity of IVH increases with decreasing GA and BW. Mortality and morbidity rates increase as the severity of IVH increases.

Multifactorial etiology of IVH in preterm infants.

**Objective :** To determine the incidence and analyze risk factors of IVH among infants born ≤ 32 weeks gestation and with a birth weight ≤ 1500 g admitted to Udonthani hospital, Thailand, between January 2019 and December 2020.

**Methods :** A retrospective descriptive study (matched case control)

**Result :** Among 128 infants, the overall incidence of IVH was 39.1% (50 infants). Twenty four infants (18.8%), 18 (14.1%), 2 (1.5%) and 6 (4.7%) were diagnosed as IVH grade I, II, III and IV respectively. Subset analysis revealed that completion of antenatal steroid therapy (p=0.038) and extubation within 3 days (p=0.001) were associated with a statistically significant decrease in incidence of IVH. Furthermore, hypocapnia (p=0.038), hypercapnia (p=0.003), pneumothorax (p=0.000), hypotension therapy (p=0.000), severe metabolic acidosis (p=0.000), bicarbonate therapy (p=0.000), sepsis (p=0.004) and thrombocytopenia (p=0.000) was associated with a statistically significant increase in incidence of IVH.

**Conclusion :** The incidence of IVH was 39.1%. Completion of antenatal steroid therapy and extubation within 3 days were associated with lower incidence of IVH. Furthermore, hypocapnia, hypercapnia, pneumothorax, hypotension therapy, severe metabolic acidosis, bicarbonate therapy, sepsis and thrombocytopenia was associated with an increase in incidence of IVH.

**Keyword :** intraventricular hemorrhage, preterm infants