

ผลการรักษาและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

พรพิมล โรจนครินทร์

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดเป็นภาวะที่ทำให้ทารกมีอาการเขียวและภาวะหายใจล้มเหลว จนมีโอกาสเสียชีวิตสูงและทารกที่รอดชีวิตมักพบภาวะแทรกซ้อนตามมา

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการรักษาและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

วิธีการวิจัย: เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงวิเคราะห์ข้อมูลในผู้ป่วยทารกแรกเกิด อายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะความดันเลือดในปอดสูงที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2563 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังผ่านโปรแกรมสารสนเทศและจากเวชระเบียนผู้ป่วย

ผลการศึกษา: ทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 78 ราย เสียชีวิต 32 ราย คิดเป็นการเสียชีวิตร้อยละ 41 ส่วนใหญ่คลอดโดยผ่าตัดทางหน้าท้อง 52 ราย (ร้อยละ 66.7) และคลอดในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ 42 ราย (ร้อยละ 53.8) ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันเลือดในปอดสูงภายใน 24 ชั่วโมงแรก 67 ราย (ร้อยละ 85.9) สาเหตุของภาวะความดันเลือดในปอดสูงที่พบบ่อยสุด คือ เกิดจากภาวะ transient tachypnea of newborn 21 ราย (ร้อยละ 26.9) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต ได้แก่ ทารกที่ส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น ค่า maximum oxygen index ที่สูง การใช้เครื่องหายใจ ความถี่สูงและการเกิด ventilator associated pneumonia

สรุปผลการวิจัย: ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดเป็นปัญหาที่ทำให้การเสียชีวิตสูง ดังนั้นการเฝ้าระวังและป้องกันปัจจัยเสี่ยงที่จะนำมาสู่ภาวะความดันเลือดในปอดสูงเป็นสิ่งสำคัญที่สุดเพื่อที่จะลดการเสียชีวิตและลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน

คำสำคัญ: Persistent pulmonary hypertension of newborn, outcome, mortality

บทนำ

ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด หรือ persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) เป็นภาวะที่ความต้านทานและความดันหลอดเลือดแดงในปอดไม่ลดลงตามปกติหลังคลอด ทำให้เลือดที่จะไหลเวียนไปปอดไหลลัดไปทาง ductus arteriosus และ foramen ovale ส่งผลให้ทารกจะมีออกซิเจนในเลือดต่ำและมีโอกาสเสียชีวิตได้^{1,2} พยาธิสภาพของการเกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูง เกิดจากกลไก 3 อย่าง³ ได้แก่ 1. มีการเพิ่มของ pulmonary vascular resistance โดยแบ่งเป็นกลุ่ม Underdevelopment ได้แก่ congenital diaphragmatic hernia, congenital lung hypoplasia กลุ่ม Maldevelopment มีการสร้างชั้นกล้ามเนื้อของเส้นเลือดปอดหนาผิดปกติ พบในทารกที่มี chronic hypoxia (placental insufficiency) เช่น postterm, meconium aspiration syndrome, idiopathic PPHN และกลุ่ม Functional maladaptation เช่น acidosis, hypoxia, hypercarbia, hypothermia, hypoglycemia 2) มีความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิต เกิด shunts และมีการทำงานที่ผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ 3) การทำงานของหัวใจห้องล่างขวาผิดปกติ

สาเหตุภาวะความดันเลือดสูงในทารกแรกเกิดที่พบบ่อยเกิดจากการสูดสำลักขี้เทา (MAS) มากที่สุด ยังพบจากภาวะขาดออกซิเจนแรกเกิด (birth asphyxia) ภาวะหายใจลำบากจากการขาดแรงตึงผิว (RDS) ปอดอักเสบจากการติดเชื้อแต่กำเนิด (congenital pneumonia) ภาวะติดเชื้อ และภาวะความผิดปกติของปอดแต่กำเนิด เช่น congenital diaphragmatic hernia⁴⁻⁶

หลักในการรักษาภาวะความดันเลือดในปอดสูง^{7,8} คือ การลดความต้านทานและความดันเลือดในปอด ทำให้ออกซิเจนไปเลี้ยงร่างกายได้เพียงพอ โดยมีหลักการคือ การใช้เครื่องช่วยหายใจในภาวะหายใจลำบาก การให้การรักษาระดับประคองความดันโลหิตผู้ป่วยโดยให้ยาเพิ่มความดันโลหิต การให้สารน้ำ การให้ยาทำให้ผู้ป่วยสงบและการให้ยาขยายหลอดเลือดในปอด เพื่อลดความต้านทานในเส้นเลือดปอด ซึ่งยาขยายหลอดเลือด

ปอดที่ดีที่สุดคือ ก๊าซไนตริกออกไซด์ (iNO) โดยออกฤทธิ์เฉพาะเส้นเลือดในปอด ไม่ส่งผลกับเส้นเลือดส่วนอื่นๆ ของร่างกายและลดอัตราการใช้ ECMO ได้⁹⁻¹¹ นอกจากนี้ยังมียาขยายหลอดเลือดปอดอื่นๆ ที่นำมาใช้ร่วมกับก๊าซไนตริกออกไซด์ หรือใช้ในสถานที่ที่ไม่มีก๊าซไนตริกออกไซด์ เช่น การใช้ Prostaglandin ชนิดพ่นหรือชนิดทางหลอดเลือดดำ^{12,13} sildenafil ชนิดรับประทาน¹⁴ milrinone¹⁵⁻¹⁶ bosentan¹⁷ หรือ magnesium sulphate¹⁸⁻¹⁹

โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์เป็นศูนย์ทารกแรกเกิด ในแต่ละปีจะมีทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงทั้งที่เกิดในโรงพยาบาลและส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น โดยก่อนหน้านี้อาศัยศึกษาในปี พ.ศ. 2555 ในช่วงที่ยังไม่มีก๊าซไนตริกออกไซด์ พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 63.4 ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ได้นำก๊าซไนตริกออกไซด์มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงร่วมกับยาขยายหลอดเลือดและการรักษาอื่นๆ

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาผลการรักษาและการเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ retrospective observational cohort study ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น ภาวะความดันเลือดในปอดสูง (PPHN) ที่เข้ารับการรักษาตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2563 โดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังผ่านโปรแกรมสารสนเทศ และจากเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

เกณฑ์การคัดเลือก

ทารกแรกเกิดมีภาวะขาดออกซิเจน หายใจลำบาก ต้องได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจ และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันเลือดในปอดสูงจากอาการทางคลินิก ได้แก่ มีค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนไม่คงที่ (labile of oxygenation) หรือมีค่า Preductal oxygen saturation ต่างจากค่า Postductal oxygen saturation มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 และ/หรือได้รับการตรวจคลื่นสะท้อนหัวใจโดยกุมารแพทย์โรคหัวใจพบหลักฐานที่บ่งชี้ว่ามีภาวะความดันเลือดในปอดสูง เช่น right to left shunt ที่ PDA หรือ PFO เป็นต้น

เกณฑ์การตัดออก

- ทารกที่มีความพิการแต่กำเนิดรุนแรง ยกเว้น โรคไตเสื่อมกระบังลมแต่กำเนิด
- โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดซับซ้อนและโรคหัวใจพิการชนิดเขียวแต่กำเนิด
- ทารกที่อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์

ขนาดตัวอย่าง โดยคำนวณขนาดตัวอย่างจากโปรแกรม N4studies

การคำนวณกลุ่มตัวอย่างของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด

โดยอ้างอิงจากการศึกษาของพิชญา²⁰ ได้ทำการศึกษาผลการรักษาของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด พบอัตราการเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงร้อยละ 46.4

- Estimate sample size คำนวณจากสูตร Finite population proportion

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

- Population (N) = 84 Proportion (p) = 0.46 Error (d) = 0.05 Alpha (α) = 0.05 Z (0.975) = 1.959964
- Estimate required sample size n = 70

การคำนวณกลุ่มตัวอย่างของปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด

โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Nakwan และคณะ²¹ ได้ทำการศึกษาแบบ multicenter retrospective เกี่ยวกับอุบัติการณ์ สาเหตุ การวินิจฉัย การรักษาและผลการรักษาของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดในคนเอเชีย พบว่ากลุ่มที่พบภาวะลมรั่วในช่องปอดเสียชีวิตร้อยละ 81.6 ส่วนกลุ่มที่ไม่พบภาวะลมรั่วในช่องปอดเสียชีวิตร้อยละ 31.1

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

$$p_1 = P(outcome|exposure), q_1 = 1 - p_1$$

$$p_2 = P(outcome|unexposure), q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}, r = \frac{n_{unexposure}}{n_{exposure}}$$

$$p_1 = p_2 RR$$

- Estimate sample size คำนวณจากสูตร Cohort study for binary data
- P1 = 0.816 P2 = 0.311
- Ratio (r) = 1.000 Alpha (α) = 0.05, Z(0.975) = 1.959964
- Beta (β) = 0.20, Z(0.800) = 0.841621
- Estimate required sample size : Exposures = 15, Unexposures = 15

การคำนวณขนาดตัวอย่าง ต้องการศึกษาทั้งผลการรักษาและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด ดังนั้นจึงต้องเลือกใช้ขนาดตัวอย่างที่มากกว่า คือ 70 ราย เพื่อที่จะสามารถวิเคราะห์ข้อมูลได้อย่างเที่ยงตรง

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนาเบื้องต้นในการวิเคราะห์ข้อมูล เช่น ความถี่ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน พิสัยและร้อยละ การเปรียบเทียบข้อมูล

เชิงคุณภาพ เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มโดยใช้ chi-square test กรณีที่เป็นข้อมูลต่อเนื่องใช้ student t test เพื่อทดสอบสมมติฐาน โดยใช้ค่า $P < 0.05$ ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. วิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดโดยใช้สถิติ univariate and multivariate logistic regression โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กันสูง จะคัดเลือกเพียง 1 ปัจจัยเข้ามาวิเคราะห์ เพื่อหลีกเลี่ยงสหสัมพันธ์กันเองระหว่างตัวแปรอิสระในระดับค่อนข้างสูง (multicollinearity)

3. ใช้โปรแกรมวิเคราะห์สำเร็จรูป SPSS version 23.0

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

วิจัยนี้ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ รหัสโครงการ 076/63 R

ผลการศึกษา

ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันเลือดในปอดสูง (PPHN) ที่มีอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ที่เข้าเกณฑ์ได้รับการรักษาตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2563 มีทั้งหมด 78 ราย เสียชีวิต 32 ราย คิดเป็นการเสียชีวิตร้อยละ 41

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางสังคมประชากรและทางคลินิกของทารกแรกเกิดที่มีความดันเลือดในปอดสูงในการศึกษานี้ พบว่าเป็นเพศชาย 51 คน (65.4%) ส่วนใหญ่คลอดโดยผ่าตัดทางหน้าท้อง 52 ราย (66.7%) และคลอดในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ 42 ราย (53.8%) มีอายุครรภ์เฉลี่ย ณ เวลาที่คลอด \pm SD เท่ากับ 37.8 ± 1.6 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย เท่ากับ $3,028.9 \pm 595.8$ กรัม ทารกแรกเกิดได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันเลือดในปอดสูงภายใน 24 ชั่วโมงแรก ร้อยละ 85.9 โดยพบค่ามัธยฐาน (interquartile range) ของการเกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูงที่ 6 ชั่วโมง (4-20.3) หลังเกิด และทารกทุกคนมีอาการทางคลินิกที่วินิจฉัยภาวะความดันเลือด

ในปอดสูง คือ มีค่าความอิ่มตัวออกซิเจนไม่คงที่ (labile of oxygenation) และมีค่า Productal oxygen saturation ต่างจากค่า Postductal oxygen saturation \geq ร้อยละ 5 และได้รับการตรวจ echocardiogram 66 ราย (84.6%) โดยค่ามัธยฐาน (interquartile range) ของ maximum oxygen index เท่ากับ 20.7 (14.5-32.6) และค่ามัธยฐาน (interquartile range) ของออกซิเจนในเลือดต่ำสุดก่อนได้รับการรักษา เท่ากับ 57.0 (47.0-71.0) mmHg ส่วนใหญ่ ร้อยละ 74.4 ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง (HFOV) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มรอดชีวิตและกลุ่มเสียชีวิต พบว่า เพศ ช่องทางคลอด อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที อายุมารดา โรคประจำตัวของมารดา ภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ของมารดา ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มเสียชีวิตเป็นทารกที่ส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่นมากกว่ากลุ่มรอดชีวิต และกลุ่มเสียชีวิตพบว่ามีค่ามัธยฐาน (interquartile range) ของ maximum oxygen index สูงกว่ากลุ่มรอดชีวิต และมีค่ามัธยฐาน (interquartile range) ของออกซิเจนในเลือดต่ำสุดก่อนได้รับการรักษาต่ำกว่ากลุ่มรอดชีวิต นอกจากนี้พบว่าในกลุ่มเสียชีวิตใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูงมากกว่ากลุ่มรอดชีวิต

สาเหตุของภาวะความดันเลือดในปอดสูง เกิดจากภาวะ transient tachypnea of newborn 21 ราย (26.9%) รองลงมาคือ ภาวะสูดสำลักขี้เทา (meconium aspiration syndrome) 13 ราย (16.7%) และภาวะปอดอักเสบแรกเกิด (congenital pneumonia) 12 ราย (15.4%) respiratory distress syndrome 9 ราย (11.5%) asphyxia/hypoxia 9 ราย (11.5%) ดังที่แสดงในตารางที่ 2

เมื่อพิจารณาภาวะแทรกซ้อนในมารดาของทารกที่ภาวะความดันเลือดในปอดสูง พบว่ามารดามีภาวะแทรกซ้อนขณะการตั้งครรภ์ทั้งสิ้น 29 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.2 โดยพบว่าเป็น gestational diabetic mellitus มากที่สุด คือ 9 ราย (11.5%) รองลงมา คือ premature rupture of membrane, intrauterine growth retardation, meconium stained amniotic fluid อย่างละ 4 ราย (5.1%) ดังที่แสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 4 แสดงการรักษาและภาวะแทรกซ้อนของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงโดยพบว่าทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงได้รับการรักษาโดย inhaled nitric oxide 36 ราย (46.2%) โดยกลุ่มเสียชีวิตและกลุ่มรอดชีวิตได้รับ inhaled nitric oxide ไม่ได้แตกต่างกัน ผู้ป่วยบางรายได้รับยาขยายหลอดเลือดหลายชนิด โดยพบว่าได้รับ sildenafil, intravenous iloprost, bosentan, milrinone ในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน แต่ในกลุ่มเสียชีวิต ได้ inhaled iloprost และ magnesium sulphate มากกว่ากลุ่มรอดชีวิต การให้การประคับประคองความดันโลหิตให้อยู่ในระดับเหมาะสม พบว่าทารกทั้ง 2 กลุ่มได้รับสารน้ำ เช่น normal saline, packed red cell, fresh frozen plasma, albumin และการให้ยากระตุ้นความดันโลหิต เช่น dopamine, dobutamine, epinephrine ของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน แต่พบว่าในกลุ่มที่รอดชีวิตได้รับ norepinephrine มากกว่ากลุ่มที่เสียชีวิต ยาที่ให้ผู้ป่วยลดความเจ็บปวดและให้สงบในกลุ่ม fentanyl และ morphine ไม่มีความแตกต่างกันของทั้ง 2 กลุ่ม แต่พบว่าในกลุ่มที่รอดชีวิตได้รับ midazolam มากกว่ากลุ่มที่เสียชีวิต ส่วนภาวะแทรกซ้อนขณะที่ทารกมีภาวะความดันเลือดในปอดสูง พบว่ากลุ่มรอดชีวิตเกิด ventilator associated pneumonia, cholestasis jaundice, chronic lung disease/bronchopulmonary dysplasia มากกว่ากลุ่มเสียชีวิต ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ไม่มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 5 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง โดยใช้สถิติ Univariate และ Multivariate logistic regression พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงใน Univariate logistic regression ได้แก่ สถานที่เกิด ระยะเวลาใช้เครื่องช่วยหายใจ maximum oxygen index การใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง การได้รับ inhaled iloprost และการเกิด ventilator associated pneumonia เมื่อทำการวิเคราะห์เพื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัยกวนใน Multivariate logistic regression พบว่าปัจจัยที่ยังคงความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเสียชีวิตของทารกที่มีภาวะความดัน

เลือดในปอดสูง มี 4 ปัจจัย ได้แก่ ทารกที่ส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น maximum oxygen index การใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง และการเกิด ventilator associated pneumonia โดยพบว่าทารกที่ส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่นเสียชีวิตมากกว่า 6.5 เท่า เมื่อเทียบกับทารกเกิดในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ค่า maximum oxygen index ที่เพิ่มขึ้น 1 หน่วยมีโอกาสเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 6% ทารกที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจความถี่สูงมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตลดลง 88% เมื่อเทียบกับทารกที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจแบบปกติ [Adjusted OR 0.12 (95%CI 0.02-0.91) P-value 0.040] และทารกที่มี ventilator associated pneumonia ร่วมด้วยมีโอกาสเสียชีวิตสูงเกือบ 15 เท่าของทารกที่ไม่มี ventilator associated pneumonia [Adjusted OR 14.84 (95%CI 2.06-107.02) P-value 0.007] และค่าความสัมพันธ์ดังกล่าวไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัยกวนอื่นๆ ในตาราง

ในกลุ่มที่รอดชีวิต 46 ราย (59%) มีผู้ป่วย 3 รายขาดการติดตาม ในผู้ป่วยที่ได้ติดตามหลังจำหน่ายจนถึงปัจจุบัน พบว่าทารกมีพัฒนาการปกติ 38 ราย (88.4%) มีพัฒนาการล่าช้า 5 ราย (12%) และมีภาวะปอดเรื้อรังหลังจำหน่าย 3 ราย (7%) โดยไม่พบการตรวจการคัดกรองการได้ยินผิดปกติ

ตารางที่ 1 ลักษณะทางสังคมประชากรและทางคลินิกของทารกแรกเกิดที่มีความดันเลือดในปอดสูง

Characteristic	Total N=78	Survived N=46	Dead N=32	P-value*
Male	51 (65.4)	34 (73.9)	17 (53.1)	0.058
Route of delivery				0.463
- Normal labor	25 (32.1)	16 (34.8)	9 (28.1)	
- Cesarean section	52 (66.7)	29 (63.0)	23 (71.9)	
- Vacuum extraction	1 (1.3)	1 (2.2)	0	
Place of birth				0.016
- Tertiary hospital	42 (53.8)	30 (65.2)	12 (37.5)	
- Refer from general hospital	36 (46.2)	16 (34.8)	20 (62.5)	
Apgar score at 1 minute				0.879
- ≤ 7	14 (17.9)	8 (17.4)	6 (18.8)	
- > 7	64 (82.1)	38 (82.6)	26 (81.3)	
Apgar score at 5 minute				0.710
- ≤ 7	4 (5.1)	2 (4.3)	2 (6.3)	
- > 7	74 (94.9)	44 (95.7)	30 (93.8)	
Gestational age (wks)	37.8 ± 1.6	37.8 ± 1.7	37.7 ± 1.4	0.930
Body weight (grams)	3,028.9 ± 595.8	3,135.9 ± 656.9	2,875.1 ± 462.5	0.057
Aged of diagnosis PPHN (hrs)	6 (4-20.3)	6.5 (4-21.3)	6 (2.3-19.5)	0.389
Aged of diagnosis ≤ 24 hours	67 (85.9)	39 (84.8)	28 (87.5)	0.733
Duration of mechanical ventilator (days)	9.0 (2.8-18.0)	13.5 (9.5-22.0)	2.0 (1.0-5.8)	< 0.001
Duration of received oxygen (days)	16.0 (2.8-25.5)	21.5 (16.0-33.0)	2.0 (1.0-5.8)	< 0.001
Maximum oxygen index	20.7 (14.5-32.6)	17.7 (10.2-24.0)	31.0 (18.9-46.0)	< 0.001
Minimum PaO ₂ before treatment	57.0 (47.0-71.0)	67.0 (52.5-87.0)	48.4 (34.9-58.4)	< 0.001
Length of stay (days)	19.5 (3.0-32.3)	27.0 (20.8-38.2)	2.0 (1.0-5.8)	< 0.001
Echocardiogram	66 (84.6)	45 (97.8)	21 (65.6)	< 0.001
High frequency ventilator (HFV)	58 (74.4)	30 (65.2)	28 (87.5)	0.027
Maternal complication of pregnancy	29 (37.2)	18 (39.1)	11 (34.4)	0.669
Maternal age	27.9 ± 5.9	28.4 ± 6.1	27.1 ± 5.5	0.337
Underlying disease of mother	3 (3.8)	2 (4.3)	1 (3.1)	0.780

หมายเหตุ ข้อมูลในตารางแสดงเป็น N(%), mean ± SD, median (interquartile range) ตามลักษณะตัวแปรเชิงคุณภาพ ตัวแปรต่อเนื่องที่มีการแจกแจงแบบปกติและไม่ปกติ

*P-value เป็นการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเสียชีวิตและกลุ่มรอดชีวิตโดยใช้สถิติ Chi-square test, Non independent t test และ Mann-Whitney U Test

ตารางที่ 2 สาเหตุของทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง (78 ราย)

สาเหตุ	จำนวน (ร้อยละ)
Transient tachypnea of newborn	21 (26.9)
Meconium aspiration syndrome	13 (16.7)
Congenital pneumonia	12 (15.4)
Respiratory distress syndrome	9 (11.5)
Asphyxia /hypoxia	9 (11.5)
Congenital diaphragmatic hernia	3 (3.8)
Lung hypoplasia (history of oligohydramnios)	3 (3.8)
Idiopathic pulmonary hypertension of newborn	2 (2.6)
Severe anemia	2 (2.6)

ตารางที่ 3 ภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ของมารดา (29 ราย)

ภาวะแทรกซ้อนของมารดา	จำนวน (ร้อยละ)
Gestational diabetic mellitus	9 (11.5)
Premature rupture of membrane	4 (5.1)
Intrauterine growth retardation	4 (5.1)
Meconium stained amniotic fluid	4 (5.1)
Pregnancy induced hypertension	2 (2.6)
Fetal distress	2 (2.6)
Urinary tract infection	1 (1.3)
No antenatal care	1 (1.3)

ตารางที่ 4 การรักษาและภาวะแทรกซ้อนของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง

Treatment and complication	Total N=78	Survived N=46	Dead N=32	P-value
Received vasodilator drugs				
Inhaled nitric oxide	36 (46.2)	22 (47.8)	14 (43.8)	0.722
Duration of inhale nitric oxide (hrs)	72 (52.3-75.0)	72 (70.0-77.0)	57 (8.3-73.3)	0.035
Sildenafil	47 (60.3)	28 (60.9)	19 (59.4)	0.894
Intravenous iloprost	68 (87.2)	38 (82.6)	30 (93.8)	0.270
Inhaled iloprost	24 (30.8)	9 (19.6)	15 (46.9)	0.010
Bosentan	28 (35.9)	17 (37.0)	11 (34.4)	0.815
Milrinone	26 (33.3)	13 (28.3)	13 (40.6)	0.255
Magnesium sulphate	5 (6.4)	0	5 (15.6)	0.021
Received inotropic drugs				
Dopamine	70 (89.7)	41 (81.9)	29 (90.6)	0.830
Dobutamine	43 (55.1)	26 (56.5)	17 (53.1)	0.767
Epinephrine	68 (87.2)	37 (80.4)	31 (96.9)	0.073
Norepinephrine	36 (46.2)	20 (43.5)	16 (50.0)	0.021
Received sedative drugs				
Fentanyl	75 (96.2)	43 (93.5)	32 (100)	0.382
Midazolam	54 (69.2)	37 (80.4)	17 (53.1)	0.010
Morphine	2 (2.6)	2 (4.3)	0	0.641
Received volume expander				
Normal saline	63 (80.8)	34 (73.9)	29 (90.6)	0.065
Paced red cell	25 (32.1)	13 (28.3)	12 (37.5)	0.390
Fresh frozen plasma	51 (65.4)	32 (69.6)	19 (59.4)	0.352
Albumin	20 (25.6)	10 (21.7)	10 (31.3)	0.344
Ventilator associated pneumonia	27 (34.6)	24 (52.2)	3 (9.4)	<0.001
Pneumothorax	50 (64.1)	29 (63.0)	21 (65.6)	0.815
Upper gastrointestinal bleeding	10 (12.8)	6 (13.0)	4 (12.5)	1.000
Acute kidney injury	9 (11.9)	4 (8.7)	5 (15.6)	0.561
Cholestatic jaundice	11 (14.1)	10 (21.7)	1 (3.1)	0.046
Sepsis	35 (44.9)	24 (52.2)	11 (34.4)	0.120
Chronic lung disease/ Bronchopulmonary dysplasia	15 (19.2)	14 (30.4)	1 (3.1)	0.003
Pulmonary hemorrhage	19 (24.4)	9 (19.6)	10 (31.3)	0.237
Seizure	8 (10.3)	6 (13.0)	2 (6.3)	0.553
Intraventricular/intracerebral hemorrhage	5 (5.1)	1 (2.2)	3 (9.4)	0.370

หมายเหตุ ข้อมูลในตารางแสดงเป็น N(%) และ median (interquartile range) ตามลักษณะตัวแปรเชิงคุณภาพ ตัวแปรต่อเนื่องที่มีการแจกแจงไม่ปกติและ p value เป็นการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเสียชีวิตและกลุ่มรอดชีวิตโดยใช้สถิติ Chi-square test และ Mann-Whitney U Test

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกความดันเลือดในปอดสูง โดยใช้สถิติ Univariate และ Multivariate binary logistic regression

Factors	Crude OR (95%CI)	P-value	Adjusted OR (95%CI)*	P-value*
Male vs Female	0.40 (0.15-1.04)	0.060	NA	NA
Place of birth				
- Tertiary hospital	Ref		Ref	
- Refer from general hospital	3.13 (1.22-7.99)	0.017	6.43 (1.44-28.76)	0.015
Apgar at 1 minute				
- > 7	0.91 (0.28-2.94)	0.878	NA	NA
- ≤ 7	Ref			
Apgar at 5 minute				
- > 7	1.47 (0.20-10.99)	0.709	NA	NA
- ≤ 7	Ref			
Aged onset of diagnosis ≤ 24 hrs	0.80 (0.21-2.98)	0.796	NA	NA
Duration of mechanical ventilator, for everyday longer admission	0.90 (0.85-0.96)	0.002	1.00 (0.92-1.07)	0.802
Maximum Oxygen index, for every unit increasing	1.08 (1.03-1.13)	<0.001	1.06 (1.00-1.12)	0.047
High frequency ventilator	0.21 (0.08-0.90)	0.033	0.12 (0.02-0.91)	0.040
Inhaled nitric oxide	1.18 (0.48-2.92)	0.723	NA	NA
Sildenafil	1.06 (0.42-2.67)	0.894	NA	NA
Inhaled iloprost	0.28 (0.10-0.75)	0.012	0.64 (0.15-2.77)	0.554
Bosentan	1.12 (0.44-2.88)	0.815	NA	NA
Milrinone	0.58 (0.22-1.49)	0.257	NA	NA
Inotropic drugs	0	0.999	NA	NA
Sedative drugs	0	0.999	NA	NA
Ventilator associated pneumonia	10.55 (2.81-39.55)	<0.001	14.84 (2.06-107.02)	0.007
Pneumothorax	0.89 (0.35-2.30)	0.815	NA	NA
Sepsis	2.08 (0.82-5.28)	0.122	NA	NA

*OR and P-value adjusted for all factors in the table

อภิปรายผลการศึกษา

ในการศึกษาผลการรักษาและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โดยจากการศึกษานี้พบการเกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกที่อายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ขึ้นไป พบ 2.6 ต่อ 1000 การเกิดมีชีพ การเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดพบร้อยละ 41 และนอกจากนี้พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารก

แรกเกิดมี 4 ปัจจัย ได้แก่ ทารกที่ส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น ค่า maximum oxygen index ที่สูง การใช้เครื่องหายใจ ความถี่สูงและการเกิด ventilator associated pneumonia

การเกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกที่อายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ขึ้นไปในการศึกษานี้สูงกว่าการศึกษาที่สหรัฐอเมริกา²² ที่พบ 1.8 ต่อ 1000 การเกิดมีชีพ โดยส่วนใหญ่ในประเทศกำลังพัฒนาการเกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดค่อนข้างสูงเนื่องจากมีทารกเกิดก่อนกำหนดมาก การติดเชื้อในทารกแรกเกิดสูง และเศรษฐกิจทางสังคมที่ไม่ดี และบางโรงพยาบาลไม่มีการรักษาด้วยแก๊สไนตริกออกไซด์ จะมีเฉพาะโรงพยาบาลศัลยกรรมและการรักษาด้วย ECMO ก็จำกัดเฉพาะในโรงเรียนแพทย์เท่านั้น ทำให้พบการเสียชีวิตค่อนข้างสูง²³

การเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดในการศึกษานี้พบ 2 ใน 5 ของผู้ป่วยซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่โรงพยาบาลมหาราชชนนครราชสีมา²⁰ ที่พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 46.4 แต่การเสียชีวิตน้อยกว่าการศึกษาที่นครพนม²⁴ สุราษฎร์ธานี²⁵ และขอนแก่น²⁶ ที่พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 59.4, 71.7 และ 69 ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะทั้งโรงพยาบาลดังกล่าวยังไม่มีการรักษาด้วยแก๊สไนตริกออกไซด์ในช่วงที่ทำการศึกษา แต่การเสียชีวิตสูงกว่าการศึกษาใน Asian multicenter²¹ ที่ทำการศึกษาในประเทศไทย(หาดใหญ่) ญี่ปุ่น ญวต อินเดีย ปากีสถานและสิงคโปร์ ที่พบอัตราการเสียชีวิตเฉลี่ยร้อยละ 20.6

สาเหตุของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดที่พบมากที่สุด เกิดจากภาวะ transient tachypnea of newborn ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาที่พบจากภาวะสูดสำลักขี้เทา (meconium aspiration syndrome) มากที่สุด^{20-21,24-25} รองลงมาพบสาเหตุจาก meconium aspiration syndrome, congenital pneumonia ตามลำดับ โดยจากการศึกษานี้ที่พบสาเหตุจากภาวะ transient tachypnea of newborn มากที่สุด เป็นสาเหตุจากการขาดออกซิเจนจากภาวะที่ยังมีน้ำในปอดเหลืออยู่ โดยในช่วงแรกจะที่ทารกมีอาการหายใจลำบากส่วนใหญ่

ให้การรักษาโดยการให้เฉพาะออกซิเจน ทำให้ผลการรักษาต่ำส่งผลทำให้ความดันเลือดในปอดสูงขึ้น หลังจากที่ได้มีการวิเคราะห์ข้อมูลเบื้องต้น ได้มีการเฝ้าระวังในทารกกลุ่มนี้มากขึ้น โดยหากเริ่มมีภาวะหายใจลำบากจะให้การรักษาโดยใช้ non invasive ventilator (NCPAP, HHHFNC) ซึ่งพบว่าลดภาวะการขาดออกซิเจนได้ดีกว่าให้ออกซิเจนเพียงอย่างเดียว และลดการเกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูง ส่วนสาเหตุจากการสูดสำลักขี้เทา ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะนี้อยู่แล้วได้มีการเฝ้าระวังตั้งแต่เริ่มแรก ทำให้สามารถวินิจฉัยและรักษาได้รวดเร็ว

การวินิจฉัยภาวะความดันเลือดในปอดสูงที่ดีที่สุด คือ การทำการตรวจคลื่นสะท้อนหัวใจหรือ echocardiogram⁷ เพื่อบอกภาวะ right to left shunt และการแยกจากภาวะหัวใจแต่กำเนิดชนิดเขียว โดยการศึกษานี้มีทารกที่ได้รับการตรวจคลื่นสะท้อนหัวใจร้อยละ 84.6 ใกล้เคียงกับการศึกษา Asian multicenter²¹ มีส่วนน้อยที่ไม่ได้รับการตรวจเพราะบางรายมีอาการรุนแรงและเสียชีวิตก่อนและมีข้อจำกัดด้านกุมารแพทย์โรคหัวใจ ซึ่งในสถานที่ที่มีข้อจำกัดในการตรวจคลื่นสะท้อนหัวใจจะใช้การวินิจฉัยทางคลินิกและความแตกต่างของ preductal และ postductal oxygen saturation มากกว่าหรือเท่ากับ 5 % ร่วมกับการทำ hyperoxia-hyperventilation test²⁷ เพื่อให้การวินิจฉัยแยกโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียวและให้การรักษาเบื้องต้นไปก่อน

ค่ามัธยฐานการเกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูงอยู่ที่ 6 ชั่วโมงหลังเกิด ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่นครพนม²⁴ ที่พบค่าเฉลี่ยการเกิดที่อายุ 6.19 ชั่วโมง และส่วนใหญ่ร้อยละ 85.9 เกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูงภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิด เหมือนกับการศึกษาที่สุราษฎร์ธานี²⁵ ดังนั้นควรเฝ้าระวังทารกกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูงภายใน 24 ชั่วโมงแรก โดยเฉพาะใน 6 ชั่วโมงแรกของชีวิต

การใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูงในการรักษาทารกความดันเลือดในปอดสูง เพื่อให้ออกซิเจนในร่างกายเพิ่มขึ้นและทำให้ปอดทำงานดีขึ้น ช่วยในการตอบสนองต่อการรักษาด้วยแก๊สไนตริกออกไซด์และลด

การเสียชีวิต²⁸ การศึกษานี้พบว่าทารกใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง(HFOV)เป็นส่วนใหญ่อ้อยละ 74.4 เพราะส่วนใหญ่วินิจฉัยภาวะหายใจลำบากอย่างรุนแรง เหมือนกับการศึกษาที่ผ่านมา²⁰⁻²¹ แต่ meta-analysis²⁹ ที่ผ่านมามีการให้แก๊สไนตริกออกไซด์ในทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายและทารกครบกำหนด จะลดการเสียชีวิตและการทำ ECMO ได้ relative RR 0.66 (0.57-0.77) ในการศึกษาพบว่าพบว่าทารกได้รับ inhaled nitric oxide อ้อยละ 46.2 และพบว่าการใช้แก๊สไนตริกออกไซด์ ไม่ได้ลดการเสียชีวิตในทารกภาวะความดันเลือดในปอดสูง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Asian multicenter²¹ ที่พบว่ากลุ่มที่ได้ inhaled nitric oxide มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่า เพราะความรุนแรงของผู้ป่วยในแต่ละรายมีความแตกต่างกัน อีกทั้งแก๊สไนตริกออกไซด์ราคาค่อนข้างแพง หากทารกมีอาการไม่รุนแรงมากในช่วงแรก จะใช้การรักษาโดยให้ยาขยายหลอดเลือดชนิดอื่นไปก่อน แต่บางรายพัฒนาความรุนแรงของโรคภายหลังจึงได้รับแก๊สไนตริกออกไซด์ ในช่วงที่อาการหนักมากแล้วทำให้การตอบสนองไม่ดีมากนัก ส่วนยาขยายหลอดเลือดอื่นๆ เช่น sildenafil, intravenous iloprost, bosentan, milrinone ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม เหมือนกับการศึกษาที่ผ่านมา²⁴⁻²⁵

ผู้ป่วยภาวะความดันเลือดในปอดสูงมีภาวะรุนแรงมากมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจนเสียชีวิตสูง โดยจากการศึกษาพบว่าทารกกลุ่มรอดชีวิต พบการเกิด ventilator associated pneumonia, chronic lung disease/ bronchopulmonary dysplasia สูงกว่ากลุ่มเสียชีวิต เหมือนกับกับศึกษามหาชนครราชสีมา²⁰ ซึ่งสิ่งสำคัญในการรักษาผู้ป่วยช่วงวิกฤติ คือ ต้องรีบลดความดันเลือดในปอดลงเร็วที่สุด และรีบนำท่อช่วยหายใจออกเร็วที่สุด เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวที่ตามมา

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตของภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด คือ ทารกที่ส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น ค่า maximum oxygen index ที่สูง การใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูงและการเกิด ventilator associated pneumonia โดยจากการศึกษานี้พบว่าทารก

ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูงลดการเสียชีวิตได้ซึ่งเหมือนกับการศึกษาของ Kinsella³⁰ น่าจะเป็นเพราะการใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูงในผู้ป่วยที่มีสภาพปอดมีรุนแรงทำให้สามารถทำให้ปอดดีขึ้นและส่งผลทำให้ก๊าซไนตริกออกไซด์หรือยาขยายหลอดเลือดอื่นๆ ออกฤทธิ์และมีประสิทธิภาพมากขึ้น

ข้อจำกัดของการวิจัยนี้ คือ เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน การสืบข้อมูลทางเวชระเบียนของผู้ป่วยบางส่วนอาจมีความไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ เช่น บางรายไม่มีผลค่าออกซิเจนในเลือดจากเส้นเลือดแดง ทำให้อาจเกิดความคลาดเคลื่อนของการแปลผลข้อมูลต่างๆ และจำนวนกลุ่มประชากร ในช่วงที่ทำการศึกษายังมีจำนวนไม่มากนัก การวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษาครั้งนี้จึงอาจไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ประเมินความแตกต่างทางสถิติได้สำหรับบางปัจจัย

จากการศึกษานี้ในสถานที่ที่มีข้อจำกัดในการตรวจคลื่นสะท้อนหัวใจ สามารถนำการวินิจฉัยทางคลินิกและการพบความแตกต่างของ preductal และ postductal oxygen saturation มากกว่าหรือเท่ากับ 5% ให้การวินิจฉัยและรักษาไปก่อนโดยไม่ต้องรอการตรวจโดยคลื่นสะท้อนหัวใจ และสามารถประเมินความรุนแรงของโรคได้จากการดูค่า maximum oxygen index ที่สูงหรือจาก minimum PaO₂ ก่อนการรักษาที่ต่ำมาก เพื่อการพิจารณาในการรักษาโดยใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูง การใช้แก๊สไนตริกออกไซด์และหรือร่วมกับการให้ยาขยายหลอดเลือดอื่นๆ ร่วมด้วย ส่วนผลการรักษาในทารกที่รอดชีวิตจากภาวะความดันเลือดในปอดสูง ยังต้องติดตามผู้ป่วยในระยะยาว

สรุป

ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดเป็นปัญหาที่มีการเสียชีวิตสูง โดยสาเหตุที่พบมากที่สุดจากการศึกษานี้คือ ภาวะ transient tachypnea of newborn และพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิต ได้แก่ ทารกที่ส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น ค่า maximum oxygen index ที่สูง การใช้เครื่องช่วยหายใจความถี่สูงและการเกิด

ventilator associated pneumonia ดังนั้นการเฝ้าระวังและการป้องกันปัจจัยเสี่ยงที่จะนำมาสู่ภาวะความดันเลือดในปอดสูงเป็นสิ่งสำคัญที่สุดเพื่อที่จะลดการเสียชีวิตและการเกิดภาวะแทรกซ้อน

กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณ ดร.นพ.ปริญญา ชำนาญ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ที่เป็นที่ปรึกษาด้านวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติและตรวจทานงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Lakshminrusimha S, Mathew B, Leach CL. Pharmacologic strategies in neonatal pulmonary hypertension other than nitric oxide. *Semin Perinatol* 2016;40:160-73.
2. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:262-71.
3. Barbara JS, Robirt MK. Respiratory tract disorders. *Nelson textbook of pediatrics* 17 th edition 2004; p.584-6.
4. Zahka KG. Cardiovascular problems of the neonate. In: Martin R, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Disease of the fetus and infant*. 9th ed. St Louis: ELSEVIER Mosby;2011.p.1269-72.
5. Teng RJ, Wu TJ. Persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Formos Med Assoc* 2013;112:177-84.
6. Ambalavanan N, Carlo W. Persistent pulmonary hypertension of the newborn (Persistent Fetal circulation). In: Kliegman R, Stanton BF, St Geme JW, Schor N, editors. *Nelson textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: ELSEVIER;2016.p.860-2.
7. Konduri GG, Kim UO. Advance in the diagnosis and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:579-600.
8. Satyan L, Martin K. Persistent pulmonary hypertension of newborn. *NeoReviews* 2015;16:e685-92.
9. Chotigeat U, Khorana M, Kanjanapattanakul W. Outcome of neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn treated with inhaled nitric oxide. *J Med Assoc Thai* 2002;85:800-7.
10. Roberts JD, Fineman JR, Morin FC, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 1997;336:605-10.
11. Wessel DL, Adatia I, Van LJ, Thompson JE, Kane JW, Stark AR, et al. Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1997;100:e7.
12. Chotigeat U, Jaratwashirakul S. Inhaled iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Med Assoc Thai* 2007;90:167-70.
13. Chotigeat U, Champrasert M, Khorana M, Sangtaweasin V, Kanjanapattanakul W. Iloprost Inhalation for the Treatment of Severe Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, Experience at QSNICH. *J Med Assoc Thai* 2014;97:89-94.
14. Yaseen H, Darwich M, Hamdy H. Is Sildenafil an Effective Therapy in the Management of Persistent Pulmonary Hypertension? *Journal of Clinical Neonatology* 2012;4: 171-5.
15. McNamara P, Shivananda SP, Sahni M, Freeman D, Taddio A. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14:74-84.
16. Bassler D, Kreutzer K, McNamara P, Kirpalani H. Milrinone for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev*:CD007802.

17. Maneenil G, Thatrimontrichai A, Janjindamai W, Dissaneevate S. Effect of bosentan therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics and Neonatology* 2018;59:58-64.
18. Ho JJ, Rasa G. Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of newborn. *Cochrane JdDatabase Syst Rev*:CD005588.
19. Krishnan L, Souza NA, Baliga M, Treatment of severe persistent pulmonary hypertension of newborn with magnesium sulfate. *Indian J Pediatr* 1993;60:597-600.
20. พิษญาถนอมสิงห์. ผลการรักษาภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดอายุครรภ์ 34 สัปดาห์ขึ้นไปในโรงพยาบาลมาราชนครราชสีมา. *เวชสารโรงพยาบาลมหาสารคาม* 2554;35:31-43.
21. Nakwan N, Jain S, Kumar K, et al. An Asian multicenter retrospective study on persistent pulmonary hypertension of the newborn : incidence, etiology, diagnosis, treatment and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;34:1-6.
22. Steurer MA, Jelliffe-Pawlawski LL, Baer RJ, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California. *Pediatrics* 2017;139:e20161165.
23. Goldenberg RL, McClure EM. Maternal, fetal and neonatal mortality: lessons learned from historical changes in high income countries and their potential application to low-income countries. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2015;1:3.
24. ชรินทร์ พนาอรุณวงศ์. ภาวะความดันเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลนครพนม. *วารสารโรงพยาบาลนครพนม* 2561;4:5-18.
25. นพวรรณ พงศ์โสภ. ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี. *วารสารวิชาการแพทย์ เขต 11* 2560;31:49-59.
26. วรนาฏ จันทร์ขจร, อำนวยพร อภิรักษากร. ผลการรักษาภาวะความดันเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลตติยภูมิ. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2563;59:131-8.
27. Narang A, Bhakoo ON, Nair PM, et al. Persistent pulmonary arterial hypertension of the newborn. *Indian J Pediatr* 1992;59:735-9.
28. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997;131:55-62.
29. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, et al. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD000399.
30. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high frequency oscillatory ventilator in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997;131:55-62.

Treatment outcome and risk factors associated mortality of persistent pulmonary hypertension of newborn in sunpasitthiprasong hospital

Pornpimon Rojanakarin

Abstract

Introduction : Persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN) is a clinical characteristic to high pulmonary pressure and severe hypoxemia causing the circulation failure after birth and resulting in a high mortality and morbidity.

Objective : To determine treatment outcome and risk factors associated with mortality of persistent pulmonary hypertension of newborn in Sunpasitthiprasong hospital.

Methods : A retrospective observational cohort study was performed by reviewing medical records and data collection in information program of neonates with PPHN who were born ≥ 34 weeks gestation and admitted in Sunpasitthiprasong hospital between 1 October 2018 and 30 September 2020.

Results : Seventy-eight neonates with PPHN were enrolled. The mortality rate of PPHN was 41% (32 patients). Fifty-two neonates with PPHN (66.7%) were born by cesarean section and forty-two neonates with PPHN (53.8%) were born in Sunpasitthiprasong hospital. Sixty-seven neonates (85.9%) were diagnosed in 24 hours after birth. The most common cause of PPHN was transient tachypnea of newborn 21 neonates (26.9%). The risk factors associated with mortality of PPHN were neonates being referred from other hospitals, high maximum oxygen index, used of high frequency oscillatory ventilator and neonates with ventilator associated pneumonia.

Conclusion : Persistent pulmonary hypertension of newborn is the important problem that associated with high mortality and morbidity. The high risk neonates should be observe closely and monitoring to prevent PPHN which resulting in decrease in mortality and morbidity.

Keywords : Persistent pulmonary hypertension of newborn, outcome, mortality