

Association between preeclamptic women and neonatal respiratory distress

Nunthida Lohawijarn

Department of Pediatrics, Pattani Hospital

Received September 21, 2025 Revised March 25, 2026 Accepted March 30, 2026

Abstract

Background: Neonatal respiratory distress (RD) is a common cause of admission to neonatal intensive care units. The condition arises from both pulmonary and extrapulmonary abnormalities. Several factors contributing to respiratory distress in newborns, including preeclamptic mothers. Pattani Hospital has a relatively high incidence of preeclampsia and RD. However, the casual relationship between RD and preeclampsia remains inconclusive.

Objective: To investigate the causal relationship between preeclampsia and RD.

Method: This study is a confirmative etiognostic research (risk factor) using a retrospective observational sub-cohort sampling design at the Obstetrics and Gynecology and Pediatric Departments of Pattani Hospital. The study included newborns with and without RD born to mothers with preeclampsia and mothers with normal blood pressure, between January to June 2023. Data were collected from newborns delivered by mothers with preeclampsia (index cohort) during the study period and randomly sample newborns delivered by mothers with normal blood pressure (referent sub-cohort sampling) on the same dates as the index cohort in the same database. Data were retrieved from patient medical records and the hospital's Hos-Xp program. Compared the risk factors for RD between the two cohorts using exact probability tests and t-tests. Analyzed the causal pathways of the relationship using structural equation modeling (SEM).

Result: Among patients from both cohorts, there were 46 newborns with RD and 228 newborns without RD. Factors potentially associated with RD in newborns, identified through SEM include: 1. Low birth weight, LBW (<2,500 gm; OR=4.03; 95% CI; 1.78, 9.09), 2. Preterm (OR=2.49; 95% CI; 1.11, 5.56), and 3. Gestational diabetes mellitus (GDM) (OR=3.00; 95% CI; 1.55, 5.79). The preeclamptic women increased the risk by only 1.30 times and it was not statistically significant. Significant pathways were identified between preeclampsia and preterm birth, preterm birth and LBW, and LBW and RD across three pathways, however, GDM was not part of these pathways.

Conclusion: Preeclampsia did not have a direct effect on the occurrence of neonatal respiratory distress, however, it had an indirect effect through preterm birth, and low birth weight.

Keywords: Preeclampsia, Respiratory distress, Newborn, Admission

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะครรภ์เป็นพิษในมารดาและภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด

นันทิศา โลหะวิจารณ์

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลปัตตานี

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่ทำให้ทารกต้องเข้ารับการรักษาในหน่วยอภิบาลทารกแรกเกิดภาวะวิกฤต สาเหตุเกิดจากความผิดปกติที่ปอดและภายนอกปอด ปัจจัยที่ทำให้ทารกหายใจลำบากมีหลายปัจจัยรวมทั้งภาวะครรภ์เป็นพิษในมารดา โรงพยาบาลปัตตานี มีอุบัติการณ์ภาวะครรภ์เป็นพิษในมารดา และภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดค่อนข้างสูง การศึกษาความเป็นสาเหตุระหว่างภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดและ ภาวะครรภ์เป็นพิษในมารดา ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลระหว่างภาวะครรภ์เป็นพิษในมารดา กับ ภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด

วิธีการศึกษา: การศึกษาเชิงย้อนสมมติฐานเพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยง แบบการศึกษาย้อนหลัง และการสุ่มตัวอย่างแบบกลุ่มย่อย ที่กลุ่มงานสูติรีเวช และ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลปัตตานี ศึกษาทารกแรกเกิดที่มีและไม่มีภาวะหายใจลำบาก ที่คลอดจากมารดาภาวะครรภ์เป็นพิษ และมารดาความดันโลหิตปกติ ระหว่างมกราคมถึง มิถุนายน พ.ศ. 2566 ค้นหาข้อมูลทารกแรกเกิด ที่คลอดจากมารดาภาวะครรภ์เป็นพิษ ทุกรายในช่วงเวลาที่ศึกษา และสุ่มทารกแรกเกิด ที่คลอดจากมารดาที่มีความดันโลหิตปกติ ในวันที่พบมารดาภาวะครรภ์เป็นพิษ จากฐานข้อมูลเดียวกัน สืบค้นข้อมูลจากบันทึกเวชระเบียนผู้ป่วยและจาก Program Hos-Xp ของโรงพยาบาล เปรียบเทียบการมีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของภาวะหายใจลำบาก ในทารกทั้งสองกลุ่ม ด้วย exact probability test และ t-test วิเคราะห์เส้นทางของความสัมพันธ์ด้วยแบบจำลองสมการโครงสร้าง

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยจากทั้งสองกลุ่ม มีทารกแรกเกิดที่มีภาวะหายใจลำบาก 46 ราย และทารกที่ไม่มีภาวะหายใจลำบาก 228 ราย ลักษณะที่อาจเป็นปัจจัยที่มีผลต่อภาวะหายใจลำบาก ในทารกแรกเกิด ที่ได้จากแบบจำลองสมการโครงสร้าง ได้แก่ 1.ภาวะน้ำหนักร่างกายน้อย(OR=4.03; 95% CI; 1.78, 9.09) 2. ภาวะคลอดก่อนกำหนด (OR=2.49; 95% CI; 1.11, 5.56) และ 3. ภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (OR=3.00; 95% CI; 1.55, 5.79) ส่วนภาวะครรภ์เป็นพิษ ในมารดาเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารกเพียง 1.30 เท่า และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่นัยสำคัญ พบใน เส้นทางความสัมพันธ์ ระหว่าง ภาวะครรภ์เป็นพิษ กับ ภาวะคลอดก่อนกำหนดภาวะคลอดก่อนกำหนด กับ ภาวะน้ำหนักร่างกายน้อย และ ภาวะน้ำหนักร่างกายน้อย กับ ภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด ทั้ง 3 เส้นทางความสัมพันธ์ส่วน ภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ไม่ได้อยู่ใน เส้นทาง ของความสัมพันธ์ข้างต้น

สรุป: ภาวะครรภ์เป็นพิษไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงโดยตรงต่อการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด แต่มีผลทางอ้อมผ่านการคลอดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกเกิดน้อย

คำสำคัญ: ภาวะครรภ์เป็นพิษ, ภาวะหายใจลำบาก, ทารกแรกเกิด, การรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล

บทนำ

ภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด (respiratory distress, RD) เป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญที่ทำให้ทารกต้องเข้ารับการรักษาในหน่วยอภิบาลทารกแรกเกิดภาวะวิกฤต¹ (โดยพบอุบัติการณ์ของภาวะหายใจลำบากในประเทศพัฒนาแล้วร้อยละ 2.2 ถึง 7.6 ในประเทศอินเดียพบร้อยละ 0.7 ถึง 8.3² สำหรับประเทศไทยพบร้อยละ 2.75³ สาเหตุเกิดจากความผิดปกติที่ปอดและภายนอกปอด⁴ ปัจจัยที่ทำให้ทารกหายใจลำบากได้แก่ เพศชาย การคลอดก่อนกำหนด (preterm) การพบขี้เทาในน้ำคร่ำ การผ่าตัดคลอด (cesarean section) มารดาเป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus, GDM) มารดามีภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) มารดามีภาวะถุงน้ำคร่ำอักเสบติดเชื้อ (chorioamnionitis) น้ำคร่ำน้อย (oligohydramnios) หรือมีความผิดปกติของโครงสร้างของปอด⁵

ภาวะครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia) เป็นภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมพบประมาณร้อยละ 2 ถึง 8 ของการตั้งครรภ์ และในประเทศกำลังพัฒนาพบสูงถึงร้อยละ 16.7⁶ เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตของมารดา มากกว่า 50,000 คน และทารกมากกว่า 500,000 คนทั่วโลก⁷ preeclampsia ส่งผลทำให้เกิด ภาวะทารกโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth restriction, IUGR) การคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อย (low birth weight, LBW)⁸ มีภาวะขาดออกซิเจนในทารกแรกเกิด (birth asphyxia) มีผลต่อระบบโลหิตทำให้มี ภาวะเลือดข้น เกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ เกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด เกิดลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตาย (necrotizing enterocolitis, NEC) เลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage, IVH) รวมทั้งโรคของระบบทางเดินหายใจในทารกแรกเกิด โดยการศึกษาที่ประเทศไต้หวันพบว่าภาวะ preeclampsia เป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะหายใจลำบากของทารกตั้งแต่กำเนิดจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (respiratory distress syndrome, RDS) ในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม (very low birth weight)⁹ การศึกษาที่ประเทศสหรัฐอเมริกาในทารกอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์พบว่าภาวะ preeclampsia เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด RDS เช่นเดียวกัน¹⁰ และการศึกษาที่ประเทศจีน พบว่าภาวะ preeclampsia เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด RDS และปอดอักเสบทั้งในทารกคลอดก่อนกำหนด ครบกำหนด¹¹ แต่การศึกษาที่ประเทศเนเธอร์แลนด์พบว่า preeclampsia ลดความเสี่ยงต่อการเกิด RDS ในทารกแรกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย (late preterm)¹²

เนื่องจากโรงพยาบาลปัตตานี มีอุบัติการณ์ preeclampsia และภาวะ RD ค่อนข้างสูง การศึกษาความเป็นสาเหตุระหว่างภาวะ RD และ preeclampsia ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนและการศึกษาก่อนหน้านี้เน้นหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ preeclampsia กับ RDS โดยไม่ได้สนใจ RD จากสาเหตุอื่น ๆ การวิจัยนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลระหว่างภาวะครรภ์เป็นพิษในมารดา กับ ภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลระหว่างภาวะครรภ์เป็นพิษในมารดา กับ ภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาแบบ confirmative etiognostic (risk factor) ประเภท sub-cohort sampling design โดยศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (retrospective) ที่กลุ่มงานสูตินรีเวช และ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลปัตตานี สืบค้นข้อมูลย้อนหลังจากบันทึกเวชระเบียนผู้ป่วยและจาก Program Hos-Xp ของโรงพยาบาลศึกษาทารกแรกเกิดที่มีและไม่มีภาวะ RD ที่คลอดจากมารดา preeclampsia และมารดาความดันโลหิตปกติ ระหว่างมกราคม ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2566

เกณฑ์คัดเข้า: ผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่คลอดจากมารดา preeclampsia และมารดาความดันโลหิตปกติ

เกณฑ์คัดออก: ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน

กลุ่มศึกษาที่สนใจ คือ ทารกแรกเกิดที่คลอดจากมารดา preeclampsia (index cohort) ทุกรายในช่วงเวลาที่ศึกษา

กลุ่มเปรียบเทียบ คือ สุ่มทารกแรกเกิดที่คลอดจากมารดาที่มีความดันโลหิตปกติ (referent sub-cohort sampling) ในวันที่พบ index cohort จากฐานข้อมูลเดียวกัน

คำนวณขนาดศึกษา ภายใต้อสมมติฐานว่าตัวแปรภาวะ RD ในทารกแรกเกิด ในกลุ่มที่มารดา preeclampsia มีอัตราส่วนเท่ากับร้อยละ 24.82 และในกลุ่มมารดาที่ความดันโลหิตปกติมีอัตราส่วนเท่ากับร้อยละ 8.76 โดยใช้การทดสอบแบบ one-sided กำหนดระดับนัยสำคัญ (significance) หรือความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งที่ 0.05 และกำหนด power ที่ 0.80 กำหนดให้ ratio ของมารดา preeclampsia และมารดาความดันโลหิตปกติ เท่ากับ 1:1 คำนวณขนาดตัวอย่างการศึกษาได้กลุ่มมารดา preeclampsia 78 ราย และกลุ่มมารดาที่ความดันโลหิตปกติ 78 ราย ซึ่งจะครอบคลุมตัวแปร อายุครรภ์ และน้ำหนักทารกแรกคลอด

ตัวแปรทั้งหมดที่ต้องการศึกษาได้แก่ สาเหตุของภาวะ RD ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ การรักษา ปัจจัยด้านมารดา เช่น อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัว การได้รับยาก่อนคลอด วิธีการคลอด ปัจจัยด้านทารกได้แก่ เพศ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิดและคะแนน APGAR โดยค้นหาข้อมูลจากเวชระเบียนและจาก Program Hos-Xp ของโรงพยาบาล

นำข้อมูลที่ได้อาวิเคราะห์โดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป โดยข้อมูลตัวแปรอิสระวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทดสอบความสัมพันธ์ของตัวแปรด้วยสถิติ exact probability test และ t-test วิเคราะห์เส้นทางของความสัมพันธ์ด้วยแบบจำลองสมการโครงสร้าง (structural

equation modeling; SEM) โดยได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยโรงพยาบาลปัตตานีหมายเลข
รับรอง PTN-009-2567 ลงวันที่ 26 มีนาคม พ.ศ. 2567

นิยามศัพท์

1. Preeclampsia¹³ คือ ความดันโลหิตสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มิลลิเมตรปรอท ร่วมกับมีโปรตีน
ในปัสสาวะ (มากกว่าหรือเท่ากับ 300 mg ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือ Urine protein/creatinine
ratio/index (UPCI) มากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 mg/dL หรือ urine dipstick มากกว่าหรือเท่ากับ 2⁺)
และเกิดเมื่ออายุครรภ์มากกว่า 20 สัปดาห์
2. Severe preeclampsia คือ preeclampsia ที่พบร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ คือ
 1. ความดันโลหิต systolic สูงมากกว่าหรือ เท่ากับ 160 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิต
diastolic มากกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิเมตรปรอท ในการวัด 2 ครั้งที่ทำกันอย่างน้อย 6 ชั่วโมง
 2. thrombocytopenia (เกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/ลบ.มม.)
 3. การทำงานของไตผิดปกติ ค่า serum creatinine มากกว่า 1.1 mg/dL หรือเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า
ของ serum creatinine เดิมโดยไม่ได้มีโรคไตอื่น
 4. การทำงานของตับผิดปกติ จุกแน่นใต้ลิ้นปี่ หรือปวดใต้ชายโครงขวา มีการเพิ่มขึ้นของค่า
liver transaminase เป็น 2 เท่าของค่าปกติ
 5. pulmonary edema หรือเกิด cyanosis
 6. ตามัว ปวดศีรษะ (cerebral or visual disturbance)
3. ภาวะ RD¹⁴ คือ ทารกมีความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจอย่างน้อย 2 ข้อ ดังต่อไปนี้
 1. หายใจเร็ว (tachypnea) หมายถึง มีอัตราการหายใจมากกว่า 60 ครั้ง/นาที
 2. หายใจปีกจมูกบาน (nasal flaring)
 3. หน้าอกบุ๋ม (chest wall retraction)
 4. ร้องครางขณะหายใจออก (grunting)
 - 5 ความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือดน้อยกว่า 95% เมื่อวัดด้วยเครื่องวัดออกซิเจนที่ปลายนิ้ว
(desaturation)

ผลการศึกษา

ทารกแรกเกิดที่นำมาศึกษาทั้งหมด 274 ราย เป็นทารก RD 46 ราย หายใจปกติ 228 ราย สาเหตุของ RD
ส่วนใหญ่เกิดจากภาวะการปรับตัวล่าช้าหลังคลอด (delayed transition) ร้อยละ 28.3 ระยะเวลาที่เริ่มมี RD

ส่วนมากมีอาการทันทีหลังเกิด ร้อยละ 60.9 ได้รับการรักษาด้วยออกซิเจน (cannula, box) ร้อยละ 69.6 ต้องใส่เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 15.2 เสียชีวิตร้อยละ 1.1 (ตารางที่1)

ตารางที่ 1 ลักษณะของภาวะหายใจลำบากในทารก

สาเหตุของภาวะหายใจลำบาก	จำนวน	ร้อยละ
Respiratory distress syndrome (RDS)	7	15.2
Meconium aspiration syndrome (MAS)	1	2.2
Transient tachypnea of the newborn (TTNB)	9	19.6
Delayed transition	13	28.3
Pneumonia	4	8.7
Early onset neonatal sepsis	4	8.7
Hypoglycemia	9	19.6
Congenital anomalies	3	6.5
Omphalocele	1	2.2
ระยะเวลาที่เริ่มมีภาวะหายใจลำบาก (ชั่วโมง)		
At birth	28	60.9
1-6	15	32.6
>6	3	6.5
การรักษา		
Resuscitation at birth PPV	10	21.7
Oxygen therapy (cannula, box)	32	69.6
HHFNC or nasal CPAP	11	23.9
Endotracheal Tube	7	15.2
ผลการรักษา		
Discharge	268	97.8
Refer	3	1.1
Death	3	1.1

Data are n (%) for categorical variables PPV: Positive Pressure Ventilation HHFNC: Heated humidified high flow nasal cannula CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

ข้อมูลทั่วไปของมารดา อายุเฉลี่ยของมารดาที่คลอดทารก RD และหายใจปกติมีค่าใกล้เคียงกัน คือ 30 ปี มีสัดส่วนมารดา preeclampsia ต่อมารดาความดันโลหิตปกติประมาณ 1:1 โดยมีมารดา severe preeclampsia มากกว่ามารดา mild preeclampsia พบมารดา preeclampsia ร้อยละ 73.9 ในกลุ่มทารก RD ร้อยละ 45.1 ในกลุ่มทารกหายใจปกติ (p value <0.001) ทารก RD คลอดจากมารดาที่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์สูงกว่าทารกหายใจปกติ (ทารก RD ร้อยละ 28.3 ทารกหายใจปกติร้อยละ 12.7, p value 0.013) ทารก RD คลอดจากมารดาที่ได้รับยาปฏิชีวนะ ยา steroids และ ยา Magnesium sulfate ก่อนคลอดสูงกว่าทารกหายใจปกติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของมารดา

ลักษณะ	Respiratory distress (n=46)		Non respiratory distress (n=228)		p value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
อายุ (ปี), mean (±SD)	30.0	(±6.0)	30.4	(±6.4)	0.728
<20	2	4.4	7	3.1	0.801
20-35	35	76.0	170	74.5	
>35	9	19.6	51	22.4	
BMI (kg/m ²), mean (±SD)	29.7	(±5.8)	29.3	(±5.3)	0.648
<25	10	21.8	45	19.7	0.615
25-30	18	39.1	107	47.0	
>30	18	39.1	76	33.3	
การคลอดบุตรครั้งแรก	9	19.6	69	30.3	0.156
การตั้งครรภ์แฝด	5	10.9	9	4.0	0.066
ศาสนา					
อิสลาม	40	87.0	212	93.0	0.228
พุทธ	6	13.0	16	7.0	
การฝากครรภ์ (จำนวนครั้ง), mean (±SD)	8.6	(±4.0)	10.0	(±3.7)	0.023
Early	32	69.5	160	70.1	0.499
Late	12	26.1	64	28.1	
No ANC (antenatal care)	2	4.4	4	1.8	
ภาวะความดันโลหิต (hypertension status)					
No hypertension	12	26.1	125	54.9	<0.001
Mild preeclampsia	3	6.5	32	14.0	

ลักษณะ	Respiratory distress		Non respiratory distress		p value
	(n=46)		(n=228)		
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
Severe preeclampsia	31	67.4	71	31.1	
ภาวะเบาหวาน (DM or GDM)	13	28.3	29	12.7	0.013
โรคไตรอยด์	0	0	6	2.6	0.594
โรคหัวใจ	0	0	1	2.2	0.168
โรคหอบหืด	2	4.4	2	0.9	0.132
ภาวะซีด	4	8.7	20	8.8	1.000
ภาวะตกเลือดก่อนคลอด	1	2.2	5	2.2	1.000
ภาวะน้ำตาลป็นป็นขึ้นซีเทา	1	2.2	0	0	0.168
ภาวะน้ำตาลร่น้อย	1	2.2	1	0.4	0.308
ภาวะน้ำตาลร่นมาก	1	2.2	2	0.9	0.425
ภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์	3	6.5	0	0	0.004
ภาวะถุงน้ำคร่ำอักเสบ	5	10.9	9	4.0	0.066
ภาวะน้ำตาลร่นแตกก่อนการเจ็บครรภ์มากกว่า 18 ชั่วโมง	1	2.2	8	3.5	1.000
การได้ยาปฏิชีวนะ	10	21.7	21	9.2	0.021
การได้ยา steroids	24	52.2	19	8.3	<0.001
การได้ยา magnesium sulfate	29	63.0	70	30.7	<0.001
ทารกมีก้นเป็นส่วนนำ	2	4.4	9	4.0	1.000
วิธีการคลอด					
Normal delivery	16	34.8	111	48.7	0.194
Cesarean section	30	65.2	110	48.3	
Vacuum extraction	0	0	6	2.6	
Breech assisted	0	0	1	0.4	

Data are n (%) for categorical variables p value calculated by Exact probability test for categorical data and t-test for continuous data BMI:body mass index DM: Diabetes Mellitus GDM: Gestational Diabetes Mellitus

ข้อมูลทั่วไปของทารก ทารกในกลุ่มที่มีภาวะ RD มีสัดส่วนของการคลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์ < 37 สัปดาห์) และภาวะน้ำหนักตัวน้อย (น้ำหนัก < 2,500 กรัม, LBW) สูงกว่ากลุ่มที่หายใจปกติ โดยทารกกลุ่ม RD มีอายุครรภ์เฉลี่ย 35 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกคลอดเฉลี่ย 2,291.5 กรัม คะแนน APGAR ต่ำน้อยกว่า 7 คะแนน ที่ 1 และ 5 นาที พบร้อยละ 8.7 โดยพบเฉพาะในกลุ่มทารก RD (ตารางที่3)

ตารางที่ 3 ลักษณะทางคลินิกของทารก

ลักษณะ	Respiratory distress (n=46)		Non respiratory distress (n=228)		p value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศชาย	19	41.3	117	51.3	0.258
อายุครรภ์ (สัปดาห์) (mean ±SD)	35.0	(±3.7)	38.4	(±1.8)	<0.001
<37	28	60.9	28	12.3	<0.001
≥ 37	18	39.1	200	87.7	
น้ำหนักแรกคลอด (กรัม) (mean ±SD)	2,291.5	(±817.0)	3,054.9	(±470.4)	<0.001
<2,500	28	60.9	22	9.7	<0.001
≥ 2,500	18	39.1	206	90.3	
APGAR score ที่ 1 นาที					
≥7	42	91.3	228	100	0.001
<7	4	8.7	0	0.0	
APGAR score ที่ 5 นาที					
≥7	42	91.3	228	100	0.001
<7	4	8.7	0	0.0	

Data are n (%) for categorical variables p value calculated by Exact probability test for categorical data and t-test for continuous data BW: birth weight

เมื่อนำลักษณะที่อาจจะเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิด RD ในทารกมาวิเคราะห์ร่วมกัน จากสมการทำนาย และสมการ structural equation model พบว่าปัจจัยที่ยังคงมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ 1. LBW (OR=4.03; 95% CI; 1.78, 9.09) 2. Preterm (OR=2.49; 95% CI; 1.11, 5.56) และ 3. GDM (OR=3.00; 95% CI; 1.55, 5.79) ส่วน preeclampsia ในมารดาเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด RD ในทารกเพียง 1.30 เท่า จาก AuROC contribution ที่ต่ำ

และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเพิ่มปัจจัย LBW preterm GDM ค่า AuROC เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4, 5) (รูปที่ 1)

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะหายใจลำบากในทารกเมื่อพิจารณาทีละตัวแปรและพหุตัวแปรจากการวิเคราะห์แบบขั้นตอน (stepwise)

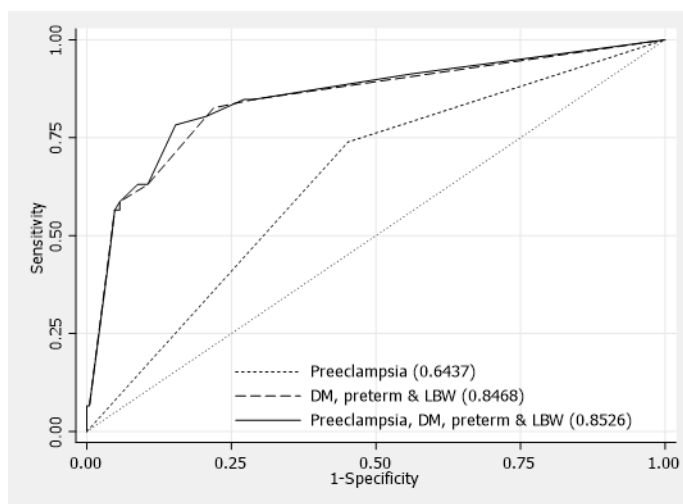
ลักษณะ	Significant from univariable		Significant from stepwise		
	OR	p value	OR	95%CI	p value
ภาวะครรภ์เป็นพิษ	1.26	0.674	1.3	0.63, 2.65	0.476
ภาวะเบาหวาน (DM or GDM)	3.76	<0.001	3.0	1.55, 5.79	0.001
ภาวะทารกเจริญเติบโตช้าในครรภ์	1.71	0.454			
การได้ยาปฏิชีวนะ	1.64	0.248			
การได้ยา steroids	1.75	0.248			
การได้ยา magnesium sulfate	0.99	0.985			
การคลอดก่อนกำหนด	1.54	0.407	2.49	1.11, 5.56	0.026
น้ำหนักแรกเกิดน้อย (<2,500 กรัม)	3.61	0.005	4.03	1.78, 9.09	0.001
ภาวะขาดออกซิเจนแรกคลอด (APGAR score <7)					
ที่ 1 นาที	2.1	0.234			
ที่ 5 นาที	2.1	0.234			

Stepwise for multivariate analysis. DM: Diabetes Mellitus GDM: Gestational Diabetes Mellitus

Table 5 เปรียบเทียบปัจจัยที่มีผลต่อภาวะหัวใจล้มเหลวในทารกโดยจำแนกตามกลุ่มปัจจัยครรภ์เป็นพิษ ปัจจัยเสี่ยงอื่น และปัจจัยรวม

Impact on RD	Preeclampsia only	Other risks only	Combined
	OR (95%CI), p value	OR (95%CI), p value	OR (95%CI), p value
ภาวะครรภ์เป็นพิษ	2.83 (1.47, 5.47), 0.002	-	1.3 (0.63, 2.5), 0.476
ภาวะเบาหวาน (DM or GDM)	-	3.11 (1.62, 5.98), 0.001	3.0 (1.5, 5.79), 0.001
การคลอดก่อนกำหนด	-	2.61 (1.17, 5.81), 0.019	2.49 (1.11, 5.56), 0.026
น้ำหนักแรกเกิดน้อย (<2,500กรัม)	-	4.26 (1.90, 9.57), <0.001	4.03 (1.78, 9.09), 0.001
AuROC (95%CI)	0.64 (0.57, 0.71)	0.84 (0.78, 0.91)	0.85(0.78, 0.92)

Multiple Logistic Regression for multivariate analysis. DM: Diabetes Mellitus GDM: Gestational Diabetes Mellitus



รูปที่ 1 Area under ROC curve ของ preeclampsia, DM+preterm+low birth weight, และ Preeclampsia+DM+preterm+low birth weight

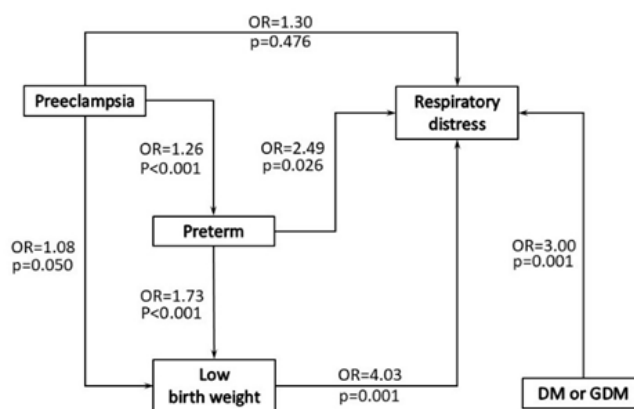
ในขณะที่นัยสำคัญพบใน pathway ระหว่าง preeclampsia กับ preterm, preterm กับ LBW และ LBW กับ RD ทั้ง 3 pathways โดย preeclampsia เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด preterm 1.26 เท่า (OR=1.26; 95% CI; 1.15, 1.38) และ preterm เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด LBW 1.74 เท่า (OR=1.74; 95% CI; 1.58, 1.91) (ตารางที่ 6) (รูปที่ 2)

ตารางที่ 6: ผลของภาวะครรภ์เป็นพิษ การคลอดก่อนกำหนด และทารกน้ำหนักตัวน้อยต่อภาวะหายใจลำบาก โดยพิจารณาตามเส้นทางความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ

Path endpoint	Path determinant	Odds ratio	95%CI	p value
ภาวะหายใจลำบาก				
	น้ำหนักแรกเกิดน้อย	4.03	1.78, 9.09	0.001
	การคลอดก่อนกำหนด	2.49	1.11, 5.56	0.026
	ภาวะครรภ์เป็นพิษ	1.30	0.63, 2.65	0.476
	ภาวะเบาหวาน	3.00	1.55, 5.79	0.001
น้ำหนักแรกเกิดน้อย				
	การคลอดก่อนกำหนด	1.74	1.58, 1.91	<0.001
	ภาวะครรภ์เป็นพิษ	1.08	0.99, 1.16	0.050
การคลอดก่อนกำหนด				
	ภาวะครรภ์เป็นพิษ	1.26	1.15, 1.38	<0.001

Structural Equation Modeling (SEM) for multivariate analysis.

Preeclampsia - preterm - low birth weight - respiratory distress mediation pathway



รูปที่ 2 เส้นทางเชิงสาเหตุของภาวะครรภ์เป็นพิษ การคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อย และภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด

อภิปรายผลการศึกษา

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ภาวะครรภ์เป็นพิษไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงโดยตรงต่อการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด แต่มีผลทางอ้อมผ่านการคลอดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกเกิดน้อย ซึ่งสอดคล้องกับกลไกทางพยาธิวิทยาที่ภาวะครรภ์เป็นพิษทำให้เกิด uteroplacental insufficiency ส่งผลให้ทารกมีการเจริญเติบโตช้าในครรภ์ (IUGR) และมีโอกาสคลอดก่อนกำหนด ส่งผลให้ทารกมีน้ำหนักตัวน้อยและเสี่ยงต่อการเกิด RD มากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในไต้หวันและสหรัฐอเมริกาที่พบว่า preeclampsia เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด RDS โดยเฉพาะในทารกที่มีน้ำหนักน้อยมาก (<1,500 กรัม) และทารกอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ ซึ่งอาจอธิบายได้จากการศึกษานี้ที่ได้ทำการวิเคราะห์ผ่านแบบจำลองสมการ โครงสร้าง (SEM) ทำให้ทราบถึง เส้นทางการสัมพันธ์ของ preeclampsia และการเกิด RD ในทารก และการศึกษานี้ครอบคลุม RD จากหลายสาเหตุ เช่น TTNB, delayed transition, pneumonia และ hypoglycemia ซึ่งมีพยาธิกำเนิดแตกต่างกัน

การศึกษานี้ยังพบว่า preeclampsia เป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิด preterm และ LBW ในทารกมีหลายการศึกษาที่พบว่า preeclampsia เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด preterm¹⁵⁻¹⁷ การศึกษาที่ประเทศอิหร่านพบว่า มารดา preeclampsia มีโอกาสคลอดทารกก่อนกำหนด 4.19 เท่า¹⁵ สูงกว่าที่พบในการศึกษานี้ (OR=2.49; 95% CI: 1.11, 5.56) และการศึกษาที่ประเทศจอร์แดนและอิหร่าน^{15,16} พบว่า preeclampsia เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด LBW สอดคล้องกับที่พบในการศึกษานี้ ซึ่งเกิดจาก uteroplacental insufficiency ดังกล่าวข้างต้นและอาจเนื่องมาจากการยุติการตั้งครรภ์ก่อนกำหนดเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดกับมารดาและทารก

จากการศึกษานี้พบปัจจัยที่มีผลต่อ RD ในทารก ได้แก่ preterm มีการศึกษาที่พบว่าทารกที่คลอดก่อนกำหนดมีความเสี่ยงในการเกิด RD มากกว่าทารกที่คลอดครบกำหนด 2.9 เท่า¹⁸ คล้ายกับการศึกษานี้ที่พบว่าทารกคลอดก่อนกำหนดเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด RD 2.49 เท่า อาจเนื่องจากการพัฒนาของโครงสร้างปอดที่ยังไม่สมบูรณ์ กระบวนการกำจัดของเหลวในปอดที่ถูกรบกวน การสร้างสารลดแรงตึงผิวที่ยังไม่เพียงพอและการแลกเปลี่ยนแก๊สที่ไม่มีประสิทธิภาพ

LBW เป็นปัจจัยที่มีผลต่อ RD ในทารกเช่นเดียวกัน มีการศึกษาพบว่า LBW เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค TTN และ RDS¹⁹

ภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (GDM) ในมารดาเป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิด RD ในทารก มีหลายการศึกษาที่พบว่า ภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ในมารดาเป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิด RD²⁰⁻²³ แต่มีบางการศึกษาที่แย้งว่าเป็นผลมาจากการผ่าตัดคลอดและการคลอดก่อนกำหนดเนื่องจากส่วนใหญ่ทารกที่คลอดจากมารดาเป็นเบาหวานมักคลอดโดยวิธีผ่าตัดและมีภาวะคลอดก่อนกำหนด²⁴ แต่ในการศึกษานี้พบ pathway ภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์เป็นปัจจัยเสี่ยง โดยตรงต่อ RD คล้ายกับการศึกษาที่ประเทศสหรัฐอเมริกา²⁰ โดยไม่ขึ้นกับภาวะคลอด

ก่อนกำหนดเนื่องจาก ภาวะ hyperinsulinemia ในทารกขณะที่อยู่ในครรภ์มารดาจะไปยังยังกระบวนการสร้างสารลดแรงตึงผิว

การศึกษานี้อาจไม่ครอบคลุมตัวแปรที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะ RD ที่เคยมีการศึกษามาก่อนหน้านี้ ได้แก่ เพศชาย หรือการผ่าตัดคลอด การพบจี้เทาในน้ำคร่ำ อาจเนื่องจากจำนวนประชากรที่ใช้ศึกษามีไม่มากพอ

บทสรุป

ภาวะครรภ์เป็นพิษไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงโดยตรงต่อการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิด แต่มีผลทางอ้อมผ่านการคลอดก่อนกำหนดและน้ำหนักแรกเกิดน้อย ควรเตรียมบุคลากรและอุปกรณ์ให้พร้อมในการรับทารกที่คลอดจากมารดาภาวะ preeclampsia และในอนาคต ควรศึกษาแนวทางการทำ case management ของภาวะการคลอดก่อนกำหนด และน้ำหนักตัวน้อย ในมารดาที่มีภาวะ preeclampsia

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศ.ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ที่ช่วยให้คำแนะนำและแก้ไขในส่วนของวิจัยนี้ และคุณอนิรุต เกป็น ที่ช่วยจัดการดูแลเรื่องข้อมูลในงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. Paediatr Respir Rev. 2013 ;14:29–37.
2. Keerti S, Manish S. Neonatal respiratory distress in early neonatal period and its outcome. Int J of Biomed & Adv Res. 2015;6:643-7.
3. พรหมวงส์ น. อุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะหายใจลำบาก ของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลระดับทุติยภูมิ. วารสารกุมารเวชศาสตร์. 2023;62:93-105.
4. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn respiratory distress. Am Fam Physician. 2015;92:994–1002.
5. Lokanuwatsatien T, Kositamongkol S, Prachukthum S. Incidence, presentation, risk factors and causes of respiratory distress in term newborns at Thammasat University Hospital. Thammasat Med J. 2020;20:130-6.
6. Osungbade KO, Ige OK. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: Implication for health system strengthening. J Pregnancy. 2011;2011:e481095.

7. Macedo TCC, Montagna E, Trevisan CM, Zaia V, de Oliveira R, Barbosa CP, et al. Prevalence of preeclampsia and eclampsia in adolescent pregnancy: A systematic review and meta-analysis of 291,247 adolescents worldwide since 1969. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;248:177–86.
8. McKenzie KA, Trotman H. A retrospective study of neonatal outcome in preeclampsia at the university hospital of the West Indies: A resource-limited setting. *J Trop Pediatr.* 2019;65:78–83.
9. Wen YH, Yang HI, Chou HC, Chen CY, Hsieh WS, Tsou KI, et al. Association of maternal preeclampsia with neonatal respiratory distress syndrome in very-low-birth-weight infants. *Sci Rep.* 2019;9:13212.
10. Chang J, Menard MK, Vermillion ST, Hulsey T. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1417-22.
11. Tian T, Wang L, Ye R, Liu J, Ren A. Maternal hypertension, preeclampsia, and risk of neonatal respiratory disorders in a large-prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2020;19:131–7.
12. Langenveld J, Ravelli ACJ, van Kaam AH, van der Ham DP, van Pampus MG, Porath M, et al. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: A 7 year retrospective analysis of a national registry. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 ;205:540.e1-540.e7.
13. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019 ;133:1.
14. Ersch J, Roth-Kleiner M, Baeckert P, Bucher HU. Increasing incidence of respiratory distress in neonates. *Acta Paediatr.* 2007;96:1577–81.
15. Omani-Samani R, Ranjbaran M, Amini P, Esmailzadeh A, Sepidarkish M, Almasi-Hashiani A. adverse maternal and neonatal outcomes in women with preeclampsia in Iran. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32:212–16.
16. Khader YS, Batiha A, Al-njadat RA, Hijazi SS. Preeclampsia in Jordan: incidence, risk factors, and its associated maternal and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31:770–6.
17. Davies EL, Bell JS, Bhattacharya S. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case-control study. *Hypertens Pregnancy.* 2016;35:510–19.

18. Aynalem YA, Mekonen H, Akalu TY, Habtewold TD, Endalamaw A, Petrucka PM, et al. Incidence of respiratory distress and its predictors among neonates admitted to the neonatal intensive care unit, Black Lion Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS ONE*. 2020;15:e0235544.
19. Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Eur Respir J*. 1999;14:155–9.
20. Kawakita T, Bowers K, Hazrati S, Zhang C, Grewal J, Chen Z, et al. Increased neonatal respiratory morbidity associated with gestational and pregestational diabetes: A retrospective study. *Am J Perinatol*. 2017;34:1160–8.
21. Becquet O, El Khabbaz F, Alberti C, Mohamed D, Blachier A, Biran V, et al. Insulin treatment of maternal diabetes mellitus and respiratory outcome in late-preterm and term singletons. *BMJ Open*. 2015;5:e008192.
22. Fung GPG, Chan LM, Ho YC, To WK, Chan HB, Lao TT. Does gestational diabetes mellitus affect respiratory outcome in late-preterm infants? *Early Hum Dev*. 2014;90:527–30.
23. Li Y, Wang W, Zhang D. Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2019;56:729–40.
24. Bricelj K, Tul N, Lucovnik M, Kronhauser-Cerar L, Steblovnik L, Verdenik I, et al. Neonatal respiratory morbidity in late-preterm births in pregnancies with and without gestational diabetes mellitus. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2017;30:377–9.