การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายต่อการเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

ชลลดา วิริยะกุล, พรพิมล โรจนครินทร์

บทคัดย่อ

บทนำ: ทารกแรกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายเป็นทารกที่ยังมีความไม่สมบูรณ์ทางสรีรวิทยาเหมือนกับทารกเกิดก่อนกำหนดทั่วไป โดยพบว่าทารกคลอดก่อนกำหนดระยะท้ายเกิดภาวะเจ็บป่วยด้านต่างๆ โดยเฉพาะด้านระบบทางเดินหายใจ การให้ยาสเตียรอยด์ในหญิงตั้งครรภ์ที่เจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดมีการใช้อย่างแพร่หลายในแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์ เนื่องจากมีการศึกษาที่พบว่ายาสเตียรอยด์ช่วยลดการเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว อย่างไรก็ตามยังไม่มีแนวทางชัดเจนในการให้ยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดก่อนกำหนดระยะท้าย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายต่อการเกิดกลุ่มอาการหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวและศึกษาภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจอื่นๆของทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้ายในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

วิธีการวิจัย:เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังแบบ Observational analytical study โดยเก็บข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนของผู้ป่วยทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้ายในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 มกราคม พ.ศ.2562 โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนคลอด และกลุ่มทารกที่มารดาไม่ได้รับยาสเตียอรอยด์ก่อนคลอด

ผลการศึกษา:ทารกที่เกิดอายุครรภ์ระหว่าง 34 ถึง $36^{6/7}$ สัปดาห์ ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 194 ราย โดยเป็นกลุ่มที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนคลอด 97 ราย และกลุ่มที่มารดาไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ 97 ราย พบทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว 27 ราย (ร้อยละ13.9) โดยพบว่ามารดากลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์เกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวน้อยกว่ากลุ่มมารดาที่ไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ (ร้อยละ8.2และร้อยละ 19.6) (p0.023) ส่วนภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจอื่นๆ พบภาวะ Transient tachypnea of the newborn มากที่สุด 79 ราย (ร้อยละ40.7) รองลงมา คือ Delay adaptation 27 ราย (ร้อยละ13.9) และ Congenital pneumonia 14 ราย (ร้อยละ7.2) ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะหายใจลำบากในทารกแรกเกิดได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ 18 ราย (ร้อยละ66.7) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด Respiratory distress syndrome มี 3 ปัจจัย ได้แก่ การได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาก่อนคลอด น้ำหนักแรกเกิด และ APGAR score ที่ 5 นาที ≤ 7

สรุปผลการวิจัย: การได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายสัมพันธ์กับการลดการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวและลดการเกิดภาวะหายใจลำบากจากสาเหตุอื่นๆทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย ภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจที่พบมากที่สุด คือ ภาวะTransient tachypnea of newborn

คำสำคัญ: Late preterm, Respiratory distress syndrome

บทนำ

ทารกแรกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย (Late preterm) คือ ทารกที่เกิดอายุครรภ์ระหว่าง 34 ถึง $36^{6/7}$ สัปดาห์ [1] ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าทารกคลอดก่อนกำหนดส่วนใหญ่เป็นทารกแรกเกิดระยะท้ายและมีแนวโน้มที่เพิ่มมากขึ้นในแต่ละปี[2] โดยที่ทารกเกิดก่อนกำหนดกลุ่มนี้ยังมีความไม่สมบูรณ์ทางสรีรวิทยาด้านต่างๆ ทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายจะเหมือนทารกเกิดครบกำหนดไม่ว่าจะเป็น Apgar score[3] ขนาดตัวและน้ำหนักแรกเกิด แต่พบว่าทารกคลอดก่อนกำหนดระยะท้ายเกิดความเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตในอัตราที่สูงกว่าทารกคลอดครบกำหนด โดยเฉพาะระบบทางเดินหายใจ[1]

ปัจจัยที่ทำให้มีทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายเพิ่มจำนวนมากขึ้น ได้แก่ มารดาตั้งครรภ์อายุมาก การตั้งครรภ์แฝดเนื่องจากวิวัฒนาการด้านการแพทย์[3] ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ เช่น ภาวะความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนกำหนด[4] รวมถึงการผ่าคลอดในอายุครรภ์ที่ไม่ครบกำหนด[5] เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อนด้านต่างๆที่พบบ่อยในทารกแรกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย ได้แก่ Hypoglycemia, Hypothermia, Hyperbilirubinemia, Feeding difficulties, Infection, Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn ภาวะแทรกซ้อนระบบทางเดินหายใจในทารกกลุ่มนี้โดยมากกว่าครึ่งหนึ่งมาจาก Transient tachypnea of the newborn[6] ส่วน Respiratory distress syndrome และการใช้เครื่องช่วยหายใจพบสัมพันธ์กับอายุครรภ์ที่น้อย[7]

American College of Obstetricians and Gynecologists แนะนำว่าควรให้ Antenatal corticosteroids ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยงที่จะมีโอกาสคลอดก่อนกำหนด โดยแนะนำให้ในช่วงอายุครรภ์ระหว่าง 24 ถึง $33^{6/7}$ สัปดาห์ ที่การเจริญของปอดยังไม่สมบูรณ์จะช่วยลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนระบบทางเดินหายใจโดยเฉพาะ Respiratory distress syndrome[8] สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติของราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย แนะนำการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เพื่อให้ปอดสร้างสารลดแรงตึงผิวและกระตุ้นให้ปอดทำงานสมบูรณ์เพื่อลดการเกิดภาวะ Respiratory distress syndrome และลดความรุนแรงของ Intracranial hemorrhage, Necrotizing enterocolitis โดยอายุครรภ์ที่แนะนำให้คือช่วงอายุครรภ์ 24-34 สัปดาห์[9]

ปัจจุบันได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดก่อนกำหนด ระยะท้ายว่าช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนของระบบทางเดินหายใจ ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่ยังเป็นการศึกษาในต่างประเทศ แต่อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยังไม่มีแนวทางหรือข้อกำหนดในการให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดก่อนกำหนดระยะท้ายอย่างแน่ชัดด้วยเหตุผลข้างต้น

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก

- เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายต่อการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (Respiratory distress syndrome)

วัตถุประสงค์รอง

- เพื่อศึกษาภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจอื่นๆ ของทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้าย

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังแบบ Observational analytical study โดยเก็บข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนของผู้ป่วยทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้ายในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 มกราคม พ.ศ.2562 โดยสืบค้นจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน โดยใช้ระบบ ICD 10 และใช้คำค้นคำว่า Late preterm

เกณฑ์การคัดเลือก

ทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้าย (อายุครรภ์ 34 - $36^{6/7}$ สัปดาห์) ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต และหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด ที่เกิดในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

เกณฑ์การตัดออก

ทารกที่มีความผิดปกติตั้งแต่แรกเกิด (Congenital anomalies)

ขนาดตัวอย่าง

โดยคำนวณขนาดตัวอย่างจากโปรแกรม N4studies โดยอ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Balci และคณะ[8] ที่พบว่าอัตราการการเกิด Respiratory distress syndrome ในกลุ่มที่ได้รับยาสเตียรอยด์แทน 4% (P1= 0.04) ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับยาสเตียรอยด์แทน 16% (P2 = 0.16) โดยใช้สูตรข้างล่างนี้ ที่ค่าความเชื่อมั่น 95% และ Power 80% ต้องการขนาดตัวอย่าง 194 ราย โดยแบ่งแต่ละกลุ่มเป็นกลุ่มละ 97 ราย

Estimate sample size คำนวณจากสูตร Finite population proportion

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

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

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

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

$$p_1 = p_2 RR$$

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนาเบื้องต้นในการวิเคราะห์ข้อมูล เช่น ความถี่ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน พิสัยและร้อยละ การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพ เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มโดยใช้ chi-square test กรณีที่เป็นข้อมูลต่อเนื่องใช้ student t test เพื่อทดสอบสมมติฐาน โดยใช้ค่า $P < 0.05$ ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. วิเคราะห์ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายต่อการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบาก (Respiratory distress syndrome) ในทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้าย โดยใช้สถิติการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์ (univariate and multivariate logistic regression)

3. ใช้โปรแกรมวิเคราะห์สำเร็จรูป SPSS version 23.0

โดยรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของทารก ได้แก่ เพศ อายุครรภ์ วิธีการคลอด น้ำหนักแรกเกิด ขนาดของทารก APGAR score ที่ 1และ5 นาที ภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจต่างๆ รวมถึงการใช้ออกซิเจน การใส่ท่อช่วยหายใจ การใช้เครื่องช่วยหายใจ การให้สารลดแรงตึงผิว

ส่วนข้อมูลพื้นฐานมารดา ได้แก่อายุมารดา ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ โรคประจำมารดา การฝากครรภ์ การได้รับยาปฏิชีวนะในมารดา

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

วิจัยนี้ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ รหัสโครงการ 076/63 R

ผลการศึกษา

จากกลุ่มตัวอย่างทารกที่เกิดอายุครรภ์ระหว่าง 34 ถึง $36^{6/7}$ สัปดาห์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 มกราคม พ.ศ.2562 ที่มีลักษณะเข้าเกณฑ์มีทั้งหมด 194 ราย โดยแบ่งเป็นกลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์

ก่อนคลอดจำนวน 97 ราย และกลุ่มทารกที่มารดาที่ไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ เพื่อเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ จำนวน 97 ราย

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานทางสังคมและทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่างทารกแรกเกิดอายุครรภ์ระหว่าง 34 ถึง $36^{6/7}$ สัปดาห์ในการศึกษานี้ โดยพบว่าโดยรวม 194 ราย เป็นเพศชาย 110 คน คิดเป็นร้อยละ 56.7 ส่วนใหญ่ทารกมีอายุครรภ์เฉลี่ย ณ เวลาที่คลอด ± SD เท่ากับ 34.9 ± 0.8 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย เท่ากับ 2374.1 ± 513.3 กรัม ส่วนใหญ่พบว่าเป็นการตั้งครรภ์เดี่ยว 169 ราย คิดเป็นร้อยละ 87.1 และคลอดโดยการผ่าตัดทางหน้าท้องมากที่สุด 98 ราย คิดเป็นร้อยละ 50.5 มารดาอายุเฉลี่ย เท่ากับ 28.3 ± 7.1 ปี มีภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ 69 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.6 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มมารดาที่ได้รับและไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ พบว่าเพศ อายุครรภ์ Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที อายุมารดา ร้อยละการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการตั้งครรภ์ ช่องทางคลอด การฝากครรภ์ ไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์ ทารกมีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่ากลุ่มทารกที่มารดาไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มทารกที่มารดาที่ได้รับยาสเตียรอยด์พบเป็นครรภ์แฝดและได้รับ Antibiotic prophylaxis มากกว่าในกลุ่มทารกที่มารดาไม่ได้รับยาสเตียรอยด์

ตารางที่ 2 แสดงการเปรียบเทียบร้อยละการเกิด Primary และ Secondary outcomes ในทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายที่มารดาได้รับและไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนคลอด โดยพบว่าจากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 194 ราย ทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (Respiratory distress syndrome) 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.9 พบว่าทารกกลุ่มที่มารดาที่ได้รับยาสเตียรอยด์เกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวน้อยกว่าทารกที่มารดาไม่ได้รับยาเตียรอยด์ (ร้อยละ 8.2 และ 19.6 ตามลำดับ, p 0.023) สำหรับ Secondary outcomes มีเพียงภาวะหายใจลำบากจากสาเหตุอื่นๆ (Respiratory distress) เท่านั้น ที่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มทารกที่มารดาได้รับและไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ (ร้อยละ 81.4 และ 91.8 ตามลำดับ, p 0.035) ส่วนผลลัพธ์รองด้านอื่นๆ ไม่มีความแตกต่างกันของ 2 กลุ่ม

ภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจอื่นๆ พบภาวะ Transient tachypnea of the newborn มากที่สุด 79 ราย (40.7%) รองลงมา คือ Delay adaptation 27 ราย (13.9%) และ Congenital pneumonia 14 ราย (7.2%) ตามลำดับ

ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (Respiratory distress syndrome) ทั้งหมด 27 ราย ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ 18 ราย (66.7%) ใช้ Nasal CPAP 6 ราย (22.2%) และ ใช้ออกซิเจน 3 ราย (11.1%)

พบทารกในการศึกษาเสียชีวิต 6 ราย เกิดจาก Septic shock 2 ราย Congenital diaphragmatic hernia 2 ราย Pneumothorax และ Birth asphyxia อย่างละ 1 ราย

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด Respiratory distress syndrome โดยใช้สถิติ Univariate และ Multivariate logistic regression โดยพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด ทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวใน Univariate regression ได้แก่ การได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาก่อนคลอด น้ำหนักทารกแรกเกิด APGAR score ที่ 5 นาที ≤7 Antibiotic prophylaxis และ Gestational diabetes mellitus และเมื่อทำการวิเคราะห์เพื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัยกวนใน Multivariate logistic regression พบว่าปัจจัยที่ยังคงมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว มี 3 ปัจจัย ได้แก่ การได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาก่อนคลอด น้ำหนักแรกเกิด และ APGAR score ที่ 5 นาที ≤7 โดยพบว่าการได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวที่ลดลงร้อยละ 84 เมื่อเทียบกับกลุ่มทารกที่มารดาไม่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ [Adjusted OR 0.16 (95%CI 0.06 – 0.50), p <0.001] ยังพบว่าความเสี่ยงในการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวลดลงร้อยละ 14

สำหรับทุกๆ 100 กรัม ของน้ำหนักแรกเกิดของทารกที่เพิ่มขึ้น [Adjusted OR 0.86 (95%CI 0.78 – 0.96), p 0.006] กลุ่มทารกที่มี Birth asphyxia (APGAR $\leq$ 7) ที่ 5 นาที มีความเสี่ยงในการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวที่เพิ่มขึ้นประมาณ 19 เท่าของกลุ่มทารกที่ไม่มี Birth asphyxia [Adjusted OR 18.94 (95%CI 3.35 – 107.21), p<0.001] โดยค่าความสัมพันธ์ดังกล่าวไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อควบคุมอิทธิพลของการได้รับ Antibiotic prophylaxis และปัจจัยกวนอื่นๆ ในตาราง

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานทางสังคมและทางคลินิกของทารกแรกเกิดอายุครรภ์ 34 ถึง 366/7 สัปดาห์

Characteristic	Total N= 194	Dexamethasone N = 97	Non-Dexamethasone N = 97	P Value*
Male	110 (56.7)	50 (51.5)	60 (61.9)	0.147
Gestational age	34.9 ± 0.8	34.8 ± 0.8	35.0 ± 0.8	0.079
Birthweight	2374.1 ± 513.3	2247.6 ± 487.2	2500.5 ± 509.9	**0.001**
Size				0.022
AGA	168 (86.6)	83 (85.6)	85 (87.6)	
SGA	16 (8.2)	12 (12.4)	4 (4.1)	
LGA	10 (5.2)	2 (2.1)	8 (8.2)	
Number of infant				0.035
Single	169 (87.1)	81 (83.5)	88 (90.7)	
Twin	23 (11.9)	16 (16.5)	7 (7.2)	
Triplet	2 (1.0)	0	2 (2.1)	
APGAR score at 1 minute				0.086
0-3	10 (5.2)	7 (7.2)	3 (3.1)	
4-7	20 (10.3)	6 (6.2)	14 (14.4)	
>7	164 (84.5)	84 (86.6)	80 (82.5)	
APGAR score at 5 minute				0.120
0-3	2 (1.0)	2 (2.1)	0	
4-7	7 (3.6)	5 (5.2)	2 (2.1)	
>7	185 (95.4)	90 (92.8)	95 (97.9)	
Antibiotic prophylaxis	88 (45.4)	53 (54.6)	35 (36.1)	**0.009**
Maternal Age	28.3 ± 7.1	28.1 ± 7.4	28.6 ± 6.7	0.620
Complication of pregnancy	69 (35.6)	38 (39.2)	31 (32.0)	0.294
GDM	12 (6.2)	6 (50)	6 (50)	1.000
PIH	17 (8.8)	9 (52.9)	8 (47.1)	0.800
PROM	21 (10.8)	11 (52.4)	10 (47.6)	0.817
Placenta previa	22 (11.3)	19 (86.4)	3 (13.6)	**0.001**
IUGR	21 (10.8)	18 (85.7)	3 (14.3)	**0.001**
Underlying disease	14 (72)	8 (8.2)	6 (6.2)	0.579
Route of delivery				0.861
Normal vaginal delivery	80 (41.2)	41(51.3)	39 (48.8)	
Operative vaginal delivery	16 (8.3)	7 (43.8)	9 (56.3)	
Cesarean section	98 (50.5)	49 (50.0)	49 (50.0)	
Antenatal care	126 (64.9)	59 (60.8)	67 (69.1)	0.229

หมายเหตุ ข้อมูลในตารางแสดงเป็น N (%), mean ± SD, median (interquartile range) ตามลักษณะตัวแปรเชิงคุณภาพ ตัวแปรต่อเนื่องที่ มีการแจกแจงแบบปกติและไม่ปกติ และ P value* เป็นการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ chi-square , independent t test

ตารางที่ 2 การเกิด Primary และ Secondary outcomes ในทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายกลุ่มที่มารดาที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์

	Total N= 194	Dexamethasone N = 97	Non-Dexamethasone N = 97	P Value*
Primary outcome				
Respiratory distress syndrome	27 (13.9)	8 (8.2)	19 (19.6)	**0.023**
Secondary outcome				
Respiratory distress	168 (86.6)	79 (81.4)	89 (91.8)	**0.035**
Transient tachypnea of newborn	80 (41.2)	34 (42.5)	46 (57.5)	0.080
Received oxygen	169 (87.1)	80 (82.5)	89 (91.8)	0.054
Mechanical ventilator	36 (18.6)	15 (15.5)	21 (21.6)	0.268
Surfactant used	6 (3.1)	3 (3.1)	3 (3.1)	1.000
Apnea	3 (1.5)	1 (1.0)	2 (2.1)	0.557
Persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN)	7 (3.6)	3 (3.1)	4 (4.1)	0.700

หมายเหตุ ข้อมูลในตารางแสดงเป็น N (%) และ p value* เป็นการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มมารดาที่ได้รับและไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ โดยใช้สถิติ Chi-square

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด Respiratory distress syndrome ทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย โดยใช้สถิติ Univariate และ Multivariate logistic regression

Factors	Crude OR (95%CI)	P-Value	Adjusted OR (95%)*	P-Value*
Dexamethasone	0.37 (0.15 – 0.89)	0.026	0.16 (0.06-0.50)	**<0.001**
Sex	1.36 (0.60 – 3.12)	0.460	NA	NA
Birthweight	0.90 (0.82 – 0.98)	0.021	0.86 (0.78-0.96)	**0.006**
APGAR score at 1 minute				
≤ 7	2.20 (0.83 – 5.76)	0.112	NA	NA
> 7	Ref			
APGAR score at 5 minute				
≤ 7	9.26 (2.31 – 37.11)	0.002	18.94 (3.35-107.21)	**<0.001**
> 7	Ref			
Antibiotic prophylaxis	2.69 (1.08-6.70)	0.034	NA	NA
Complication of pregnancy				
GDM	0.46 (0.20-1.04)	0.061	NA	NA
PIH	0.24 (0.06-0.90)	0.034	NA	NA
PROM	1.00 (0.20-4.81)	1.000	NA	NA
Placenta previa	1.00 (0.26-3.74)	1.000	NA	NA
IUGR	0.58 (0.16-2.18)	0.420	NA	NA
	0.52 (0.14-1.91)	0.320	NA	NA
Antenatal care	0.63 (0.28-1.44)	0.061	NA	NA

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

GDM: gestational diabetic mellitus, PIH : pregnancy induced hypertension, PROM: premature rupture of membrane, IUGR: intrauterine growth retardation

อภิปรายผลการศึกษา

ในการศึกษานี้เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายต่อการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (Respiratory distress syndrome) ในโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โดยพบทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวประมาณร้อยละ 14 หรือประมาณ 1 ใน 7 ของทารกที่เกิดในมารดาตั้งครรภ์ก่อนกำหนดระยะท้าย โดยพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด Respiratory distress syndrome ได้แก่ การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์, น้ำหนักทารกแรกเกิด และ low APGAR scores พบว่าการได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายกับความเสี่ยงของการเกิด Respiratory distress syndrome ที่ลดลงถึงร้อยละ 84 และในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์ และพบการเกิดภาวะหายใจลำบากจากสาเหตุอื่นๆ น้อยกว่ากลุ่มทารกที่มารดาไม่ได้รับยาสเตียรอยด์

อัตราการเกิด Respiratory distress syndrome ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายหลากหลายตามกลุ่มประชากรและระบบสุขภาพของประเทศ พบทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (Respiratory distress syndrome) ใกล้เคียงกับการศึกษาของ C. Gyamfi-Bannerman[10] ที่ทำการศึกษาพบว่าทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวร้อยละ12 แต่ในการศึกษานี้ให้ Betamethasone ในมารดาก่อนคลอด และแตกต่างจากการศึกษาของ Lutfun Nahar Begum และคณะ[11]ที่พบทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวเพียงร้อยละ 2.9 ในทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้าย และการศึกษาของนิภาวรรณ[12] ที่ศึกษาในโรงพยาบาลชลบุรี พบภาวะนี้ร้อยละ 5 อย่างไรก็ตาม อัตราการเกิด Respiratory distress syndrome ในการศึกษานี้สูงกว่าในการศึกษาก่อนหน้านี้ อาจเนื่องจากความแตกต่างของพื้นฐานทางสังคมและทางคลินิกของกลุ่มมารดาที่ตั้งครรภ์และมารดาที่ตั้งครรภ์ส่วนใหญ่มักมาโรงพยาบาลในระยะเวลาที่เจ็บครรภ์คลอดมาก ทำให้ปากมดลูกเปิดกว้าง จึงทำให้มารดาไม่ให้รับยาสเตียรอยด์ได้ทันก่อนคลอด ส่งผลทำให้ผลการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิวมีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่

การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย อาจจะช่วยลดการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว ผลการศึกษาของการศึกษาปัจจุบันนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาจาก Meta analysis แบบ Randomized controlled trial[8] ซึ่งพบว่ายาสเตียรอยด์สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด Respiratory distress syndrome ลงได้ร้อยละ 26 และ Severe respiratory distress syndrome ลงได้ร้อยละ 45 แต่เมื่อพิจารณางานวิจัย Randomized controlled trial แต่ละ Randomized controlled trial ผลยังแตกต่างกันอยู่

คือในขณะที่ผลการศึกษาของ Ahmed, Nada พบว่ายาสเตียรอยด์ช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากลงได้ร้อยละ 70 และ ร้อยละ 63 ตามลำดับ การศึกษาของ Gyamfi-Bannerman, Porto, Stutchfield กลับไม่พบประโยชน์ของยาสเตียรอยด์ดังกล่าว[8] และในการวิจัยที่ศึกษาผลต่อการเกิด Severe respiratory distress syndrome การศึกษาเล็กๆส่วนใหญ่ไม่พบประสิทธิภาพของยาสเตียรอยด์ ในขณะที่การศึกษาขนาดใหญ่ที่สุดในมารดากว่า 2,800 คน ในสหรัฐอเมริกา พบว่ายาสเตียรอยด์มีประสิทธิภาพในการช่วยลด Severe respiratory distress syndrome ได้อย่างชัดเจน มีการศึกษาในประชากรไทยในโรงพยาบาลชลบุรี[12] พบว่าการให้ยาสเตียรอยด์ สามารถลดการเกิดภาวะ Respiratory distress ลดลงปริมาณครึ่งหนึ่ง แต่ไม่พบความแตกต่างใน Mild respiratory distress syndrome อย่างไรก็ตามค่าความเสี่ยงที่ลดลงในการศึกษาเหล่านี้น้อยกว่าที่พบในการศึกษานี้ ซึ่งอาจจะเป็นจากการที่การศึกษานี้เป็นแบบสังเกต อาจยังไม่สามารถพิจารณาอิทธิพลของปัจจัยกวนได้อย่างเต็มที่ ในขณะที่การศึกษาอื่นเป็นแบบ Randomized controlled trial ซึ่งน่าจะมีการควบคุมปัจจัยกวนได้อย่างดี

การศึกษาภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจอื่นๆ ของทารกที่เกิดก่อนกำหนดระยะท้ายที่พบมากที่สุด คือ ภาวะ Transient tachypnea of the newborn ร้อยละ 40 โดยพบว่าในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับและไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ไม่มีความแตกต่างกันในการเกิดภาวะนี้โดยเหมือนกับการศึกษาของนิภาวรรณ[12] ที่พบว่าการได้รับหรือไม่ได้รับ Dexamethasone ในมารดา ไม่ได้ลดการเกิดภาวะ Transient tachypnea of the newborn แต่ต่างจากการศึกษา Meta-analysis ของ Gabriele Saccone[8] พบว่าการได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาก่อนคลอด ช่วยลดการเกิด Transient tachypnea of newborn ถึงร้อยละ 44 และการศึกษาของ C.Gyamfi-Bannerman[10] พบว่าการได้รับ Betamethasone ในมารดาก่อนคลอด ช่วยลดการเกิด Transient tachypnea of newborn ถึงร้อยละ 32 ซึ่งปัจจัยที่อาจจะทำให้พบภาวะ Transient tachypnea of the newborn ที่มากขึ้นอาจเป็นผลมาจากสาเหตุที่หลากหลาย เช่น การคลอดโดยวิธีการผ่าคลอด, Precipitate labor เป็นต้น

ทารกที่เกิด Respiratory distress syndrome ได้รับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิว (Surfactant) ไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับหรือไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษา Meta-analysis ของ Gabriele Saccone[8] ที่พบว่าในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์ลดการให้สารลดแรงตึงผิวได้และการศึกษาของ C.Gyamfi-Bannerman[10] ที่พบว่าในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับ Betamethasone ลดการให้สารลดแรงตึงผิวได้ถึงร้อยละ 41 ซึ่งอาจเป็นความแตกต่างกันของยาสเตียรอยด์ที่ให้ในแต่ละการศึกษาเพราะในต่างประเทศจะให้เป็นBetamethasone แต่ในประเทศไทยจะใช้ Dexamethasone แทน พบว่าทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายที่มีภาวะหายใจลำบากที่ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจและใช้เครื่องช่วยหายใจ ไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์หรือกลุ่มทารกที่มารดาไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ ซึ่งเหมือนกับการศึกษาของ C.Gyamfi-Bannerman[10] ที่พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ Betamethasone ไม่ได้ลดการใช้เครื่องช่วยหายใจ แต่การศึกษานี้พบว่าลดการใช้ CPAP และ high flow nasal canula หลังคลอดติดต่อกันมากกว่าหรือเท่ากับ 12 ชั่วโมงได้ถึงร้อยละ 23 แต่ในการศึกษา Meta-analysis ของ Gabriele Saccone[8] พบว่าในกลุ่มทารกที่มารดาได้รับยาสเตียรอยด์ลดการใช้เครื่องช่วยหายใจได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้มีข้อมูลมากยิ่งขึ้นที่สนับสนุนว่าการใช้ยาสเตียรอยด์ ในกลุ่มมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย น่าจะมีผลดีต่อผลลัพธ์การรักษาอื่นๆ ด้วย ไม่ว่าจะเป็นการช่วยลดการเกิด Transient tachypnea of newborn การใช้ Mechanical ventilator การได้รับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิว (Surfactant) การนอนรักษาในหน่วยอภิบาลทารกแรกเกิดภาวะวิกฤต (Neonatal Intensive Care Unit: NICU) และช่วยลดการได้รับการรักษาด้วยออกซิเจน เป็นต้น[8] ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษา

ของงานวิจัยนี้ที่ไม่พบความแตกต่างในผลลัพธ์ดังกล่าว ของกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ ผลการศึกษาที่แตกต่างดังกล่าวน่าจะเป็นจากขนาดตัวอย่างที่ไม่ใหญ่นักในการศึกษาปัจจุบัน และรูปแบบการศึกษาและชนิดของยาสเตียรอยด์ที่แตกต่างกัน

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเปรียบเทียบซึ่งศึกษาผลการให้ยาสเตียรอยด์ต่อการเกิด Respiratory distress syndrome ในประเทศไทย โดยใช้รูปแบบการศึกษาแบบสังเกตจากการทบทวนเวชระเบียน ยืนยันผลลัพธ์โดยผู้เชี่ยวชาญ และใช้สถิติมาตรฐานในการวิเคราะห์ผล อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้มีข้อจำกัด คือ การคำนวณขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้เป็นการคำนวณจากผลลัพธ์ Respiratory distress syndrome เท่านั้น ซึ่งอาจจะไม่มี Power พอที่จะตรวจพบความแตกต่างในผลลัพธ์อื่นๆ ระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับยาสเตียรอยด์ เช่น Transient tachypnea of newborn การใช้ Mechanical ventilator การได้รับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิว (Surfactant) และการได้รับการรักษาด้วยออกซิเจน ดังนั้นอาจจะต้องการศึกษาในประชากรที่มีขนาดใหญ่ขึ้นและเป็นการศึกษาแบบทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ข้อมูลบางส่วนอาจจะไม่ครบถ้วนสมบูรณ์ และอาจไม่สามารถพิจารณาปัจจัยที่ไม่ได้ถูกบันทึกไว้ในเวชระเบียน ซึ่งทำให้การควบคุมอิทธิพลของปัจจัยกวนทำได้ไม่ครบถ้วน อาจมีผลต่อผลการศึกษาความสัมพันธ์ต่างๆ ดังนั้นจึงน่าจะมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า ที่วางแผนการเก็บข้อมูลอย่างครบถ้วนได้ หรือการออกแบบการวิจัยที่รัดกุมยิ่งขึ้นที่สามารถควบคุมปัจจัยกวนได้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น เช่น การศึกษาแบบ Randomized controlled trial เพื่อจะให้สามารถตรวจพบความแตกต่างในผลลัพธ์ดังกล่าวได้

ผลการศึกษานี้ที่พบว่ากลุ่มทารกที่มารดาได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย ลดการเกิด Respiratory distress syndrome อาจนำมาซึ่งแนวปฏิบัติในการดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์ก่อนกำหนด ควรได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนคลอดเพื่อช่วยกระตุ้นการสร้างสารลดแรงตึงผิวและทำให้ทารกมีภาวะปอดสมบูรณ์ ซึ่งจะทำให้ลดทารกที่มีกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว ในทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายหลัง

สรุป

การได้รับยาสเตียรอยด์ในมารดาที่คลอดทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้ายสัมพันธ์กับการลดการเกิดทารกกลุ่มหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว และลดการเกิดภาวะหายใจลำบากจากสาเหตุอื่นๆ ทารกเกิดก่อนกำหนดระยะท้าย ภาวะแทรกซ้อนด้านระบบทางเดินหายใจที่พบมากที่สุด คือ ภาวะTransient tachypnea of newborn

กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณ ดร.นพ.ปริญญา ชำนาญโรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ที่เป็นที่ปรึกษาด้านวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติและตรวจทานงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Christine A, Gleason, Sandra E Juul. Avery's disease of the newborn. Tenth edition. Philadelphia: Elsevier;2018.
2. Martin JA, Hamilton BE, Osterman M, et al. Births:Final data for 2015.Natl Vital Stat Rep 2017;66:1.
3. Engle WA, Tomashek KM,Wallman C, Committee on Fetus and newborn. Late-preterm infants: a population at risk. Pediatrics 2007;120:1390-401.
4. Gabbe SG.Niebyl JR, Simson JL, eds. Obstetrics Normal and Problem Pregnancies. Philadephia,Pa: Churechill Livingstone;2007.
5. Murthy K, Grobman WA, Lee TA, et al. Obstetrics' rising liability insurance premiums and inductions at late preterm gestations. Med Care 2009;47:425-30.
6. Kalyoncu O, Aygun C, Centinocu E, et al. Neonatal morbidity and mortarity of late-preterm babies. J Matern Fetal Neonatal Med 2010;23:607-12.

7. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, et al. Short-term neonatal outcomes in low risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. Obstet Glynecol 2009; 114:253-60.
8. Gabriele Saccone, Vincenzo Berhella. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systemic review and meta-analysis of randomizes controlled trials. BMJ 2016;355:1-9.
9. คณะอนุกรรมการอนามัยแม่และเด็ก, คณะอนุกรรมการมาตรฐานวิชาชีพ. การดูแลรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดและถุงน้ำคร่ำรั่วก่อนกำหนด. ราชวิทยาลัยสูตินรีแพทย์แห่งประเทศไทย 2558: 36-37.
10. C. Gyamfi-Bannerman, E.A. Thom, S.C. Blackwell, A.T.N. Tita, U.M. Reddy, G.R. Saade. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. N Engl Med 2016;374:1311-20.
11. Lutfun Nahar Begum, Farzana Ahmed, Kulsum Haq, Lima Lisa Mallick. Clinical outcome of the late preterm infants. BSMMU J. 2017;10:132-4.
12. Nipawan Attawattanakul, Pimpika Tansupswatdikul. Effects of Antenatal Dexamethasone on Respiratory Distress in Late preterm Infant. Thai J Obstet Gynaecol 2015;25-33.

Treatment Outcome and Risk Factors Associated mortality of Persistent Pulmonary Hypertension of Newborn in Sunpasitthiprasong Hospital

Chollada Viriyakul, Pornpimon Rojanakarin

Abstract

Introduction : Late preterm newborns are infants with the same physiological imperfections as normal preterm infants. It was found that infants had various medical conditions; especially the respiratory problem. Antenatal glucocorticoids in pregnant women with preterm labor are widely used in the guidelines of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. This is because studies have shown that antenatal glucocorticoids reduce the incidence of respiratory distress syndrome. However, there are no clear guidelines for antenatal glucocorticoids administration in late preterm mothers.

Objective: To determine the association between antenatal corticosteroid and respiratory distress syndrome and other respiratory complications in late preterm infants who admitted at Sunpasitthiprasong hospital.

Methods: A retrospective observational analytical study by collecting data from medical records of 194 late preterm infants who were admitted to Sunpasitthiprasong hospital from 1 January 2017 to 31 January 2019. Patients were randomized method into two groups; dexamethasone group and non-dexamethasone group.

Results: 194 late preterm infants who were admitted to Sunpasitthiprasong hospital. They were devived into two groups; 97 patients in dexamethasone group and 97 patients in non-dexamethasone group. The study showed late preterm infants with respiratory distress syndrome were 27 cases (13.9 %). Respiratory distress syndrome occurred significantly less frequently in dexamethasone group (8.2%) compared with non dexamethasone group (19.6%) (p 0.023). Others respiratory complications: transient tachypnea of the newborn was the most common complication 79 cases (40.7%), followed by delay adaptation 27 cases (13.9 %) and congenital pneumonia 14 cases (7.2 %). Eighteen late preterm infants with respiratory distress syndrome (66.7%) required endotracheal intubated and mechanical ventilation. The factors are associated with respiratory distress syndrome were antenatal corticosteroid (dexamethasone), birth weight and APGAR score at $5 \leq 7$.

Conclusion: Administration of dexamethasone to mothers of late preterm infants was associated with a reduction in the incidence of respiratory distress syndrome and other respiratory complications. Transient tachypnea of the newborn was the most common respiratory complication in late preterm infants.

Keywords: Late preterm, Respiratory distress syndrome