

ผลการรักษาและปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อผลการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงที่โรงพยาบาลชลบุรี

สุพิชฌาย์ ธรรมอิสระกุล พ.บ.*, พลอยไพลิน สันตติ พ.บ.*, ประกาศิต วรรณภาสชัยยง พ.บ.**

บทคัดย่อ

ที่มาของงานวิจัย: ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด (Persistent pulmonary hypertension of the newborn; PPHN) ส่งผลให้ทารกมีภาวะหายใจล้มเหลวและนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ปัจจุบันการให้สูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ (inhaled Nitric Oxide; iNO) เป็นหนึ่งในการรักษา ดังนั้นการศึกษาผลการรักษาและปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อผลการรักษาจึงมีความสำคัญต่อการพัฒนากระบวนการดูแลให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ และปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษาของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง

วิธีการวิจัย: เป็นการศึกษาแบบ Historical Cohort study ในทารกแรกเกิดที่วินิจฉัยว่ามีภาวะความดันเลือดในปอดสูง และได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2562 ถึง กันยายน พ.ศ. 2566 โดยใช้สถิติ Chi square test, Independent t test และ logistic regression analysis ในการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อผลการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ ใช้ statistical significance ที่ $p < 0.05$

ผลการวิจัย: ทารกแรกเกิดที่ได้รับการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์จำนวน 92 ราย พบอัตราการเสียชีวิตของทารกภายหลังได้รับการรักษาคิดเป็นร้อยละ 33.7 ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต ได้แก่ อัตราการเต้นของหัวใจที่สูง (AOR 1.04, 95%CI 1.01, 1.07) ค่า Oxygen index ที่สูง (AOR 1.03, 95%CI 1.01, 1.06) ขณะเริ่มก๊าซไนตริกออกไซด์ และการมีภาวะเลือดออกภายในปอด (AOR 4.63, 95%CI 1.37, 15.67)

สรุป: ทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงและได้รับการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์มีอัตราการเสียชีวิตประมาณหนึ่งในสาม ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา ได้แก่ อัตราการเต้นของหัวใจ และ ค่า Oxygen index ก่อนเริ่มการรักษา รวมถึงการมีภาวะเลือดออกภายในปอด

คำสำคัญ: ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด, การรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์, อัตราตาย, ปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลการรักษา

Treatment Outcomes and Related Factors of Inhaled Nitric Oxide in Newborns with Persistent Pulmonary Hypertension at Chonburi Hospital

Supitcha Thamissarakul M.D.*, Ploypilin Santati M.D.*, Prakasit Wannapaschaiyong M.D.**

Abstract

Background: Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) leads to neonatal respiratory failure and death. Currently, inhaled nitric oxide (iNO) is one of the treatments for PPHN. Research on the outcomes of iNO treatment and the factors that affect those outcomes is important for developing more effective care processes for newborns with PPHN.

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลชลบุรี

* Department of Pediatrics, Chonburi Hospital

** ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

** Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Siriraj Hospital,

Mahidol University

Objective: To investigate nitric oxide inhalation therapy results and factors predicting treatment outcomes in newborns with PPHN.

Methods: This historical cohort study collected data from newborns with PPHN who received iNO treatment in Chonburi Hospital from September 2019 to September 2023. Chi square test, independent t-test, and logistic regression analysis were used to analyze the factors associated with the outcome of iNO therapy with statistical significance $p < 0.05$.

Results: Ninety-two newborns with PPHN received iNO therapy. The neonatal mortality rate after iNO treatment was 33.7%. The factors affecting the mortality rate included higher heart rate (AOR 1.04, 95%CI 1.01, 1.07) and higher oxygen index (AOR 1.03, 95%CI 1.01, 1.06) when starting iNO therapy, and pulmonary hemorrhage (AOR 4.63, 95%CI 1.37, 15.67).

Conclusions: Newborns with PPHN who were treated with iNO therapy have a survival rate of 66.3%. Factors that associated with treatment outcomes include heart rate and oxygen index before starting therapy, and the existence of pulmonary hemorrhage.

Keywords : Persistent pulmonary hypertension of the newborn, Inhaled nitric oxide therapy, Mortality rate, Related factors of treatment outcome

บทนำ

ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด (Persistent pulmonary hypertension of the newborn; PPHN) เป็นภาวะที่แรงต้านของหลอดเลือดแดงในปอดไม่ลดลงตามกลไกปกติหลังทารกเกิด ซึ่งแรงต้านที่สูงขัดขวางไม่ให้เลือดจากหัวใจห้องล่างขวา (right ventricle) ไหลไปรับออกซิเจนที่ปอดได้ตามปกติ ดังนั้นเลือดดำจึงไหลไปสู่หัวใจด้านซ้ายผ่านทาง patent foramen ovale (PFO) และ patent ductus arteriosus (PDA) ส่งผลให้ระดับออกซิเจนในเลือดที่เลี้ยงร่างกายต่ำลงกว่าปกติ ส่งผลให้ทารกมีภาวะขาดออกซิเจนอย่างรุนแรง มีภาวะเลือดเป็นกรด เกิดภาวะหายใจล้มเหลวและนำไปสู่การเสียชีวิตได้¹ สาเหตุหลักของภาวะความดันเลือดในปอดสูงคือ ภาวะสำลักขี้เทา (Meconium aspiration syndrome)¹ อุบัติการณ์ของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงทั่วโลกประมาณ 0.38 – 4.6 ต่อทารกแรกเกิดมีชีพ 1,000 คน^{2,3} และมีอัตราการตายอยู่ที่ร้อยละ 20.6³ ขณะที่การสำรวจในประเทศไทยพบอัตราการเสียชีวิตจากภาวะ PPHN อยู่ที่ร้อยละ 24.6 – 71.4 ซึ่งแตกต่างกันไปตามบริบทของแต่ละพื้นที่³⁻⁸

ปัจจุบันการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ (inhaled nitric oxide; iNO) ช่วยลดความดันของหลอดเลือดในปอด เพิ่มออกซิเจนไปเลี้ยงร่างกาย ช่วยลดอัตราการเสียชีวิต และสามารถช่วยลดความต้องการในการใช้เครื่องพองการทำงานของหัวใจและปอด (Extracorporeal membrane oxygenation; ECMO)¹ โดยโรงพยาบาลชลบุรี มีการให้การรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2562 และมีแนวโน้มการใช้เพิ่มมากขึ้น

ในทุกปี ด้วยเหตุนี้ผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาผลการรักษาและปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ในทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง เพื่อใช้วางแผนในการวางแผน ป้องกันและพัฒนาแนวทางการรักษาให้เหมาะสมและมีประสิทธิภาพต่อไป

วัตถุประสงค์

- 1) เพื่อศึกษาผลการรักษา (การเสียชีวิต) ด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง
- 2) เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ historical cohort study ในทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันเลือดในปอดสูงและได้รับการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ที่โรงพยาบาลชลบุรี ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2562 จนถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2566

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

จากการทบทวนเวชระเบียนทารกแรกเกิดทุกคนที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันเลือดในปอดสูงตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2562 ถึง เดือนกันยายน พ.ศ. 2566 สืบค้นได้ 150 ราย จึงนำมาเข้าสู่สูตรคำนวณ one sample proportion test ซึ่งกำหนดการพบอัตราการตายของทารกแรกเกิดที่มี

ภาวะความดันเลือดในปอดสูงและได้รับการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ ร้อยละ 16.4 จากผลการศึกษาของ Mat Bah และคณะ⁹ โดยกำหนด type I error ไม่เกินร้อยละ 5 และกำหนด power เท่ากับ 0.8 จึงได้กลุ่มประชากรศึกษาอย่างน้อย 88 ราย ซึ่งกลุ่มตัวอย่างมีเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก ดังนี้

1) เกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ ทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลชลบุรีที่มีอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ตรวจพบภาวะความดันเลือดในปอดสูงตามเกณฑ์วินิจฉัย¹ ซึ่งประกอบด้วย การมีภาวะเขียว ร่วมกับข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. มีความพร่องของความอิ่มตัวของออกซิเจนที่จับที่มือขวา เมื่อเทียบกับตำแหน่งอื่น (ขาซ้าย ขาขวา แขนซ้าย) ต่างกันมากกว่าเท่ากับ 10% (differential cyanosis)

2. มีความแตกต่างของ pre-ductal และ post-ductal Partial pressure of Oxygen (PaO₂) gradient มากกว่า 20 mmHg

3. มีภาวะของความดันเลือดในปอดสูง จากการตรวจอัลตราซาวด์หัวใจ ที่พบลักษณะดังนี้

3.1 ทิศทางของเลือดที่ผ่าน ductus arteriosus และ foramen ovale เป็น right to left shunt หรือ bidirectional flow

3.2 ความดันในห้องหัวใจด้านขวาสูง ตรวจพบลิ้นหัวใจไตรคัสปิด (tricuspid valve) ริว

3.3 ค่า systolic pulmonary arterial pressure สูง (RVSP > 50% of systolic BP) และ ทารกแรกเกิดทั้งหมดที่เข้าร่วมงานวิจัยนี้ต้องได้รับการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์

2) เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยโรคพันธุกรรม ทารกที่มีโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด และเวชระเบียนที่ไม่สมบูรณ์เพียงพอต่อการเก็บข้อมูล

การพิทักษ์สิทธิและจริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลชลบุรี หมายเลขรับรอง 095/2566 ลงวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2566

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ค้นหารายชื่อและหมายเลขประจำตัวของผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันเลือดในปอดสูง ในโรงพยาบาลชลบุรี และสืบค้นการวินิจฉัยตาม International Statistical Classification of Disease and Related Health Problem

(ICD-10) รหัส P293 persistent fetal circulation ตั้งแต่เดือนกันยายน 2562 – เดือนกันยายน 2566 และรวบรวมข้อมูลบันทึกแบบฟอร์มเก็บข้อมูลวิจัยที่กำหนดไว้

2. ผู้วิจัยจัดเก็บและประมวลผลข้อมูลในประเด็นต่าง ๆ ได้แก่ ข้อมูลการตั้งครรภ์ของมารดา ข้อมูล ปริมาณเลือดของทารกอาการทางคลินิกและพยาธิสภาพของโรคก่อนการรักษาผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง ผลการตรวจด้วยอัลตราซาวด์หัวใจ ผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนภายหลังการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป SPSS โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาแสดงลักษณะพื้นฐานของทารกแรกเกิด และผลการรักษา นอกจากนี้มีการใช้ Fisher's Exact test และ Independent t test สำหรับการวิเคราะห์หาปัจจัยความแตกต่างระหว่างกลุ่มทารกแรกเกิดที่เสียชีวิตและไม่เสียชีวิต และใช้ univariable และ multivariable logistic regression analysis เพื่อค้นหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการตายในทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงและได้รับการรักษาด้วยการสูดดมไนตริกออกไซด์ โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

ผลการวิจัย

จากการเก็บข้อมูล มีทารกที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าทั้งหมด 92 ราย เสียชีวิต 31 ราย คิดเป็นอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 33.7 ข้อมูลทั่วไปของมารดา พบว่ามารดามีอายุเฉลี่ย 30.12 ± 7.39 ปี อายุครรภ์เฉลี่ย 38.23 ± 1.74 สัปดาห์ จำนวนการมาติดตามระหว่างฝากครรภ์เฉลี่ย 8.42 ± 4.49 ครั้ง ทารกคลอดโดยการผ่าตัดคลอดร้อยละ 54.3 และตรวจพบมีภาวะอุจจาระของทารกในครรภ์ปนในน้ำคร่ำร้อยละ 40.2 ภายหลังคลอด ทารกมีค่าเฉลี่ยของ APGAR score ที่ 1 นาทีเท่ากับ 6.88 ± 2.27 คะแนน ที่ 5 นาทีเท่ากับ 8.15 ± 1.59 คะแนน และที่ 10 นาทีเท่ากับ 8.8 ± 1.06 คะแนน และมีการช่วยหายใจโดยใส่ท่อช่วยหายใจร้อยละ 47.8

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของมารดา และประวัติการคลอด ระหว่างกลุ่มทารกแรกเกิดที่รอดชีวิตและกลุ่มที่เสียชีวิตพบว่า ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างทารกที่รอดชีวิตและเสียชีวิตในทางสถิติ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของมารดา ประวัติระหว่างคลอดและหลังคลอด จำแนกตามการเสียชีวิตของทารก

| ข้อมูล | จำนวนทั้งหมด (ร้อยละ) (92 ราย) | เสียชีวิต (ร้อยละ) | | P-value |
|---|--------------------------------------|--------------------|--------------|---------|
| | | ไม่ (61 ราย) | ใช่ (31 ราย) | |
| อายุของมารดา, mean ± SD | 30.12 ± 7.39 | 29.82 ± 7.35 | 30.71 ± 7.55 | 0.588 |
| อายุครรภ์ (สัปดาห์), mean ± SD | 38.23 ± 1.74 | 38.26 ± 1.68 | 38.16 ± 1.88 | 0.794 |
| จำนวนครั้งการฝากครรภ์, mean ± SD | 8.42 ± 4.49 | 8.7 ± 4.65 | 7.87 ± 4.19 | 0.403 |
| ลักษณะการคลอด | | | | 0.088 |
| คลอดทางช่องคลอด | 42 (45.7) | 24 (39.3) | 18 (58.1) | |
| ผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง | 50 (54.3) | 37 (60.7) | 13 (41.9) | |
| สีน้ำคร่ำ | | | | 0.811 |
| ใส | 55 (59.8) | 37 (60.7) | 18 (58.1) | |
| มีขี้เทาปน | 37 (40.2) | 24 (39.3) | 13 (41.9) | |
| APGAR score, mean ± SD | | | | |
| นาทีที่ 1 | 6.88 ± 2.27 | 7.05 ± 2.34 | 6.55 ± 2.13 | 0.320 |
| นาทีที่ 5 | 8.15 ± 1.59 | 8.26 ± 1.68 | 7.94 ± 1.39 | 0.354 |
| นาทีที่ 10 | 8.8 ± 1.06 | 8.93 ± 1.14 | 8.55 ± 0.85 | 0.099 |
| ลักษณะการช่วยหายใจ | | | | 0.325 |
| Oxygen therapy | 34 (37.0) | 24 (39.3) | 10 (32.3) | |
| Continuous positive pressure ventilation | 14 (15.2) | 11 (18.0) | 3 (9.7) | |
| Endotracheal tube intubation with mechanical ventilator | 44 (47.8) | 26 (42.6) | 18 (58.1) | |

* p-value < 0.05

ช่วงแรกคลอด ทารกแรกเกิดที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้ามี ค่าอุณหภูมิกายเฉลี่ย 36.95 ± 0.38 องศาเซลเซียส ความดันของเลือดสูงสุดขณะหัวใจห้องล่างบีบตัว (systolic blood pressure; SBP) เฉลี่ย 65.74 ± 12.47 มิลลิเมตรปรอท ความดันเลือดที่ต่ำสุดขณะหัวใจห้องล่างคลายตัว (diastolic blood pressure; DBP) เฉลี่ย 39.99 ± 10.16 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นของหัวใจเฉลี่ย 138.43 ± 19.83 ครั้งต่อนาที และอัตราการหายใจเฉลี่ย 66.83 ± 12.21 ครั้งต่อนาที โรคที่พบร่วมมากที่สุดได้แก่ การสูดสำลักขี้เทาเข้าปอด (meconium aspiration syndrome) ร้อยละ 35.9 รองลงมาคือติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) และปอดอักเสบ (pneumonia) ร้อยละ 25 และ 21.7 ตามลำดับ

ผลตรวจอัลตราซาวด์หัวใจพบ tricuspid regurgitation jet pressure of >40 mmHg มากที่สุด ร้อยละ 91.3 รองลงมาคือ Rt- to-Lt or bidirectional hemodynamic shunting at the ductus arteriosus or at PFO ร้อยละ 73.9 และพบ Flattening or left deviation of the interventricular septum น้อยที่สุด ร้อยละ 37

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก๊าซในหลอดเลือดแดง (Arterial blood gas; ABG) พบว่า มีค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) เฉลี่ย 7.32 ± 46.28 ค่าไบคาร์บอเนตที่เป็นตัว buffer

(Base excess; BE) เฉลี่ย -3.41 ± 5.78 ค่าความดันบางส่วนของก๊าซออกซิเจน (PaO_2) เฉลี่ย 94.86 ± 89.24 ค่าความเข้มข้นไฮโดรเจนไอออนของเลือด (HCO_3) เฉลี่ย 22.48 ± 5.43 และ ค่าความดันบางส่วนของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ ($PaCO_2$) เฉลี่ย 46.28 ± 19.8 ค่า OXYGEN INDEX(OI) พบว่า ส่วนใหญ่มีค่าอยู่ระหว่าง 25-40 ร้อยละ 31.5 รองลงมาคือ มากกว่า 40 และ 15-25 ร้อยละ 30.4 และ 21.7 ตามลำดับ ค่า OI ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริก ออกไซด์ มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 33.94 ± 19.55 การรักษาด้วยยา pulmonary Vasodilator ส่วนใหญ่เป็น PGI2 (Iloprost) ร้อยละ 95.7 รองลงมาคือ PDE3 inhibitor (milrinone) ร้อยละ 40.2 มีทารกที่ได้รับสารลดแรงตึงผิวในปอด (surfactant) ร้อยละ 16.3 ภาวะแทรกซ้อนที่พบระหว่างการรักษา ได้แก่ ภาวะลมรั่วในปอด (pneumothorax) ภาวะชัก (seizure) และการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) คิดเป็นร้อยละ 40.2, 29.3 และ 21.7 ตามลำดับ

เมื่อนำข้อมูลของทารกมาเปรียบเทียบแยกตามกลุ่มที่รอดชีวิตและกลุ่มที่เสียชีวิตดังแสดงในตารางที่ 2 พบปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อัตราการเต้นของหัวใจ ค่า pH ค่า OI ในขณะเริ่มให้การรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ การได้รับสารลดแรงตึงผิวในปอด มีภาวะลมรั่วในปอด และภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

ตารางที่ 2 ข้อมูลของทารก จำแนกตามการเสียชีวิตของทารก

| ข้อมูล | จำนวนทั้งหมด (ร้อยละ) (92 ราย) | เสียชีวิต (ร้อยละ) | | P-value |
|--|--------------------------------------|--------------------|----------------|---------|
| | | ไม่ (61 ราย) | ใช่ (31 ราย) | |
| สัญญาณชีพก่อนการรักษา ^a | | | | |
| อุณหภูมิร่างกาย (องศาเซลเซียส) | 36.95 ± 0.38 | 36.93 ± 0.41 | 36.97 ± 0.31 | 0.722 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 65.74 ± 12.47 | 65.89 ± 13.20 | 65.45 ± 11.07 | 0.876 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 39.99 ± 10.16 | 40.38 ± 9.76 | 39.23 ± 11.04 | 0.610 |
| อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้งต่อนาที) | 138.43 ± 19.83 | 133.87 ± 16.94 | 147.42 ± 22.21 | 0.004* |
| อัตราการหายใจ (ครั้งต่อนาที) | 66.83 ± 12.21 | 66.85 ± 12.14 | 66.77 ± 12.55 | 0.977 |
| ภาวะที่นำมาก่อนเกิด PPHN | | | | |
| Respiratory distress syndrome | 4 (4.3) | 2 (3.3) | 2 (6.5) | 0.601 |
| Meconium aspiration syndrome | 33 (35.9) | 22 (36.1) | 11 (35.5) | 0.956 |
| Transient tachypnea of the newborn | 4 (4.3) | 3 (4.9) | 1 (3.2) | 1.00 |
| Pneumonia | 20 (21.7) | 16 (26.2) | 4 (12.9) | 0.143 |
| Sepsis | 23 (25.0) | 15 (24.6) | 8 (25.8) | 0.899 |
| Others | 31 (33.7) | 22 (36.1) | 9 (29.0) | 0.642 |
| ระยะเวลาตั้งแต่แรกเกิดจนถึงวินิจฉัย PPHN ^a | 14.97 ± 22.25 | 17.45 ± 25.79 | 10.16 ± 11.86 | 0.139 |
| Echocardiography | | | | |
| - Flattening or left deviation of the interventricular septum | 34 (37.0) | 21 (34.4) | 13 (41.9) | 0.481 |
| - Rt- to-Lt or bidirectional hemodynamic shunting at the ductus arteriosus or at PFO | 68 (73.9) | 45 (73.8) | 23 (74.2) | 0.965 |
| - Tricuspid regurgitation jet pressure of >40 mmHg. | 84 (91.3) | 56 (91.8) | 28 (90.3) | 1.00 |
| ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ^a | | | | |
| Hb | 15.76 ± 2.45 | 15.53 ± 2.56 | 16.22 ± 2.19 | 0.203 |
| Hct | 46.59 ± 6.93 | 46.0 ± 7.04 | 47.76 ± 6.68 | 0.253 |
| Ca | 1.06 ± 0.18 | 1.06 ± 0.19 | 1.07 ± 0.14 | 0.719 |
| DTX | 111.78 ± 54.23 | 111.11 ± 52.71 | 113.10 ± 57.98 | 0.869 |
| Arterial blood gas (ก่อนการได้รับ iNO) ^a | | | | |
| pH | 7.32 ± 0.14 | 7.35 ± 0.13 | 7.27 ± 0.14 | 0.015* |
| BE | (-3.41) ± 5.78 | (-2.58) ± 5.27 | (-5.06) ± 6.44 | 0.051 |
| PaO ₂ | 94.86 ± 89.24 | 102.67 ± 99.34 | 79.5 ± 63.67 | 0.176 |
| HCO ₃ | 22.48 ± 5.43 | 23.24 ± 4.78 | 20.99 ± 6.33 | 0.060 |
| PaCO ₂ | 46.28 ± 19.8 | 21.32 ± 2.73 | 16.67 ± 2.99 | 0.683 |
| OI ก่อนได้รับ iNO ^a | 33.94 ± 19.55 | 29.04 ± 17.17 | 43.57 ± 20.62 | 0.001* |
| การได้รับสารลดแรงตึงผิวในปอด | 15 (16.3) | 5 (8.2) | 10 (32.3) | 0.003* |
| ภาวะแทรกซ้อน | | | | |
| Pneumothorax | 37 (40.2) | 21 (34.4) | 16 (51.6) | 0.112 |
| Blood stream infection | 13 (14.1) | 10 (16.4) | 3 (9.7) | 0.532 |
| Acute kidney injury | 10 (10.9) | 4 (6.6) | 6 (19.4) | 0.081 |
| Ventilator-associated pneumonia | 12 (13.0) | 10 (16.4) | 2 (6.5) | 0.325 |
| Seizure | 27 (29.3) | 17 (27.9) | 10 (32.3) | 0.662 |
| Hepatitis | 17 (18.5) | 9 (14.8) | 8 (25.8) | 0.197 |
| Pulmonary hemorrhage | 17 (18.5) | 6 (9.8) | 11 (35.5) | 0.003* |
| Coagulopathy | 20 (21.7) | 8 (13.1) | 12 (38.7) | 0.005* |

* p-value < 0.05

^a ข้อมูลแสดงเป็น mean ± SD

ปัจจัยที่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มทารกที่เสียชีวิตและรอดชีวิต ถูกนำมาวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของทารกด้วย univariable logistic regression ดังแสดงในตารางที่ 3 พบปัจจัยทั้ง 6 ด้านข้างต้นนั้นมีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตของทารกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ 1) ทารกที่มีอัตราการเต้นหัวใจสูงกว่า (OR 1.04, 95% CI: 1.01-1.06) 2) ค่า pH ที่ต่ำกว่า (OR 0.02, 95% CI: 0.00-0.54) 3) ค่า

OI ที่สูงกว่าขณะที่เริ่มให้การรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ (OR 1.04, 95% CI: 1.02-1.07) 4) การได้รับสารลดแรงตึงผิวในปอด (OR 5.33, 95% CI: 1.63-17.44) 5) การมีภาวะเลือดออกภายในปอด (pulmonary hemorrhage) (OR 5.04, 95% CI: 1.65-15.43) และ 6) การมีภาวะ Coagulopathy (OR 4.18, 95% CI: 1.48-11.80)

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของทารก ด้วยการวิเคราะห์ Univariable logistic regression

| ปัจจัย | Crude OR | 95 % CI | | P-value |
|--|----------|---------|-------|---------|
| | | Lower | Upper | |
| สัญญาณชีพก่อนการรักษา | | | | |
| อุณหภูมิร่างกาย | 1.24 | 0.39 | 3.89 | 0.718 |
| Systolic blood pressure | 1.00 | 0.96 | 1.03 | 0.874 |
| Diastolic blood pressure | 0.99 | 0.95 | 1.03 | 0.606 |
| อัตราการเต้นของหัวใจ | 1.04 | 1.01 | 1.06 | 0.003* |
| อัตราการหายใจ | 1.00 | 0.97 | 1.04 | 0.977 |
| Arterial blood gas (ก่อนการได้รับ iNO) | | | | |
| pH | 0.02 | 0.00 | 0.54 | 0.021* |
| BE | 0.93 | 0.86 | 1.00 | 0.059 |
| PaO ₂ | 1.00 | 0.99 | 1.00 | 0.247 |
| HCO ₃ | 0.93 | 0.85 | 1.01 | 0.069 |
| PaCO ₂ | 1.00 | 0.98 | 1.03 | 0.681 |
| OI ก่อนได้รับ iNO ^a | 1.04 | 1.02 | 1.07 | 0.002* |
| การได้รับสารลดแรงตึงผิวในปอด | 5.33 | 1.63 | 17.44 | 0.006* |
| ภาวะแทรกซ้อน | | | | |
| Pneumothorax | 2.03 | 0.84 | 4.90 | 0.115 |
| Bloodstream infection | 0.55 | 0.14 | 2.15 | 0.387 |
| Acute kidney injury | 3.42 | 0.89 | 13.19 | 0.074 |
| VAP | 0.35 | 0.07 | 1.72 | 0.196 |
| Seizure | 1.23 | 0.48 | 3.15 | 0.662 |
| Hepatitis | 2.01 | 0.69 | 5.87 | 0.202 |
| Pulmonary hemorrhage | 5.04 | 1.65 | 15.43 | 0.005* |
| Coagulopathy | 4.18 | 1.48 | 11.80 | 0.007* |

* p-value < 0.05

เมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariable logistic regression (ตารางที่ 4) พบว่า ปัจจัยที่ยังคงมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ทารกแรกเกิดที่มีอัตราการเต้นหัวใจสูงขึ้น 1 หน่วย จะเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตขึ้นร้อยละ 4 (95% CI: 1.01-1.07) ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริก

ออกไซด์ ทารกที่มีค่า OI สูงกว่า 1 หน่วยจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นร้อยละ 3 (95% CI: 1.01-1.06) และทารกที่มีภาวะเลือดออกภายในปอด จะเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตมากขึ้น 4.63 เท่าของทารกที่ไม่มีภาวะนี้ (95% CI: 1.37-15.67)

ตารางที่ 4 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของทารก ด้วยการวิเคราะห์ Multivariable logistic regression

| ปัจจัย | Adjusted OR | 95 % CI | | P-value |
|---------------------------|-------------|---------|-------|---------|
| | | Lower | Upper | |
| สัญญาณชีพก่อนเริ่มให้ iNO | | | | |
| อัตราการเต้นของหัวใจ | 1.04 | 1.01 | 1.07 | 0.010* |
| OI ก่อนเริ่มให้ iNO | 1.03 | 1.01 | 1.06 | 0.022* |
| ภาวะเลือดออกในปอด | 4.63 | 1.37 | 15.67 | 0.014* |

* p-value < 0.05

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่าอัตราการเสียชีวิตในทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันเลือดในปอดสูงและได้รับการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ในโรงพยาบาลชลบุรี คิดเป็นร้อยละ 33.7 จากการศึกษาวิจัยก่อนหน้าของดลยา เอกวิษกุล และนิรุชา ธรรมวิริยะกุล⁹ ที่ทำการศึกษ้อัตราการเสียชีวิตของทารกที่มีภาวะเลือดในปอดสูงที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ในโรงพยาบาลชลบุรี คิดเป็นร้อยละ 38.1 อัตราการเสียชีวิตในทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันเลือดในปอดสูงในโรงพยาบาลชลบุรีหลังจากที่ได้มีการรักษาโดยใช้การสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ลดลง สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าของ Nakwan N และคณะ³ ที่พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 11.8-36.4

สาเหตุสิ่งที่ทำให้เกิดความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดนั้นส่วนใหญ่เกิดจากภาวะล้าลึกซีเทา (MAS) ร้อยละ 24.1-6-78.1^{1,3,4,6,7} สอดคล้องกับผลการศึกษา¹⁰ ซึ่งอธิบายได้จากการที่ทารกที่มีภาวะล้าลึกซีเทาตั้งแต่ในครรภ์ ส่งผลทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจนเรื้อรังตั้งแต่อยู่ในท้อง และทำให้กล้ามเนื้อของเส้นเลือดในปอดหนาตัวขึ้น นำไปสู่การเกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูง นอกจากนี้ซีเทาที่เข้าไปในถุงลม จะไปยับยั้งการทำงานของสารลดแรงตึงผิวของปอด และทำให้เกิดการอักเสบที่ปอด (chemical pneumonitis) ซึ่งกระบวนการเหล่านี้ล้วนนำไปสู่ปัญหาการขาดออกซิเจนเรื้อรัง และความดันเลือดในปอดสูงตามมา¹⁰

ภาวะแทรกซ้อนที่พบระหว่างการรักษาในงานวิจัยนี้มากที่สุดคือ ภาวะลมรั่วในช่องปอด สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบภาวะลมรั่วในช่องปอดสูงถึงร้อยละ 31.4¹¹ ซึ่งเกิดจากการช่วยหายใจในทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง โดยมีเป้าหมายเพื่อให้ถุงลมขยายตัวอย่างเต็มที่สำหรับช่วย

การแลกเปลี่ยนก๊าซ (optimal lung recruitment) แต่การช่วยหายใจด้วยแรงดันที่มากเกินไป ทำให้เกิดการบาดเจ็บของปอด และนำไปสู่การเกิดลมรั่วในช่องปอดได้¹¹⁻¹²

ผลจากการศึกษานี้พบปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ได้แก่ อัตราการเต้นหัวใจที่สูงขึ้น ซึ่งอาจอธิบายจากการที่ทารกแรกเกิดที่มีอาการของความดันเลือดในปอดสูงรุนแรงเลือดที่ออกจากห้องหัวใจล่างซ้ายลดลง ทำให้เกิดเลือดนำออกซิเจนไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ได้ลดลง (systemic hypoperfusion) จึงทำให้เกิดกลไกเพิ่มเลือดไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกายผ่านการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ¹³ แต่อย่างไรก็ตามผลการศึกษา¹⁴ ก่อนหน้านี้ไม่พบว่าสัญญาณชีพของทารกแรกเกิดสามารถทำนายอัตราการตายจากภาวะความดันเลือดในปอดสูงได้¹⁴ อาจอธิบายจากจำนวนทารกแรกเกิดที่น้อยในงานวิจัยนี้ และเก็บข้อมูลเฉพาะโรงพยาบาลชลบุรีเพียงโรงพยาบาลเดียว และจำนวนกลุ่มตัวอย่างในงานวิจัยน้อยจึงอาจทำให้ผลการศึกษาดูแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ได้

การมีค่า oxygen index ที่มากกว่า เพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิต โดยค่า oxygen index บ่งบอกถึงภาวะการขาดออกซิเจนที่เกิดจากระบบทางเดินหายใจล้มเหลว หากมีค่าสูงยิ่งแสดงถึงภาวะการขาดออกซิเจนไปเลี้ยงอวัยวะส่วนปลายที่แย่มากยิ่งขึ้น¹⁵ ดังนั้น การมีค่า oxygen index ที่สูงแสดงถึงโอกาสในการรอดชีวิตน้อยลง และอาจต้องอาศัยเครื่องช่วยพองการทำงานของหัวใจและปอด (Extracorporeal Membrane Oxygenation; ECMO) นอกเหนือจากการให้การรักษาเพียงการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์เพียงอย่างเดียว¹⁶

นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่าทารกที่มีเลือดออกภายในปอด จะเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตได้มากกว่า สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าทารกแรกเกิดที่มีภาวะเลือดออก

ภายในปอดมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 53.7¹⁷ ซึ่งการมีเลือดออกในปอดส่งผลต่อกระบวนการช่วยหายใจจากเครื่องช่วยหายใจทำให้เกิดอุปสรรคในการแลกเปลี่ยนก๊าซในปอดของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูง นอกจากนี้การที่มีเลือดออกภายในปอดยังส่งผลนำไปสู่ภาวะซีด และมีเลือดที่นำออกซิเจนไปเลี้ยงอวัยวะส่วนปลายได้น้อยลง นำไปสู่ภาวะระบบทางเดินหายใจและระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว (cardiopulmonary failure)¹⁸

สรุปผลการวิจัย

ทารกที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงที่ได้รับการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์จากการศึกษาก่อนหน้านี้ โดยปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต ได้แก่ อัตราการเต้นของหัวใจที่สูง ค่า Oxygen index ที่สูงขณะเริ่มการรักษาด้วยการสูดดมก๊าซไนตริกออกไซด์ และการมีภาวะเลือดออกภายในปอด

ข้อจำกัดของการศึกษา

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังและไปข้างหน้า ข้อมูลจากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังอาจคลาดเคลื่อนและไม่ครบถ้วน นอกจากนี้การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพียงกลุ่มการศึกษาเดี่ยวโดยไม่มีกลุ่มเปรียบเทียบและรวบรวมข้อมูลเฉพาะภายในโรงพยาบาลชลบุรี ดังนั้นการศึกษาในอนาคตควรรวบรวมข้อมูลจากหลายโรงพยาบาลและมีจำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่มากขึ้น เพื่อที่จะสามารถนำเอาผลของการศึกษาไปใช้พัฒนารูปแบบการรักษาในวงกว้างได้

เอกสารอ้างอิง

1. Robin HS. Pulmonary vascular development. In: Richard JM, Away AF, Michele CW, editors. Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine. 11th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2020. p. 1306-19.
2. Nakwan N. The practical challenges of diagnosis and treatment options in persistent pulmonary hypertension of the newborn: a developing country's perspective. *Am J Perinatol* 2018;35(14):1366-75.
3. Nakwan N, Jain S, Kumar K, Hosono S, Hammoud M, Elsayed YY, 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* 2020;33(12):2032-7.
4. Panaarunwong C. Persistent pulmonary hypertension of the newborn at Nakhon Phanom Hospital. *Nakhon Phanom Hosp J* 2018;4(2):5-18.
5. Nakwan N, Pithaklimnuwong S. Acute kidney injury and pneumothorax are risk factors for mortality in persistent pulmonary hypertension of the newborn in Thai neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(11):1741-6.
6. Pongsopa N. Persistent pulmonary hypertension of the newborn at Suratthani Hospital. *Reg11 Med J* 2018;31(1):49-55.

7. Jirapiti U. Clinical characteristics of newborn infants with pulmonary hypertension in Chiang Rai Prachanukroh Hospital. *Chiang Rai Med J* 2014;6:57-65.
8. Ekwichakul D, Thamwiriyakul N. Mortality rate of newborns with persistent pulmonary hypertension [dissertation]. Pediatric Department, Chonburi : Chonburi Hospital; 2019.
9. Mat Bah MN, Tan RYH, Razak H, Sapian MH, Abdullah N, Alias EY. Survival and associated risk factors for mortality among infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn in Malaysia. *J Perinatol* 2021;41:786-93.
10. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014;38(2):78-91.
11. Jaroensri S, Kamolvisit W, Nakwan N. Risk factor analysis of pneumothorax associated with persistent pulmonary hypertension of the newborn in Thai neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(24):4090-5.
12. Mathew B, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension in the newborn. *Children (Basel)* 2017;4(8):63.
13. Siefkes HM, Lakshminrusimha S. Management of systemic hypotension in term infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: an illustrated review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021;106(4):446-55.
14. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *NeoReviews* 2015;16(12):e680-92.
15. Muniraman HK, Song AY, Ramanathan R, Fletcher KL, Kibe R, Ding L, et al. Evaluation of oxygen saturation index compared with oxygenation index in neonates with hypoxemic respiratory failure. *JAMA Netw Open* 2019;2(3):e191179.
16. Lazar DA, Cass DL, Olutoye OO, Welty SE, Fernandes CJ, Rycus PT, et al. The use of ECMO for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a decade of experience. *J Surg Res* 2012;177(2):263-7.
17. Gezmu AM, Tefera E, Mochankana K, Imran F, Joel D, Pelaelo I, et al. Pulmonary hemorrhage and associated risk factors among newborns admitted to a tertiary level neonatal unit in Botswana. *Front Pediatr* 2023;11:1171223.
18. Wang TT, Zhou M, Hu XF, Liu JQ. Perinatal risk factors for pulmonary hemorrhage in extremely low-birth-weight infants. *World J Pediatr* 2020;16(3):299-304.