

ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn

at Somdejphrajaotaksinmaharaj Hospital

อาทิตย์ สอนไว พ.บ., วว.กุมารเวชศาสตร์,
ว.อนุสาขากุมารเวชศาสตร์ทารกแรกเกิด-ปริกำเนิด
กลุ่มงานกุมารเวชกรรม
โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช
จังหวัดตาก

Artit Sornwai M.D.,
Pediatrics, Neonatal-Perinatal Medicine
Department of Pediatrics
Somdejphrajaotaksinmaharaj Hospital
Tak

วารสารวิชาการแพทย์และสาธารณสุข เขตสุขภาพที่ 3
ปีที่ 19 ฉบับที่ 3 กันยายน-ธันวาคม 2565

Region 3 Medical and Public Health Journal
Vol. 19 No. 3 September-December 2022

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ลักษณะทางคลินิก ผลการรักษา และอัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

วิธีการศึกษา : ศึกษาวิจัยเชิงพรรณนาย้อนหลังในผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันเลือดในปอดสูง โดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 กรกฎาคม 2564 และวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างทารกที่เสียชีวิตกับรอดชีวิต

ผลการศึกษา : พบภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด 29 คน คิดเป็นอุบัติการณ์ 3.7:1,000 การเกิดมีชีพ เป็นเพศชาย ร้อยละ 27.6 เชื้อชาติไทย ร้อยละ 93.1 อายุครรภ์เฉลี่ย 32.7 ± 5.1 สัปดาห์คลอดโดยวิธีคลอดปกติ ร้อยละ 65.5 สาเหตุส่วนใหญ่ที่ทำให้เกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูงคือ กลุ่มอาการหายใจลำบากและการขาดออกซิเจนระหว่างคลอด ร้อยละ 62.1 เท่าๆกัน อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 75.9 ทารกที่เสียชีวิตมีอายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าทารกที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.008$) และมีสาเหตุจากกลุ่มอาการหายใจลำบากมากกว่าทารกที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$)

สรุป : ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชยังมีอัตราการเสียชีวิตสูง สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากกลุ่มอาการหายใจลำบากและการขาดออกซิเจนระหว่างคลอด โดยอายุครรภ์ที่น้อย น้ำหนักแรกเกิดที่น้อย และกลุ่มอาการหายใจลำบากเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต

คำสำคัญ : ทารกแรกเกิด ความดันเลือดในปอดสูงในทารก อัตราการเสียชีวิต

Abstract

- Objective** : The objective is to determine the incidence, clinical description, treatment, outcome and mortality rates of infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)
- Method** : This research is a retrospective descriptive study. Medical records of infants who were diagnosed PPHN at Somdejphrajaotaksinmaharaj hospital between 1st January 2017 to 31st July 2021.
- Results** : 29 infants were diagnosed with PPHN during this period. The incidence of PPHN was 3.7 per 1,000 live births. 8 of 29 diagnosed PPHN newborns were males (27.6%). Thai nationality 93.1%. Mean gestational age was 32.7 ± 5.1 weeks. There was 65.5% delivered by normal labour. Most common causes of PPHN were respiratory distress syndrome (RDS) and birth asphyxia (62.1%). The mortality rate of PPHN was 75.9%. The non-survivor group had gestational age and birth weight lower than the survivor group with statistically significant (p-value =0.008). The non-survivor group was diagnosed RDS more than the survivor group with statistically significant (p-value=0.03).
- Conclusions**: The mortality rate of PPHN at Somdejphrajaotaksinmaharaj hospital remained high. The majority cause were RDS and birth asphyxia. The risk factors related to mortality in PPHN were low gestational age, low birth weight and RDS
- Keywords** : Infants, Persistent pulmonary hypertension of the newborn, Mortality rate

บทนำ

persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) หรือภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด เป็นกลุ่มอาการที่ความต้านทานและความดันในหลอดเลือดแดงในปอด (pulmonary vascular resistance: PVR) ไม่ลดลงตามปกติหลังคลอด ขัดขวางไม่ให้เลือดจากหัวใจห้องล่างขวา (right ventricle) ไหลไปรับออกซิเจนที่ปอดได้ตามปกติ และทำให้เลือดที่จะไหลเวียนไปปอดไหลลัดไปยังหัวใจด้านซ้าย (right to left shunt) โดยผ่านทาง ductus arteriosus และ foramen ovale ทำให้ระดับออกซิเจนในเลือดที่ออกจากหัวใจห้องซ้ายไปเลี้ยง

ร่างกายต่ำลงอย่างมาก ทารกจึงมีอาการเขียว (cyanosis) หายใจลำบาก (respiratory distress) ระดับออกซิเจนในเลือดต่ำ (hypoxia) และเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) ภาวะนี้มีความรุนแรงทำให้ระบบทางเดินหายใจล้มเหลวได้ถึงร้อยละ 10-20 และเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 7-20^(1,4) โดยทั่วไปอุบัติการณ์ของภาวะ PPHN มีข้อมูลรายงานอยู่ระหว่าง 0.4-6.8 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 คน และมีอัตราการเสียชีวิตประมาณร้อยละ 4-33 ในประเทศที่พัฒนาแล้ว⁽⁵⁾ สำหรับประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของภาวะ PPHN คิดเป็น 0.38-2.80 ต่อการเกิดมีชีพ 1,000 คน ซึ่งพบได้ทั้งทารกแรกเกิดครบกำหนดและก่อนกำหนด^(6,7)

และพบอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 24.0-39.5^(7,8)

พยาธิสภาพของการเกิดภาวะความดันเลือดในปอดสูงสามารถจำแนกได้ ดังนี้^(4,9,10) คือ ไม่ทราบสาเหตุ (primary or idiopathic) โดยพบว่ามีความผิดปกติของเส้นเลือดในปอดโดยไม่พบว่ามีความผิดปกติของปอดร่วมด้วย มีการเจริญเติบโตและการพัฒนาผิดปกติของปอด (underdevelopment) มีพยาธิสภาพในปอด (secondary to lung parenchymal diseases) และมีการอุดตันภายในหลอดเลือด (intrinsic obstruction) จากภาวะเลือดข้น

การรักษาภาวะ PPHN หลักการสำคัญ คือ การลดความต้านทานและความดันเลือดในปอด การทำให้ออกซิเจนไปเลี้ยงร่างกายอย่างเพียงพอ และการรักษาประคับประคองการทำงานของระบบไหลเวียนเลือด และการฟื้นฟูถุงลมในปอดของทารกจะกลับมาเป็นปกติ^(6,11) ซึ่งต้องได้รับการดูแลและเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด แนวทางการรักษาในปัจจุบันประกอบด้วย การใช้เครื่องช่วยหายใจ การรักษาระดับความดันโลหิต การให้สารน้ำให้เพียงพอการแก้ไขภาวะความเป็นกรดในเลือด การให้ยากล่อมประสาท ยาระงับความปวด และยาคลายกล้ามเนื้อ (sedative drugs) การใช้ยาขยายหลอดเลือดในปอดชนิดต่างๆ และการใช้เครื่องพุงการทำงานของหัวใจและปอด (extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) ซึ่งการรักษาด้วย inhaled nitric oxide และการใช้เครื่องพุงการทำงานของหัวใจและปอด (ECMO) เป็นวิธีการรักษาที่มีการยืนยันว่าได้ผลดี สามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้^(12,13) แต่อย่างไรก็ตามการรักษาทั้ง 2 วิธียังจำกัดอยู่เฉพาะโรงพยาบาลขนาดใหญ่และโรงเรียนแพทย์เท่านั้น

โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช เป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 310 เตียงที่รับดูแลผู้ป่วยจากโรงพยาบาลทั่วไปและโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดตาก มีกุมารแพทย์ และทีมพยาบาลที่ดูแลทารกแรกเกิดทารกแรกเกิดวิกฤตรับดูแลผู้ป่วยทั้งชาวไทยและต่างชาติ จากสถิติที่ผ่านมาพบผู้ป่วยที่มีภาวะ PPHN จำนวนมากขึ้น รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราที่สูง แม้ว่าจะมีวิธีการรักษาและยาต่างๆที่ใช้ในการรักษาภาวะนี้มากขึ้น การใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดความถี่สูงชนิด high frequency oscillatory ventilator (HFOV) ซึ่งเป็นเครื่องช่วยหายใจที่มีประสิทธิภาพในการรักษา แต่ยังคงพบอัตราการเสียชีวิตที่สูงอยู่ และยังมีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ การตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiogram) การรักษาด้วย inhaled nitric oxide และ ECMO

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาอุบัติการณ์ ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ลักษณะทางคลินิก การรักษา ผลการรักษา และอัตราการเสียชีวิต ของผู้ป่วย PPHN เพื่อนำข้อมูลมาวางแผนแนวทางในการป้องกันและพัฒนาการรักษาภาวะ PPHN ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชให้เหมาะสมและมีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ PPHN รวมทั้งข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของมารดาและทารก ลักษณะทางคลินิก ผลการรักษา และอัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลัง (retrospective descriptive study) ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช เลขที่ 10/2564 ประชากรในการศึกษา คือ ทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันในปอดสูงในทารกแรกเกิด ที่รักษาในหออภิบาลทารกแรกเกิด (neonatal intensive care unit: NICU) โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 กรกฎาคม 2564 เกณฑ์การคัดออก คือ มีข้อมูลเวชระเบียนไม่ครบถ้วน ทารกที่มีความพิการแต่กำเนิดรุนแรง (congenital anomalies) ที่ไม่ใช่โรคลำไส้เลื่อนกะบังลมแต่กำเนิด (congenital diaphragmatic hernia: CDH) หรือทารกที่สงสัยว่ามีความผิดปกติของโครโมโซม (chromosome abnormalities) หรือโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเขียว (congenital cyanotic heart disease) โดยศึกษาจากเวชระเบียนที่บันทึกการวินิจฉัยด้วย ICD-10 รหัส P29.3 persistent fetal circulation โดยเวชระเบียนทุกรายที่ศึกษาได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ตามเกณฑ์การวินิจฉัย คือ มีภาวะขาดออกซิเจน (hypoxia) หายใจเร็วมากกว่า 60 ครั้งต่อนาที⁽¹⁴⁾ มีค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือดไม่คงที่ (lability of oxygenation) และมีความต่างของ productal-postductal oxygen saturation มากกว่าร้อยละ 5 ขึ้นไป และได้รับการวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็นกลุ่มอาการสำลักขี้เทา (meconium aspiration syndrome: MAS) ลมรั่วในช่องปอด (pneumothorax) ปอดอักเสบแต่กำเนิด (con-

genital pneumonia) การติดเชื้อ (sepsis) การขาดออกซิเจนระหว่างคลอด (birth asphyxia) ตัวเย็น (hypothermia) ภาวะหายใจเร็วชั่วคราวในทารกแรกเกิด (transient tachypnea of the newborn: TTNB)

รวบรวมข้อมูลพื้นฐานของทารก ได้แก่ เพศ เชื้อชาติ วิธีการคลอด อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด คะแนน Apgar ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัยโรคและภาวะร่วม ข้อมูลของมารดา ได้แก่ อายุ จำนวนทารกในครรภ์ การฝากครรภ์ ภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ และโรคประจำตัว ข้อมูลการรักษา ได้แก่ ชนิดของยาที่ใช้ในการรักษา การตั้งค่าเครื่องช่วยหายใจ (ventilator setting) ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาที่รับการรักษาในโรงพยาบาล ผลของการรักษา และอัตราการเสียชีวิต

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ใช้สถิติเชิงพรรณนาโดยนำเสนอในรูปแบบค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean±SD) ค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยควอไทล์ (interquartile range) สำหรับข้อมูลชนิดต่อเนื่อง และจำนวน สัดส่วน และค่าร้อยละ สำหรับข้อมูลชนิดไม่ต่อเนื่อง โดยการวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางคอมพิวเตอร์ และใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ (analytical statistics) ในการศึกษาเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างทารกที่รอดชีวิตและเสียชีวิต โดยใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test หากปัจจัยมีลักษณะเป็นข้อมูลแจกแจง และใช้สถิติ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test หากปัจจัยมีลักษณะเป็นข้อมูลต่อเนื่อง สำหรับการทดสอบทางสถิติทั้งหมดกำหนดค่าความเชื่อมั่น P-value น้อยกว่า 0.05 จะถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ทารกเกิดมีชีพในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 กรกฎาคม 2564 รวม 7,785 คน มีทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ PPHN ทั้งหมด 31 คน ถูกคัด

ออกจากการศึกษา 2 คน เนื่องจากสงสัยว่ามีความผิดปกติของโครโมโซม โดยคิดเป็นอุบัติการณ์ทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN คือ 0.8 – 5.2 ต่อ 1,000 การเกิดมีชีพ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 อุตบัติการณ์ของทารกแรกเกิดที่มีภาวะความดันเลือดในปอดสูงและอัตราการเสียชีวิต (n=29)

ปี พ.ศ.	ทารกวินิจฉัย PPHN	จำนวนทารกแรกเกิดมีชีพ	อุบัติการณ์ต่อ 1,000 การเกิดมีชีพ	อัตราเสียชีวิต จำนวน (ร้อยละ)
2560	9	1,728	5.2	9 (100)
2561	8	1,625	4.9	5 (62.5)
2562	8	1,684	4.7	7 (87.5)
2563	3	1,542	1.9	0 (0)
2564*	1	1,206	0.8	1 (100)
รวม	29	7,785	3.7	22 (75.8)

PPHN=Persistent pulmonary hypertension of the newborn

*เก็บข้อมูลถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2564

ทารกได้รับการวินิจฉัยภาวะ PPHN ภายใน 24 ชั่วโมงแรกของชีวิตร้อยละ 55.2 เป็นทารกเพศหญิง ร้อยละ 72.4 เป็นคนไทย ร้อยละ 93.1 โดยมีอายุครรภ์เฉลี่ย 32.7 ± 5.1 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 2074.7 ± 1043.7 กรัม โดยมีทารกน้ำหนักต่ำกว่าน้ำหนักมาตรฐานตามอายุครรภ์ (small for gestational age: SGA) ร้อยละ 24.1 น้ำหนักมากกว่าน้ำหนักมาตรฐานตามอายุครรภ์ (large for gestational age: LGA) ร้อยละ 3.4 คลอดโดยวิธีคลอดปกติ (normal labor) ร้อยละ 65.5 และผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง (caesarian section: CS) ร้อยละ 34.5 ทารกที่มีคะแนน Apgar น้อยกว่า 7 นาทีที่ 1 ร้อยละ 41.4 นาทีที่ 5 ร้อยละ 13.8 และคะแนน Apgar น้อยกว่า 4 นาที

ที่ 1 ร้อยละ 20.7 นาทีที่ 5 ร้อยละ 31 ทารกได้รับการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวก (positive pressure ventilation: PPV) ขณะให้การกักชีพในห้องคลอด ร้อยละ 72.4 ใส่ท่อช่วยหายใจ ร้อยละ 82.4 และใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง (continuous positive airway pressure: CPAP) ขณะให้การกักชีพในห้องคลอด ร้อยละ 17.2 โดยมีทารกได้รับการนวดหัวใจ ร้อยละ 13.8 (ตารางที่ 2)

ข้อมูลของมารดาพบว่า มีอายุเฉลี่ย 27.2 ± 5.4 ปี ฝากครรภ์ครบตามเกณฑ์ ร้อยละ 89.7 มีการตั้งครรภ์แฝด ร้อยละ 3.4 ภาวะแทรกซ้อนของมารดาขณะตั้งครรภ์ที่พบมากที่สุด คือ ภาวะความดันโลหิตสูง ร้อยละ 13.8 รองลงมาคือ ภาวะน้ำคร่ำน้อย (oli-

gohydramnios) พบร้อยละ 10.3 และภาวะน้ำคร่ำ
เดินก่อนกำหนดนานกว่า 18 ชั่วโมง (prolong rup-
ture of membranes: PROM) ร้อยละ 6.9 ตาม
ลำดับ สำหรับการวินิจฉัยโรคร่วมของทารกแรกเกิดที่
พบบ่อย ได้แก่ กลุ่มอาการหายใจลำบาก (respira-
tory distress syndrome: RDS) และการขาด
ออกซิเจนระหว่างคลอด (birth asphyxia) พบร้อย
ละ 62.1 รองลงมา คือ ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hy-

poglycemia) ร้อยละ 55.2 ปอดอักเสบแต่กำเนิด
(congenital pneumonia) ร้อยละ 34.5 ลมรั่วใน
ช่องปอด (pneumothorax) ร้อยละ 24.1 ภาวะ
สำลักขี้เทา (meconium aspiration syndrome:
MAS) ร้อยละ 20.7 และภาวะทารกหายใจเร็ว
ชั่วคราวในทารกแรกเกิด (transient tachypnea
of the newborn: TTNB) ร้อยละ 6.9 ตามลำดับ
(ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลการรักษาของทารกแรกเกิดที่มีความดันเลือดในปอดสูง (n=29)

ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลการรักษา	จำนวนคน (ร้อยละ)
อายุครรภ์ (สัปดาห์), mean (S.D.)	32.7 (5.1)
อายุมารดา (ปี), mean (S.D.)	27.2 (5.4)
ฝากครรภ์คุณภาพ	26 (89.7)
เพศ	
หญิง	21 (72.4)
ชาย	8 (27.6)
เชื้อชาติ	
ไทย	27 (93.1)
พม่า	2 (6.9)
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม), mean (S.D.)	2074.7 (1043.7)
น้ำหนักต่ำกว่าน้ำหนักมาตรฐานตามอายุครรภ์	7 (24.1)
น้ำหนักมากกว่าน้ำหนักมาตรฐานตามอายุครรภ์	1 (3.4)
วิธีคลอด	
คลอดปกติ	19 (65.5)
คลอดโดยการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง	10 (34.5)
ภาวะแทรกซ้อนของมารดาขณะตั้งครรภ์	
ความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์	4 (13.8)
ภาวะน้ำคร่ำน้อย	3 (10.3)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลการรักษาของทารกแรกเกิดที่มีความดันเลือดในปอดสูง (n=29) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลการรักษา	จำนวนคน (ร้อยละ)
น้ำคร่ำเดินก่อนกำหนดนาน >18 ชั่วโมง	2 (6.9)
เบาหวาน	1 (3.4)
ครรภ์แฝด	1 (3.4)
คะแนน Apgar ที่ 1 นาที	
น้อยกว่า 7 คะแนน	12 (41.4)
น้อยกว่า 3 คะแนน	6 (20.7)
คะแนน Apgar ที่ 5 นาที	
น้อยกว่า 7 คะแนน	4 (13.8)
น้อยกว่า 3 คะแนน	9 (31.0)
การกู้ชีพในห้องคลอด	
ใส่ท่อช่วยหายใจ	24 (82.4)
ได้รับการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวก	21 (72.4)
ใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง	5 (17.2)
นวดหัวใจ	4 (13.8)
ภาวะหรือโรคร่วมที่พบในทารก	
การขาดออกซิเจนระหว่างคลอด	18 (62.1)
กลุ่มอาการหายใจลำบาก	18 (62.1)
น้ำตาลในเลือดต่ำ	16 (55.2)
ปอดอักเสบแต่กำเนิด	10 (34.5)
ลมรั่วในช่องปอด	7 (24.1)
อาการสำลักซีเทา	6 (20.7)
ภาวะหายใจเร็วชั่วคราวในทารกแรกเกิด	2 (6.9)
อายุที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ PPHN	
แรกเกิด-24 ชั่วโมง	16 (55.2)
มากกว่า 24 ชั่วโมง	13 (44.8)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลการรักษาของทารกแรกเกิดที่มีความดันเลือดในปอดสูง (n=29) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลการรักษา	จำนวนคน (ร้อยละ)
ยาที่ใช้รักษา (medication)	
Dopamine	20 (69.0)
Epinephrine	7 (24.1)
Dobutamine	6 (20.7)
Sildenafil (Viagra)	4 (13.8)
Norepinephrine	2 (6.9)
การรักษา	
Packed red cell	18 (62.1)
0.9%NaCl	17 (58.6)
7.5%NaHCO ₃	10 (34.5)
Fresh frozen plasma	9 (31.0)
การรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิวในปอด	9 (31.0)
Platelet concentration	3 (10.3)
ยาทำให้สงบ (Sedation)	
Midazolam	14 (48.3)
Fentanyl	6 (20.7)
ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (วัน), median (range)	4 (1-57)
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล (วัน) , median (range)	4 (1-57)
ผลการรักษา	
เสียชีวิต	22 (75.9)
รอดชีวิต	7 (24.1)
ส่งต่อโรงพยาบาลตติยภูมิ	3 (10.3)

PPHN= Persistent pulmonary hypertension of the newborn

ทารกได้รับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิวในปอด ร้อยละ 31.0 มีการใช้ 0.9%NaCl ในทารก ร้อยละ 58.6 ได้รับสารประกอบของเลือด ได้แก่ packed red cell ร้อยละ 62.1 fresh frozen plasma ร้อยละ 31.0 และ platelet concentration ร้อยละ 10.3 นอกจากนี้ยังมีการใช้ 7.5%NaHCO₃ ร้อยละ 34.5 ยาเพิ่มความดันโลหิตที่มีการใช้มากที่สุด คือ dopamine ร้อยละ 69.0 โดยยา sildenafil เป็นยาขยายหลอดเลือดที่ใช้มากที่สุด ร้อยละ 13.8 นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาทำให้สงบ ได้แก่ midazolam ร้อยละ 48.3 และ fentanyl ร้อยละ 20.7 พบว่าทารกที่มีภาวะ PPHN รอดชีวิตร้อยละ 24.1 โดยเวลารอดชีวิตเฉลี่ย 4 วัน (พิสัย 1-57 วัน) (ตารางที่ 2)

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของทารกที่รอดชีวิตกับทารกที่เสียชีวิต พบว่าทารกที่มีเสียชีวิตมีอายุครรภ์แรกเกิดน้อยกว่าทารกที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.008$) ทารกที่เสียชีวิตมีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าทารกที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.008$) รวมถึงทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่า 2,500 กรัม (LBW) ($p=0.03$) และทารกที่เสียชีวิตได้รับการวินิจฉัยภาวะ PPHN จาก RDS มากกว่าทารกที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.03$) โดยทารกที่คลอดจากมารดาที่มีภาวะ PROM มีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.009$)

สำหรับภาวะหรือโรคร่วมที่พบในทารกพบว่า TTNB นั้นมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.009$) ขณะที่อายุมารดา การฝากครรภ์ของมารดา เพศ คะแนน Apgar ที่ 1 และ 5 นาที วิธีการคลอด การกัซิปในห้องคลอด ได้แก่ ได้รับการ PPV การใส่ท่อช่วยหายใจ การใช้ CPAP การนวดหัวใจ และอายุที่เริ่มมีภาวะ PPHN ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (ตารางที่ 3)

โดยจากการศึกษาพบว่าทารกที่รอดชีวิตได้รับการรักษาด้วย fresh frozen plasma และ packed red cell น้อยกว่าทารกที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.04$ และ $p=0.003$) สำหรับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิวในปอด 0.9%NaCl, 7.5%NaHCO₃ สารประกอบของเลือด ยากระตุ้นความดันโลหิต ได้แก่ dopamine, dobutamine, adrenaline, norepinephrine และ sildenafil ทารกที่รอดชีวิตได้รับการรักษาน้อยกว่าทารกที่เสียชีวิตแต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ในขณะที่ทารกที่รอดชีวิตได้รับยาทำให้สงบมากกว่าทารกที่เสียชีวิตแต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ทารกแรกเกิดวินิจฉัย PPHN จำนวน 25 คนได้รับการใช้เครื่องช่วยหายใจ ชนิดความถี่สูง (HFOV) ซึ่งการตั้งค่าเครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาใช้เครื่องช่วยหายใจและจำนวนวันที่รักษาในโรงพยาบาลไม่แตกต่างกันทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ข้อมูลของทารกที่รอดชีวิตเปรียบเทียบกับทารกที่เสียชีวิต

ข้อมูลของทารก	ทารกรอดชีวิต (n =7) จำนวน (ร้อยละ)	ทารกเสียชีวิต (n=22) จำนวน (ร้อยละ)	P-value
อายุครรภ์ (สัปดาห์), mean (S.D.)	35.8 (1.9)	32.4 (5.0)	0.008
อายุมารดา (ปี), mean (S.D.)	26.8 (9.4)	26.9 (7.6)	0.72
ฝากครรภ์คุณภาพ	7 (100)	19 (86.4)	0.30
เพศ			
ชาย	5 (71.4)	16 (72.7)	0.94
หญิง	2 (28.6)	6 (27.3)	
เชื้อชาติ			0.40
ไทย	7 (100)	20 (90.9)	0.008
พม่า	0 (0)	2 (9.1)	0.03
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม), median (range)	3,180	1,995	0.08
น้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่า 2,500 กรัม (LBW)	(1,920-3,730)	(870-3,550)	0.07
น้ำหนักต่ำกว่าน้ำหนักมาตรฐานตามอายุครรภ์	2 (28.6)	16 (72.7)	
น้ำหนักมากกว่าน้ำหนักมาตรฐานตามอายุครรภ์	0 (0)	7 (31.8)	0.59
วิธีคลอด	1 (14.3)	0 (0)	
คลอดปกติ			0.56
คลอดโดยการผ่าตัดคลอดทางหน้าท้อง	4 (57.1)	15 (68.2)	0.19
ภาวะแทรกซ้อนของมารดาขณะตั้งครรภ์	3 (42.9)	7 (31.8)	0.009
เบาหวาน			0.69
ความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์	0 (0)	1 (4.5)	0.56
น้ำคร่ำเดินก่อนกำหนดนาน >18 ชั่วโมง	2 (28.6)	2 (9.1)	
ภาวะน้ำคร่ำน้อย	2 (28.6)	0 (0)	0.43
ครรภ์แฝด	1 (14.3)	2 (9.1)	0.55
คะแนน Apgar ที่ 1 นาที	0 (0)	1 (4.5)	
น้อยกว่า 7 คะแนน			0.22
น้อยกว่า 3 คะแนน	2 (28.6)	10 (45.5)	0.87

ตารางที่ 3 ข้อมูลของทารกที่รอดชีวิตเปรียบเทียบกับทารกที่เสียชีวิต (ต่อ)

ข้อมูลของทารก	ทารกรอดชีวิต (n =7) จำนวน (ร้อยละ)	ทารกเสียชีวิต (n=22) จำนวน (ร้อยละ)	P-value
คะแนน Apgar ที่ 5 นาที	2 (28.6)	4 (18.2)	
น้อยกว่า 7 คะแนน			0.94
น้อยกว่า 3 คะแนน	0 (0)	4 (18.2)	0.36
การกู่ชีพในห้องคลอด	2 (28.6)	7 (31.8)	0.16
ได้รับการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวก			0.22
ใส่ท่อช่วยหายใจ	5 (71.4)	16 (72.7)	
ใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่อง	5 (71.4)	19 (86.4)	0.09
ขนาดหัวใจ	0 (0)	5 (22.7)	0.03
ภาวะหรือโรคร่วมที่พบในทารก	0 (0)	4 (18.2)	0.009
อาการสำลักขี้เทา			0.19
กลุ่มอาการหายใจลำบาก	3 (42.9)	3 (13.6)	0.48
ภาวะหายใจเร็วชั่วคราวในทารกแรกเกิด	2 (28.6)	16 (72.7)	0.75
ปอดอักเสบแต่กำเนิด	2 (28.6)	0 (0)	0.45
ลมรั่วในช่องปอด	1 (14.3)	9 (40.9)	
การขาดออกซิเจนระหว่างคลอด	1 (14.3)	6 (27.3)	0.32
น้ำตาลในเลือดต่ำ	4 (57.1)	14 (63.6)	
อายุที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ PPHN	3 (42.9)	13 (59.1)	0.08
แรกเกิด-24 ชั่วโมง			0.12
มากกว่า 24 ชั่วโมง	5 (71.4)	11 (50)	0.08
ยาที่ใช้รักษา (medication)	2 (28.6)	11 (50)	0.40
Dopamine			0.22
Dobutamine	3 (42.9)	17 (77.3)	
Epinephrine	0 (0)	6 (27.3)	0.27
Norepinephrine	0 (0)	7 (31.8)	0.06
Sildenafil (Viagra)	0 (0)	2 (9.1)	0.04

ตารางที่ 3 ข้อมูลของทารกที่รอดชีวิตเปรียบเทียบกับทารกที่เสียชีวิต (ต่อ)

ข้อมูลของทารก	ทารกรอดชีวิต (n =7) จำนวน (ร้อยละ)	ทารกเสียชีวิต (n=22) จำนวน (ร้อยละ)	P-value
การรักษา	0 (0)	4 (18.2)	0.003
การรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิวในปอด			0.30
0.9%NaCl	1 (14.3)	8 (36.8)	0.19
Fresh frozen plasma	2 (28.6)	15 (68.2)	
Packed red cell	0 (0)	9 (40.9)	0.15
Platelet concentration	1 (14.3)	17 (77.3)	0.55
7.5% NaHCO ₃	0 (0)	3 (13.6)	0.19
ยาทำให้สงบ (Sedation)	1 (14.3)	9 (40.9)	
Midazolam			
Fentanyl	5 (71.4)	9 (40.9)	0.69
ได้รับการช่วยหายใจด้วย HFOV mode	2 (28.6)	4 (18.2)	0.43
Ventilator setting	5 (71.4)	20 (90.9)	
Conventional mode			0.94
Mean Max PIP (cmH ₂ O), mean (S.D.)			0.39
Mean Max PEEP (cmH ₂ O), mean (S.D.)	21.6 (3.6)	20.1 (3.0)	0.79
HFOV	5.5 (0.5)	5.7 (0.8)	0.42
Mean Max MAP (cmH ₂ O), median (range)			
Mean Max Amplitude), mean (S.D.)	16 (10-19)	16.1 (12-25)	
ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (วัน), median (range)	40.8 (7.5)	40.0 (11.0)	
ระยะเวลาก่อนนอนโรงพยาบาล (วัน), median (range)	5 (2-8)	4 (1-58)	
	5 (2-11)	4 (1-58)	

LBW= Low birth weight, PPHN=Persistent pulmonary hypertension of the newborn, PIP=Peak inspiratory pressure, PEEP=Positive end expiratory pressure, MAP=mean airway pressure, HFOV= High-frequency oscillatory ventilation

วิจารณ์

ทารกแรกเกิดวินิจฉัยภาวะ PPHN ในโรงพยาบาล สมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษา 5 ปี มีจำนวน 29 คน พบอุบัติการณ์ในอยู่ในช่วง 0.8 – 5.2 ต่อ 1,000 การเกิดมีชีพเฉลี่ยทั้งหมดเท่ากับ 3.7 ต่อ 1,000 การเกิดมีชีพ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาทั้งในและต่างประเทศ โดยพบอุบัติการณ์อยู่ระหว่าง 1.17-4.6 ต่อ 1,000 การเกิดมีชีพ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ โดยมีอุบัติการณ์การเกิดลดลงในทุกปีเนื่องจากมีการเฝ้าระวังมากขึ้น แต่ยังพบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 75.8 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา^(15,18) ในปี 2560 โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 71.74⁽¹⁵⁾ ในปี 2557 โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 55.8⁽¹⁸⁾ การศึกษาในต่างประเทศพบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 7-10^(5,19,20) แต่น้อยกว่าการศึกษา ในปี 2549 มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 83.33⁽²¹⁾ ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญสำหรับกุมารแพทย์และทีมที่รักษาในโรงพยาบาล สมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช เนื่องจากในช่วงเวลาดังกล่าวยังมีขาดกุมารแพทย์เฉพาะทางทารกแรกเกิด อีกทั้งยังมีข้อจำกัดในการรักษาได้แก่ การตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่อง echocardiogram และปัจจุบันยังไม่มีก๊าซไนตริกออกไซด์ (inhaled nitric oxide: iNO) มาใช้ ซึ่ง iNO มีประสิทธิภาพสูงใช้สำหรับขยายหลอดเลือดที่ปอดโดยตรงในทารกที่มีภาวะ PPHN ชนิดรุนแรง มีการรายงานยืนยันว่า iNO มีผลลัพธ์การรักษาที่ดีและลดอัตราการเสียชีวิตลงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 10⁽²²⁻²⁵⁾ รวมถึงการใช้เครื่อง ECMO ซึ่งยังคงจำกัดอยู่ในโรงเรียนแพทย์ หรือโรงพยาบาลศูนย์ และมีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูง ดังนั้นจึงเป็นผลให้อัตราการเสียชีวิตมีความแตกต่างกัน

ในการศึกษานี้โรคที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของ

การเกิดภาวะ PPHN คือ RDS และ birth asphyxia ซึ่งถือได้ว่าเป็นหนึ่งในสาเหตุที่พบได้บ่อยจากกลไก maladaptation หรือ parenchymal lung disease⁽²⁶⁾ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าคะแนน Apgar ที่ต่ำนั้นสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ PPHN ในทารกเกิดก่อนกำหนด⁽²⁷⁾ การศึกษาปี ค.ศ. 2013 พบว่า birth asphyxia นั้นเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เกิดภาวะ PPHN ถึงร้อยละ 40.5⁽²⁸⁾ ต่างจากในหลายการศึกษาที่พบว่าภาวะ MAS เป็นภาวะร่วมที่พบมากที่สุด^(15,18,29) สาเหตุอื่นที่พบร่วม ได้แก่ ปอดอักเสบแต่กำเนิด ร้อยละ 34.5 และ น้ำตาลในเลือดต่ำ ร้อยละ 55.2 เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้^(21,30) ที่พบว่าสาเหตุในการเกิด PPHN เกิดจากภาวะปอดอักเสบแต่กำเนิด

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างทารกที่รอดชีวิตและทารกที่เสียชีวิตพบว่าอายุครรภ์เฉลี่ยของทารกที่เสียชีวิตน้อยกว่าทารกที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมา⁽³¹⁾ ทารกที่น้ำหนักแรกเกิดน้อยมีโอกาเสียชีวิตมากกว่าทารกที่มีน้ำหนักตัวมากในทารกที่ได้รับการวินิจฉัย PPHN รวมถึงทารก LBW จากการศึกษาก่อนหน้านี้⁽³²⁾ ภาวะแทรกซ้อนของมารดาขณะตั้งครรภ์นั้นพบว่าภาวะ PROM และ TTNB มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยภาวะหรือโรคร่วมที่พบในทารกที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดที่มีภาวะ PPHN ได้แก่ RDS เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าภาวะ RDS นั้นสัมพันธ์กับ PPHN ที่รุนแรง⁽³³⁾ และในการศึกษานี้พบว่าทารกที่เสียชีวิตจากภาวะ PPHN นั้นได้รับการรักษาด้วย fresh frozen plasma และ packed red cell มากกว่าทารกที่รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะเวลาการใช้เครื่องช่วยหายใจ และจำนวนวันนอนโรงพยาบาลของทั้งสองกลุ่มนั้นไม่

แตกต่างกัน ทั้งนี้ยังไม่มีการเก็บข้อมูลระยะยาวจึงควรมีการติดตามทารกที่รอดชีวิตทั้งหมดเพื่อติดตามต่อเนื่องต่อไปเพื่อพัฒนาการระยะยาว ซึ่งข้อจำกัดของการศึกษานี้คือเป็นศึกษาแบบย้อนหลังอาจทำให้มีข้อมูลบางส่วนไม่ครบถ้วน และอาจมีข้อจำกัดในการควบคุมผลกระทบจากตัวแปรรบกวน (confounding factor)

สรุป

ภาวะ PPHN ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชมีอัตราอุบัติการณ์ 3.7 ต่อ 1,000 การเกิดมีชีพ อัตราการเสียชีวิตสูงร้อยละ 75.9 สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก RDS และ birth asphyxia โดยอายุครรภ์ที่น้อย น้ำหนักแรกเกิดที่น้อย และ RDS เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต

เอกสารอ้างอิง

1. Farrow KN, Fliman P, Steinhorn RH. The disease treated with ECMO: focus on PPHN. *Semin Perinatol* 2005;29(1):8-14.
2. Walsh MC, Stork EK. Persistent pulmonary hypertension of newborn: rational therapy base on pathophysiology. *Clin Perinatol* 2001;28(3):609-27.
3. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014; 38(2):78-91.
4. สันติ ปุณณะหิตานนท์. ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิด (Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn): พยาธิสรีรวิทยาและการวินิจฉัย. ใน: สันติ ปุณณะหิตานนท์, บรรณาธิการ. *Smart Practice in Neonatal Care*. กรุงเทพฯ: แอคทีฟ พรินท์; 2563. หน้า 57-73.
5. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000;105:14-20.
6. Khorana M, Yookaseam T, Layangool T, Kanjanapattanakul W, Paradeevisut H. Outcome of oral sildenafil therapy on persistent pulmonary hypertension of the newborn at Queen Sirikit National Institute of Child Health. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 Suppl 3: S64-73.
7. 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.
8. Chotigeat U, Jaratwashirakul S. Inhaled iloprost for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Med Assoc Thai* 2007;90(1):167-70.
9. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Neo-Reviews* 2015;16(12):e680-92.
10. Schachtner SK, Wang Y, Scott Baldwin H. Qualitative and quantitative analysis of embryonic pulmonary vessel formation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22(2):157-65.

11. พิมล วงศ์ศิริเดช. Burden of PPHN. ใน: สันติ ปุณณะหิตานนท์, โสภภาพรรณ เงินฉ่ำ, อัญชลี ลิ้มรังสิกุล, บรรณาธิการ. Highlights in neonatal problems. กรุงเทพมหานคร: แอคทีฟ พรินท์; 2561. หน้า 404-23.
12. 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.
13. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1(1):CD000399. doi 10.1002/14651858.CD000399.pub3.
14. Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
15. นพวรรณ พงศ์โสภาก. ภาวะความดันเลือดในปอดสูงในทารกแรกเกิดที่โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี. *วารสารวิชาการแพทย์เขต 11* 2560;31:49-59.
16. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in late preterm and term infants in California. *Pediatrics* 2017;139(1):e20161165. doi: 10.1542/peds.2016-1165. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27940508.
17. 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. doi: 10.1080/14767058.2018.1536740. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30318951.
18. อุกฤษฏ์ จิระปิติ. ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีความดันโลหิตในปอดสูงในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์. *เชียงรายเวชสาร* 2557;6:57-65.
19. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, Straube R, Rhines J, Chang CT. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr* 2002;140(3):306-10. doi: 10.1067/mpd.2002.122730.
20. Steurer MA, Baer RJ, Oltman S, Ryckman KK, Feuer SK, Rogers E, et al. Morbidity of persistent pulmonary hypertension of the newborn in the first year of life. *J Pediatr* 2019;213:58-65.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.06.053. PMID: 31399244.
21. วรนาฏ จันทร์ขจร. ภาวะความดันเลือดปอดสูงในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลขอนแก่น. *ขอนแก่นเวชสาร* 2549;30:151-8.
22. Teng RJ, Wu TJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Formos Med. Assoc* 2013;112(4):177-84. doi: 10.1016/j.jfma.2012.11.007.

23. Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC 3rd, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336(9):605-10. doi: 10.1056/NEJM199702273360902. PMID: 9032045.
24. วรารักษ์ทิพย์ คุณุฒยากร. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. ใน: ชัยสิทธิ์ แสงทวีสิน, กัญญาลักษณ์ วิเทศสนธิ, บรรณาธิการ. *Comprehensive care for newborn with heart problems.* กรุงเทพฯ: ชมรมกุมารแพทย์ โรคหัวใจแห่งประเทศไทย; 2557. หน้า 17-29.
25. Wessel DL, Adatia I, Van Marter 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(5):E7. doi: 10.1542/peds.100.5.e7. PMID: 9347001.
26. Sharma V, Berkelhamer S, Lakshminrusimha S. Persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Maternal health, neonatal and perinatal* 2015;1:14. doi.org/10.1186/s40748-015-0015-4
27. Kumar VH, Hutchison AA, Lakshminrusimha S, Morin FC 3rd, Wynn RJ, Ryan RM. Characteristics of pulmonary hypertension in preterm neonates. *J Perinatol* 2007 ;27(4):214-9. doi: 10.1038/sj.jp.7211673. Epub 2007 Mar 1. PMID: 17330053.
28. Razzaq A, Iqbal Quddusi A, Nizami N. Risk factors and mortality among newborns with persistent pulmonary hypertension. *Pak J Med Sci* 2013; 29(5):1099-104.
29. อุไรวรรณ โชติเกียรติ, มิรา โครานา, วิบูลย์ กาญจนพัฒนกุล, วราภรณ์ แสงทวีสิน, สุนทร อ้อเผ่าพันธุ์. ผลการรักษาความดันเลือดในปอดสูงในเด็กทารก (PPHN) ด้วยเครื่องช่วยหายใจความถี่สูง (HFOV): ประสบการณ์ 5 ปี. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2546; 42: 1-8.
30. Yoder BA, Kirsch EA, Barth WH, Gordon MC. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol* 2002; 99(5 Pt 1): 731-9. doi: 10.1016/s0029-7844(02)01942-7. PMID: 11978280.
31. Winovitch KC, Padilla L, Ghamsary M, Lagrew DC, Wing DA. Persistent pulmonary hypertension of the newborn following elective cesarean delivery at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(11): 1398-402. doi: 10.3109/14767058.2010.551681. Epub 2011 Sep 21. PMID: 21936645.
32. Liu X, Mei M, Chen X, Lu Y, Dong X, Hu L, et al. Identification of genetic factors underlying persistent pulmonary hypertension of newborns in a cohort of Chinese neonates. *Respir Res* 2019;20(1):174. doi: 10.1186/s12931-019-1148-1.
33. Almuqaddim Z, Eldesouk A, Rasheed E, Ali A. Structure cardiac lesion in transient tachypnea of the newborn. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2021; 85(1): 3450-3. doi: 10.21608/ejhm.2021.199600