

ผลการรักษาผู้ป่วยหลังการผ่าตัดหัวใจชนิด tetralogy of Fallot ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่

นิชากร ธเนศสกุลวัฒนา, นิชาลักษณ์ คำทรัพย์, ธัญวรรณ์ จิวเรืองวิญญู, นิบุณ วัฒนญาณนนท์,
สุธิดา ขาญยุทธนา, สาวิกา เศรษฐเสถียร และ สุขญา ศิลป์วิไลรัตน์

สาขาวิชาโรคหัวใจ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่

วัตถุประสงค์ ผู้ป่วยที่เป็นโรค tetralogy of Fallot (TOF) จำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด total correction เพื่อป้องกันการเสียชีวิตจากภาวะพร่องออกซิเจน อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทยยังมีข้อมูลเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนในระยะสั้นและระยะยาวของผู้ป่วยหลังการผ่าตัดน้อย โครงการวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาอัตราการรอดชีวิต ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต และผลการรักษาทั้งในระยะสั้นและระยะยาวของผู้ป่วยหลังการผ่าตัดหัวใจด้วยวิธีการ total correction

วิธีการ งานวิจัยรวบรวมรายชื่อผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ total correction ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536-2562 โดยการเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย รายละเอียดการผ่าตัด รวมทั้งผลการรักษาทั้งระยะสั้นและระยะยาว โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น double outlet right ventricle (TOF type) ผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการรักษา หรือข้อมูลในเวชระเบียนขาดหายจะไม่ได้เข้าร่วมในงานวิจัยนี้

ผลการศึกษา ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 638 คน ร้อยละ 57.5 เป็นเพศชาย ร้อยละ 15.2 เป็น TOF with pulmonary atresia มีความผิดปกติทางพันธุกรรม ร้อยละ 10.2 และทำการผ่าตัดโดยใช้ right ventricle to pulmonary artery conduit (RV to PA conduit) ร้อยละ 7.2 ค่ามัธยฐานอายุที่เข้ารับการผ่าตัดอยู่ที่ 4.4 ปี (IQR, 2.9-7.4 ปี) ผู้ป่วยที่ได้รับผลกระทบจากการรักษาในระยะสั้นและ/หรือระยะยาวมีจำนวน 127 ราย (ร้อยละ 20) โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 25 ปี คิดเป็นร้อยละ 90 และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมที่ร้อยละ 7.1 จากการวิเคราะห์ multivariate cox regression บ่งชี้ว่าความผิดปกติทางพันธุกรรม (HR 3.18 [95%CI 1.61-6.29], $p = 0.001$) และการผ่าตัดที่ใช้ RV to PA conduit (HR 3.29 [95%CI 1.53-7.1], $p = 0.002$) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตที่สูงขึ้น หลังการผ่าตัด total correction

สรุป ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวร้อยละ 90 โดยผู้ป่วยซึ่งมีความผิดปกติทางพันธุกรรม การผ่าตัดด้วย RV to PA conduit เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วย tetralogy of Fallot หลังการผ่าตัด total correction **เชียงใหม่เวชสาร 2564;60(4):463-74. doi: 10.12982/CMUMEDJ.2021.41**

คำสำคัญ: tetralogy of Fallot การผ่าตัด total correction ท่อเทียมที่ต่อจาก right ventricle ไปยัง pulmonary artery ผลการรักษา การเสียชีวิต

บทนำ

โรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิด tetralogy of Fallot (TOF) เป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดชนิดเดียวที่พบได้บ่อยที่สุด (1,2) ผู้ป่วย TOF จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดเพื่อป้องกันภาวะเขียวฉับพลัน (hypoxic spells) และภาวะพร่องออกซิเจนเรื้อรัง (progressive systemic hypoxemia) (3) ซึ่งสามารถทำได้ด้วยการผ่าตัดหัวใจเพื่อปิด ventricular septal defect (VSD) และเปิดขยาย right ventricular outflow tract (RVOT) เรียกว่า total correction (3-5) การผ่าตัดดังกล่าวทำได้หลายรูปแบบ เช่น การผ่าตัดเพื่อเปิดขยาย RVOT เลือกรักษาได้ทั้งแบบ pulmonary valve (PV) sparing procedure หรือ non-PV sparing procedure (6)

จากการวิจัยในกลุ่มผู้ป่วย TOF ภายหลังผ่าตัด 3,283 คน พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตสูงสุดหลังผ่าตัดไม่นานนัก (7) แต่มีอัตราการรอดชีวิตในระยะยาวค่อนข้างดี (8-10) เป็นร้อยละ 98.6, ร้อยละ 97.1, และ ร้อยละ 95.5 ใน 1, 10, 20 ปี หลังการผ่าตัดตามลำดับ (6,11) อย่างไรก็ตาม การวิจัยจำนวนมากพบว่าในผู้ป่วยที่รอดชีวิตหลังการผ่าตัดรักษานั้นจะมีภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ (7,8,12-15) ทั้งในระยะสั้น เช่น ภาวะน้ำคั่งในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) (7) และในระยะยาว เช่น ภาวะลิ้นหัวใจพัลโมนารีรั่ว (pulmonary regurgitation) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) เป็นต้น (8, 12-17) ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นหลังการผ่าตัดนั้นเกิดจากปัจจัยตั้งแต่เทคนิค เช่น การผ่าตัดแบบ non-PV sparing ที่มีผลต่อการเกิด pulmonary regurgitation ในระยะยาว ไปจนถึงด้านตัวผู้ป่วยเอง เช่น อายุของผู้ป่วยขณะได้รับการผ่าตัด ซึ่งมีผลต่ออัตราการรอดชีวิตหลังการผ่าตัด (6,18) ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้สามารถทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden car-

diac death) (18,19) ตลอดจนสร้างความลำบากในการใช้ชีวิตของผู้ป่วยและคุณภาพชีวิตที่ด้อยลงในระยะยาว (6,13)

หากสามารถทราบอัตราการรอดชีวิตและผลการรักษา รวมถึงปัจจัยที่ส่งผลกระทบเป็นอย่างดี แพทย์ผู้รักษาจะสามารถพิจารณาเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษา พัฒนาเทคนิควิธีที่เหมาะสม และวางแผนการรักษาในระยะยาว แต่การศึกษาในแง่ของความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางเทคนิคและจากตัวผู้ป่วยที่ส่งผลต่ออัตราการรอดชีวิตและภาวะแทรกซ้อนระยะยาวในประเทศไทยนั้นยังมีอยู่อย่างจำกัด เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนมากไม่มาตรวจตามนัด ทำให้ข้อมูลขาดหายและไม่สามารถทราบภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น (20)

การวิจัยนี้จึงต้องการศึกษาอัตราการรอดชีวิต ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต และผลการรักษา ทั้งระยะสั้นและระยะยาวของผู้ป่วยหลังการผ่าตัด total correction ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ช่วงปี พ.ศ. 2536-2562 รวมระยะเวลา 26 ปี

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยหลังการผ่าตัด total correction ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ช่วงปี พ.ศ. 2536-2562
2. เพื่อศึกษาผลการรักษาทั้งระยะสั้นและระยะยาวของผู้ป่วยหลังการผ่าตัด total correction
3. เพื่อศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลต่อผลการรักษา ทั้งระยะสั้นและระยะยาวของผู้ป่วยหลังการผ่าตัด total correction

วิธีการ

รูปแบบการวิจัย (study design): retrospective cohort study

บริบทของการทำวิจัย (study context): เก็บ

รวบรวมข้อมูลที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ระหว่างวันที่ 1 กันยายน - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562

ประชากรที่ศึกษา

เกณฑ์รับเข้าศึกษา (inclusion criteria) ผู้ที่ได้รับวินิจฉัย TOF ที่ได้รับการผ่าตัด total correction ที่โรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ตั้งแต่เดือน มกราคม ปี พ.ศ. 2536 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562

เกณฑ์ไม่รับเข้าศึกษา (exclusion criteria) ผู้ป่วยที่เป็น double outlet right ventricle (TOF type) ข้อมูลจากเวชระเบียนไม่เพียงพอหรือขาดหาย และ ผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการรักษาหลังผ่าตัด

การค้นหาจากรายชื่อผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น TOF จำนวน 861 คน ระหว่าง พ.ศ. 2536-2562 ผู้วิจัยได้ค้นหาในระบบเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (digicard) สมุดสถิติการผ่าตัดของหอผู้ป่วยวิกฤต ศัลยศาสตร์หัวใจและทรวงอก (ICU-CVT) รวมถึงบันทึกการผ่าตัด (peri-operation note) โดยเก็บข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย วันที่และชนิดการผ่าตัด cardiopulmonary bypass time, การเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อน echocardiography ครั้งล่าสุด การผ่าตัดซ้ำ และวันที่ได้มาติดตามการรักษาครั้งสุดท้าย รวมถึงได้ทำการยืนยันการเสียชีวิตที่ไม่ปรากฏในเวชระเบียนด้วยทะเบียนราษฎร

นิยาม: ภาวะแทรกซ้อน (complication)

- Early death การเสียชีวิตของผู้ป่วยภายใน 30 วันหลังผ่าตัด

- ภาวะแทรกซ้อนระยะสั้น (early complications) ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อน (ECMO use, renal failure, liver failure, sepsis/pneumonia, chylothorax, junctional ectopic tachycardia, complete heart block, seizure)

- ภาวะแทรกซ้อนระยะยาว (long-term complications) ได้แก่ การผ่าตัดหัวใจซ้ำ (redo surgery) เช่น VSD closure, RV to PA conduit replacement, pulmonary artery plasty, RVOT reconstruction) การผ่าตัด pulmonary valve replacement (PVR) ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่ต้องทำหัตถการเพื่อแก้ไข (radiofrequency ablation, implantable cardioverter defibrillator (ICD)

วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ (statistical analysis)

ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงเป็นจำนวน (ร้อยละ) และวิเคราะห์โดย Chi-square test ข้อมูลเชิงปริมาณที่มี normal distribution ใช้ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ข้อมูลเชิงปริมาณที่มี non-normal distribution ใช้ค่ามัธยฐาน (median) การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม ใช้ Chi square test และ Mann-Whitney U-test ทำการวิเคราะห์ข้อมูลอัตราการรอดชีวิต (survival) เทียบกับเวลาที่ผ่านไปโดยใช้ Kaplan-Meier method และวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้ log-rank test วิเคราะห์ความเสี่ยงของแต่ละปัจจัยที่จะทำให้เกิด long-term event โดยใช้ Cox proportional hazards regression analysis ข้อมูลทั้งหมดถูกบันทึกด้วยโปรแกรม excel และวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS version 26.0

จริยธรรมการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ชุดที่ 4 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ study code: PED-2563-07489 Research ID: 7489

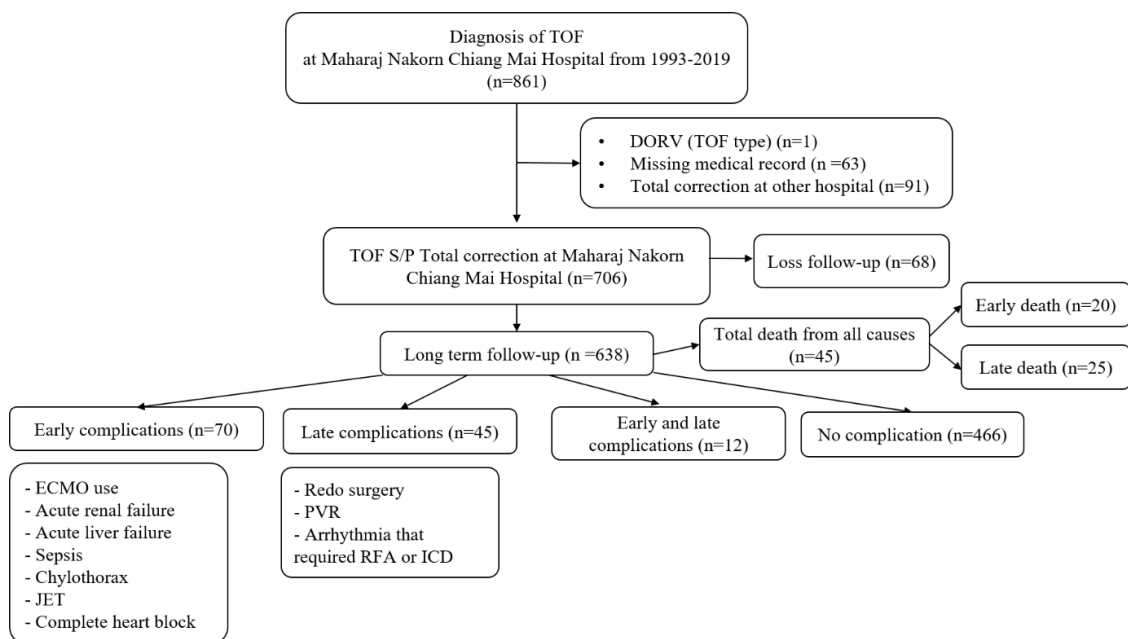
ผลการศึกษา

จากข้อมูลเวชระเบียน มีผู้ได้รับการวินิจฉัยเป็น TOF ระหว่างปี พ.ศ. 2536-2562 จำนวน 861 คน มีข้อมูลสำคัญของการผ่าตัดสัณฐาน 63 คน ไม่ได้ทำ total correction หรือผ่าตัดที่อื่น 91 คนและมี 1 คนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น double outlet right ventricle จึงมีผู้ป่วย TOF ที่ได้รับการผ่าตัด total correction ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และมีข้อมูลทั้งสิ้น 706 คน หลังได้รับการผ่าตัด 68 คน ไม่ได้มาติดตามการรักษาต่อ คงเหลือผู้ที่มาติดตามการรักษาระยะยาว 638 คน ดังแสดงในรูปที่ 1

ชนิดของ TOF ที่พบประกอบด้วย TOF with pulmonary stenosis (PS) 533 คน (ร้อยละ 83.7), TOF with pulmonary atresia (PA) 97 คน (ร้อยละ 15), TOF with absent pulmonic valve 5 คน (ร้อยละ 0.8) และ TOF with atrioventricular septal defect 3 คน (ร้อยละ 0.5) ผู้ป่วยจำนวน 366 คน (ร้อยละ 57.5) เป็นเพศชาย โดยเพศหญิงพบเป็น TOF with PA มากกว่าเพศชาย 1.6 เท่า

($p = 0.041$) ค่ามัธยฐานอายุที่เข้ารับการผ่าตัดคือ 4.4 ปี (IQR 2.9-7.4 ปี) ค่ามัธยฐานของน้ำหนักเมื่อเข้ารับการผ่าตัดคือ 13 กก. ผู้ป่วยจำนวน 65 คน (ร้อยละ 10.2) มีความผิดปกติทางพันธุกรรม ได้แก่ 22q11 deletion syndrome 29 คน (ร้อยละ 4.5), Down syndrome 27 คน (ร้อยละ 4.2), VACTERL 3 คน (ร้อยละ 0.5), Noonan syndrome 1 คน (ร้อยละ 0.2) และความผิดปกติทางพันธุกรรมอื่น 5 คน (ร้อยละ 0.8) ได้แก่ Goldenhar syndrome, Allagile syndrome, Klinefelter syndrome และ Cri-du-chat syndrome โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความผิดปกติทางพันธุกรรมระหว่างกลุ่ม TOF with PS และกลุ่ม TOF with PA

ในบรรดาผู้ป่วย 166 คน ที่ได้รับการผ่าตัด palliative มีผู้ทำ modified Blalock-Taussig shunt 138 คน (ร้อยละ 21.6), central shunt 12 คน (ร้อยละ 1.9), unifocalization 8 คน (ร้อยละ 1.3), MAPCA ligation 1 คน (ร้อยละ 0.2), PA plasty



รูปที่ 1. แผนภูมิผู้ป่วยโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดทั้งหมดที่เข้ารับการศึกษ

1 คน (ร้อยละ 0.2), Waterston shunt 2 คน (ร้อยละ 0.3) และอื่น ๆ 4 คน (ร้อยละ 0.6) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เป็น TOF with PA ได้รับการผ่าตัด palliative shunt มากกว่ากลุ่ม TOF with PS 6.3 เท่า ($p < 0.001$) เมื่อพิจารณาค่าความอึดตัวของออกซิเจนในเลือด ฮีมาโตคริต ก่อนการผ่าตัดผู้ป่วย พบว่าทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.015$, $p < 0.001$ ตามลำดับ) เมื่อพิจารณาชนิด total correction พบว่าผู้ป่วย TOF with PA ได้รับการผ่าตัดโดยใช้ RV to PA conduit มากกว่ากลุ่ม TOF with PS 96.8 เท่า ($p < 0.001$) ผู้ป่วยจำนวน 528 คน (ร้อยละ 82.8) ได้รับการผ่าตัดรักษาแบบ pulmonary valve sparing และผู้ป่วย

จำนวน 107 คน (ร้อยละ 16.8) ได้รับการผ่าตัดรักษาแบบ non-PV sparing โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม เมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของ cardiopulmonary bypass time (CPB time) ทั้งสองกลุ่ม พบว่ากลุ่ม TOF with PA มีค่ามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.007$) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการติดตามการรักษาคือ 10.5 ปี (0-28 ปี) โดยมีค่ามัธยฐานในกลุ่ม TOF with PS และ TOF with PA คือ 6.5 ปี และ 4.7 ปีตามลำดับ ($p < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 1

อัตราการรอดชีวิตภายหลังการผ่าตัดรักษาจนถึงการติดตามการรักษาครั้งสุดท้าย มีผู้ป่วยเสียชีวิตทั้งหมด 45 คน คิดเป็นอัตราเสียชีวิตโดยรวม (crude

ตารางที่ 1. คุณสมบัติผู้ป่วยโรค TOF ที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจชนิด total correction เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม TOF with PS และกลุ่ม TOF with PA

Characteristics	Total (N=638)	Type of TOF		p-value
		TOF with PS (n=533)	TOF with PA (n=97)	
Age (year), median [IQR]	16 [9-23]	17 [10-24]	12 [6-18]	0.0001
Age at operation (year), median [IQR]	4.4 [3-7.4]	4.4 [2.9-7.3]	4.4 [3.1-8.3]	0.62
Gender (male), N (%)	637 (57.5)	316 (59.2)	46 (47)	0.03
Weight at operation, median [IQR]	13 [11-17]	13 [11-17]	13.6 [11-20]	0.30
Oxygen saturation, mean±SD	83±9	83±10	81±7	0.02
Hematocrit, mean±SD	50±10	50±10	55±9	< 0.0001
Aortic cross clamp time (mins), mean±SD	86±33	85±33	92±33	0.09
Cardiopulmonary bypass time (mins), mean±SD	116±43	114±42	128±45	0.007
ECMO, N (%)	18 (2.8)	14 (2.9)	4 (4.3)	0.47
Renal failure, N (%)	22 (3.4)	16 (3.2)	5 (5.3)	0.34
Liver failure, N (%)	14 (2.2)	9 (1.8)	5 (5.4)	0.07
Sepsis/pneumonia, N (%)	41 (6.4)	23 (4.6)	17 (18.1)	< 0.0001
Chylothorax, N (%)	19 (3)	14 (2.8)	4 (4.3)	0.48
Junctional ectopic tachycardia, N (%)	13 (2)	11 (2.2)	2 (2.1)	0.96
Complete heart block, N(%)	19 (3)	16 (3.2)	3 (3.3)	0.99
Genetic abnormality, N (%)	65 (10.2)	50 (9.4)	9 (9.3)	0.97
Palliative shunt, N (%)	166 (26)	105 (19.7)	59 (60.8)	< 0.0001
Death, N (%)	45 (7.1)	29 (5.4)	14 (14.4)	0.004

ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; PA, pulmonary atresia; PS: pulmonary stenosis; TOF, tetralogy of Fallot

mortality rate) ร้อยละ 7.1 มีผู้เสียชีวิตระยะสั้น (early death) 20 คน คิดเป็นอัตราเสียชีวิตระยะสั้น (early mortality rate) ร้อยละ 3.13 โดยมีอัตราการรอดชีวิตเป็น ร้อยละ 94 ที่ 5 ปี, ร้อยละ 93 ที่ 10 ปี, ร้อยละ 90 ที่ 20 ปี, ร้อยละ 90 ที่ 25 ปี (รูป 2A) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างสองกลุ่ม อัตราการเสียชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย TOF with PA สูงเป็น 2.63 เท่าของ TOF with PS อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.006$) สาเหตุการเสียชีวิตโดยรวมที่พบมากที่สุด คือ multi-organ failure 9 คน (ร้อยละ 20) รองลงมาคือ heart failure 6 คน (ร้อยละ 13.3)

ผลกระทบจากการรักษา

จากการติดตามการรักษาในระยะสั้น (30 วันแรก) มี early death 20 คน (ร้อยละ 2.81) มีภาวะแทรกซ้อนระยะสั้น 70 คน โดยภาวะแทรกซ้อนระยะสั้นที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรก ได้แก่ sepsis/pneumonia, renal failure และ chylothorax นอกจากนี้ยังพบภาวะ complete heart block, ECMO, liver failure, junctional ectopic tachycardia (JET) และ seizure ในกลุ่มผู้ป่วย TOF with PA พบภาวะ sepsis/pneumonia และ seizure มากกว่ากลุ่ม TOF with PS 4.61 และ 9.23 เท่าตามลำดับ

ในระยะยาวพบว่าผู้ป่วย จำนวน 57 คน ได้รับผลกระทบจากการรักษา ส่วนมากพบว่าเป็น moderate to severe pulmonary regurgitation (PR) มีผู้ป่วย 45 คน ได้ผ่าตัด PVR นอกจากนี้พบว่าในกลุ่มที่ผ่าตัดรักษาด้วย non-PV sparing procedure มี PR มากกว่ากลุ่มที่ผ่าตัดด้วย PV sparing procedure นอกจากการทำ PVR มีผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจเพื่อแก้ไขภาวะแทรกซ้อนอื่น ได้แก่ VSD closure, PA plasty, RV to PA conduit, RVOT reconstruction, flap reconstruction, tricuspid

valve repair และ left pulmonary artery stent ปัจจัยที่ส่งผลต่อผลการรักษาระยะยาว ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติของผู้ป่วยที่เสียชีวิตหลังการผ่าตัดโรคหัวใจ TOF พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ได้แก่ ความผิดปกติทางพันธุกรรม ($p = 0.004$) ชนิดของ TOF ($p = 0.002$) การทำ RV to PA conduit ($p = 0.01$) ภาวะแทรกซ้อนระยะสั้นอื่น ได้แก่ ECMO, renal failure, liver failure และ sepsis/pneumonia (OR 13.5, 19.54, 12.52, 2.72 ตามลำดับ)

จากการวิเคราะห์ด้วย univariate cox regression พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย TOF ได้แก่ ความผิดปกติทางพันธุกรรม (รูปที่ 2B) การทำ RV to PA conduit (รูป 2C) และการมีภาวะแทรกซ้อนระยะสั้น เมื่อนำไปวิเคราะห์ multivariate cox regression พบปัจจัยที่เพิ่มอัตราการเสียชีวิต ได้แก่ ความผิดปกติทางพันธุกรรม (HR 3.18 [95%CI 1.61-6.29], $p=0.001$) และการทำ RV to PA conduit (HR 3.29 [95%CI 1.53-7.10], $p = 0.002$) ดังแสดงในตารางที่ 3

อภิปรายผล

การศึกษานี้พบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 5, 10, 20 และ 25 ปีของผู้ป่วย TOF หลังได้รับ total correction จากโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ ในช่วงปี พ.ศ. 2536-2562 คือ ร้อยละ 94, 93, 90 และ 90 ซึ่งต่ำกว่างานวิจัยที่ศึกษาในผู้ป่วยชาวอเมริกันจำนวน 3,282 คน ซึ่งพบว่ามีอัตราการรอดชีวิตในช่วง 5, 10, 20 และ 25 ปี อยู่ที่ ร้อยละ 97.8, 97.1, 95.5 และ 94.5 (6,11) แต่เมื่อเทียบกับงานวิจัยซึ่งศึกษาในผู้ป่วยชาวเกาหลีจำนวน 734 คน พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตในช่วง 10, 20 และ 25 ปี ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 94.8, 92.8 และ 92.8 (9) ทั้งนี้คาดว่าอัตราการรอดชีวิตที่แตกต่างกันเป็นผลจากอายุที่เข้ารับการผ่าตัด total correction ซึ่ง

ตารางที่ 2. คุณสมบัติของผู้ป่วยโรค TOF ที่เสียชีวิตหลังการผ่าตัดหัวใจชนิด total correction

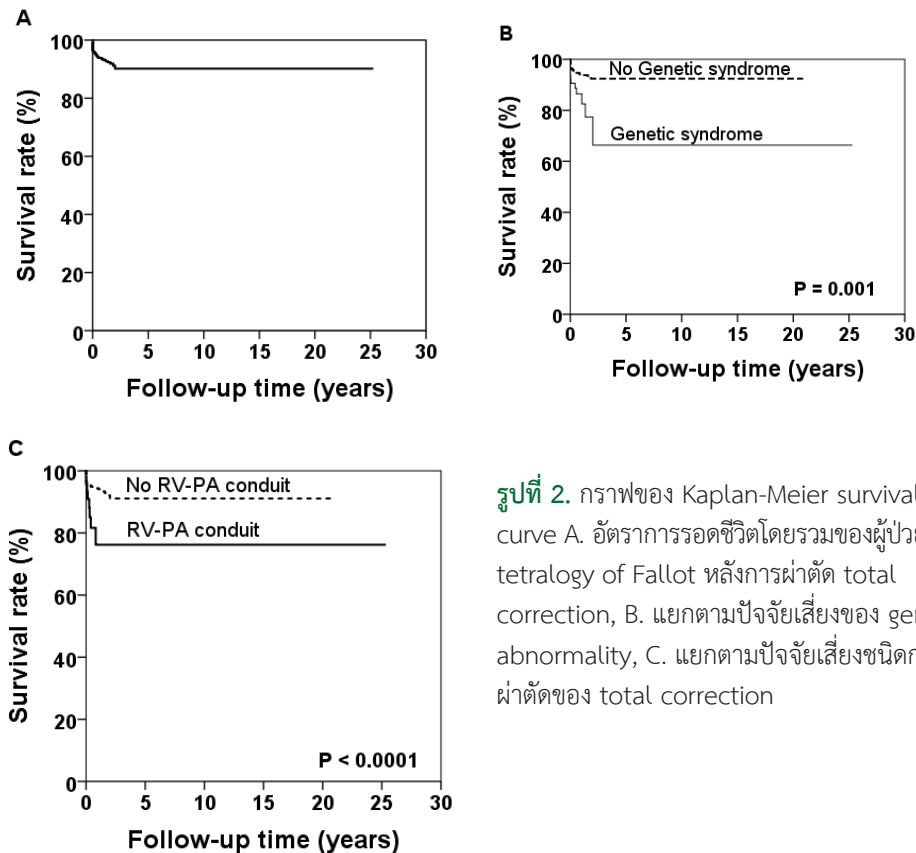
Characteristics	Status		p-value
	Death (n=45)	Alive (n=593)	
Age (year), median [IQR]	6.1 [2.9-14.7]	16.4 [9.7-23.8]	< 0.0001
Age at operation (year), median [IQR]	4.4 [2.5-6.6]	4.4 [2.9-7.5]	0.79
Gender (male), N (%)	25 (56)	342 (58)	0.78
Weight at operation, median [IQR]	14 [12-18]	13 [11-17]	0.39
Oxygen saturation, mean $\pm$ SD	82 $\pm$ 9	83 $\pm$ 9	0.55
Hematocrit, mean $\pm$ SD	52 $\pm$ 11	51 $\pm$ 10	0.30
Type of TOF, N(%)			0.002
TOF with PS	29 (64)	504 (85)	
TOF with PA	14 (31)	83 (14)	
TOF with AVSD	2 (5)	2 (0.3)	
TOF with absent PV syndrome	-	4 (0.7)	
RV to PA conduit, N (%)	8 (17.8)	38 (6.4)	0.01
Aortic cross clamp time (mins), mean $\pm$ SD	95 $\pm$ 33	86 $\pm$ 33	0.14
Cardiopulmonary bypass time (mins), mean $\pm$ SD	130 $\pm$ 37	115 $\pm$ 43	0.04
ECMO, N (%)	8 (20)	10 (1.8)	< 0.0001
Renal failure, N (%)	11 (28.2)	11 (2)	< 0.0001
Liver failure, N (%)	6 (15.4)	8 (1.4)	< 0.0001
Sepsis/pneumonia, N (%)	6 (15.4)	35 (6.3)	0.06
Chylothorax, N (%)	2 (5.1)	17 (3)	0.51
Junctional ectopic tachycardia, N (%)	1 (2.6)	12 (2.1)	0.87
Complete heart block (CHB), N (%)	3 (7.7)	16 (2.9)	0.13
Genetic abnormality, N (%)	11 (24.4)	54 (9.1)	0.004
Palliative shunt, N (%)	11 (24.4)	155 (26.1)	0.80
Non valve-sparing procedure, N (%)	38 (84.4)	491 (82.8)	0.77
QRS duration, mean $\pm$ SD	125 $\pm$ 34	127 $\pm$ 30	0.82
PVR, N (%)	2 (7.1)	43 (9.2)	0.70

AVSD, atrioventricular septal defect; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; PA, pulmonary atresia; PS, pulmonary stenosis; TOF, tetralogy of Fallot

ตารางที่ 3. ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรค tetralogy of Fallot หลังเข้ารับการผ่าตัดหัวใจชนิด total correction

Variable	Univariate		Multivariate	
	Hazard ratio [95%CI]	p-value	Hazard ratio [95%CI]	p-value
Genetic abnormality	3.20 [1.61-6.33]	0.001	3.18 [1.61-6.29]	0.001
RV to PA conduit	3.36 [1.55-7.27]	0.002	3.29 [1.53-7.10]	0.002

PA: pulmonary artery; RV: right ventricle



รูปที่ 2. กราฟของ Kaplan-Meier survival curve A. อัตราการรอดชีวิตโดยรวมของผู้ป่วย tetralogy of Fallot หลังการผ่าตัด total correction, B. แยกตามปัจจัยเสี่ยงของ genetic abnormality, C. แยกตามปัจจัยเสี่ยงชนิดการผ่าตัดของ total correction

ในต่างประเทศมีช่วงอายุที่ผ่าตัดน้อยกว่าในงานวิจัยนี้ เทคโนโลยีการผ่าตัด การดูแลหลังผ่าตัด รวมถึงความซับซ้อนของโรคที่แตกต่างกันในแต่ละประเทศ โดยในสองงานวิจัยข้างต้นนั้นไม่รวมผู้ป่วยกลุ่ม TOF with AVSD ในการศึกษา ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโรคหัวใจผิดปกติอื่นร่วมด้วย และการผ่าตัดแก้ไขนั้นเป็นไปได้ยาก และมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง ดังตัวอย่างผลการวิจัยของ Azari และคณะ ซึ่งพบว่าผู้ป่วย TOF with AVSD มีอัตราการเสียชีวิตที่มากกว่า TOF with PS ถึง 19 เท่า (21)

งานวิจัยนี้พบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยภายหลังผ่าตัดแก้ไขอยู่ที่ร้อยละ 7.1 ใกล้เคียงกับข้อมูลของสมาคมศัลยแพทย์ทรวงอกแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2549-2554 คือ ร้อยละ 7.7 (22) มีผู้ป่วยได้รับผลกระทบจากภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัด 371 คน ภาวะแทรกซ้อนระยะยาวที่พบสูงสุดคือ pulmo-

nary regurgitation ร้อยละ 56.6 สูงกว่างานวิจัยของสิริภูมิ เนียมสนิทและคณะ (ร้อยละ 34.38) (20) นอกจากนี้ยังพบว่า ในผู้ป่วย TOF ซึ่งมีความผิดปกติทางพันธุกรรมร่วมด้วย มีอัตราเสียชีวิตสูงกว่าถึง 3 เท่า สอดคล้องกับงานวิจัยของ Kanthalas และคณะ ซึ่งกล่าวว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตโดยรวม เช่น ผู้ป่วย DiGeorge syndrome จะมีโอกาสมี TOF with PA มากกว่า อีกทั้งยังมีระบบภูมิคุ้มกันที่ต่ำกว่าปกติ ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป (23) เป็นที่ทราบกันว่า TOF with PA เป็นโรคที่รุนแรง และสามารถเกิด systemic hypoxia ได้มากกว่า ผู้ป่วยจึงมักเกิดภาวะ secondary polycythemia เพื่อเป็นการเพิ่มปริมาณออกซิเจนไปเลี้ยงที่เนื้อเยื่อ ทำให้มีค่าเฉลี่ยของฮีมาโตคริตสูงกว่าผู้ป่วย TOF with PS และด้วยสาเหตุเดียวกันนี้ ผู้ป่วย TOF with

PA จึงมักได้รับการผ่าตัด palliative shunt มากกว่าผู้ป่วย TOF with PS เพื่อบรรเทาอาการก่อนที่จะได้รับ total correction ด้วยผู้ป่วย TOF with PA ต้องได้รับการผ่าตัดที่ซับซ้อนหลายครั้ง ทำให้มีโอกาเสี่ยงสูงที่จะติดเชื้อมีหลังการผ่าตัด อีกทั้งการผ่าตัดแก้ไขของ TOF with PA นั้นส่วนมากใช้วิธี RV to PA conduit ซึ่งเมื่อใช้งานไปมักเกิดการอุดตันจนต้องผ่าตัดซ้ำเพื่อแก้ไข (24) และยังเกิด RV dilatation ถึงร้อยละ 23 (25) อันเป็นเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เสียชีวิตมากกว่าเนื่องจากมีการพบภาวะแทรกซ้อนระยะยาวภายหลังการผ่าตัดแก้ไข TOF เป็นจำนวนมาก การตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดเพื่อรักษาภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวจึงเป็นสิ่งจำเป็นแต่ในความเป็นจริงผู้ป่วยจำนวนมากไม่กลับมาตรวจติดตามต่อ และไม่สามารถติดต่อได้ จึงเป็นข้อจำกัดในการรักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผู้ป่วยจึงเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อน ในแง่การนำผลการศึกษากิจการงานวิจัยขึ้นนี้มาประยุกต์ใช้ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่ คณะผู้วิจัยจึงมีความเห็นว่า ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมกลุ่มผู้ป่วย TOF with PA และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดชนิด RV to PA conduit มีอัตราการเสียชีวิตสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงควรพัฒนาให้

1. มีการคัดกรองหาโรคทางพันธุกรรมในกลุ่มผู้ป่วย TOF ทุกราย เพื่อประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยก่อนการผ่าตัด วางแผนการรักษา และเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด

2. เฝ้าระวังและติดตามผู้ป่วยในระยะยาวอย่างสม่ำเสมอ โดยอาจทำได้จากการตรวจ echocardiography ในผู้ป่วย TOF ที่มารับการตรวจติดตามทุกครั้ง หรือการตรวจร่างกายและบันทึกอาการของผู้ป่วยเทียบกับ NYHA classification เป็นต้น เพื่อให้การบันทึกข้อมูลผลการรักษาในระยะยาวมีความชัดเจนมากยิ่งขึ้น

3. เน้นย้ำให้ผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญของการตรวจติดตามด้วยการให้ความรู้ความเข้าใจในเรื่องภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น

สรุป

ผลการผ่าตัด TOF ในโรงพยาบาลมหาราชนครเชียงใหม่พบว่าอัตราการเสียชีวิตหลังการผ่าตัดโดยรวมต่ำกว่าภาพรวมประเทศไทย โดยประเภทของ TOF ความผิดปกติทางพันธุกรรม และการทำ RV to PA conduit เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ ในแง่ของผลการรักษา ระยะยาว กลุ่มที่ผ่าตัดรักษาด้วย non-PV sparing procedure มี pulmonary regurgitation มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ผ่าตัดรักษาด้วย PV sparing procedure

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากงานวิจัยนี้มีระยะการติดตามการรักษาที่ค่อนข้างนาน และมีเกณฑ์คัดออกที่ไม่เข้มงวด จึงมีจำนวนประชากรที่อยู่ในการศึกษามาก ทำให้ประชากรที่ศึกษาใกล้เคียงกับประชากรจริงในพื้นที่ ซึ่งลด selection bias ลง และนอกจากนี้มีการทำ subgroup analysis เพื่อให้เห็นปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อแต่ละกลุ่มได้ชัดเจนยิ่งขึ้น แต่กระนั้นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังในระยะยาวก็มีข้อจำกัดหลายอย่าง ข้อมูลบางส่วนในเวชระเบียนขาดหายจึงมีข้อมูลอย่างจำกัด ทั้งนี้แนวทางการตรวจความผิดปกติทางพันธุกรรม การวินิจฉัย และข้อบ่งชี้การผ่าตัดซ้ำที่เปลี่ยนแปลงไปตามยุคสมัย อาจทำให้เกิดอคติได้ ผู้ป่วยที่มีภูมิ-ลำเนาต่างจังหวัดหรือประเทศข้างเคียงไม่สามารถมาติดตามการรักษาได้จึงไม่ทราบผลการรักษาในระยะยาว แม้แต่ในกลุ่มที่มาติดตามการรักษา กลับไม่ได้มีการตรวจ echocardiography ครบทุกราย จึงไม่ทราบการทำงานของหัวใจในระยะยาว

ในอนาคตควรศึกษาแบบ prospective เพิ่มเติมเพื่อข้อมูลที่ครบถ้วนสมบูรณ์มากขึ้น และควรมีระบบการติดตามผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่นการใช้เทคโนโลยีการสื่อสารเข้ามาจับตาทบทวน และมีการบันทึกติดตามอาการผู้ป่วยด้วย NYHA classification เพื่อความเป็นสากล

เอกสารอ้างอิง

- Forman J, Beech R, Slugantz L, Donnellan A. A review of tetralogy of Fallot and postoperative management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2019;31:315-28.
- Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88:1008-16.
- Mosca RS. Tetralogy of Fallot: Total correction. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2002;7:22-8.
- Mouws E, de Groot NMS, van de Woestijne PC, de Jong PL, Helbing WA, van Beynum IM, et al. Tetralogy of Fallot in the current era. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;31:496-504.
- Bacha E. Valve-sparing or valve reconstruction options in tetralogy of Fallot surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2017;20:79-83.
- Smith CA, McCracken C, Thomas AS, Spector LG, St Louis JD, Oster ME, et al. Long-term outcomes of tetralogy of Fallot: A study from the pediatric cardiac care consortium. *JAMA Cardiol.* 2019;4:34-41.
- Boonnoom R SR, Pongprot Y, Makonkawkeyoon K. Early Postoperative Outcomes of tetralogy of Fallot in pediatric patients at Chiang Mai University Hospital: A ten-year experience. *Thai Journal of Pediatrics.* 2015;54:144-51.
- Dennis M, Moore B, Kotchetkova I, Pressley L, Cordina R, Celermajer DS. Adults with repaired tetralogy: Low mortality but high morbidity up to middle age. *Open Heart.* 2017;4:e000564.
- Park CS, Lee JR, Lim HG, Kim WH, Kim YJ. The long-term result of total repair for tetralogy of Fallot. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:311-7.
- Blais S, Marelli A, Vanasse A, Dahdah N, Dancea A, Drolet C, et al. The 30-year outcomes of tetralogy of Fallot according to native anatomy and genetic conditions. *Can J Cardiol.* 2021;37:877-886.
- Kirsch RE, Glatz AC, Gaynor JW, Nicolson SC, Spray TL, Wernovsky G, et al. Results of elective repair at 6 months or younger in 277 patients with tetralogy of Fallot: a 14-year experience at a single center. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:713-7.
- Cheung EW, Wong WH, Cheung YF. Meta-analysis of pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 2010;106:552-7.
- Dluzniewska N, Podolec P, Olszowska M, Werynski P, Suder B, Kopec G, et al. Quality of life in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2018;15:107-13.
- Possner M, Tseng SY, Alahdab F, Bokma JP, Lubert AM, Khairy P, et al. Risk factors for mortality and ventricular tachycardia in patients with repaired tetralogy of Fallot: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2020;36:1815-25.
- Dluzniewska N, Podolec P, Skubera M, Smas-Suska M, Pajak J, Urbanczyk-Zawadzka M, et al. Long-term follow-up in adults after tetralogy of Fallot repair. *Cardiovasc Ultrasound.* 2018;16:28.
- Hickey EJ, Veldtman G, Bradley TJ, Gengsakul A, Manlhiot C, Williams WG, et al. Late risk of outcomes for adults with repaired tetralogy of Fallot from an inception cohort spanning four decades. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:156-64.
- Dorobantu DM, Stoicescu C, Tulloh RM, Stoica SC. Surgical repair of tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve: Favorable long-term results. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;31:847-9.
- Hock J, Schwall L, Pujol C, Hager A, Oberhoffer R, Ewert P, et al. Tetralogy of Fallot or pulmonary atresia with ventricular septal defect after the age of 40 years: A single center study. *J Clin Med.* 2020;9:1533.

19. Grigaliūnas G, Gumbienė L, Valevičienė N, Matačiūnas M, Tarutis V, Marinskis G, et al. Late arrhythmia in patients with repaired tetralogy of Fallot: who is at risk? *Seminars in Cardiovascular Medicine*. 2015;21:1-8.
20. Sirapoom Niamsanit YW, Chusak Kuptarnond, Sompop Prathanee. Long term outcome after total correction of tetralogy of Fallot in Srinagarind hospital. *Thai Journal of Pediatrics*. 2019;58:166-74.
21. Azari A, Moravvej Z, Fazlinezhad A, Bigdelu L. Congenital coronary artery anomaly simulating a ventricular septal defect. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23:1062-4.
22. Sakornpant P, Kojaranjit V. Practice of congenital cardiac surgery in Thailand: analysis of performance and outcome. *The Society of Thoracic Surgeons of Thailand*; 2014. Table 1.2, Frequency of procedure and mortality risk in all age group (n=12,482 missing 4.7%) Mortality category 2; p. 98.
23. Lertsakulpiriya K, Vijarnsorn C, Chanthong P, Chungsomprasong P, Kanjanauthai S, Durongpisitkul K, et al. Current era outcomes of pulmonary atresia with ventricular septal defect: A single center cohort in Thailand. *Sci Rep*. 2020;10:5165.
24. Kalfa DM, Loundou A, Nouaille de Gorce Y, Fraisse A, Metras DR, Mace L, et al. Pulmonary position cryopreserved homograft in non-Ross patients: how to improve the results? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:981-7.
25. Kim H, Sung SC, Kim SH, Chang YH, Lee HD, Park JA, et al. Early and late outcomes of total repair of tetralogy of Fallot: Risk factors for late right ventricular dilatation. *Interact*

Outcomes in patients after repaired tetralogy of Fallot at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital

Tanetsakulwatana N, Kamsap N, Jewreungwinyu T, Watthanayanont N, Chanyutthana S, Sethasathien S and Silvilairat S

Division of Pediatric Cardiology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai

Objectives Total correction has been performed in patients with tetralogy of Fallot (TOF) to prevent early death from systemic hypoxemia. However, short- and long-term complications are the major concerns in Thai patients due to insufficient data and loss of follow-up. The aim of this study was to identify the survival rate and predictors for the mortality of patients with TOF after total correction

Methods We included all patients with TOF who had undergone total correction between 1993 and 2019. Medical records were reviewed for patient demographics, operative details and complications. Patients who were diagnosed with double outlet right ventricle (TOF type), lost follow-up or missing data were excluded.

Results A total of 638 patients were included (57.5% male patients, 15.2% TOF with pulmonary atresia, 10.2% genetic abnormalities, 7.2% right ventricle (RV) to pulmonary artery (PA) conduit). The median age at total correction of TOF was 4.4 years (IQR; 2.9-7.4 years). Early and/or late complications developed in 127 patients (20%). The 25-year survival rate was 90%. The crude mortality rate was 7.1%. Multivariate cox regression analysis demonstrated genetic abnormality (HR 3.18 [95%CI 1.61-6.29], $p = 0.001$) and RV to PA conduit utilization (HR 3.29 [95%CI 1.53-7.10], $p = 0.002$) were the predictors for mortality.

Conclusions The survival rate was 90% after repaired TOF. The presence of genetic abnormality and RV to PA conduit operation were the predictors of the mortality. **Chiang Mai Medical Journal 2021;60(4):463-74. doi: 10.12982/CMUMEDJ.2021.41**

Keywords: Tetralogy of Fallot, total correction, RV to PA conduit, outcome, mortality