

ความชุกและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่มีภาวะหายใจลำบาก

วารงคณา ธูระคำ พย.ม.* ธรรมนาถ เจริญบุญ พ.บ.,ป.ด.**
ชยันตธีรส ปทมานนท์ พ.บ.,ป.ด.*** สพิชฌนันท์ ไพบูลย์ พย.ม.*

บทคัดย่อ

ความเป็นมา : เทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันช่วยให้ทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะหายใจลำบากรอดชีวิตมากขึ้น อย่างไรก็ตามยังพบว่า ทารกเหล่านี้เกิดภาวะแทรกซ้อนเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะการเกิดโรคปอดเรื้อรังที่มีผลต่อทารกในระยะยาว การทราบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคปอดเรื้อรังจะช่วยป้องกัน และลดความรุนแรงได้

วัตถุประสงค์ : เพื่อหาความชุกและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่มีภาวะหายใจลำบาก

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนและภาพถ่ายรังสีแรกรับของทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่มีภาวะหายใจลำบากทุกรายในโรงพยาบาลเชิงราชประชาชนุเคราะห์ และรักษาในโรงพยาบาลนานกว่า 28 วัน ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2556 ถึง วันที่ 30 กันยายน 2561 จำนวน 361 ราย

ผลการศึกษา : ความชุกของการเกิดโรคปอดเรื้อรัง ร้อยละ 40.44 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคปอดเรื้อรัง ได้แก่ การช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกที่อายุ 7 วัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังมากที่สุดมี Odds ratio (OR) 17.19 เท่า (95%CI=8.53, 34.65) รองลงมา ได้แก่ อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 28 สัปดาห์ เป็น 5.46 เท่า (95%CI=2.09, 14.28) APGAR score ที่ 5 นาที น้อยกว่า 7 คะแนนเป็น 3.06 เท่า (95%CI=1.44, 6.54) และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม เป็น 2.05 เท่า (95%CI=1.01, 4.17)

สรุปและข้อเสนอแนะ : ทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่มีภาวะหายใจลำบากที่ต้องการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกที่อายุ 7 วัน อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 28 สัปดาห์ APGAR score ที่ 5 นาที น้อยกว่า 7 คะแนน และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังมากขึ้น การป้องกันการเกิดปัจจัยเสี่ยงจะช่วยป้องกันไม่ให้ปอดเสียหายได้

คำสำคัญ : ความชุก ภาวะหายใจลำบาก โรคปอดเรื้อรัง ทารกเกิดก่อนกำหนด

* กลุ่มงานการพยาบาลผู้ป่วยหนัก รพ.เชิงราชประชาชนุเคราะห์

** ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

*** ศูนย์ระบาดวิทยาคลินิกและสถิติศาสตร์คลินิก มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Corresponding Author: Warangkhan Dhuvakham E-mail: proynicu@gmail.com

Received: 21 March 2023 Revised: 10 July 2023 Accepted: 3 August 2023

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PRETERM INFANTS LESS THAN OR EQUAL TO 34 WEEKS OF GESTATION WITH RESPIRATORY DISTRESS SYSDROME

Warangkham Dhuvakham M.N.S.*, Thammanard Charernboon M.D.,PhD.**,
Jayanton Patumanond M.D.,PhD.***, Suphichchayanun Paibool M.N.S.*

ABSTRACT

BACKGROUND: Advanced neonatal care has improved survival rates of preterm infants with respiratory distress syndrome. However, these infants were also found more complications, especially bronchopulmonary dysplasia that long-term effects to them. Knowing risk factors could prevent or decrease the severity of bronchopulmonary dysplasia.

OBJECTIVE: To determine prevalence and risk factors of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants less than or equal to 34 weeks of gestation with respiratory distress syndrome.

METHODS: This retrospective cohort study was conducted at Chiangrai Prachanukroh Hospital. Medical records and x-ray film of 361 preterm infants less than or equal to 34 weeks of gestation with respiratory distress syndrome who were admitted for more than 28 days between 1 October 2013 and 30 September 2018 were reviewed.

RESULTS: The prevalence of bronchopulmonary dysplasia was 40.44%. risk factors of bronchopulmonary dysplasia were found. The most related risk factor Odds ratio (OR) 17.19 times (95%CI=8.53, 34.65), was need for positive end expiratory pressure at post-natal age days 7. The second most related risk factor was gestational age less than or equal to 28 weeks, at 5.46 times (95%CI=2.09, 14.28). APGAR score at 5 minutes less than 7 points was 3.06 times (95% CI=1.44, 6.54), and birthweight less than 1,500 grams was 2.05 times (95%CI 1.01, 4.17)

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS: Preterm infants less than or equal to 34 weeks of gestation with respiratory distress syndrome who needed positive end expiratory pressure at 7 days, had a gestational age less than or equal to 28 weeks, had an APGAR score at 5 minutes less than 7 points, or birthweight less than 1,500 grams are at higher risk of bronchopulmonary dysplasia. Awareness of these risk factors will enable initiatives to implement lung protective strategies.

KEYWORDS: prevalence, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, preterm infant

* Intensive care Nursing Division, Chiangrai Prachanukroh hospital

** Department of Psychiatry, Thammasat University

*** Center for Clinical Epidemiology and Clinical Statistics, Chiangmai University

Corresponding Author: Warangkham Dhuvakham E-mail: proynicu@gmail.com

Received: 21 March 2023 Revised: 10 July 2023 Accepted: 3 August 2023

ความเป็นมา

ปัจจุบันทารกเกิดก่อนกำหนดมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มมากขึ้น แต่การเกิดภาวะแทรกซ้อนก็เพิ่มขึ้นเช่นกัน จากสถิติของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 2005 พบว่าทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม มีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 16.50 ของทารกที่เสียชีวิตทั้งหมด และพบว่า ร้อยละ 50.00 ของทารกที่อายุครรภ์น้อยกว่า 30 สัปดาห์ มีภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress syndrome)¹ โดยจะปรากฏอาการภายใน 6 ชั่วโมงหลังเกิด และทวีความรุนแรงขึ้นตามลำดับ เนื่องจากปอดยังทำงานได้ไม่สมบูรณ์โดยมีสาเหตุสำคัญ คือ การขาดสารลดแรงตึงผิว (surfactant) หรือมีการสร้างสารลดแรงตึงผิวในปอดได้ช้าหรือไม่สมบูรณ์² สารลดแรงตึงผิวในถุงลมมีหน้าที่ทำให้ถุงลมคงรูป และไม่แฟบขณะหายใจออก สารลดแรงตึงผิวสร้างจากเซลล์ Pneumocyte type II ได้ตั้งแต่อายุครรภ์ประมาณ 20 สัปดาห์ และสร้างมากขึ้นจนอายุครรภ์ 35 สัปดาห์³ ดังนั้นทารกที่เกิดก่อนอายุครรภ์ 35 สัปดาห์ จึงมักเกิดภาวะหายใจลำบาก ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว ได้แก่ การเกิดโรคปอดเรื้อรัง (Bronchopulmonary dysplasia: BPD)⁴

จากสถิติโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ปี 2557 ถึง 2561 พบทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ ที่มีภาวะหายใจลำบากจำนวน 58, 55, 81, 115 และ 115 ราย เกิดโรคปอดเรื้อรังจำนวน 15, 17, 30, 31 และ 33 ราย คิดเป็น ร้อยละ 25.9, 30.9, 37.0, 27.0 และ 28.7 ตามลำดับ⁵ ทารกเหล่านี้มักมีอาการหายใจหอบเหนื่อย เขียว (hypoxic spell) ได้ง่าย ในขณะที่ร้อง หรือถูกรบกวน เกิดผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะหลายระบบตามมา เช่น ระบบประสาทส่วนกลาง ระบบทางเดินอาหาร ปอด หัวใจ ไต นอกจากนี้ยังส่งผลต่อปัญหาสุขภาพในระยะยาว เช่น สมองพิการ (cerebral palsy) ความผิดปกติในการมองเห็นและการได้ยิน การเจริญเติบโตและพัฒนาการที่ล่าช้า (global developmental delay)⁶⁻⁷

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่สุดของการเกิดโรคปอดเรื้อรัง ได้แก่ การเกิดก่อนกำหนด และน้ำหนักตัวน้อยโดยทารกที่คลอดในช่วงอายุครรภ์ 22 ถึง 24 สัปดาห์ พบการเกิดโรคปอดเรื้อรังได้ถึง ร้อยละ 80.00 ส่วนทารกที่คลอดเมื่ออายุครรภ์ 28 สัปดาห์ พบการเกิดโรคปอดเรื้อรังลดลงเป็น ร้อยละ 20.00 ซึ่งทารกที่เกิดโรคปอดเรื้อรังทั้งหมดพบว่า ร้อยละ 95.00 เกิดจากทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก⁸ การเกิดโรคปอดเรื้อรังเกิดจากการมีปัจจัยเสี่ยงทั้งก่อนคลอด เช่น การเจริญเติบโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth restriction) ภาวะถุงน้ำคร่ำอักเสบ และปัจจัยเสี่ยงหลังคลอด เช่น ได้รับการใส่เครื่องช่วยหายใจ การติดเชื้อ โภชนาการไม่เพียงพอ เป็นต้น⁹ การทราบปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญจะสามารถป้องกัน และลดอุบัติการณ์รวมทั้งลดความรุนแรงของการเกิดโรคปอดเรื้อรัง โดยให้การรักษาหลายอย่างที่เหมาะสม ในแต่ละระยะของการเกิดโรค รวมถึงการใช้วิธีการรักษาที่เกิดอันตรายต่อปอดน้อยลง จะสามารถนำไปสู่การลดอัตราการเกิดโรคปอดเรื้อรัง และลดความรุนแรงของโรคได้

วัตถุประสงค์

เพื่อหาความชุก และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรัง ในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่มีภาวะหายใจลำบาก

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ จากการสรุปเวชระเบียนด้วย ICD-10 Diagnosis code P22.0 ว่ามีภาวะหายใจลำบาก เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตทารกแรกเกิด โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2556 ถึง 30 กันยายน 2561

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่รักษาในโรงพยาบาลเชิงรายประจํานครราชสีมา

กลุ่มตัวอย่าง คํานวณขนาดตัวอย่างจากสถิติโรงพยาบาลเชิงรายประจํานครราชสีมา ปี 2561 มีทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ที่มีภาวะหายใจลำบากจํานวน 115 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดโรคปอดเรื้อรัง และกลุ่มที่เกิดโรคปอดเรื้อรังจํานวน 87 และ 28 ราย คิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 75.70 และ 24.30 ตามลำดับ คํานวณขนาดตัวอย่างโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป แยกคํานวณตัวแปรที่อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังทีละตัวโดยตัวแปรที่เป็นข้อมูลลักษณะใช้ two-sample comparison of proportions, ตัวแปรที่เป็นข้อมูลต่อเนื่องใช้ two-sample comparison of means, คัดสัดส่วนของผู้ป่วย 2 กลุ่มเท่ากับ 3.1 กำหนด alpha error 0.05, power 80%, two-sided test จากการคํานวณจะใช้นขนาดตัวอย่าง 357 ราย ในการศึกษานี้ผู้วิจัยจะใช้นขนาดตัวอย่างทั้งหมด 361 ราย

เกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria)

ทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหายใจลำบากโดยแพทย์ผู้ดูแล จากนั้นนําภาพถ่ายรังสีปอดทารกเมื่อแรกรับให้กุมารแพทย์สาขากุมารเวชศาสตร์ทารกแรกเกิดและปริกําเนิด (neonatologist) จํานวน 3 ท่าน ได้แก่ กุมารแพทย์โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ 1 ท่าน กุมารแพทย์โรงพยาบาลเชิงรายประจํานครราชสีมา 1 ท่าน และกุมารแพทย์โรงพยาบาลนครพิงค์ 1 ท่าน เป็นผู้อ่านภาพถ่ายรังสีปอดโดยไม่ทราบประวัติการรักษาก่อนหน้า และให้การยืนยันการวินิจฉัยว่ามีภาวะหายใจลำบาก หากมีความเห็นตรงกัน 2 ใน 3 ท่านจะนับว่าเป็นทารกที่มีภาวะหายใจลำบาก

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

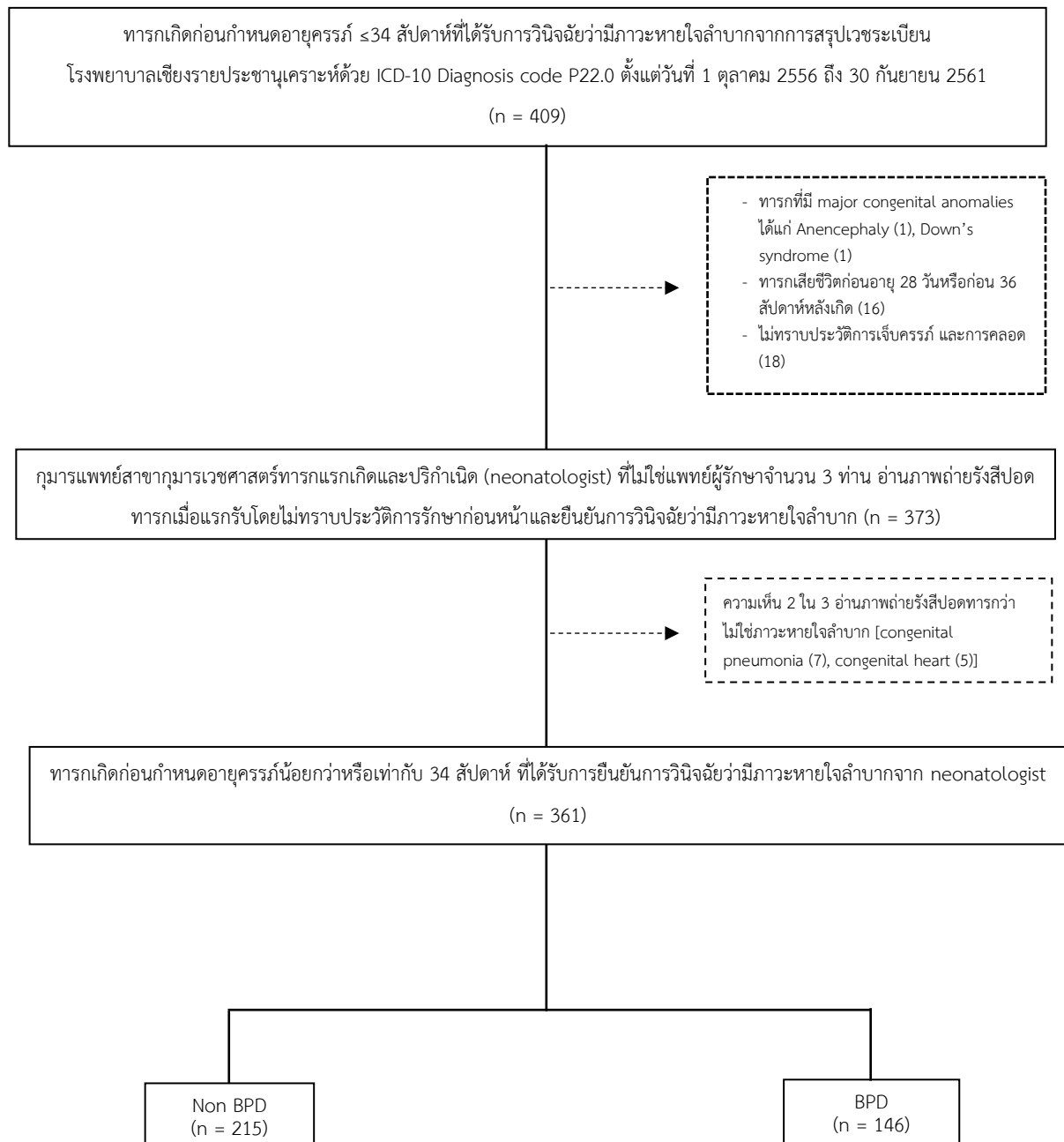
- 1.ทารกที่มี major congenital anomalies ได้แก่ ภาวะไม่มีสมองและกะโหลกศีรษะ (Anencephaly) และโรคดาวน์ซินโดรม (Down syndrome)
- 2.ทารกเสียชีวิตก่อนอายุ 28 วัน หรือก่อน 36 สัปดาห์หลังเกิด
- 3.ไม่ทราบประวัติการฝากครรภ์ และการคลอด

นิยามศัพท์

โรคปอดเรื้อรัง หมายถึง ทารกที่ต้องการบำบัดด้วยออกซิเจนความเข้มข้นมากกว่าหรือเท่ากับ 21% อย่างน้อย 28 วัน และยังให้การช่วยเหลือด้วย CPAP หรือเครื่องช่วยหายใจหลังอายุครรภ์ 36 สัปดาห์หลังเกิด (postmenstrual age: PMA)¹⁰

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ จากการสรุปเวชระเบียนด้วย ICD-10 Diagnosis code P22.0 ว่ามีภาวะหายใจลำบาก เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตทารกแรกเกิด โรงพยาบาลเชิงรายประจํานครราชสีมา ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2556 ถึง 30 กันยายน 2561 จํานวน 409 ราย จํานวนดังกล่าวมีทารกที่มี major congenital anomalies ได้แก่ ภาวะไม่มีสมองและกะโหลกศีรษะ (Anencephaly) 1 ราย โรคดาวน์ซินโดรม (Down syndrome) 1 ราย ทารกเสียชีวิตก่อนอายุ 28 วันหรือก่อน 36 สัปดาห์หลังเกิด 16 ราย และไม่ทราบประวัติการเจ็บครรภ์และการคลอด 18 ราย เหลือทารก 373 ราย จากนั้นให้กุมารแพทย์สาขากุมารเวชศาสตร์ทารกแรกเกิดและปริกําเนิด (neonatologist) ที่ไม่ใช่แพทย์ผู้รักษาจํานวน 3 ท่าน อ่านภาพถ่ายรังสีปอดทารกเมื่อแรกรับโดยไม่ทราบประวัติการรักษาก่อนหน้าโดยใช้ความเห็นตรงกัน 2 ใน 3 ท่านว่า มีภาวะหายใจลำบาก ภายหลังอ่านภาพถ่ายรังสีปอด 2 ใน 3 ท่านมีความเห็นตรงกันว่าไม่ใช่ภาวะหายใจลำบากแต่เป็น congenital pneumonia 7 ราย และ congenital heart 5 ราย เหลือทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยว่ามีภาวะหายใจลำบากจาก neonatologist จํานวน 361 ราย (แผนภูมิที่ 1)



แผนภูมิที่ 1 Study Flow

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

ตัวแปรต่อเนื่อง ได้แก่ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด APGAR score ที่ 5 นาที ค่าแรงดันย่อยของคาร์บอนไดออกไซด์ที่ละลายในเลือด (PaCO_2) ความเข้มข้นของออกซิเจน (FiO_2) และแรงดันที่ใช้ในการช่วยหายใจ ใช้ t-test เนื่องจากข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ รายงานผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: S.D.) ส่วนอายุที่เริ่มให้นม ใช้ sign-rank test เนื่องจากข้อมูลเบ้ รายงานผลเป็นค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range: IQR)

ตัวแปรลักษณะ ได้แก่ ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนเจ็บครรภ์คลอดมากกว่า 18 ชั่วโมง ได้รับ corticosteroids ครบก่อนคลอด เพศ ทารกน้ำหนักน้อยกว่าอายุครรภ์ น้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 10.00 ของน้ำหนักแรกเกิด full feeding การได้รับนมแม่ ความดันเลือดต่ำ การได้รับสารลดแรงตึงผิว ภาวะซีด การติดเชื้อในกระแสเลือดระยะหลัง และการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกที่อายุ 1 วัน และการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกที่อายุ 7 วัน ใช้ exact probability test

หา effect size และ p-value โดยใช้ Univariable logistic regression และ Multivariable logistic regression ในการวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยง รายงานผลเป็นค่า Odds ratio และ 95%CI

การพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัย ในมนุษย์

เป็นการศึกษาย้อนหลังใช้ข้อมูลทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจาก Electronic Card ซึ่งใช้รหัสผ่านในการเข้าถึงข้อมูล การบันทึกข้อมูล มีการใช้รหัสแทนตัวทารกโดยไม่มีข้อความใดที่สามารถสื่อถึงตัวทารกได้ และเนื่องจากเป็นการศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลังจึงไม่จำเป็นต้องขอ inform consent จากมารดา/ผู้ปกครอง แต่ขออนุญาตคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 1 (คณะแพทยศาสตร์) หนังสือรับรองเลขที่ 156/2562 และคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ หนังสือรับรองเลขที่ 082/62 Ex

ผลการศึกษา

จากการเปรียบเทียบคุณลักษณะของการเป็นโรคปอดเรื้อรัง (Bronchopulmonary dysplasia: BPD) และไม่เป็นโรคปอดเรื้อรัง (non-bronchopulmonary dysplasia: Non BPD) ในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่มีภาวะหายใจลำบาก พบว่า ปัจจัยด้านอายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด APGAR score ที่ 5 นาที น้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 10.00 ของน้ำหนักแรกเกิด อายุที่เริ่มให้นม การได้รับนมแม่ ความดันเลือดต่ำ ค่าแรงดันย่อยของคาร์บอนไดออกไซด์ที่ละลายในเลือด การได้รับสารลดแรงตึงผิว การติดเชื้อระยะท้าย การช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกที่อายุ 1 และ 7 วัน ความเข้มข้นของออกซิเจนสูงสุด และแรงดันเครื่องช่วยหายใจสูงสุดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1) จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรัง และมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกที่อายุ 7 วัน ($\text{OR}=25.42$; $95\%\text{CI}=14.10, 45.85$) อายุครรภ์ ≤ 28 สัปดาห์ ($\text{OR}=13.83$; $95\%\text{CI}=6.56, 29.19$) APGAR score ที่ 5 นาที ($\text{OR}=5.75$; $95\%\text{CI}=3.28, 10.07$) น้ำหนักแรกเกิด ($\text{OR}=5.57$; $95\%\text{CI}=3.39, 9.15$) ความดันเลือดต่ำ ($\text{OR}=5.20$; $95\%\text{CI}=1.40, 19.22$) มีภาวะซีด ($\text{OR}=3.39$; $95\%\text{CI}=2.14, 5.36$) การติดเชื้อระยะท้าย ($\text{OR}=3.22$; $95\%\text{CI}=1.12, 9.25$) น้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 10 ของน้ำหนักแรกเกิด ($\text{OR}=2.00$; $95\%\text{CI}=1.28, 3.13$) การได้รับสารลดแรงตึงผิว ($\text{OR}=0.39$; $95\%\text{CI}=0.25, 0.61$) การได้รับนมแม่ ($\text{OR}=0.36$; $95\%\text{CI}=0.20, 0.63$) full feeding ภายใน 7 วัน ($\text{OR}=0.15$; $95\%\text{CI}=0.07, 0.32$) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบคุณลักษณะของผู้ป่วยที่ศึกษาจำแนกตามการเกิดโรคปอดเรื้อรังในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ที่มีภาวะหายใจลำบาก (N=361)

Characteristics	BPD (n = 146)		Non BPD (n = 215)		p-value
	n	%	n	%	
PROM ^a >18 hr	23	15.75	31	14.42	0.765
Corticosteroid	46	31.51	75	34.88	0.570
Male	70	47.95	124	57.67	0.085
Gestational age (wk) (mean±SD)	29.12	±2.10	31.52	±1.45	<0.001
Birth weight (gm) (mean±SD)	1,212.16	±317.64	1,565.42	±322.83	<0.001
Apgar score at 5 min (scores) (mean±SD)	6.7	±2.14	8.2	±1.35	<0.001
Small for gestational age	7	4.79	19	8.84	0.212
Weight loss >10%	104	71.23	119	55.35	0.003
Age when start feeding (hr) median (IQR)	35.50	(24,50)	32.00	(22,47)	<0.001
Full feeding within 7 day	8	5.48	60	27.91	0.542
Breast milk along 7 day	18	12.33	61	28.37	<0.001
Hypotension	10	6.85	3	1.40	0.009
PaCO ₂ (%) (mean±SD)	42.74	±11.15	38.70	±10.86	0.005
Surfactant therapy	60	45.45	36	19.05	<0.001
Anemia	18	12.3	22	10.2	0.609
Late sepsis	109	74.66	100	46.51	<0.001
Need PEEP ^b day 1	146	100	200	93.02	0.001
Need PEEP day 7	128	87.67	47	21.86	<0.001
peak FiO ₂ (%) (mean±SD)	74.38	±25.94	66.12	±27.72	0.005
peak PIP ^c (cm.H ₂ O) (mean±SD)	16.60	±8.71	8.03	±9.22	<0.001

a = Premature rupture of membranes, b = Positive end expiratory pressure, c = Fraction of inspired oxygen

นำตัวแปรการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกที่อายุ 7 วัน อายุครรภ์ APGAR score ที่ 5 นาที น้ำหนักแรกเกิด ความดันเลือดต่ำ มีภาวะซีด การติดเชื้อระยะท้าย น้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 10.00 ของน้ำหนักแรกเกิด การได้รับสารลดแรงตึงผิว การได้รับนมแม่ full feeding ภายใน 7 วัน มาวิเคราะห์แบบพหุปัจจัย

พบว่า ตัวแปรที่ส่งผลต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ที่มีภาวะหายใจลำบากอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ การช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกที่อายุ 7 วัน (OR=17.19; 95%CI=8.53, 34.65) อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 28 สัปดาห์ (OR=5.46; 95%CI=2.09, 14.28) APGAR score ที่ 5 นาทีน้อยกว่า 7 คะแนน (OR=3.06; 95%CI=1.44, 6.54) และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม (OR=2.05; 95%CI=1.01, 4.17) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ที่มีภาวะหายใจลำบาก: การวิเคราะห์ตัวแปรเดียว

Risk factors	Odds ratio	95% CI	p-value
Need PEEP day 7	25.42	14.10, 45.85	<0.001
Gestational age $\leq$ 28 wk	13.83	6.56, 29.19	<0.001
APGAR score at 5 min < 7	5.75	3.28, 10.07	<0.001
Birth weight <1,500 gm	5.57	3.39, 9.15	<0.001
Hypotension	5.20	1.40, 19.22	0.014
Anemia	3.39	2.14, 5.36	<0.001
Late sepsis	3.22	1.12, 9.25	0.030
Weight loss >10% (gm)	2.00	1.28, 3.13	0.002
Age when start feeding > 24 hr	1.55	0.99, 2.47	0.068
peak FiO ₂ >40%	1.53	0.93, 2.52	0.094
PROM ^a >18 hr	1.11	0.62, 1.99	0.727
Corticosteroid	0.86	0.55, 1.34	0.505
Male	0.68	0.44, 1.03	0.069
Small for gestational age	0.52	0.21, 1.27	0.151
Surfactant therapy	0.39	0.25, 0.61	<0.001
Breast milk along 7 days	0.36	0.20, 0.63	<0.001
Full feeding within 7 days	0.15	0.07, 0.32	<0.001
Need PEEP ^b day 1	*	*	*

* = can not calculate because of frequency of data had 0 in 1 cell

สรุปและอภิปรายผล

ผลการศึกษาพบว่า ความชุกของการเกิดโรคปอดเรื้อรังในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่มีภาวะหายใจลำบากเท่ากับร้อยละ 40.44 และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคปอดเรื้อรังได้แก่ การช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกที่อายุ 7 วัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังมากที่สุดมี Odds ratio (OR) 17.19 เท่า (95%CI=8.53, 34.65) รองลงมา ได้แก่ อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 28 สัปดาห์ มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรัง 5.46 เท่า (95%CI=2.09, 14.28) APGAR score ที่ 5 นาทิน้อยกว่า 7 คะแนนเป็น 3.06 เท่า (95%CI=1.44, 6.54) และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัมเป็น 2.05 เท่า (95%CI=1.01, 4.17) ของทารกที่ไม่มีภาวะดังกล่าว โดยจะกล่าวถึงตัวแปรแต่ละตัว ดังนี้

การช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกที่อายุ 7 วัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังมากที่สุด ทั้งนี้เนื่องจากทารกที่มีภาวะหายใจลำบากมักได้รับการช่วย

หายใจด้วย continuous positive airway pressure (CPAP) เพื่อลดการบาดเจ็บของปอดจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ โดย European guideline ในปี 2016 ให้คำแนะนำว่าทารกที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 30 สัปดาห์และมีภาวะหายใจลำบากให้พิจารณาใช้ CPAP เป็นลำดับแรก แต่อย่างไรก็ตามพบว่า ทารกที่ล้มเหลวจากการใช้ CPAP มีโอกาสที่จะเสียชีวิต ปอดแตก หรือโรคปอดเรื้อรังได้¹¹ ดังนั้นทารกที่ต้องการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกเป็นเวลานานจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ mucosal, alveolar และ vascular tissues รวมไปถึง hyperinflation, atelectasis, airway smooth muscle hyperplasia, airway epithelial injury, decreased alveolarization และ fibroproliferation ทำให้มีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรังได้สูง¹² จึงทำให้ทารกที่ต้องการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวกที่อายุ 7 วันมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังถึง 17.19 เท่า (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ที่มีภาวะหายใจลำบาก: การวิเคราะห์แบบพหุปัจจัย

Risk factors	Odds ratio	95% CI	p-value
Need PEEP day 7			
Yes	17.19	8.53, 34.65	<0.001
No	1.00	reference	
Gestational age (wk)			
≤ 28	5.46	2.09, 14.28	0.001
> 28	1.00	reference	
APGAR score 5 min			
< 7	3.06	1.44, 6.54	0.004
≥ 7	1.00	reference	
Birth weight (gm)			
< 1,500	2.05	1.01, 4.17	0.046
≥ 1,500	1.00	reference	
Hypotension			
Yes	4.63	0.86, 24.81	0.073
No	1.00	reference	
Anemia			
Yes	0.79	0.33, 1.89	0.594
No	1.00	reference	
Late sepsis			
Yes	1.40	0.72, 2.71	0.318
No	1.00	reference	
Weight loss >10% (gm)			
Yes	1.64	0.82, 3.29	0.160
No	1.00	reference	
Surfactant therapy			
Yes	0.70	0.37, 1.34	0.287
No	1.00	reference	
Breast milk along 7 days			
Yes	1.35	0.54, 3.34	0.521
No	1.00	reference	
Full feeding within 7 days			
Yes	0.68	0.22, 2.04	0.486
No	1.00	reference	

น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม: ทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อย ๆ การทำงานของปอดจะยังไม่สมบูรณ์ โดยในช่วงอายุครรภ์ที่ 16-28 สัปดาห์ (canalicular หรือ acinar phase) เป็นช่วงของการพัฒนา primitive alveoli และ type II alveoli cells ที่จะเป็นตัวสร้าง surfactant และในช่วงอายุครรภ์ที่ 28-34 สัปดาห์ (saccular phase) ระยะนี้มี capillary proliferation มีกระบวนการ secondary septation และที่อายุครรภ์ 32 สัปดาห์ จะพัฒนาเป็น true alveoli (alveolarization) ดังนั้น ทารกเกิดก่อนกำหนดโดยเฉพาะก่อน 32 สัปดาห์ จึงมีพยาธิสภาพในปอดได้มาก¹³ สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่า อายุครรภ์เป็นปัจจัยทำนายสำคัญของการเกิดโรคปอดเรื้อรังโดยทารกที่อายุครรภ์น้อยกว่า 31 สัปดาห์ ทุก ๆ 1 สัปดาห์ ที่ลดลงจะมีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรังเพิ่มขึ้นสองเท่า และอีกการศึกษาพบว่า ทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ 30 สัปดาห์ ลงไปมีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรังสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁴ สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่า ทารกเกิดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 28 สัปดาห์ มีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรังมากขึ้น 5.46 เท่า (ตารางที่ 2)

คะแนนแอฟการ์ที่ 5 นาทิน้อยกว่า 7 คะแนน: ทารกที่มี APGAR score ที่ 1 หรือ 5 นาทิน้อย มักบ่งบอกว่า ทารกต้องได้รับการช่วยชีวิต และมักมีภาวะ Asphyxia¹⁵ มีการศึกษาพบว่า ทารกที่มี APGAR score ที่ 5 นาทิน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 คะแนน มีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรังถึง 6.2 เท่า¹⁶ สอดคล้องกับผลการศึกษาที่ทารก APGAR score น้อยกว่า 7 มีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรัง 3.06 เท่า (ตารางที่ 2)

น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม: ทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยมักเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดโรคปอดเรื้อรัง มีการศึกษาในต่างประเทศพบว่า ทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 750 กรัมมีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรังร้อยละ 73.70 น้ำหนักแรกเกิด 751-1,000 กรัม มีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรังร้อยละ 52.50 น้ำหนักแรกเกิด 1,001-1,250 กรัม มีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรังร้อยละ 17.60 และน้ำหนักแรกเกิด 1,251-1,500 กรัม มีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรัง

ร้อยละ 7.30¹⁷ นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า ทารกน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,000 กรัม มีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรัง 5.6 เท่า¹⁸ สอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่า ทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม มีโอกาสเกิดโรคปอดเรื้อรังเป็น 2.05 เท่า (ตารางที่ 2) ทั้งนี้การเกิด new BPD มักเกิดในทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก (น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม) เนื่องจากทารกกลุ่มนี้จะคลอดออกมาในช่วงของการสร้างปอดในระยะ canalicular ตอนปลายจนถึงระยะ saccular ตอนต้นซึ่งมักไม่มีปัญหาหลังคลอดทันที แต่จากนั้นอาการจะแย่ลงจนจำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจด้วยแรงดันสูง และใช้ออกซิเจนความเข้มข้นสูง เกิดการบาดเจ็บของเนื้อปอดส่งผลให้มีการอักเสบของเนื้อปอด เกิดพังผืด และกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินหายใจบวม การพัฒนาปอดหยุดชะงัก ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรัง¹⁹

การนำไปใช้

ใช้เป็นแนวทางการดูแลทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 34 สัปดาห์ที่มีภาวะหายใจลำบาก เพื่อค้นหา และป้องกันปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

ข้อเสนอแนะ

ในระยะก่อนคลอดควรดูแลให้ทารกในครรภ์มีการเจริญเติบโตอย่างเหมาะสม และหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงที่เป็นเหตุให้คลอดก่อนกำหนด ส่วนในระยะหลังคลอดควรมีการตระหนัก และป้องกันปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดเรื้อรังโดยพยายามหาสาเหตุ และแก้ไขให้เร็วที่สุดที่จะทำได้ เพื่อป้องกันการทำลายของทางเดินหายใจและเนื้อปอด

REFERENCES

1. Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Deaths: final data for 2005. Natl Vital Stat Rep. 2008;56(10):1.
2. Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. BMJ. 2004;329(7472):962-5.
3. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. Respir Care. 2003;48(3):279-86.
4. Rutkowska M, Hożejowski R, Helwich E, Borszewska-Kornacka MK, Gadzinowski J. Severe bronchopulmonary dysplasia - incidence and predictive factors in a prospective, multicenter study in very preterm infants with respiratory distress syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(12):1958-64.
5. Chiang Rai Prachanukroh Hospital Information Center. Annual statistics 2017. Chiang Rai;2017.
6. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. J Clin Med. 2017;6(1):4
7. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary dysplasia: 50 years after the original description. Neonatology. 2019;115(4):384-91.
8. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al. Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable Infants. N Engl J Med. 2017;376(7):617-28
9. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. Semin Neonatol. 2003;8(1):73-81.
10. Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: a review of pathogenesis and pathophysiology. Respir Med. 2017;132:170-7.
11. Gulczyńska E, Szczapa T, Hożejowski R, Borszewska-Kornacka MK, Rutkowska M. Fraction of inspired oxygen as a predictor of CPAP failure in preterm infants with respiratory distress syndrome: a prospective multicenter study. Neonatology. 2019;116(2):171-8.
12. Tracy MC, Cornfield DN. Bronchopulmonary dysplasia: then, now, and next. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2020;33(3):99-109.
13. Lima MR, Andrade MA, Araújo AP, Figueroa JN, Andrade LB. [Influence of maternal and neonatal factors on bronchopulmonary dysplasia development]. Rev Assoc Med Bras. 2011;57(4):391-6. Portuguese.
14. Bhering CA, Mochdece CC, Moreira ME, Rocco JR, Sant'Anna GM. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. J Pediatr (Rio J). 2007;83(2):163-70.
15. Yang T, Shen Q, Wang S, Dong T, Liang L, Xu F, et al. Risk factors that affect the degree of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: a 5-year retrospective study. BMC Pediatr. 2022;22(1):200.
16. Ali Z, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children. Dan Med J. 2013;60(8):A4688.
17. Cokyaman T, Kavuncuoglu S. Bronchopulmonary dysplasia frequency and risk factors in very low birth weight infants: a 3-year retrospective study. North Clin Istanbul. 2019;7(2):124-30.

18. Cunha GS, Mezzacappa Filho F, Ribeiro JD.
[Maternal and neonatal factors affecting the
incidence of bronchopulmonary dysplasia in
very low birth weight newborns]. J Pediatr (Rio
J). 2003;79(6):550-6.
19. McEvoy CT, Schilling D, Go MD, Mehess S,
Durand M. Pulmonary function in extremely low
birth weight infants with bronchopulmonary
dysplasia before hospital discharge. J Perinatol.
2021;41(1):77-83.