



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์
ศิริราชพยาบาล

ภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิด และการรักษาภาวะสมองขาดออกซิเจน ในการกแรกเกิดด้วยวิธีลดอุณหภูมิ

Perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia for
neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

CHAPTER 2

พยาธิสรีรวิทยาและภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะของทารก
ที่เกิดภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิด

Pathophysiology and multisystemic complications of perinatal asphyxia

รัชฎา กิจสมมารณ

รัชฎา กิจสมมารณ

บรรณาธิการ



บทที่ 2

พยาธิสรีรวิทยาและภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะของทารกที่เกิด
ภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิด

Pathophysiology and multisystemic complications of
perinatal asphyxia

- ระบบไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์
- การปรับระบบไหลเวียนเลือดของทารก
ในครรภ์มารดาขณะเข้าสู่ระยะคลอด
- การปรับระบบไหลเวียนเลือดของทารก
แรกเกิด
- พยาธิสรีรวิทยาของภาวะขาดออกซิเจน
ปริกำเนิด
- รูปแบบการดำเนินโรคของการเกิดภาวะ
ขาดออกซิเจนปริกำเนิด
- อาการผิดปกติของทารกที่เกิดภาวะขาด
ออกซิเจน



บทที่ 2

พยาธิสรีรวิทยาและภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะของการก่อกำเนิดที่เกิดภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิด

Pathophysiology and multisystemic complications of perinatal asphyxia

รัชฎา กิจสมมารถ

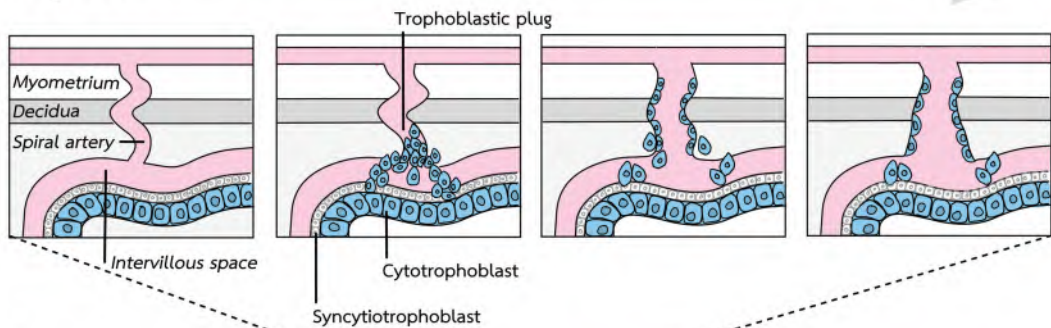


ระบบไหลเวียนเลือดของการก่อกำเนิด

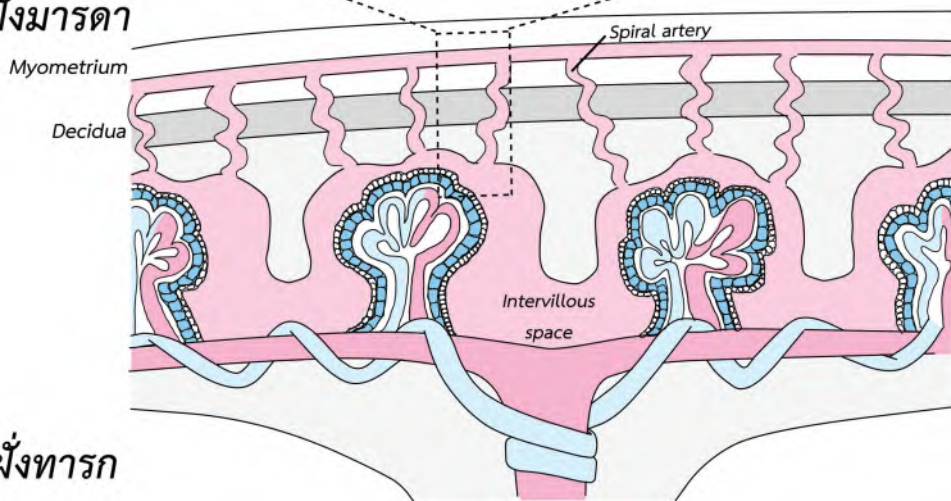
ทารกในครรภ์มีการแลกเปลี่ยนก๊าซที่รกซึ่งมีค่าความดันก๊าซออกซิเจนในเลือด (partial pressure of oxygen; PaO_2) ประมาณ 50 มม.ปรอท ทำให้ทารกในครรภ์มีค่า PaO_2 ที่ต่ำตลอดระยะในครรภ์ หลอดเลือดที่รกมีการเปลี่ยนแปลงระหว่างการตั้งครรภ์เพื่อให้มีการแลกเปลี่ยนก๊าซ (รูปที่ 2.1) ในช่วงไตรมาสแรก เซลล์ cytotrophoblast ที่เปลือกของตัวอ่อนในครรภ์ (embryo) จะค่อย ๆ รุกเข้าไปในชั้น decidua ของผนังมดลูกชั้นในของมารดา และแทรกในผนังหลอดเลือด spiral artery ที่มีขนาดเล็กและคดเคี้ยว โดยช่วงแรกเซลล์ cytotrophoblast เข้าไปอุด หลอดเลือด spiral artery เรียกว่า trophoblast plug เป็นการป้องกันไม่ให้เลือดจากหลอดเลือด spiral artery ที่ยังมีขนาดเล็กเทเข้าในแอ่งเลือด intervillous space ในรกด้วยอัตราไหลที่เร็วและแรงเกินไป ทำให้ระยะตัวอ่อนมีระดับออกซิเจนใน intervillous space เพียง 10-20 มม.ปรอท หลังจากมีการรุกรานของเซลล์ cytotrophoblast ในชั้น endothelium มากขึ้น ทำให้หลอดเลือด spiral artery มีขนาดขยายขึ้นประมาณ 4 เท่า และมีส่วนปลายที่เปิดเข้า intervillous space ขนาดกว้างสามารถรองรับการไหลของเลือดจาก spiral artery เทเข้า intervillous space ด้วยอัตราไหลที่เหมาะสมและทำให้หลอดเลือด spiral artery ไม่สามารถหดตัวได้ จึงมีแรงดันหลอดเลือดที่รกลดลงมาก เป็นการส่งเสริมให้มีการไหลเวียนของเลือดทารกไปที่รกเพิ่มขึ้นตามลำดับ ระดับออกซิเจนในเลือดทารกในครรภ์จึงค่อย ๆ เพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์จนถึงประมาณ 25-50 มม.ปรอทเมื่อถึงช่วงอายุครรภ์ครบกำหนด⁽¹⁻¹⁰⁾

ทารกในครรภ์มีพัฒนาการและการเจริญท่ามกลางระดับออกซิเจนในเลือดที่ต่ำโดยอาศัยคุณสมบัติของฮีโมโกลบินเอฟ (fetal hemoglobin; Hb F) ซึ่งจับออกซิเจนได้ดีกว่าฮีโมโกลบินเอ (hemoglobin A; Hb A) ของมารดา จึงมีการถ่ายออกซิเจนจากมารดาสู่ทารก ร่วมกับการมีปริมาตรเลือดออกจากหัวใจ (cardiac output; CO) และปริมาณเม็ดเลือดแดงของทารกที่เพิ่มขึ้น การที่รกมีแรงต้านหลอดเลือดต่ำ ในขณะที่หลอดเลือดในปอดมีแรงต้านที่สูง ทำให้ทารกในครรภ์มีระบบไหลเวียนเลือดออกนอกร่างกาย เพื่อให้เลือดไหลเวียนไปพอกที่รกได้โดยง่าย และไหลกลับเข้าหัวใจไปเลี้ยงร่างกายโดยไม่อาศัยปอด

อายุครรภ์



ฝั่งมารดา



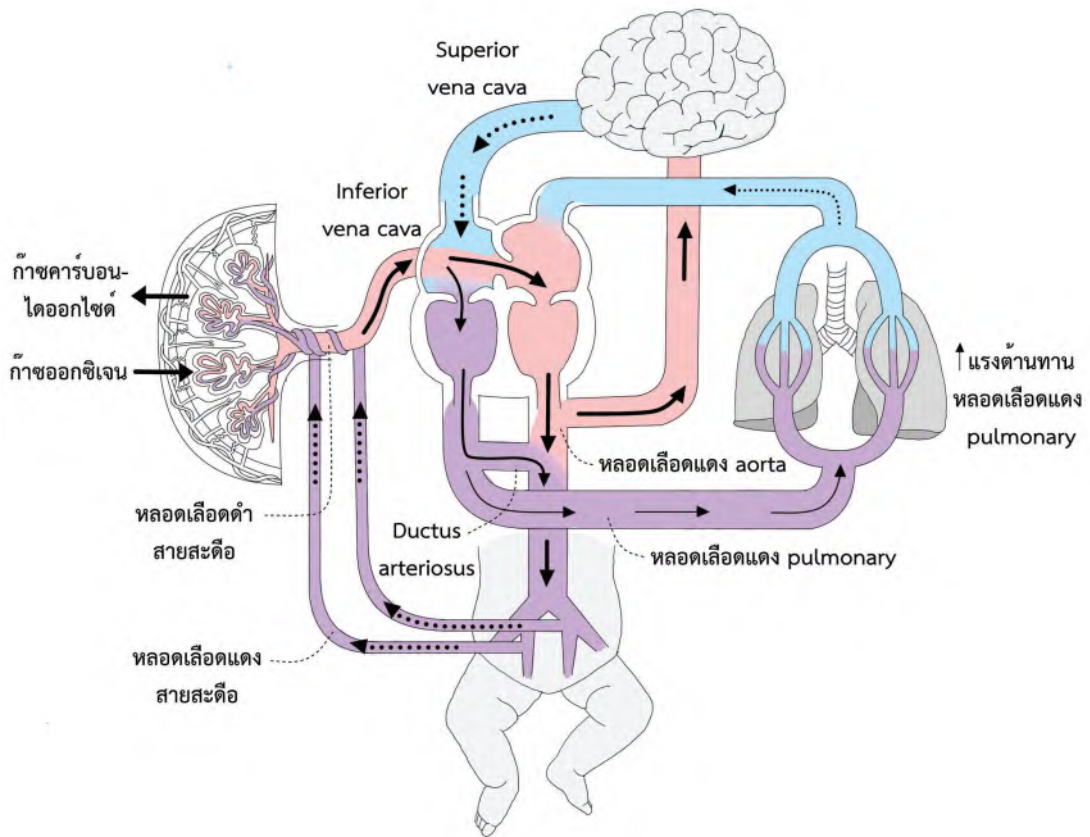
ฝั่งทารก

รูปที่ 2.1 การเปลี่ยนแปลงหลอดเลือดที่รกเพื่อให้ทารกในครรภ์มีการแลกเปลี่ยนก๊าซ

(อ้างอิงจากเอกสารหมายเลข 5, 9 และ 10)

(ภาพโดย บุรณี อย่างธรา)

เลือดที่ได้รับการฟอกจากรกซึ่งมีระดับออกซิเจนสูงและคาร์บอนไดออกไซด์ต่ำ จะไหลเข้าสู่ร่างกายทารกในครรภ์ทางหลอดเลือดดำสายสะดือไปยังหลอดเลือด inferior vena cava เทหู่หัวใจห้องขวาบน รวมกับเลือดที่ไหลกลับจากสมองลงมาทางหลอดเลือด superior vena cava และเนื่องจากแรงดันหลอดเลือดในปอดสูงส่งผลให้แรงดันในหัวใจห้องขวาล่างสูงตาม เลือดจากหัวใจห้องขวาบน ประมาณ 2 ใน 3 จึงเทผ่าน foramen ovale เข้าหัวใจห้องซ้ายบนและไหลไปยังห้องซ้ายล่างก่อนจะผ่านเข้าสู่หลอดเลือด aorta ส่วนเลือดอีกประมาณ 1 ใน 3 จากหัวใจห้องขวาบนจะเทลงห้องขวาล่าง ไหลไปยังหลอดเลือด pulmonary artery และเนื่องจากทารกในครรภ์มีแรงดันหลอดเลือดในปอดสูง เลือดส่วนหนึ่งจึงจะไหลลัด ductus arteriosus ไปยังหลอดเลือด aorta รวมกับเลือดที่มาจากหัวใจห้องซ้ายล่างไปเลี้ยงร่างกายต่อไป ดังนั้น เลือดที่อยู่ก่อน ductus arteriosus (pre-ductal) จึงมีความเข้มข้นของออกซิเจนสูงกว่าเลือดที่อยู่หลังจาก ductus arteriosus (post-ductal) และโดยรวมจะมีเลือดเพียงร้อยละ 10 ของเลือดที่ไหลออกจากหัวใจห้องล่างขวาที่ไหลเวียนไปปอดและกลับมายังหัวใจห้องซ้ายบนทาง pulmonary veins โดยไม่ได้รับการฟอก ส่วนเลือดจากร่างกายจะไหลออกทางหลอดเลือดแดงสายสะดือกลับไปฟอกที่รกต่อไป^(11,12) (รูปที่ 2.2)



รูปที่ 2.2 ระบบไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์

(→ หมายถึงเลือดแดงที่มีค่าความดันก๊าซออกซิเจนในเลือดสูงกว่า และ หมายถึงเลือดดำที่มีค่าความดันก๊าซออกซิเจนในเลือดต่ำกว่า ความหนาของเส้นแสดงสัดส่วนปริมาณเลือดที่ไหลเวียนในแต่ละส่วน)

(อ้างอิงจากเอกสารหมายเลข 11 และ 12)

(ภาพโดย บุรณี อย่างธรร)

สรุประบบไหลเวียนเลือดของทารกในครรภ์มีลักษณะเฉพาะที่สำคัญ ดังนี้

- การแลกเปลี่ยนเลือดเกิดขึ้นที่รกเป็นสำคัญ
- แรงต้านหลอดเลือดในปอดสูง
- เลือดไหลเวียนไปสู่ปอดมีปริมาณน้อย
- เลือดจากหัวใจไหลเวียนไปเลี้ยงร่างกายอาศัยการไหลเวียนแบบขวาไปซ้าย (right-to-left)

ที่ foramen ovale และ ductus arteriosus เป็นหลัก

การปรับระบบไหลเวียนเลือดของการกในครรภ์มารดาขณะเข้าสู่ระยะคลอด

ในขณะที่มารดาเข้าสู่ระยะคลอดจะเกิดการหดตัวของมดลูกเป็นจังหวะ ซึ่งมีแรงดันในมดลูกขณะหดตัวสูงถึง 20-75 มม.ปรอท ทำให้แรงต้านหลอดเลือดที่รกสูงขึ้นและทารกมีการขาดออกซิเจนเป็นพัก ๆ ตามจังหวะการหดตัว โดยพบว่ามีการไหลเวียนไปยังรกลดลงประมาณร้อยละ 60 และจะกลับเป็นปกติเมื่อมดลูกคลายตัว ขณะที่มีการไหลเวียนลดลงและดีขึ้นสลับไปมานี้ทำให้เกิดอนุมูลอิสระและกระตุ้นภาวะอักเสบที่รก ซึ่งหากมีการสะสมเป็นเวลานานจะทำให้เกิดการตายของเซลล์ที่รกแบบ apoptosis ได้ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการบีบตัวของมดลูกเกิดขึ้นเป็นจังหวะ ในระยะที่มดลูกคลายตัวจะมีการไหลเวียนเลือดกลับไปยังหลอดเลือดในมดลูกทำให้มีออกซิเจนเพิ่มขึ้นเป็นครั้งคราว มดลูกที่มีลักษณะหลอดเลือดปกติและการหดตัวปกติจึงยังทำงานได้ในขณะที่มีการขาดออกซิเจนแบบชั่วคราวโดยไม่กระทบกับสุขภาพทารก และทารกในครรภ์ก็ยังสามารถรักษาการไหลเวียนเลือดโดยรวมได้ตลอดระยะคลอดของมารดา โดยมีระดับออกซิเจนในเลือดลดลงประมาณร้อยละ 25⁽¹³⁻¹⁹⁾

ในมารดาที่มีภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ โดยเฉพาะจากภาวะความดันเลือดสูงจากการตั้งครรภ์และภาวะเบาหวานจากการตั้งครรภ์ มีหลอดเลือด spiral artery ผิดปกติ ทำให้หลอดเลือดมีขนาดเล็กและหดตัวได้ ส่งผลให้รกมีแรงต้านสูงและเลือดไหลเวียนได้ยาก ทารกในครรภ์มีการไหลเวียนของเลือดไปยังรกลดลงกว่าปกติ เกิดภาวะขาดออกซิเจนแบบเรื้อรังตั้งแต่ออยู่ในครรภ์ ทารกโตช้าในครรภ์ ซึ่งเมื่อเข้าสู่ระยะคลอดก็จะเกิดภาวะอักเสบจากการหดตัวของมดลูก ไปกระตุ้นหลอดเลือด spiral artery ให้หดตัว จะยิ่งทำให้ขาดออกซิเจนและมีแรงต้านหลอดเลือดที่สูงขึ้นมาก^(9,20,21) และในมารดาบางราย อาจมีการบีบรัดตัวของมดลูกแรงหรือนานมากผิดปกติ (hyperstimulation) จนขาดจังหวะการคลายตัวของมดลูกในการนำเลือดและออกซิเจนกลับสู่เซลล์และทารกอีกครั้ง ซึ่งก็เป็นเหตุให้ทารกขาดออกซิเจนอย่างรุนแรงได้เช่นเดียวกัน ดังนั้น ทารกที่มีการพัฒนาผิดปกติตั้งแต่ในครรภ์หรือมีการหดตัวของมดลูกที่รุนแรงเกินไป จึงเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิด (perinatal asphyxia) นอกจากนี้ ในระยะคลอดยังอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนของรกหรือสายสะดือที่อาจจะกระทบต่อระบบไหลเวียนเลือดของทารกอย่างเฉียบพลัน เช่น ทารกมีส่วนนำผิดปกติ รกลอกตัวก่อนกำหนด ภาวะสายสะดือย้อย มารดาเกิด amniotic fluid embolism ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบไม่บ่อยเท่าสาเหตุในกลุ่มแรกแต่มีความรุนแรงและอัตราการตายสูง **ตารางที่ 2.1** แสดงปัจจัยเสี่ยงและพยาธิสรีรวิทยาของภาวะขาดออกซิเจน ซึ่งส่วนใหญ่เกิดในระยะก่อนคลอด แต่ทารกที่เกิดภาวะสมองขาดออกซิเจน (hypoxic-ischemic encephalopathy; HIE) ในระยะปริกำเนิดเพียงร้อยละ 40-45 เท่านั้นที่พบความเสี่ยงจากประวัติเหล่านี้ ทารกส่วนใหญ่ยังเกิดความผิดปกติได้โดยไม่พบประวัติเสี่ยงที่ชัดเจน^(13,22-25) การศึกษาแบบพหุสถาบันในประเทศไทยของผู้นำพนธ์และคณะพบว่า