

## Attention, please! Babies Need You Now! “การหายใจและภาวะหยุดหายใจในการกแรกเกิด”

*พัชรา พงศ์ศุภะมงคล*

### การหายใจของการกในครรภ์

การหายใจของการกในครรภ์สามารถตรวจพบได้โดยใช้อัลตราซาวนด์ตั้งแต่อายุครรภ์ 11 สัปดาห์ โดยมีรกเป็นที่แลกเปลี่ยนก๊าซที่สำคัญ การหายใจของการกในครรภ์มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตและการพัฒนาของปอด หากการทำงานของกะบังลมลดลงจะพบภาวะปอดเจริญน้อย การเคลื่อนไหวจากการหายใจของการกในครรภ์สามารถเพิ่มปริมาณเลือดที่สูดฉีดออกจากหัวใจและไหลเวียนไปยังอวัยวะสำคัญ เช่น หัวใจ สมอง และรก ได้อย่างมีนัยสำคัญ

การเคลื่อนไหวของการหายใจในช่วงแรกเป็นการเคลื่อนไหวต่อเนื่องซึ่งควบคุมโดยไขสันหลัง ต่อมาในไตรมาสที่สามจะเปลี่ยนรูปแบบเป็นการเคลื่อนไหวเป็นระยะ ๆ โดยเกิดเฉพาะในช่วง rapid eye movement (REM) พร้อมกับการหยุดหายใจในช่วงการนอนหลับแบบ non-REM ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการส่งยับยั้งจากพอนส์ไปยังศูนย์กำเนิดการหายใจของเมดลลา กลไกที่เกิดขึ้นเชื่อว่ามีการยับยั้งเกี่ยวข้องกับหลายอย่าง เช่น เซโรโทนิน กาบตา (GABA) คอร์ติโคโทรปิน และพรอสตาแกลนดิน<sup>1-3</sup>

ภาวะคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดสูงของการกในครรภ์จะเพิ่มอุบัติการณ์และความถี่ของการหายใจ โดยเฉพาะในช่วงการนอนหลับแบบ REM โดยไม่ส่งผลต่อความถี่ของการหายใจ การตอบสนองนี้พบได้ตั้งแต่อายุครรภ์ 24 สัปดาห์ และความไวต่อคาร์บอนไดออกไซด์จะเพิ่มขึ้นตามอายุครรภ์ ในทางตรงกันข้ามภาวะคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดต่ำทำให้การหายใจลดลง หรือหายไป ดังนั้นระดับคาร์บอนไดออกไซด์จึงเป็นสิ่งจำเป็น แม้ว่าทารกในครรภ์

จะอยู่ในสภาวะขาดออกซิเจน การส่งออกซิเจนในครรภ์จะเพียงพอสามารถทำให้ทารกเติบโตได้ไม่เหมือนกับผู้ใหญ่ ทารกในครรภ์ตอบสนองต่อภาวะขาดออกซิเจนด้วยการลดการหายใจ ไม่ใช่เพิ่มการหายใจ

## การควบคุมการหายใจหลังคลอด

ความสำเร็จของการควบคุมการหายใจในทารกแรกเกิดสัมพันธ์โดยตรงกับอายุครรภ์ การควบคุมการหายใจที่ยังไม่สมบูรณ์พบได้ตั้งแต่การป้อนข้อมูลจากส่วนปลายไปยังส่วนกลาง การตอบสนองของกล้ามเนื้อการหายใจ ภาวะหยุดหายใจที่นานเกินปกติ และการหายใจไม่เป็นจังหวะ การควบคุมการหายใจในทารกแรกเกิดตอบสนองโดยตรงต่อระดับคาร์บอนไดออกไซด์ (hypercapnic response) ส่วนการตอบสนองต่อออกซิเจนจะเป็นไปในทิศทางตรงกันข้าม ยิ่งขาดออกซิเจนยิ่งหายใจช้า (hypoxic ventilatory depression) เซโรโทนินเป็นสารสื่อประสาทอีกตัวที่มีความสำคัญต่อการควบคุมการหายใจ โดยจะตอบสนองต่อภาวะคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดสูง และภาวะเลือดเป็นกรด<sup>4-5</sup>

## รูปแบบการหายใจของทารกแรกเกิด

การหายใจของทารกแรกเกิดไม่สม่ำเสมอ มีการเปลี่ยนแปลงไปมาระหว่างการหายใจปกติ ภาวะหยุดหายใจ การหายใจเป็นระยะ ๆ และการหายใจเร็ว ความถี่ในการหายใจมักผันผวนกับน้ำหนักตัว และอาจแปรผันมากในทารกเกิดก่อนกำหนด การหายใจช้าลงเกิดจากการเพิ่มเวลาในการหายใจออก ในขณะที่เวลาในการหายใจเข้าไม่เปลี่ยนแปลง หากมีการเพิ่มเวลาในการหายใจออกมากเกินไปจะทำให้เกิดการหยุดหายใจ ซึ่งเกิดบ่อยในทารกเกิดก่อนกำหนดและพบได้น้อยลงในทารกครบกำหนด

การหายใจแบบ paradoxical movement คือ การที่กระดูกซี่โครงยุบลงขณะหายใจเข้า พบได้ปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด เกิดจากความยืดหยุ่นสูงของทรวงอกและแรงของกล้ามเนื้อระหว่างซี่โครงลดลงขณะที่กะบังลมหดตัว การเคลื่อนไหวที่ขัดแย้งกันนี้ทำให้ต้องใช้ความพยายามในการหายใจมากขึ้น เพื่อสร้างความจุปอดให้เพียงพอ ความยืดหยุ่นสูงของทรวงอกและการพัฒนาปอดที่ยังไม่สมบูรณ์ทำให้ทารกเกิดก่อนกำหนดต้องลดเวลาในการหายใจออก และหยุดการหายใจออกไว้ เพื่อรักษาปริมาตรปอดให้คงเหลือ มีการหายใจเฮือกเป็นครั้งคราวเพื่อเปิดปอดที่แฟบขึ้นใหม่ ภาวะหยุดหายใจมักนำไปสู่การสูญเสียปริมาตรปอด การลดลงของความจุปอดคงเหลือในการทำงาน (functional residual capacity, FRC) และปริมาณออกซิเจนในเลือด

อุบัติการณ์ของภาวะหยุดหายใจลดลงตามอายุครรภ์ที่เพิ่มขึ้น และพบได้ในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม หรืออายุครรภ์น้อยกว่า 28 สัปดาห์แทบทุกคน และจะเท่ากับทารกครบกำหนดเมื่ออายุหลังคลอดประมาณ 43 ถึง 44 สัปดาห์ ภาวะหยุดหายใจไม่ได้จำกัดเฉพาะในทารกเกิดก่อนกำหนดเท่านั้น ทารกครบกำหนดที่มีสุขภาพดีอาจมีภาวะหยุดหายใจเกิน 20 วินาทีได้ หากมีการตรวจติดตามที่บ้าน<sup>6</sup>

## ภาวะหยุดหายใจ (Apnea)

หมายถึง ทารกหยุดหายใจนานเกิน 15-20 วินาที หรือหยุดหายใจสั้นกว่านี้ร่วมกับมีหัวใจเต้นช้าลง (<100 ครั้ง/นาที) และ/หรือภาวะเขียว โดยปกติแล้วทารกจะมีการหยุดหายใจช่วงสั้น ๆ นานประมาณ 10-15 วินาที สลับกับการหายใจเร็วขึ้นหรือสม่ำเสมอ โดยไม่มีผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจ และการแลกเปลี่ยนก๊าซในร่างกาย เรียกว่า periodic breathing ซึ่งเป็นภาวะปกติในทารกเกิดก่อนกำหนดและไม่ต้องให้การรักษา ยิ่งอายุครรภ์น้อย ยิ่งเกิดบ่อยขึ้น

ผลการทดลองขนาดใหญ่หลายแห่งแสดงให้เห็นว่า การติดตามอัตราการเต้นของหัวใจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยมากอย่างมีนัยสำคัญ คำจำกัดความของภาวะหัวใจเต้นช้านั้นแตกต่างกันไป อาจกำหนดว่าเป็นน้อยกว่า 100 ครั้งต่อนาที หรือน้อยกว่า 70-80 ครั้งต่อนาที

### การหยุดหายใจมี 3 แบบ คือ

**1. Central apnea** คือ หยุดหายใจโดยไม่มีการเคลื่อนไหวของทรวงอก เกิดจากศูนย์ควบคุมการหายใจ บริเวณสมองและก้านสมองทำงานไม่สมบูรณ์ จึงตอบสนองต่อภาวะขาดออกซิเจน หรือภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง ได้ไม่ดี พบบ่อยในทารกเกิดก่อนกำหนด นอกจากนี้อาจพบในทารกที่ได้รับยากดการหายใจหรือมีเลือดออกในสมอง

**2. Obstructive apnea** คือ หยุดหายใจโดยไม่มีลมผ่านจมูก แต่มีการเคลื่อนไหวของทรวงอก เกิดจากการอุดกั้นทางเดินหายใจซึ่งมีขนาดเล็กของทารก จุดที่เกิดการอุดกั้นของทางเดินหายใจส่วนบนส่วนใหญ่อยู่ในคอหอย อย่างไรก็ตามอาจเกิดขึ้นที่กล่องเสียงหรือทั้งสองจุด

**3. Mixed type** คือ การหยุดหายใจที่เริ่มต้นด้วย central apnea และตามมาด้วย obstructive apnea ซึ่งเป็นรูปแบบที่พบบ่อยที่สุด พบประมาณร้อยละ 40-50 ของการหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด

อุบัติการณ์ของภาวะหยุดหายใจในช่วงแรกเกิดมักถูกประเมินต่ำกว่าความเป็นจริง เนื่องจากความถี่ในการจดบันทึกข้อมูลน้อยกว่าเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นจริง รวมทั้งการวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจก็แตกต่างกันในผู้บันทึก ปัจจุบันการใช้ข้อมูลจาก histogram หรือ pneumogram ที่ได้จากการติดตามระดับออกซิเจนอย่างต่อเนื่อง ทำให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องและแม่นยำขึ้นในการวินิจฉัย<sup>8</sup>

ทารกหยุดหายใจเป็นภาวะเร่งด่วนที่ต้องรีบหาสาเหตุและทำการแก้ไข เนื่องจากทำให้ทารกขาดออกซิเจน มีผลกระทบต่อสมองและอวัยวะต่าง ๆ สาเหตุที่พบได้บ่อย มีดังนี้

**1. อุณหภูมิกายไม่สม่ำเสมอ (thermal instability)** ไม่ว่าตัวร้อน หรือเย็นเกินไป พบได้บ่อยในทารกเกิดก่อนกำหนด โดยเฉพาะตัวร้อนเกินไปมักทำให้หยุดหายใจ

**2. ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม** เช่น ภาวะน้ำตาลต่ำ เลือดเป็นกรด แคลเซียมต่ำ แมกนีเซียมสูง

**3. ความผิดปกติของทางเดินหายใจ** เช่น ท่าทางการนอน คอพับ สำลักนม หรือน้ำลาย ลิ้นตก คางสั้น โดยเฉพาะในรายที่เป็น Pierre Robin sequence การถูกกระตุ้น gag reflex จากการดูดนมที่แรงเกินไป

**4. ยากดการหายใจ** เช่น ยาแก้ปวดกลุ่ม opioid (morphine, fentanyl) ยา prostaglandin E1 (PGE1) ยาแก้ชัก (pethidine, diazepam) รวมไปถึงยาที่มารดาได้รับก่อนคลอด และขณะคลอด เช่น magnesium sulfate และยาดมสลบ เป็นต้น

**5. ภาวะขาดออกซิเจน** มักพบในทารกที่หายใจลำบากจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น respiratory distress syndrome (RDS), hemodynamic significant patent ductus arteriosus (hs-PDA), ภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด (pneumothorax) เป็นต้น ภาวะหายใจลำบากจากความดันในช่องท้องสูง หรือท้องอืดจากสาเหตุต่าง ๆ โดยเฉพาะจากสาเหตุทางศัลยกรรม

**6. ภาวะโลหิตจาง** พบได้บ่อยในทารกเกิดก่อนกำหนดและอาจส่งผลกระทบต่อความถี่ และความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจ การศึกษาของ Zagol และคณะ<sup>9</sup> ได้แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง ฮีมาโทคริตและภาวะหยุดหายใจ โดยพบว่า การให้เลือดสามารถลดการเกิดภาวะหยุดหายใจและค่าฮีมาโทคริตแปรผกผันต่อการเกิดภาวะหยุดหายใจ ในอนาคตอีกด้วย ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า ความสามารถในการขนส่งออกซิเจนที่ลดลงเป็นตัวกระตุ้นหลักสำหรับภาวะหยุดหายใจของทารกเกิดก่อนกำหนด นอกจากนี้ยังพบว่าความถี่ของภาวะขาดออกซิเจนเป็นระยะ (intermittent hypoxemia, IH) ลดลงหลังจากการให้เลือด

**7. ภาวะติดเชื้อ** ในทารกแรกเกิดอาจแสดงออกด้วยการหยุดหายใจบ่อยครั้งขึ้น ซึ่งหากสงสัยภาวะติดเชื้อ ทารกต้องได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมและรวดเร็ว จากการศึกษาในหนูทดลองพบว่า ไซโตไคน์ interleukin-1 $\beta$  ที่ปล่อยออกมาเมื่อมีการติดเชื้อจะจับกับตัวรับที่เซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดบริเวณสมอง (blood-brain barrier) และกระตุ้นการสร้างพรอสตาแกลนดิน E2 ซึ่งไปกดการหายใจบริเวณก้านสมอง เกิดเป็นภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด นอกจากนี้ยังพบว่า การอักเสบในปอดทำให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์ในก้านสมองเพิ่มขึ้น และลดการตอบสนองการหายใจต่อภาวะขาดออกซิเจน<sup>10-11</sup>

**8. ความผิดปกติในสมองส่วนกลาง** เช่น ภาวะเลือดออกในสมองหรือในโพรงสมอง ภาวะชัก การติดเชื้อในสมอง หรือเยื่อหุ้มสมอง เป็นต้น

**9. ภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด (apnea of prematurity, AOP)** ส่วนใหญ่เกิดในทารกอายุครรภ์น้อยกว่า 30 สัปดาห์ แต่อาจเกิดในทารกอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ได้เนื่องจากกลไกเกิดจากศูนย์ควบคุมการหายใจในสมองยังพัฒนาไม่เต็มที่ ทั้งนี้ต้องตัดสาเหตุอื่น ๆ ดังกล่าวข้างต้นออกไปก่อน จึงจะวินิจฉัย AOP ได้ โดย AOP มักแสดงอาการเมื่ออายุ 1-2 วัน หากแสดงภายในวันแรก หรือหลังจากอายุ 7 วัน ให้หาสาเหตุอื่นก่อน

## ภาวะอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับภาวะหยุดหายใจ

### ภาวะกรดไหลย้อน (Gastroesophageal reflux, GER) และภาวะหยุดหายใจในทารกแรกเกิด

ภาวะกรดไหลย้อนและภาวะหยุดหายใจพบได้บ่อยในทารกเกิดก่อนกำหนด หลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าเหตุการณ์เหล่านี้ไม่สัมพันธ์กัน และไม่มีหลักฐานว่าภาวะกรดไหลย้อนจะทำให้ภาวะหยุดหายใจยาวนานขึ้นหรือรุนแรงขึ้น แม้ว่าการทดลองทางสรีรวิทยาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า การไหลย้อนของอาหารจากกระเพาะอาหารไปที่กล่องเสียงจะกระตุ้นให้เกิดภาวะหยุดหายใจจาก gag reflex แต่ไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าการรักษาภาวะกรดไหลย้อนจะรักษาภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนดได้ นอกจากนี้มีการศึกษาหลายฉบับแสดงให้เห็นว่า การใช้ยาลดกรดทั้งประเภท H2 blockers และ proton pump inhibitors เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อและภาวะลำไส้เน่าตาย (necrotizing enterocolitis, NEC) การศึกษาจากอิตาลีพบว่า ทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยมากที่ได้รับการรักษาด้วย ranitidine มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญต่อภาวะติดเชื้อ ภาวะลำไส้เน่าตาย และอัตราการเสียชีวิต<sup>12-14</sup>

### ภาวะขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ (intermittent hypoxemia, IH) ในทารกเกิดก่อนกำหนด

แสดงถึงความไม่เสถียรของระบบการหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด ภาวะขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ มีความสัมพันธ์กับสภาวะต่าง ๆ เช่น ภาวะจอตาผิดปกติในทารกเกิดก่อนกำหนด (retinopathy of prematurity, ROP) โรคปอดเรื้อรัง (bronchopulmonary dysplasia, BPD) พัฒนาการทางระบบประสาทบกพร่อง และการเสียชีวิต<sup>15-16</sup>

ในสัตว์ทดลองภาวะขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ เรื้อรังจะเพิ่มการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกที่มีผลต่อระบบหัวใจและเมแทบอลิซึม รวมถึงโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ความดันเลือดสูง และภาวะหัวใจล้มเหลว ความเจ็บป่วยทางระบบหัวใจและหลอดเลือดอาจเกี่ยวข้องกับการทำให้ต่อมแครอทิด (carotid body) ไวต่อการบาดเจ็บจากสารอนุมูลอิสระขณะที่มีการลดลงของออกซิเจนเป็นเวลานานโดยไม่มีภาวะหยุดหายใจหรือหัวใจเต้นช้า อาการแสดงอาจพบภาวะหยุดหายใจแบบอุดกั้น ภาวะหายใจลดลง หรือการไหลเวียนของเลือดจากขาไปซ้ายในปอดนำไปสู่ภาวะหยุดหายใจและหัวใจเต้นช้าในที่สุด

### การแก้ไขและผลกระทบของภาวะหยุดหายใจ หัวใจเต้นช้าและภาวะขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ

ภาวะหยุดหายใจของทารกเกิดก่อนกำหนดมักหายไปเมื่ออายุครรภ์ 36-40 สัปดาห์ เหตุการณ์ทางระบบหัวใจ และทางเดินหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนดส่วนใหญ่จะกลับสู่ระดับ “ปกติเทียบเท่าทารกครบกำหนด” เมื่ออายุครรภ์ 43-44 สัปดาห์ ในทารกที่มีอายุครรภ์  $\leq 26$  สัปดาห์ อาจใช้เวลานานกว่านั้น สำหรับทารกบางกลุ่มที่ยังคงมีปัญหาทางระบบหัวใจและทางเดินหายใจ อาจทำให้ต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น แม้ว่าจะมีการพัฒนาทาง

สตรีวิทยาในด้านอื่น ๆ ดีขึ้นแล้วก็ตาม ในทารกเหล่านี้ไม่ค่อยพบการหยุดหายใจนานกว่า 20 วินาที แต่จะพบการหยุดหายใจสั้น ๆ และมีภาวะหัวใจเต้นช้าอย่างน้อยกว่า 70 หรือ 80 ครั้งต่อนาทีร่วมด้วยมากกว่า

รายงานทางคลินิกของ American Academy of Pediatrics (AAP) ปี พ.ศ. 2559 เกี่ยวกับภาวะหยุดหายใจของทารกเกิดก่อนกำหนด<sup>17</sup> กระตุ้นให้หลายหน่วยงานพัฒนานโยบายและขั้นตอนการจัดการเหตุการณ์หยุดหายใจ หัวใจเต้นช้า และการลดลงของออกซิเจนให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น เพื่อประเมินการเจริญเติบโตของการควบคุมการหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด และแจ้งแผนการออกจากโรงพยาบาลได้ดีขึ้น Lorch และคณะ<sup>18</sup> ได้ตรวจสอบอัตราความสำเร็จโดยใช้ร้อยละของทารกที่ไม่มีเหตุการณ์เพิ่มเติม พบว่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะหยุดหายใจหรือหัวใจเต้นช้าช้า ขึ้นอยู่กับอายุครรภ์แรกเกิดและอายุปรับ (postmenstrual age, PMA) ของเหตุการณ์ล่าสุด

การเชื่อมโยงภาวะหยุดหายใจกับผลกระทบทางระบบประสาทนั้นเป็นปัญหา เพราะภาวะหยุดหายใจและการบาดเจ็บของสมองอาจเกิดขึ้นพร้อมกันในทารกเกิดก่อนกำหนดทำให้ยากต่อการระบุสาเหตุ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในปัจจุบันพบว่า การแก้ไขภาวะหยุดหายใจที่ล่าช้ามีผลต่อความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจนำไปสู่ผลกระทบต่อพัฒนาการทางระบบประสาทบกพร่องที่มากขึ้น

## ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด การขาดออกซิเจนเป็นระยะๆ และภาวะหัวใจเต้นช้ากับผลลัพธ์ของทารกแรกเกิด

การศึกษาหลายชิ้นในทารกเกิดก่อนกำหนดแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหยุดหายใจกับการเจ็บป่วย อย่างไรก็ตาม ข้อมูลล่าสุดพบว่า การขาดออกซิเจน และ/หรือภาวะหัวใจเต้นช้าที่เกิดขึ้นร่วมกันอาจเป็นปัจจัยที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพในทารกเกิดก่อนกำหนด ภาวะขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ มักเกิดขึ้นหลังจากหยุดหายใจและมักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ประมาณ 10 วินาที หลังจากการหยุดการไหลของอากาศ ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเริ่มต้น ระยะเวลา และความรุนแรงของภาวะขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ ได้แก่ ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจนพื้นฐาน การแลกเปลี่ยนออกซิเจนจากถุงลม ปริมาณออกซิเจนสำรองในปอด ความสามารถในการพาออกซิเจนของเลือด ความสามารถในการแยกตัวของออกซิเจนจากฮีโมโกลบิน และอัตราการใช้ออกซิเจน

ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยมาก เหตุการณ์การขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ เกิดขึ้นได้บ่อยและเป็นช่วงเวลาสั้น ๆ โดยมีอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำในสัปดาห์แรกของชีวิต จากนั้นเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในช่วงสัปดาห์ที่สองและสาม และคงที่หรือลดลงหลังจากนั้น ความท้าทายที่สำคัญคือเราเพิ่งเริ่มเข้าใจถึงผลกระทบของรูปแบบเหตุการณ์ขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ ต่อการเจ็บป่วยของทารก หลักฐานทั้งในสัตว์ทดลองและทารก แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างเหตุการณ์ทางระบบหัวใจและระบบทางเดินหายใจกับการทำงานของระบบควบคุมที่บกพร่อง เช่น ในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยมาก การแก้ไขที่ล่าช้า และความรุนแรงของเหตุการณ์ที่เพิ่มขึ้นในช่วงแรกหลัง

เกิดเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อความพิการรุนแรงที่อายุ 13 เดือน ภาวะหยุดหายใจระหว่างการรักษาในโรงพยาบาลยังเป็นตัวบ่งชี้ความบกพร่องทางพัฒนาการทางระบบประสาทเมื่ออายุ 2-3 ปี และพฤติกรรมการปรับตัวที่ลดลงในช่วงต้นวัยเรียน โดยประเมินจากคะแนนรวมของ Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS)

Canadian Oxygen Trial (COT trial) แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างเวลาที่ระดับออกซิเจนน้อยกว่า 80 เปอร์เซ็นต์ ในระหว่างเหตุการณ์การขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ กับโอกาสของการเสียชีวิตหรือความพิการที่เพิ่มขึ้น ความล่าช้าทางปัญญา หรือภาษา ภาวะจอตาคิดปกติอย่างรุนแรง และความบกพร่องทางการเคลื่อนไหวเมื่ออายุ 18 เดือน ซึ่งความสัมพันธ์นี้เกิดขึ้นเฉพาะเหตุการณ์ขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ ที่มีระยะเวลา 1 นาที หรือนานกว่านั้น<sup>19-21</sup>

## การแก้ไขภาวะหยุดหายใจเบื้องต้น

แบ่งเป็น 2 ขั้นตอน คือ

### 1. การช่วยให้ทารกหายใจได้

เนื่องจากการหยุดหายใจทำให้ทารกขาดออกซิเจน นำไปสู่ผลเสียต่อระบบต่าง ๆ เกิดความพิการในอนาคตได้ จึงต้องช่วยให้ทารกสามารถหายใจได้ และมีระดับออกซิเจนในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ( $SpO_2 > 90-95$  เปอร์เซ็นต์) โดยเริ่มจาก

- 1.1 หยุดให้นม
- 1.2 จัดท่าทางเดินหายใจให้โล่ง ตรวจสอบท่าของทารก ระวังคอพับ หรือการอุดกั้นในจมูก ดูดเสมหะหรือน้ำลายในคอ ระบายลมจากกระเพาะอาหารหากมีท้องอืด ถ้ามีภาวะลิ้นตกให้นอนคว่ำหรือนอนตะแคง หลีกเลี่ยงการกระตุ้นแรง ๆ บริเวณ posterior pharynx
- 1.3 กระตุ้นทารกให้หายใจ โดยการลูบตัวหรือตีฝ่าเท้า หากยังไม่หายใจ ให้ช่วยหายใจด้วยแรงดันบวก (positive pressure ventilation, PPV)
- 1.4 ปรับอุณหภูมิสิ่งแวดล้อมให้เหมาะสม โดยดูจาก neutral thermal environment (NTE) ของทารก

### 2. รักษาตามสาเหตุ

อาศัยประวัติ อาการ อาการแสดงและปัจจัยเสี่ยงของทารก เพื่อนำไปสู่การหาสาเหตุ และแก้ไขสาเหตุที่พบ

- 2.1 หากสงสัยความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม เช่น ภาวะน้ำตาลต่ำ เลือดเป็นกรด แคลเซียมต่ำ แมกนีเซียมสูง ให้ทำการตรวจเลือดและแก้ไขตามเหตุ

- 2.2 แก้ไขภาวะหายใจลำบาก เช่น พิจารณาช่วยหายใจด้วย nasal CPAP หรือท่อหลอดลมคอ การให้สารลดแรงตึงผิวในทารกที่สงสัย RDS การใส่ท่อระบายลมในทารกที่พบภาวะลมรั่วในช่องเยื่อหุ้มปอด
- 2.3 แก้ไขภาวะช็อคด้วยการให้เลือด โดยเฉพาะค่าฮีมาโทคริตที่น้อยกว่า < 30 เปอร์เซ็นต์ หรือมากกว่านั้น แต่มีภาวะหยุดหายใจบ่อยหรือระบบไหลเวียนเลือดผิดปกติร่วมด้วย
- 2.4 แก้ไขภาวะติดเชื้ โดยการให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำให้เร็วที่สุด หากทารกหายใจลำบากหรือหยุดหายใจบ่อยครั้ง ให้พิจารณาใส่ท่อหลอดลมคอ ในทารกกลุ่มนี้มักเอาท่อหลอดลมคอ ออกได้ภายในไม่กี่วันหลังควบคุมการติดเชื้ได้
- 2.5 หากไม่พบสาเหตุที่ชัดเจน และสงสัยภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด (AOP) มีวิธีการรักษาซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดต่อไป

## การรักษาภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด (AOP)

### 1. การช่วยหายใจด้วยแรงดันบวก (positive pressure)

มักเริ่มต้นด้วยการใช้ nasal CPAP โดยใช้ความดันที่ 4-6 เซนติเมตรน้ำ จากหลายการศึกษาพบว่าสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะในทารกน้ำหนักตัว <1,500 กรัม กลไกของ nasal CPAP จะช่วยถ่างทางเดินหายใจส่วนบน ลดการอุดกั้นและลดความเสี่ยงของการยุบตัวบริเวณคอหอย หรือกล่องเสียง นอกจากนี้ nasal CPAP ยังช่วยเพิ่มความจุปอดคงเหลือในการทำงาน (FRC) และช่วยในการแลกเปลี่ยนออกซิเจน หากทารกมี FRC สูงขึ้น เวลาจากการหยุดหายใจจนถึงภาวะขาดออกซิเจนและหัวใจเต้นช้าจะนานขึ้น

การช่วยหายใจแบบไม่รุกรานอื่น ๆ ได้แก่ high-flow nasal cannula (HFNC) ซึ่งกำหนดให้มีการไหลของอากาศมากกว่า 1 ลิตรต่อนาที เป็นทางเลือกที่นิยมใช้แทน CPAP เนื่องจากมี interface ที่ใช้งานง่ายและเกิดการบาดเจ็บน้อยกว่า แต่ความดันที่ทารกได้รับไม่แน่นอน จึงมักใช้ในทารกที่มีน้ำหนักตัวหรืออายุครรภ์มากขึ้น ทั้งนี้ต้องตรวจสอบอุณหภูมิของหมอน้ำเพื่อทำให้เกิดความชื้นที่เพียงพอ การเลือกขนาดท่อที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการอุดกั้นของจมูก และหลีกเลี่ยงแรงดันในทางเดินหายใจที่สูงเกินไป โดยมีการไหลของอากาศสูงสุดที่ 8 ลิตรต่อนาที<sup>22-23</sup>

การหายใจที่ปรับตามระบบประสาท (neurally adjusted ventilatory assistance, NAVA) เป็นกลยุทธ์การช่วยหายใจแบบไม่รุกรานล่าสุด ในการศึกษาแบบย้อนหลังเปรียบเทียบการใช้ noninvasive NAVA-synchronized ventilation (NIV-NAVA) กับ non-synchronized NIPPV พบว่า NIV-NAVA ลดจำนวนเหตุการณ์หัวใจเต้นช้าต่อวันอย่างมีนัยสำคัญ<sup>24</sup>



## 2. การรักษาด้วย Methylxanthine

Methylxanthine (aminophylline และ caffeine) เป็นยาหลักในการรักษาภาวะหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนดมาหลายทศวรรษ การรักษาด้วย methylxanthine ช่วยกระตุ้นศูนย์การหายใจในก้านสมอง เพิ่มความไวต่อคาร์บอนไดออกไซด์ที่สูงขึ้นในเลือด ลดภาวะการหยุดหายใจจากภาวะขาดออกซิเจน เสริมแรงของกล้ามเนื้อกะบังลม มีฤทธิ์ขยายหลอดลม และลดการหายใจเป็นระยะ ๆ กลไกการทำงานเกิดจากการยับยั้งตัวรับ adenosine A1 และ A2A ซึ่งส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการส่งสัญญาณประสาทที่ควบคุมการหายใจ นอกจากนี้ caffeine ยังสามารถเพิ่มการกระตุ้นตัวรับทางเคมีส่วนปลาย (peripheral chemoreceptor) เพิ่มการทำงานของกะบังลมอย่างรวดเร็วภายใน 5 นาที และยาวนาน 2 ชั่วโมง เพิ่ม tidal volume นอกจากนี้ caffeine ยังมีคุณสมบัติต้านการอักเสบในปอด จากการวิจัยพบว่า หนูที่สัมผัสกับ lipopolysaccharide ก่อนคลอดมีความต้านทานในปอด (lung resistance) และระดับไซโตไคน์ที่ดีขึ้นหลังการรักษาด้วย caffeine<sup>25-26</sup>

Methylxanthine โดยเฉพาะ aminophylline มีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ หัวใจเต้นเร็ว หากอยู่ในระดับที่เป็นพิษอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดจังหวะ ปัญหาการรับนม และอาจเกิดชักได้ ซึ่งผลข้างเคียงเหล่านี้พบได้น้อยใน caffeine ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ขับปัสสาวะเล็กน้อย และเพิ่มอัตราการเผาผลาญและการใช้ออกซิเจนประมาณร้อยละ 20 ดังนั้นทารกที่ได้รับยากลุ่มนี้อาจต้องการแคลอรีเพิ่มขึ้น

การศึกษา Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity (CAP trial)<sup>27</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาควบคุมเทียบกับยาหลอก ในทารกแรกเกิดน้ำหนัก 500-1,250 กรัม โดยได้รับยาในช่วง 10 วันแรกหลังเกิด การศึกษานี้พบว่า การรักษาด้วย caffeine ลดระยะเวลาในการช่วยหายใจด้วยแรงดันบวก ลดระยะเวลาในการให้ออกซิเจน ลดอัตราการเกิด BPD และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยไม่มีความบกพร่องทางระบบประสาทอย่างมีนัยสำคัญที่อายุ 18-21 เดือน การรักษาด้วย caffeine ในทารกแรกเกิดยังช่วยลดอุบัติการณ์ของ hs-PDA และ ROP ที่รุนแรงได้

ยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized control trials เพื่อตอบคำถามเกี่ยวกับเวลาที่เหมาะสมที่สุดในการเริ่มหรือหยุดการรักษาด้วย caffeine แนวทางของ AAP แนะนำให้หยุด caffeine เมื่อไม่พบภาวะหยุดหายใจที่สำคัญเป็นเวลา 5 ถึง 7 วัน หรืออายุปรับ 33-34 สัปดาห์ แล้วแต่เวลาใดจะมาถึงก่อน อย่างไรก็ตาม สิ่งสำคัญคือต้องตระหนักคือทารกเกิดก่อนกำหนดที่เกิดมีอายุครรภ์น้อยมากอาจยังคงมีภาวะหยุดหายใจและการขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ เกิดขึ้นได้ แม้อายุปรับมากกว่า 33-34 สัปดาห์แล้วก็ตาม

ขนาดยาของการให้ caffeine ก็ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน AAP<sup>17</sup> แนะนำว่า caffeine มีความปลอดภัย และมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะหยุดหายใจของทารกเกิดก่อนกำหนดเมื่อให้ในขนาด 20 มก./กก. และตามด้วยขนาด 5-10 มก./กก./วัน ขนาดที่สูงกว่า 80 มก./กก. มีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของภาวะเลือดออกในสมองส่วน cerebellum จึงควรหลีกเลี่ยง

### 3. การให้ออกซิเจน

การลดการหายใจจากภาวะขาดออกซิเจนที่ถูกควบคุมจากส่วนกลางนั้นมีผลมากในช่วงแรกเกิด ดังนั้น การหลีกเลี่ยงภาวะขาดออกซิเจนจึงช่วยลดภาวะหยุดหายใจได้ การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การเพิ่ม  $\text{FiO}_2$  ลดภาวะหยุดหายใจของทารกเกิดก่อนกำหนดและการหายใจเป็นระยะ ๆ การกำหนดเป้าหมาย  $\text{SpO}_2$  85-89 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเปรียบเทียบกับ  $\text{SpO}_2$  91-95 เปอร์เซ็นต์ มีความสัมพันธ์กับอัตราเหตุการณ์ขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ ที่เพิ่มขึ้น ในทารกเกิดก่อนกำหนด แต่การให้ออกซิเจนที่มากเกินไปอาจทำให้เกิด ROP ที่รุนแรงและความเสียหายต่อปอดได้ จึงเป็นสิ่งสำคัญมากที่จะต้องปรับระดับออกซิเจนให้เหมาะสม เพื่อลดความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับออกซิเจน

### 4. แนวทางการรักษาอื่น ๆ

#### 4.1 Doxapram

เป็นยาที่กระตุ้นตัวรับการเปลี่ยนแปลงทางเคมีส่วนปลายและส่วนกลาง แต่การศึกษามีจำกัดและไม่มีประโยชน์เหนือยา กลุ่ม Methylxanthine จึงไม่แนะนำให้ใช้

#### 4.2 Kangaroo care

การดูแลแบบ Kangaroo care หรือการดูแลแบบผิวหนังสัมผัสผิวหนังได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวาง สำหรับทารกที่มีความเสี่ยงสูงและเปิดโอกาสให้ผู้ปกครองมีส่วนร่วมมากขึ้น การศึกษาบางฉบับพบว่า ช่วยลดภาวะหยุดหายใจของทารกเกิดก่อนกำหนดและเหตุการณ์ขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ ได้<sup>28</sup> อย่างไรก็ตามบางการศึกษา ยังไม่พบผลลัพธ์ที่มีนัยสำคัญ<sup>29</sup>

#### 4.3 การจัดท่า (positioning)

การศึกษาก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่า การนอนคว่ำหน้าอาจช่วยให้ผนังหน้าอกมีความเสถียร ช่วยลดภาวะหยุดหายใจได้ อย่างไรก็ตามไม่ควรใช้วิธีนี้ในช่วงใกล้กลับบ้าน ควรหลีกเลี่ยงการก้มคอมากเกินไปเพื่อป้องกันการอุดตันทางเดินหายใจส่วนบน และการยกศีรษะสูง 15 องศา อาจมีประโยชน์เล็กน้อย

#### 4.4 การกระตุ้นระบบประสาท

นักวิจัยจากมหาวิทยาลัยแคลิฟอร์เนีย ลอสแอนเจลิส<sup>30</sup> เผยแพร่ข้อมูลโดยใช้การกระตุ้นระบบประสาทผ่านอุปกรณ์สั่นซึ่งวางบนมือและเท้าข้างหนึ่ง พบว่าช่วงที่มีการสั่น การหยุดหายใจ การเต้นของหัวใจช้า และเหตุการณ์ขาดออกซิเจนเป็นระยะ ๆ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

การกระตุ้นด้วยการเคลื่อนไหวโดยใช้ที่นอนสั่นเพื่อป้องกันภาวะหยุดหายใจได้รับการเสนอให้เป็นการรักษาภาวะหยุดหายใจของทารกเกิดก่อนกำหนด แต่จาก meta-analysis ยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจน<sup>31</sup> ในอนาคตอาจมีการใช้อุปกรณ์ใหม่ ๆ ในการกระตุ้นทางกลไกต่าง ๆ เพื่อช่วยในการกระตุ้นการหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด

## ภาวะหยุดหายใจและกลุ่มอาการเสียชีวิตฉับพลันในทารก (sudden infant death syndrome, SIDS)

ภาวะหยุดหายใจของทารกเกิดก่อนกำหนดและ SIDS เป็นภาวะที่แยกจากกัน อย่างไรก็ตามการคลอดก่อนกำหนดเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญสำหรับ SIDS<sup>32</sup>

### ผลกระทบและแนวทางการป้องกัน SIDS

1. ทำการนอนหลับ การนอนหงายได้รับการพิสูจน์แล้วว่า ช่วยลดความเสี่ยงของ SIDS ได้อย่างมาก
2. การสูบบุหรี่ของมารดา การหลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่ทั้งก่อนและหลังคลอดเป็นสิ่งสำคัญในการลดความเสี่ยงของ SIDS
3. ปัจจัยทางเศรษฐกิจและสังคม มีบทบาทสำคัญต่อความเสี่ยงของ SIDS ดังนั้นการให้การศึกษาและสนับสนุนครอบครัวที่มีความเสี่ยงสูงเป็นสิ่งจำเป็น
4. การติดตามและดูแลทางการแพทย์อย่างใกล้ชิดสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนดและทารกที่มีความเสี่ยงสูงอื่น ๆ เป็นส่วนสำคัญของการป้องกัน SIDS

### การปฏิบัติก่อนออกจากโรงพยาบาล

1. สร้างสภาพแวดล้อมการนอนหลับที่ปลอดภัย ให้ความรู้ และแสดงตัวอย่างให้ผู้ปกครองเห็นถึงวิธีการสร้างสภาพแวดล้อมการนอนหลับที่ปลอดภัยสำหรับทารก
2. ให้การศึกษาแก่ผู้ปกครอง เน้นการปฏิบัติการนอนหลับที่ปลอดภัย เช่น การนอนหงาย การใช้เปลที่มั่นคง และหลีกเลี่ยงสิ่งของที่อาจก่อให้เกิดการสำลัก หรือรัดคอ
3. สนับสนุนการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่ โดยการเลี้ยงลูกด้วยนมแม่มีความสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของ SIDS
4. แนะนำให้ผู้ปกครองหลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่ และการสัมผัสกับควันบุหรี่
5. เน้นย้ำการปฏิบัติตามแนวทางการนอนหลับที่ปลอดภัยในระหว่างการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และหลังการออกจากโรงพยาบาลมีความสำคัญอย่างยิ่งในการลดความเสี่ยงของ SIDS ในทารกเกิดก่อนกำหนด

### เอกสารอ้างอิง

1. Stryker CC, Dylag A, Martin RJ. Apnea and control of breathing. In: Jobe AH, Whitsett JA, Abman SH, eds. Fetal and Neonatal Lung Development: Clinical Correlates and Technologies for the Future. New York: Cambridge University Press; 2016. p. 223-37.

2. Abu-Shaweesh JM. Maturation of respiratory reflex responses in the fetus and neonate. *Semin Neonatol.* 2004; 9: 169.
3. Gauda EB, Martin RJ. Control of breathing. In: Gleason C, ed. *Avery's Diseases of the Newborn.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. p. 580-93.
4. Mayer CA, Haxhiu MA, Martin RJ, et al. Adenosine A2A receptors mediate GABAergic inhibition of respiration in immature rats. *J Appl Physiol.* 2006; 100: 91-7.
5. Kinney HC, Broadbelt KG, Haynes RL, et al. The serotonergic anatomy of the developing human medulla oblongata: implications for pediatric disorders of homeostasis. *J Chem Neuroanat.* 2011; 41: 182-99.
6. Ramanathan R, Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group, et al. Cardiorespiratory events recorded in the home: comparison of healthy infant with those at increased risk for SIDS. *JAMA.* 2001; 285: 2199.
7. Poets CF. Apnea of prematurity: what can observational studies tell us about pathophysiology? *Sleep Med.* 2010; 11: 701.
8. Brockmann PE, Wiechers C, Pantalitschka T, Diebold J, Vagedes J, Poets CF. Under-recognition of alarms in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98: F524-F527.
9. Zagol K, Lake DE, Vergales B, et al. Anemia, apnea of prematurity, and blood transfusions. *J Pediatr.* 2012; 161: 417-21.
10. Hofstetter AO, Saha S, Silijehav V, et al. The induced prostaglandin E2 pathway is a key regulator of the respiratory response to infection and hypoxia in neonates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 9894-9.
11. Balan KV, Kc P, Hoxha Z, et al. Vagal afferents modulate cytokine-mediated respiratory control at the neonatal medulla oblongata. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011; 178: 458-64.
12. Di Fiore J, et al. Characterization of cardiorespiratory events following gastroesophageal reflux (GER) in preterm infants. *J Perinatol.* 2010; 30: 683.
13. Nunez J, et al. Temporal association of polysomnographic cardiorespiratory events with GER detected by Mill-pH probe in the premature infant at term. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:523.
14. Terrin G, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics.* 2012;129:e40.
15. Raffay TM, Dylag AM, Sattar A, et al. Neonatal intermittent hypoxemia events are associated with diagnosis of bronchopulmonary dysplasia at 36 weeks postmenstrual age. *Pediatr Res.* 2019; 85: 318.
16. Jensen EA, Whyte RK, Schmidt B, et al. Association between intermittent hypoxemia and severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204(10): 1192.
17. Eichenwald EC. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of prematurity. *Pediatrics.* 2016; 137(1): e20153757.

18. Lorch SA, Srinivasan L, Escobar GJ. Epidemiology of apnea and bradycardia resolution in premature infants. *Pediatrics*. 2011; 128: e366-e373.
19. Taylor HG, Klein N, Schatschneider C, Hack M. Predictors of early school age outcomes in very low birth weight children. *J Dev Behav Pediatr*. 1998; 19: 235-43.
20. Di Fiore JM, Kaffashi F, Loparo K, et al. The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. *Pediatr Res*. 2012; 72: 606–12.
21. Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, et al. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. *JAMA*. 2015; 314: 595-603.
22. Cummings JJ, Polin RA. Committee on fetus and newborn, American Academy of Pediatrics. Noninvasive respiratory support. *Pediatrics*. 2016; 137(1): e20153758.
23. Yoder BA, Manley B, et al. Consensus approach to nasal high-flow therapy in neonates. *J Perinatol*. 2017; 37: 809.
24. Tabacaru CR, Moores RR, Khoury J, et al. NAVA-synchronized compared to nonsynchronized noninvasive ventilation for apnea, bradycardia, and desaturation events in VLBW infants. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 54: 1742.
25. Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2).
26. Rhein LM, Dobson NR, Darnall RA, et al. Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely. *JAMA Pediatr*. 2014; 4799: 1-8.
27. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *New Engl J Med*. 2006; 354: 2112-21.
28. Bohnhorst B, Gill D, Dördelmann M, Peter CS, Poets CF. Bradycardia and desaturation during skin-to-skin care: no relationship to hyperthermia. *J Pediatr*. 2004; 145: 499-502.
29. Heimann K, Vaessen P, Peschgens T, Stanzel S, Wenzl TG, Orlikowsky T. Impact of skin to skin care, prone and supine positioning on cardiorespiratory parameters and thermoregulation in pre-mature infants. *Neonatology*. 2010; 97: 311-7.
30. Kesavan K, Frank P, et al. Neuromodulation of limb proprioceptive afferents decreases apnea of prematurity and accompanying intermittent hypoxia and bradycardia. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0157349.
31. Osborn DA, Henderson-Smart DJ. Kinesthetic stimulation versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2.
32. AAP Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: updated 2016 recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*. 2016; 138(5): e20162938.

