

ความสัมพันธ์ระหว่างความล้มเหลวในการถอดต่อช่วยหายใจ
และภาวะความดันโลหิตในหลอดเลือดไปปอด (พัลโมนารี อาเทอรี) สูง
ภายหลังการผ่าตัดแก้ไขโรคหัวใจพิการแต่กำเนิดในเด็ก



นายจุล นำชัยศิริ

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหา
บัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ หลักสูตรการพัฒนาสุขภาพ

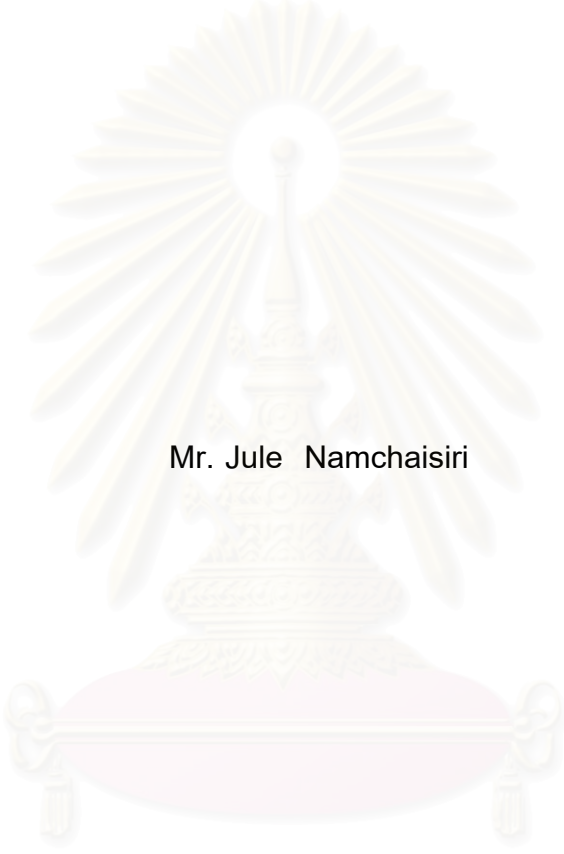
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1715-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RELATIONSHIP BETWEEN EXTUBATION FAILURE AND PULMONARY
ARTERIAL HYPERTENSION
AFTER CORRECTIVE CONGENITAL HEART SURGERY IN CHILDREN



Mr. Jule Namchaisiri

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Health Development

Health Development Program

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2002

ISBN 974-17-1715-6

Title Relationship between extubation failure and pulmonary arterial hypertension after corrective congenital heart surgery in children.
By Jule Namchaisiri
Field of study Health Development
Thesis Advisor Kittisak Kulvichit, M.D., M.Sc.
Thesis Co-advisor Associate Professor Somrat Charuluxananan, M.D., M.Sc.

Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of Requirement for Master's Degree

.....Dean of Faculty of Medicine
(Professor Pirom Kamol-ratanakul, M.D., M.Sc.)

Thesis Committee:

.....Chairman
(Associate Professor Taveesin Tanprayoon, M.D., M.Sc.)

.....Thesis Advisor
(Kittisak Kulvichit, M.D., M.Sc.)

.....Thesis Co-advisor
(Associate Professor Somrat Charuluxananan, M.D., M.Sc.)

.....Member
(Associate Professor Oranuch Kyo-kong, M.D., M.Sc.)

.....Member
(Mrs. Piyalamporn Havanond, B.Sc., M.Sc.)

จุล นำชัยศิริ; ความสัมพันธ์ระหว่างความล้มเหลวในการถอดท่อช่วยหายใจและภาวะความดันโลหิตของหลอดเลือดไปปอด (พัลโมนารี อาเทอรี) สูง ภายหลังการผ่าตัดแก้ไขโรคหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดในเด็ก (Relationship Between Extubation Failure And Pulmonary Arterial Hypertension After Corrective Congenital heart Surgery In Children) อาจารย์ที่ปรึกษา: อาจารย์ นพ. กิตติศักดิ์ กุลวิจิต พบ., วทม., อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม: รศ. นพ.สมรัตน์ จารุลักษณะานันท์ พบ., วทม.

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความล้มเหลวของการถอดท่อช่วยหายใจและภาวะความดันของหลอดเลือดไปปอดสูง ภายหลังการผ่าตัดแก้ไขโรคหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดในเด็ก ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันของหลอดเลือดไปปอดสูง จะมีโอกาสเกิดความล้มเหลวของการถอดท่อช่วยหายใจสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันของหลอดเลือดไปปอดปกติหรือไม่ และระดับของความดันของหลอดเลือดไปปอดสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องใส่ท่อช่วยหายใจหรือไม่

รูปแบบการทดลอง: การวิจัยแบบสังเกตเชิงวิเคราะห์ชนิด cohort

สถานที่ทำการวิจัย: โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการศึกษา: ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความผิดปกติแต่กำเนิดของหัวใจชนิดที่มีเลือดไปปอดมากกว่าปกติ และมาทำการผ่าตัดรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ช่วงระยะเวลาตั้งแต่เมษายน 2545 ถึงมกราคม 2546 มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 75 ราย โดยเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันในหลอดเลือดไปปอดสูงหลังผ่าตัด 19 ราย และกลุ่มผู้ป่วยที่หลังผ่าตัดมีความดันในหลอดเลือดไปปอดปกติ 56 ราย การวัดความดันในหลอดเลือดไปปอดทำบนเตียงผ่าตัดหลังจากผ่าตัดรักษาเสร็จเรียบร้อยแล้วและพร้อมจะเย็บปิดแผลที่หน้าอก ผู้ป่วยที่มีความดันในหลอดเลือดไปปอดสูงได้แก่ผู้ที่มีความดันมากกว่า 25 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป ส่วนผู้ป่วยที่จัดว่าเกิดความล้มเหลวของการถอดท่อช่วยหายใจได้แก่ผู้ป่วยที่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจอยู่นานกว่า 24 ชั่วโมง ข้อมูลต่างๆ ของผู้ป่วยได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนักตัว ส่วนสูง ระยะเวลาที่ต้องใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม ระยะเวลาที่หัวใจขาดเลือดขณะผ่าตัด ความดันในหลอดเลือดไปปอดหลังจากผ่าตัดและระยะเวลาที่ผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจ จะถูกเก็บรวบรวมเพื่อนำไปวิเคราะห์ต่อไป

ผลการศึกษา: พบมีภาวะล้มเหลวของการถอดท่อช่วยหายใจในกลุ่มเสี่ยงร้อยละ 73.7 (14 จาก 19 ราย) และในกลุ่มไม่เสี่ยงร้อยละ 16.1 (9 จาก 56 ราย) ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีภาวะความดันหลอดเลือดไปปอดสูงจะมีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ 4.58 (ค่าความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 2.38-8.84) ต่อการเกิดภาวะล้มเหลวในการถอดท่อช่วยหายใจ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจชนิดที่ซับซ้อนจะมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อภาวะล้มเหลวของการถอดท่อช่วยหายใจเท่ากับ 7.24 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ ไม่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจน (ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ที่สูงสุดอยู่ที่ประมาณ 0.5) ของค่าความดันของหลอดเลือดไปปอดกับตัวแปรใด ๆ รวมทั้งระยะเวลาที่ผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจด้วย ส่วนการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ผู้ป่วยใส่ท่อช่วยหายใจกับตัวแปรต่าง ๆ พบว่ามีความสัมพันธ์ไปในทางบวกกับระยะเวลาของการใช้เครื่องปอดหัวใจเทียม (ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์เท่ากับ 0.647) และมีความสัมพันธ์ไปในทางลบกับน้ำหนักตัว ส่วนสูงและพื้นที่ผิวของร่างกาย (ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์เท่ากับ -0.645, -0.634 และ -0.638 ตามลำดับ) การวิเคราะห์เพื่อดูความสำคัญของตัวแปรหลายตัวแปรพร้อมกัน พบว่าค่าความดันหลอดเลือดไปปอดสูง ระยะเวลาที่หัวใจขาดเลือดระหว่างผ่าตัดและความซับซ้อนของความผิดปกติมีค่าโอกาสเสี่ยงเท่ากับ 7.81, 1.05 และ 13.24 ตามลำดับ

สรุป: จากการศึกษาพบว่า ภาวะความดันของหลอดเลือดไปปอดสูงหลังการผ่าตัดรักษาหัวใจผิดปกติชนิดที่มีเลือดไปปอดมากกว่าปกติเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดภาวะล้มเหลวในการถอดท่อช่วยหายใจ นอกจากนี้ความซับซ้อนของความผิดปกติของหัวใจ ระยะเวลาที่หัวใจขาดเลือดระหว่างผ่าตัด ระยะเวลาของการใช้เครื่องปอดหัวใจเทียมและผู้ป่วยที่มีขนาดตัวเล็กน่าจะพิจารณาเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะล้มเหลวของการถอดท่อช่วยหายใจเช่นกัน

หลักสูตร การพัฒนาสุขภาพ

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ

ปีการศึกษา 2545

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

##4475421430: MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORDS: Extubation failure, pulmonary arterial hypertension, congenital heart surgery and postoperative.

JULE NAMCHASIRI: RELATIONSHIP BETWEEN EXTUBATION FAILURE AND PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION AFTER CORRECTIVE CONGENITAL HEART SURGERY IN CHILDREN. THESIS ADVISOR: KITTISAK KULVICHIT, M.D., M.Sc. THESIS CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. SOMRAT CHARULUXANANAN, M.D., M.Sc.

Objective: 1. To determine the relationship between extubation failure and postoperative pulmonary hypertension after congenital heart surgery. 2. To apply the result to the selective criteria for fast-track patients for better postoperative care.

Setting: King Chulalongkorn Memorial Hospital.

Method: A cohort study from April 2002 to January 2003 contained seventy five patients composed of 19 exposed and 56 non-exposed. The patients underwent surgical correction of the high pulmonary blood flow typed congenital cardiac abnormalities were enrolled in this study. The pulmonary arterial pressure was measured after the operation was finished. The exposed group were patients who had a mean pulmonary arterial pressure greater than 25. The extubation failure group were patients who had the endotracheal tube in place for more than 24 hours. The demographic characteristics i.e. age, gender, body weight, height and body surface area, intraoperative data i.e. cross clamp time, cardiopulmonary bypass time, pulmonary arterial pressure and extubation time were recorded.

Result: The incidence of the extubation failure in the exposure group was 73.7% (14 in 19 patients) and in the unexposure group was 16.1% (9 in 56 patients). The relative risk (risk ratio) was 4.58 (95% CI = 2.38-8.84). The complex congenital defects group had relative risk of 7.24 to extubation failure. There was no strong correlation (highest Pearson's correlation coefficient was 0.50) between pulmonary arterial pressure and other variables including intubated duration. The cardiopulmonary bypass time was positively correlated to the intubated duration (Spearman's rho = 0.647). The negatively correlated were found with body weight, height and body surface area (Spearman's rho = -0.645, -0.634 and -0.638 respectively). The multivariate analysis using multiple logistic regression showed the odds ratio of 7.81, 1.05 and 13.24 for pulmonary hypertension, aortic cross clamp time and the complexity of the defects respectively.

Conclusion: The postoperative pulmonary hypertension had a statistically significant to be a risk factor for extubation failure. Furthermore, the complexity of the defects, the aortic cross clamp time, the cardiopulmonary bypass time and the small size patient should be considered as risk factors to extubation failure as well.

Department Health Development

Student's signature.....

Field of study Health Development

Advisor's signature.....

Academic year 2002

Co-advisor's signature.....

Acknowledgement

The author would like to express his gratitude to those who have made this work possible.

First of all, Assoc. Prof. Taveesin Tanprayoon, who recommend to this M.Sc. course.

Prof. Visanu Thamlikitkul who are very kindly concerned to every student's thesis.

Dr. Kittisak Kulvichit, his advisor, for his support and comments with a very friendly and warm atmosphere. Dr. Somrat Charuluxananan, his co-advisor, who push and stimulate all the time for the thesis development and very useful suggestion as well.

Teachers in Thai Clinical Epidemiology Research and Training Center (Thai CERTC) consortium, consisted of staffs from Chulalongkorn, Mahidol, and Khon Kaen Universities, for every effort to teach the students so all of them can go through the course at high quality as possible.

Assoc. Prof. Oranuch Kyo-Kong, who gives a strong back up.

All staffs in the Cardiovascular and Thoracic unit who operated on the patients those become subjects for the thesis and taking care of all of the author's responsibility when he was away.

All lovely classmates who learning, helping each other, sharing knowledge and get through difficulties in life together which make this two years a wonderful experience.

Thai CERTC personnel, from Chulalongkorn, Mahidol and KhonKaen Universities, for kind hospitality facilitates the work and study.

Finally, his family for their understanding and fully support during this memorable two years time.

CONTENTS

ABSTRACT (Thai).....	iv
ABSTRACT (English).....	v
ACKNOWLEDGEMENT.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	x
CHAPTER 1	
Rationale and background.....	1
CHAPTER 2	
Review of related literature	
2.1 Literature search strategy.....	4
2.2 Extubation failure.....	4
CHAPTER 3	
Research methodology.....	6
3.1 Research questions	6
3.2 Research objectives.....	6
3.3 Hypothesis.....	6
3.4 Conceptual framework.....	7
3.5 Assumption.....	7
3.6 Keywords.....	7
3.7 Operational definitions.....	8
3.8 Research design.....	8
3.9 Research design model.....	9
3.10 Research method.....	10
- Target population.....	10
- Sample population.....	10
- Inclusion criteria.....	10
- Exclusion criteria	10
3.11 Sample size.....	11

CONTENTS (continued)

3.12 Observation of the exposure and outcome.....	12
3.13 Outcome measurement.....	14
3.13.1 Demographic and baseline variables.....	14
3.13.2 Exposure variables.....	14
3.13.3 Outcome variable.....	14
3.14 Data collection.....	14
3.15 Data analysis methods.....	14
3.15.1 Demographic and baseline variables.....	14
3.15.2 Outcome variables.....	15
3.16 Ethical consideration.....	17
3.17 Limitation of this study.....	17
3.18 Expected benefit and application.....	17
3.19 Obstacles.....	18
 CHAPTER 4	
Results	
4.1 Demographic and baseline variables.....	19
4.2 Primary outcome analysis.....	22
4.3 Secondary outcome analysis.....	24
4.3.1 Correlation analysis.....	24
4.3.2 Multiple analysis using unconditional multiple logistic regression.....	25
 CHAPTER 5	
Discussion.....	27
Conclusion.....	29
Recommendation.....	30
References.....	31
Appendices.....	33
Appendix 1 Patient information.....	34
Appendix 2 Consent form.....	36

CONTENTS (continued)

Appendix 3 Case record form.....	38
Vitae.....	39



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table		Pages
1	The demographic and baseline variable.....	15
2	Measurement of effect.....	15
3	Demographic characteristics, intraoperative and ICU data.....	19
4	Types of diagnosis, number of pulmonary hypertension and number of extubation failure.....	21
5	The effect of complex congenital heart defects on extubation failure.....	21
6	The effect of complex congenital heart defects on pulmonary hypertension.....	22
7	Coordinates of the ROC curve.....	23
8	The univariate analysis the risk of age, CPB time and aortic cross clamp time to extubation failure.....	24
9	Spearman's rank correlation between the intubated duration and other variables.....	25
10	Pearson's correlation between pulmonary arterial pressure and other variables.....	25
11	The effect of multiple variables on extubation failure.....	26
12	The final model of multiple logistic regressions.....	26

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER 1

INTRODUCTION

Rationale and background

Congenital heart disease encompasses a large spectrum of clinical entities, ranging from isolated cardiac defects to very complex multiple cardiac malformations, and in the vast majority of cases, surgical repair or palliative procedures are needed. Innovations in surgical techniques and in perioperative care have allowed for successful surgical repair of complicated congenital heart disease previously considered inoperable.

Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease remains an important cause of postoperative morbidity and mortality. The high pulmonary blood flow and pulmonary arterial pressure that occurred in the left-to-right lesions lead to an increase in pulmonary vascular resistance (PVR). After the surgical correction, the pulmonary arterial pressure and also the PVR are assumed to drop down to normal or near normal. But in some patients the postoperative increase of PVR may be more marked, may regress slowly, may show intermittent spontaneous or precipitated crisis-like exacerbation, and may require prolonged ventilation and specific strategies to maintain a lower PVR.

The increase in pulmonary vascular resistance (PVR), which has a higher prevalence in Down syndrome (1,2), is resulted from the congenital heart disease with high pulmonary blood flow and is aggravated by the development of overt pulmonary endothelial dysfunction after cardiopulmonary bypass (3). In those severe cases, the pulmonary hypertensive crisis will occurred and can lead to postoperative mortality (4). Advances in understanding the control of vasomotor tone have highlighted the role of endothelium-derived nitric oxide as a key vasodilator substance. Basal release of endogenous nitric oxide by the pulmonary endothelium seems to be fundamental to constant active vasodilation in this circulation. Failure of nitric oxide bioavailability arises in children with congenital left-to-right shunt lesions, and this pre-

existing endothelial dysfunction might be further exacerbated by congenital heart surgery. This postoperative deficiency of pulmonary nitric oxide availability might, therefore, be pathogenically linked to pulmonary hypertensive crisis. Routine use of inhaled nitric oxide after congenital heart surgery can lessen the risk of pulmonary hypertensive crisis and shorten the postoperative course (5). Unfortunately, inhaled nitric oxide is only available in some cardiac centers in Thailand.

Changes in healthcare delivery have influenced all aspects of medical practice, including the field of congenital heart surgery. Cost containment, limitation of laboratory evaluation and monitoring, and early discharge have all been emphasized (6).

One of the major factors contributing to the high cost associated with surgical interventions in complex congenital heart disease is the duration of stay in the ICU. Indeed, studies examining the impact of ICU stay have shown that ICU utilization accounts for about 20% of total hospital costs.

Due to limitation of resource, the ICU bed, longer duration of stay in ICU that decrease the turn over rate of the ICU bed will limit the capacity of the cardiac surgical cases.

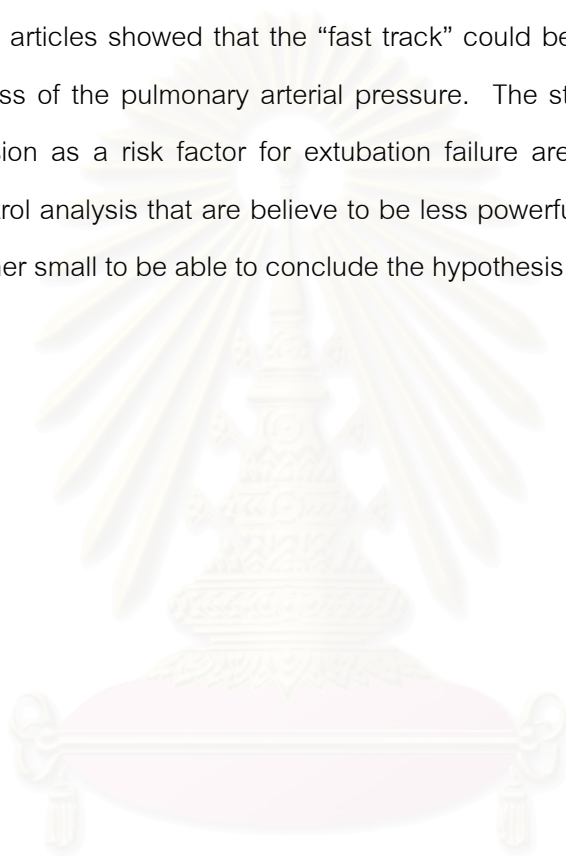
Delay in extubation is one of the major causes of delay in discharge from the ICU. Furthermore, prolonged use of mechanical ventilation has been associated with several negative results such as a decrease in cardiac output due to positive pressure ventilation, patient discomfort, infections, chronic lung disease, subglottic stenosis, and aspiration. The best way to prevent these complications is to reduce the duration of ventilation support as much as possible but this should not be achieved at the expense of premature extubations, because it is known that reintubation increases the risk of nosocomial pneumonia and is associated with an increase in mortality (7,8).

In the current era, “minimally invasive” cardiac operation has become increasingly used for the repair of both acquired and congenital heart disease. In patients with congenital heart disease, the primary benefits of less invasive surgical techniques are likely to be improved cosmetic results and possibly shorter periods of in-hospital convalescence. In conjunction with a “fast-track” strategy, such techniques may be used to decrease hospital stay and cost. These objectives, however, should not take precedence over safety and meticulous repair (9).

To be successful in the “fast track” together with providing the safety to our patients, we have to realized the risk factors of the “fast track” and apply the strategy only to the suitable patients.

Pulmonary hypertension has been described as one of the risk factors for prolong intubation after surgical correction for congenital heart diseases (3,10).

However, few articles showed that the “fast track” could be applied to vast majority of the patients regardless of the pulmonary arterial pressure. The studies those stated that the pulmonary hypertension as a risk factor for extubation failure are conducted in case series analysis or case-control analysis that are believe to be less powerful. Also the sample sizes in some studies are rather small to be able to conclude the hypothesis.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER 2

LITERATURE

2.1 Literature search strategy:

The literature search strategy used to locate the information in this review is the PubMed reference database and additionally by going through the reference list of other articles and institutional database. The keywords used were **extubation failure, pulmonary hypertension, postoperative and congenital heart disease**. The year covered by the search was from 1986 – 2001.

2.2 Extubation failure

The extubation failure rate within 48 hours after extubation in infants and children has ranged from 16 to 22% (8, 11).

Treating pulmonary hypertension with inhaled nitric oxide could lower frequency of pulmonary hypertensive crisis and significantly reduced requirement for long-term ventilation (5).

Stridor was the most common reason cited for extubation failure. The population most at risk for extubation failure would include the young infants as well as those patients who have been receiving mechanical ventilation for a long period of time. The infant is at a mechanical disadvantage because of the high compliance and low elastic recoil of the infant chest wall (11).

For children with repaired complete AV septal defects, Down syndrome was associated with a significantly higher cardiac mortality that associated risk of pulmonary hypertension may play some role (1).

The need for preoperative mechanical ventilation, longer cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamp durations, and additional surgical interventions were all identified as independent variables associated with prolonged mechanical ventilation and ICU stay (12).

The duration of cardiopulmonary bypass during surgical repair correlated with the postoperative mechanical ventilation. Pulmonary resistance were highly correlated with the duration of mechanical ventilation in patients undergoing repair of ventricular septal defects (13).

Young children undergoing cardiac surgical repair be identified as a particular high-risk group for extubation failure, and that clinicians actively seek to identify specific pulmonary factors but in this study showed no correlation between CPB duration and the duration of either mechanical ventilation or ICU stay (14).

A case-control study (3) showed significantly higher pulmonary vascular resistance in the prolonged mechanical ventilated group and they also showed the correlation of days of assisted ventilation with PVR ($r^2 = 0.64$) and the correlation between the length of the cardiopulmonary bypass time and the duration of ventilatory support time ($r^2 = 0.48$).

On the other hand, Fischer et al found that neither complexity of surgery nor cardiopulmonary bypass time remained significant predictors of extubation in the adjusted model. The model only attributed a positive effect to age: older children were extubated earlier than newborns or infants (15).

CHAPTER 3

RESEARCH METHODOLOGY

3.1 Research question

3.1.1 Primary research question:

Is residual high pulmonary arterial pressure a risk factor for delayed extubation in postoperative corrective congenital heart surgery?

3.1.2 Secondary research question:

Is there any correlation between postoperative pulmonary arterial pressure and the duration of time that the patient was intubated?

3.2 Objectives:

3.2.1 Primary objective:

To determine the effect of extubation failure, including relative risk (risk ratio), on postoperative pulmonary hypertension after congenital heart surgery.

3.2.2 Secondary objective:

To determine the correlation between postoperative pulmonary arterial pressure and the duration of time that the patient was intubated.

3.3 Hypothesis:

Research hypothesis

Null hypothesis: The incidence of extubation failure following corrective congenital heart surgery in patients with residual pulmonary hypertension is not different from patients with normal pulmonary arterial pressure.

Alternative hypothesis: Residual pulmonary hypertension after corrective congenital heart surgery result in high incidence of extubation failure.

Statistic hypothesis

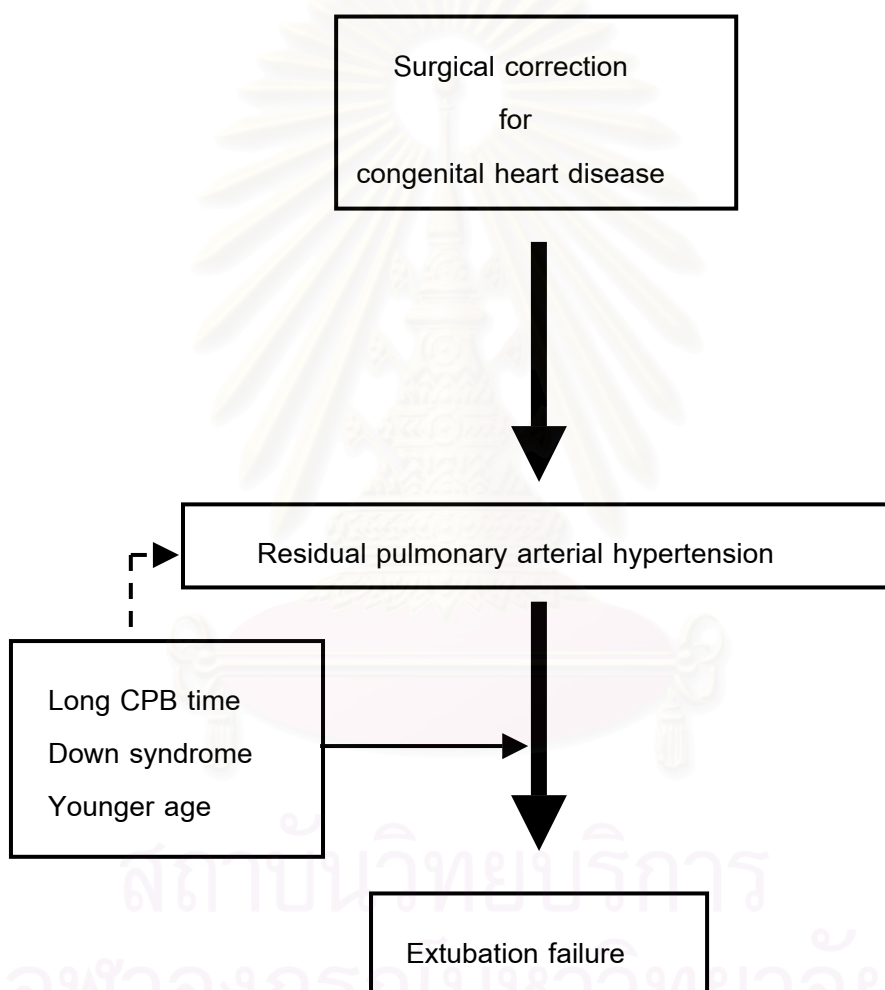
$$H_0: \pi_1 = \pi_2$$

$$H_a: \pi_1 > \pi_2$$

π_1 = proportion of extubation failure in pulmonary hypertension cohort

π_2 = proportion of extubation failure in pulmonary normotension cohort.

3.4 Conceptual framework:



3.5 Assumption: (none)

3.6 Keywords: Extubation failure, pulmonary arterial hypertension, congenital heart surgery and postoperative.

3.7 Operational definition:

Pulmonary hypertension is defined by a mean pulmonary arterial pressure higher than 25 mmHg. or systolic pulmonary arterial pressure higher than 50 % of systolic systemic blood pressure (5). The method of measurement will be describe further.

Extubation failure is defined by prolong of intubation time for more than 24 hours after admission in the ICU or the patients who need reintubation within 48 hours after extubation.

The secondary outcome will be analyzed from the pulmonary arterial pressure and the time start since the patients arrived in the ICU until the patient was extubated.

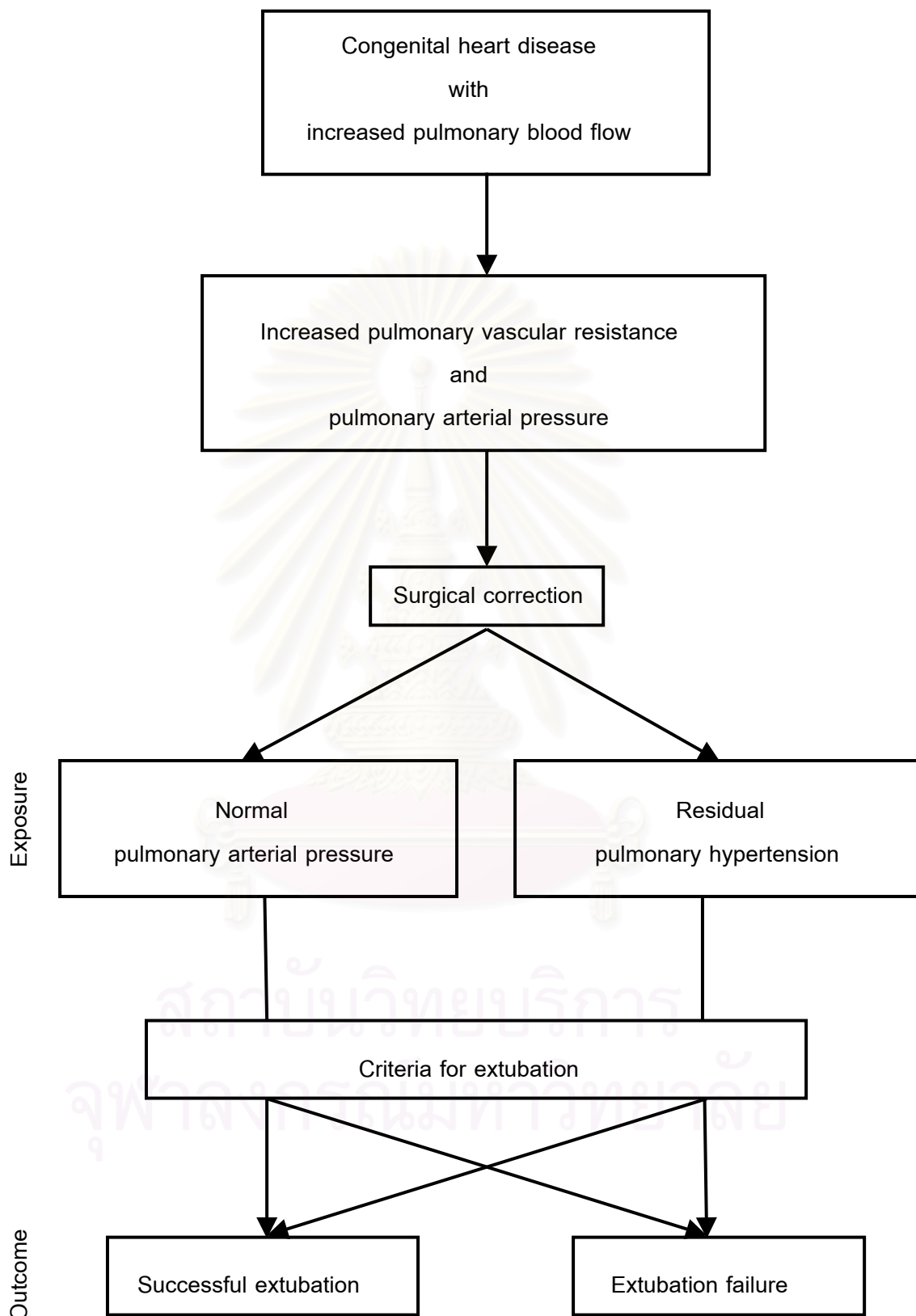
3.8 Research design:

Due to the uncontrollable of the residual pulmonary hypertension, this study will be conducted as a cohort study. The residual pulmonary hypertension will be defined as an exposure and outcome variable will be the proportion of extubation failure.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.9 Research design model:



3.10 Research method

3.10.1 Population

Target population

Children since newborn through 15 years of age who have congenital heart diseases that resulted in increase of pulmonary blood flow and pulmonary vascular resistance and that undergoing for elective surgical correction under cardiopulmonary bypass.

Sampled population

The children of target population who had been operated at King Chulalongkorn Memorial Hospital.

A. Inclusion criteria:

1. Newborn to 15 years old child
2. Suitable for corrective heart surgery with congenital heart lesions that tend to have high pulmonary vascular resistance and pressure, such as atrial septal defect, ventricular septal defect, complete atrioventricular defect , total anomalous pulmonary venous connection, aorto-pulmonary windows, truncus arteriosus, transposition of the great arteries, etc.
3. Undergo for elective surgical correction under cardio-pulmonary bypass.

B. Exclusion criteria:

1. Surgical correction without using cardiopulmonary bypass
2. Incomplete repair or residual defect
3. Preterm infants
4. Patients who died intraoperatively or within 24 hours after surgery
5. Candidates for transplantation
6. Intubated prior to surgery
7. Pneumonitis and chronic lung diseases prior to surgery
8. Congestive heart failure which need hospitalization

9. Hospitalized patients due to other diseases
10. Postoperative diaphragmatic paralysis

3.11 Sample size:

Determining the significant relative risk by using the following formula:

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1+R - p_1(1+R^2))} \right]^2}{(p_1(1-R))^2}$$

p_1 = proportion of extubation failure in pulmonary hypertension group

$$p = \frac{(p_1(1+R))}{2}$$

R = relative risk

$Z_{\alpha} = 1.645$ for $\alpha = 0.05$ (one tail)

$Z_{\beta} = 0.84$ for $\beta = 0.20$ (power = 80%)

For the $p_1 = 0.2$ and $R=2.5$, n for each cohort will be 40 patients and the total sample size will be 80 patients.

The proportion of extubation failure in the pulmonary hypertension group can be as high as 0.4 (3) and the relative risk can be 4 or higher but I think this number is too high to need to be proved. The relative risk of 2.5 should be considered clinically significant. Then the proportion of extubation failure in the pulmonary hypertension group should be around 0.2 when the proportion of extubation failure in the pulmonary normotension group is around 0.1.

For a correlation study, the sample size can be estimated by using the following formula:

$$n = \left[\frac{z_{\alpha/2} + z_{\beta}}{C} \right]^2 + 3$$

$$C = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)$$

r = expected correlation coefficient

n = estimated sample size

For $r = 0.8$

$$Z_{\alpha} = 1.96 \text{ for } \alpha = 0.05$$

$$Z_{\beta} = 1.28 \text{ for } 90 \% \text{ power}$$

11 patients is needed

If we calculate the sample size from the confidence interval of the correlation coefficient (ρ) by using the following formula:

$$n = \left[\frac{2Z_{\alpha}}{Z_u - Z_l} \right]^2 + 3$$

When $(1-\alpha)$ % C.I. of ρ is given by (ρ_l, ρ_u) and

$$Z_l = \frac{1}{2} \ln \left[\frac{1 + \rho_l}{1 - \rho_l} \right]$$

$$Z_u = \frac{1}{2} \ln \left[\frac{1 + \rho_u}{1 - \rho_u} \right]$$

If the expected correlation coefficient (ρ) is 0.8, 45 patients will be needed.

So the sample size of 80 patients that is needed to confirm the relative risk of 2.5 will be able to prove the correlation coefficient of 0.8 as well. In conclusion, the sample size for this study should be 80 patients.

3.12 Observation of the exposure and outcome

After discontinuity of the cardiopulmonary bypass, protamine was given, when the patient was hemodynamically stable, systemic arterial and pulmonary arterial pressures were measured intraoperatively. The systemic arterial pressure has been routinely monitor in the patients undergoing open heart surgery. For the pulmonary arterial pressure measurement, in some patients who needed continuous monitoring of the pulmonary arterial pressure as a part of postoperative care, a small umbilical catheter

was retained in the main pulmonary artery and connected to the pressure transducer, the pulmonary arterial pressure was continuously shown on the monitor. In the patients who did not need postoperative monitoring of the pulmonary arterial pressure, the measurement was done by connect the pressure transducer to the small needle (25 G) and stuck the needle into the main pulmonary artery. After recording the pressure, the needle was removed and the bleeding from the needle hole was controlled.

The patient will be extubated by the anaesthesiologists who looking after the patients in the ICU following the criteria for extubation.

The criteria for weaning from the mechanical ventilator to extubation will be developed follow the AARC clinical practice guideline (16) and has to be agreed among the personals who are taking care of the patients. The patients who have completed all of the extubation criteria will be extubated.

Extubation criteria (14, 16):

- The patient was awake, alert and moving all limbs
- The hemodynamic was stable in a normal for the age of the child with low-dose inotropes requirement
- The patient was well-perfused with adequate urine output
- The core temperature reached $36.5-37.5^{\circ}\text{C}$ when the patient was fully rewarmed
- Mediastinal bleeding was less than 1 ml/kg/hr
- Arterial oxygen tension (PaO_2) was higher than 90 torr with $\text{FiO}_2 = 0.4$
- Appropriate pH and PaCO_2
- Acceptable respiratory rate decreases with age
- Chest X-rays showed no collapsed lung or pleural effusion
- Breath sounds were clear bilaterally and without wheeze
- Adequate airway protective reflexes

3.13 Outcomes measurement:

The variables being measured were as followed:

3.13.1 Demographic and baseline variables

Age (months)

Body Weight (kilograms)

Height (centimeters)

BSA (Body surface area) (m²)

3.13.2 Exposure variables

Pulmonary arterial pressure (mmHg)

Cardiopulmonary bypass time (min)

Aortic cross clamp time (min)

3.13.3 Outcome variable

Intubation time (hour)

3.14 Data collection

The data was collected in a data collection form.

3.15 Data analysis methods:

3.15.1 Demographic and baseline variables

Demographic and baseline data of patients such as: age, weight, height, body surface area and etc were quantitative data, range, mean and standard deviation were demonstrated as summarized (Table 1)

Table 1: The demographic and baseline variables.

Variables	Type of variable	Presentation
Demographic data		
Age (months)	Continuous (ratio)	Mean \pm SD
Gender (M:F)	Nominal (dichotomous)	Proportion
Body weight (kg)	Continuous (ratio)	Mean \pm SD
Body surface area (m ²)	Continuous (ratio)	Mean \pm SD
Intraoperative data		
CPB time (minute)	Continuous (ratio)	Mean \pm SD
Cross-clamp time (minute)	Continuous (ratio)	Mean \pm SD
Pulmonary arterial pressure (mmHg)	Continuous (ratio)	Mean \pm SD
Pulmonary hypertension (y/n)	Nominal (dichotomous)	Proportion
ICU data		
Intubation time (hour)	Continuous (ratio)	Mean \pm SD
Failure of extubation (y/n)	Nominal (dichotomous)	Proportion
ICU stay (hour)	Continuous (ratio)	Mean \pm SD

By using the definition of pulmonary hypertension and extubation failure, the incidence of pulmonary hypertension that is the exposure and the rate of extubation failure that is the main outcome will be converted to be a dichotomous data from the pulmonary pressure and the intubation time that is a continuous data.

3.15.2 Outcome variables

Measurement of effect will be performed as follow (Table 2):

Table 2: Measurement of effect

Expression	Question	Definition
Attributable risk (risk difference)	What is the incidence of disease attributable to exposure?	$AR = I_E - I_{\bar{E}}$
Relative risk (risk ratio)	How many times more likely are exposed persons to become diseased, relative to nonexposed persons?	$RR = \frac{I_E}{I_{\bar{E}}}$

Population attributable risk	What is the incidence of disease in a population, associated with the occurrence of a risk factor?	$AR_p = AR \times P$
Population attributable fraction	What fraction of disease in a population is attributable to exposure to a risk factor?	$AF_p = \frac{AR_p}{I_T}$

Where I_E = incidence in exposed persons; $I_{\bar{E}}$ = incidence in nonexposed persons; P = prevalence of exposure to a risk factor; and I_T = total incidence of disease in a population.

Comparison of outcomes between two cohorts had been made by Chi-square test or Fisher's exact test for the main outcome (rate of extubation failure) and other categorical variables. Student's unpaired t-test or Mann-Whitney U test, when appropriate, were used to compare continuous variables. The p-value of less than 0.05 was considered significant.

Correlations between time to extubation and independent variables such as pulmonary arterial pressure, cardiopulmonary bypass time, age and BSA of the patient were calculated using the formula for the Pearson's product moment correlation coefficient (r):

$$r = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{\sum(x - \bar{x})^2 \sum(y - \bar{y})^2}}$$

The amplitude of correlations were determined by the coefficient of determination (R^2).

Test for correlation under the assumption that population parameter ρ is zero:

Null hypothesis: $H_0: \rho = 0$

Alternative hypothesis: $H_a: \rho \neq 0$

$\alpha = 0.05$

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}, \text{ df} = n-2$$

The p-value of less than 0.05 was considered significant.

The **logistic regression** was used to determine the risk factor(s) of prolonged intubation and for the adjustment of the different baseline confounder(s) if existed.

3.16 Ethical consideration

- The study had been approved by the Institutional Board Review.
- The written informed consent was obtained from the parents of each child.
- The identity of the patients were kept in confidence.
- The patients' withdrawal from the study would not interfere with regular care or benefit.
- The study conformed to the declaration of Helsinki.

3.17 Limitation of this study:

- Time limitation for sample collection.
- Need to follow strictly to the criteria for extubation to get the accurate time of intubation, which depended on co-operation of anaesthesiologists who were taking care of the postoperative ventilator support.
- Other risk factors stated before such as cardiopulmonary bypass time, present of Down's syndrome, airway problems, etc, had been adjusted by statistical method.

3.18 Expected benefit and application:

To know the chance of the patient who fails to extubation will help in planning for the postoperative care. The "fast track" procedure that promote early extubation after

surgery, that tend to be more popular these days in order to reduce the length of stay in ICU and hospital that will bring to the reduction in the major cost of the cardiac surgery and enhance more turnover rate of the bed occupying in ICU, will be applied to a more selective patients to get a better result.

Furthermore, the known benefits of early extubation include the cost saving, patient comfort, early patient mobilization, improved cardiac performance, decreased respiratory problem as well as reduction of case cancellation due to early ICU discharge.

3.19 Obstacles:

Possible obstacle is that sometime the anaesthesiologists will not be available to wean the patients from the ventilator and extubate them and cause some delay but this may not effect the result because the delay should not long enough to change the outcome. The amount of target population might not be enough during the study period. Hence the study can be extended.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER 4

RESULTS

4.1 Demographic and baseline data

Ninety one children were undergone corrective congenital heart surgery for high pulmonary blood flow type congenital heart defect at King Chulalongkorn Hospital during the 10 month-period from April 2002 to January 2003. Sixteen patients were excluded due to 1 patient died within 24 hours, 3 patients had pneumonitis and chronic lung diseases prior to surgery, 1 patient had residual mitral valve regurgitation, 1 patient had residual aortic valve regurgitation and 10 patients had incomplete data. Therefore, seventy five patients were included in this study.

There were 19 patients in the pulmonary hypertensive cohort and 56 patients were in the pulmonary normotensive cohort. The characteristics of these two groups were compared as shown in table 3.

Table 3: Demographic characteristics, intraoperative and ICU data

	Pulmonary hypertension (n = 19)	Pulmonary normotension (n = 56)	p value (95% CI of the Difference)
Demographic data			
Age (months)	6.0 ^a [0.13, 84]	60.0 ^a [0.1, 174]	<0.01 ^d (27.5 - 67.9)
Gender (M:F)	9 (47.4) : 10 (52.6) ^b	27 (48.2) : 29 (51.8) ^b	0.95 ^e
Body weight (kg)	10.12 (7.51) ^c [2.54, 28.70]	18.47 (15.04) ^c [2.25, 79]	0.023 ^f (1.16 - 15.54)
Height (cm)	83.55 (30.53) ^c [45, 139]	103.60 (32.82) ^c [47, 172]	0.022 ^f (2.98 - 37.13)
Body surface area (m ²)	0.48 (0.28) ^c [0.17, 1.07]	0.71 (0.39) ^c [0.17, 1.81]	0.017 ^f (0.04 - 0.43)

Intraoperative data			
CPB time (min)	157 (63.83) ^c [65, 249]	81.36 (57.15) ^c [24, 308]	<0.01 ^f (-106.84 - -44.55)
Cross-clamp time (min)	87.79 (39.83) ^c [28, 155]	46.63 (31.36) ^c [0, 186]	<0.01 ^f (-58.97 - -23.36)
Pulmonary arterial pressure (mmHg)	31 (3.23) ^c [26, 37]	17.95 (3.64) ^c [12, 25]	<0.01 ^f (-14.93 - -11.18)
ICU data			
Intubation time (min)	4560 ^a [235, 17080]	510 ^a [15, 12915]	<0.01 ^d
Failure of extubation (y/n)	14 (73.7) ^b	9 (16.1) ^b	<0.01 ^e
ICU stay (day)	6 ^a [1, 14]	1 ^a [1, 20]	<0.01 ^d

^aValue are expressed as median and [min, max]

^bValue are expressed as number (%)

^cValue are expressed as mean (SD) and [min, max]

^dp value by Mann-Whitney U test

^ep value by Chi-square test

^fp value by unpair t-test

Types of the diagnosis were shown in table 4

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Table 4: Types of diagnosis, number of pulmonary hypertension and number of extubation failure

Diagnosis	Number of patient(s)	PHT	Extubation failure
ASD secundum	18	0	0
ASD primum	3	0	1
VSD	34	8	5
Complete AV canal	2	0	1
DORV	1	1	1
PAPVC	1	0	0
TAPVC	4	1	3
TGA	2	1	2
TGA with VSD	6	5	6
Truncus arteriosus	3	2	2
Interrupted aortic arch	1	1	1

Regarding the type of the diagnosis, the defects that had the high incidence of pulmonary hypertension and extubation failure were among the complex congenital heart defects such as TGA with and without VSD, TAPVC, truncus arteriosus and interrupted aortic arch. Therefore, the effect of the complexity of the defects on the outcome was analyzed. In summary, the incidence of extubation failure in the complex congenital heart defect group was 88.89% (16 in 18 patients) and in the simple congenital heart defect group was 12.28% (7 in 57 patients). From the chi-square test gave the chi-square of 37.76 and p value = 0.000. The effect was measured and shown in table 5.

Table 5: The effect of complex congenital heart defects on extubation failure

Effect	Point estimate	95% confidence interval
Relative risk (risk ratio)	7.24	3.55-14.76
Attributable risk (risk difference)	.7661	.5977-9344
Population attributable fraction	.8618	.7182-.9323
Population attributable risk	.5995	

The incidence of pulmonary hypertension in the complex congenital heart defect group was 55.55% (10 in 18 patients) and in the simple congenital heart defect group was 15.79% (9 in 57 patients). From the chi-square test gave the chi-square of 11.44 and p value = 0.0007. The effects were measured and shown in table 6.

Table 6: The effect of complex congenital heart defects on pulmonary hypertension

Effect	Point estimate	95% confidence interval
Relative risk (risk ratio)	3.52	1.70-7.29
Attributable risk (risk difference)	.3977	.1493-6460
Population attributable fraction	.7158	.4113-.8628
Population attributable risk	.3767	

4.2 Primary outcome analysis

The incidence of the extubation failure in the exposed group was 73.7% (14 in 19 patients) and in the unexposed group was 16.1% (9 in 56 patients). The result was considered statistically significant (p value = 0.000) by chi-square test (chi-square = 22.15). The Attributable risk (risk difference) is 57.6% (95% CI = 35.6-79.6%), the relative risk (risk ratio) is 4.58 (95% CI = 2.38-8.84), the population attributable risk is 47.5% and population attributable fraction is 78.2% (95% CI = 57.96-88.68%).

The ROC curve from the pulmonary pressure and the extubation failure has shown that the cut off point at 25 mmHg will give a sensitivity of 0.609 and specificity of 0.904. The coordinates of the ROC curve were shown in table 7.

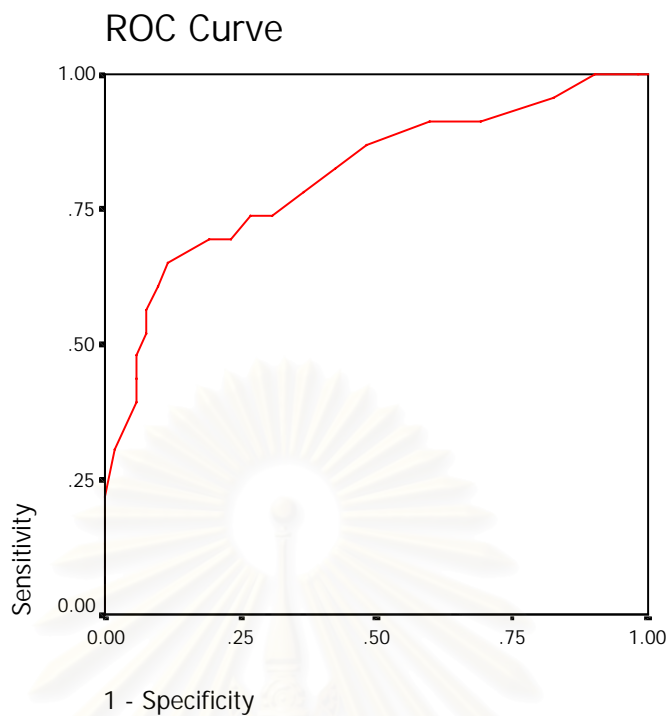


Table 7: Coordinates of the ROC curve

Pulmonary arterial pressure	Sensitivity	Specificity
≥ 11	1	0.000
≥ 12.5	1	0.019
≥ 13.5	1	0.96
≥ 14.5	0.957	0.173
≥ 15.5	0.913	0.308
≥ 16.5	0.913	0.404
≥ 17.5	0.870	0.519
≥ 18.5	0.826	0.577
≥ 19.5	0.783	0.635
≥ 20.5	0.739	0.692
≥ 21.5	0.739	0.731
≥ 22.5	0.696	0.769
≥ 23.5	0.696	0.808
≥ 24.5	0.652	0.885

≥ 25.5	0.609	0.904
≥ 26.5	0.565	0.923
≥ 27.5	0.522	0.923
≥ 28.5	0.478	0.942
≥ 29.5	0.435	0.942
≥ 30.5	0.391	0.942
≥ 31.5	0.304	0.981
≥ 32.5	0.217	1
≥ 34.0	0.130	1
≥ 36.0	0.087	1
≥ 38.0	0.000	1

Due to the difference in the characteristic between both groups, there are some variables that should be considered to analyze such as age, CPB time and aortic cross clamp time. The univariate analysis of these variables were shown in table 8.

Table 8: The univariate analysis the risk of age, CPB time and aortic cross clamp time to extubation failure

Variables	Odds Ratio	Standard Error	p value	95% CI
Age (month)	0.99	0.005	0.067	0.98-1.00
CPB time (minute)	1.04	0.009	<0.01	1.02-1.05
Aortic clamp time (minute)	1.04	0.01	<0.01	1.02-1.06

These variables will be further analyzed in the multiple logistic model.

4.3 Secondary outcome analysis

4.3.1 Correlation analysis

The one sample Kolmogorov-Smirnov test showed that the intubated duration was non-normal distribution. So the correlation between the intubated duration and other variables were analyzed using nonparametric Spearman's rank correlation and the results were shown in table 9.

Table 9: Spearman's rank correlation between the intubated duration and other variables

Variables	Spearman's rho	P value
Pulmonary arterial pressure	0.486	<0.001
Age	-0.184	0.114
Weight	-0.645	<0.001
Height	-0.634	<0.001
Body surface area	-0.638	<0.001
Aortic clamp time	0.519	<0.001
Cardiopulmonary bypass time	0.647	<0.001

The correlations between postoperative pulmonary arterial pressure and other normal distributed variables i.e. weight, height, body surface area, aortic cross clamp time and cardiopulmonary bypass time were analyzed using Pearson's correlation and the results were shown in table 10.

Table 10: Pearson's correlation between pulmonary arterial pressure and other variables

Variables	Pearson's correlation coefficient	P value
Weight	-0.284	0.013
Height	-0.340	0.003
Body surface area	-0.321	0.005
Aortic clamp time	0.507	<0.001
Cardiopulmonary bypass time	0.496	<0.001

4.3.2 Multiple analysis using unconditional multiple logistic regression

To evaluate the effect of each variable on extubation failure adjusted simultaneously for effect of other variables. The univariate analysis has shown significant association between the exposure (postoperative pulmonary hypertension) and the major outcome (extubation failure). Due to the difference of the demographic characteristics, intraoperative and ICU data between both groups, the significant risk

ratio of the complexity of the defects and we also found some correlation between variables, particularly the cardiopulmonary bypass time and the outcome (time to extubation), the effect of the multiple variables on the outcome should be considered and need to be adjusted using multiple logistic statistic and the results were shown in table 11.

Table 11: The effect of multiple variables on extubation failure

Variables	Odds Ratio	Std. Err.	p value	95% CI
Pulmonary hypertension (y/n)	6.98	6.83	0.047	1.03 – 47.55
BSA (m ²)	0.010	0.063	0.448	7.77e-06–1394
Aortic cross clamp time (min)	1.03	0.03	0.284	0.97 – 1.09
Cardiopulmonary bypass time (min)	1.01	0.02	0.412	0.98 – 1.04
Age (month)	1.004	0.04	0.919	0.93 – 1.08
Complex congenital heart (y/n)	5.80	8.44	0.227	0.34 - 100

After stepwise backward, the variables age and aortic cross clamp time were removed and the final model was shown in table 12.

Table 12: The final model of multiple logistic regressions

Variables	Odds Ratio	Std. Err.	p value	95% CI
Pulmonary hypertension (y/n)	7.81	7.45	0.031	1.20 – 50.63
BSA (m ²)	0.018	0.045	0.113	0.00012 – 2.62
Aortic cross clamp time (min)	1.05	0.022	0.020	1.008 – 1.093
Complexity (y/n)	13.24	15.84	0.031	1.27 – 138.18

CHAPTER 5

DISCUSSION, CONCLUSION, AND RECOMENDATION

5.1 Discussion

The postoperative pulmonary hypertension can cause morbidity and mortality especially when the crisis happened. To deal with this situation, we have to decrease the pulmonary vascular resistance by induce pulmonary vasodilatation. We use both pharmacology and hyperventilation technique. The hyperventilation can have the faster and dramatic effect. We also need the endotracheal tube to hyperventilate the patient. If the problem is still there, the patient may need longer intubation period.

This study was conducted in a cohort study. The total number of 75 patients was a little bit less than the estimated sample size but the effect was obviously seen. Due to the high relative risk after the study, this amount of sample could give the power as high as almost 1.

From this study, the incidence of postoperative pulmonary hypertension was about 25% and the overall incidence of extubation failure was 30.7%.

This study revealed a 73.7% incidence of extubation failure after corrective congenital heart surgery in the patients with postoperative pulmonary hypertension compare to 16.1% in the patients without pulmonary hypertension. The relative risk (risk ratio) was 4.58 (95% CI = 2.38-8.84) significantly. The incidence of the extubation failure in both cohorts were obviously high compare to other studies(3,8,11). One reason might be due to delay extubation. We could see no incidence of reintubation at all in all 75 patients. As we know that reintubation can cause morbidity and mortality as well. So we rather keep the endotracheal tube in place a little bit longer and will be able to decrease the incidence of reintubation. Anyhow, we should not delay extubation for too long.

The study also showed higher incidence of pulmonary hypertension and extubation failure in the complex congenital heart defects group. The high relative risk of 7.24 might come from the complexity of the defects itself or the higher incidence of

pulmonary hypertension or the longer aortic cross clamp time and cardiopulmonary bypass time needed to repair more complex defects.

There were a lot of differences between two groups of patients. But from the correlation test, there is no any variable that has correlation with the postoperative pulmonary arterial pressure. The highest correlation coefficient that shown in table 10 was only around 0.5 with the p value 0.000 confirming that the correlation was not 0 but the magnitude of the correlation was not very strong. There was no strong correlation between the postoperative pulmonary arterial pressure and the time to extubation either (Spearman's $\rho=0.486$, p value=0.000). There was one variable, the cardiopulmonary bypass time, that seemed to have positively correlated to the intubated duration (Spearman's $\rho=0.647$, p value=0.000). The body weight, height and body surface area had negatively correlated to the intubated duration giving the Spearman's rank correlation coefficient of -0.645, -0.634 and -0.638 respectively. So the small size of the patients should be considered as a risk factor for extubation failure as well.

The logistic model was used to adjust the effect of the confounding factors that might happen. The variables that were put into the model are pulmonary hypertension, body surface area, aortic cross clamp time, cardiopulmonary bypass time age and the complexity of the defects. The pulmonary hypertension was selected because it is considered to be the exposure and had a significant result from the chi-square test. The body surface area, that best determined the size of the patient, seemed to have significant effect to the outcome. The cardiopulmonary bypass time was determined to be a confounder and was the only one variable that showed rather high correlation with the time to extubation. The aortic cross clamp time and age were highly significant different between two groups. The complexity of the defects had the relative risk of 7.24 significantly by chi-square test and also had the risk of pulmonary hypertension postoperatively (RR=3.5).

The stepwise backward logistic model had shown that the variables that were removed, under condition that p value greater than 0.2, were age and follow with cardiopulmonary bypass time.

The final logistic model had shown that the variables that gave odds ratio greater than 1 significantly were pulmonary hypertension and complex congenital heart defect.

But the 95% confidence interval that was very wide, due to a small number of sample size, and the lower value was very close to 1 (1.20 and 1.27 for pulmonary hypertension and complex congenital heart defect respectively) caused some reluctance to strongly believe their harm. The complexities of the defects also prolong the aortic cross clamp time and the cardiopulmonary bypass time that might enhance the effect on the outcome.

The aortic cross clamp time also had a little effect on the harmful side (odds ratio 1.05) with the p value of 0.02. Also, the wide 95% confidence interval and the lower value of 1.008 gave very little concern on the effect.

The size of the patient had effect on the outcome as well. The analysis showed that the bigger children had tendency to be safer than the small babies but the p value of 0.113 and the 95% confidence interval that across 1 made it less significant.

5.2 Conclusion

This study showed that the postoperative pulmonary hypertension was the risk factor of extubation failure with the relative risk of 4.58 and after adjusted the data bias and the considering confounding factors, the final logistic model gave the odds ratio of 7.81.

The complexities of the defects showed greater odds ratio (13.24) than the pulmonary hypertension that might come from many reasons.

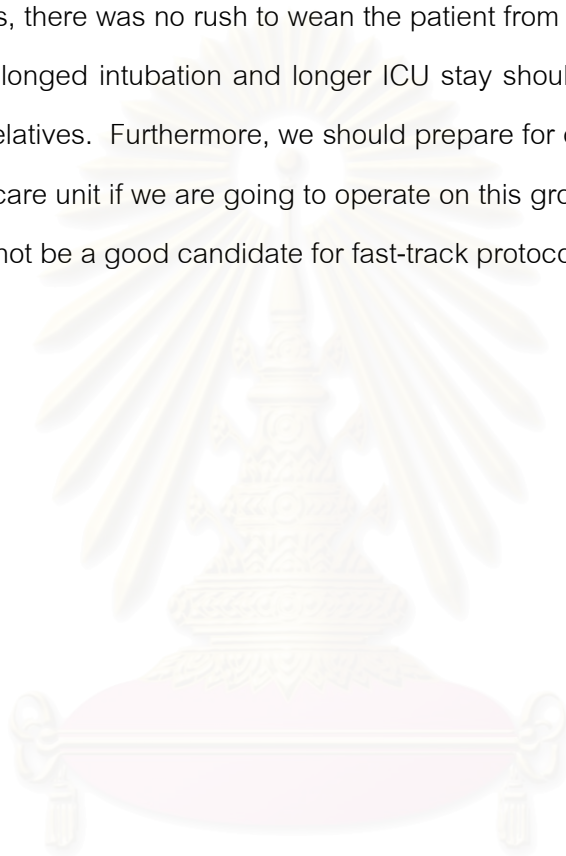
The harmful of prolong aortic cross clamp time was not very serious as the odds ratio very close to 1.

The cardiopulmonary bypass time had positively correlated to the intubated duration (Spearman's $\rho=0.647$).

The small size of the patient should be considered as another risk factor for extubation failure due to the negatively correlated to the intubated duration of body weight, height and body surface area (Spearman's $\rho=-0.645$, -0.634 and -0.638 respectively).

5.3 Recommendation

The postoperative pulmonary hypertension, complex congenital heart defects, long aortic cross clamp time, long cardiopulmonary bypass time and small size patient was considered as risk factors for prolonged intubation. If we found that the patient had these risk factors, there was no rush to wean the patient from the ventilator and extubate the patient. Prolonged intubation and longer ICU stay should be anticipated and also advised to the relatives. Furthermore, we should prepare for decreasing in turnover rate of the intensive care unit if we are going to operate on this group of patients. This group of patients may not be a good candidate for fast-track protocol due to a high failure rate.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

REFERENCES

1. Reller MD, Morris CD. Is Down syndrome a risk factor for poor outcome after repair of congenital heart defects? *J Pediatr* 1998;132(4):738-41.
2. Suzuki K, Yamaki S, Mimori S, Murakami Y, Mori K, Takahashi Y, Kikuchi T. Pulmonary vascular disease in Down's syndrome with complete atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol* 2000;86:434-7.
3. Schulze-Neick I, Li J, Penny DJ, Redington AN. Pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in infants: effect on post-operative recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(6):1033-9.
4. Lincoln CR, Rigby ML, Mercanti C, Al-fagih M, Joseph MC, Miller GA, Shinebourne EA. Surgical risk factors in total anomalous pulmonary venous connection. *Am J Cardiol* 1988;61:608-11.
5. Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomized double-blind study. *Lancet* 2000;356:1464-69.
6. Vricella LA, Dearani JA, Gundry SR, Razzouk AJ, Brauer SD, Bailey LL. Ultra fast track in elective congenital cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;69:865-71.
7. Robertson NJ, Hamilton PA. Randomised trial of elective continuous positive airway pressure (CPAP) compared with rescue CPAP after extubation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F58-60.
8. Farias JA, Alia I, Esteban A, Golubicki AN, Olazarri FA. Weaning from mechanical ventilation in pediatric intensive care patients. *Intensive Care Med* 1998;24:1070-5.
9. Marianeschi SM, Seddio F, McElhinney DB, Colagrande L, Abella RF, Torre TDL, Meli M, Iorio FS, Marcelletti CF. Fast-track congenital heart operations: A less invasive technique and early extubation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:872-6.
10. Bandla HPR, Hopkins RL, Beckerman RC, Gozal D. Pulmonary risk factors compromising postoperative recovery after surgical repair for congenital heart disease. *Chest* 1999;116(3):740-7.

11. Edmunds S, Weiss I, Harrison R. Extubation Failure in a large pediatric ICU population. *Chest* 2001;119(3):897-900.
12. Kanter RK, Bove EL, Tobin JR. Prolonged mechanical ventilation of infants after open heart surgery. *Crit Care Med* 1986;14:212-4.
13. Heard GG, Lamberti JJ Jr, Park SM, Waldman JD, Wadman J. Early extubation after surgical repair of congenital heart disease. *Crit Care Med* 1985;13:830-2.
14. Prakanrattana U, Valairucha S, Sriyoschati S, Pornvilawan S, Phanchaipetch T. Early extubation following open heart surgery in pediatric patients with congenital heart diseases. *J Med Assoc Thai* 1997;80:87-95.
15. Fischer JE, Allen P, Fanconi S. Delay of extubation in neonates and children after cardiac surgery: impact of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000;26:942-9.
16. The AARC clinical practice guideline. *Respir Care* 1999;44(1):85-90.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



APPENDICES

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยที่ควรทราบ (Patients Information Sheet)

ชื่อโครงการวิจัย	ความสัมพันธ์ระหว่างความล้มเหลวในการถอดที่ช่วยหายใจและภาวะความดันโลหิตของหลอดเลือดไปปอด (พัล โมนารี อาเทอร์) สูง ภายหลังจากผ่าตัดแก้ไขโรคหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดในเด็ก
สถานที่ทำการวิจัย	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ผู้ทำการวิจัย	นายแพทย์จุล นำชัยศิริ
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์นายแพทย์กิตติศักดิ์ กุลวิจิต รองศาสตราจารย์นายแพทย์สมรัตน์ จารุลักษณะนันท์

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดนั้น ความผิดปกติที่หัวใจมีมากมายหลายชนิด ตั้งแต่ชนิดที่ไม่ซับซ้อนจนถึงชนิดที่ซับซ้อนมาก การรักษามักต้องได้รับการผ่าตัดแก้ไขเท่านั้น

ภาวะความดันโลหิตในหลอดเลือดไปปอดสูงซึ่งเป็นสาเหตุของภาวะแทรกซ้อนไปจนถึงการเสียชีวิต หลังการผ่าตัดหัวใจ สามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดชนิดที่มีรอยต่อของระบบไหลเวียนโลหิตเพื่อไปเลี้ยงร่างกายกับระบบไหลเวียนโลหิตเพื่อไปพอกที่ปอด ทำให้เลือดล้นจากรูปไปสู่อุดมากขึ้น เนื่องจากความดันในระบบไหลเวียนโลหิตเพื่อไปเลี้ยงร่างกายนั้นสูงกว่า ซึ่งเราเรียกภาวะนี้ว่าการล้นจากรูปไปสู่อุด (Left-to-right shunt) การที่มีเลือดไปปอดมากขึ้น ทำให้หลอดเลือดไปปอดมีการปรับตัวโดยการหดตัวเพื่อเพิ่มแรงต้านทานต่อปริมาณเลือดที่มากขึ้น เมื่อระยะเวลาผ่านไป แรงต้านทานนี้จะสูงขึ้นเรื่อย ๆ

หลังการผ่าตัดแก้ไขความผิดปกติของหัวใจ ปริมาณเลือดที่ไปปอดจะลดลงสู่ระดับปกติ แต่แรงต้านทานของหลอดเลือดไปปอดนั้นจะลดลงสู่ระดับปกติหรือจะยังคงสูงอยู่ก็ได้ ซึ่งเป็นผลให้ความดันในหลอดเลือดไปปอดสูงกว่าปกติ

การผ่าตัดหัวใจนั้นเป็นที่ยอมรับกันว่าเป็นการผ่าตัดที่ต้องใช้ทรัพยากรสูงมากที่สุดประเภทหนึ่ง ค่าใช้จ่ายในการผ่าตัดร้อยละ 20 เป็นค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในหอผู้ป่วยวิกฤต (ไอซียู) การลดระยะเวลาในการอยู่ใน ICU ของผู้ป่วยจะสามารถลดค่าใช้จ่ายโดยรวมของการผ่าตัดหัวใจได้

สาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยต้องอยู่ในห้องไอซียูคือการที่ผู้ป่วยยังคงต้องใช้เครื่องช่วยหายใจและมีท่อช่วยหายใจอยู่ การถอดท่อช่วยหายใจออกเร็วขึ้นสามารถลดเวลาที่ผู้ป่วยต้องอยู่ในห้องไอซียู แต่ทั้งนี้ทั้งนั้นต้องอยู่บนพื้นฐานของความปลอดภัยของผู้ป่วย มีการพัฒนาในหลาย ๆ ด้านทั้งในด้านวิสัญญีวิทยาและวิธีการผ่าตัด เพื่อเป็นการนำไปสู่การถอดท่อช่วยหายใจที่เร็วขึ้น แต่เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย เราจำเป็นต้องรู้ว่าผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการล้มเหลวของการถอดท่อช่วยหายใจ และไม่พยายามถอดท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยกลุ่มนี้เร็วเกินไปนัก การศึกษาเพื่อให้ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการล้มเหลวของการถอดท่อช่วยหายใจจึงมีความจำเป็น

มีการศึกษาซึ่งเชื่อว่าภาวะความดันในหลอดเลือดไปปอดสูงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงของความล้มเหลวในการถอดท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดหัวใจ แต่การศึกษาเหล่านั้นศึกษาในผู้ป่วยจำนวนไม่มาก บางการศึกษาเป็นการศึกษาย้อนกลับหรือไม่มีการเปรียบเทียบ ซึ่งมีความน่าเชื่อถือน้อย ต้องการการศึกษาที่ชัดเจนกว่านี้

เพื่อบอกว่าภาวะความดันในหลอดเลือดไปปอดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการล้มเหลวในการถอดท่อช่วยหายใจจริงหรือไม่

ข้อมูลของโครงการ

โครงการนี้เป็นการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยเด็กหลังการผ่าตัดแก้ไขโรคหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดเพื่อให้ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างความล้มเหลวในการถอดท่อช่วยหายใจกับภาวะความดันในหลอดเลือดไปปอดที่สูงกว่าปกติว่าภาวะความดันหลอดเลือดไปปอดสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการล้มเหลวของการถอดท่อช่วยหายใจหรือไม่ และระดับของความดันมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องใช้ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจหรือไม่

ประโยชน์ของการทำวิจัย

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยจะสามารถนำไปใช้ช่วยในการตัดสินใจที่จะถอดท่อช่วยหายใจให้เร็วขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง

เป็นประโยชน์ในการใช้ทรัพยากรที่จำกัดได้อย่างมีคุณภาพด้วยการเลือกผ่าตัดผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะต้องอยู่ห้องไอซียูนานในขณะที่มีเตียงในห้องไอซียูว่างอยู่ และเลือกผ่าตัดผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำในขณะที่ต้องการการหมุนเวียนของเตียงในห้องไอซียูที่เร็วขึ้น

ความไม่สะดวกที่อาจเกิดจากการศึกษาวิจัย

ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะความดันโลหิตในหลอดเลือดไปปอดสูงหลังการผ่าตัด มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะความดันโลหิตในหลอดเลือดไปปอดสูงมากขึ้นจนกระทั่งสูงกว่าความดันโลหิตที่ไปเลี้ยงร่างกาย ทำให้หัวใจห้องล่างขวาไม่สามารถบีบเลือดผ่านปอดไปสู่หัวใจห้องซ้ายได้นั้น แพทย์มักจะทำการใส่สายเพื่อวัดความดันในหลอดเลือดไปปอดและ ในหัวใจห้องบนซ้ายอยู่แล้ว การทำวิจัยก็เพียงแต่บันทึกข้อมูลตามที่วัดได้เท่านั้น ไม่ได้มีการทำอะไรเพิ่มเติมแก่ผู้ป่วย

ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะความดันโลหิตในหลอดเลือดไปปอดปกติหรือสูงไม่มาก ความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะความดันโลหิตในหลอดเลือดไปปอดสูงมากขึ้นจนกระทั่งสูงกว่าความดันโลหิตที่ไปเลี้ยงร่างกายนั้นมีน้อย ไม่มีความจำเป็นต้องใส่สายเพื่อวัดความดันในห้องต่าง ๆ ของหัวใจ การวัดความดันสามารถทำได้โดยต่อสายวัดความดันเข้ากับเข็มขนาดเล็ก จากนั้นปักเข็มเข้าไปในหลอดเลือดไปปอดและหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อเครื่องแสดงความดันที่วัดได้ ก็ทำการบันทึก แล้วดึงเข็มออกและดูแลให้ไม่มีเลือดออกจากกรูเข็ม

ท่านจำเป็นต้องเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยนี้หรือไม่

การเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ คณะแพทย์มีหน้าที่ต้องให้การดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างดีที่สุด ไม่ว่าท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมโครงการนี้หรือไม่

แพทย์ที่ท่านสามารถติดต่อได้

ท่านสามารถสอบถามรายละเอียดเพิ่มเติมได้จาก นายแพทย์จุล นำชัยศิริ หมายเลขโทรศัพท์ที่ติดต่อได้ 02-2564944 (ที่ทำงาน) หรือ 01-9260232 (มือถือ)

แบบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

วันที่.....

- ชื่อโครงการวิจัย** ความสัมพันธ์ระหว่างความล้มเหลวในการถอดที่ช่วยหายใจและภาวะความดันโลหิตของ
หลอดเลือดไปปอด (พัลโมนารี อาเทอรี) สูง ภายหลังจากผ่าตัดแก้ไขโรคหัวใจผิดปกติแต่
กำเนิดในเด็ก
- ผู้ทำการวิจัย** นายแพทย์จุล นำชัยศิริ
ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่ 16872
หมายเลขโทรศัพท์ที่ติดต่อได้ 01-926-0232
- วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความล้มเหลวของการถอดที่ช่วยหายใจและภาวะความ
ดันของหลอดเลือดไปปอดสูง ภายหลังจากผ่าตัดแก้ไขโรคหัวใจผิดปกติแต่กำเนิดในเด็ก ว่า
กลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันของหลอดเลือดไปปอดสูง จะมีโอกาสเกิดความล้มเหลวของการถอด
ที่ช่วยหายใจสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันของหลอดเลือดไปปอดปกติหรือไม่ และระดับของ
ความดันของหลอดเลือดไปปอดสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องใส่ที่ช่วยหายใจหรือไม่

รายละเอียดที่จะปฏิบัติต่อผู้สมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

ผู้ที่เข้าร่วมการวิจัยเป็นผู้ป่วยที่ต้องได้รับการผ่าตัดหัวใจอยู่แล้ว การวัดความดันต่าง ๆ ทำในห้องผ่าตัด
และในบางกรณีก็เป็นปกติที่จะต้องใส่สายวัดความดันในปอดอยู่แล้ว ไม่มีหัตถการอะไรที่ต้องทำเพิ่มเติมในผู้
ป่วย

ผลข้างเคียงที่จะเกิดแก่ผู้สมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย

โอกาสที่จะเกิดเลือดออกจากรูที่เข็มเจาะเข้าไปในหลอดเลือดไปปอดเพื่อวัดความดันมีน้อยมาก และ
ปกติก่อนที่จะเสร็จการผ่าตัด ต้องได้รับการตรวจให้แน่ใจว่าเลือดหยุด โอกาสที่จะมีผลข้างเคียงเกิดแก่ผู้เข้าร่วม
การวิจัยจึงน้อยมาก

การรับฟังการชี้แจง

ข้าพเจ้า นาย/นาง.....นามสกุล.....อายุ.....ปี
ที่อยู่.....
หมายเลขโทรศัพท์ที่ติดต่อได้สะดวก.....
เป็นผู้ปกครอง/ผู้อุปการะโดยชอบด้วยกฎหมายของ ค.ช./ค.ญ.....นามสกุล.....
อายุ.....ปี ที่อยู่.....

ได้รับทราบรายละเอียดของโครงการวิจัยเรื่อง “ความสัมพันธ์ระหว่างความล้มเหลวในการถอดที่ช่วย
หายใจและภาวะความดันโลหิตของหลอดเลือดไปปอด (พัลโมนารี อาเทอรี) สูง ภายหลังจากผ่าตัดแก้ไขโรคหัวใจ
ผิดปกติแต่กำเนิดในเด็ก” และข้าพเจ้าเข้าใจวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการ ประโยชน์ และผลข้างเคียงอัน
อาจเกิดต่อตัวผู้อยู่ในปกครอง/ในอุปการะโดยชอบด้วยกฎหมายของข้าพเจ้าทุกประการ

ข้าพเจ้าและผู้อยู่ในปกครอง/ในอุปการะโดยชอบด้วยกฎหมายของข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะงดการเข้าร่วม
โครงการวิจัยโดยมีต้องแจ้งให้ทราบล่วงหน้า และการงดเข้าร่วมโครงการนี้จะไม่มีผลกระทบต่อกรได้รับบริการ
หรือการรักษาที่ผู้อยู่ในปกครอง/ในอุปการะโดยชอบด้วยกฎหมายของข้าพเจ้าจะได้รับแต่อย่างใด

ข้าพเจ้าได้รับทราบจากผู้วิจัยว่าจะไม่เปิดเผยข้อมูลหรือผลการวิจัยของผู้ที่อยู่ในปกครอง/ในอุปการะโดยชอบด้วยกฎหมายของข้าพเจ้าเป็นรายบุคคลต่อสาธารณชน และจะใช้ข้อมูลที่ได้เพื่อเป็นประโยชน์ทางการแพทย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับผู้ที่อยู่ในปกครอง/ในอุปการะโดยชอบด้วยกฎหมายของข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ จะกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็น ด้วยเหตุผลทางวิชาการหรือทางกฎหมายเท่านั้น ซึ่งในกรณีดังกล่าว ข้าพเจ้าและผู้ อยู่ในปกครอง/ในอุปการะโดยชอบด้วยกฎหมายของข้าพเจ้าจะไม่เรียกร้องค่าเสียหายใด ๆ ทั้งสิ้น

ข้าพเจ้าได้รับทราบและได้ซักถามผู้วิจัยจนหมดข้อสงสัยโดยตลอด และยินดีให้ผู้ที่อยู่ในปกครอง/ในอุปการะโดยชอบด้วยกฎหมายของข้าพเจ้าเข้าร่วมการวิจัย จึงได้ลงลายมือไว้เป็นหลักฐานต่อหน้าพยาน

ลงนาม.....ผู้ยินยอม

()

วันที่...../...../.....

ลงนาม.....ผู้วิจัย

()

วันที่...../...../.....

ลงนาม.....พยาน

()

วันที่...../...../.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เลขที่.....

HN...../.....

เพศ.....ชาย.....หญิง

อายุ.....ปี.....เดือน.....วัน

เกิดวันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

การวินิจฉัย.....

การผ่าตัด.....

วันที่ทำผ่าตัด.....เดือน.....พ.ศ.....

น้ำหนักตัว.....กิโลกรัม

ส่วนสูง.....เซนติเมตร

PA pressure ก่อนผ่าตัด.....mmHg

PA pressure หลังผ่าตัด.....mmHg

Aortic cross clamp time.....min.

CPB time.....min.

เวลาถึง ICU.....น.

เวลาถอดท่อช่วยหายใจ.....น.

ยาที่ให้หลังผ่าตัด Dopamine..... $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Dobutamine..... $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Adrenaline..... $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

SNP..... $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

NTG..... $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

Primacor..... $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

อยู่ ICU.....วัน

ออกจากโรงพยาบาลวันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

รวมอยู่โรงพยาบาลหลังผ่าตัด.....วัน

ภาวะแทรกซ้อน.....

VITAE

Mr. Jule Namchaisiri was born on February 3rd, 1967 in Bangkok, Thailand. He graduated his M.D. degree from Faculty of Medicine – Chulalongkorn University in 1991. In the year 1994, he was certified the Thai board of General Surgery from Thai Medical Council. In the year 1996, he was certified the Thai board of Thoracic Surgery from Thai Medical Council. He has been working as an instructor at the Cardiovascular and Thoracic Unit, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University since then. From 1997 to 1999, he was in a fellowship program in Pediatrics and Congenital Heart Surgery and Adult Cardiac Surgery at Cleveland Clinic Foundation, Ohio, USA.

Since June 2001, he has been admitted in the Master degree Program of Health Development at Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, as funded by the Ministry of University.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย