

นิพนธ์ฉบับ

ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบในทารกเกิดก่อนกำหนด

ศรียา ประจักษ์ธรรม*, ศิวรัศมี สีพันธ์**, นิธิดา ควรสถิตย์**,
 ลัดดาวัลย์ บวขประโคน**, ยุพาภรณ์ สำแดงไชย**, สุธาทิพย์ ไชลิตะมงคล*

บทคัดย่อ

- บทนำ:** ถึงแม้จะมีความก้าวหน้าในการดูแลรักษาทารกเกิดก่อนกำหนด แต่อุบัติการณ์การเกิดโรค ความทุพพลภาพ และอัตราการตายของภาวะลำไส้เน่าอักเสบ (necrotizing enterocolitis, NEC) กลับไม่ลดลง ภาวะลำไส้เน่าอักเสบในทารกเกิดก่อนกำหนดเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบในทารกเกิดก่อนกำหนด
- วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทารกเกิดก่อนกำหนดทุกคนที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า ๓๔ สัปดาห์ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ ตั้งแต่วันที่ ๑ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๕๔ ถึงวันที่ ๓๐ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๕๖ การวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ ทำโดยใช้อาการและภาพถ่ายรังสีที่เข้าได้กับภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ ๒ และ ๓ ตาม Bell's criteria และใช้สถิติ multivariate logistic regression analysis ในการหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบ
- ผลการศึกษา:** มีทารกเกิดก่อนกำหนดจำนวน ๒๒ คนจากทารกทั้งหมด ๑๔๖ คน คิดเป็นร้อยละ ๑๕ ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบในกลุ่มนี้มีทารกจำนวน ๖ คน คิดเป็นร้อยละ ๒๗.๓ เมื่อได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ พบว่ามีผลเพาะเชื้อในกระแสเลือดขึ้นเชื้อแบคทีเรียโดยพบว่าเป็นเชื้อ coagulase-negative staphylococci และ *Escherichia coli* ร้อยละ ๘๓.๓ และร้อยละ ๑๖.๗ ตามลำดับ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด NEC ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ มารดาไม่ฝากครรภ์ (adjusted odds ratio [OR] ๖.๘๘, 95% confidence interval [CI] ๑.๒๗ - ๓๗.๒๒, $p = ๐.๐๓$) มารดาได้รับการวินิจฉัยภาวะน้ำคร่ำอักเสบ (chorioamnionitis) (OR ๑๘.๐๔, 95%CI ๑.๒๔ - ๒๖๐.๔๗, $p = ๐.๐๓$) ทารกเกิดที่โรงพยาบาลอื่น (OR ๙.๙๓, 95%CI ๑.๕๕ - ๖๓.๗๓, $p = ๐.๐๒$) และทารกมีอายุครรภ์ < ๒๘ สัปดาห์ (OR ๒๓.๗๔, 95%CI ๔.๗๒ - ๑๑๙.๔๒, $p < ๐.๐๑$)
- วิจารณ์ และสรุปผลการศึกษา:** โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติมีอุบัติการณ์การเกิด NEC ของทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า ๓๔ สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ ๑๕ โดยมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิด NEC ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ มารดาไม่ฝากครรภ์ มารดาได้รับการวินิจฉัยภาวะน้ำคร่ำอักเสบ ทารกมีอายุครรภ์ < ๒๘ สัปดาห์ และทารกเกิดที่โรงพยาบาลอื่น
- คำสำคัญ:** ภาวะลำไส้เน่าอักเสบ, ทารกเกิดก่อนกำหนด

วันที่รับบทความ: ๑๓ กันยายน ๒๕๕๙

วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๑๘ กันยายน ๒๕๖๐

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

** หอผู้ป่วยวิกฤตทารกแรกเกิด โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

ผู้ให้ติดต่อ: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศรียา ประจักษ์ธรรม ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ๙๙ หมู่ ๑๘ ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี ๑๒๑๒๐ โทร. ๐๒ - ๙๒๖ - ๙๕๑๔ อีเมล sariyarpd238@yahoo.com

บทนำ

ภาวะลำไส้เน่าอักเสบ หรือ Necrotizing enterocolitis (NEC) เป็นปัญหาที่สำคัญในทารกเกิดก่อนกำหนด โดยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักน้อยกว่า ๑,๕๐๐ กรัม ร้อยละ ๗ - ๑๑^{๑-๓} อัตราการเสียชีวิตร้อยละ ๓๐^{๒,๔} ทารกที่มีภาวะลำไส้เน่าอักเสบจะมีอาการท้องอืด ซึม รับนมที่ให้ได้ไม่ดี (feeding intolerance) ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบ ได้แก่ ทารกเกิดก่อนกำหนด การได้รับยาปฏิชีวนะ การได้รับเลือดเป็นต้น จากข้อมูลของหอผู้ป่วยวิกฤตทารกแรกเกิดโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบในปี พ.ศ. ๒๕๕๔ พบร้อยละ ๑๗.๖ ซึ่งมากกว่าข้อมูลเฉลี่ยทั่วไป ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า ๓๔ สัปดาห์ เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปปรับปรุงการดูแลผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนด ในการลดการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบต่อไป

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยผ่านการพิจารณาด้านจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมในคน ของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ทำการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนดทุกคนที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า ๓๔ สัปดาห์ ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ ตั้งแต่วันที่ ๑ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๕๔ ถึงวันที่ ๓๐ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๕๖ หากทารกเสียชีวิตภายในอายุ ๗๒ ชั่วโมง หรือเวชระเบียนของทารกมีข้อมูลไม่ครบสมบูรณ์จะถูกคัดออกจากการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป STATA วิเคราะห์ค่าสถิติข้อมูลผลการวิจัย นำเสนอการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปโดยแสดงผลเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงโดยใช้ multivariable logistic regression analysis แสดงค่า odds ratio โดยถือว่าค่า $p < 0.05$ มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำนิยาม ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ หมายถึง ทารกที่มีความรุนแรงของภาวะลำไส้เน่าอักเสบ ตั้งแต่ระยะที่ ๒ ขึ้นไป ตาม Bell's staging criteria^๕ ซึ่งวินิจฉัยโดยใช้อาการ อาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ร่วมกับภาพถ่ายรังสีช่องท้อง

ผลการศึกษา

มีทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า ๓๔ สัปดาห์ที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ ตั้งแต่วันที่ ๑ กรกฎาคม พ.ศ. ๒๕๕๔ ถึงวันที่ ๓๐ มิถุนายน พ.ศ. ๒๕๕๖ จำนวน ๑๔๖ คน ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะลำไส้เน่าอักเสบ จำนวน ๒๒ คน คิดเป็นร้อยละ ๑๕ โดยเป็นภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ ๒ จำนวน ๑๙ คน (ร้อยละ ๘๖.๔) และระยะที่ ๓ จำนวน ๓ คน (ร้อยละ ๑๓.๖) อายุเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัยเท่ากับ ๑๓.๔ ± ๙.๒ วัน ส่วนใหญ่ได้รับการรักษาโดยการให้สารน้ำ ส่วนประกอบของเลือด และยาปฏิชีวนะ มีเพียง ๔ คน (ร้อยละ ๑๘.๒) ที่ต้องได้รับการผ่าตัดรักษา และมีทารกเสียชีวิตจำนวน ๓ คน คิดเป็นอัตราการตายร้อยละ ๑๓.๖

ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบจำนวน ๖ คน คิดเป็นร้อยละ ๒๗.๓ พบว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิตร่วมด้วย โดยพบว่าเป็นเชื้อ coagulase-negative staphylococci และเชื้อ *Escherichia coli* คิดเป็นร้อยละ ๘๓.๓ และ ๑๖.๗ ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะทั่วไปของทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ และทารกที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ (ตารางที่ ๑) พบว่าทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ มีประวัติมารดาไม่ฝากครรภ์มากกว่า เกิดที่โรงพยาบาลอื่นมากกว่า และมีอายุครรภ์น้อยกว่าทารกที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ มีจำนวนวันนอนโรงพยาบาล ๘๔.๘ ± ๔๖.๔ วัน มากกว่าทารกที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย (๓๔.๗ ± ๓๖.๗ วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีค่ารักษาพยาบาลเฉลี่ย $๔๘๒,๕๖๗.๙๕ \pm ๓๒๒,๐๐๖.๔๗$ บาท ซึ่งมากกว่าทารกที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย ๓ เท่า ($๑๕๒,๖๖๒.๕๙ \pm ๒๓๑,๒๑๘.๒$ บาท) (ตารางที่ ๑)

ตารางที่ ๑ ลักษณะทั่วไปของทารกที่ได้รับและไม่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ

ลักษณะ	วินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ (n = ๒๒)	ไม่ได้วินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ (n = ๑๒๔)	p-value
อายุมารดา* (ปี)	๒๖.๙ ± ๖.๖๙	๒๗.๔๔ ± ๖.๖๗	๐.๙๙
เชื้อชาติไทย**	๑๙ (๘๖.๓๖)	๑๐๘ (๘๗.๑)	๐.๗๖
ไม่ฝากครรภ์**	๖ (๒๗.๒๗)	๑๒ (๙.๖๘)	๐.๐๓
ภาวะน้ำคร่ำอักเสบ**	๒ (๙.๐๙)	๒ (๑.๖๑)	๐.๑๑
มารดาได้รับยาปฏิชีวนะก่อนคลอด**	๕ (๒๒.๗๓)	๔๓ (๓๔.๖๘)	๐.๓๓
ได้รับสเตียรอยด์ก่อนคลอด**	๑๓ (๕๙.๐๙)	๘๔ (๖๘.๗๔)	๐.๔๗
เกิดที่โรงพยาบาลอื่น**	๕ (๒๒.๗๓)	๕ (๔.๐๓)	< ๐.๐๑
คลอดปกติ**	๑๖ (๗๒.๗๓)	๖๔ (๕๑.๖๑)	๐.๑๐
เพศชาย**	๑๑ (๕๐)	๗๑ (๕๗.๒๖)	๐.๖๔
น้ำหนักแรกเกิด* (กรัม)	๓,๑๔๙.๑ ± ๓๕๐.๔๖	๓,๖๒๓.๓๑ ± ๓๒๐.๑๓	๐.๕๘
อายุครรภ์* (สัปดาห์)	๒๘.๕๘ ± ๒.๐๕	๓๒.๐๖ ± ๑.๙๐	< ๐.๐๑
Apgar ที่ ๑ นาที***	๘ (๐ - ๙)	๙ (๐ - ๙)	๐.๐๗
Apgar ที่ ๕ นาที***	๑๐ (๑ - ๑๐)	๑๐ (๑ - ๑๐)	๐.๑๕
Apgar ที่ ๑ นาที < ๗	๘ (๔๒.๑๑)	๓๖ (๒๙.๐๓)	๐.๒๙
ได้รับยา H ₂ blocker**	๔ (๑๘.๑๘)	๕ (๔.๐๓)	๐.๐๓
ได้รับยาปฏิชีวนะ**	๙.๙๐ ± ๖.๕๓	๙.๔๒ ± ๕.๕๕	๐.๓๒
ได้รับยา Ibuprofen**	๘ (๓๖.๓๖)	๑๕ (๑๒.๑)	< ๐.๐๑
ได้รับนมแม่**	๗ (๖๖.๖๗)	๑๗ (๘๖.๑๘)	< ๐.๐๑
เสียชีวิต**	๓ (๑๓.๖๔)	๓ (๒.๔๒)	< ๐.๐๑
จำนวนวันที่นอนโรงพยาบาล* (วัน)	๘๔.๘ ± ๔๖.๔	๓๔.๗ ± ๓๖.๗	< ๐.๐๑
ค่ารักษาพยาบาล* (บาท)	๔๘๒,๕๖๗.๙๕ ± ๓๒๒,๐๐๖.๔๗	๑๕๒,๖๖๒.๕๙ ± ๒๓๑,๒๑๘.๒	< ๐.๐๑

* แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

** แสดงผลเป็นจำนวน (ร้อยละ)

*** แสดงผลเป็นมัธยฐาน (ค่าน้อยสุด สูงสุด)

เมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบ โดยใช้ multivariable analysis (ตารางที่ ๒) พบว่า ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ มารดาไม่ฝากครรภ์ (adjusted odds ratio [OR] ๖.๘๘, 95% confidence interval [CI] ๑.๒๗ - ๓๗.๒๒,

p = ๐.๐๓) มารดาได้รับการวินิจฉัยภาวะน้ำคร่ำอักเสบ (OR ๑๘.๐๔, 95%CI ๑.๒๔ - ๒๖๐.๔๗, p = ๐.๐๓), เกิดที่โรงพยาบาลอื่น (OR ๙.๙๓, 95%CI ๑.๕๕ - ๖๓.๗๓, p = ๐.๐๒) และทารกมีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ ๒๘ สัปดาห์ (OR ๒๓.๗๔, 95%CI ๔.๗๒ - ๑๑๙.๔๒, p < ๐.๐๑)

ตารางที่ ๒ วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของภาวะลำไส้เน่าอักเสบด้วย odds ratio โดยใช้ multivariable analysis

ปัจจัยเสี่ยง	odds ratio	95%CI	p-value
ไม่ฝากครรภ์	๖.๘๘	๑.๒๗ - ๓๗.๒๒	๐.๐๓
ภาวะน้ำคร่ำอักเสบ	๑๘.๐๔	๑.๒๔ - ๒๖๐.๔๗	๐.๐๓
อายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ ๒๘ สัปดาห์	๒๓.๗๔	๔.๗๒ - ๑๑๙.๔๒	< ๐.๐๑
ได้รับสเตียรอยด์ก่อนคลอด	๐.๖๙	๐.๑๘ - ๒.๖๕	๐.๕๙
เกิดที่โรงพยาบาลอื่น	๙.๙๓	๑.๕๕ - ๖๓.๗๓	๐.๐๒
ได้รับยา H ₂ blocker	๐.๑๙	๐.๐๑ - ๒.๔๓	๐.๒๐
ได้รับยา Ibuprofen	๓.๘๓	๐.๖๕ - ๒๒.๕๗	๐.๑๔
ได้รับนมแม่	๐.๓๒	๐.๐๘ - ๑.๒๓	๐.๑๐

วิจารณ์ และสรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบในทารกเกิดก่อนกำหนดร้อยละ ๗ - ๑๑^{๑-๓} พบการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิตร่วมด้วยร้อยละ ๔๐ - ๖๐^{๖-๑๐} เชื้อที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ *Enterobacteriaceae* spp. รองลงมา ได้แก่ เชื้อ *Staphylococcus* spp. และ *Clostridium* spp.^{๑๑-๑๔} การศึกษานี้พบว่า ที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบในทารกเกิดก่อนกำหนดร้อยละ ๑๕ ซึ่งมากกว่าข้อมูลเฉลี่ยทั่วไป แต่มีการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสโลหิตร่วมด้วยร้อยละ ๒๗.๓ น้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา และพบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุได้แก่ เชื้อ coagulase-negative staphylococci และเชื้อ *Escherichia coli*

ถึงแม้การศึกษานี้จะพบว่า ทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะลำไส้เน่าอักเสบจะมีอัตราการตายร้อยละ ๑๓.๖ น้อยกว่าข้อมูลที่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า ทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะลำไส้เน่าอักเสบมีอัตราการตายร้อยละ ๓๐^{๖,๑๔} แต่เนื่องจากภาวะลำไส้เน่าอักเสบส่งผลให้ทารกมีปัญหาในระยะยาว เช่น ทารกอาจมีปัญหาการเจริญเติบโตและพัฒนาการล่าช้า^{๑๖} เป็นต้น และยังเป็นปัญหาในการเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายในการรักษา จากการศึกษาของ Bisquera JA และคณะ พบว่า ทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะลำไส้เน่าอักเสบที่ได้รับการรักษาด้วยยา จะมีค่าใช้จ่ายประมาณ ๖๐,๐๐๐ ดอลลาร์สหรัฐ หากต้องได้รับการผ่าตัด ค่าใช้จ่ายจะเพิ่มขึ้นเป็น ๒๐๐,๐๐๐ ดอลลาร์สหรัฐ^{๑๗} จากการศึกษานี้ก็พบเช่นเดียวกันว่า ภาวะลำไส้เน่าอักเสบเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายในการรักษา โดยทารกที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบมีจำนวนวันนอนโรงพยาบาล มากกว่าทารกที่ไม่ได้รับการ

วินิจฉัย ประมาณ ๒.๔ เท่าและมีค่ารักษาพยาบาลเฉลี่ย มากกว่าทารกที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย ๓ เท่า ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการลดการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบในทารกเกิดก่อนกำหนดโดยการหาปัจจัยเสี่ยง

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า มีหลายปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบของทารกเกิดก่อนกำหนด ได้แก่ ทารกที่มีคะแนน Apgar ต่ำ การใส่สายสวนหลอดเลือดสะดือ (umbilical catheterizations) ทารกที่มีการหยุดหายใจร่วมกับมีอัตราการเต้นของหัวใจช้ากว่าปกติ (apnea) ภาวะ respiratory distress syndrome ภาวะขาดเลือดและขาดออกซิเจน (hypoxic-ischemic events)^{๑๘-๒๑} การได้รับยา indomethacin^{๑๙} การได้รับยากลุ่ม H₂-blocker^{๒๒} ทารกที่มารดาได้รับการวินิจฉัยภาวะน้ำคร่ำอักเสบ ซึ่งเมื่อตรวจน้ำจากกระเพาะอาหารของทารกจะพบเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil เหมือนกับที่พบในน้ำคร่ำ^{๒๓} ซึ่งบ่งชี้ว่าการอักเสบเกิดขึ้นในลำไส้^{๒๔} ภาวะน้ำคร่ำอักเสบยังทำให้ทารกมีการเจริญเติบโตและการกระตุ้นภูมิคุ้มกันชนิด T-cells ของลำไส้ที่ผิดปกติ^{๒๕} จึงเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบ นอกจากนี้การให้นมผงสำหรับทารก การให้นมด้วยอัตราเร็ว หรือเพิ่มปริมาณนมให้ทารกเร็วมากเกินไป^{๒๖, ๒๗} จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบ แต่ถ้าหากทารกได้รับนมแม่จะช่วยลดการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบ^{๒๘, ๒๙} การศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบของทารกเกิดก่อนกำหนด ได้แก่ มารดาไม่ฝากครรภ์ (OR ๖.๘๘, 95%CI ๑.๒๗ - ๓๗.๒๒, p = ๐.๐๓) มารดาได้รับการวินิจฉัยภาวะน้ำคร่ำอักเสบ (OR ๑๘.๐๔, 95%CI ๑.๒๔ - ๒๖๐.๔๗, p = ๐.๐๓), ทารกเกิดที่โรงพยาบาลอื่น (OR ๙.๙๓, 95%CI ๑.๕๕ - ๖๓.๗๓, p = ๐.๐๒) และทารกมีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือ

เท่ากับ ๒๘ สัปดาห์ (OR ๒๓.๗๔, 95%CI ๔.๗๒ - ๑๑๙.๔๒, $p < ๐.๐๑$) สำหรับการได้รับยา ibuprofen น่าจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบและการให้นมแม่บางส่วนในการช่วยลดการเกิดภาวะ NEC แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเนื่องจากมาจากจำนวนทารกที่เข้าร่วมการศึกษาไม่เพียงพอ การศึกษานี้ไม่ได้วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น การใส่สายสวนสะดือ ทารกที่มีการหยุดหายใจร่วมกับมีอัตราการเต้นของหัวใจช้ากว่าปกติ เป็นต้น เนื่องจากโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติมีแนวทางปฏิบัติในการดูแลรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดเพื่อลดการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบ ได้แก่ มีทีมกุมารแพทย์ไปรับเด็กที่เกิดก่อนกำหนดทำให้ลดภาวะขาดเลือดและขาดออกซิเจน นโยบายในการจำกัดจำนวนวันที่ต้องใส่สายสวนสะดือ การให้ยา aminophylline ป้องกันการหยุดหายใจในทารกเกิดก่อนกำหนด แนวทางปฏิบัติในการจำกัดการเพิ่มปริมาณนมให้กับทารกเกิดก่อนกำหนด ดังนั้นในการลดการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบในทารกเกิดก่อนกำหนด นอกจากแนวทางปฏิบัติที่มีอยู่ กุมารแพทย์และทีมผู้ดูแลควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบในทารกกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ ทารกที่มารดาไม่ฝากครรภ์ ทารกที่มารดาได้รับการวินิจฉัยภาวะน้ำคร่ำอักเสบ ทารกมีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ ๒๘ สัปดาห์ ทารกที่เกิดที่โรงพยาบาลอื่น และควรส่งเสริมให้ทารกได้รับนมแม่มากขึ้น

สรุปผลการศึกษา อุบัติการณ์การเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบของทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์น้อยกว่า ๓๔ สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ ๑๕ โดยพบมีการติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วยร้อยละ ๒๗.๓ และมีอัตราการตายร้อยละ ๑๓.๖ โดยพบว่าปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ทารกที่มารดาไม่ฝากครรภ์ ทารกที่มารดาได้รับการวินิจฉัยภาวะน้ำคร่ำอักเสบ ทารกที่เกิดที่โรงพยาบาลอื่น และทารกมีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ ๒๘ สัปดาห์

ข้อเสนอแนะ เพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบหากเป็นไปได้เมื่อมารดามีโอกาสจะคลอดทารกเกิดก่อนกำหนด ควรส่งตัวมารดาพร้อมทารกในครรภ์มารับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลที่สามารถให้การดูแลทารกเกิดก่อนกำหนดได้ กุมารแพทย์และทีมผู้ดูแลควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบในทารกกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ ทารกที่มารดาไม่ฝากครรภ์ ทารกที่มารดาได้รับการวินิจฉัยภาวะน้ำคร่ำอักเสบ ทารกมีอายุครรภ์น้อยกว่าหรือเท่ากับ ๒๘ สัปดาห์ ทารกที่เกิดที่โรงพยาบาลอื่น และส่งเสริมการให้นมแม่ในทารกเกิดก่อนกำหนดเพื่อลดการเกิดภาวะภาวะลำไส้เน่าอักเสบ

เอกสารอ้างอิง

1. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs* 2008; 68:1227-38.
2. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147 e1-8.
3. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-56.
4. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Kenny M, Weldon C, Lillehei C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009;44:1072-5.
5. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:e1-7.
6. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, Wludyka PS, Mollitt DL, Garrison RD, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005;40:371-6.
7. Faix RG, Nelson M. Neonatal enterocolitis: progress, problems, and prospects. In: David TJ, editor. *Recent advances in Paediatrics*, vol. 16. Edinburgh:Churchill Livingstone; 1998. p. 359-407.
8. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Mollitt DL, Pieper P, Wludyka PS. Surgical management of bowel perforations and outcome in very low-birth-weight infants ($\leq 1,200$ g). *J Pediatr Surg* 2004;39:190-4.
9. Cole CR, Hansen NI, Higgins RD, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, et al. Bloodstream infections in very low birth weight infants with intestinal failure. *J Pediatr* 2012;160:54-9.

๑๐. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, Pieper P, Teng RJ, Raja S, et al. Neonatal gut injury and infection rate: impact of surgical debridement on outcome. *Pediatr Surg Int* 2005;21:977-82.
๑๑. Powell J, Bureau MA, Pare C, Gaildry ML, Cabana D, Patriquin H. Necrotizing enterocolitis. Epidemic following an outbreak of *Enterobacter cloacae* type 3305573 in a neonatal intensive care unit. *Am J Dis Child* 1980;134:1152-4.
๑๒. Mollitt DL, Tepas JJ 3rd, Talbert JL. The microbiology of neonatal peritonitis. *Arch Surg* 1988;123:176-9.
๑๓. Howard FM, Flynn DM, Bradley JM, Noone P, Szawatkowski M. Outbreak of necrotizing enterocolitis caused by *Clostridium butyricum*. *Lancet* 1977;2:1099-102.
๑๔. Van Acker J, de Smet F, Muyltermans G, Bougateg A, Naessens A, Lauwers S. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with *Enterobacter sakazakii* in powdered milk formula. *J Clin Microbiol* 2001;39:293-7.
๑๕. Hunter CJ, Upperman JS, Ford HR, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis (NEC). *Pediatr Res* 2008;63:117-23.
๑๖. Bisquera JA, Cooper TR, Berseth CL. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2002;109:423-8.
๑๗. Arnold M, Moore SW, Sidler D, Kirsten GF. Long-term outcome of surgically managed necrotizing enterocolitis in a developing country. *Pediatr Surg Int* 2010;26:355-60.
๑๘. Neu J. The myth of asphyxia and hypoxia-ischemia as primary causes of necrotizing enterocolitis. *Biol Neonate* 2005;87:97-8.
๑๙. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, Wludyka PS, Teng RJ, Hastings LK, et al. Prenatal or postnatal indomethacin exposure and neonatal gut injury associated with isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2010;30:786-93.
๒๐. Nowicki PT, Caniano DA, Hammond S, Giannone PJ, Besner GE, Reber KM, et al. Endothelial nitric oxide synthase in human intestine resected for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2007;150:40-5.
๒๑. Nankervis CA, Giannone PJ, Reber KM. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:83-91.
๒๒. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics* 2012;129:e40-5.
๒๓. Miralles R, Hodge R, McParland PC, Field DJ, Bell SC, Taylor DJ, et al. Relationship between antenatal inflammation and antenatal infection identified by detection of microbial genes by polymerase chain reaction. *Pediatr Res* 2005;57:570-7.
๒๔. Arnon S, Grigg J, Silverman M. Association between pulmonary and gastric inflammatory cells on the first day of life in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:59-61.
๒๕. Wolfs TG, Burman WA, Zoer B, Moonen RM, Derikx JP, Thuijls G, et al. Endotoxin induced chorioamnionitis prevents intestinal development during gestation in fetal sheep. *PLoSOne* 2009;4:e5837.

๒๖. Kamitsuka MD, Horton MK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics* 2000;105:379-84.
๒๗. Anderson DM, Kleigman RM. The relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 1991;8:62-7.
๒๘. Caplan MS, Hedlund E, Adler L, Hsueh W. Role of asphyxia and feeding in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Pathol* 1994;14:1017-28.
๒๙. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990;336:1519-23.

Abstract

Risk factors of necrotizing enterocolitis in preterm infants

Sariya Prachukthum*, Siwarus Seephan**, Nithida Kuansathit**, Laddawan Buadprakhon**, Yupaporn Sumdangchai**, Sudatip Kositamongkol*

* Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Thammasat University

** Neonatal Intensive Care Unit, Thammasat Hospital

Introduction: Advances in the treatment of preterm infants have not decreased the incidence, morbidity and mortality of necrotizing enterocolitis (NEC). The causes of NEC in preterm infants are multi-factorial. Objectives was to identify risk factors associated with NEC in preterm infants less than 34 weeks' gestation.

Method: A retrospective review was conducted. Infants who were born at less than 34 weeks' gestation and admitted to Neonatal Intensive Care Unit at Thammasat Hospital between July 1, 2011 and June 30, 2013 were enrolled in this study. A diagnosis of NEC was made based on clinical and radiological evidence of NEC stage II or III, according to Bell's criteria. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify risk factors.

Result: Twenty-two of 146 (15%) preterm infants were diagnosed as NEC. Six (27.3%) infants had positive blood cultures at the diagnosis with coagulase-negative staphylococci (83.3%) and *Escherichia coli* (16.7%). The risk factors associated with NEC were no prenatal care (adjusted odds ratio [OR] 6.88, 95% CI 1.27 - 37.22, $p = 0.03$), maternal chorioamnionitis (OR 18.04, 95%CI 1.24 - 260.47, $p = 0.03$), outborns (OR 9.93, 95%CI 1.55 - 63.73, $p = 0.02$) and gestational age less than 28 weeks (OR 23.74, 95%CI 4.72 - 119.42, $p < 0.01$).

Discussion and Conclusion: At Thammasat hospital, the incidence of NEC in preterm infants was 15%. Major risk factors of NEC were infants whose mothers had no prenatal care, maternal chorioamnionitis, infants who were born at less than 28 weeks' gestation and transferred from other hospitals.

Key words: Necrotizing enterocolitis, Preterm infants