



ปัจจัยเสี่ยงของการให้อาหารทางระบบทางเดินอาหารต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าใน  
ทารกเกิดก่อนกำหนด

**Risk Factors of Enteral Nutrition on Necrotizing Enterocolitis in  
Preterm Infants**

ปาริชาติ ณ พัทลุง

**Parichart Na Patthalung**

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก  
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of  
Master of Pharmacy in Clinical Pharmacy**

**Prince of Songkla University**

**2552**

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

(1)

ชื่อวิทยานิพนธ์                      ปัจจัยเสี่ยงของการให้อาหารทางระบบทางเดินอาหารต่อการเกิด  
 ภาวะลำไส้เน่าในทารกเกิดก่อนกำหนด

ผู้เขียน                                      นางสาวปาริชาติ ณ พัทลุง

สาขาวิชา                                    เภสัชกรรมคลินิก

<p>อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก</p> <p>.....</p> <p>(รองศาสตราจารย์ ดร. โปยม วงศ์ภูวรักษ์)</p>	<p>คณะกรรมการสอบ</p> <p>.....ประธานกรรมการ</p> <p>(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ศิริมา มหัทธนาคุลย์)</p> <p>.....กรรมการ</p> <p>(รองศาสตราจารย์ ดร.บุษบา จินดาวิจักขณ์)</p> <p>.....กรรมการ</p> <p>(แพทย์หญิงจิรวรรณ วรณโร)</p> <p>.....กรรมการ</p> <p>(รองศาสตราจารย์ ดร. โปยม วงศ์ภูวรักษ์)</p> <p>.....กรรมการ</p> <p>(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. มาลี โรจน์พิบูลสถิตย์)</p> <p>(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. มาลี โรจน์พิบูลสถิตย์)</p>
---	---

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยฉบับนี้เป็นส่วน  
 หนึ่งของการศึกษา ตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก

.....

(รองศาสตราจารย์ ดร. เกริกชัย ทองหนู)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อวิทยานิพนธ์	ปัจจัยเสี่ยงของการให้อาหารทางระบบทางเดินอาหารต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าในทารกเกิดก่อนกำหนด
ผู้เขียน	นางสาวปาริชาติ ณ พัทลุง
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา	2551

### บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าในทารกเกิดก่อนกำหนด ได้แก่ ปัจจัยการให้อาหารทางระบบทางเดินอาหาร, ปัจจัยทางด้านทารก, ปัจจัยทางด้านมารดาและปัจจัยอื่น ๆ รวมถึงศึกษาอัตราการเกิดโรคและอัตราการตายเนื่องจากภาวะดังกล่าว รูปแบบการศึกษาคือ matched case-control โดยศึกษาข้อมูลย้อนหลังเป็นเวลา 5 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2545 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2550 ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดโรงพยาบาลหาดใหญ่ซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นลำไส้เน่าในทารกเกิดก่อนกำหนดเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็นทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็นโรค จับคู่แบบ 1:1 ด้วยน้ำหนักแรกเกิด  $\pm 125$  กรัม เก็บข้อมูลทั้งหมด 121 คู่ วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ ที่ศึกษาต่อการเกิดโรค โดยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว ส่วนการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงซ้อนเพื่อควบคุมตัวแปรกวนต่อการเกิดโรค ใช้การวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณ จิสติก

ผลการศึกษาพบทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะลำไส้เน่า จำนวน 121 ราย คิดเป็นอัตราการเกิดโรค 2.83 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย อัตราการตายร้อยละ 27.27 โดยกลุ่มศึกษามีค่า risk index score มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (p value < 0.05) แสดงถึงกลุ่มศึกษามีอาการทางคลินิกไม่คงที่มากกว่า

โดยปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญต่อการเกิดโรค จากการวิเคราะห์แบบถดถอยพหุคูณจิสติก ได้แก่ การได้รับอาหารแบบ full strength formula ก่อนเกิด necrotizing enterocolitis (NEC) (adjusted OR = 10.17, 95% CI = 3.18-32.53), การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ (adjusted OR = 7.69, 95% CI = 2.61-22.67), ภาวะ Patent Ductus Arteriosus ที่ได้รับการรักษาด้วย indomethacin (adjusted OR = 4.14, 95% CI = 1.58-10.80), การเปลี่ยนถ่ายเลือด (adjusted OR = 7.07, 95% CI = 1.69-29.57), ภาวะทารกหยุดหายใจ (adjusted OR = 3.03, 95% CI = 1.11-8.26), ค่า risk index score (adjusted OR = 1.43, 95% CI = 1.02-2.00) และภาวะ fetal distress ในมารดาก่อนคลอด (adjusted OR = 11.71, 95% CI = 1.27-107.93) ดังนั้นการได้รับอาหารทางระบบทางเดินอาหาร

การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ และภาวะที่ส่งผลให้เกิดการขาดเลือดของลำไส้ อาจเป็นสาเหตุร่วมสำคัญของการเกิด NEC อย่างไรก็ตามการศึกษาครั้งนี้พบว่า การได้รับไขมันทางหลอดเลือดดำเพิ่มการเกิด NEC ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ไขมันมีผลกระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เพิ่มการติดเชื้อ โดยเฉพาะในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีการพัฒนาของระบบภูมิคุ้มกันยังไม่สมบูรณ์ และยังเป็นสารตั้งต้นของกลุ่ม eicosanoids ซึ่งส่งผลให้หลอดเลือดดำบริเวณลำไส้หดตัว ซึ่งอาจส่งเสริมให้เกิด NEC ผลการศึกษาเฉพาะในทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่ เมื่อควบคุมด้วยตัวแปรกวน (risk index score) พบว่า การเริ่มให้ enteral nutrition เร็วและการปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นแบบ trophic enteral nutrition มีแนวโน้มลดการเกิด NEC แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

<b>Thesis Title</b>	Risk factors of enteral nutrition on necrotizing enterocolitis in preterm infants
<b>Author</b>	Miss Parichart Na Patthalung
<b>Major Program</b>	Clinical Pharmacy
<b>Academic Year</b>	2008

## ABSTRACT

This study aimed to identify risk factors associated with necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm infants including enteral nutrition factors, neonate and maternal and other factors, and to evaluate the morbidity and mortality rate of NEC. A five year retrospective matched case-control study was performed from October 1, 2002 to September 30, 2007. One hundred and twenty one match pairs of preterm neonates were observed. Among, neonates who were admitted at neonate intensive care unit at Hatyai Hospital and diagnosed as necrotizing enterocolitis were matched with those who were also admitted at the same hospital with different diagnosis during the same period. There were matched one-to-one for  $\pm 125$  grams. Univariate analysis, Likelihood ratio test, multivariate analysis by conditional logistic regression, odds ratio (OR) and 95% Confidence Interval (CI) were employed.

There were 121 preterm neonates who were diagnosed as necrotizing enterocolitis. The morbidity rate was 2.83 per 1,000 live, mortality rate was 27.27 percent. The case patients had statistically significant higher scores on the risk index than did control patients ( $p < 0.05$ ), which indicated that cases were more sick or were at unstable clinical status than controls.

Data from multivariate analysis indicated that the statistically significant risk factors of NEC were the intake of full strength formula before diagnosis of NEC (adjusted OR = 10.17, 95% CI = 3.18-32.53), intravenous lipid (adjusted OR = 7.69, 95% CI = 2.61-22.67), patent ductus arteriosus treated with indomethacin (adjusted OR = 4.14, 95% CI = 1.58-10.80), exchange transfusion (adjusted OR = 7.07, 95% CI = 1.69-29.57), apnea (adjusted OR = 3.03, 95% CI = 1.11-8.26), risk index score (adjusted OR = 1.43, 95% CI = 1.02-2.00) and maternal fetal distress (adjusted OR = 11.71, 95% CI = 1.27-107.93). Enteral nutrition, intravenous lipid and ischemic bowel could be multifactorial etiologies of NEC. However, in our study,

intravenous lipid increased the risk of NEC, which contrasted to the other previous studies. Lipids exhibit immunosuppressive effect and increase susceptible to infection, especially in preterm neonates who had immature immune system. In addition, lipids serve as the precursors of eicosanoids that cause mesenteric vasoconstriction and might leads to NEC. Among all fed pairs, early and trophic enteral nutrition trends to decrease NEC but was not statistically significant.

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	(3)
Abstract	(5)
กิตติกรรมประกาศ	(7)
สารบัญ	(8)
รายการตาราง	(10)
รายการภาพประกอบ	(11)
ตัวย่อและสัญลักษณ์	(12)
บทที่	
1. บทนำ	
1.1 บทนำตั้งเรื่อง	1
1.2 วัตถุประสงค์	3
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
2. ทบทวนวรรณกรรม	5
3. วิธีการวิจัย	
3.1 รูปแบบการวิจัย	42
3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่จะศึกษา	42
3.3 นิยามศัพท์	42
3.4 ขนาดตัวอย่าง	42
3.5 วิธีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจากประชากรที่จะศึกษา	43
3.6 กรอบแนวคิดการวิจัย	45
3.7 วิธีดำเนินการวิจัย	46
3.8 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	52
3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล	52
4. ผลและการอภิปรายผล	53
5. บทสรุปและข้อเสนอแนะ	84
เอกสารอ้างอิง	88

## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
ภาคผนวก	
ก    แบบประเมิน Risk index score	97
ข    ระดับขั้นของ NEC สำหรับการวินิจฉัยตามความรุนแรงของโรค (Bell's stage)	98
ค    นิยามศัพท์	100
ง    แบบบันทึกข้อมูล	106
จ    แบบตอบรับทางจริยธรรม	110
ฉ    การให้ระดับคะแนน Apgar ตามอาการแสดงของทารก	111
ช    การประเมินอายุครรภ์โดยวิธีของ Ballard	112
ซ    ค่า Blood pressure ในทารกเกิดก่อนกำหนด	113
ฅ    Normal laboratory ranges ของโรงพยาบาลขนาดใหญ่	114
ประวัติผู้เขียน	119



## รายการตาราง

ตาราง	หน้า
1. การรักษา NEC	13
2. การศึกษาเกี่ยวกับแนวทางการป้องกันการเกิด NEC	15
3. แนวทางการป้องกันการเกิด NEC ที่ได้ผล	15
4. แนวทางการป้องกันการเกิด NEC ที่ไม่ได้ผลหรือมีข้อมูลการศึกษาน้อย	17
5. การจำแนกประเภททารกโดยอายุครรภ์โดย WHO and European Pediatric Groups	25
6. แสดงถึงอันตรายของทารกกลุ่มต่าง ๆ	26
7. ความต้องการสารอาหารต่อวัน	27
8. วิธีการให้อาหาร	30
9. ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด NEC จากการให้ enteral nutrition	31
10. ส่วนประกอบของอาหารที่ให้ทาง parenteral nutrition	38
11. แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง	54
12. เปรียบเทียบร้อยละของภาวะต่าง ๆ ที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม	56
13. เปรียบเทียบร้อยละของภาวะต่าง ๆ ที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิดโรคทั้งคู่	57
14. ปัจจัยเสี่ยงจากการให้ enteral nutrition ต่อการเกิด NEC	58
15. ปัจจัยจากการให้ enteral nutrition เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่	60
16. ปัจจัยอื่น ๆ ต่อการเกิด NEC	63
17. ปัจจัยเสี่ยงทางด้านมารดาต่อการเกิด NEC	64
18. ปัจจัยเสี่ยงทางด้านทารกต่อการเกิด NEC	66
19. ผลการวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณโลจิสติกใน โมเดลสุดท้าย เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NEC	68
20. อัตราการเกิดและอัตราการตายจาก NEC	70
21. แสดงจำนวนทารกที่เกิด NEC จำแนกตามอายุที่เกิด	71
22. แสดงจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามผลเฉพาะเชื้อในเลือดภายในวันที่ได้รับการวินิจฉัย NEC	73

## รายการภาพประกอบ

ภาพประกอบ	หน้า
1. Pneumatosis intestinalis	12
2. Portal vein gas	12
3. Pneumoperitonium	12
4. แสดงค่า Odds ratio (OR) และ 95% confidence interval (CI) ของการเกิด NEC จาก การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Mantel-Haenszel logistic regression โดยปรับผลของ สถานที่เกิด	20
5. การจำแนกประเภททารกโดยใช้น้ำหนักเปรียบเทียบอายุครรภ์	26
6. กระบวนการสร้างกลุ่มสาร eicosanoids	39
7. กรอบแนวคิดการวิจัย	45
8. ร้อยละของทารกที่เกิด NEC แบ่งตาม modified Bell's criteria	72
9. อาการแสดงทางระบบทางเดินอาหาร	72
10. ผลตรวจภาพถ่ายทางรังสีวิทยา	72

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 บทนำต้นเรื่อง

Necrotizing enterocolitis (NEC) เป็นภาวะที่มีการอักเสบของลำไส้อย่างรุนแรง และเกิดอันตรายต่อเยื่อเมือก ทำให้มีปัญหาในการดูดซึมอาหาร และเป็นสาเหตุการตายของทารกจำนวนมาก อุบัติการณ์ของ NEC ในแต่ละโรงพยาบาลนั้นมีความแตกต่างกัน พบประมาณร้อยละ 1-5 ของทารกแรกเกิดที่รับไว้ในหอผู้ป่วยหนักทารกแรกเกิดทั้งหมด หรือประมาณ 1-3 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 คน (Lee, *et al.*, 2003) จากรายงานของ National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network ประเทศสหรัฐอเมริกา พบอุบัติการณ์ของ NEC ร้อยละ 1-3, 10-12 และ 13-20 ในทารกน้ำหนักมากกว่า 1,750 กรัม น้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม และน้ำหนัก 500-750 กรัมตามลำดับ และอัตราการตายร้อยละ 29 ในทารกน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม โดยอัตราการเกิด NEC ลดลงในทารกที่มีอายุครรภ์มากกว่า 36 สัปดาห์ ทารกทั้งหมดที่เกิด NEC พบว่า เป็นทารกเกิดก่อนกำหนดร้อยละ 88 และเป็นทารกเกิดครบกำหนดร้อยละ 12 (Rennie, *et al.*, 1999)

สำหรับในประเทศไทยรายงานจากสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ในปี พ.ศ. 2540-2544 พบอุบัติการณ์ของ NEC 2.7 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 คน และอัตราการตายร้อยละ 13.64 (จันทิมา ศรีธรรมชยานนท์, 2545) นอกจากนี้ทารกที่รอดชีวิตมีโอกาสเกิดความพิการตามมา ร้อยละ 50 โดยความพิการที่พบบ่อย 2 อันดับแรก ได้แก่ ภาวะลำไส้ตีตัน และภาวะลำไส้สั้น พบร้อยละ 25-35 และ 4-10 ตามลำดับ (Rennie, *et al.*, 1999; Srinivasan, *et al.*, 2005)

สาเหตุการเกิด NEC ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่ามี 4 ปัจจัยหลักได้แก่ การเกิดก่อนกำหนด การได้รับอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหาร (enteral nutrition) การติดเชื้อแบคทีเรีย และการขาดเลือดของลำไส้ โดย 2 ปัจจัยแรกเป็นสาเหตุของการเกิดโรคมามากกว่าร้อยละ 90 (Srinivasan, *et al.*, 2005)

การศึกษาย้อนหลังแบบ matched case-control ในต่างประเทศ โดย Frantz และคณะ (1975) พบปัจจัยเสี่ยงของ NEC ได้แก่ การใส่สายสวนสะดือ (p value = 0.001) ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (p value = 0.002) และการได้รับ enteral nutrition (p value < 0.001) รวมถึงการตรวจพบเชื้อ *Klebsiella spp.* ในอุจจาระ (p value = 0.03) ดังนั้นภาวะการขาดเลือดของลำไส้ การ

ได้รับ enteral nutrition ร่วมกับเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ อาจเป็นสาเหตุร่วมสำคัญของการเกิด NEC นอกจากนี้ Bunton และคณะ (1977) พบว่าปัจจัยที่ส่งผลทำให้เกิดการขาดเลือดของลำไส้เป็นสาเหตุของการเกิด NEC ได้แก่ ภาวะขาดออกซิเจน ( $p$  value  $< 0.002$ ) การใส่สายสวนสะดือ ( $p$  value  $< 0.03$ ) อย่างไรก็ตาม Stoll และคณะ (1980) ไม่พบความแตกต่างของปัจจัยเสี่ยงทางด้านมารดา ทารก และการได้รับ enteral nutrition ต่อการเกิด NEC แต่พบการเกิด NEC ในทารกเกิดก่อนกำหนดสูงถึงร้อยละ 94 ดังนั้นการเกิดก่อนกำหนดจึงเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด NEC อย่างไรก็ตามการศึกษาข้างต้น ในส่วนของการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ยังขาดประเด็นของการวิเคราะห์แบบตัวแปรเชิงซ้อน และบางการศึกษาในส่วนการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวไม่ใช้การวิเคราะห์แบบจับคู่

นอกจากนี้ La Gamma และคณะ (1994) กล่าวถึงข้อสรุปที่แตกต่างจากผลการศึกษาในต่างประเทศแบบย้อนหลัง ซึ่งมักพบว่าทารกกลุ่มที่เกิด NEC มีการปรับเพิ่มปริมาณ enteral nutrition ต่อวันมากกว่าทารกกลุ่มควบคุม โดยทารกกลุ่มดังกล่าวมีอาการทางคลินิกคงที่ ก่อนเริ่มให้ enteral nutrition มากกว่า ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้มีการปรับเพิ่มปริมาณ enteral nutrition ต่อวันมากกว่า ได้แก่ การศึกษาย้อนหลังแบบ matched case-control ของ McKeown และคณะ (1992) พบว่าทารกกลุ่มที่เกิด NEC มีการปรับเพิ่มปริมาณ enteral nutrition ต่อวันมากกว่า กลุ่มควบคุม ( $40.7 \pm 19.4$  และ  $33.1 \pm 21.9$  ml/kg/day ตามลำดับ,  $p$  value  $< 0.05$ ) และทารกกลุ่มดังกล่าวมีค่า risk index score น้อยกว่ากลุ่มควบคุม (5, range [0 - 9] และ 6, range [0 - 9] ตามลำดับ;  $p$  value  $< 0.01$ ) ดังนั้นจึงมีอาการทางคลินิกคงที่มากกว่า ทำให้มีการปรับเพิ่มปริมาณ enteral nutrition ต่อวันมากกว่า และการศึกษาของ Covert และคณะ (1989) พบว่าทารกกลุ่มที่เกิด NEC มีภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress syndrome, RDS) น้อยกว่า สัมพันธ์กับการปรับเพิ่มปริมาณ enteral nutrition ที่เร็วกว่าของทารกกลุ่มนี้

สำหรับข้อมูลการศึกษาเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิด NEC ในประเทศไทย โดย จันทิมา ศรีธรรมชยานนท์ (2545) เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบ unmatched case-control ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541-2544 การวิเคราะห์โดย multivariate analysis พบว่าปัจจัยเสี่ยงของ NEC ได้แก่ ปัจจัยทางด้านทารกคือ เพศชาย (OR = 2.15, 95 % CI = 1.22-3.79), ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (OR = 3.55, 95 % CI = 1.94-6.48), ภาวะหยุดหายใจในทารกแรกเกิด (OR = 2.21, 95 % CI = 1.14-4.30), การเปลี่ยนถ่ายเลือด (OR = 5.28, 95 % CI = 1.29-21.62), ปัจจัยทางด้านมารดาคือ การได้รับยา meperidine ก่อนคลอด (OR = 10.40, 95 % CI = 2.04-53.00) และปัจจัยทางด้าน enteral nutrition คือ การได้รับนมผสมความเข้มข้น 24 kcal/oz (OR = 2.95, 95 % CI = 1.65-5.28) อย่างไรก็ตามในด้านปัจจัยจากการให้ enteral nutrition ยังขาดประเด็นเกี่ยวกับการปรับเพิ่มปริมาณ enteral

nutrition ต่อวัน รวมถึงการปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นแบบ trophic หรือ advanced (trophic หมายถึง การเริ่มให้อาหารในปริมาณน้อยๆ ที่อัตราเดียวกันโดยที่ให้พลังงานน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 kcal/kg/day ติดต่อยังน้อย 5 วันแรก ; advanced หมายถึง การเพิ่มอัตราเร็วตั้งแต่ช่วงแรกหรือภายใน 5 วันแรกของการให้ enteral nutrition ร่วมกับการได้รับ parenteral nutrition) ทำให้ไม่สามารถสรุปแนวทางปฏิบัติที่เหมาะสมในการให้ enteral nutrition ได้

เนื่องจากข้อมูลการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิด NEC ในประเทศไทยยังขาดประเด็นเชิงลึกในปัจจัยทางด้าน enteral nutrition ดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นการศึกษานี้จึงมุ่งขยายผลความชัดเจนโดยใช้กรอบแนวคิดจากงานวิจัยก่อนหน้าเป็นพื้นฐานและเพิ่มเติมประเด็นของปัจจัยทางด้าน enteral nutrition ได้แก่ ปริมาณ enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันมากที่สุดและปริมาณที่ได้รับเพิ่มต่อวันเฉลี่ยก่อนเกิด NEC รวมถึงการปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นแบบ trophic หรือ advanced ต่อการเกิดโรค เพื่อนำไปกำหนดแนวทางปฏิบัติที่เหมาะสมในการให้ enteral nutrition นอกจากนี้ผู้วิจัยได้มีการประยุกต์ใช้แบบฟอร์มประเมิน risk index score (ภาคผนวก ก) ซึ่งประกอบด้วยภาวะต่างๆ ที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของทารกมาทดลองใช้ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิด NEC ในกลุ่มตัวอย่างเพื่อหาความสัมพันธ์ของสภาวะของเด็กก่อนเกิด NEC และการให้ enteral nutrition เนื่องจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่าแบบฟอร์มดังกล่าวสามารถช่วยประเมินสภาวะของเด็กเพื่อเฝ้าระวังการให้ enteral nutrition ซึ่งช่วยลดความเสี่ยงของการเกิด NEC ในส่วนของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา ผู้วิจัยเลือกใช้การศึกษาแบบ matched case-control เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการศึกษาโดยในขั้นตอนการออกแบบวิธีการจับคู่ (matched design) ทำการเลือกทารกกลุ่มควบคุมให้มีลักษณะคล้ายกับกลุ่มศึกษาคือ น้ำหนักแรกเกิด ซึ่งเป็นตัวแปรสำคัญ (strong confounder) ของการเกิดโรค เพื่อให้การควบคุมตัวแปรกวนที่ต้องทำในการวิเคราะห์ข้อมูลมีประสิทธิภาพมากขึ้น และขั้นตอนการวิเคราะห์ข้อมูลใช้การวิเคราะห์แบบจับคู่ (matched analysis) หรือ conditional logistic regression เพื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรกวนอื่น ๆ ที่ไม่ใช่ตัวแปรที่นำมาจับคู่

## 1.2 วัตถุประสงค์

1.2.1 เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงทางการให้ enteral nutrition ปัจจัยทางด้านทารก ปัจจัยทางด้านมารดาและปัจจัยอื่นๆ ต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าในทารกเกิดก่อนกำหนด

1.2.2 เพื่อศึกษาอัตราการเกิดและอัตราการตายจาก NEC

- 1.2.3 เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เกิด NEC กับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์มารดา

### 1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1.3.1 ทราบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าในทารกเกิดก่อนกำหนดได้แก่ ปัจจัยจากการให้ enteral nutrition ปัจจัยทางด้านทารก ปัจจัยทางด้านมารดาและปัจจัยอื่นๆ เพื่อพัฒนาการดูแลทารก ลดอัตราการเกิดโรคและความพิการที่จะเกิดตามมา
- 1.3.2 ทราบอัตราการเกิดและอัตราการตายจาก NEC
- 1.3.3 สามารถกำหนดแนวทางปฏิบัติที่เหมาะสมในการให้ enteral nutrition

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

#### 2.1 NEC

2.1.1 ระบาดวิทยา

2.1.2 พยาธิวิทยา

2.1.3 พยาธิสรีรวิทยา

2.1.3.1 การเกิดก่อนกำหนด

2.1.3.2 การได้รับ enteral nutrition

2.1.3.3 การขาดเลือดของลำไส้

2.1.3.4 การติดเชื้อ

2.1.4 อาการ/อาการแสดงและการวินิจฉัย

2.1.5 การรักษา NEC

2.1.6 การป้องกันการเกิด NEC

2.1.7 การศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของ NEC

2.1.8 การศึกษาเกี่ยวกับอัตราการเกิดและอัตราการตายจาก NEC

2.1.9 การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เกิด NEC กับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์  
มารดา

#### 2.2 ทารกเกิดก่อนกำหนด

2.2.1 การจำแนกประเภททารก

2.2.2 การให้อาหารในทารกเกิดก่อนกำหนด

#### 2.3 Enteral nutrition

2.3.1 ข้อบ่งชี้/ข้อห้ามใช้

2.3.2 วิธีการให้นม

2.3.3 การศึกษาเกี่ยวกับระยะเวลาเหมาะสมที่เริ่มให้อาหาร

2.3.4 การศึกษาเกี่ยวกับการปรับเพิ่มปริมาณอาหาร

2.3.5 การศึกษาเกี่ยวกับการให้อาหารแบบ trophic feeding

2.3.6 การศึกษาเกี่ยวกับชนิด/วิธีการให้อาหาร

### 2.3.7 การศึกษาเกี่ยวกับการจำกัดปริมาณสารน้ำต่อการเกิด NEC

## 2.4 Parenteral nutrition

### 2.4.1 ข้อบ่งชี้/ข้อห้ามใช้

### 2.4.2 การศึกษาเกี่ยวกับการให้ไขมันทางหลอดเลือดต่อการเกิด NEC

## 2.5 Matching in epidemiology

## 2.6 การประเมิน risk index score

## 2.1 NEC

การเกิดภาวะลำไส้เน่าหรืออักเสบอย่างรุนแรงในทารกแรกเกิด (Srinivasan, *et al.*, 2005) มีรายงานการเกิด NEC ในทารกเกิดก่อนกำหนดตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960 (Santulli, *et al.*, 1960) และเป็นสาเหตุการตายของทารกจำนวนมากในปัจจุบัน (Lee, *et al.*, 2003)

### 2.1.1 ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ของ NEC แตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาล พบประมาณร้อยละ 1-5 ของทารกแรกเกิดที่รับไว้ในหอผู้ป่วยหนัก (neonatal intensive care unit : NICU) หรือ 1-3 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย (Lee, *et al.*, 2003; Srinivasan, *et al.*, 2005)

อุบัติการณ์ของ NEC แปรผกผันกับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์มารดา (Kliegman, *et al.*, 1993; Lee, *et al.*, 2003; Srinivasan, *et al.*, 2005) โดยทารกอายุครรภ์มากกว่า 36 สัปดาห์พบการเกิด NEC ลดลง ทารกทั้งหมดที่เกิด NEC เป็นทารกเกิดก่อนกำหนดและเกิดครบกำหนดร้อยละ 90 และ 10 ตามลำดับ (Kliegman, *et al.*, 1993; Srinivasan, *et al.*, 2005) น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 1,350-1,500 กรัม อายุครรภ์มารดาเฉลี่ย 30-32 สัปดาห์ และพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างเพศ เชื้อชาติ สถานที่เกิด (Kliegman, *et al.*, 1993; Lee *et al.*, 2003) แต่บางการศึกษาพบในเด็กผู้ชายพบบ่อยกว่าผู้หญิง (Srinivasan, *et al.*, 2005; Caplan, *et al.*, 2006)

อายุที่เกิด NEC แปรผกผันกับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์มารดา ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้รับนมตามปกติพบการเกิด NEC ภายใน 2 สัปดาห์แรกหลังเกิด แต่อาจพบได้ช้าถึง 90 วันในทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยที่งดน้ำและอาหารเป็นเวลานาน และมากกว่าร้อยละ 90



ของ NEC เกิดในทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้รับสารอาหารทางลำไส้ (Kliegman, *et al.*, 1993; Srinivasan, *et al.*, 2005) ส่วนทารกเกิดครบกำหนดเกิด NEC ที่อายุ 2-5 วัน และปัจจัยเสี่ยงสำคัญของทารกกลุ่มนี้คือ ภาวะลำไส้ขาดเลือดไปเลี้ยง ซึ่งมักเกิดตามหลังภาวะขาดออกซิเจน, การเปลี่ยนถ่ายเลือด, ภาวะเลือดข้น, การได้รับยาโคเคนในมารดาก่อนคลอด, โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (cyanotic congenital heart disease) เป็นต้น (Rennie, *et al.*, 1999)

### 2.1.2 พยาธิวิทยา

ตำแหน่งทางเดินอาหารที่เกิด NEC บ่อยที่สุดคือ distal ileum และ ascending colon โดยเริ่มจากการมีเยื่อบุลำไส้เป็นแผล เยื่อชั้นในบวมแดง ต่อมาลุกลามจนเกิดเนื้อเยื่อตาย และทำให้เกิดลำไส้ทะลุตามมา (จันทิมา ศรีระชียานนท์, 2545; Srinivasan, *et al.*, 2005)

### 2.1.3 พยาธิสรีรวิทยา

สำหรับสาเหตุการเกิด NEC ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่ามี 4 ปัจจัยหลักได้แก่ การเกิดก่อนกำหนด การได้รับ enteral nutrition การขาดเลือดของลำไส้ และการติดเชื้อ (Lee, *et al.*, 2003; Srinivasan, *et al.*, 2005; Caplan, *et al.*, 2006) ซึ่งทำให้เกิดอันตรายต่อเยื่อบุทางเดินอาหาร กระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาว (polymorphonuclear leukocyte) มาเกาะติดกับหลอดเลือดดำเล็กๆ ของลำไส้บริเวณที่เกิดบาดแผล ทำให้เกิดการหลั่งสารชักนำการอักเสบ (endogenous inflammatory mediators) ต่างๆ เช่น tumor necrosis factor (TNF), prostaglandin, leukotriene และ platelet activating factor (PAF) ส่งผลให้หลอดเลือดบริเวณลำไส้หดตัว (mesenteric vasoconstriction) ส่งเสริมทำให้เกิดการเน่าตายของลำไส้มากขึ้น (Schnabl, *et al.*, 2008)

#### 2.1.3.1 การเกิดก่อนกำหนด

การเกิดก่อนกำหนด ร้อยละ 90 ของ NEC พบในทารกเกิดก่อนกำหนด เนื่องจากเยื่อบุของผนังลำไส้เจริญเติบโตไม่เต็มที่ มีผลเพิ่มความไวต่อเชื้อโรคและสารพิษ การสร้างเอนไซม์จากตับอ่อนหรือกระเพาะอาหารได้น้อย รวมถึงระบบภูมิคุ้มกันต่ำและมี secretory IgA, intestinal T lymphocytes ลดลง การเคลื่อนไหวของลำไส้ช้า ลด

ความสามารถในการทำลายเชื้อ ทำให้เกิดการลุกลามของเชื้อแบคทีเรีย (Rennie, *et al.*, 1999; Lee, *et al.*, 2003; Updegrove, *et al.*, 2004; Srinivasan, *et al.*, 2005; Caplan, *et al.*, 2006) อย่างไรก็ตามพบว่า การได้รับยาสเตรอยด์ในมารดา ก่อนคลอด ช่วยเร่งการเจริญเติบโตของลำไส้ทารก และลดการเกิด NEC (Rennie, *et al.*, 1999)

### 2.1.3.2 การได้รับ Enteral nutrition

การได้รับ enteral nutrition หรือการให้นม เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด NEC ในทารกเกิดก่อนกำหนด ร้อยละ 90 ของทารกที่เกิด NEC มีประวัติได้รับ enteral nutrition มาก่อน ส่วนทารกที่ไม่เคยได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC มีสาเหตุจากภาวะขาดออกซิเจน (Rennie, *et al.*, 1999; Caplan, *et al.*, 2006)

การให้อาหารทาง enteral เพิ่มความเสี่ยงในการทำให้เนื้อเยื่อลำไส้เล็กขาดออกซิเจน เพราะในการดูดซึมอาหารจำเป็นต้องใช้ออกซิเจน สมมติฐานการเกิด NEC จากการให้ enteral nutrition ได้แก่ อายุที่เริ่มให้เร็ว การปรับเพิ่มปริมาณต่อวันมาก สูตรอาหารที่มีความเข้มข้นสูง วิธีการให้แบบ continuous เปรียบเทียบกับ bolus feeding การให้นมผสมเปรียบเทียบกับนมแม่ (Srinivasan, *et al.*, 2005) พบว่านมแม่ลดการเกิด NEC เมื่อเปรียบเทียบกับนมผสม เนื่องจากนมแม่มีสารหลายอย่างที่ป้องกันการติดเชื้อและการอักเสบ (immunoprotective factors) เช่น มี growth factor ช่วยเร่งการเจริญเติบโตของลำไส้ มี secretory IgA ป้องกันการติดเชื้อจากเชื้อโรคหลายชนิด มี platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH) มักพบน้อยในทารกอายุน้อยกว่า 6 สัปดาห์ ทำหน้าที่ทำลาย PAF ซึ่งเป็นตัวกลางทำให้เกิดการอักเสบ (inflammatory mediator) และทำให้ลำไส้เกิดบาดแผล (mucosal injury) (สราวุธ สุภาพรรณชาติ, 2549; Rennie, *et al.*, 1999; Updegrove, *et al.*, 2004; Caplan, *et al.*, 2006) นอกจากนี้สูตรอาหารที่มีความเข้มข้นมาก (hyperosmolar formula) และการได้รับยาร่วมกับการให้ enteral nutrition มีผลทำลายเยื่อลำไส้โดยตรง ทำให้เกิด mucosal injury (Book, *et al.*, 1975; White, *et al.*, 1982)

การศึกษาก่อนของ Frantz และคณะ (1975) พบว่าการให้ enteral nutrition ร่วมกับการที่มีเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ของทารกเกิดก่อนกำหนดอาจเป็นสาเหตุร่วมสำคัญทำให้เกิด NEC เพราะทารกเกิดก่อนกำหนดมีการสร้างเอนไซม์แลกเตสลดลง ทำให้ย่อยแลคโตส

ในนมไม่หมด ซึ่งเป็นสารจำเป็นสำหรับแบคทีเรียในลำไส้และถูกย่อยเป็นกรดไขมันชนิดสายสั้น (short chain fatty acid) ที่ไม่ดูดซึม มีผลทำลายเยื่อบุลำไส้โดยตรง และเกิดก๊าซไฮโดรเจน (hydrogen gas) ทำให้ลำไส้อืด (intestinal distention) เพิ่มความดันในลำไส้ ส่งผลให้ปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงลำไส้ลดลง (mucosal perfusion) เกิดภาวะเนื้อเยื่อลำไส้ขาดออกซิเจน (hypoxic mucosal injury) ทำให้เกิด NEC (Rennie, *et al.*, 1999; Srinivasan, *et al.*, 2005)

### 2.1.3.3 การขาดเลือดของลำไส้

พยาธิวิทยาของ NEC พบว่า ลำไส้มีลักษณะ การมีเลือดคั่ง (vascular congestion), ภาวะมีเลือดออก (hemorrhage) และเป็นแผลเปื่อย (ulceration) เป็นลักษณะของการขาดเลือดของลำไส้ (ischemia) ลำไส้เป็นตำแหน่งที่เลี้ยงโดย superior mesenteric artery การเปลี่ยนแปลงของเลือดที่มา mesenteric artery ทำให้เกิด NEC ได้แก่ ภาวะที่ลดการขนส่งออกซิเจนไปยังลำไส้ เช่น ภาวะขาดออกซิเจน, การเปลี่ยนถ่ายเลือด, ภาวะเลือดข้น, ทารกที่มีหัวใจพิการแต่กำเนิด หรือภาวะที่ลดปริมาณเลือดที่มาเลี้ยง mesenteric artery เช่น มารดาที่ใช้น้ำยาโคเคน โดยอธิบายผ่านกลไก diving reflex โดยภาวะ stress ดังกล่าวทำให้เกิดภาวะขาดออกซิเจน ซึ่งร่างกายจะพยายามทดแทนโดยนำเลือดมาเลี้ยงส่วนสำคัญ คือ สมองและหัวใจ ทำให้อวัยวะส่วนอื่น เช่น ลำไส้มีเลือดไปเลี้ยงน้อยลง (Srinivasan, *et al.*, 2005)

การศึกษาในสัตว์ทดลองและทารกเกิดก่อนกำหนดพบว่า ภาวะ patent ductus arteriosus (PDA) จะลัดเลือดไปที่ปอด ทำให้มีเลือดไปเลี้ยงลำไส้ลดลง และการได้รับยา indomethacin เพื่อรักษาภาวะดังกล่าว มีฤทธิ์ลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase นอกจากนี้การใส่สายสวนสะดือจะทำให้แรงดันในระบบ portal สูงขึ้น เกิดการคั่งของเลือดดำ และทำให้เลือดแดงที่ไปเลี้ยงลำไส้ลดลง และอาจเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (thrombus formation) เป็นปัจจัยที่เพิ่มการเกิด NEC (Frantz, *et al.*, 1975; Bunton, *et al.*, 1977)

#### 2.1.3.4 การติดเชื้อ

อุบัติการณ์เกิด NEC จากเชื้อแบคทีเรียพบน้อย แต่การติดเชื้อเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญทำให้เกิดโรค ทารกซึ่งเป็น NEC พบการติดเชื้อในกระแสเลือดได้บ่อย แต่ไม่มีเชื้อที่จำเพาะกับการเกิดโรคนี้อยู่ โดยเชื้อที่เป็นสาเหตุเป็นแบคทีเรียที่พบในลำไส้ เช่น *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella spp.* และ *Acinetobacter spp.* (Speer *et al.*, 1976 และ Kliegman *et al.*, 1979) ผลการตรวจเชื้อในเลือดสัมพันธ์กับผลการตรวจเชื้อจากอุจจาระหรือน้ำในช่องท้อง (peritoneal fluid) พบผลการตรวจเชื้อในเลือดให้ผลบวกร้อยละ 20-30 ของทารกที่เกิด NEC เนื่องจากการทำลายผนังลำไส้ ทำให้มีการลุกลามของเชื้อแบคทีเรียผ่านเข้าสู่กระแสเลือด (Srinivasan, *et al.*, 2005)

NEC เกิดจากการติดเชื้อใน 2 ลักษณะคือ 1) เชื้อแบคทีเรียในลำไส้ (normal bowel flora) อาจก่อให้เกิดปัญหาได้ถ้ามีการเน่าตายของลำไส้ (necrosis) จากภาวะขาดเลือดนำมาก่อน ทำให้เชื้อแทรกทะลุผ่านชั้นผนังลำไส้ได้ง่าย ทำให้เซลล์เน่าตายเพิ่มขึ้น และอาจเข้าสู่กระแสเลือดต่อไป 2) เชื้อที่มีความรุนแรงมาก (toxin producing organism) สร้าง endotoxin ทำลายผนังลำไส้โดยตรงเช่น *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus epidermidis* พบในทารกห่อผู้ป่วยหนักที่งดนมนานๆ หรือใช้ยาปฏิชีวนะอย่างมาก ทำให้เชื้อหลายชนิดถูกทำลาย คงเหลือเฉพาะเชื้อที่ทนทานและเกิดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น (Srinivasan, *et al.*, 2005)

มีการศึกษาพบว่า การให้นมมีผลต่อชนิดของเชื้อในลำไส้ พบว่าทารกกินนมผสมจะมีเชื้อแบคทีเรีย *E. coli* และ *Streptococci* และทารกกินนมแม่พบเชื้อ *Bifidobacterium* (normal bowel flora) เป็นส่วนใหญ่ ส่วนการใช้ยาปฏิชีวนะจำนวนมากใน NICU จะไปรบกวนการทำงานของ normal bowel flora ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของการเกิด NEC (Lee, *et al.*, 2003)

ก่อนปี ค.ศ. 1980 เชื้อที่เพาะได้ในเลือดของทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยใน NICU มักเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* แต่ปัจจุบันพบว่า *Staphylococcus epidermidis* (เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก) เป็นเชื้อที่พบบ่อยที่สุดในเลือดของทารกที่เกิด NEC (Srinivasan, *et al.*, 2005) รองลงมาคือเชื้อแบคทีเรียแกรมลบข้างต้น

#### 2.1.4 อาการ/อาการแสดงและการวินิจฉัย

อาการและอาการแสดงมีตั้งแต่อาการเล็กน้อยและเป็นไปอย่างช้าๆ จนถึงอาการรุนแรงและเสียชีวิตในเวลาอันรวดเร็ว โดยมีอาการที่พบมาก 3 อย่างแรก ได้แก่ ท้องอืด (abdominal distension), อาเจียนเป็นสีน้ำตาล (bilious vomiting) และถ่ายอุจจาระเป็นเลือด แต่มีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่มีอาการครบทั้ง 3 อย่าง มักพบอาการและอาการแสดงที่ไม่จำเพาะของภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) เท่านั้น เช่น ชี้น, อุณหภูมิร่างกายไม่คงที่, การหยุดหายใจหรือมีภาวะช็อก (shock) โดยปกติมักเริ่มมีอาการภายหลังให้นมและที่อายุ 3-10 วัน (จันทิมา ศรีธรรมชียานนท์, 2545; Srinivasan, *et al.*, 2005)

อาการและอาการแสดงทางระบบทางเดินอาหารได้แก่ ท้องอืด, อาเจียนหรือสำรอก, มีอาหารเหลือตกค้างในกระเพาะอาหาร, อาเจียนหรือถ่ายเป็นเลือด, ท้องเสีย และกดเจ็บที่หน้าท้อง เมื่ออาการของโรคเป็นมากขึ้นจะมีอาการของ ภาวะลิ่มเลือดกระจายทั่วไปในหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation, DIC), ภาวะความดันโลหิตต่ำที่เกิดจากการติดเชื้อ (septic shock), ภาวะช็อกจากปริมาณของเลือดลดลง (hypovolemic shock), ภาวะความดันเลือดต่ำ, เยื่อบุช่องท้องอักเสบ, ท้องบวมและลำไส้ทะลุ (จันทิมา ศรีธรรมชียานนท์, 2545; Srinivasan, *et al.*, 2005)

การยืนยันการวินิจฉัยโดยภาพถ่ายทางรังสีวิทยาจะตรวจพบลมภายในผนังของลำไส้ (pneumatosis intestinalis) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 1 แก๊สที่เห็นในภาพรังสีเป็นแก๊สไฮโดรเจนที่เกิดจากการสร้างของเชื้อโรค พบบ่อยที่ตำแหน่ง ileum และ colon ด้านขวา หรือการเกิดแก๊สในหลอดเลือดดำ (hepatic portal vein) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 2 เป็นแก๊สซึ่งมาจากลำไส้ผ่านหลอดเลือด mesenteric ไปสู่หลอดเลือดดำ portal ถ้ามี pneumoperitonium (มีอากาศภายในช่องท้อง) แสดงว่ามีการทะลุของลำไส้แล้ว ดังแสดงในภาพประกอบที่ 3 ซึ่งเป็นการยืนยันว่าเป็น NEC ระดับรุนแรงขึ้น

การตรวจพบทางรังสีวิทยาอย่างอื่นที่อาจพบใน NEC ได้แก่ ลำไส้ยืดตัว (intestinal dilatation), มีน้ำในช่องท้อง แต่ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ลำไส้บวมโป่งพอง ซึ่งไม่จำเพาะต่อ NEC ดังนั้นควรทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างอื่นเพื่อช่วยในการวินิจฉัยร่วม ได้แก่ การตรวจนับเม็ดเลือดซึ่งมักพบว่าเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดต่ำ (neutropenia/thrombocytopenia), ซีด (anemia), ภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) จากการติดเชื้อหรือ hypovolemic shock, respiratory acidosis จากการเพิ่มความดันในช่องท้องทำให้การขยายตัวของกระบังลมเป็นไป

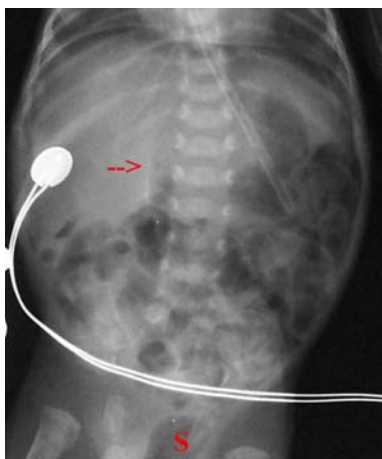
ได้ยาก และการตรวจอุจจาระ occult blood ให้ผลบวก (จันทิมา ศรีระชยานนท์, 2545; Srinivasan, *et al.*, 2005)



ภาพประกอบที่ 1 Pneumatosis intestinalis  
ที่มา : Springer SC, *et al.*, 2003



ภาพประกอบที่ 2 Portal vein gas  
ที่มา : Springer SC, *et al.*, 2003



ภาพประกอบที่ 3 Pneumoperitonium  
ที่มา : Springer SC, *et al.*, 2003

นอกจากนี้ Bell และคณะ (1987) ได้กล่าวถึง เกณฑ์ในการวินิจฉัยและปรับปรุง เป็น modified Bell's criteria ซึ่งแบ่ง NEC ออกเป็น 3 stages ได้แก่ stage I (suspected NEC), stage II (define NEC) และ III (advanced NEC) ดังแสดงในภาคผนวก ข

### 2.1.5 การรักษา NEC

การรักษา NEC เป็นการรักษาแบบประคับประคองและป้องกันไม่ให้โรคลุกลามมากขึ้น (Israel EJ, *et al.*, 1996) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การรักษา NEC

- 
1. การงดอาหารทางปาก
  2. การใช้เครื่องดูดของเหลวจาก nasogastric tube
  3. การให้ยาปฏิชีวนะ
  4. การแก้ไขความผิดปกติของน้ำและเกลือแร่
  5. การตรวจวัดชีพจร รวมถึงวัดปริมาณของเหลวที่เหลือในช่องท้อง
  6. การถ่ายภาพรังสีทางช่องท้อง
  7. การตรวจนับเม็ดเลือดและเกร็ดเลือด
- 

ที่มา : Israel EJ, *et al.*, 1996

ระยะเวลาของการงดอาหารและยาทางปาก (nil per os : NPO) ขึ้นกับระยะของโรค ในเด็กที่มีอาการดีขึ้นหลังการรักษาเบื้องต้นมักไม่เกิน stage 1 โดยระยะเวลา NPO ประมาณ 48-72 ชั่วโมง ถ้าเป็น stage 2 อาจต้อง NPO นาน 2 สัปดาห์และจำเป็นต้องมี central venous catheter เพื่อให้สารอาหารทางเส้นเลือดดำ การให้นมภายหลัง NPO ต้องเริ่มให้อย่างช้าๆ และระมัดระวังเพื่อป้องกันอันตรายต่อเยื่อลำไส้ (จันทิมา ศรีระชียานนท์, 2545; Srinivasan, *et al.*, 2005)

การให้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillins หรือ cephalosporins ร่วมกับ aminoglycosides เช่น ampicillin และ gentamicin ในทารกอาการหนักหรือมีลำไส้ทะลุควรรักษาเพื่อคลุมเชื้อ anaerobic bacteria ด้วย เช่น metronidazole หรือ clindamycin ระยะเวลาการให้ยาประมาณ 14

วันหรืออาจนานกว่าถ้าสงสัยว่ามี intraperitoneal infection หรือมีฝีหนอง (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549)

การถ่ายภาพทางรังสีในช่องท้องควรทำทุก 6 ชั่วโมงเพื่อดูความคืบหน้าของโรค การตรวจนับเม็ดเลือดและเกร็ดเลือด รวมถึงการรักษาสมดุลของน้ำและเกลือแร่ เนื่องจากการอักเสบและบวมของลำไส้ทำให้มีการสูญเสียน้ำและเกลือแร่เป็นจำนวนมากไปใน third space (จันทิมา ศรีธระชยานนท์, 2545; Srinivasan, *et al.*, 2005)

การผ่าตัดทำเฉพาะรายที่การรักษาทางยาไม่ได้ผล โดยมีข้อบ่งชี้ ได้แก่ pneumoperitonium หรือมีหลักฐานอื่นที่แสดงภาวะลำไส้เน่า เช่น ทารกมีอาการทรุดหนัก, ภาวะเลือดเป็นกรดซึ่งไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการให้ bicarbonate, ภาวะเกร็ดเลือดต่ำไม่ตอบสนองต่อการรักษา, ผนังหน้าท้องอักเสบแดง (cellulitis), ภาพรังสีท้องที่มี fix loop of bowel นานกว่า 24 ชั่วโมงและภาวะหายใจล้มเหลว (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549)

ทารกที่เกิด NEC มีโอกาสสูงถึงร้อยละ 50 ที่จำเป็นต้องให้การรักษาโดยการผ่าตัด ประกอบด้วย 2 วิธีคือ การผ่าตัดเปิดช่องท้องเพื่อวินิจฉัย (explore laparotomy) และการทำ primary peritoneal drainage (PPD) โดยมีจุดประสงค์เพื่อควบคุมภาวะติดเชื้อ, ตัดลำไส้ส่วนที่เน่าออกและรักษาลำไส้ส่วนที่ดีไว้ให้ยาวที่สุด การผ่าตัดมักต้องใช้เวลา จึงเหมาะกับทารกตัวโตหรือมีอาการทางคลินิกที่พอจะผ่าตัดได้

PPD เป็นแนวทางเลือกใหม่ในการผ่าตัดและเริ่มยอมรับมากขึ้นโดยเฉพาะในทารกที่มีอาการทางคลินิกไม่คงที่และน้ำหนักน้อยกว่า 1,000 กรัม หลักการคือ ทำให้ทารกมีอาการทางคลินิกดีขึ้นก่อนจากการทำ PPD ซึ่งสามารถทำได้ข้างเตียงผู้ป่วย โดยรอให้ท้องลด การตั้งด้วยการทำให้ลมและอุจจาระที่อยู่ในช่องท้องออกทางสาย drain และเมื่อทารกมีอาการคงที่จึงทำ laparotomy มีรายงานว่าภายหลังทำ PPD ทารกดีขึ้นได้โดยไม่ต้องทำ laparotomy จากการศึกษาในประเทศ Toronto พบว่าทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,000 กรัม ที่เป็น NEC และรักษาด้วย PPD มีการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่รักษาด้วย laparotomy ร้อยละ 69 และ 22 ตามลำดับ (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549)

### 2.1.6 การป้องกันการเกิด NEC

สาเหตุการเกิด NEC ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่ามี 4 ปัจจัยหลักดังกล่าวข้างต้น การศึกษาในต่างประเทศส่วนใหญ่เน้นการหาวิธีป้องกันการเกิด NEC ได้แก่ การจำกัดสารน้ำ



ไม่ให้นมมากเกินไป การให้นมแม่ การให้ enteral antibiotic, enteral immunoglobulin, enteral probiotics รวมถึงการได้รับสเตียรอยด์ในมารดาก่อนคลอด (Bell, *et al.*, 2005) ดังแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** การศึกษาเกี่ยวกับแนวทางการป้องกันการเกิด NEC

แนวทางการป้องกัน	ค่า absolute risk reduction	ค่า number needed to treat
การให้ enteral antibiotic	0.089*	11
การจำกัดปริมาตรสารน้ำ	0.084*	12
การให้นมแม่	0.069**	15
การให้ enteral immunoglobulins : IgG และ IgA	0.066*	15
การให้ enteral probiotics	0.025**	40
การให้ antenatal steroids	0.019*	54
การให้ enteral nutrition ช้าหรือเร็ว	ไม่มีประสิทธิภาพ*	-
การให้ enteral immunoglobulin : IgG อย่างเดียว	ไม่มีประสิทธิภาพ*	-

\* ค่า absolute risk reduction คัดแปลงจากการศึกษาแบบ meta-analysis ที่เกี่ยวข้อง

\*\* ค่า absolute risk reduction คำนวณจาก 2 การศึกษาที่เกี่ยวข้อง

ที่มา : คัดแปลงจาก Bell, *et al.*, 2005

สำหรับการป้องกันที่ได้ผลและสามารถนำมาใช้ในเวชปฏิบัติ (Lee, *et al.*, 2003) ดังแสดงในตารางที่ 3

**ตารางที่ 3** แนวทางการป้องกันการเกิด NEC ที่ได้ผล

การให้นมแม่
การให้ antenatal steroids
การจำกัดปริมาตรสารน้ำ
การให้ enteral antibiotics

ที่มา : คัดแปลงจาก Lee, *et al.*, 2003

การให้นมแม่ มีผลเพิ่มการเจริญเติบโตของเชื้อ *Lactobacillus bifidus* ซึ่งเป็น normal bowel flora และยับยั้งการเจริญของเชื้อก่อโรคชนิดอื่น (pathogenic organisms) นอกจากนี้ยังมี PAF-AH ทำลาย PAF ซึ่งเป็น inflammatory mediator การให้นมแม่ร่วมกับนมผสม ควรมีปริมาณนมแม่มากกว่าร้อยละ 50 จึงจะได้ผลในการป้องกันการเกิด NEC (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549) การศึกษาของ Lucas และคณะ (1990) แบบ prospective multicenter ในทารกเกิดก่อนกำหนด พบว่าทารกที่กินนมผสมอย่างเดียวเกิด NEC มากกว่าทารกที่กินนมแม่ร่วมกับนมผสม (การได้รับนมแม่ร่วมกับนมผสมโดยมีค่ามัธยฐานของปริมาณนมแม่เท่ากับ 48% ของปริมาณนมทั้งหมด ; ช่วง 10-86%) และทารกที่กินนมแม่อย่างเดียว (OR = 3.3, 95 % CI = 1.6-6.8 และ OR = 3.5, 95% CI = 1.5-8.1 ตามลำดับ)

การได้รับสเตียรอยด์ในมารดาก่อนคลอดช่วยเร่งการเจริญเติบโตของลำไส้ทารก และลดการเกิด NEC จากการศึกษาของ Bauer และคณะ (1984) แบบ randomized control trial พบว่าการให้ยาสเตียรอยด์ในมารดาที่มีการคลอดก่อนกำหนด สามารถลดการเกิด NEC ได้เมื่อเปรียบเทียบกับมารดาที่ไม่ได้รับยา (RR = 0.26 ; 95% CI = 0.10-0.66 ; p value = 0.002)

การจำกัดสารน้ำไม่ให้มากเกินไป (restrict fluid therapy) สามารถลดการเกิด NEC ได้ (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549) จากการศึกษาของ Bell และคณะ (2001) แบบ meta-analysis ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่ให้อาหารทาง parenteral เป็นหลัก โดยศึกษาจาก 3 การศึกษาในจำนวนทารกทั้งหมด 358 คน พบว่ากลุ่มที่ได้รับปริมาณสารน้ำต่อวันน้อย (มีค่าเฉลี่ยของปริมาตรรวมของสารน้ำในวันที่ 5 อยู่ในช่วง 90-120 ml/kg/day) เกิด NEC น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับปริมาณสารน้ำต่อวันมาก (มีค่าเฉลี่ยของปริมาตรรวมของสารน้ำในวันที่ 5 อยู่ในช่วง 140-170 ml/kg/day) (RR = 0.30, 95 % CI = 0.13-0.71)

การให้ enteral antibiotic สามารถลดการเกิด NEC ได้ แต่มีข้อเสียเรื่องการดื้อยา และพิษจากยาที่ดูดซึมผ่านทางลำไส้ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ intestinal bacterial ecology จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549) จากการศึกษาของ Bury และคณะ (2001) แบบ meta-analysis ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้รับ enteral antibiotic จากการศึกษาที่เกี่ยวข้องจำนวน 5 การศึกษาในจำนวนทารกทั้งหมด 456 คน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ enteral antibiotic เกิด NEC น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo (RR = 0.47, 95 % CI = 0.28-0.78) และในส่วนของ การดื้อยาพบว่าจากการศึกษาที่เกี่ยวข้องจำนวน 3 การศึกษาในจำนวนทารกทั้งหมด 314 คน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ enteral antibiotic เกิดภาวะ bacterial resistant มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo (RR = 1.73, 95 % CI = 1.00-2.97)

ส่วนการป้องกันที่ไม่ได้ผลหรือมีข้อมูลการศึกษาน้อยที่ไม่สามารถสรุปได้ (Lee, *et al.*, 2003) แสดงในตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** แนวทางการป้องกันการเกิด NEC ที่ไม่ได้ผลหรือมีข้อมูลการศึกษาน้อย

---

การเฝ้าระวังเกี่ยวกับปรับเพิ่มปริมาตรของ enteral<sup>a</sup>

การให้อาหารแบบ trophic feeding<sup>a</sup>

การให้ enteral immunoglobulin<sup>b</sup>

การให้ supplement L-arginine<sup>c</sup>

การให้ supplement egg phospholipids<sup>c</sup>

การให้นมที่มีฤทธิ์เป็นกรด<sup>c</sup>

การให้ enteral probiotics<sup>c</sup>

---

<sup>a</sup> ยังไม่สามารถพิสูจน์ประสิทธิภาพ

<sup>b</sup> ไม่มีประสิทธิภาพ

<sup>c</sup> ข้อมูลการศึกษาจำกัด

---

ที่มา : ดัดแปลงจาก Lee, *et al.*, 2003

การให้ enteral immunoglobulin (IgG) พบว่าไม่สามารถป้องกันการเกิด NEC ได้ ส่วนการให้ supplement L-arginine, egg phospholipids และการทำให้นมมีฤทธิ์เป็นกรดโดยใช้ HCl ยังมีข้อมูลการศึกษาน้อย รวมถึงการให้ enteral probiotics โดยเชื้อที่นำมาใช้ได้แก่ *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* นั้นยังไม่มีข้อสรุปเกี่ยวกับปริมาณ ชนิดของเชื้อ ระยะเวลาที่ให้ รวมถึงข้อเสีย เนื่องจากพบรายงานการเกิดโรคจาก probiotics ในเด็กและผู้ใหญ่ เช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis), ภาวะเชื้อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis), การอักเสบของเนื้อเยื่อบุโพรงหัวใจ (endocarditis) และมักเป็นผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549)

การให้ enteral nutrition ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนเกี่ยวกับระยะเวลาที่เริ่มให้ การให้นมแบบ trophic หรือ minimal enteral feeding (การให้สารอาหารปริมาณเล็กน้อยทางลำไส้แก่ทารกเกิดก่อนกำหนด) รวมถึงการปรับเพิ่มปริมาตรที่เหมาะสม (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549)

โดยสรุปการป้องกันที่ได้ผลและน่าจะนำมาใช้ในเวชปฏิบัติได้คือ การให้นมแม่ในทารกแรกเกิด, การให้ยาสเตียรอยด์ในมารดาที่มีการคลอดก่อนกำหนด, การจำกัดสารน้ำไม่ให้

มากเกินไป ส่วนการให้ enteral antibiotics จะมีข้อเสียเรื่องการดื้อยาและพิษจากยา การให้ probiotics เป็นแนวทางป้องกันที่มีแนวโน้มว่าจะดีแต่ต้องรอข้อมูลวิจัยที่มากกว่านี้ (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549)

นอกจากการหาวิธีป้องกันด้วยวิธีต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้ว การลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NEC ก็น่าจะเป็นแนวทางที่จะลดการเกิด NEC ได้แก่ 1) การไม่ใช้นมที่มีความเข้มข้น (thickening milk feed) มีรายงานผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนด 2 รายที่เป็น NEC หลังจากแพทย์ใส่ cereal สำเร็จรูปในนมเพื่อรักษาภาวะ gastroesophageal reflux 2) หลีกเลี่ยงการใช้ transpyloric feeding พบว่าไม่มีผลดีแต่มีข้อเสีย 3) การรักษา PDA โดยเร็วเมื่อเกิดอาการ นอกจากนี้การรักษาทารกแรกเกิดให้เป็นตามมาตรฐานการบริบาลทารกแรกเกิดที่ดี (good standard neonatal care and practice) เช่น การล้างมือ, การป้องกันการติดเชื้อ, การทำหัตถการ เช่น การใส่สาย umbilical catheter, การทำ blood exchange transfusion, การให้นมผ่านทาง orogastric tube, การมีจำนวนคนไข้ที่เป็นสัดส่วนที่เหมาะสมกับสถานที่และกำลังคน น่าจะมีผลดีทั้งทางตรงและทางอ้อมในการลดการเกิด NEC (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549)

### 2.1.7 การศึกษาย้อนหลังเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของ NEC

Frantz และคณะ (1975) ศึกษาแบบ retrospective matched case-control (1 : 2) ในทารกแรกเกิด โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนตั้งแต่ มกราคม 1970-มีนาคม 1973 และจับคู่ทารกกลุ่มศึกษาจำนวน 54 คน ให้มีน้ำหนักแรกเกิด  $\pm 50$  กรัม วันที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลใกล้เคียงกับทารกกลุ่มควบคุมจำนวน 98 คน จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวพบว่าปัจจัยเสี่ยงของ NEC ที่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p$  value  $< 0.05$ ) ได้แก่ การใส่สายสวนสะดือ, ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด, ภาวะ DIC นอกจากนี้ทารกกลุ่มศึกษาได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC และผลตรวจอุจจาระพบเชื้อ *Klebsiella* มากกว่าทารกกลุ่มควบคุม ( $p$  value  $< 0.001$  และ  $p$  value = 0.03 ตามลำดับ) ดังนั้นภาวะการขาดเลือดของลำไส้และการได้รับ enteral nutrition ร่วมกับเชื้อแบคทีเรียในลำไส้อาจเป็นสาเหตุร่วมสำคัญของการเกิด NEC

Bunton และคณะ (1977) ศึกษาแบบ retrospective matched case-control (1 : 3) โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนตั้งแต่ มกราคม 1972-ธันวาคม 1974 และจับคู่ทารกกลุ่มศึกษาจำนวน 15 คน ให้มีน้ำหนักแรกเกิด ( $\pm 7.5$  % ของน้ำหนักทารกกลุ่มศึกษา) ใกล้เคียงกับ

ทารกกลุ่มควบคุมจำนวน 45 คน โดยอายุครรภ์เฉลี่ยของทารกกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเป็น  $32.1 \pm 2.9$  และ  $32 \pm 3.1$  ตามลำดับ วิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวโดยใช้ matched analysis พบว่าปัจจัยที่ส่งผลทำให้เกิดการขาดเลือดของลำไส้และเป็นปัจจัยเสี่ยงของ NEC ที่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p$  value  $< 0.05$ ) ได้แก่ ภาวะ birth asphyxia และการใส่สายสวนสะดือ รวมถึงระยะเวลาและอาการแทรกซ้อนจากการใส่สายสวนสะดือ

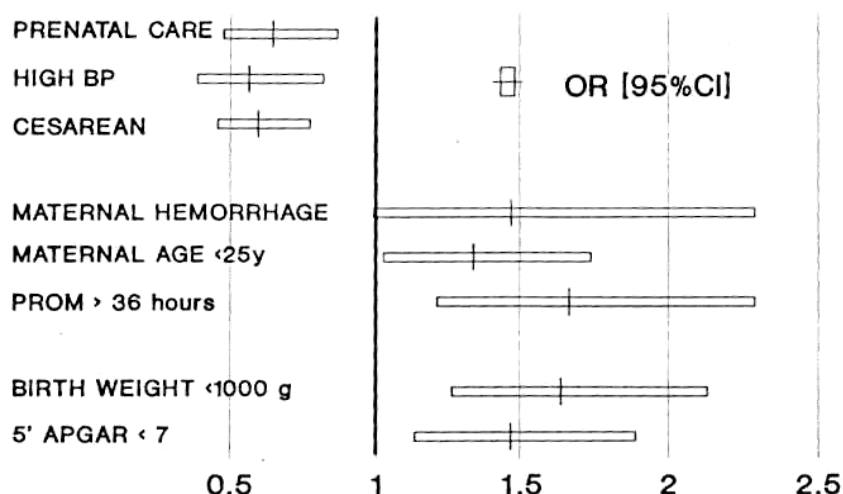
Stoll และคณะ (1980) ศึกษาแบบ retrospective matched case-control (1 : 3) ในทารกแรกเกิดโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนตั้งแต่กรกฎาคม 1977-กุมภาพันธ์ 1979 และจับคู่ทารกกลุ่มศึกษาจำนวน 35 คน ให้มีน้ำหนักแรกเกิด  $\pm 250$  กรัม โดยวันที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ( $\pm 2$  สัปดาห์) ใกล้เคียงกับทารกกลุ่มควบคุมจำนวน 98 คน วิเคราะห์ข้อมูลแบบตัวแปรเดียวโดยใช้ unmatched chi-square ผลปรากฏว่าไม่พบความแตกต่างทางสถิติของปัจจัยเสี่ยงทางด้านมารดา ทารก และการให้ enteral nutrition ต่อการเกิด NEC ระหว่างทารกทั้งสองกลุ่ม และวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ one way analysis of variance พบว่าอายุที่เกิด NEC แปรผกผันกับอายุครรภ์มารดาและน้ำหนักแรกเกิด โดยทารกที่เกิด NEC ช้า มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า, มีการใส่สายสวนสะดือและใช้เครื่องช่วยหายใจมากกว่า ( $p$  value = 0.02,  $p$  value = 0.01 และ  $p$  value = 0.05 ตามลำดับ) ดังนั้นทารกที่มีภาวะร่างกายไม่คงที่จะเกิด NEC ช้ากว่าและพบว่าการเกิดก่อนกำหนดเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิด NEC โดยทารกทั้งหมดที่เกิด NEC เป็นทารกเกิดก่อนกำหนดร้อยละ 94

อย่างไรก็ตามการศึกษาข้างต้น ในส่วนของการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ยังขาดประเด็นของการวิเคราะห์แบบตัวแปรเชิงซ้อน และบางการศึกษาในส่วนการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวไม่ใช้การวิเคราะห์แบบจับคู่

Uauy และคณะ (1991) ทำการศึกษาแบบ multicenter retrospective cohort ตั้งแต่ กุมภาพันธ์ 1988-สิงหาคม 1989 ในทารกน้ำหนักตัวน้อย (500-1,500 กรัม) จำนวน 2,681 คน ที่เข้ารับการรักษาตัวในสถาบันทั้งหมด 8 แห่ง ของ National Institute of Child Health and Human Development โดยเป็นทารกกลุ่ม proven NEC (NEC stage II และ III) จำนวน 269 คน วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ logistic regression models เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของ NEC ในทารกกลุ่มดังกล่าวพบว่า สถานที่เกิด (center of birth), เพศ, เชื้อชาติ, น้ำหนักแรกเกิด, ภาวะเลือดออกในมารดาก่อนคลอด (maternal hemorrhage), ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนคลอด (premature rupture of membrane, PROM) และการคลอดโดยการผ่าตัดทางหน้าท้อง (cesarean section) เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด NEC ( $p$  value  $< 0.05$ ) อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์โดยปรับผลของสถานที่เกิด

พบว่าปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของ NEC คือ ปัจจัยทางด้านมารดา ได้แก่ ภาวะ PROM, มารดาที่มีอายุน้อยกว่า 25 ปี และภาวะเลือดออกในมารดาคลอดก่อนคลอด ส่วนปัจจัยทางด้านทารก ได้แก่ น้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,000 กรัม และค่า apgar ที่ 5 นาที น้อยกว่า 7 ส่วนปัจจัยที่ลดการเกิด NEC ได้แก่ การฝากครรภ์ (prenatal care), การคลอดโดยการผ่าตัดทางหน้าท้อง และภาวะความดันสูงในมารดาคลอดก่อนคลอด (pregnancy induced hypertension) ดังแสดงในภาพประกอบที่ 4

ภาพประกอบที่ 4 : แสดงค่า Odds ratio (OR) และ 95% confidence interval (CI) ของการเกิด NEC จากการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Mantel-Haenszel logistic regression โดยปรับผลของสถานที่เกิด



ที่มา : Uauy RD, *et al.*, 1991

Mckeown และคณะ (1992) ศึกษาแบบ matched case-control (1 : 1) ตั้งแต่ปี ค.ศ.1985-1989 โดยจับคู่ทารกกลุ่มควบคุมให้มีน้ำหนักแรกเกิด เชื้อชาติ วันที่เข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลใกล้เคียงกับทารกกลุ่มศึกษาจำนวนทั้งหมด 59 คู่ โดยค่าเฉลี่ยของอายุครรภ์ของทารกกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเท่ากับ  $31.2 \pm 3.8$  และ  $31.2 \pm 3.5$  ตามลำดับ และมีการนำข้อมูลทารกที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดมาประเมินหาค่า risk index score ซึ่งพบว่าทารกกลุ่มศึกษามีค่า risk index score น้อยกว่าทารกกลุ่มควบคุม (5, range [0-9] และ 6, range [0-9] ตามลำดับ; p value < 0.01) ซึ่งอาจส่งผลต่อการปรับเพิ่ม enteral nutrition ที่มากกว่าในทารกกลุ่มศึกษา โดยในส่วนของปัจจัยด้านการให้ enteral nutrition มีการวิเคราะห์ข้อมูล แบบ

conditional logistic regression ผลการศึกษาของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด พบว่าทารกกลุ่มศึกษาที่ได้รับ enteral nutrition และได้รับแบบ full strength formula (24 kcal/oz) ก่อนเกิด NEC มากกว่าทารกกลุ่มควบคุม (OR = 9, 95% CI = 2.90-27.91 และ OR = 9, 95% CI = 3.19-25.42 ตามลำดับ) โดยทารกกลุ่มศึกษามีปริมาณ enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันมากที่สุดก่อนเกิดโรคมกกว่าทารกกลุ่มควบคุม (เท่ากับ  $46.3 \pm 25.3$  และ  $23.0 \pm 23.8$  ml/kg ตามลำดับ) และพบว่า interaction effect ระหว่างปริมาณ enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันมากที่สุดก่อนเกิดโรคกับการเกิด NEC โดยมีค่า risk index score เป็น effect modifier ของความสัมพันธ์ดังกล่าว โดยการปรับเพิ่มปริมาณ enteral nutrition มากที่สุดก่อนเกิด NEC ที่ระดับเดียวกันพบว่า ค่า odds ratio ของการเกิด NEC เพิ่มตามค่า risk index score ที่สูงขึ้น กล่าวคือ ค่า odds ratio ของการเกิด NEC เท่ากับ 1.77 และ 3.05 (95% CI = 1.21-2.58 และ 1.35-6.89 ตามลำดับ) ที่ค่า risk index score เท่ากับ 4 และ 8 ดังนั้นทารกที่มีค่า risk index score สูงกว่าหรือมีอาการทางคลินิกแยกว่า จะทนต่อการปรับเพิ่มอาหารในปริมาณมากได้น้อยกว่าทารกที่มีค่า risk index score ต่ำกว่า โดยเมื่อทำการวิเคราะห์เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิดโรคทั้งจำนวน 41 คู่ พบว่าให้ผลการศึกษาไปในทางเดียวกัน

เนื่องจากผลการศึกษาในต่างประเทศแบบย้อนหลังจากหลายการศึกษา พบว่าทารกกลุ่มที่เกิด NEC มีการปรับเพิ่มปริมาณ enteral nutrition ต่อวันมากกว่าทารกกลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามทารกกลุ่มดังกล่าวมีอาการทางคลินิกงที่ก่อนเริ่มให้ enteral nutrition มากกว่า (La Gamma, *et al.*, 1994) ดังนั้นงานวิจัยครั้งนี้มีการประยุกต์ใช้แบบฟอร์ม risk index score ในการประเมินความเสี่ยงของการเกิด NEC ในกลุ่มตัวอย่างเพื่อหาความสัมพันธ์ของสถานะของเด็กก่อนเกิด NEC และการให้ enteral nutrition

การศึกษาในประเทศไทยโดย จันทิมา ศรีระชยานนท์ (2545) ซึ่งศึกษาแบบ unmatched case control (1 : 1) โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนตั้งแต่ มกราคม 2540- ธันวาคม 2544 ในทารกเกิดก่อนกำหนดเป็น NEC จำนวน 154 คน เปรียบเทียบกับทารกกลุ่มควบคุมที่เป็นโรคอื่นจำนวน 154 คน วิเคราะห์โดยใช้วิธี multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด NEC ได้แก่ เพศชาย (OR = 2.15, 95% CI 1.22-3.79), ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (OR = 3.55, 95% CI 1.94-6.48), ภาวะหยุดหายใจ (OR = 2.21, 95% CI 1.14-4.30), การเปลี่ยนถ่ายเลือด (OR = 5.28, 95% CI 1.29-21.62), การได้รับยา meperidine ก่อนคลอด (OR = 10.40, 95% CI 2.04-53.00) และการได้รับนมผสมความเข้มข้น 24 kcal/oz (OR = 2.95, 95% CI 1.65-5.28) อย่างไรก็ตามในด้านปัจจัยจากการให้ enteral nutrition ไม่พบความ

แตกต่างกันในด้านอายุที่เริ่มให้, ชนิดของสูตรอาหาร รวมถึงอัตราการเพิ่มปริมาตรที่มากกว่าหรือเท่ากับ 20 ml/kg/day ซึ่งให้ผลแตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ (McKeown, *et al.*, 1992)

โดยสรุป จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงของการเกิด NEC พบว่าการเกิดก่อนกำหนด, ภาวะขาดเลือดของลำไส้, การได้รับ enteral nutrition ร่วมกับเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ อาจเป็นสาเหตุร่วมสำคัญของการเกิด NEC อย่างไรก็ตามการศึกษาในปัจจัยทางด้าน enteral nutrition จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า อาการทางคลินิกก่อนเกิด NEC อาจสัมพันธ์กับอายุที่เริ่มให้ รวมถึงการปรับเพิ่มปริมาตร enteral nutrition ต่อวัน และจากข้อมูลการศึกษาในประเทศไทยยังขาดประเด็นเชิงลึกในปัจจัยทางด้าน enteral nutrition ได้แก่ ปริมาตร enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันมากที่สุดและปริมาตรที่ได้รับเพิ่มเฉลี่ยก่อนเกิด NEC รวมถึงการปรับเพิ่มปริมาตรแบบ trophic หรือ advanced ต่อการเกิดโรค

### 2.1.8 การศึกษาเกี่ยวกับอัตราการเกิดและอัตราการตายจาก NEC

Frantz และคณะ (1975) ทำการศึกษาที่โรงพยาบาล Mayo รัฐจอร์เจีย ในประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ มกราคม 1970-มีนาคม 1973 พบอัตราการเกิด NEC ร้อยละ 4.7 และ 7.3 ของทารกแรกเกิดและทารกเกิดก่อนกำหนดตามลำดับ โดยทารกทั้งหมดที่เกิด NEC เป็นทารกเกิดก่อนกำหนดร้อยละ 91 และพบอัตราการตายร้อยละ 65

Stoll และคณะ (1980) ทำการศึกษาที่โรงพยาบาล Grady Memorial รัฐมินนิโซตา ในประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ กรกฎาคม 1977-กุมภาพันธ์ 1979 พบอัตราการเกิด NEC เท่ากับ 3.2 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 คน โดยพบอัตราการเกิดสูงขึ้นในทารกที่มีน้ำหนักตัวน้อย คือ 0.4 และ 64.2 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย ในทารกที่มีน้ำหนักมากกว่า 2,500 กรัมและน้อยกว่า 1,000 กรัม ตามลำดับ รวมถึงพบอัตราการตาย (case fatality rate) สูงขึ้นในทารกที่มีน้ำหนักตัวน้อย คือ ร้อยละ 0 และ 57 ในทารกที่มีน้ำหนักมากกว่า 2,500 กรัมและน้อยกว่า 1,000 กรัม ตามลำดับ

Uauy และคณะ (1991) ทำการศึกษาแบบ multicenter retrospective cohort ตั้งแต่ กุมภาพันธ์ 1988-สิงหาคม 1989 ในทารกน้ำหนักตัวน้อย (500-1,500 กรัม) จำนวน 2,681 คน ที่เข้ารับการรักษาตัวทั้งหมด 8 แห่ง ของ National Institute of Child Health and Human Development ในสหรัฐอเมริกา พบว่าอุบัติการณ์ของ NEC ในแต่ละสถาบันแปรผกผันกับค่าของระยะเวลาเฉลี่ยที่ทารกมีน้ำหนักตามเกณฑ์ที่ต้องการและแนวทางการรักษาภาวะ PDA โดย



วิธีจำกัดปริมาณสารน้ำ (เป็นค่าที่แสดงถึงแนวทางปฏิบัติในการให้อาหารและน้ำ) พบว่าสถาบันที่มีอุบัติการณ์ของ NEC มากที่สุด 2 สถาบันแรก คือ สถาบัน G และ A (อุบัติการณ์ของ NEC เท่ากับ ร้อยละ 22.4 และ 13.7 ตามลำดับ) มีค่าของระยะเวลาเฉลี่ยที่ทารกมีน้ำหนักตามเกณฑ์ที่ต้องการเท่ากับ 11 วัน (range = 1-37 วัน) และ 5 วัน (range = 1-55 วัน) ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าสถาบันที่เกิด NEC น้อยที่สุด คือ สถาบัน H (อุบัติการณ์ของ NEC เท่ากับ ร้อยละ 3.9) มีค่าของระยะเวลาเฉลี่ยที่ทารกมีน้ำหนักตามเกณฑ์ที่ต้องการเท่ากับ 19 วัน (range = 3-54 วัน)

นอกจากนี้สถาบันที่มีอุบัติการณ์ของ NEC มากที่สุด 2 สถาบันแรก มีแนวทางในการรักษาภาวะ PDA โดยวิธีจำกัดปริมาณสารน้ำคิดเป็นร้อยละ 8 และ 19.7 ตามลำดับ ในขณะที่สถาบันที่เกิด NEC น้อยที่สุดมีแนวทางในการรักษาภาวะ PDA โดยวิธีจำกัดปริมาณสารน้ำสูงถึงร้อยละ 37.8 ดังนั้นอุบัติการณ์ของ NEC มีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบันซึ่งสัมพันธ์กับแนวทางปฏิบัติในการให้อาหารและน้ำของสถาบันแต่ละแห่ง กล่าวคือสถาบันที่มีอุบัติการณ์ของ NEC มาก พบว่ามีการปรับเพิ่มอาหารและน้ำเร็วกว่า ทำให้มีค่าของระยะเวลาเฉลี่ยที่ทารกมีน้ำหนักตามเกณฑ์ที่ต้องการน้อยและมีแนวทางในการรักษาภาวะ PDA โดยวิธีจำกัดปริมาณสารน้ำน้อย

จันทิมา ศรีระชียานนท์ (2545) ทำการศึกษาในสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ตั้งแต่ มกราคม 2540-ธันวาคม 2544 ในทารกเกิดก่อนกำหนด พบอัตราการเกิดของ NEC เท่ากับ 2.7 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย และอัตราการตายร้อยละ 13.64

โดยสรุป จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า อัตราการเกิด NEC จากการศึกษาในต่างประเทศเท่ากับ 3.2 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 คน และอัตราการเกิด NEC จากการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้าเท่ากับ 2.7 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 คน โดยอัตราการเกิด NEC สูงขึ้นในทารกที่มีน้ำหนักน้อย นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างกันในแต่ละสถาบันซึ่งสัมพันธ์กับแนวทางปฏิบัติในการให้น้ำและอาหารของสถาบันแต่ละแห่ง

### 2.1.9 การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เกิด NEC กับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์มารดา

Uauy และคณะ (1991) ทำการศึกษาแบบ multicenter retrospective cohort พบว่าทารกอายุครรภ์น้อยกว่า 26 สัปดาห์ มีอายุที่เกิด NEC เท่ากับ 23 วัน มากกว่าทารกอายุครรภ์มากกว่า 31 สัปดาห์ ซึ่งมีอายุที่เกิด NEC เท่ากับ 11 วัน ( $p$  value  $< 0.001$ ) โดยร้อยละ 25 ของทารกที่เกิด NEC เป็นทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดหรืออายุครรภ์มารดาน้อย และเริ่มเป็น NEC ที่อายุมากกว่า 30 วัน เนื่องจากร่างกายมีอาการทางคลินิกไม่คงที่ ทำให้มีการงดอาหารและน้ำทางปากเป็นเวลานาน จึงชะลอการเกิด NEC นอกจากนี้ Mckeown และคณะ (1992) พบว่าอายุที่เกิด NEC แปรผกผันกับอายุครรภ์มารดาและน้ำหนักทารกแรกเกิด โดยค่า pearson correlation coefficient เท่ากับ  $-0.69$  และ  $-0.64$  ตามลำดับ ดังนั้นจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าอายุที่เกิด NEC แปรผกผันกับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์มารดา

## 2.2 ทารกเกิดก่อนกำหนด

### 2.2.1 การจำแนกประเภททารก

สิ่งจำเป็นในการดูแลทารกแรกเกิด คือ การจำแนกประเภททารกแรกเกิด เนื่องจากทารกที่เกิดมามีขนาดและอายุครรภ์ต่างกัน การปรับตัวต่อสภาพภายนอกครรภ์จึงแตกต่างกันตามอายุครรภ์ที่ต่างกัน ทำให้การเจ็บป่วยต่างกันได้ด้วย มีการจำแนกประเภททารกแรกเกิดทำให้ การวินิจฉัยโรค การดูแลรักษาและการพยากรณ์โรคได้ดีขึ้น โดยประเภททารกจำแนกได้ 3 แบบ (วิล ราตรีสวัสดิ์, 2540) ดังนี้

2.2.1.1 การจำแนกโดยอายุครรภ์ โดยใช้อายุครรภ์มารดาเป็นเครื่องแยก แบ่งทารกออกเป็น 3 พวก ดังแสดงในตารางที่ 5 ได้แก่

## ตารางที่ 5 การจำแนกประเภททารกโดยอายุครรภ์โดย WHO and European Pediatric Groups

	คำจำกัดความ
1. ทารกเกิดก่อนกำหนด (preterm)	ทารกเกิดก่อนอายุครรภ์ 37* อาทิตย์
2. ทารกเกิดครบกำหนด (term)	ทารกเกิดระหว่างอายุครรภ์ 37-41** อาทิตย์
3. ทารกเกิดเกินกำหนด (post term)	ทารกเกิดก่อนอายุครรภ์ 42 อาทิตย์หรือมากกว่า

\*37 อาทิตย์ หมายถึง 37 อาทิตย์ ถึง 37 อาทิตย์ +6 วัน

\*\*41 อาทิตย์ หมายถึง 41 อาทิตย์ ถึง 41 อาทิตย์ +6 วัน

ที่มา : ดัดแปลงจากตารางที่ 1 ของ วิลโล ราตรีสวัสดิ์, 2540

WHO และกลุ่มทางยุโรปใช้อายุครรภ์ 37 อาทิตย์ เป็นเส้นแบ่งระหว่างทารกเกิดครบกำหนดและเกิดก่อนกำหนด เนื่องจากทารกอายุครรภ์ระหว่าง 37-38 อาทิตย์ มีอัตราการตายค่อนข้างต่ำ และมีลักษณะเหมือนทารกเกิดครบกำหนด

2.2.1.2 การจำแนกโดยน้ำหนักตัว โดยใช้น้ำหนักเป็นเครื่องแยก ได้แก่

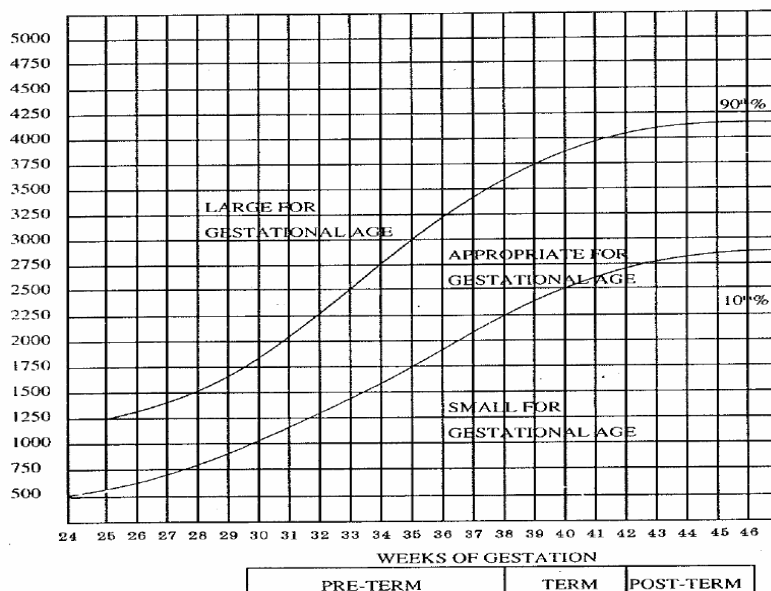
Low birth weight (LBW) คือ ทารกที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม

Very low birth weight (VLBW) คือ ทารกที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม

Extremely low birth weight (ELBW) คือ ทารกที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 1,000 กรัม

2.2.1.3 การจำแนกประเภทโดยใช้น้ำหนักเปรียบเทียบอายุครรภ์ โดยใช้เส้นกราฟแสดงการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ (intrauterine growth curve) ช่วยกำหนด ดังแสดงในภาพประกอบที่ 5 (วิลโล ราตรีสวัสดิ์, 2540)

### ภาพประกอบที่ 5 การจำแนกประเภททารกโดยใช้น้ำหนักเปรียบเทียบอายุครรภ์



ที่มา : วิลโล ราตรีสวัสดิ์, 2540

การจำแนกทารกจะได้ทารก 3 กลุ่มใหญ่ โดยใช้เส้นกราฟที่ 10<sup>th</sup> percentile และ 90<sup>th</sup> percentile เป็นตัวแบ่ง ได้แก่ large for gestational age (LGA), appropriate for gestational age (AGA) และ small for gestational age (SGA)

ทารกแรกเกิดเหล่านี้จะมีโอกาสเจ็บป่วยได้ ดังแสดงในตารางที่ 6 จะเห็นว่าทารกแรกเกิดที่จำแนกเป็นกลุ่มต่างๆ ตามน้ำหนักตัว และอายุครรภ์มารดามีโอกาสเกิดปัญหาและการเจ็บป่วยในทารกต่างๆ กัน (วิลโล ราตรีสวัสดิ์, 2540)

### ตารางที่ 6 แสดงถึงอันตรายของทารกกลุ่มต่างๆ

Neonate risks	
Preterm	RDS, recurrent apnea, infection, hypoglycemia, hypocalcemia, hyperbilirubinemia, NEC, intraventricular hemorrhage
Post term	perinatal asphyxia, meconium aspiration, pneumothorax
Small gestational age	perinatal asphyxia, hypoglycemia, polycythemia, congenital malformation, chronic intrauterine infection, massive pulmonary hemorrhage

ที่มา : วิลโล ราตรีสวัสดิ์, 2540

## 2.2.2 การให้อาหารในทารกเกิดก่อนกำหนด

ในอดีต ทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยมักมีปัญหาเรื่องอุณหภูมิร่างกายต่ำ, ปัญหาการหายใจลำบาก, ภาวะติดเชื้อในเลือด และอื่นๆ ทำให้มีอัตราการตายสูง จึงทำให้มองไม่เห็นความสำคัญของการให้สารอาหารในระยะเริ่มแรก เนื่องจากทารกส่วนใหญ่เสียชีวิตเร็ว นอกจากนี้ยังมีความเชื่อผิดๆ เกี่ยวกับการให้ parenteral nutrition เช่น การให้โปรตีนหรือไขมัน ทำให้ทารกติดเชื้อมากขึ้น หรือการให้อาหารทางลำไส้เป็นอันตราย อาจทำให้เกิดลำไส้เน่าตาย ในปัจจุบันทารกส่วนใหญ่มีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น และหากไม่ได้รับสารอาหารอย่างครบถ้วนเพียงพอ จะมีปัญหาจากการขาดสารอาหารได้มากขึ้น การให้อาหารแก่ทารกเกิดก่อนกำหนด น้ำหนักตัวน้อยใน NICU ที่สำคัญมี 2 ส่วน ได้แก่ 1) enteral nutrition โดยสารอาหารที่ดีที่สุดคือ นมแม่ แต่หากนมแม่ไม่มีหรือไม่เพียงพออาจใช้นมผงคัดแปลงชนิดสำหรับทารกแรกเกิดก่อนกำหนด (premature formula) และ 2) parenteral nutrition (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549)

**ตารางที่ 7 ความต้องการสารอาหารต่อวัน**

น้ำหนัก (กรัม)	500-700	700-900	900-1200	1200-1500
<b>พลังงาน (kcal)</b>				
การสูญเสียพลังงาน	60	60	65	70
Resting expenditure	45	45	50	50
Miscellaneous expenditure	15	15	15	20
การเจริญเติบโต (accretion)	29	32	36	28
<b>ปริมาณที่ต้องได้รับ (kcal)</b>				
Parenteral nutrition	89	92	101	108
Enteral nutrition	105	108	119	127

ที่มา : ดัดแปลงจาก สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549

## 2.3 Enteral nutrition

การให้อาหารเข้าสู่ร่างกายผ่านระบบทางเดินอาหารหรือการให้อาหารทางสายให้อาหาร (tube feeding) เป็นวิธีการที่มีความใกล้เคียงกับการได้รับอาหารตามธรรมชาติ มีความ

สะดวก ปลอดภัย ราคาถูก ทำได้ง่าย แต่ร่างกายต้องมีการทำงานของระบบทางเดินอาหารปกติ นอกจากนี้ทำให้เกิดภาวะสมดุล มีการกระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุเดิบโตและระบบทางเดินอาหารทำงานปกติ ทำให้ลำไส้ฟื้นตัวได้เร็ว ลดการติดเชื้อ และโรคแทรกซ้อน (สุนทรี รัตนชอุก, 2546)

### 2.3.1 ข้อบ่งชี้/ข้อห้ามใช้

ข้อบ่งชี้ เมื่อผู้ป่วยมีระบบทางเดินอาหารปกติ แต่กินไม่ได้ มีปัญหาในการกลืนหรือกินได้ไม่พอกับความต้องการที่เพิ่มขึ้น ในภาวะต่อไปนี้ (สุนทรี รัตนชอุก, 2546)

ข้อบ่งชี้กรณีผู้ป่วยที่มีปัญหาในการย่อย :

- ผู้ป่วยที่มีการกลืนลำบาก
- ผู้ป่วยที่มีอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน
- ผู้ป่วยที่มีการอุดตันในทางเดินอาหารบางส่วน
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ distal small bowel หรือ colon fistula
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ biliary atresia, cystic fibrosis
- ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ ผู้ป่วยระยะพักฟื้นจากภาวะตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน
- ผู้ป่วย recurrent aspiration

ข้อบ่งชี้อื่นๆ :

- ทารกเกิดก่อนกำหนดหรือทารกแรกเกิดป่วยหนัก
- ผู้ป่วยที่มีโรคทางเมตาบอลิก เช่น amino-acidopathies

ข้อห้ามใช้ : ได้แก่

- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของระบบทางเดินอาหารผิดปกติ เช่น ท้องเสีย/ อาเจียนรุนแรง รวมถึงมีภาวะการดูดซึ่มบกพร่องของลำไส้
- ผู้ป่วยที่มีภาวะลำไส้อุดตัน
- ผู้ป่วยภายหลังได้รับการผ่าตัดที่ต้องงดน้ำและอาหาร

### 2.3.2 วิธีการให้นม

การเลือกวิธีให้นมที่เหมาะสมกับทารกแต่ละราย ต้องพิจารณาจากอายุครรภ์มารดา และการเจ็บป่วยของทารกนั้นๆ (รัชฎา อนันต์วรปัญญา, 2549) มีดังนี้

#### 2.3.2.1 การให้ทารกดูดเอง

ข้อบ่งชี้สำหรับทารกที่มีการดูด การกลืนและการหายใจสัมพันธ์กัน (อายุครรภ์เกิน 32-34 สัปดาห์), ทารกที่ดูดปากตัวเอง, มีน้ำหนักมากกว่า 1,500 กรัมและสามารถรักษาอุณหภูมิกายให้เป็นปกติได้เมื่ออยู่นอกตู้อบนานประมาณ 30 นาทีและมีการหายใจสม่ำเสมอ ปกติทารกที่จะดูดนมได้ดี จะมีการดูด 1 ครั้งใน 1 วินาที หากดูดถี่กว่านั้นถือว่าทารกยังดูดได้ไม่ดี

#### 2.3.2.2 การป้อนด้วยที่หยด ช้อนหรือถ้วย

ข้อบ่งชี้สำหรับทารกกลืนดีและรอมารดามาให้นม หากทารกและมารดาพร้อม การให้ทารกดูดนมจากขวดจะทำให้ทารกปฏิเสธการดูดนมแม่จากเต้า

#### 2.3.2.3 การให้ทางสายให้อาหาร

ข้อบ่งชี้

- ทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์และยังมีการกลืนไม่สัมพันธ์กัน
- ทารกเกิดก่อนกำหนดที่อยู่ในระยะฝึกดูดนมหรือมีอาการเหนื่อยเวลาดูดนม
- ทารกมีปากแหว่ง เพดานโหว่หรือคางเล็ก
- ทารกที่มีการดูดและการกลืนบกพร่อง เช่น ความผิดปกติของสมอง

การให้ทางสายให้อาหารมี 2 ทางคือ nasogastric tube และ orogastric tube ข้อดีของ orogastric tube คือ พบการหยุดหายใจ (apnea) และ periodic breathing น้อยกว่า แต่สายให้อาหารมีการเลื่อนหลุดง่ายกว่า nasogastric tube ส่วนข้อเสียของ nasogastric tube คือ ทารกแรกเกิดจะหายใจทางจมูกล้มไม่สามารถหายใจทางปากได้ ทำให้จมูกรวมมีแรงต้านทานเพิ่มขึ้นที่ทางเดินหายใจส่วนบนและอาจเกิด nasal septum erosion, otitis media

วิธีการให้ทางสายให้อาหารมี 2 แบบ คือ 1) intermittent bolus feeding (gavages) เป็นการให้อาหารเป็นมื้อๆ จำนวนครั้งของการให้ 4-8 มื้อต่อวัน แต่แต่ละครั้งใช้เวลา 15-30 นาที 2) continuous feeding การให้ในอัตราคงที่ตลอดวัน โดยใช้เครื่อง pump

### ตารางที่ 8 วิธีการให้อาหาร

วิธีให้	ข้อบ่งชี้	ภาวะแทรกซ้อน	การป้องกัน
Oral	กลไกการดูดกลืนปกติ	เหนื่อย มีการใช้พลังงานในการดูดมากขึ้น	กำหนดระยะเวลาในการดูดไม่เกิน 20 นาที ส่วนที่เหลือให้อาหารทางสายให้อาหาร
Intermittent bolus feeding	กลไกการดูดกลืนยังทำงานไม่ปกติ และ/หรือการหายใจมากกว่า 60 ครั้ง/นาที	อาเจียน สำลัก	ดูดของเหลวที่เหลือในกระเพาะอาหารก่อนให้อาหารมื้อต่อไป และประเมินความต้องการพลังงานของทารกนั้นๆ
Continuous feeding	ทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยกว่า 1,000 กรัม และ/หรือ ทารกที่รับอาหารไม่ได้ในวิธี intermittent bolus feeding	อาเจียน สำลัก	ดูดของเหลวที่เหลือในกระเพาะอาหารทุก 6-8 ชั่วโมง

ที่มา : รัชฎา อนันต์วรปัญญา, 2549

เนื่องจากการได้รับ enteral nutrition เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด NEC ในทารกเกิดก่อนกำหนด ร้อยละ 90 ของทารกที่เป็น NEC มีประวัติได้รับ enteral nutrition มาก่อน LaGamma และคณะ (1994) กล่าวถึงปัจจัยจากการให้ enteral nutrition ที่เพิ่มการเกิด NEC ดังแสดงในตารางที่ 9 ดังนั้นในการให้ enteral nutrition แก่ทารกควรพิจารณาถึงเวลาที่เริ่มให้ การปรับเพิ่มปริมาณชนิดของสูตรอาหารและวิธีการให้



## ตารางที่ 9 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิด NEC จากการใช้ enteral nutrition

---

การเริ่มให้ enteral nutrition เร็ว
การปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นต่อวันมากตั้งแต่ช่วงแรกของการให้ enteral nutrition
สูตรอาหารที่มีความเข้มข้นสูง
การให้นมผสมเปรียบเทียบกับนมแม่
การเกิดภาวะ feeding intolerance
การให้อาหารทางสายแบบ transpyloric เปรียบเทียบกับ gastric feeding
วิธีการให้ทางสายให้อาหารแบบ bolus เปรียบเทียบกับ continuous feeding
ภาวะพร่องการดูดซึมของลำไส้ต่อคาร์โบไฮเดรตและโปรตีน ส่งผลลดค่าความเป็นกรดค่า (pH) ของลำไส้
ชนิดของเชื้อแบคทีเรียในลำไส้
การขาดเลือดของลำไส้จากภาวะ apnea, asphyxia
ภาวะเนื้อเยื่อลำไส้เล็กขาดออกซิเจน จากการทำงานของลำไส้ในการดูดซึมอาหาร

---

ที่มา : ดัดแปลงจาก LaGamma, *et al.*, 1994

### 2.3.3 การศึกษาเกี่ยวกับระยะเวลาเหมาะสมที่เริ่มให้อาหาร

มีรายงานการเกิด NEC ซึ่งสัมพันธ์กับการให้ enteral nutrition ทำให้มีการชะลอการให้ออกไปและให้ parenteral nutrition แทน การให้ parenteral nutrition แก่ทารกเกิดก่อนกำหนดเป็นเวลานาน มีผลทำให้ขาดการกระตุ้นระบบทางเดินอาหาร เกิดภาวะเซลล์เยื่อของลำไส้ฝ่อนำไปสู่การติดเชื้อเข้าสู่กระแสเลือดและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนทาง metabolic เช่น hypertriglyceridemia, hypercalcemia, hypophosphatemia, fluid overload (La Gamma, *et al.*, 1994)

การศึกษาเกี่ยวกับระยะเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มให้ enteral nutrition ยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน ผลการศึกษาแบบ retrospective และ prospective ยังมีความขัดแย้งกัน และอาการทางคลินิกก่อนเกิด NEC ที่ประเมินโดย risk index score อาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อการเริ่มให้ enteral nutrition เร็วหรือช้า

การศึกษาย้อนหลังแบบ matched case-control โดย McKeown และคณะ (1992) ตั้งแต่ปี ค.ศ.1985-1989 โดยจับคู่ทารกกลุ่มศึกษา (แบบ 1 : 1) ให้มีน้ำหนักแรกเกิด เชื้อชาติ วันที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลใกล้เคียงกับทารกกลุ่มควบคุม จำนวนทั้งหมด 59 คู่ พบความแตกต่างของอายุเฉลี่ยที่เริ่มให้ enteral nutrition โดยกลุ่มศึกษาเริ่มให้ enteral nutrition เร็วกว่ากลุ่มควบคุม ( $5.1 \pm 2.2$  วัน,  $7.7 \pm 5.1$  วัน ตามลำดับ ; p value < 0.01) ดังนั้นการให้ enteral nutrition ซ้ำ สามารถป้องกันการเกิด NEC ได้ อย่างไรก็ตามพบว่าทารกกลุ่มควบคุมมีค่า risk index score มากกว่ากลุ่มศึกษา จึงมีอาการทางคลินิกไม่คงที่มากกว่า ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้มีการชะลอการให้ enteral nutrition ออกไปในทารกกลุ่มดังกล่าว

ส่วนการศึกษาแบบ meta-analysis โดย Kennedy และคณะ (2000) ในทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยที่มีอาการทางคลินิกคงที่ พบการศึกษาที่เกี่ยวข้อง 1 การศึกษา (Davey, 1994) ในจำนวนทารกทั้งหมด 60 คน ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ให้ enteral nutrition เร็ว (เริ่มให้ที่อายุเฉลี่ยน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 วัน) และกลุ่มที่ให้ enteral nutrition ซ้ำ (เริ่มให้ที่อายุเฉลี่ยมากกว่า 4 วัน) ต่อการเกิด NEC (RR = 0.53, 95 % CI = 0.11-2.70)

### 2.3.4 การศึกษาเกี่ยวกับการปรับเพิ่มปริมาณอาหาร

การเพิ่มปริมาณ enteral nutrition เร็วในทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย อาจเกิด feeding intolerance และ NEC ตามมา อย่างไรก็ตามผลการศึกษาแบบ prospective และ retrospective ยังมีความขัดแย้งกันและขนาดตัวอย่างน้อย จึงยังไม่มีข้อสรุปว่าควรเพิ่มปริมาณต่อวันเท่าไรจึงปลอดภัย และอาการทางคลินิกก่อนเกิด NEC อาจสัมพันธ์กับการปรับเพิ่ม enteral nutrition เร็วหรือซ้ำ

La Gamma และคณะ (1994) กล่าวถึง ข้อสรุปที่แตกต่างจากการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งมักพบว่าทารกกลุ่มที่เกิด NEC มีการปรับเพิ่ม enteral nutrition ต่อวันมากกว่ากลุ่มควบคุม สาเหตุเนื่องมาจากทารกในกลุ่มที่เกิด NEC ส่วนใหญ่มีอาการทางคลินิกคงที่หลังเกิดออกมามากกว่า ทำให้มีความพร้อมของระบบทางเดินอาหารมากกว่ากลุ่มควบคุม โดยการศึกษาย้อนหลังแบบ matched case-control ของ McKeown และคณะ (1992) พบว่าทารกกลุ่มศึกษามีการเพิ่ม enteral nutrition ต่อวันมากกว่ากลุ่มควบคุม [ $18.6 \pm 8.1$  ml/kg/day และ  $16.9 \pm 13.9$  ml/kg/day; p value < 0.05] แต่การศึกษาดังกล่าวพบว่าทารกกลุ่มศึกษามีค่า risk index score น้อยกว่ากลุ่มควบคุม [5 (range 0-9) และ 6 (range 0-9) ตามลำดับ ; p value < 0.01]

ดังนั้นจึงมีอาการทางคลินิกที่มากกว่า ซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้มีการปรับเพิ่ม enteral nutrition มากกว่า และการศึกษาของ Covert และคณะ (1989) แบบ matched case-control พบว่าทารกกลุ่มศึกษามีภาวะ RDS น้อยกว่า ซึ่งสัมพันธ์กับการปรับเพิ่ม enteral nutrition ที่เร็วกว่าของทารกกลุ่มนี้

การศึกษาเกี่ยวกับการปรับเพิ่มปริมาณอาหารโดย Book และคณะ (1976) ในทารกเกิดก่อนกำหนดจำนวน 29 คน เปรียบเทียบการปรับเพิ่มปริมาณ enteral nutrition ต่อวันเร็วและช้า ไม่พบความแตกต่างระหว่างการเพิ่ม 10 และ 20 ml/kg/day ต่อการเกิด NEC (RR = 1.40, 95 % CI = 0.27-7.18) ส่วนการศึกษาย้อนหลังแบบ matched case-control โดย Anderson และคณะ (1991) ทำการจับคู่ทารกกลุ่มศึกษาจำนวน 19 คน (แบบ 1 : 2) ให้มีน้ำหนักแรกเกิดและวันที่เข้ารับการรักษาดังในโรงพยาบาลใกล้เคียงกับกลุ่มควบคุมจำนวน 38 คน พบว่ากลุ่มศึกษาได้รับปริมาณ enteral nutrition เฉลี่ยที่เพิ่มต่อวันมากกว่ากลุ่มควบคุม ( $27.8 \pm 16$  ml/kg/day และ  $16.8 \pm 11$  ml/kg/day ตามลำดับ;  $p < 0.0005$ ) อย่างไรก็ตามอาจทำการปรับเพิ่ม enteral nutrition ต่อวันไม่เกิน 20 – 25 ml/kg (LaGamma, *et al.*, 1994)

### 2.3.5 การศึกษาเกี่ยวกับการให้อาหารแบบ Trophic enteral nutrition

เนื่องจากข้อเสียของการให้ parenteral nutrition ในทารกเกิดก่อนกำหนดทั้งดื่มน้ำและอาหารเป็นเวลานาน ทำให้เกิดแนวทางการให้อาหารที่เรียกว่า trophic enteral nutrition ซึ่งเป็นการให้สารอาหารปริมาณเพียงเล็กน้อยทางลำไส้พร้อมการให้ parenteral nutrition แก่ทารกเกิดก่อนกำหนด เพื่อกระตุ้นการทำงานของลำไส้ (สมพร โชตินฤมล, 2544; La Gamma, *et al.*, 1994)

ในทางปฏิบัติสามารถเริ่มให้ trophic enteral nutrition ภายใน 24 ชั่วโมงแรกถ้าไม่มีข้อห้าม และค่อยๆ ปรับเพิ่มปริมาณจนได้มากกว่าหรือเท่ากับ 100 ml/kg ภายใน 2 สัปดาห์แรก (LaGamma, *et al.*, 1994) โดยปริมาณสารอาหารที่ให้มียางานตั้งแต่ 0.1-24 ml/kg/day (สมพร โชตินฤมล, 2544) หรือ 0.5-1 ml/kg/มื้อ ทุก 2-3 ชั่วโมง (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549) ข้อห้ามของการให้สารอาหารทางลำไส้คือ NEC, GI obstruction, GI perforation รวมถึงภาวะที่ทำให้เลือดไหลเวียนไปเลี้ยงลำไส้ลดลง เช่น ภาวะ birth asphyxia รุนแรงที่มีการขาดออกซิเจนในเลือดร่วมด้วยและภาวะความดันโลหิตต่ำที่ยังได้รับ pressor ในขนาดสูง (โสภาพรรณ เงินกล้า, 2544)

การศึกษาในทารกน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม พบว่า trophic enteral nutrition มีข้อดีคือ ทารกสามารถได้รับนมจนเต็มที่ได้เร็วขึ้น (Dunn, *et al.*, 1988; Troche, *et al.*, 1995) มี การเพิ่มของน้ำหนักตัวในระยะแรกและเมื่อจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลดีกว่าทารกที่เริ่มช้า (Troche, *et al.*, 1995) สามารถลดปัญหาเรื่องตัวเหลืองจากภาวะ indirect hyperbilirubinemia และ cholestasis (Dunn, *et al.*, 1988) และไม่พบว่ามีเกิดการเกิด NEC เพิ่มขึ้น (La Gamma, *et al.*, 1994)

ส่วนการศึกษาแบบ meta-analysis โดย Tyson และคณะ (2005) ในทารกที่มีความ เสี่ยงสูงต่อการเกิด NEC พบว่ายังไม่ชัดเจนเกี่ยวกับวิธีการให้อาหารแบบ trophic enteral nutrition ต่อการเกิด NEC เนื่องจากผลของแต่ละการศึกษายังมีความขัดแย้งกัน มี การศึกษาที่เกี่ยวข้องจำนวน 9 การศึกษา จำนวนทารกทั้งหมด 650 คน ไม่พบความแตกต่าง ระหว่างกลุ่ม trophic enteral nutrition (การให้อาหารปริมาณน้อยที่อัตราเดียวกันคือ น้อยกว่า หรือเท่ากับ 25 kcal/kg/day ติดต่อกันอย่างน้อย 5 วัน) และกลุ่มที่ได้รับ parenteral nutrition อย่างเดียวต่อการเกิด NEC (RR = 1.16, 95 % CI = 0.75-1.79) ในส่วนการเปรียบเทียบการให้อาหารแบบ trophic กับ advanced (การเพิ่มอัตราเร็วตั้งแต่ช่วงแรกหรือภายใน 5 วันแรกของการให้ enteral nutrition ร่วมกับการได้รับ parenteral nutrition) มีการศึกษาที่เกี่ยวข้อง 1 การศึกษา จำนวนทารกทั้งหมด 144 คน การศึกษานี้ต้องหยุดก่อนระยะเวลาที่กำหนด เนื่องจากกลุ่มที่ได้รับอาหารแบบ advanced เกิด NEC 7 ราย ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับอาหารแบบ trophic เกิด NEC เพียง 1 ราย โดยการให้อาหารแบบ advanced เกิด NEC มากกว่า trophic แต่ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (RR = 0.14, 95% CI 0.02-1.07)

### 2.3.6 การศึกษาเกี่ยวกับชนิดและวิธีการให้อาหาร

ในปี 1997 American Academic of Pediatrics แนะนำการให้นมแม่ในทารกทุกราย รวมทั้งทารกเกิดก่อนกำหนด เนื่องจากนมแม่ลดอัตราการติดเชื้อและการเกิด NEC ของทารกที่ อยู่ในโรงพยาบาลเมื่อเปรียบเทียบกับนมผสม นมแม่ทำให้แบคทีเรียในลำไส้ทารกเป็นชนิดก่อโรคน้อยกว่านมผสม ในแง่การทำงานของลำไส้ นมแม่ทำให้มี gastric emptying (การเคลื่อนของอาหารจากกระเพาะอาหารไปลำไส้) เร็วขึ้น ทำให้การทำงานของเอนไซม์ lactase ดีขึ้น (โสภภาพรรณ เงินกล้า, 2544)

นอกจากนี้พบว่า นมที่มีความเข้มข้นมาก (hyperosmolar formula) และการได้รับ enteric medication มีผลทำลายเยื่อลำไส้โดยตรง การศึกษาแบบ prospective ในทารกแรกเกิด น้ำหนักน้อย พบว่ากลุ่มที่ให้นมผสมที่มี osmolality สูง (pregestimil; 650 mOsm/l; 24 kcal/oz) เกิด NEC มากกว่ากลุ่มที่ให้นมผสมสูตรปกติ (premature formula; 359 mOsm/l; 20 kcal/oz) (OR = 3.5; 95% CI = 1.03-11.86, p value < 0.02) (Book LS, *et al.*, 1975)

สำหรับวิธีการให้นม ขึ้นกับอายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิดและอาการทางคลินิก การให้ดูคนมาจากมารดา มีข้อบ่งชี้ในทารกที่มีการดูด การกลืนและการหายใจสัมพันธ์กัน (อายุครรภ์เกิน 32-34 สัปดาห์) ส่วนทารกอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ หรือมีความเจ็บป่วยอยู่ จะต้องได้รับนมด้วยวิธีอื่นแทน โดยให้นมทางสายให้อาหาร (tube feeding) เพื่อป้องกันการสำลักและไม่ให้ทารกต้องใช้พลังงานมาก ซึ่งสามารถทำได้สองวิธีคือ 1) intermittent bolus feeding (การให้อาหารเป็นมื้อๆ จำนวนครั้งของการให้ 4-8 มื้อต่อวัน แต่แต่ละครั้งใช้เวลา 15-30 นาที) โดยการให้อาหารวิธีนี้อาจเพิ่มการเกิด feeding intolerance เนื่องจากทารกเกิดก่อนกำหนดมี gastric emptying ช้า แต่ไม่พบผลเสียต่อการเจริญเติบโตและไม่ทำให้ทารกต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น 2) continuous feeding (การให้อาหารในอัตราคงที่ตลอดวัน โดยใช้เครื่อง pump) ทาง orogastric tube หรือ nasogastric tube พบว่าการให้อาหารวิธีดังกล่าวอาจมีการสูญเสียไขมันโดยถูกดูดซับไว้กับสายให้อาหารที่ใช้ มีโอกาสปนเปื้อนของเชื้อโรคน้อยกว่า (โสภณพรพรรณ เงินกล้า, 2544; รัชฎา อนันต์วรปัญญา, 2549)

### 2.3.7 การศึกษาเกี่ยวกับการจำกัดปริมาตรสารน้ำต่อการเกิด NEC

การให้สารน้ำมากเกินไปเพิ่มการเกิด NEC ผ่านกลไกการทำให้ผนังลำไส้บวมโดยตรงหรือการเกิดภาวะ hypoxemia เนื่องจากภาวะปอดบวมน้ำ โดยการให้ปริมาตรสารน้ำมากกว่าปกติ มีผลลดแรงดันน้ำในหลอดเลือด ดังนั้นน้ำจึงออกจากหลอดเลือดเข้าสู่ถุงลมและช่องว่างระหว่างเซลล์ เกิดภาวะปอดบวมน้ำตามมา (Bell, *et al.*, 1980; Tammela, *et al.*, 1992)

การศึกษาย้อนหลังแบบ matched case-control โดย Anderson และคณะ (1991) โดยจับคู่ทารกกลุ่มศึกษาจำนวน 19 คน (แบบ 1 : 2) ให้มีน้ำหนักแรกเกิด และวันที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลใกล้เคียงกับกลุ่มควบคุมจำนวน 38 คน พบว่ากลุ่มศึกษามีปริมาตรรวมของ intravenous fluid, parenteral และ enteral nutrition มากที่สุดที่อายุ 5 วันคือ  $180.7 \pm 44$

ml/kg ซึ่งมากกว่ากลุ่มควบคุมคือ  $149.7 \pm 35$  ml/kg (p value < 0.01) อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวพบว่าทารกกลุ่มศึกษามีอาการทางคลินิกซึ่งมากกว่าทารกกลุ่มควบคุม

## 2.4 Parenteral nutrition (PN)

การให้อาหารเข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือดดำ เป็นวิธีที่ไม่ใกล้เคียงกับการได้รับอาหารตามธรรมชาติ มีราคาแพง ทำให้ยุ่งยาก ขาดการกระตุ้นระบบทางเดินอาหาร ทำให้เยื่อลำไส้ฝ่อ เกิดการติดเชื้อเข้าสู่กระแสเลือดและมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง (สุนทรี รัตนชูเอก, 2546)

### 2.4.1 ข้อบ่งชี้/ข้อห้ามใช้

ข้อบ่งชี้ เมื่อผู้ป่วยไม่สามารถกินอาหารได้นานเป็นสัปดาห์ และ/หรือ ระบบทางเดินอาหารทำงานผิดปกติ (สุนทรี รัตนชูเอก, 2546) ได้แก่

- ผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของทางเดินอาหารและไม่สามารถดูดซึมสารอาหารจากทางเดินอาหารได้ เช่น ภาวะลำไส้สั้น (short bowel syndrome), กลุ่มอาการลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel syndrome), NEC, ลำไส้เล็กอุดตัน (paralytic ileus), มีอาการอาเจียนหรือท้องเสียอย่างรุนแรง
- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารที่ต้องรักษาด้วยการผ่าตัด เช่น ภาวะลำไส้ทะลักในทารก (gastroschisis), ภาวะอุดตันของลำไส้, tracheoesophageal fistula
- ทารกเกิดก่อนกำหนดหรือทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยที่ไม่สามารถให้อาหารทาง enteral ได้หรือไม่สามารถให้อาหารทาง enteral ที่มีพลังงานเพียงพอกับความต้องการ
- ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอ่อนอักเสบรุนแรง
- ผู้ป่วยในภาวะวิกฤต เช่น ผู้ป่วยอยู่ในภาวะ hypermetabolic จากการได้รับบาดเจ็บ การผ่าตัดใหญ่หรือการติดเชื้อ
- ผู้ป่วยที่มีภาวะสำคัญล้มเหลว เช่น ตับ ไต หัวใจและปอดล้มเหลว
- ผู้ป่วยที่มีปัญหาการหายใจ
- ผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการร่วมกับระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ

ข้อห้ามใช้ :

- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถได้รับการดูแลที่ดี

- ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกไม่คงที่ เช่น ระบบทางเดินหายใจหรือการไหลเวียนเลือดล้มเหลว เกิดภาวะไม่สมดุลของสารน้ำและสารละลายอิเล็กโทรไลต์
- ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรง

สำหรับแนวคิดในการเลือกชนิดของอาหาร ในขั้นแรกหากพิจารณาพบว่า ทางเดินอาหารของทารกยังทำหน้าที่ได้อยู่ ควรเลือกให้ enteral nutrition แต่หากทางเดินอาหารไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ เช่น ภาวะลำไส้สั้น (short bowel syndrome), NEC หรือ ในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัมที่คาดว่าจะไม่สามารถรับอาหารทาง enteral ได้เป็นเวลานานหรือทารกแรกเกิดที่ไม่สามารถให้อาหารทาง enteral ได้ เช่น มี RDS ก็ควรให้ parenteral nutrition

การให้อาหารทาง parenteral nutrition สามารถให้แบบ peripheral vein หรือ central vein โดยการให้อาหารทาง peripheral vein ไม่สามารถให้เป็นเวลานานได้ เนื่องจากมีขีดจำกัดเกี่ยวกับความเข้มข้นสูตรอาหาร ดังนั้นจึงใช้เฉพาะในกรณีที่เป็นกรณีการเสริมในผู้ป่วยที่รับประทานอาหารทางปากหรือทาง enteral ไม่เพียงพอและในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ทาง central หรือผู้ป่วยที่คาดว่าจะให้ parenteral nutrition ประมาณไม่เกิน 1 สัปดาห์ ส่วนการให้อาหารทาง central vein เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ให้ fluids ปริมาณมากๆ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาหลายชนิดที่ต้องการ fluids ในการเจือจางหรือผู้ป่วยที่คาดว่าจะให้ parenteral nutrition นานเกิน 1 สัปดาห์

ส่วนประกอบใน parenteral nutrition จะเหมือนกับการรับประทานอาหารตามปกติ คือ ต้องมีองค์ประกอบของอาหารหลักครบถ้วนที่ทำให้กระบวนการ metabolism ของร่างกายเป็นไปตามปกติ กล่าวคือ มีทั้ง macronutrients และ micronutrients ตามที่ร่างกายต้องการหรือตามสภาวะโรคของทารกแต่ละราย ซึ่ง macronutrients ประกอบด้วย โปรตีน คาร์โบไฮเดรต และไขมัน ส่วน micronutrients ประกอบด้วย vitamins, trace elements และ electrolytes

## ตารางที่ 10 ส่วนประกอบของอาหารที่ให้ทาง parenteral nutrition

สารอาหาร	ปริมาณ/kg/day
กลูโคส	น้ำหนักน้อยกว่า 10 kg : เริ่มให้จาก 8-10 g/kg/day (Glucose infusion rate : GIR > 5) จนสูงถึง 20-25 g/kg/day (GIR 17) ทารกเกิดก่อนกำหนด : เริ่มที่ 7 g/kg/day (GIR 5) ทารกครบกำหนด : เริ่มที่ 10 g/kg/day (GIR 7) ความเข้มข้นสูงสุด < 12.5% ในกรณี peripheral line และ 25% ในกรณี central line
โปรตีน	ทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยกว่า 1 kg : เริ่มขนาด 0.5 g/kg/day เพิ่มถึง 3.5 g/kg/day ; น้ำหนักน้อยกว่า 1.5 kg : เพิ่มจนถึง 3 g/kg/day
ไขมัน	ทารกเกิดก่อนกำหนด : เริ่มขนาด 0.5 g/kg/day เพิ่มได้ถึง 3 g/kg/day ทารกครบกำหนด : เริ่มขนาด 1 g/kg/day เพิ่มได้ถึง 4 g/kg/day

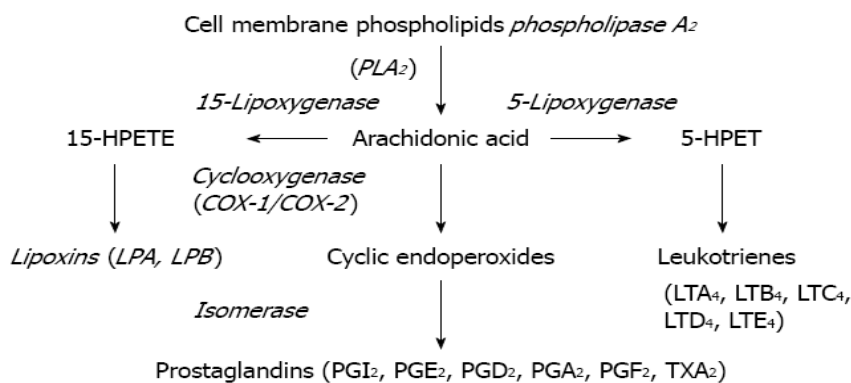
ที่มา : ดัดแปลงจากข้อมูลของ สุนทรี รัตนชูเอก, 2546

### 2.4.2 การศึกษาเกี่ยวกับการให้ไขมันทางหลอดเลือดต่อการเกิด NEC

ไขมันเป็นส่วนประกอบของอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำ และมีบทบาทต่อระบบภูมิคุ้มกันโรค โดยเป็นสารตั้งต้นของกลุ่ม eicosanoids ซึ่งเป็นสารชักนำการอักเสบ (inflammatory mediators) และเป็นกลุ่มสารที่เกิดจากกระบวนการ oxidation จากกรดไขมัน arachidonic acid ที่เป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) อยู่ในรูปของ phospholipids ซึ่งจะถูกสลายโดย lipoxygenase ได้เป็น lipoxins และ leukotrienes หรือถูกสลายโดย cyclooxygenase จนได้เป็น prostaglandins ภายหลังการเกิดอันตรายต่อเยื่อลำไส้ ส่งผลกระตุ้นให้เซลล์เม็ดเลือดขาวมาเกาะติดกับหลอดเลือดดำเล็กๆ ของลำไส้บริเวณที่เกิดบาดแผล ทำให้เกิดการหลังสารชักนำการอักเสบดังกล่าว ส่งผลให้หลอดเลือดดำบริเวณลำไส้หดตัว (mesenteric vasoconstriction) ส่งเสริมทำให้เกิดการเน่าตายของลำไส้มากขึ้น (Schnabl, *et al.*, 2008)



## ภาพประกอบที่ 6 กระบวนการสร้างกลุ่มสาร eicosanoids



ที่มา : Schnabl KL, *et al.*, 2008.

## 2.5 Matching in epidemiology

Matching เป็นขบวนการที่ใช้ในการศึกษาเชิงวิเคราะห์ (analytic study) ที่เลือกกลุ่มควบคุมเข้ามาในการศึกษา ให้มีลักษณะบางอย่างหรือหลายอย่างที่เราคาดว่าจะจะเป็น confounding factor คล้ายหรือเหมือนกับกลุ่มศึกษา (ชยันตร์ธร ปรุฑมานนท์, 2541) ชนิดของการทำ matching (ชยันตร์ธร ปรุฑมานนท์, 2541) มีดังนี้

2.5.1 Individual matching หรือการทำ matching เป็นรายบุคคล ได้แก่ การเลือกกลุ่มควบคุมให้เข้ามาเป็นคู่ หรือเป็นชุด กับ subject ในกลุ่มศึกษาแต่ละคน แบ่งตามลักษณะของตัวแปรดังนี้

2.5.1.1 ตัวแปร continuous เช่น อายุ และระดับ cholesterol ในเลือด แบ่งออก 2 แบบ ได้แก่

2.5.1.1.1 Exact matching คือ การเลือกกลุ่มควบคุม ให้มีค่าตัวแปรที่จะใช้จับคู่เท่ากับกลุ่มศึกษาพอดี เช่น ถ้า case อายุ 42 ปี จะเลือก control อายุ 42 ปีเช่นกัน

2.5.1.1.2 Caliper matching คือ การเลือกกลุ่มควบคุม ให้มีค่าตัวแปรที่จะใช้จับคู่เท่ากับกลุ่มศึกษาในช่วงที่กำหนดไว้ล่วงหน้า เช่น ถ้า case อายุ 42 ปี และกำหนดไว้ว่าต้องการ control ที่อายุต่างจาก case ไม่เกิน 5 ปี จะได้ control ที่อาจมีอายุตั้งแต่ 37-47 ปี สำหรับช่วงที่กำหนดไว้ล่วงหน้าและเป็นค่าที่ยอมรับให้กลุ่มควบคุมต่างจากกลุ่มศึกษาเรียกว่า caliper size สามารถคำนวณจาก 0.25 เท่าของ

ค่า standard deviation ของตัวแปรที่จะใช้จับคู่ เช่น ค่า standard deviation ของน้ำหนักในกลุ่มศึกษา (Sekhon, 2007)

2.5.1.2 ตัวแปร categorical เช่น อาชีพ เพศ หรือตัวแปร continuous ที่นำมาจัดระดับใหม่ โดย categorical matching คือการ define ลักษณะตัวแปรที่ต้องการจะจับคู่ ออกเป็น subgroup หรือ strata ย่อยๆ แล้วเลือกกลุ่มควบคุมให้อยู่ใน strata เดียวกันกับกลุ่มศึกษา เช่น ถ้ากลุ่มศึกษาเป็นผู้ชาย อาชีพรับราชการ อายุอยู่ในช่วง 40 ถึง 45 ก็จะเลือกกลุ่มควบคุมที่มีลักษณะเดียวกันนี้

Individual matching มีที่ใช้มากในการศึกษาชนิด case-control โดยเฉพาะลักษณะที่เป็น hospital-based เนื่องจากการเลือกกลุ่มควบคุมโดยการ sampling มาจาก potential control ทั้งหมดนั้นทำได้ยากและเสียเวลา ดังนั้นการเลือกกลุ่มควบคุมที่เป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลเดียวกันที่มีลักษณะเหมือนกับกลุ่มศึกษาจึงทำได้ง่ายและรวดเร็วกว่ามาก

2.5.2 Group matching หรือการทำ matching เป็นรายกลุ่ม ได้แก่ การเลือกกลุ่มควบคุมเข้ามาเป็นกลุ่มโดยจัดให้มีการกระจายของตัวแปรที่ต้องการจับคู่เหมือนกับในกลุ่มศึกษา ได้แก่ การจัดกลุ่มศึกษา ให้เป็น strata ตามลักษณะตัวแปรที่ต้องการจะจับคู่ แล้วจึงเลือกกลุ่มควบคุมขึ้นมาจำนวนหนึ่ง ให้มีสัดส่วนของตัวแปรที่จะใช้จับคู่นั้นเท่ากับสัดส่วนที่มีอยู่ในกลุ่มศึกษา เช่น ถ้ากลุ่มศึกษาทั้งหมด มีผู้ชายเป็น 4 เท่าของผู้หญิง ก็จะเลือกกลุ่มควบคุมโดยกำหนดให้สัดส่วนของผู้ชายเป็น 4 เท่าของผู้หญิงเช่นเดียวกัน

การทำ group matching อาจทำได้ง่ายกว่า individual matching แต่มีข้อจำกัด โดยเฉพาะในการศึกษาชนิด case-control กล่าวคือ การแบ่ง source population ที่จะเลือกกลุ่มควบคุม ให้เป็นกลุ่มตามลักษณะที่ต้องการนั้นทำได้ยาก ถ้าไม่มีข้อมูลในเรื่องของตัวแปรนั้นๆ อยู่ก่อน และผู้ศึกษาจำเป็นต้องทราบข้อมูลและการกระจายของตัวแปรในกลุ่มศึกษาก่อน จึงจะสามารถเลือกกลุ่มควบคุมได้ หมายความว่า การ interview comparison group (กลุ่มควบคุม) จะต้องกระทำภายหลังที่ได้ interview index group (กลุ่มศึกษา) จนครบหมดแล้ว ซึ่งอาจไม่ตรงกับวัตถุประสงค์ที่ต้องการจะป้องกัน information bias จากการสัมภาษณ์ ดังนั้น group matching จึงมีที่ใช้โดยทั่วไปน้อยกว่า individual matching

วัตถุประสงค์หลักของ matching คือ เพื่อขจัดความลำเอียงในการเปรียบเทียบกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ทำให้เกิดความสมดุลของจำนวนกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาในแต่ละระดับของตัวแปรที่ใช้ในการจับคู่ โดยผลจากความสมดุลจะทำให้ค่า odds ratio ที่ประมาณได้

ในแต่ละกลุ่มย่อยมีความเที่ยง (precision) มากขึ้นกว่าเมื่อไม่มีสมดุ แต่การจะบรรลุวัตถุประสงค์นี้ได้นั้น การจับคู่จะต้องตามด้วยการวิเคราะห์ที่เหมาะสมกับวิธีการจับคู่นั้นๆ ดังนั้นการจับคู่จึงเป็นเพียงขั้นตอนแรกๆ ของสองขั้นตอนในการควบคุม confounder กล่าวคือ 1) การออกแบบวิธีการจับคู่ (matched design) และตามด้วย 2) การวิเคราะห์แบบจับคู่ (matched analysis) (Schlesselman, 1982)

## 2.6 การประเมิน Risk index score

La Gamma และคณะ (1985) คิดค้นวิธีการประเมินความเสี่ยงของการเกิด NEC ตามแบบประเมิน risk index score (ภาคผนวก ก) โดยใช้ภาวะที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังการเกิด ประกอบด้วย น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม (บวกเพิ่ม 1 คะแนน กรณีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม), อายุครรภ์มารดาน้อยกว่า 32 สัปดาห์, การให้ออกซิเจน (initial fraction inspired oxygen,  $FiO_2$  มากกว่า 0.21), การใช้เครื่องช่วยหายใจ (on ventilator), ภาวะ PDA, การใส่สายสวนสะดือ (umbilical artery catheter, UAC), ภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension), ภาวะ intraventricular hemorrhage และ ค่า apgar score ที่ 5 นาทีน้อยกว่า 6 โดยให้คะแนนข้อละ 1 คะแนน และแบ่งทารกแรกเกิดเป็น 2 กลุ่มตามคะแนนที่ประเมินได้คือ low risk of NEC (คะแนนรวมน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6) กับ high risk of NEC (คะแนนรวมมากกว่า 6) และจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า อาการทางคลินิกก่อนเกิด NEC ซึ่งสามารถประเมินโดยค่า risk index score อาจสัมพันธ์กับการเริ่มให้ enteral nutrition เร็ว/ช้า รวมถึงการปรับเพิ่มปริมาณของ enteral nutrition

## บทที่ 3

### วิธีการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย

Matched case-control study

#### 3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่จะศึกษา

ทารกเกิดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดโรงพยาบาลหาดใหญ่ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 30 กันยายน 2550

#### 3.3 นิยามศัพท์

ศัพท์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ ใช้นิยามตามภาคผนวก ค

#### 3.4 ขนาดตัวอย่าง

คำนวณหาขนาดตัวอย่างจากสูตร (Schlesselman, 1982) ดังนี้

$$m = [Z_{\alpha}/2 + Z_{\beta} \sqrt{P(1-P)}]^2 / (P - 1/2)^2$$

$$P = R / (1 + R)$$

$$M = m / Pe$$

$$Pe = (P_0 Q_1 + P_1 Q_0)$$

กำหนด

$P_0$  = อัตราการ expose ในทารกกลุ่มควบคุม โดยข้อมูลจากการศึกษานำร่องพบว่า ทารกกลุ่มควบคุมมีโอกาสได้รับ enteral nutrition เท่ากับ 71 % ดังนั้นจึงกำหนด  $P_0 = 0.71$

- R = ค่าการเสี่ยงของการเกิด NEC เนื่องจากต้องการหาความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น 3 เท่า  
ดังนั้นจึงกำหนด R=3
- M = จำนวนคู่ทั้งหมด
- m = จำนวนคู่ที่ไม่เหมือนกัน
- Pe = โอกาสที่จะพบคู่ที่ exposure ไม่เหมือนกัน
- P<sub>1</sub> = สัดส่วนของทารกกลุ่มศึกษาที่ถูก expose
- Z<sub>α</sub> = ค่าสถิติมาตรฐานใต้โค้งปกติแทนความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 แบบ two-tailed test  
กำหนด α = 0.05 ดังนั้น Z<sub>α</sub> = 1.96
- Z<sub>β</sub> = ค่าสถิติมาตรฐานใต้โค้งปกติแทนความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 2  
กำหนด β = 0.2 ดังนั้น Z<sub>β</sub> = 0.84

แทนค่าในสมการข้างต้น

- P<sub>0</sub> = 0.71
- P = 0.75
- R = 3
- P<sub>1</sub> =  $\frac{P_0 R}{1 + P_0 (R-1)} = 0.88$
- Q<sub>1</sub> = 1 - P<sub>1</sub> = 0.12
- Q<sub>0</sub> = 1 - P<sub>0</sub> = 0.29
- Pe = 0.34
- m = 29
- M = 86

ดังนั้นจะต้องมีจำนวนตัวอย่างอย่างน้อยทั้งหมด 86 คู่

### 3.5 วิธีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างจากประชากรที่จะศึกษา

#### 3.5.1 เกณฑ์และวิธีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าการศึกษา

ทารกกลุ่มศึกษา (Study group) คือ ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลหาดใหญ่ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนทารก 5 ปี ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 30 กันยายน 2550 โดยใช้เกณฑ์คัดเลือกดังนี้

### **เกณฑ์คัดเข้าของทารกกลุ่มศึกษา (Inclusion criteria of study group)**

ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC ตาม Bell's staging (ภาคผนวก ข) และมีชีวิตรอดอย่างน้อย 24 ชั่วโมง

**ทารกกลุ่มควบคุม (Control group)** คือ ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดโรงพยาบาลหาดใหญ่ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนทารก 5 ปี ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 30 กันยายน 2550 โดยใช้เกณฑ์คัดเลือกดังนี้

### **เกณฑ์คัดเข้าของทารกกลุ่มควบคุม (Inclusion criteria of control group)**

ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC และมีชีวิตรอดอย่างน้อย 24 ชั่วโมง โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกในกลุ่มศึกษาดังนี้คือ น้ำหนักแรกเกิด  $\pm 125$  กรัม ที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนหรือหลังกลุ่มศึกษาภายในช่วง 2 ปี และมีระยะเวลาอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลอย่างน้อยใกล้เคียงกับระยะเวลาที่กลุ่มศึกษาได้รับการวินิจฉัยภาวะ NEC

#### **หมายเหตุ :**

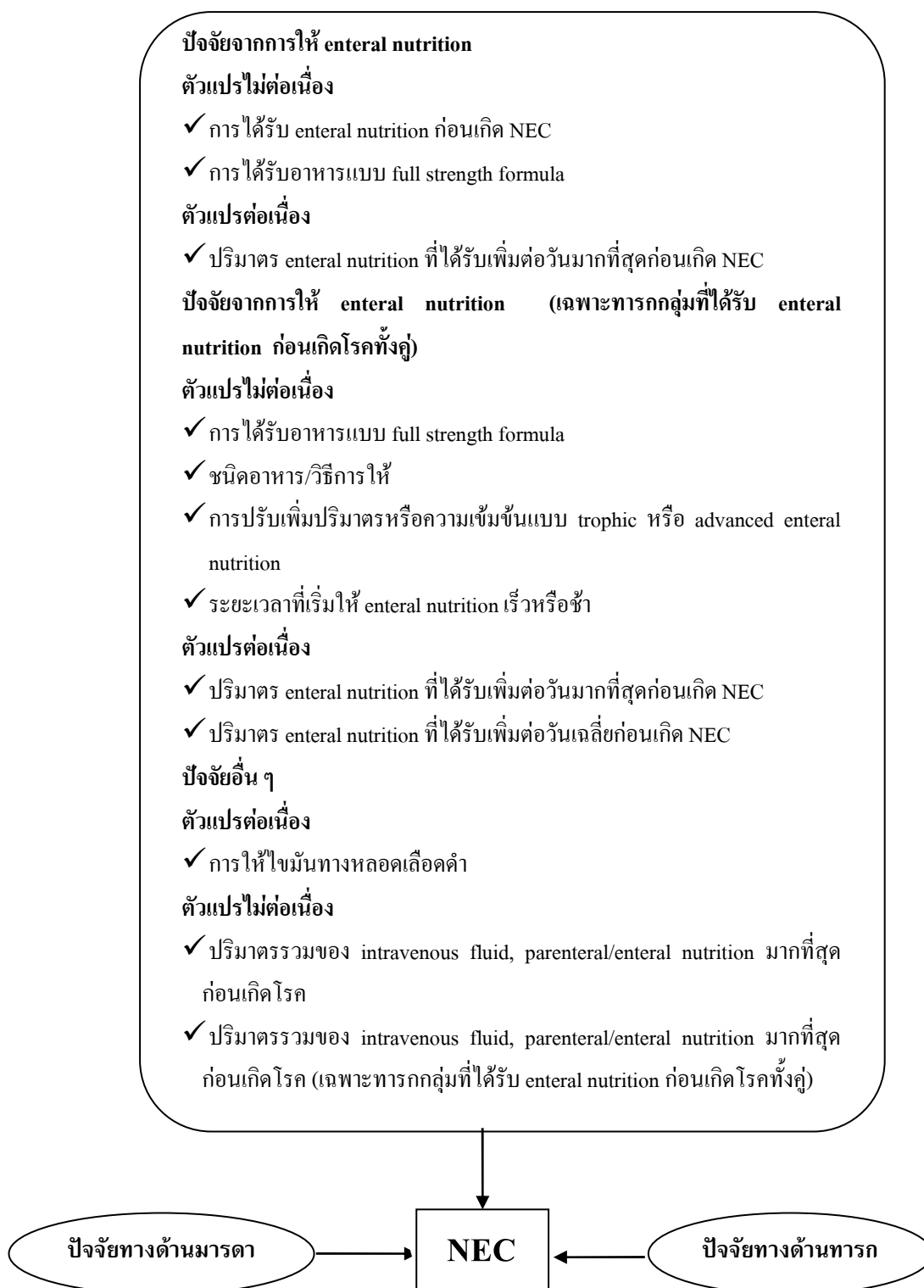
ทำการจับคู่โดยการเลือกทารกกลุ่มควบคุมให้มีค่าน้ำหนักแรกเกิดเท่ากับกลุ่มศึกษา ในช่วงที่กำหนดไว้ล่วงหน้า (caliper size) โดยคำนวณจากค่า 0.25 ของค่า standard deviation (SD) ของน้ำหนักแรกเกิดกลุ่มศึกษา โดยค่า SD ของน้ำหนักแรกเกิดกลุ่มศึกษา เท่ากับ 415.07 ดังนั้น caliper size เท่ากับ  $0.25 \times 415.07 = 103.77$  แต่เนื่องจากการจับคู่ด้วยน้ำหนักแรกเกิดในช่วงดังกล่าว ทำให้ได้จำนวนตัวอย่างศึกษาน้อย ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงแนวทางที่สามารถปฏิบัติได้จริง ผู้วิจัยจึงวางแผนจับคู่ด้วยน้ำหนักแรกเกิด  $\pm 125$  กรัม โดยไม่พบความแตกต่างทางสถิติของน้ำหนักแรกเกิดในทารกทั้งสองกลุ่ม (p value = 0.1189)

### **3.5.2 เกณฑ์และวิธีการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษา**

**เกณฑ์คัดออกของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม (Exclusion criteria of study group and control group)** คือ ทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีประวัติย้อนหลังในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์

### 3.6 กรอบแนวคิดการวิจัย

#### ภาพประกอบที่ 7 กรอบแนวคิดการวิจัย



### 3.7 วิธีดำเนินการวิจัย

#### ขั้นตอนที่ 1 สร้างแบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก ง)

ผู้วิจัยได้สร้างแบบบันทึกข้อมูลดังนี้

**ข้อมูลพื้นฐานของทารก** ประกอบด้วย น้ำหนักแรกเกิด, เส้นรอบศีรษะ, ความยาว/ ส่วนสูง, อายุครรภ์มารดา, ศาสนา, เพศ, ทารกเกิดที่โรงพยาบาลขนาดใหญ่หรือ ทารกส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น, การใช้เครื่องช่วยหายใจ, การใส่สายสวนสะดือ, ค่า apgar score ที่ 1 นาที และ 5 นาที และค่า risk index score โดยประเมินจาก ภาวะต่าง ๆ ที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของทารก

**ข้อมูลพื้นฐานของมารดา** ประกอบด้วย อายุมารดา, ประวัติการคลอด (จำนวนครั้งที่คลอด, จำนวนบุตร, จำนวนครั้งที่แท้งบุตร), ประวัติการฝากครรภ์ (antenatal care : ANC), การได้รับยาก่อนคลอด, การใช้ยา/ภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ วิธีการคลอด, ภาวะของมารดาก่อนคลอด

**ผลการตรวจร่างกายของทารก** ประกอบด้วย vital signs (body temperature, respiratory rate, pulse rate, blood pressure) ในขณะแรกรับและขณะนอนรักษาตัว ในโรงพยาบาล

**ภาวะก่อนเกิด NEC ของทารก** ประกอบด้วย อาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (intestinal sign), ระบบต่าง ๆ ของร่างกาย (systemic sign), ความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีวิทยาภายในช่องท้อง (abdominal roentgenographic), ผลการเพาะเชื้อในเลือดและอุจจาระ (hemoculture/stool culture result) รวมถึงวิธีการรักษา และผลการรักษา

**ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของทารก** ประกอบด้วย

1. Blood chemistry ได้แก่ sodium, potassium, chloride, total carbon dioxide, calcium, phosphate, magnesium, triglyceride, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), albumin (alb), glucose, microbilirubin
2. Hematology ได้แก่ white blood cell (WBC), neutrophil, lymphocyte, hemoglobin, hematocrit, red blood cell (RBC), platelet (plt), prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), ค่า INR (international normalized ratio)



3. Acid base values ได้แก่ pH,  $PCO_2$ ,  $PO_2$ , serum  $HCO_3^-$  (serum bicarbonate), % $SO_2$  (% oxygen saturation)
4. Vital signs ได้แก่ body temperature, pulse rate, respiratory rate, blood pressure

#### ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับ parenteral nutrition ประกอบด้วย

1. ปริมาตรของ intravenous fluid, parenteral nutrition และ lipid ที่ได้รับจริงต่อวัน (ml/day)
2. ปริมาตรของ intravenous fluid, parenteral nutrition และ lipid รวมต่อวัน (ml/day)
3. ปริมาตรของ intravenous fluid, parenteral nutrition และ lipid รวมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน (ml/kg/day)

#### ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับ enteral nutrition ประกอบด้วย

1. สูตรอาหาร, ความเข้มข้นของพลังงานในสูตรอาหาร (kcal/oz), ปริมาตร enteral nutrition ที่ได้รับในแต่ละครั้ง (ml)
2. วิธีการให้
3. ปริมาตร enteral nutrition ที่ได้รับจริงต่อวัน (ml/day)
4. ปริมาตร enteral nutrition ที่ได้รับจริงต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน (ml/kg/day)
5. ปริมาตร enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวันเมื่อเทียบกับวันก่อนหน้า (ml/kg/day)
6. พลังงานที่ได้รับจาก enteral nutrition ต่อวัน (kcal/day)
7. พลังงานที่ได้รับจาก enteral nutrition ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน (kcal/kg/day)
8. ปริมาตรรวมของ intravenous fluid, parenteral nutrition และ enteral nutrition ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวัน (ml/kg/day)
9. การได้รับยาเกินร่วมกับ enteral nutrition

#### ข้อมูลสรุปของ parenteral nutrition และ enteral nutrition ประกอบด้วย

1. ปริมาตรรวมของ intravenous fluid, parenteral nutrition และ enteral nutrition ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวันมากที่สุดก่อนเกิด NEC (ml/kg/day)

2. ปริมาตร enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวันมากที่สุดก่อนเกิด NEC (ml/kg/day)
3. ปริมาตร enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อวันเฉลี่ยก่อนเกิด NEC (ml/kg/day)

### ขั้นตอนที่ 2 การพิจารณาทางด้านจริยธรรมการศึกษา

โครงการวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการศึกษาของโรงพยาบาลหาดใหญ่ (ภาคผนวก จ) เพื่อขอเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนทารกเกิดก่อนกำหนด 5 ปี ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 30 กันยายน 2550

### ขั้นตอนที่ 3 การศึกษานำร่อง

1. คัดเลือกทารกเกิดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดโรงพยาบาลหาดใหญ่ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2549 ถึง 31 ธันวาคม 2549 โดยเลือกกลุ่มควบคุมที่มีน้ำหนักแรกเกิดใกล้เคียงที่สุดกับกลุ่มศึกษาแต่ละ case จำนวน 10 คู่
2. เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของทารกและบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล
3. แก้ไขแบบบันทึกข้อมูลตามแนวทางที่สามารถปฏิบัติได้จริงและนำข้อมูลที่ได้มาใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา รวมถึงมีการทดสอบความตรงของแบบเก็บข้อมูล โดยผ่านการพิจารณาจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านกุมารเวชศาสตร์จำนวน 1 ท่าน

### ขั้นตอนที่ 4 การเก็บข้อมูลการศึกษา

1. ทบทวนข้อมูลจากเวชระเบียนของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม และบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก ง)
2. วิธีการเก็บข้อมูล
  - 2.1 เก็บข้อมูลปัจจัยจากการให้ enteral nutrition และ parenteral nutrition, ปัจจัยทางด้านทารกของทารกทั้งสองกลุ่ม จนกระทั่งกลุ่มศึกษาได้รับการวินิจฉัย NEC

- 2.2 เก็บข้อมูลปริมาณ enteral nutrition, parenteral nutrition, intravenous และ lipid ของทารกทั้งสองกลุ่ม จนกระทั่งกลุ่มศึกษาได้รับการวินิจฉัย NEC ตามปริมาณที่ได้รับจริงจากบันทึกของพยาบาล
- 2.3 การคำนวณหาปริมาณ enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันมากที่สุดก่อนเกิด NEC และปริมาณที่ได้รับเพิ่มต่อวันเฉลี่ยก่อนเกิด NEC ของกลุ่มศึกษาไม่รวมวันที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ NEC เนื่องจากทารกได้รับ enteral nutrition ไม่ครบตลอดทั้งวันเพื่อป้องกันอคติที่เกิดจากการเปรียบเทียบกับปริมาณ enteral nutrition ของกลุ่มควบคุม
- 2.4 กรณีทารกไม่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC จะมีค่าปริมาณ enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันมากที่สุดก่อนเกิด NEC เท่ากับ 0
- 2.5 การคำนวณหาปริมาณ enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันเฉลี่ยก่อนเกิด NEC คำนวณเฉพาะวันที่มีการปรับเพิ่มปริมาณ enteral nutrition เท่านั้น และวิเคราะห์เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่
- 2.6 ผู้วิจัยทำการประเมิน risk index score (ภาคผนวก ก) โดยใช้ภาวะต่าง ๆ ที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของทารกและให้คะแนนข้อละ 1 คะแนน หากทารกมีภาวะดังกล่าวข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้
- 2.6.1 น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม
  - 2.6.2 น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม (บวกเพิ่ม 1 คะแนน กรณี น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม)
  - 2.6.3 อายุครรภ์มารดาน้อยกว่า 32 สัปดาห์
  - 2.6.4 ค่า apgar score ที่ 5 นาที น้อยกว่า 6
  - 2.6.5 การให้ออกซิเจน
  - 2.6.6 การใช้เครื่องช่วยหายใจ
  - 2.6.7 ภาวะ PDA
  - 2.6.8 การใส่สายสวนสะดือ
  - 2.6.9 ภาวะความดันโลหิตต่ำ
  - 2.6.10 ภาวะ intraventricular hemorrhage

## ขั้นตอนที่ 5 การสรุปผลการวิจัย

### ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ตัวแปรต่อเนื่อง ประกอบด้วย น้ำหนักแรกเกิด อายุครรภ์มารดา ค่า apgar score ที่ 1 นาที และ 5 นาที และค่า risk index score

ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง ประกอบด้วย ปีที่เกิด เพศ ศาสนา สถานที่เกิด อัตราการตาย หรือรอดชีวิต การเจริญเติบโตตามอายุครรภ์

### ข้อมูลปัจจัยจากการให้ enteral nutrition

ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง ประกอบด้วย

การได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC

การได้รับอาหารแบบ full strength formula ก่อนเกิด NEC

ตัวแปรต่อเนื่อง ประกอบด้วย

ปริมาณ enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันมากที่สุดก่อนเกิด NEC

ข้อมูลปัจจัยจากการให้ enteral nutrition และ parenteral nutrition (วิเคราะห์เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่)

ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง ประกอบด้วย

การได้รับอาหารแบบ full strength formula ก่อนเกิด NEC

ชนิดอาหาร

ระยะเวลาที่เริ่มให้ enteral nutrition เร็วหรือช้า

การปรับเปลี่ยนปริมาณหรือความเข้มข้นแบบ trophic หรือ advanced enteral nutrition

วิธีการให้

ตัวแปรต่อเนื่อง ประกอบด้วย

ปริมาณ enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันมากที่สุดก่อนเกิด NEC

ปริมาณ enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันเฉลี่ยก่อนเกิด NEC

ข้อมูลปัจจัยอื่น ๆ

ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง ประกอบด้วย

การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ

ตัวแปรต่อเนื่อง ประกอบด้วย

ปริมาณรวมของ intravenous fluid, parenteral nutrition และ enteral nutrition มากที่สุดก่อนเกิด NEC

ปริมาณรวมของ intravenous fluid, parenteral nutrition และ enteral nutrition มากที่สุดก่อนเกิด NEC (เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่)

#### ข้อมูลปัจจัยทางด้านมารดา

**ตัวแปรต่อเนื่อง** ประกอบด้วย อายุมารดา

**ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง** ประกอบด้วย อายุมารดาที่ตั้งครรภ์ (มากกว่า 20 ปี, น้อยกว่า หรือเท่ากับ 20 ปี), การฝากครรภ์, การคลอด (คลอดปกติหรือผ่าตัดคลอด), ปัจจัย การได้รับยาก่อนคลอด ได้แก่ การได้รับยา antibiotic, pethidine, steroid, ภาวะ ของมารดาก่อนคลอด ได้แก่ fetal distress, การมีไข้ก่อนคลอด, ภาวะน้ำเดินก่อน คลอดมากกว่า 24 ชั่วโมง (PROM)

#### ข้อมูลปัจจัยทางด้านทารก

**ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง** ประกอบด้วย ภาวะของทารกหลังเกิด ได้แก่ ทารกหยุดหายใจ, ภาวะขาดออกซิเจน, ภาวะ RDS, การใช้เครื่องช่วยหายใจภายใน 24 ชั่วโมง, ภาวะ อุณหภูมิร่างกายต่ำ, ภาวะความดันโลหิตต่ำ, shock, การเปลี่ยนถ่ายเลือด, การใส่ สายสวนสะดือ, PDA, PDA ที่ได้รับการรักษาด้วย indomethacin, ภาวะซีด, การให้ เลือด, การให้เลือดร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายเลือด, การติดเชื้อและการได้รับยา กิน ร่วมกับ enteral nutrition

#### ข้อมูล NEC (เฉพาะกลุ่มศึกษา)

1. จำนวนอัตราการเกิดและอัตราการตายจาก NEC ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 30 กันยายน 2550
2. หาความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เกิด NEC กับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์ มารดา
3. จำแนกการเกิด NEC ตามระดับความรุนแรงของการเกิดโรคโดย Bell's staging
4. จำแนกการเกิด NEC ตามผลการเพาะเชื้อในเลือดและชนิดของเชื้อที่พบ

### 3.8 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก ง)
2. แบบประเมิน risk index score (ภาคผนวก ก)

### 3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิจัยครั้งนี้ กำหนดค่าความเชื่อมั่นทางสถิติในระดับร้อยละ 95 ( $\alpha = 0.05$ ) และทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมทางสถิติ STATA version 7.0 ดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง
  - 1.1 ตัวแปรต่อเนื่อง เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมโดยใช้ค่าสถิติ Paired t test สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบปกติ ส่วนข้อมูลที่มีการแจกแจงไม่เป็นปกติใช้ค่าสถิติ Wilcoxon signed-ranks test ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (p value < 0.05)
  - 1.2 ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง เปรียบเทียบโดยใช้ค่าสถิติ McNemar chi-square test ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (p value < 0.05)
2. หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ได้แก่ ปัจจัยทางด้าน enteral nutrition, ปัจจัยทางด้านมารดา, ปัจจัยทางด้านทารกและปัจจัยอื่น ๆ กับการเกิด NEC ของกลุ่มตัวอย่าง โดยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate conditional logistic regression) ด้วย McNemar chi-square test ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (p value < 0.05)
3. วิเคราะห์ตัวแปรเชิงซ้อนเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NEC โดยการวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณโลจิสติก (Multivariate conditional logistic regression) ด้วย Likelihood ratio test ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (p value < 0.05)
4. อัตราการเกิดและอัตราการตายจาก NEC แสดงผลในลักษณะของความถี่และร้อยละ
5. ข้อมูลทารกกลุ่มศึกษา
  - 5.1 ความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เกิด NEC กับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์มารดา โดย correlation analysis
  - 5.2 จำนวนผู้ป่วยจำแนกตามระดับความรุนแรงของการเกิด NEC, ผลการเพาะเชื้อในเลือด และชนิดของเชื้อที่พบ แสดงผลในลักษณะของความถี่และร้อยละ

## บทที่ 4

### ผลการศึกษาและการอภิปราย

แสดงผลการศึกษาออกเป็น 4 ด้าน ดังนี้

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างและความแตกต่างของภาวะต่าง ๆ ที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของทารก

4.2 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิด NEC โดยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate conditional logistic regression) โดยวิเคราะห์ตามปัจจัยหลัก 3 ส่วน ดังนี้

4.2.1 ปัจจัยจากการให้ enteral nutrition และปัจจัยอื่น ๆ ซึ่งวิเคราะห์ย่อยเป็น

4.2.1.1 ปัจจัยจากการให้ enteral nutrition (วิเคราะห์รวมกลุ่มตัวอย่างทุกคู่)

4.2.1.2 ปัจจัยจากการให้ enteral nutrition เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่

4.2.1.3 ปัจจัยอื่น ๆ

4.2.2 ปัจจัยทางด้านมารดา

4.2.3 ปัจจัยทางด้านทารก

4.3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NEC โดยการวิเคราะห์พหุคูณ (Multivariate conditional logistic regression)

4.4 ข้อมูล NEC (เฉพาะกลุ่มศึกษา)

4.4.1 อัตราการเกิดและอัตราการตายจาก NEC

4.4.2 ความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เกิด NEC กับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์มารดา

4.4.3 จำนวนทารกที่เกิด NEC จำแนกตามระดับความรุนแรงของการเกิดโดย Bell's staging

4.4.4 จำนวนทารกที่เกิด NEC จำแนกตามผลเพาะเชื้อในเลือด

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างและความแตกต่างของภาวะต่าง ๆ ที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของทารก

จากข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างจำนวน 121 คู่ (matched case-control) ดังแสดงในตารางที่ 11 เมื่อเปรียบเทียบโดยใช้ค่าสถิติ Wilcoxon signed-ranks test และ Paired t-test พบว่า

ทารกทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในตัวแปรของ น้ำหนักแรกเกิด, อายุครรภ์มารดา, ค่า apgar score ที่ 1 และ 5 นาที และพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของ ค่า risk index score โดยกลุ่มศึกษามีค่า risk index score มากกว่ากลุ่มควบคุม คือ มีค่า 5 และ 4 ตามลำดับ (p value = 0.0012)

จากการเปรียบเทียบโดยใช้ค่าสถิติ McNemar chi-square test พบว่าทารกทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (p value < 0.05) ในตัวแปรของ ปีที่เกิด, เพศ, ศาสนา, โรงพยาบาลที่เข้ารับการรักษา, การตายหรือรอดชีวิต และพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในตัวแปรของ การเจริญเติบโตตามอายุครรภ์ โดยทารกกลุ่มควบคุมเป็นทารกที่มีน้ำหนักตัวต่ำกว่า อายุครรภ์มากกว่าทารกกลุ่มศึกษา คือ ร้อยละ 21.5 และ 7.4 ตามลำดับ (p value = 0.0170) ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มศึกษา <sup>1</sup> (n = 121)	กลุ่มควบคุม <sup>2</sup> (n = 121)	p value
<b>ตัวแปรต่อเนื่อง</b>			
(ค่ามัธยฐาน ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)			
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)	1317.48 ± 415.07	1327.36 ± 405.66	0.1189 <sup>a</sup>
(ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)			
อายุครรภ์มารดา (สัปดาห์)	30.55 ± 2.84	30.85 ± 2.74	0.2457 <sup>b</sup>
[ค่ามัธยฐาน, (ค่าต่ำสุด,ค่าสูงสุด)]			
ค่า apgar score ที่ 1 นาที	6 (0,10)	6 (1,10)	0.8938 <sup>a</sup>
ค่า apgar score ที่ 5 นาที	7 (0,10)	7 (1,10)	0.3695 <sup>a</sup>
ค่า risk index score	5 (0,8)	4 (0,8)	0.0012 <sup>a,*</sup>

<sup>1</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC

<sup>2</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกกลุ่มศึกษาคือ น้ำหนักแรกเกิด ± 125 กรัม

<sup>a</sup> Wilcoxon signed-ranks test

<sup>b</sup> Paired t test

\* p value < 0.05



ตารางที่ 11 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มศึกษา <sup>1</sup> (n = 121)	กลุ่มควบคุม <sup>2</sup> (n = 121)	p value
<b>ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (จำนวน, ร้อยละ)</b>			
ปีที่เกิด			0.9310 <sup>c</sup>
2002	5 (4.13)	7 (5.79)	
2003	27 (22.31)	25 (20.66)	
2004	21 (17.36)	25 (20.66)	
2005	29 (23.97)	24 (19.84)	
2006	26 (21.49)	24 (19.84)	
2007	13 (10.74)	16 (13.22)	
เพศ			0.3630 <sup>c</sup>
ชาย	66 (54.5)	59 (48.8)	
หญิง	55 (45.5)	62 (51.2)	
ศาสนา			0.8790 <sup>c</sup>
พุทธ	94 (77.7)	93 (76.9)	
อิสลาม	27 (22.3)	28 (23.1)	
สถานที่เกิด			0.2300 <sup>c</sup>
ทารกเกิดที่โรงพยาบาลขนาดใหญ่	93 (76.9)	85 (70.2)	
ทารกส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น	28 (23.1)	36 (29.8)	
การตายหรือรอดชีวิต			0.7319 <sup>c</sup>
ตาย	33 (27.3)	29 (24)	
รอดชีวิต	85 (70.2)	90 (74.4)	
การเจริญเติบโตตามอายุครรภ์ของทารก			0.0170 <sup>c,*</sup>
น้ำหนักตัวเหมาะสมตามอายุครรภ์	112 (92.6)	98 (80.99)	
น้ำหนักตัวต่ำกว่าอายุครรภ์	9 (7.4)	23 (19.01)	

<sup>1</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC

<sup>2</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกกลุ่มศึกษาคือ น้ำหนักแรกเกิด  $\pm$  125 กรัม

<sup>c</sup> McNemar chi-square test

\* p value < 0.05

การเปรียบเทียบความแตกต่างของภาวะต่าง ๆ ที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของทารก (ซึ่งเป็นส่วนประกอบต่าง ๆ ของการประเมินเป็นค่า risk index score) พบว่าทารกทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในตัวแปรของ การให้ออกซิเจน การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการใส่สายสวนสะดือ โดยพบภาวะดังกล่าวในกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุม ในส่วนการเปรียบเทียบเฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่ พบว่าทารกทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในตัวแปรของการใส่สายสวนสะดือ (ดังแสดงในตารางที่ 12 และ 13)

**ตารางที่ 12** เปรียบเทียบร้อยละของภาวะต่าง ๆ ที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม

ภาวะที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของทารก**	กลุ่มศึกษา <sup>1</sup> (n = 121)	กลุ่มควบคุม <sup>2</sup> (n = 121)	p value <sup>a</sup>
<b>ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (จำนวน, ร้อยละ)</b>			
น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม	90 (74.4)	86 (71.1)	1.0000
น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม	23 (19)	25 (20.7)	1.0000
อายุครรภ์มารดาน้อยกว่า 32 สัปดาห์	74 (61.2)	65 (53.7)	0.1430
ค่า Apgar score ที่ 5 นาที น้อยกว่า 6	38 (31.4)	36 (29.8)	0.7680
การให้ออกซิเจน	115 (95)	104 (86)	0.0230*
การใช้เครื่องช่วยหายใจ	83 (68.6)	68 (56.2)	0.0280*
ภาวะ PDA	4 (3.3)	1 (0.8)	0.2150
การใส่สายสวนสะดือ	108 (89.3)	82 (67.8)	0.0000*
ภาวะความดันโลหิตต่ำ	12 (9.9)	14 (11.6)	0.6830

<sup>1</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC

<sup>2</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกกลุ่มศึกษาคือ น้ำหนักแรกเกิด  $\pm$  125 กรัม

<sup>a</sup> McNemar chi-square test

\* p value < 0.05

\*\* ไม่แสดงภาวะ intraventricular hemorrhage เนื่องจากไม่มีตัวอย่างที่เกิดทั้งสองกลุ่ม

ตารางที่ 13 เปรียบเทียบร้อยละของภาวะต่าง ๆ ที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม (เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่)

ภาวะที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของทารก**	กลุ่มศึกษา <sup>1</sup> (n = 81)	กลุ่มควบคุม <sup>2</sup> (n = 81)	p value <sup>a</sup>
<b>ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (จำนวน, ร้อยละ)</b>			
น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม	57 (70.37)	54 (66.67)	1.0000
น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม	9 (11.11)	9 (11.11)	1.0000
อายุครรภ์มารดาน้อยกว่า 32 สัปดาห์	45 (55.56)	37 (45.68)	0.1230
ค่า Apgar score ที่ 5 นาที น้อยกว่า 6	27 (33.33)	20 (24.69)	0.2130
การให้ออกซิเจน	75 (92.59)	67 (82.72)	0.0690
การใช้เครื่องช่วยหายใจ	50 (61.73)	42 (51.85)	0.1490
ภาวะ PDA	4 (4.94)	1 (1.23)	0.2150
การใส่สายสวนสะดือ	70 (86.42)	52 (64.20)	0.0020*
ภาวะความดันโลหิตต่ำ	9 (11.11)	8 (9.88)	0.7960

<sup>1</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC และได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC

<sup>2</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC และได้รับ enteral nutrition โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกกลุ่มศึกษา คือ น้ำหนักแรกเกิด  $\pm 125$  กรัม

<sup>a</sup> McNemar chi-square test

\* p value < 0.05

\*\* ไม่แสดงภาวะ intraventricular hemorrhage เนื่องจากไม่มีตัวอย่างที่เกิดทั้งสองกลุ่ม

#### 4.2 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิด NEC โดยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate conditional logistic regression)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด NEC ของกลุ่มตัวอย่าง แสดงด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรเดียวด้วย McNemar chi-square test ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (p value < 0.05)

##### 4.2.1 ปัจจัยจากการให้ enteral nutrition และปัจจัยอื่น ๆ

แบ่งการวิเคราะห์ย่อยเป็น

#### 4.2.1.1 ปัจจัยจากการให้ enteral nutrition (วิเคราะห์รวมกลุ่ม ตัวอย่างทุกคู่)

ปัจจัยด้านการให้ enteral nutrition ที่สัมพันธ์กับการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.05) (ดังแสดงในตารางที่ 14) คือ การได้รับ enteral nutrition และได้รับอาหารแบบ full strength formula (24 หรือ 20 kcal/oz) ก่อนเกิด NEC

ตารางที่ 14 ปัจจัยเสี่ยงจากการให้ enteral nutrition ต่อการเกิด NEC

ปัจจัยทาง enteral nutrition	กลุ่มศึกษา <sup>1</sup> n = 121	กลุ่มควบคุม <sup>2</sup> n = 121	Odds ratio	95% CI	p value
<b>ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (จำนวน, ร้อยละ)</b>					
1) การได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC					0.0040 <sup>a,*</sup>
ไม่ใช่	13 (10.7)	31 (25.62)	1		
ใช่	108 (89.3)	90 (74.38)	3	1.41-6.38	
2) การได้รับอาหารแบบ full strength formula ก่อนเกิด NEC					0.0000 <sup>a,*</sup>
ไม่ได้รับ <sup>3</sup>	28 (23.1)	57 (47.1)	1		
ได้รับ <sup>4</sup>	93 (76.9)	64 (52.9)	3.64	1.87-7.09	
<b>ตัวแปรต่อเนื่อง</b>					
(ค่ามัธยฐาน ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)					
3) ปริมาตร enteral nutrition ที่ได้รับ					0.3701 <sup>b</sup>
เพิ่มต่อวันมากที่สุดก่อนเกิด NEC (ml/kg/day)	14.37 ± 15.34	15.31 ± 14.93			

<sup>1</sup>ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC

<sup>2</sup>ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกกลุ่มศึกษาคือ น้ำหนักแรกเกิด ± 125 กรัม

<sup>3</sup>การได้รับแบบ half strength formula (การให้นมผสมแบบเจือจางครึ่งหนึ่งหรือการให้นมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 12 kcal/oz) หรือไม่ได้รับ enteral nutrition

<sup>4</sup>การให้นมผสมหรือนมแม่ที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 หรือ 20 kcal/oz ตามลำดับ

<sup>a</sup> McNemar chi-square test, <sup>b</sup> Wilcoxon signed-ranks test, \* p value < 0.05

#### 4.2.1.2 ปัจจัยจากการให้ enteral nutrition เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่

ในทารกกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด มีคู่ของทารกในกลุ่มศึกษาหรือกลุ่มควบคุมที่ได้รับ enteral nutrition เพียงคนเดียวหรือไม่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่ เนื่องจากในการศึกษานี้มีจุดประสงค์ย่อยที่ต้องการศึกษาผลเฉพาะของการให้ enteral nutrition ผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์ย่อยในส่วนของปัจจัยด้านการให้ enteral nutrition เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิดโรคทั้งคู่ จำนวน 81 คู่

เนื่องจากมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของค่า risk index score ในทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิดโรคทั้งคู่ ( $p$  value = 0.0020) โดยค่าดังกล่าวเป็นตัวแปรวนที่สำคัญของความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านต่าง ๆ ของการให้ enteral nutrition กับการเกิด NEC การวิเคราะห์จึงควบคุมผลกระทบจากตัวแปรวนดังกล่าว

พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ดังแสดงในตารางที่ 15) คือ การได้รับอาหารแบบ full strength formula (adjusted OR = 6.34; 95% CI = 2.00-20.10,  $p$  value = 0.0020) นอกจากนี้พบว่าทารกกลุ่มควบคุมมีปริมาณ enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันมากที่สุดและปริมาณที่ได้รับเพิ่มต่อวันเฉลี่ยก่อนเกิด NEC มากกว่ากลุ่มศึกษาอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 15 ปัจจัยจากการให้ enteral nutrition เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่

ปัจจัยทาง enteral nutrition	กลุ่ม ศึกษา <sup>1</sup> n = 81	กลุ่ม ควบคุม <sup>2</sup> n = 81	Crude OR	95% CI	Adjust OR <sup>c</sup>	95% CI	p value
<b>ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (จำนวน, ร้อยละ)</b>							
1) การได้รับอาหาร แบบ full strength formula ก่อนเกิด NEC ไม่ได้รับ <sup>3</sup>	8 (9.9)	23 (28.4)	1				0.0020 <sup>a,*</sup>
ได้รับ <sup>4</sup>	73 (90.1)	58 (71.6)	4	1.50-10.66	6.34	2.00-20.10	
2) ชนิดอาหาร นมผสม	62 (76.54)	59 (72.84)	1				0.4970 <sup>a</sup>
นมแม่หรือนม แม่ ร่วมกับนม ผสม <sup>5</sup>	19 (23.46)	22 (27.16)	0.81	0.39-1.69	0.75	0.34-1.68	

<sup>1</sup>ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC และได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC

<sup>2</sup>ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC และได้รับ enteral nutrition โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกกลุ่มศึกษา คือ น้ำหนักแรกเกิด  $\pm 125$  กรัม

<sup>3</sup>การได้รับแบบ half strength formula (การให้นมผสมแบบเจือจางครึ่งหนึ่งหรือการให้นมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 12 kcal/oz) หรือไม่ได้รับ enteral nutrition

<sup>4</sup>การให้นมผสมหรือนมแม่ที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 หรือ 20 kcal/oz ตามลำดับ

<sup>5</sup>การได้รับนมแม่อย่างเดียวหรือการได้รับนมแม่ร่วมกับนมผสมโดยปริมาณของนมแม่มากกว่าหรือเท่ากับ 50% ของปริมาณนมทั้งหมด

<sup>a</sup> McNemar chi-square test

<sup>c</sup> วิเคราะห์ข้อมูลโดยปรับผลกระทบของตัวแปร risk index score

\* p value < 0.05

ตารางที่ 15 ปัจจัยจากการให้ enteral nutrition เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่ (ต่อ)

ปัจจัยทาง enteral nutrition	กลุ่มศึกษา <sup>1</sup> n = 81	กลุ่มควบคุม <sup>2</sup> n = 81	Crude OR	95% CI	Adjust OR <sup>c</sup>	95% CI	p value
<b>ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (จำนวน, ร้อยละ)</b>							
3) ระยะเวลาที่เริ่มให้							0.3360 <sup>a</sup>
การเริ่มให้ enteral nutrition ช้า <sup>6</sup>	31 (38.3)	20 (24.7)	1				
การเริ่มให้ enteral nutrition เร็ว <sup>7</sup>	50 (61.7)	61 (75.3)	0.48	0.22-1.01	0.67	0.30-1.51	
4) การปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้น							0.9190 <sup>a</sup>
Trophic enteral nutrition <sup>8</sup>	58 (71.6)	52 (64.2)	1				
Advanced enteral nutrition <sup>9</sup>	23 (28.4)	29 (35.8)	0.68	0.34-1.39	1.04	0.47-2.31	
5) วิธีการให้							0.0610 <sup>a</sup>
การให้ทารกดูดเอง	3 (3.7)	15 (18.5)	1				
การให้ทางสายให้อาหาร	78 (96.3)	66 (81.5)	7	1.59-30.80	4.36	0.94-20.33	

<sup>6</sup> การได้รับ enteral nutrition ที่อายุมากกว่า 4 วัน ร่วมกับ parenteral nutrition

<sup>7</sup> การได้รับ enteral nutrition ที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 วัน ร่วมกับ parenteral nutrition

<sup>8</sup> การปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้น โดยที่ให้พลังงานน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 kcal/kg/day ติดต่อกันอย่างน้อย 5 วันแรกร่วมกับ parenteral nutrition

<sup>9</sup> การปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้น โดยที่ให้พลังงานมากกว่า 25 kcal/kg/day ตั้งแต่วันที่ 5 วันแรกของการให้ enteral nutrition ร่วมกับ parenteral nutrition

<sup>a</sup> McNemar chi-square test

<sup>c</sup> วิเคราะห์ข้อมูลโดยปรับผลกระทบของตัวแปร risk index score

ตารางที่ 15 ปัจจัยจากการให้ enteral nutrition เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่ (ต่อ)

ตัวแปรต่อเนื่อง (ค่ามัธยฐาน $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	กลุ่มศึกษา <sup>1</sup> n = 81	กลุ่มควบคุม <sup>2</sup> n = 81	p value
6) ปริมาตร enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันมากที่สุดก่อนเกิด NEC (ml/kg/day)	16.46 $\pm$ 14.02	20.84 $\pm$ 13.80	0.0047 <sup>b,*</sup>
7) ปริมาตร enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันเฉลี่ยก่อนเกิด NEC (ml/kg/day)	8.77 $\pm$ 6.06	11.56 $\pm$ 8.20	0.0136 <sup>b,*</sup>

<sup>1</sup>ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC และได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC

<sup>2</sup>ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC และได้รับ enteral nutrition โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกกลุ่มศึกษา คือ น้ำหนักแรกเกิด  $\pm$  125 กรัม

<sup>b</sup> Wilcoxon signed-ranks test

\* p value < 0.05

#### 4.2.1.3 ปัจจัยอื่น ๆ

ปัจจัยอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.05) (ดังแสดงในตารางที่ 16) คือ การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ



ตารางที่ 16 ปัจจัยอื่น ๆ ต่อการเกิด NEC

ปัจจัยอื่น ๆ	กลุ่มศึกษา <sup>1</sup> n = 121	กลุ่มควบคุม <sup>2</sup> n = 121	Odds ratio	95% CI	p value
<b>ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง</b>					
(จำนวน, ร้อยละ)					
1) การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ					0.0000 <sup>a,*</sup>
ไม่ได้รับ <sup>3</sup>	34 (28.1)	72 (59.5)	1		
ได้รับ	87 (71.9)	49 (40.5)	5.22	2.56-10.65	
<b>ตัวแปรต่อเนื่อง</b>					
(ค่ามัธยฐาน $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)					
		กลุ่มศึกษา <sup>1</sup> n = 121		กลุ่มควบคุม <sup>2</sup> n = 121	p value
2) ปริมาตรรวมของ intravenous fluid, parenteral nutrition และ enteral nutrition มากที่สุดก่อนเกิด NEC (ml/kg/day)		134.73 $\pm$ 49.85		137.21 $\pm$ 53.45	0.7828 <sup>b</sup>
<b>ตัวแปรต่อเนื่อง</b>					
(ค่ามัธยฐาน $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)					
		กลุ่มศึกษา <sup>4</sup> n = 81		กลุ่มควบคุม <sup>5</sup> n = 81	p value
3) ปริมาตรรวมของ intravenous fluid, parenteral nutrition และ enteral nutrition มากที่สุดก่อนเกิด NEC (ml/kg/day)		154.48 $\pm$ 39.09		155.04 $\pm$ 37.23	0.9156 <sup>b</sup>

<sup>1</sup>ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC

<sup>2</sup>ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกกลุ่มศึกษาคือ น้ำหนักแรกเกิด  $\pm$  125 กรัม

<sup>3</sup>การไม่ได้รับไขมันทางหลอดเลือดดำ หรือไม่ได้รับ parenteral nutrition

<sup>4</sup>ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC และได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC

<sup>5</sup>ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC และได้รับ enteral nutrition โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกกลุ่มศึกษา คือ น้ำหนักแรกเกิด  $\pm$  125 กรัม

<sup>a</sup> McNemar chi-square test, <sup>b</sup> Wilcoxon signed-ranks test, \* p value < 0.05

#### 4.2.2 ปัจจัยทางด้านมารดา

ไม่มีปัจจัยใดของมารดาที่สัมพันธ์กับการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยภาวะ fetal distress มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยง ดังแสดงในตารางที่ 17

ตารางที่ 17 ปัจจัยเสี่ยงทางด้านมารดาต่อการเกิด NEC

ปัจจัยทางมารดา	กลุ่มศึกษา <sup>1</sup> n = 121	กลุ่มควบคุม <sup>2</sup> n = 121	Odds ratio	95% CI	p value
<b>ตัวแปรต่อเนื่อง</b>					
(ค่ามัธยฐาน $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)					
1) อายุมารดา	24.85 $\pm$ 6.94	26.91 $\pm$ 7.24			0.1654 <sup>a</sup>
<b>ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง</b>					
(จำนวน, ร้อยละ)					
2) อายุมารดาที่ตั้งครรภ์ (n = 184)					0.1230 <sup>b</sup>
> 20 ปี	63 (64.29)	67 (77.91)	1	0.84-4.24	
$\leq$ 20 ปี	35 (35.71)	19 (22.09)	1.89		
3) การฝากครรภ์ (n = 226)					0.4130 <sup>b</sup>
ไม่ใช่	27 (23.5)	19 (17.1)	1		
ใช่	88 (76.5)	92 (82.9)	0.76	0.37-1.53	
4) วิธีคลอด					0.5280 <sup>b</sup>
คลอดปกติ	92 (76)	88 (72.7)	1		
ผ่าตัดคลอด	29 (24)	33 (27.3)	0.82	0.44-1.53	
5) ปัจจัยการได้รับยาก่อนคลอด					
5.1) Antibiotic และ Pethidine	10 (8.26)	7 (5.79)	1.5	0.53-4.21	0.4420
5.2) Steroid	33 (27.3)	24 (19.8)	1.47	0.82-2.64	0.1920 <sup>b</sup>

<sup>1</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC

<sup>2</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกกลุ่มศึกษาคือ น้ำหนักแรกเกิด  $\pm$  125 กรัม

<sup>a</sup> Wilcoxon signed-ranks test

<sup>b</sup> McNemar chi-square test

ตารางที่ 17 ปัจจัยเสี่ยงทางด้านมารดาต่อการเกิด NEC (ต่อ)

ปัจจัยทางมารดา	กลุ่มศึกษา <sup>1</sup> n = 121	กลุ่มควบคุม <sup>2</sup> n = 121	Odds ratio	95% CI	p value
6) ภาวะของมารดาก่อนคลอด					
6.1) Fetal distress	10 (8.3)	3 (2.5)	3.33	0.92-12.11	0.0670 <sup>b</sup>
6.2) การมีไข้ก่อนคลอด	3 (2.5)	2 (1.7)	1.5	0.25-8.98	0.6570 <sup>b</sup>
6.3) ภาวะน้ำเดินก่อนคลอด มากกว่า 24 ชั่วโมง	17 (14)	15 (12.4)	1.17	0.54-2.52	0.6950 <sup>b</sup>

<sup>1</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC

<sup>2</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกกลุ่มศึกษาคือ น้ำหนักแรกเกิด  $\pm$  125 กรัม

<sup>a</sup> Wilcoxon signed-ranks test

<sup>b</sup> McNemar chi-square test

#### 4.2.3 ปัจจัยทางด้านทารก

ปัจจัยทางด้านทารกที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด NEC โดยเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ การใช้เครื่องช่วยหายใจภายใน 24 ชั่วโมง, การใส่สายสวนสะดือ, ภาวะทารกหยุดหายใจ, ภาวะขาดออกซิเจน, ภาวะซีด, การให้เลือด, การเปลี่ยนถ่ายเลือด, การให้เลือดร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายเลือด, ภาวะ PDA, ภาวะ PDA ที่ได้รับการรักษาด้วย indomethacin และการติดเชื้อ ส่วนปัจจัยอื่นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด NEC ดังแสดงในตารางที่

ตารางที่ 18 ปัจจัยเสี่ยงทางด้านทารกต่อการเกิด NEC

ปัจจัยทางทารก	กลุ่มศึกษา <sup>1</sup> (n = 121)	กลุ่ม ควบคุม <sup>2</sup> (n = 121)	Odds ratio	95% CI	p value <sup>a</sup>
<b>ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (จำนวน, ร้อยละ)</b>					
1) การใช้เครื่องช่วยหายใจภายใน 24 ชั่วโมง	84 (69.4)	66 (54.5)	1.90	1.11-3.27	0.0200*
2) การใส่สายสวนสะดือ	108 (89.3)	82 (67.8)	3.89	1.87-8.09	0.0000*
3) ภาวะทารกหยุดหายใจ	47 (38.8)	25 (20.7)	2.83	1.46-5.47	0.0020*
4) ภาวะขาดออกซิเจน	58 (47.9)	43 (35.5)	1.83	1.03-3.26	0.0390*
5) ภาวะ RDS	98 (81)	92 (76)	1.33	0.72-2.46	0.3560
6) ภาวะซีด	66 (54.5)	43 (35.5)	2.35	1.33-4.15	0.0030*
7) การให้เลือด	66 (54.5)	44 (36.4)	2.29	1.29-4.06	0.0040*
8) การให้เลือดร่วมกับการเปลี่ยนถ่ายเลือด	77 (63.6)	49 (40.5)	3.55	1.81-6.92	0.0000*
9) การเปลี่ยนถ่ายเลือด	22 (18.2)	11 (9.1)	2.22	1.01-4.88	0.0470*
10) PDA	56 (46.3)	23 (19)	3.54	1.91-6.55	0.0000*
11) PDA ที่ได้รับการรักษาด้วย indomethacin	50 (41.3)	16 (13.2)	4.78	2.33-9.80	0.0000*
12) การติดเชื้อหรืออาการของ sepsis	60 (49.6)	37 (30.6)	2.44	1.36-4.36	0.0030*
13) ภาวะอุณหภูมिर่างกายต่ำ	42 (34.7)	39 (32.2)	1.12	0.66-1.89	0.6860
14) ภาวะความดันโลหิตต่ำ	24 (19.8)	16 (13.2)	1.53	0.80-2.94	0.1980
15) shock	20 (16.5)	11 (9.1)	1.82	0.87-3.79	0.1110
16) การได้รับยาเกินร่วมกับ enteral nutrition <sup>3</sup>	32 (26.4)	36 (29.8)	0.83	0.45-1.52	0.5380

<sup>1</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC

<sup>2</sup> ทารกเกิดก่อนกำหนดที่ไม่เป็น NEC โดยมีลักษณะคล้ายกับทารกกลุ่มศึกษาคือ น้ำหนักแรกเกิด  $\pm$  125 กรัม

<sup>3</sup> การได้รับยาเกินเพื่อรักษาภาวะหรือโรคร่วมรวมถึงการได้รับวิตามินเสริมในทารกพร้อมกับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC

<sup>a</sup> McNemar chi-square test

\* p value < 0.05

#### 4.3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NEC โดยการวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณโลจิสติก (Multivariate conditional logistic regression)

การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงซ้อน โดยใช้ conditional logistic regression เริ่มจากการระบุตัวแปรเข้าสู่โมเดล ซึ่งผู้วิจัยมีหลักการเลือกตัวแปรดังนี้

- 1). ตัวแปรที่ให้ค่า p value < 0.15 ทุกตัว จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยว
  - 2). แยกเป็นปัจจัยแต่ละด้าน 4 ด้าน ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง, ปัจจัยด้านการให้ enteral nutrition และปัจจัยอื่น ๆ, ปัจจัยทางด้านมารดา, ปัจจัยทางด้านทารก
  - 3). ทำการวิเคราะห์แยกทีละปัจจัยแบบ multivariate จนเหลือตัวแปรที่ p value < 0.15 จำนวน 8 ตัวแปร ดังนี้
    - ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ค่า risk index score (ภาวะที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของทารก)
    - ปัจจัยด้านการให้ enteral nutrition และปัจจัยอื่น ๆ จำนวน 2 ตัวแปร ได้แก่ การได้รับอาหารแบบ full strength formula ก่อนเกิด NEC, การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ
    - ปัจจัยทางด้านทารก จำนวน 4 ตัวแปร ได้แก่ การเปลี่ยนถ่ายเลือด, การใส่สายสวนสะดือ, ภาวะ PDA ที่ได้รับการรักษาด้วย indomethacin, ภาวะทารกหยุดหายใจ
    - ปัจจัยทางด้านมารดา จำนวน 1 ตัวแปร ได้แก่ ภาวะ fetal distress ในมารดาก่อนคลอด
- นำตัวแปรดังกล่าว จำนวน 8 ตัวแปร เข้าสู่โมเดลเริ่มต้นและใช้วิธี backward elimination เพื่อคัดตัวแปรออกจากโมเดลเริ่มต้น
- 4). จากการวิเคราะห์พบว่า ตัวแปรการใส่สายสวนสะดือ ไม่มีผลต่อโมเดล (p value = 0.3288) จึงสามารถนำออกจากโมเดลได้ และพบว่ามีตัวแปรที่มีผลต่อการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในโมเดลสุดท้ายจำนวน 7 ตัวแปร ดังแสดงในตารางที่ 19

โดยตัวแปรที่มีความสำคัญสูงสุดที่มีผลต่อการเกิด NEC คือ การได้รับอาหารแบบ full strength formula ก่อนเกิด NEC, การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ, ภาวะ PDA ที่ได้รับการรักษาด้วย indomethacin, การเปลี่ยนถ่ายเลือด, ภาวะทารกหยุดหายใจ, ค่า risk index score และภาวะ fetal distress ในมารดาก่อนคลอด กล่าวคือ เมื่อควบคุมตัวแปรอื่นที่มีผลกับการเกิดโรคพบว่า

- 1) ทารกที่ได้รับอาหารแบบ full strength formula ก่อนเกิดโรค เสี่ยงต่อการเกิด NEC เป็น 10.17 เท่าของทารกที่ได้รับ parenteral nutrition อย่างเดียวหรือได้รับแบบ half strength formula

- 2) การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ เสี่ยงต่อการเกิด NEC เป็น 7.69 เท่าของทารกที่ไม่ได้รับไขมันทางหลอดเลือดดำหรือไม่ได้รับ parenteral nutrition
- 3) ทารกที่มีภาวะ PDA และรักษาด้วยยา indomethacin เสี่ยงต่อการเกิด NEC เป็น 4.14 เท่าของทารกที่ไม่มีภาวะ PDA หรือทารกที่มี PDA และได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น
- 4) ทารกที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือดเสี่ยงต่อการเกิด NEC เป็น 7.07 เท่าของทารกที่ไม่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือด
- 5) ภาวะทารกหยุดหายใจหลังเกิดเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด NEC เป็น 3.03 เท่าของทารกที่ไม่มีภาวะดังกล่าว
- 6) ค่า risk index score เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด NEC เป็น 1.43 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างทารกกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม
- 7) ภาวะ fetal distress ในมารดาคลอดเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด NEC เป็น 11.71 เท่าของทารกที่มารดาไม่มีภาวะดังกล่าว

ตารางที่ 19 ผลการวิเคราะห์หัตถถอยพหุคูณโลจิสติกใน โมเดลสุดท้าย เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NEC

ปัจจัย	Crude OR	95% CI	Adjust OR	95% CI	p value
1) การได้รับอาหารแบบ full strength formula ก่อนเกิด NEC	3.64	1.87-7.09	10.17	3.18-32.53	0.000
2) การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ	5.22	2.56-10.65	7.69	2.61-22.67	0.000
3) ภาวะ PDA ที่ได้รับการรักษาด้วย indomethacin	4.78	2.33-9.80	4.14	1.58-10.80	0.004
4) การเปลี่ยนถ่ายเลือด	2.22	1.01-4.88	7.07	1.69-29.57	0.007
5) ภาวะทารกหยุดหายใจ	2.83	1.46-5.47	3.03	1.11-8.26	0.029
6) ค่า risk index score	1.41	1.13-1.76	1.43	1.02-2.00	0.038
7) ภาวะ fetal distress ในมารดาคลอดคลอด	3.33	0.92-12.11	11.71	1.27-107.93	0.030
Log likelihood = -40.28			Pseudo R2 = 0.5197		Prob > chi2 = 0.0000

#### 4.4 ข้อมูล NEC (เฉพาะกลุ่มศึกษา)

##### 4.4.1 อัตราการเกิดและอัตราการตายจาก NEC

ในระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2545 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2550 มีทารกเกิดมีชีพจำนวน 32,834 ราย พบทารกเกิดก่อนกำหนดจากโรงพยาบาลหาดใหญ่ ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC ทั้งหมด 121 ราย (เป็นทารกเกิดที่โรงพยาบาลหาดใหญ่และทารกส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่นเท่ากับ 93 และ 28 ราย ตามลำดับ) คิดเป็นอัตราการเกิด 3.69 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย (ดังแสดงในตารางที่ 20) อย่างไรก็ตามเมื่อคำนวณอัตราการเกิดเฉพาะทารกเกิดที่โรงพยาบาลหาดใหญ่ พบอัตราการเกิดเท่ากับ 2.83 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย และพบทารกเสียชีวิตจำนวน 33 ราย ซึ่งคิดเป็นอัตราการตายร้อยละ 27.27 (ดังแสดงในตารางที่ 20) โดยอัตราการเกิด NEC และอัตราการตายแปรผกผันกับน้ำหนักแรกเกิด พบอัตราการเกิด 0.10, 29.56 และ 306.67 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย ในทารกแรกเกิดน้ำหนักมากกว่า 2,500 กรัม, น้ำหนักระหว่าง 1,001 ถึง 2,500 กรัมและน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,000 กรัม ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบอัตราการตายเพิ่มขึ้น คือ 0, 6.85 และ 146.67 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย ตามลำดับ

ตารางที่ 20 อัตราการเกิดและอัตราการตายจาก NEC

น้ำหนัก (กรัม)	ทารก เกิดมีชีพ <sup>1</sup> (จำนวน)	ทารกที่เกิด NEC		สัดส่วนการ ตาย (ร้อยละ <sup>3</sup> )	ต่อทารกเกิด มีชีพ 1,000 ราย	
		ทารก กลุ่ม ศึกษา <sup>2</sup> (จำนวน)	ทารก เสียชีวิต (จำนวน)		อัตรา การเกิด <sup>4</sup>	อัตรา การตาย <sup>5</sup>
น้อยกว่าหรือเท่ากับ						
1,000 กรัม	75	23	11	47.83	306.67	146.67
1,001 ถึง 2,500 กรัม	3,214	95	22	23.16	29.56	6.85
มากกว่า 2,500 กรัม	29,545	3	0	0	0.10	0.00
รวม	32,834	121*	33	27.27	3.69**	1.01

<sup>1</sup>ทารกเกิดมีชีพตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 30 กันยายน 2550

<sup>2</sup>ทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 30 กันยายน 2550

<sup>3</sup>สัดส่วนการตายจากโรค หรือ case fatality rate คำนวณจาก (จำนวนทารกเสียชีวิตจากภาวะลำไส้เน่า ÷ จำนวนทารกกลุ่มศึกษา) ของแต่ละช่วงน้ำหนัก x 100

<sup>4</sup>อัตราการเกิด NEC ต่อ 1,000 ทารกเกิดมีชีพ หรือ rate/1,000 live births คำนวณจาก (จำนวนทารกกลุ่มศึกษา ÷ จำนวนทารกเกิดมีชีพ) ของแต่ละช่วงน้ำหนัก x 1,000

<sup>5</sup>อัตราการตายจากภาวะลำไส้เน่าต่อ 1,000 ทารกเกิดมีชีพ หรือ rate/1,000 live births คำนวณจาก (จำนวนทารกเสียชีวิตจากภาวะลำไส้เน่า ÷ จำนวนทารกเกิดมีชีพ) ของแต่ละช่วงน้ำหนัก x 1,000

\* ทารกเกิดที่โรงพยาบาลขนาดใหญ่และทารกส่งต่อจากโรงพยาบาลอื่น เท่ากับ 93 และ 28 ราย ตามลำดับ

#### 4.4.2 ความสัมพันธ์ระหว่างอายุที่เกิด NEC กับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์มารดา

กลุ่มตัวอย่างมีค่ามัธยฐาน (Median) ของอายุที่เกิด NEC เป็น 12 วัน (ช่วง 2-59 วัน) โดยทารกส่วนใหญ่ร้อยละ 62.81 (76 ราย) เริ่มมีอาการ NEC ใน 2 สัปดาห์แรก (ดังแสดงในตารางที่ 21) และอายุที่เกิด NEC มีความสัมพันธ์เชิงลบกับน้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์มารดาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (correlation coefficient,  $r = -0.2874$  และ  $-0.344$ ,  $p \text{ value} = 0.0014$  และ  $0.0001$  ตามลำดับ)



**ตารางที่ 21** แสดงจำนวนทารกที่เกิด NEC จำแนกตามอายุที่เกิด

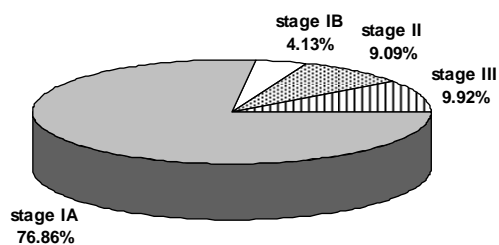
อายุที่เกิด NEC (วัน)	จำนวน (คน)	ร้อยละ (%)
1 ถึง 7	31	25.62
8 ถึง 14	45	37.19
15 ถึง 21	23	19.01
22 ถึง 28	11	9.09
มากกว่า 28	11	9.09
รวม	121	100

#### 4.4.3 จำนวนทารกที่เกิด NEC จำแนกตามระดับความรุนแรงของการเกิดโดย Bell's staging

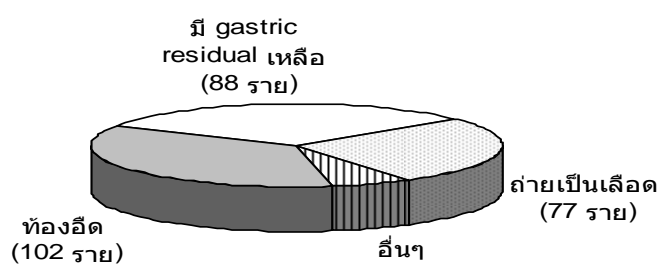
ทารกเกิดก่อนกำหนด ซึ่งได้รับการวินิจฉัยเป็น NEC ทั้งหมด 121 ราย โดยแบ่งตาม modified Bell's criteria (ดังแสดงในรูปภาพประกอบที่ 8) โดยส่วนใหญ่จัดอยู่ใน stage IA คิดเป็นร้อยละ 76.86 ส่วนการรักษาของผู้ป่วยพบว่า ทารกทั้งหมด (121 ราย) ได้รับการรักษาทางยา มีเพียงร้อยละ 2.48 (3 ราย) ที่ได้รับการผ่าตัด ซึ่งเป็นผู้ป่วยใน stage IIIB ทั้งหมด และจากผลการรักษามีผู้ป่วยรอดชีวิตและเสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 72.7 และ 27.3 (88 และ 33 ราย ตามลำดับ)

สำหรับอาการแสดงทางระบบทางเดินอาหาร (ดังแสดงในรูปภาพประกอบที่ 9) ที่พบมาก 3 อย่างแรก คือ ท้องอืด, มี gastric residual เหลือ, ถ่ายเป็นเลือด รวมถึงอาการอื่น ๆ คือ อาเจียน (8 ราย), ไม่มี bowel sound (8 ราย) และเชื่อบุช่องท้องอักเสบ (2 ราย) ส่วนภาพถ่ายทางรังสีวิทยา (ดังแสดงในรูปภาพประกอบที่ 10) ที่พบมาก 2 อย่างแรก คือ ภาวะลำไส้ยึดตัวและลำไส้บวมโป่งพอง รวมถึงภาวะอื่น ๆ โดยพบการมีอากาศภายในช่องท้องรวมถึงมีการทะลุของลำไส้ร่วมซึ่งพบในผู้ป่วย stage IIIB เท่านั้น

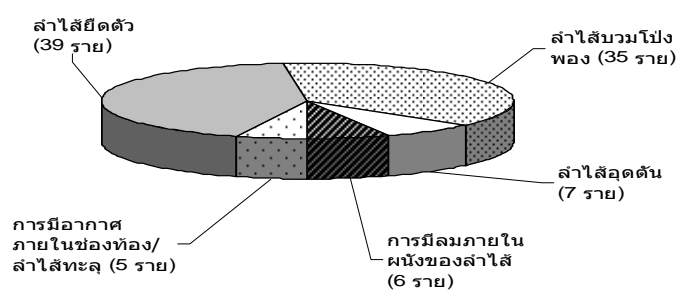
รูปภาพประกอบที่ 8 ร้อยละของทารกที่เกิด NEC แบ่งตาม modified Bell's criteria



รูปภาพประกอบที่ 9 อาการแสดงทางระบบทางเดินอาหาร



รูปภาพประกอบที่ 10 ผลตรวจภาพถ่ายทางรังสีวิทยา



#### 4.4.4 จำนวนทารกที่เกิด NEC ตามผลเพาะเชื้อในเลือด

จากการศึกษาพบว่า ผลการเพาะเชื้อในเลือดภายในวันที่ได้รับการวินิจฉัย NEC ให้ผลบวกร้อยละ 11.57 ของผู้ป่วยทั้งหมด (14 ราย) โดยเชื้อที่พบมากที่สุดคือ *Staphylococcus epidermidis* ร้อยละ 42.86 (6 ราย) ส่วนเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ที่พบ ได้แก่ *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 14.29, 7.14 และ 7.14 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 22

ตารางที่ 22 แสดงจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามผลเพาะเชื้อในเลือดภายในวันที่ได้รับการวินิจฉัย NEC

เชื้อที่พบในเลือด	จำนวน (คน)	ร้อยละ
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	42.86
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	14.29
<i>Enterobacter spp.</i>	2	14.29
<i>Bacillus spp.</i>	1	7.14
<i>Enterococcus spp.</i>	1	7.14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	7.14
<i>Serratia spp.</i>	1	7.14
รวม	14	100

#### 4.5 การอภิปรายผล

##### 4.5.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

จากข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างพบว่า ไม่มีความแตกต่างด้านอายุครรภ์มารดา ค่า apgar score ที่ 1 และ 5 นาที ปีที่เกิด เพศ ศาสนา สถานที่เกิด อัตราการตายหรือรอดชีวิต แต่พบว่ากลุ่มควบคุมมีสัดส่วนของทารกที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าอายุครรภ์มากกว่ากลุ่มศึกษาอย่างมีนัยสำคัญ (p value = 0.0170) ซึ่งอาจเป็นเพราะจากผลการวินิจฉัยในเบื้องต้นพบว่ากลุ่มศึกษาส่วนใหญ่เป็นทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักตัวเหมาะสมตามอายุครรภ์และถูกรับเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากมีภาวะหรือโรคร่วมอื่น ๆ ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่มักพบว่า ถูกรับเข้า

รักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะน้ำหนักตัวน้อย โดยมีอาการหรือโรคร่วมอื่น ๆ ที่น้อยกว่ากลุ่มศึกษา อย่างไรก็ตามการศึกษาอื่นหลังของ Simchen และคณะ (2000) ไม่พบความแตกต่างของการเกิดภาวะลำไส้เน่าของทารกที่มีน้ำหนักตัวเหมาะสมตามอายุครรภ์และทารกที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าอายุครรภ์ นอกจากนี้ยังมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของค่า risk index score ซึ่งประกอบด้วยภาวะที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของทารก และค่าดังกล่าวเพิ่มการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญ (p value = 0.0012) เมื่อวิเคราะห์ถึงตัวแปรย่อย พบว่ากลุ่มศึกษามีอาการทางคลินิกไม่คงที่มากกว่า โดยมีการให้ออกซิเจน, การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการใส่สายสวนสะดือ มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (p value = 0.0230, 0.0280 และ 0.0000 ตามลำดับ) การศึกษาครั้งนี้ได้ทำการวิเคราะห์โดยปรับผลของค่า risk index score โดยการนำตัวแปรดังกล่าวเข้าสู่โมเดลเริ่มต้นของการวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณโลจิสติก (conditional logistic regression model)

#### 4.5.2 ปัจจัยด้านการให้ enteral nutrition และปัจจัยอื่น ๆ จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยว ซึ่งแบ่งวิเคราะห์ย่อยเป็น

##### 4.5.2.1 ปัจจัยด้านการให้ enteral nutrition (วิเคราะห์รวมกลุ่มตัวอย่างทุกคู่)

การได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC เพิ่มการเกิดโรค โดยนมที่ให้เป็นแหล่งอาหารสำหรับแบคทีเรียและในระหว่างการย่อยหรือดูดซึมมีการให้ออกซิเจนมาก ยังส่งผลทำให้เกิดภาวะลำไส้ขาดออกซิเจน (Rennie, *et al.*, 1999; Caplan, *et al.*, 2006) การศึกษาครั้งนี้พบว่าร้อยละ 89.3 ของกลุ่มศึกษาได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC และการได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC เพิ่มการเกิดโรคอย่างมีนัยสำคัญ (crude OR = 3) โดยให้ค่าเสี่ยงต่อการเกิด NEC น้อยกว่าการศึกษาของ McKeown และคณะ (1992) ซึ่งมีค่าเสี่ยงต่อการเกิด NEC เท่ากับ 9 (OR =9) และพบว่ากลุ่มศึกษามีประวัติได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC สูงถึงร้อยละ 98.3 โดยมีสัดส่วนของการได้รับ enteral nutrition ในกลุ่มควบคุมไม่แตกต่างกัน

การให้อาหารแบบ full strength formula เพิ่มการเกิดภาวะ gastric residual, ภาวะท้องอืดและถ่ายเป็นเลือด ซึ่งภาวะดังกล่าวสัมพันธ์กับการเกิด NEC (Currao, *et al.*, 1988) อธิบายโดยนมที่มีความเข้มข้นส่งผลทำลายเยื่อลำไส้โดยตรงและรบกวนการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ การศึกษาครั้งนี้พบว่า การให้อาหารแบบ full strength formula (การให้นมผสมหรือนมแม่ที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 และ 20 kcal/oz ตามลำดับ) เพิ่มการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญ

(crude OR = 3.64 และ adjusted OR = 10.17) เมื่อเปรียบเทียบกับการไม่ได้รับ enteral nutrition หรือการได้รับแบบ half strength formula (การให้นมแบบเจือจางครึ่งหนึ่งหรือการให้นมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 12 kcal/oz) โดยให้ผลการศึกษาเหมือนกันทั้งการวิเคราะห์ในกุ่มตัวอย่างทั้งหมดและการวิเคราะห์เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิดโรคทั้งคู่ ซึ่งให้ผลการศึกษาใกล้เคียงกับการศึกษาของ McKeown และคณะ (1992) ที่พบว่า กลุ่มศึกษาที่ได้รับนมผสมหรือนมแม่ที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 และ 20 kcal/oz ตามลำดับ เพิ่มการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญ (OR = 9)

จากการศึกษาก่อนหน้านี้โดย McKeown และคณะ (1992) พบว่าการปรับเพิ่มปริมาณ enteral nutrition ต่อวันมาก เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด NEC อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่ากลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยของปริมาณ enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันมากที่สุดก่อนเกิด NEC มากกว่ากลุ่มศึกษา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิดโรคทั้งคู่ พบว่ากลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยของปริมาณ enteral nutrition ที่ได้รับเพิ่มต่อวันมากที่สุดและค่าเฉลี่ยปริมาณที่ได้รับเพิ่มต่อวันก่อนเกิด NEC มากกว่ากลุ่มศึกษาเช่นกัน ซึ่งอาจเป็นเพราะกลุ่มศึกษามีอาการทางคลินิกไม่คงที่มากกว่า ดังนั้นจึงทำให้มีการปรับเพิ่มปริมาณ enteral nutrition ต่อวันทำได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งให้ผลตรงกันข้ามกับการศึกษาของ McKeown และคณะ (1992) ที่พบว่ากลุ่มศึกษามีการปรับเพิ่มปริมาณ enteral nutrition ต่อวันมากกว่ากลุ่มควบคุม โดยพบว่ากลุ่มศึกษามีอาการทางคลินิกคงที่ก่อนเริ่มให้ enteral nutrition มากกว่ากลุ่มควบคุม (ค่า risk index score ของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม เท่ากับ 5 และ 6 ตามลำดับ ; p value < 0.01)

#### 4.5.2.2 ปัจจัยด้านการให้ enteral nutrition (วิเคราะห์เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิดโรคทั้งคู่)

เมื่อควบคุมด้วยตัวแปรกวน (ค่า risk index score) พบว่าการให้อาหารแบบ full strength formula เพิ่มการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับการไม่ได้รับ enteral nutrition หรือการได้รับแบบ half strength formula อธิบายโดยนมที่มีความเข้มข้นส่งผลทำลายเยื่อบุลำไส้โดยตรงและรบกวนการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ โดยการให้อาหารแบบ full strength formula เพิ่มการเกิดภาวะ gastric residual, ภาวะท้องอืดและถ่ายเป็นเลือด ซึ่งภาวะดังกล่าวสัมพันธ์กับการเกิด NEC (Currao, *et al.*, 1988)

ทารกที่กินนมแม่หรือนมแม่ร่วมกับนมผสม มีแนวโน้มลดความเสี่ยงการเกิดโรคเมื่อเปรียบเทียบกับทารกที่กินนมผสม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สามารถอธิบายจากการที่นมแม่มี growth factor ซึ่งช่วยในแง่การเจริญเติบโตของ mucosal barrier , secretory IgA ป้องกันการติดเชื้อจาก enteric pathogens และมีสาร inhibitor ต่อ proinflammatory cytokines เช่น PAF-AH ซึ่งเป็น inflammatory mediator ที่ทำให้เกิดอันตรายต่อลำไส้ (Rennie, *et al.*, 1999; Srinivasan, *et al.*, 2005; Caplan, *et al.*, 2006) โดยการให้นมแม่ร่วมกับนมผสม ควรมีปริมาณนมแม่มากกว่าร้อยละ 50 จึงจะได้ผลในการป้องกันการเกิด NEC (สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, 2549)

การเริ่มให้ enteral nutrition เร็ว (เริ่มให้ที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 วัน) มีแนวโน้มลดความเสี่ยงการเกิดโรคเมื่อเปรียบเทียบกับ การเริ่มให้ enteral nutrition ช้า (เริ่มให้ที่อายุมากกว่า 4 วัน) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Davey และคณะ (1994) แบบ prospective ที่พบว่ากลุ่มที่ให้ enteral nutrition เร็ว เกิด NEC น้อยกว่ากลุ่มที่ให้ enteral nutrition ช้า อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อธิบายโดยการให้อาหารทางลำไส้มีผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน เพิ่มการเจริญเติบโตของเยื่อลำไส้ ในทางตรงกันข้ามการชะลอการให้อาหารออกไป มีผลลดการทำงานของลำไส้และอาจเกิดภาวะ feeding intolerance ตามมา (Kennedy, *et al.*, 2000)

การปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นแบบ advanced enteral nutrition (การปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นของอาหาร โดยที่ให้พลังงานมากกว่า 25 kcal/kg/day ตั้งแต่ 5 วันแรก) มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคเมื่อเปรียบเทียบกับ การปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นแบบ trophic enteral nutrition (การปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นของอาหาร โดยที่ให้พลังงานน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 kcal/kg/day ติดต่อกันอย่างน้อย 5 วันแรก) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อธิบายโดยการปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นที่มากตั้งแต่ช่วงแรกของการให้อาหาร เพิ่มความต้องการใช้ออกซิเจน (oxygen demand) เพื่อใช้ระหว่างการย่อยหรือดูดซึม ส่งผลทำให้เกิดภาวะลำไส้ขาดออกซิเจน (Berseth, *et al.*, 2003)

นอกจากนี้พบว่า การให้อาหารทางสายมีแนวโน้มเพิ่มการเกิด NEC เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ทารกดูดนมเอง แต่ไม่มีนัยสำคัญ ซึ่งตรงกับการศึกษาของ จันทิมาและคณะ (2545) ที่พบว่า กลุ่มศึกษาให้นมทางสายมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติซึ่ง อธิบายโดยการให้อาหารทางสาย ส่งผลทำให้การควบคุมปริมาณนมที่ได้รับทำได้ไม่ดีเมื่อเทียบกับการให้ทารกดูดนมเอง โดยนมที่มีปริมาณมากส่งผลทำลายเยื่อลำไส้โดยตรงและรบกวนการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้

### 4.5.2.3 ปัจจัยอื่น ๆ

การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ เพิ่มการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (crude OR = 5.22 และ adjusted OR = 7.69) เมื่อเปรียบเทียบกับทารกที่ไม่ได้รับไขมันทางหลอดเลือดดำ หรือไม่ได้รับ parenteral nutrition อย่างไรก็ตามจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การอธิบายความสัมพันธ์ของการได้รับไขมันทางหลอดเลือดดำต่อการเกิด NEC ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนนัก ซึ่งอาจอธิบายโดย ไขมันมีผลกระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เพิ่มการติดเชื้อ (□anten GJ, *et al.*, 2007) โดยเฉพาะในทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งมีการพัฒนาของระบบภูมิคุ้มกันที่ไม่สมบูรณ์ โดยการศึกษาของ Nordenstrom และคณะ (1979) พบว่าการให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ ลดการเคลื่อนย้ายของ เซลล์เม็ดเลือดขาวลิวโคไซต์จากภายในหลอดเลือดออกไปสู่เนื้อเยื่อที่มีการอักเสบ (leukocyte migration) ส่งผลลดความสามารถในการทำลายเชื้อโรค

นอกจากนี้อาจอธิบายโดยไขมันเป็นสารตั้งต้นของกลุ่ม eicosanoids ซึ่งเป็นสารชักนำการอักเสบ (inflammatory mediators) โดยภายหลังการเกิดบาดแผลของเยื่อบุลำไส้จากปัจจัยต่าง ๆ เช่น การได้รับ enteral nutrition หรือภาวะที่ส่งผลทำให้ลำไส้ขาดเลือด จะส่งผลกระทบต่อ เซลล์เม็ดเลือดขาวมาเกาะติดกับหลอดเลือดดำเล็กๆ ของลำไส้บริเวณที่เกิดบาดแผล ทำให้เกิดการหลั่งสารชักนำการอักเสบดังกล่าว เช่น thromboxane (TXA<sub>2</sub>), leukotrienes ซึ่งสารดังกล่าวส่งผลให้หลอดเลือดดำบริเวณลำไส้หดตัว (mesenteric vasoconstriction) ส่งเสริมให้เกิดการเน่าตายของลำไส้มากขึ้น (Hsueh □, *et al.*, 2002; Yost CC, *et al.*, 2005; Schnabl, *et al.*, 2008) โดยการศึกษาในสัตว์ทดลองของ Hsueh และคณะ (1986) พบการเกิด NEC ในหนูภายหลังการฉีดสาร PAF บริเวณหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ (mesenteric vascular bed) ซึ่งสารดังกล่าวส่งผลกระทบต่อ การหลั่งสารชักนำการอักเสบ คือ leukotriene C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) ที่มีผลทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดบริเวณลำไส้หดตัว และนำไปสู่การเกิด NEC

การให้สารน้ำมากเกินไปเพิ่มการเกิด NEC ผ่านกลไกการทำให้ผนังลำไส้บวม โดยตรงหรือการเกิดภาวะ hypoxemia (Bell, *et al.*, 1980; Tammela, *et al.*, 1992) อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ พบว่ากลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ยของปริมาตรรวมของ intravenous fluid, parenteral nutrition และ enteral nutrition มากที่สุดก่อนเกิด NEC มากกว่ากลุ่มศึกษา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยให้ผลการศึกษาเหมือนกันทั้งการวิเคราะห์ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดและการวิเคราะห์เฉพาะ ทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิดโรคทั้งคู่ ซึ่งอาจเป็นเพราะกลุ่มศึกษามีอาการทางคลินิก

ไม่คงที่มากกว่า ดังนั้นจึงทำให้มีการปรับเพิ่มปริมาณของสารน้ำและสารอาหารดังกล่าวต่อวันทำได้น้อยกว่ากลุ่มควบคุม

#### 4.5.3 ปัจจัยทางด้านมารดา จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว

การศึกษาครั้งนี้พบว่า ภาวะ fetal distress ในมารดาก่อนคลอดมีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด NEC แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อธิบายโดยภาวะดังกล่าวทำให้ทารกขาดออกซิเจนตั้งแต่อยู่ในครรภ์และมีผลลดปริมาณเลือดไปเลี้ยงลำไส้ เพิ่มการเกิด NEC (Rennie, *et al.*, 1999) ส่วนมารดาที่ตั้งครรภ์อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด NEC เช่นกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับมารดาที่ตั้งครรภ์อายุมากกว่า 20 ปี ซึ่งให้ผลใกล้เคียงกับการศึกษาของ Uauy และคณะ (1991) ที่พบว่ามารดาที่ตั้งครรภ์อายุน้อยกว่า 25 ปี เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด NEC โดยมารดาที่ตั้งครรภ์ในช่วงอายุดังกล่าว จัดเป็น high risk pregnancy ซึ่งมีโอกาสเพิ่มอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตของทารกได้

การฝากครรภ์ของมารดาและการผ่าตัดคลอดลดการเกิด NEC แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งให้ผลตรงกับการศึกษาของ Uauy และคณะ (1991) ที่พบว่าการฝากครรภ์และการผ่าตัดคลอด ลดการเกิด NEC โดยมารดาที่ได้รับการดูแลที่ดีในขณะตั้งครรภ์ ลดโอกาสเจ็บป่วยและเสียชีวิตของทารก รวมถึงการผ่าตัดคลอดสามารถป้องกันการเกิดภาวะขาดออกซิเจนของทารกได้ ดังนั้นจึงป้องกันการเกิด NEC

สำหรับปัจจัยจากการได้รับยาก่อนคลอด การศึกษาในต่างประเทศพบว่ามารดาได้รับยาปฏิชีวนะก่อนคลอดเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรค เนื่องจากการได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน อาจไปรบกวนการทำงานของเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ (normal bowel flora) ของทารกซึ่งอาจเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิด NEC (Bell, *et al.*, 1979) นอกจากนี้พบว่าการใช้ pethidine มีผลกดการหายใจ ทำให้เกิด apnea และนำไปสู่ภาวะลำไส้ขาดเลือด (Nissen, *et al.*, 1997) อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวต่อการเกิด NEC

ส่วนการได้รับ steroid ในมารดาก่อนคลอด จากการศึกษาแบบ randomized control trial ของ Bauer และคณะ (1984) พบว่าการให้ dexamethasone ขนาด 5 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 4 ครั้ง อาจช่วยเร่งการเจริญเติบโตของลำไส้ทารกและลดการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (p value = 0.02) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างดังกล่าวต่อการเกิด NEC



สำหรับโรคหรือภาวะที่พบในมารดา พบว่า การมีไข้ก่อนคลอด, ภาวะน้ำคอก่อนคลอดนานกว่า 24 ชั่วโมง ซึ่งเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในทารกและเป็นสาเหตุของ NEC (Santulli, *et al.*, 1975) อย่างไรก็ตามการศึกษาค้นคว้านี้พบว่าไม่มีความแตกต่างของปัจจัยดังกล่าวในมารดาของทารกทั้งสองกลุ่ม

#### 4.5.4 ปัจจัยทางด้านทารก จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว

จากการศึกษาพบว่า ภาวะทารกหยุดหายใจและภาวะขาดออกซิเจน เพิ่มการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญ ส่วนภาวะ RDS พบในทารกกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อธิบายโดยกลไก diving reflex โดยภาวะ stress ดังกล่าวทำให้ร่างกายขาดออกซิเจน (hypoxia) และมีการ shunt ของเลือดจากส่วนที่จะไป splanchnic area ลดน้อยลง ส่งผลลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ (Bunton GL, *et al.*, 1977; Kliegman, *et al.*, 1984) และพบว่ามีการใช้เครื่องช่วยหายใจภายใน 24 ชั่วโมงแรกในทารกกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุม เพื่อรักษาภาวะดังกล่าว

ภาวะ PDA และการได้รับ indomethacin เพื่อรักษาภาวะดังกล่าวพบว่า เพิ่มการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญ โดยภาวะ PDA ทำให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ลดลง โดยการเปิดของ ductus arteriosus ทำให้การไหลของเลือดที่จะไปเลี้ยงร่างกายทาง aorta ผ่านเข้าสู่ pulmonary artery แทนหรือเรียกว่า left to right shunt (Cotton, *et al.*, 1978; Shimada, *et al.*, 1994; Grosfeld, *et al.*, 1996) รวมถึงการได้รับ indomethacin เพื่อรักษาภาวะดังกล่าว มีฤทธิ์ลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (Grosfeld, *et al.*, 1996)

ภาวะซีดเพิ่มการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญ โดยมีผลลดการขนส่งออกซิเจนไปยังลำไส้ (Bunton GL, *et al.*, 1977) และพบการให้เลือดในทารกกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุม เพื่อรักษาภาวะดังกล่าว สำหรับการใส่สายสวนสะดือ มีวัตถุประสงค์เพื่อให้สารละลายต่าง ๆ เช่น สารละลายกลูโคส, อิเล็กโทรไลต์, ยาและสารอาหาร รวมถึงเพื่อใช้ทำการเปลี่ยนถ่ายเลือดหรือการให้เลือด การศึกษาค้นคว้านี้พบว่าการใส่สายสวนสะดือ, การให้เลือดและการเปลี่ยนถ่ายเลือด เพิ่มการเกิด NEC อย่างมีนัยสำคัญ สามารถอธิบายโดยการใส่สายสวนเข้าไปในหลอดเลือด อาจทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) ในหลอดเลือดแดง mesentery ส่งผลลดปริมาณเลือดไปเลี้ยงลำไส้ ทำให้เกิด NEC ตามมา (Bunton, *et al.*, 1977) สำหรับการให้เลือดหรือสารละลายต่าง ๆ ผ่านทางสายสวนสะดือ อาจทำให้ผนังหลอดเลือดเกิดบาดแผล (vascular lesion) และการเกิดภาวะ

thrombosis ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด NEC (Shah, *et al.*, 1978) ส่วนการเปลี่ยนถ่ายเลือดทางสายสวนสะดือ (umbilical vein) ทำให้เกิดภาวะ portal venous congestion (stasis) ซึ่งภาวะดังกล่าวส่งผลลดปริมาณเลือดไปเลี้ยงลำไส้โดยตรง รวมถึงอาจเป็นสาเหตุของการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำภายในช่องท้อง (venous thrombosis) (Touloukian, *et al.*, 1973) และตำแหน่งการใส่สายสวนอาจสัมพันธ์กับการเกิด NEC โดยพบการเกิด NEC ภายหลังการเปลี่ยนถ่ายเลือดที่มีปลายสายสวนอยู่ในตำแหน่งของ portal vein หรือในตับ (Touloukian, *et al.*, 1973; Shah, *et al.*, 1978)

การติดเชื้อเป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิด NEC เช่นเดียวกัน แต่ไม่มีเชื้อที่จำเพาะกับการเกิดโรค (Speer *et al.*, 1976; Kliegman *et al.*, 1979) จากการศึกษาครั้งนี้พบการติดเชื้อหรืออาการของ sepsis ในทารกกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวกร้อยละ 11.57 ของผู้ป่วยทั้งหมดและเชื้อที่พบมากที่สุดคือ *Staphylococcus epidermidis* (42.86%) รวมถึงเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ ได้แก่ *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumoniae* ซึ่งพบร้อยละ 14.29, 7.14 และ 7.14 ตามลำดับ ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Uauy และคณะ (1991) พบเชื้อ *Staphylococcus epidermidis* ร้อยละ 35, 42 และ 25 ในทารกที่เกิด NEC stage I, II และ III ตามลำดับ และยังพบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในลำไส้ร่วมด้วย คือ ร้อยละ 18, 21 และ 49 ตามลำดับ นอกจากนี้ Scheifele และคณะ (1987) พบว่า *Staphylococcus epidermidis* เป็นเชื้อสาเหตุของการเกิด NEC โดยการสร้าง endotoxin ทำลายผนังลำไส้ ซึ่งเชื่อดังกล่าวเป็นเชื้อที่พบในโรงพยาบาลและมักพบว่าเป็นเชื้อคือยา

สำหรับปัญหาอื่น ๆ ที่อาจพบในทารกก่อนเกิดโรค ได้แก่ ภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำ, ภาวะความดันโลหิตต่ำ, ภาวะ shock โดยปัจจัยดังกล่าวมีผลลดปริมาณเลือดไปเลี้ยงลำไส้ สัมพันธ์กับการเกิด NEC (Bunton, *et al.*, 1977; Caplan, *et al.*, 2006) โดยการศึกษาครั้งนี้พบภาวะดังกล่าวในกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การได้รับยาเกินขนาด ร่วมกับ enteral nutrition อาจมีผลเพิ่มความเข้มข้นของ enteral nutrition ส่งผลให้มีการทำลายเยื่อลำไส้โดยตรง สัมพันธ์กับการเกิด NEC (Phillips, *et al.*, 1977) อย่างไรก็ตามการศึกษาครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวต่อการเกิด NEC

#### 4.5.5 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NEC โดยการวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณโลจิสติก

จากการวิเคราะห์แบบถดถอยพหุคูณโลจิสติก เพื่อควบคุมตัวแปรกวนต่อการเกิด NEC แล้วพบว่าปัจจัยที่เป็นอิสระ (Independent variable) ต่อการเกิด NEC ในทารกเกิดก่อนกำหนด ได้แก่ การได้รับอาหารแบบ full strength formula ก่อนเกิดโรค, การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ,

ภาวะ PDA ที่ได้รับการรักษาด้วยยา indomethacin, การเปลี่ยนถ่ายเลือด, ภาวะทารกหยุดหายใจหลังเกิด, ค่า risk index score และภาวะ fetal distress ในมารดาคลอดก่อนคลอด ดังนั้นการได้รับอาหารทางระบบทางเดินอาหาร การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ และภาวะที่ส่งผลให้เกิดการขาดเลือดของลำไส้ อาจเป็นสาเหตุร่วมสำคัญของการเกิด NEC ในทารกเกิดก่อนกำหนด โดยอาหารที่มีความเข้มข้นและภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงของลำไส้ ส่งผลทำลายลำไส้ที่ยังเจริญเติบโตไม่เต็มที่และทำให้เกิดการตายของเยื่อลำไส้ นอกจากนี้การให้ไขมันมีผลกดระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เพิ่มการติดเชื้อ โดยเฉพาะในทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งมีการพัฒนาของระบบภูมิคุ้มกันที่ไม่สมบูรณ์ และไขมันยังเป็นสารตั้งต้นของกลุ่ม eicosanoids เช่น thromboxane (TXA2), leukotrienes ซึ่งสารดังกล่าวส่งผลให้หลอดเลือดดำบริเวณลำไส้หดตัว (mesenteric vasoconstriction) ส่งเสริมทำให้เกิดการเน่าตายของลำไส้มากขึ้น จนทำให้เกิด NEC ในทารกเกิดก่อนกำหนดขึ้นในที่สุด (Hsueh □, *et al.*, 2002; Yost CC, *et al.*, 2005; Schnabl, *et al.*, 2008)

#### 4.5.6 ข้อมูล NEC (เฉพาะกลุ่มศึกษา)

4.5.6.1 จากการศึกษาเมื่อคำนวณอัตราการเกิดเฉพาะทารกเกิดที่โรงพยาบาลขนาดใหญ่ พบอัตราการเกิด NEC เท่ากับ 2.83 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานจากสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ในปี พ.ศ. 2540-2544 ที่พบอัตราการเกิด NEC 2.7 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย โดยคำนวณจากทารกที่เกิดและรับไว้รักษาที่หน่วยทารกแรกเกิดสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีเช่นกัน (ไม่รวมทารกที่รับย้ายจากโรงพยาบาลอื่น)

การศึกษารั้งนี้พบอัตราการตายจาก NEC เท่ากับร้อยละ 27.27 ซึ่งสูงกว่ารายงานจากสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ในปี พ.ศ. 2540-2544 ที่พบอัตราการตายจาก NEC เพียงร้อยละ 13.64 เนื่องมาจากการศึกษารั้งนี้พบอัตราการตายของทารกใน stage IA สูงถึงร้อยละ 54.54 ในขณะที่การศึกษาก่อนหน้าพบอัตราการตายใน stage ดังกล่าวเพียงร้อยละ 4.76 (โดยอัตราการเกิด NEC ของทารกใน stage IA ใกล้เคียงกัน กล่าวคือ ร้อยละ 76.86 และ 70.13 ตามลำดับ) และสาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่ของทารก stage IA จากการศึกษารั้งนี้ เป็นภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) และภาวะความดันโลหิตต่ำที่เกิดจากการติดเชื้อ (septic shock) สูงถึงร้อยละ 11.83 ซึ่งพบว่าภาวะดังกล่าวเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของทารก stage IA ในการศึกษาก่อนหน้าเพียงร้อยละ 2.78 ดังนั้นอาจอธิบายโดยทารกจากการศึกษารั้งนี้มีจุดเริ่มต้นมาจากการติดเชื้อในกระแสเลือด

ก่อนเกิด NEC และมีสาเหตุการตายจากภาวะ septic shock ก่อน โดยยังไม่มีการลุกลามของ NEC จนทำให้เกิด advanced NEC ดังนั้น NEC จึงอาจเป็นปัจจัยส่งเสริมการเสียชีวิตในทารกดังกล่าว

นอกจากนี้พบว่าอัตราการเกิดและอัตราการตายจาก NEC แปรผกผันกับน้ำหนักแรกเกิด โดยพบอัตราการเกิดและอัตราการตายจาก NEC เพิ่มสูงขึ้นโดยเฉพาะในทารกกลุ่มที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม ซึ่งทารกที่มีน้ำหนักตัวน้อย ยังมีการเจริญเติบโตของเยื่อบุลำไส้ที่ไม่เต็มที่ ดังนั้นน้ำหนักทารกแรกเกิดจึงเป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิด NEC ซึ่งเป็นปัจจัยที่ต้องควบคุมเพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยอื่น ๆ ต่อการเกิด NEC

4.5.6.2 การศึกษาครั้งนี้พบว่า อายุที่เกิด NEC แปรผกผันกับน้ำหนักแรกเกิดหรืออายุครรภ์มารดาอย่างมีนัยสำคัญ ให้ผลตรงกับการศึกษาในต่างประเทศและการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้า (จันทิมา ศรีระชะยานนท์, 2545; Kliegman, *et al.*, 1993; Srinivasan, *et al.*, 2005) ซึ่งอาจเป็นจากการชะลอการให้ enteral nutrition ในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดหรืออายุครรภ์น้อย (เนื่องจากมีอาการทางคลินิกไม่คงที่) จึงพบการเกิด NEC ที่ช้ากว่าทารกเกิดครบกำหนดหรือทารกที่มีน้ำหนักมากกว่า ซึ่งได้รับอาหารทางลำไส้เร็วกว่า (Rennie, *et al.*, 1999)

4.5.6.3 จากการศึกษาพบว่า ทารกที่เกิด NEC จำนวนทั้งหมด 121 ราย พบว่าส่วนใหญ่ร้อยละ 76.86 อยู่ใน stage IA ซึ่งให้ผลตรงกับการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้า (จันทิมา ศรีระชะยานนท์, 2545) สำหรับการรักษพบว่า ทารกที่เกิด NEC ทุกรายได้รับการรักษาทางยา และมีเพียงร้อยละ 2.48 (3 ราย) ที่ได้รับการผ่าตัด โดยเป็นผู้ป่วยใน stage IIIB ทั้งหมด ซึ่งมีอาการรุนแรงมากและลำไส้ทะลุ ส่วนอัตราการเสียชีวิตของทารกที่เกิด NEC จากการศึกษาครั้งนี้ คิดเป็นร้อยละ 27.27 (33 ราย) และมี 5 รายอยู่ใน stage IIIB โดยสาเหตุการเสียชีวิตคือ advanced NEC แสดงถึงการขยายผลรุนแรงของโรคจนเกิดเป็น advanced stage

สำหรับอาการแสดงทางระบบทางเดินอาหารที่สัมพันธ์กับการเกิด NEC ที่พบมาก 3 อย่างในการศึกษาครั้งนี้ คือ ท้องอืด, มี gastric residual เหลือและถ่ายเป็นเลือด ส่วนภาพถ่ายทางรังสีวิทยาที่พบมาก 2 อย่าง คือ ลำไส้ยัดตัวและลำไส้วมโป่งพอง ซึ่งไม่จำเพาะต่อ NEC และพบการมีลมภายในผนังของลำไส้ 6 ราย ซึ่งแก๊สที่เห็นในภาพรังสีเป็นแก๊สไฮโดรเจนที่เกิดจากการสร้างของเชื้อโรคซึ่งช่วยในการวินิจฉัย นอกจากนี้พบการมีอากาศภายในช่องท้องซึ่งแสดงว่ามีการทะลุของลำไส้

โดยเป็นการยืนยันว่าเป็น NEC ระดับรุนแรงขึ้น โดยจากการศึกษาครั้งนี้พบเฉพาะในผู้ป่วย stage IIIB เท่านั้น

4.5.6.4 จากการศึกษาพบว่า ผลการเพาะเชื้อในเลือดภายในวันที่ได้รับการวินิจฉัย NEC ให้ผลบวก ร้อยละ 11.57 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยเชื้อที่พบมากที่สุดคือ *Staphylococcus epidermidis* ร้อยละ 42.86 ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Uauy และคณะ (1991) ส่วนเชื้อแบคทีเรียในลำไส้อื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 14.29, 7.14 และ 7.14 ตามลำดับ

## บทที่ 5

### บทสรุปและข้อเสนอแนะ

#### 5.1 บทสรุป

- การศึกษาครั้งนี้ เป็นการศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด NEC ในทารกเกิดก่อนกำหนด รูปแบบการศึกษา คือ matched case-control แบบ 1 : 1 จับคู่ด้วยน้ำหนักแรกเกิด  $\pm$  125 กรัม ซึ่งเป็นตัวแปรควนสำคัญของการเกิดโรค และวิเคราะห์ข้อมูลแบบ matched analysis โดยใช้ conditional logistic regression เพื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรควนต่าง ๆ โดยเก็บข้อมูลทั้งหมด 121 คู่
- การศึกษาครั้งนี้พบอัตราการเกิด NEC เมื่อคำนวณจากทารกเกิดที่โรงพยาบาลขนาดใหญ่ เท่ากับ 2.83 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในประเทศไทยก่อนหน้านี้ และพบอัตราดังกล่าวเพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะในทารกกลุ่มที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังการให้ enteral nutrition ในทารกกลุ่มดังกล่าว
- ปัจจัยเสี่ยงสำคัญของสภาวะทารกและมารดาต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าในทารกเกิดก่อนกำหนดจากการศึกษานี้ ได้แก่ ภาวะ PDA ที่ได้รับการรักษาด้วยยา indomethacin, ภาวะทารกหยุดหายใจหลังเกิด, การเปลี่ยนถ่ายเลือด, ค่า risk index score และภาวะ fetal distress ในมารดาก่อนคลอด ซึ่งภาวะดังกล่าวส่งผลลดปริมาณเลือดไปเลี้ยงลำไส้ ส่งเสริมให้เกิดการตายของเยื่อลำไส้ จนทำให้เกิดภาวะลำไส้เน่าขึ้นในที่สุด ดังนั้นการวินิจฉัยและให้การรักษาสภาวะดังกล่าวตั้งแต่เนิ่น ๆ รวมถึงชะลอการให้ enteral nutrition ในทารกที่มีภาวะดังกล่าว อาจลดความเสี่ยงต่อการเกิด NEC เนื่องจากการเปลี่ยนถ่ายเลือดมีผลเพิ่มการเกิด NEC ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังภาวะ hyperbilirubinemia หรือ polycythemia ตั้งแต่เริ่มมีอาการ เพื่อหลีกเลี่ยงการเปลี่ยนถ่ายเลือด หรือหากจำเป็นควรทำด้วยความระมัดระวัง
- ปัจจัยเสี่ยงทางด้านการให้อาหารที่ได้จากการศึกษานี้คือ การได้รับอาหารแบบ full strength formula ก่อนเกิดโรค โดยอาหารที่มีความเข้มข้นส่งผลทำลายลำไส้โดยตรงและรบกวน

การไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่พบว่าแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้า คือ การได้รับไขมันทางหลอดเลือดดำ ซึ่งยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนนัก โดยไขมันมีผลกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ทำให้เพิ่มการติดเชื้อ โดยเฉพาะในทารกเกิดก่อนกำหนดซึ่งมีการพัฒนาของระบบภูมิคุ้มกันที่ไม่สมบูรณ์ และไขมันยังเป็นสารตั้งต้นของกลุ่ม eicosanoids เช่น thromboxane (TXA2), leukotrienes ซึ่งสารดังกล่าวส่งผลให้หลอดเลือดดำบริเวณลำไส้หดตัว (mesenteric vasoconstriction) ส่งเสริมทำให้เกิดการเน่าตายของลำไส้ ดังนั้นจึงแนะนำการชะลอการให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะติดเชื้อหรืออาการของ sepsis

## 5.2 แนวทางปฏิบัติที่เหมาะสมในการให้ enteral nutrition

- จากข้อมูลการศึกษาในปัจจุบัน แนะนำการให้นมแม่ในทารกทุกราย เนื่องจากมีสารอาหารหลายอย่างที่จะช่วยป้องกันการเกิด NEC
- การศึกษาเฉพาะในทารกกลุ่มที่ได้รับ enteral nutrition ก่อนเกิด NEC ทั้งคู่ เมื่อควบคุมด้วยตัวแปรกวน (risk index score) พบว่า การเริ่มให้ enteral nutrition เร็ว (เริ่มให้ที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 วัน) และการปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นแบบ trophic enteral nutrition (การปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นของอาหารโดยที่ให้พลังงานน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 kcal/kg/day ติดต่อกันอย่างน้อย 5 วันแรก) มีแนวโน้มลดการเกิด NEC แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาไม่เพียงพอที่จะตรวจสอบความแตกต่างได้ อย่างไรก็ตามการให้อาหารทางลำไส้มีผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน เพิ่มการเจริญเติบโตของเยื่อลำไส้และการปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นน้อยๆ ในช่วงแรกของการให้อาหาร ทำให้ลดความต้องการใช้ออกซิเจน (oxygen demand) ในระหว่างการย่อยและดูดซึม ลดการเกิดภาวะลำไส้ขาดเลือด ควรพิจารณาการให้ enteral nutrition เร็ว และการปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นแบบ trophic enteral nutrition ในทารกแรกเกิด
- การประเมินภาวะต่างๆ ที่ 24 ชั่วโมงแรกซึ่งเป็นส่วนประกอบของค่า risk index score เพื่อเฝ้าระวังการให้ enteral nutrition ซึ่งจากการศึกษาในต่างประเทศก่อนหน้านี้พบว่าทารกที่มีค่า risk index score มากกว่าหรือเท่ากับ 6 จัดเป็นทารกที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด NEC (high risk of NEC) ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังการปรับเพิ่มอาหารต่อวันในทารกกลุ่มดังกล่าว

### 5.3 ข้อเสนอแนะในการศึกษาครั้งต่อไป

- การศึกษาครั้งนี้พบว่า การได้รับไขมันทางหลอดเลือดดำ เพิ่มการเกิด NEC และจากการศึกษาในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับปัจจัยดังกล่าวต่อการเกิด NEC รวมถึงการได้รับไขมันทาง enteral nutrition ต่อการเกิด NEC ดังนั้นจึงควรทำการศึกษารูปแบบ prospective ในทารกที่มีอาการทางคลินิกเริ่มต้นไม่แตกต่างกัน เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวต่อการเกิดโรค

### 5.4 จุดอ่อนและจุดแข็งในการศึกษา

#### 5.4.1 จุดอ่อนในการศึกษา

- ตัวแปรที่นำมาใช้ในการจับคู่ จากการศึกษาในต่างประเทศพบว่า มีการจับคู่ด้วยวันที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลของกลุ่มตัวอย่างร่วมกับน้ำหนักแรกเกิด เพื่อป้องกันความลำเอียงที่อาจเกิดจากแนวทางปฏิบัติในการให้อาหารที่แตกต่างกันในแต่ละปีต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่า อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่ามีข้อจำกัดดังกล่าว เนื่องจากการจับคู่ด้วยจำนวนตัวแปรที่มากขึ้น อาจทำให้ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาไม่พอ อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้เลือกทารกกลุ่มควบคุมที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนหรือหลังกลุ่มศึกษาภายในช่วง 2 ปี และเมื่อเปรียบเทียบเป็นรายปีพบว่า การเกิดต่างปีกันมีโอกาสเสี่ยงในการเกิดโรคไม่แตกต่างกัน และการศึกษาครั้งนี้พบว่า แนวทางปฏิบัติในการให้อาหารในแต่ละปีไม่แตกต่างกัน โดยการปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้นอาหารของแพทย์ส่วนใหญ่มีมากขึ้นกับอาการทางคลินิกของทารก

#### 5.4.2 จุดแข็งในการศึกษา

- จากวัตถุประสงค์หลักของการจับคู่ คือ เพื่อจัดความลำเอียงในการเปรียบเทียบทารกกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม โดยทำให้เกิดความสมดุลของจำนวนทารกทั้งสองกลุ่มในแต่ละระดับของตัวแปรที่ใช้ในการจับคู่ ซึ่งผลของความสมดุลดังกล่าวจะทำให้ค่า odds ratio มีความเที่ยง (precision) มากขึ้น กล่าวคือ ด้วยขนาดของการศึกษาที่เท่ากัน การศึกษาแบบ



จับคู่จะทำให้ประสิทธิภาพของการศึกษาดีขึ้น โดยให้ค่า odds ratio ที่แม่นยำมากกว่าการศึกษาแบบ unmatched นอกจากนี้พบว่าวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้มาจากการจับคู่ด้วย regression analysis สามารถจัดความลำเอียงได้มากกว่าการใช้การจับคู่เพียงอย่างเดียว (Schlesselman, 1982) ดังนั้นการศึกษานี้ ผู้วิจัยเลือกใช้รูปแบบ matched case-control และวิเคราะห์ข้อมูลด้วย conditional logistic regression analysis เพื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรกวนอื่น ๆ

## เอกสารอ้างอิง

- จันทิมา ศรีระชยานนท์. การศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิด necrotizing enterocolitis ในทารกคลอดก่อนกำหนด. กรุงเทพฯ: สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี กระทรวงสาธารณสุข; 2545: หน้า 1-32.
- ชัยนตร์ธร ปทุมานนท์. ระบาดวิทยาการแพทย์. กรุงเทพฯ : บริษัท Saksopa press จำกัด; 2541. หน้า 161-74.
- รัชฎา อนันต์วรปัญญา. □ethod of feeding sick neonate. ใน: สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, บรรณาธิการ. Essential neonatal problem. กรุงเทพฯ : บริษัท ธนาเพรส จำกัด; 2549. หน้า 155-66.
- วิไล ราตรีสวัสดิ์. Classification of neonates and high risk neonates. ใน: วิไล ราตรีสวัสดิ์, สุนทร อ้อเผ่าพันธุ์, บรรณาธิการ. ปัญหาทารกแรกเกิด. กรุงเทพฯ : บริษัท ดีไซน์ จำกัด; 2540. หน้า 22-31.
- สมพร โชตินฤมล. The use of human milk and human milk fortifier in LBW infant. ใน: การประชุมวิชาการประจำปี 2544, บรรณาธิการ. Workshop on neonatal mechanical ventilation and LBW: how to improve outcome. กรุงเทพฯ: ชมรมเวชศาสตร์ทารกแรกเกิด; 2544: หน้า 46-65.
- สมพร โชตินฤมล. Strategies in prevention and treatment of NEC. ใน: สรายุทธ สุภาพรรณชาติ, บรรณาธิการ. Essential neonatal problem. กรุงเทพฯ : บริษัท ธนาเพรส จำกัด; 2549. หน้า 187-98.
- สุนทรี รัตนชูเอก. คู่มือการดูแลผู้ป่วยเด็กทางโภชนาการ. กรุงเทพฯ : ห้างหุ้นส่วนจำกัด โรงพิมพ์ประมวลศิลป์; 2546. หน้า 62-107.

- โสภภาพรรณ เงินน้ำ. Nutritional management in sick preterm neonates. ใน: การประชุมวิชาการประจำปี 2544, บรรณาธิการ. Workshop on neonatal mechanical ventilation and LBW: how to improve outcome. กรุงเทพฯ: ชมรมเวชศาสตร์ทารกแรกเกิด; 2544: หน้า 210-29.
- Anderson D□, Kliegman R□. The relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis [Abstract]. *Am J Perinatol.* 1991; 6: 455-60.
- Apgar V, Holaday DA, James LS, Weisbrot I□, Berrien C. Evaluation of the newborn infant: second report. *JAMA.* 1958; 168: 1985-8.
- Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard score, expand to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991; 119(3): 417-23.
- Bauer CR, et al. A decrease of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics.* 1984; 73: 682-8.
- Bell EF, Warburton D, Stonestreet S, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med.* 1980; 302: 598-604.
- Bell EF, Acarregui □J. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001; 3: 1-15.
- Bell EF. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe. *Pediatrics.* 2005; 115: 173-4.
- Bell □J, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1987; 187: 1-7.

- Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2003; 111: 529-34.
- Book LS, Herbst JJ, Antherton SO, Jung AL. Necrotizing enterocolitis in low birthweight infants fed an elemental formula. *J Pediatr*. 1975; 87: 602.
- Book LS, Herbst JJ, Jung AL. Comparison of fast and slow feeding rate schedules to the development of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1976; 89: 463-6.
- Bunton GL, Durbin G□, □cintosh N, et al. Necrotizing enterocolitis : controlled study of 3 years' experience in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child*. 1977; 52: 772-7.
- Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001; 1: 1-16.
- Caplan □. Neonatal necrotizing enterocolitis. In: □artin RJ, eds. Fanaroff and □artin's neonatal-perinatal medicine. Philadelphia: □osby; 2006: 1403-17.
- Cotton RB, Stahlman □T, Kovar I, Catterton WZ. □edical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1978; 92: 467-73.
- Covert RF, Neu J, Elliott □J, Rea JL, Gimotty PA. Factors associated with age of onset of necrotizing enterocolitis [Abstract]. *Am J Perinatol*. 1989; 6: 455-60.
- Currao WJ, Cox C, Shapiro DL. Diluted formula for beginning the feeding of premature infants. *Am J Dis Child*. 1988; 142: 730-1.

- Dunn L, Hulman S, Weiner J, Kliegman R. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of a randomized trial. *J Pediatr*. 1988; 112: 622-9.
- Frantz ID, Heureux PL, Engel RR, Hunt CE. Necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1975; 86: 259-63.
- Freeman J, Goldman DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein F, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med*. 1990; 323: 301-8.
- Grosfeld JL, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg*. 1996; 224: 350-7.
- Hsueh W, Gonzalez-Crussi F, Arroyave JL. Release of leukotriene C<sub>4</sub> by isolated, perfused rat small intestine in response to platelet-activating factor. *J Clin Invest*. 1986; 78: 108-14.
- Hsueh W, Caplan S, Qu XW, Tan XD, Plaen ID, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis : clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol*. 2002; 6: 6-23.
- Israel EJ. Clinical manifestation and management of necrotizing enterocolitis. *Pediatr GI Dis*. 1996; 1: 756.
- Kennedy KA, Tyson JE. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000; 4: 1-12.
- Kliegman R. Neonatal necrotizing enterocolitis. In: Wyllie R, eds. *Pediatric gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management*. Mexico: W.B. Saunders; 1993: 788.

Kliegman R □, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 1984; 310: 1093-1102.

Kliegman R □, Pittard WB, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis in neonates fed human milk. *J Pediatr*. 1979; 95: 450-3.

Kliegman R □, Walsh □C. Neonatal necrotizing enterocolitis. Pathogenesis, classification and spectrum of disease [Abstract]. *Curr Prob Pediatr* 1987; 17: 213-88.

LaGamma EF, Browne LE. Feeding practices for infants weighting less than 1500 g at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatal*. 1994; 21: 271-306.

Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol*. 2003; 8: 449-59.

Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 1990; 336: 1519-23.

MacDonald □G, Seshia □□K, Hullett □D. Neonatology pathophysiology and management of the newborn. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1972; 1517.

McKeown RE, Marsh TD, Amarnath U, Garrison CZ, Addy CL, Thompson SJ. Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1992; 121: 764-70.

National Institute of Child Health and Human Development.gov [homepage on the internet]. USA [updated 2007 Mar 08; cited 2007 May 04]. Available from: <http://www.nichd.nih.gov>.

Nordenstrom J, Jarstrand C, Wiernik A. Decreased chemotactic and random migration of leukocytes during intralipid infusion. *Am J Clin Nutr*. 1979; 32: 2416-22.

- Rennie J□, Robertson NRC. Textbook of neonatology. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh : Churchill livingstone, 1999: 747.
- Santulli TV, et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics*. 1975; 55: 376-87.
- Scheifele DW, Bjornson GL, Dyer RA, Dimmick JE. Delta-like toxin produced by *coagulase negative staphylococci* is associated with neonatal necrotizing enterocolitis. *Infect Immun*. 1987; 55(9): 2268-73.
- Schlesselman JJ. Case-control studies : design, conduct, analysis. New York : Oxford university press; 1982. 161-2.
- Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin □T. Necrotizing enterocolitis : a multifactorial disease with no cure. *World J gastroenterol*. 2008. 2142-61.
- Sekhon JS. □ultivariate and propensity score matching software with automated balance optimization. *J Stat Softw*. 2007. 1-47.
- Shah KJ, Corkery JJ. Necrotizing enterocolitis following umbilical vein catheterization. *Clin Radiol*. 1978; 29: 295.
- Shimada S, Kasai T, Konishi □, Fujiwara T. Effect of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr*. 1994; 125: 270-7.
- Simchen □J, et al. Neonatal outcome in growth restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol*. 2000; 17(4): 187-92.
- Speer □E, et al. Fulminant neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis associated with a nonenteropathogenic strain of *Escherichia coli*. *J Pediatr*. 1976; 89: 91-5.

- Springer SC, Annible DJ. Necrotizing enterocolitis. *Emerg Med Pediatr* [serial on the internet]. 2003 Dec [cited 2007 Dec 11]. Available from : <http://www.emedicine.com/PED/topic2601.htm>
- Srinivasan P, Burdjalov V. Necrotizing enterocolitis. In: Spitzer AR, eds. Intensive care of the fetus and neonate. 2<sup>nd</sup> ed. The United States of America: Elsevier; 2005: 1027-45.
- Stoll BJ, Kanto WP, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW. Epidemiology of necrotizing enterocolitis : a case control study. *J Pediatr*. 1980; 96: 447-51.
- Tammela OKT, Koivisto E. Fluid restriction for preventing bronchopulmonary dysplasia reduced fluid intake during the first week of life improves the outcome of low-birth-weight infants. *Acta Paediatr*. 1992; 81: 207-12.
- Touloukian RJ, Kadar A, Spencer RP. The gastrointestinal complications of neonatal umbilical venous exchange transfusion: a clinical and experimental study. *Pediatrics*. 1973; 51:36.
- Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feeding for parenterally fed infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; 4: 1-21.
- Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants : biodemographic and clinical correlates. *J Pediatr*. 1991; 119: 630-8.
- Updegrave K. Necrotizing enterocolitis: the evidence for use of human milk in prevention and treatment. *J Hum Lact* . 2004; 20: 335-9.
- Yost CC. Neonatal necrotizing enterocolitis : diagnosis, management, and pathogenesis. *J Infus Nurs*. 2005; 28: 130-4.



Walsh □C, Kliegman R□. Necrotizing enterocolitis : treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33: 179.

Wanta GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(5): 1171-84.

White KC, Harkavy KL. Hypertonic formula resulting from added oral medications. *Am J Dis Child.* 1982; 136: 931-3.

Willis D□, Chabot J, Radde IC, Chance GW. Unsuspected hyperosmolality of oral solutions contributing to necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1977; 60(4): 535-8.

ภาคผนวก

**ภาคผนวก ก**  
**แบบประเมิน risk index score**

<b>Factor</b>	<b>Day 1</b>
Birth weight (g) < 1,500 = 1 < 1,000 = 2	
Gestational age (wk) < 32 wk	
Apgar score < 6 at 5 min	
Require O <sub>2</sub>	
On mechanical ventilation	
Patent ductus arteriosus	
Umbilical catheterization	
Intraventricular hemorrhage	
Hypotension	
<b>SUM</b>	

ที่มา : McKeown RE, *et al.*, 1992.

## ภาคผนวก ข

## ระดับขั้นของ NEC สำหรับการวินิจฉัยตามความรุนแรงของโรค (Bell's stage)

ระยะ	อาการทั่วไป	อาการระบบทางเดินอาหาร	การตรวจพบจากภาพรังสี	การรักษา
<b>I. Suspected</b>				
A	อุณหภูมिर่างกายไม่คงที่ หายุดหทัยใจ หัวใจเต้นช้า	มีอาหารเหลือค้างในกระเพาะอาหารก่อนให้มือต่อไป, ท้องอืดเล็กน้อย, อุจจาระมี occult blood	ปกติหรือมีลักษณะลำไส้อุดตัน (ileus) เล็กน้อย	- งดอาหารทางปาก - ยาปฏิชีวนะ 3 วัน
B	เหมือน IA	เหมือน IA แต่อุจจาระมีเลือดออกชัดเจน	เหมือน IA	- เหมือน IA
<b>II. Define</b>				
A: อาการรุนแรงน้อย	เหมือน IA	เหมือน I ร่วมกับ bowel sound ลดและเจ็บเมื่อกดท้อง	ileus, pneumatosis intestinalis	- งดอาหารทางปาก - ยาปฏิชีวนะ 7-10วัน
B: อาการรุนแรงปานกลาง	เหมือน I ร่วมกับภาวะเลือดเป็นกรดเล็กน้อย, thrombocytopenia เล็กน้อย	เหมือน IIA ร่วมกับมี abdominal cellulitis และพบก้อนที่ right lower quadrant	เหมือน IIA ร่วมกับพบ gas ใน portal vein อาจมี ascites	- งดอาหารทางปาก - ยาปฏิชีวนะ 14 วัน

ที่มา : Walsh MC, *et al.*, 1986.

### ภาคผนวก ข (ต่อ)

#### ระดับขั้นของ NEC สำหรับการวินิจฉัยตามความรุนแรงของโรค (Bell's stage)

ระยะ	อาการทั่วไป	อาการระบบทางเดินอาหาร	การตรวจพบจากภาพรังสี	การรักษา
<b>III.</b> <b>Advanced</b>				
A. อาการรุนแรงมาก แต่ลำไส้ไม่ทะลุ	เหมือน IIB ร่วมกับ ความดันเลือดต่ำ, respiratory acidosis, metabolic acidosis, disseminated intravascular coagulation, เม็ดเลือด ขาวต่ำ	เหมือน II ร่วมกับ อาการแสดงของ peritonitis, ท้องกดเจ็บ มากและอืด	เหมือน IIB ร่วมกับ ascites	- งดอาหารทางปาก - ยาปฏิชีวนะ 14 วัน - ให้ fluid resuscitation - inotropic support - ช่วยการหายใจ - เจาะช่องท้อง
B. อาการรุนแรงมาก และลำไส้ ทะลุ	เหมือน IIIA	เหมือน IIIA	เหมือน IIB ร่วมกับ pneumoperitoneum	- เหมือน IIIA ร่วมกับการผ่าตัด

ที่มา : Walsh MC, *et al.*, 1986.

## ภาคผนวก ค

### นิยามศัพท์

1. **Advanced enteral nutrition** หมายถึง การปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้น โดยที่ให้พลังงานมากกว่าหรือเท่ากับ 25 kcal/kg/day ภายใน 5 วันแรกของการให้ enteral nutrition ร่วมกับการให้อาหารทางหลอดเลือดดำ (Tyson, *et al.*, 2005)
2. **Anemia** หมายถึง central venous hemoglobin น้อยกว่า 13 g/dl หรือ capillary hemoglobin น้อยกว่า 14.5 g/dl (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
3. **Apgar score** หมายถึง การนำลักษณะต่าง ๆ ของทารกได้แก่ สีผิว ชีพจร การตอบสนองต่อการถูกกระตุ้น การเคลื่อนไหวและการหายใจ เพื่อประเมินการมีภาวะ asphyxia โดยประเมินที่ 1 และ 5 นาทีหลังคลอด (ภาคผนวก จ) (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
4. **Apnea** หมายถึง การที่ทารกหยุดหายใจมากกว่า 20 วินาที โดยที่มีหรือไม่มีหัวใจเต้นช้า (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
5. **Bell's staging** หมายถึง การแบ่งระดับของ NEC ตาม Bell และคณะ ออกเป็น 3 ขั้น สำหรับการวินิจฉัยตามความรุนแรงของโรคได้แก่ suspected NEC, defined NEC และ advanced NEC (ภาคผนวก ข) (Walsh, *et al.*, 1986)
6. **Birth asphyxia** หมายถึง ทารกแรกเกิดที่มีค่า apgar score ที่ 1 นาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
7. **Chorioamnionitis** หมายถึง การติดเชื้อของน้ำคร่ำ โดยตรวจร่างกายพบไข้ ชีพจรเร็ว กดเจ็บมดลูกและน้ำคร่ำที่ไหลออกมามีกลิ่นเหม็นและขุ่น (ธีระพร วุฒยวนิช, 2537)

8. **Continuous feeding** หมายถึง การให้อาหารทางระบบทางเดินอาหารแบบ enteral feeding/tube feeding ในอัตราคงที่ตลอดวันโดยใช้เครื่อง pump (รัชฎา อนันต์วรปัญญา, 2549)
9. **Delayed enteral nutrition** หมายถึง การได้รับอาหารทางระบบทางเดินอาหารภายในระยะเวลามากกว่า 4 วันหลังเกิดร่วมกับการให้อาหารทางหลอดเลือดดำ (Kennedy, *et al.*, 2000)
10. **Disseminated intravascular coagulation** หมายถึง ภาวะที่มีการกระตุ้นขบวนการแข็งตัวของเลือดทำให้เกิดลิ่มเลือดเล็ก ๆ จำนวนมาก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบการลดลงของเกร็ดเลือด และ prolonged bleeding time (ค่า prothrombin time, partial thromboplastin time เพิ่มขึ้น) (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
11. **Early enteral nutrition** หมายถึง การได้รับอาหารทางระบบทางเดินอาหารภายในระยะเวลาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 วันหลังเกิดร่วมกับการให้อาหารทางหลอดเลือดดำ (Kennedy, *et al.*, 2000)
12. **Enteral nutrition** หมายถึง การให้อาหารทางระบบทางเดินอาหารได้แก่ การกินอาหาร (oral feeding) หรือการให้ผ่านทางสายให้อาหาร (enteral feeding/tube feeding) เข้าสู่ร่างกายผ่านทางระบบทางเดินอาหาร ต้องมีการทำงานของระบบทางเดินอาหารปกติ (สุนทรี รัตนชูเอก, 2546)
13. **Exchange transfusion** หมายถึง การเปลี่ยนถ่ายเลือด (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
14. **Fever** หมายถึง อุณหภูมิร่างกายในมารดาเมื่อวัดทางรักแร้มากกว่าหรือเท่ากับ 38 °C (ธีระพร วุฒยวนิช, 2537)

15. **Full strength enteral nutrition** หมายถึง การให้นมผสมสูตรสำหรับเด็กเกิดก่อนกำหนด ที่ให้พลังงาน 24 kcal/oz แก่ทารกหรือนมแม่ที่ให้พลังงาน 20 kcal/oz (สุนทรี รัตนชูเอก, 2546; Henderson, *et al.*, 2001)
16. **Gestational age** หมายถึง อายุครรภ์มารดาคลอดหรือระยะเวลาที่ตั้งครรภ์โดยคิดตาม new Ballard's score (ภาคผนวก ช) กรณีที่ไม่สามารถประเมินจากประวัติประจำเดือน (last menstrual period : LMP) (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
17. **Half strength enteral nutrition (Dilute strength enteral nutrition)** หมายถึง การให้นมผสมสูตรสำหรับเด็กเกิดก่อนกำหนดที่ให้พลังงาน 12 kcal/oz แก่ทารก (สุนทรี รัตนชูเอก, 2546; Henderson, *et al.*, 2001)
18. **Hyperbilirubinemia** หมายถึง unconjugated bilirubin level มากกว่า 15 mg/dl หรือตัวเหลืองภายใน 24 ชั่วโมงแรกของชีวิต หรือระดับ bilirubin เพิ่มมากกว่า 5 mg/dl ต่อวัน (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
19. **Hyperthermia** หมายถึง อุณหภูมิกายมากกว่า 37.5 °C (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
20. **Hypotension** หมายถึง ภาวะความดันโลหิตต่ำ สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยความดันโลหิตต่ำในทารกเกิดก่อนกำหนด จะต้องคำนึงถึงน้ำหนักแรกเกิดด้วย (ภาคผนวก ช) (MacDonald, *et al.*, 1972)
21. **Hypothermia** หมายถึง อุณหภูมิกายเมื่อวัดทางทวารหนักน้อยกว่า 36.5 °C หรือเมื่อวัดทางรักแร้น้อยกว่า 36 °C (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
22. **Intermittent bolus feeding** หมายถึง การให้อาหารทางระบบทางเดินอาหารแบบ enteral feeding/tube feeding เป็นมือ ๆ จำนวนครั้งของการให้ 4-8 มือต่อวัน แต่ครั้งใช้เวลาทาน 15-30 นาที (รัชฎา อนันต์วรปัญญา, 2549)



23. **Intraventricular hemorrhage (IVH)** หมายถึง ภาวะเลือดออกในสมอง โดยวินิจฉัยจาก ผล brain ultrasonography (สุกัญญา ทักษพันธุ์, 2545)
24. **Metabolic acidosis** หมายถึง ภาวะเลือดเป็นกรดโดยมีการลดลงของ arterial pH และ serum HCO<sub>3</sub> ร่วมกับมีความผิดปกติของค่า blood gas (สุกัญญา ทักษพันธุ์, 2545)
25. **Necrotizing enterocolitis (NEC)** หมายถึง โรคหรือภาวะที่เกิด ulceration และ necrosis ของทางเดินอาหารซึ่งพบได้บ่อยในลำไส้เล็กส่วนปลายและลำไส้ใหญ่ส่วน colon วินิจฉัยตาม Bell's staging criteria (ภาคผนวก ข) (สุกัญญา ทักษพันธุ์, 2545)
26. **New Ballard's score** หมายถึง การตรวจร่างกายทารกโดยอาศัยลักษณะภายนอก 6 อย่าง และการตรวจทางระบบประสาท 6 อย่าง เพื่อประเมินอายุครรภ์โดยวิธีของ Ballard (ภาคผนวก ข) (สุกัญญา ทักษพันธุ์, 2545)
27. **No oral/enteral nutrition** หมายถึง การให้อาหารทาง parenteral อย่างเดียว (Tyson, *et al.*, 2005)
28. **Parenteral nutrition** หมายถึง การให้อาหารทางหลอดเลือดดำ (สุนทรวิรัตน์ รัตนชูเอก, 2546)
29. **Patent ductus arteriosus (PDA)** หมายถึง การเปิดของเส้นเลือด ductus arteriosus ภายหลังคลอด โดยวินิจฉัยจากการตรวจ echocardiogram (สุกัญญา ทักษพันธุ์, 2545)
30. **Placenta previa** หมายถึง ภาวะรกเกาะต่ำกว่าปกติ โดยวินิจฉัยได้จาก ultrasound ก่อนคลอด (ธีระพร วุฒยวนิช, 2537)
31. **Polycythemia** หมายถึง ภาวะเลือดข้นคือ ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินจากหลอดเลือดดำส่วนกลางมากกว่า 20 g/dl หรือ ค่าฮีมาโตคริตมากกว่าหรือเท่ากับ 65 % (สุกัญญา ทักษพันธุ์, 2545)

- 32. Pregnancy induced hypertension (PIH)** หมายถึง ภาวะความดันโลหิตสูงเนื่องจากการตั้งครรภ์ (ความดัน systolic เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 30 mmHg หรือความดัน diastolic เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 15 mmHg หรือความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 mmHg โดยได้จากการวัดอย่างน้อย 2 ครั้งภายใน 6 ชั่วโมงหลังจากพัก) ซึ่งมักพบร่วมกับการมีไข่ขาวในปัสสาวะหรืออาการบวมร่วมด้วย (ธีระพร วุฒยวนิช, 2537)
- 33. Premature mother's own milk** หมายถึง นมแม่ที่คลอดบุตรก่อนกำหนด จะให้พลังงาน 20 kcal/oz (สุนทรี รัตนชูเอก, 2546)
- 34. Premature rupture of membrane (PROM)** หมายถึง ภาวะที่ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนคลอดมากกว่า 24 ชั่วโมง (ธีระพร วุฒยวนิช, 2537)
- 35. Preterm** หมายถึง ทารกเกิดก่อนกำหนดหรือทารกที่มีระยะเวลาของการตั้งครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
- 36. Preterm formula** หมายถึง นมผสมสูตรสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด จะให้พลังงาน 24 kcal/oz (สุนทรี รัตนชูเอก, 2546)
- 37. Respiratory acidosis** หมายถึง ภาวะที่ปอดไม่สามารถระบายลมหายใจออกได้ ทำให้มี CO<sub>2</sub> คั่งอยู่ในเลือดร่วมกับมีความผิดปกติของค่า blood gas (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
- 38. Respiratory distress syndrome (RDS)** หมายถึง กลุ่มอาการหายใจลำบากในทารกเกิดก่อนกำหนด โดยตรวจพบมีอาการหายใจลำบาก (respiratory distress) เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 2-3 ชั่วโมงหลังเกิด ร่วมกับความผิดปกติของภาพรังสีปอด (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
- 39. Risk index score** หมายถึง วิธีการประเมินความเสี่ยงของการเกิด NEC ตาม McKeown และคณะ (ภาคผนวก ก) (McKeown, *et al.*, 1992)

40. **Sepsis** หมายถึง การติดเชื้อในทารกแรกเกิด วินิจฉัยจากอาการและอาการแสดง เช่น ควบคุมอุณหภูมิได้ไม่ดี คู่มือไม่ค่อยสบาย ซึม ร้องกวนและ/หรือตรวจพบเชื้อในกระแสเลือด (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
41. **Shock** หมายถึง ภาวะที่มีการล้มเหลวของการไหลเวียนโลหิตอย่างเฉียบพลัน โดยมีอาการแสดงของความดันโลหิตต่ำ ปลายมือเท้าเย็น ซีฟจรเบาเร็วและกระสับกระส่าย (ธีระพร วุฒยวนิช, 2537)
42. **Thrombocytopenia** หมายถึง เกร็ดเลือดต่ำกว่า  $150,000/\text{mm}^3$  (สุกัญญา ทักษพันธ์, 2545)
43. **Trophic enteral nutrition** หมายถึง การเริ่มให้ human milk, dilute หรือ full strength enteral ในปริมาณน้อย ๆ และมีการปรับเพิ่มปริมาณหรือความเข้มข้น โดยที่ให้พลังงานน้อยกว่าหรือเท่ากับ  $25 \text{ kcal/kg/day}$  ติดต่อกันอย่างน้อย 5 วันร่วมกับการให้อาหารทางหลอดเลือดดำ (Tyson, *et al.*, 2005)
44. **Tube feeding** หมายถึง การให้อาหารทางหลอดให้อาหาร (รัชฎา อนันต์วรัญญา, 2549)
45. **Type of delivery** หมายถึง วิธีการคลอดได้แก่ คลอดปกติหรือคลอดท่าหัว (normal labor) การผ่าตัดทางหน้าท้อง (cesarean section, C/S) (ธีระพร วุฒยวนิช, 2537)

**ภาคผนวก ง**  
**แบบบันทึกข้อมูล**

<b>Personal data</b>	
Name..... Sex Male/Female Birth date..... Time..... HN.....	
Admission date ..... Ward..... Time..... D/C date ..... BW.....	
Duration of admission .....days Inborn/Outborn	
Buddhism/Muslim/Christian/Other.....	
<b>Pregnancy and Birth History</b>	
Type of delivery ( ) Normal labor ( ) C/S ( ).....	Gestational age ...week by Ballard's score .....week by LMP
<b>Maternal history</b> Age..... Pregnancy history G.....P.....A..... ANC ( ) No ( ) Yes No. of ANC visit.....times Maternal drugs exposure before labor ( ) None ( ) Meperidine ( ) ATB ( ) Steroid ( ) ..... Drug use during pregnancy ( ) No ( ) Yes..... Complication during pregnancy ( ) No ( ) Yes.....	Apgar score 1 min = .... 5 min = .... min = ..... Health condition of birth : ( ) Healthy ( ) apgar at 5 min < 6 ( ) Hypotension ( ) Hypothermia ( ) PDA treat with..... ( ) IVH ( ) Apnea ( ) Asphyxia ( ) anemia ( ) Sepsis ( ) RDS ( ) Shock ( ) Other.....
<b>Maternal illness</b> ( ) None ( ) PROM > 24 hr ( ) Fever ( ) Placenta previa ( ) PIH ( ) Shock ( ) Chorioamnionitis ( ) Other.....	
<b>Physical assessment of neonate</b>	
Vital signs BT.....°C RR...../min HR...../min BP.....mmHg MAP..... mmHg HC.....cm Length.....cm	
Respiratory support ( ) Room air ( ) Oxygen ( ) On ventilator Umbilical catheterization ( ) No ( ) Yes.....days	
CC : .....	
PI : .....	
Principle diagnosis.....	
Comorbidity.....	

Complication.....										
<b>Conditions before NEC</b>										
<b>Intestinal signs</b> <input type="checkbox"/> Gastric residual <input type="checkbox"/> Abdominal distention <input type="checkbox"/> Occult blood stool <input type="checkbox"/> Absent bowel sound <input type="checkbox"/> Peritonitis <input type="checkbox"/> Other.....						<b>Systemic signs</b> <input type="checkbox"/> RDS <input type="checkbox"/> Apnea <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Asphyxia <input type="checkbox"/> PDA treated with..... <input type="checkbox"/> Hypothermia <input type="checkbox"/> Hypotension <input type="checkbox"/> Shock <input type="checkbox"/> Anemia <input type="checkbox"/> Exchange transfusion <input type="checkbox"/> Blood transfusion <input type="checkbox"/> Polycythemia <input type="checkbox"/> Hyperbillirubinemia <input type="checkbox"/> Metabolic acidosis <input type="checkbox"/> Respiratory acidosis <input type="checkbox"/> Thrombocytopenia <input type="checkbox"/> DIC <input type="checkbox"/> Sepsis <input type="checkbox"/> Other.....				
<b>Abdominal roentgenographic</b> <input type="checkbox"/> Ileus <input type="checkbox"/> Pneumatosis intestinalis <input type="checkbox"/> Portal vein gas <input type="checkbox"/> Ascite <input type="checkbox"/> Pneumoperitoneum <input type="checkbox"/> Other.....										
<b>Hemoculture result</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Positive.....						<b>..... culture result</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Positive.....				
<b>Treatment</b> <input type="checkbox"/> Surgery <input type="checkbox"/> Conservative.....										
<b>Result</b> <input type="checkbox"/> Improved <input type="checkbox"/> Death due to..... <input type="checkbox"/> Other.....										
<b>Blood Chemistry</b>										
<b>Date</b>										
Na/K (mEq/L)										
Cl/CO <sub>2</sub> (mEq/L)										
BUN/Cr (mg/dL)										
Alb (g/dL)										
Glu (mg/dL)										
Microbilirubin(mg/dL)										
Ca/P (mg/dL)										
Mg (mg/dl)										
TG (mg%)										
<b>Hematology</b>										



Daily EN										
Formula ...kcal/oz (ml)										
Breast milk ...kcal/oz (ml)										
Route										
EN volume (ml/day)										
Daily EN										
EN volume (ml/kg/day)										
Increment in EN volume (ml/kg/day)										
Energy (kcal/day)										
Energy (kcal/kg/day)										
Total fluid intake (ml/kg/day)										
Oral medication (Y/N)										
Conclusion of PN + EN										
Max. total fluid intake before diagnosis .....ml/kg/day						Max. increment EN before diagnosis..... ml/kg/day				
						Mean daily positive increment EN..... ml/kg/day				

ภาคผนวก จ  
แบบตอบรับทางจริยธรรม



โรงพยาบาลหาดใหญ่

โรงพยาบาลชั้นนำ ที่มีคุณภาพเป็นเลิศ เพื่อท้องถิ่นภาคใต้

**Documentary Proof of Ethical Clearance Committee on Human Rights  
Related to Researches Involving Human Subjects  
Hatyai Hospital, Songkhla 90110 Thailand**

Date...24./July/2007..

Title of Project : .....

*Risk factors of enteral nutrition on necrotizing enterocolitis in preterm infants*

Protocol Number : .....001/2007.....

Principal Investigator : ...ชญ ปาริชาติ ณ พัทลุง

Official Address : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Document reviewed :

1. .... โครงการวิจัย.....

2. ....

The aforementioned documents have been reviewed and acknowledged by Committee on Human Rights Related to Researches Involving Human Subjects, based on the Declaration of Helsinki.

Signature of Vice-Chairman ..... *Pairoj Boonluksiri* .....

Committee on Human Rights Related to (Pairoj Boonluksiri MD.)

Researches Involving Human Subjects

Committee ..... *Wanida Sae Ung* .....

(*Wanida Sae Ung*)

Date of Approval ...24...../...July /...2007.....



## ภาคผนวก จ

## การให้ระดับคะแนน Apgar ตามอาการแสดงของทารก

อาการแสดง	คะแนน		
	0	1	2
A= activity ความตึงของกล้ามเนื้อ	ปวกเปียก	งอแขนขาเล็กน้อย	เคลื่อนไหวดี
P= pulse rate อัตราหัวใจ (ครั้ง/นาที)	ไม่มี	ช้า (ต่ำกว่า 100)	เกิน 100
G= grimace การตอบสนองเมื่อถูกกระตุ้น	ไม่ตอบสนอง	หน้าเบะ ร้องเสียงเบา	ร้องเสียงดัง
A= appearance สีผิว	เขียวคล้ำทั่วร่างกาย หรือ ซีด	ลำตัวแดง เขียวคล้ำที่ แขนขา	แดงทั้ง ร่างกาย
R= respiration การหายใจ	ไม่หายใจ	ช้า ไม่สม่ำเสมอ	ดี ร้องดัง

ที่มา : Apgar V, *et al.*, 1958.

## ภาคผนวก ข

## การประเมินอายุครรภ์โดยวิธีของ Ballard

## Neuromuscular Maturity

Score	-1	0	1	2	3	4	5
Posture							
Square window (wrist)	> 90°	90°	60°	45°	30°	0°	
Arm recoil		180°	140-180°	110-140°	90-110°	< 90°	
Popliteal angle	180°	160°	140°	120°	100°	90°	< 90°
Scarf sign							
Heel to ear							

## Physical Maturity

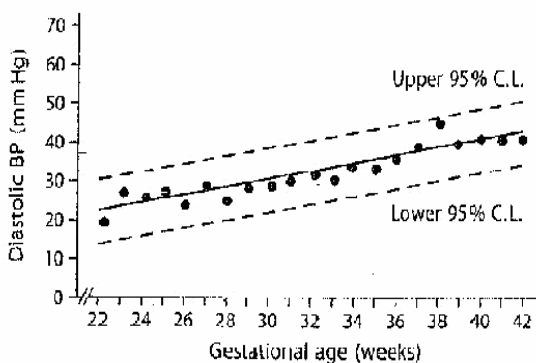
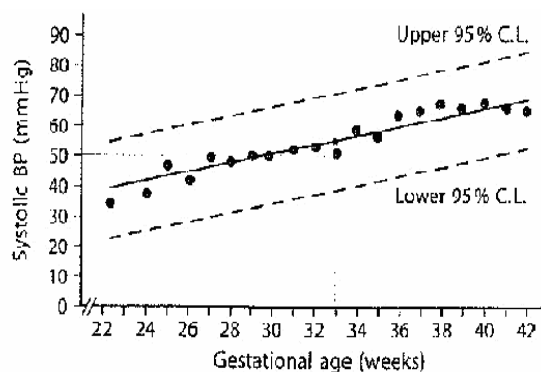
Skin	Sticky, friable, transparent	Gelatinous, red, translucent	Smooth, pink; visible veins	Superficial peeling and/or rash; few veins	Cracking, pale areas; rare veins	Parchment, deep cracking; no vessels	Leathery, cracked, wrinkled
Lanugo	None	Sparse	Abundant	Thinning	Bald areas	Mostly bald	<b>Maturity Rating</b>
Plantar surface	Heel-lobes 40-50 mm: -1 < 40 mm: -2	> 50 mm, no crease	Faint red marks	Anterior transverse crease only	Creases anterior 2/3	Creases over entire sole	
Breast	Imperceptible	Barely perceptible	Flat areola, no bud	Stippled areola, 1-2 mm bud	Raised areola, 3-4 mm bud	Full areola, 5-10 mm bud	Score
Eye/Ear	Lids fused loosely: -1 tightly: -2	Lids open; pinna flat; stays folded	Slightly curved pinna; soft; slow recoil	Well curved pinna; soft but ready recoil	Formed and firm, instant recoil	Thick cartilage, ear stiff	Weeks
Genitals (male)	Scrotum flat, smooth	Scrotum empty, faint rugae	Testes in upper canal, rare rugae	Testes descending, few rugae	Testes down, good rugae	Testes pendulous, deep rugae	-10 20
Genitals (female)	Clitoris prominent, labia flat	Clitoris prominent, small labia minora	Clitoris prominent, enlarging minora	Majora and minora equally prominent	Majora large, minora small	Majora cover clitoris and minora	-5 22
							0 24
							5 26
							10 28
							15 30
							20 32
							25 34
							30 36
							35 38
							40 40
							45 42
							50 44

ที่มา : Ballard JL, et al.,1991.

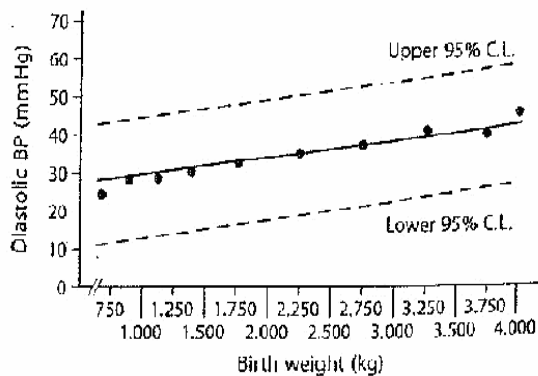
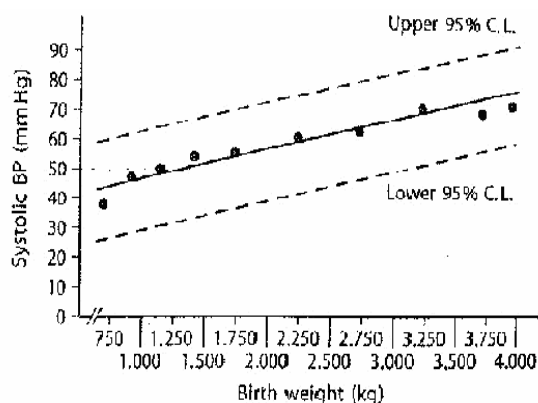
## ภาคผนวก ข

## ค่า blood pressure ในทารกเกิดก่อนกำหนด

Blood pressure by gestational age



Blood pressure by birthweight



แสดง Linear regression ระหว่างอายุครรภ์มารดาและค่าเฉลี่ยของความดันซิสโตลิก (A) และไดแอสโตลิก (B) โดยแสดงค่าสูงสุดและต่ำสุดของ 95% confidence limits ซึ่งเป็นค่าประมาณจากค่าเฉลี่ย  $\pm 2$  เท่าของค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

แสดง Linear regression ระหว่างน้ำหนักของทารกและค่าเฉลี่ยของความดันซิสโตลิก (A) และไดแอสโตลิก (B) โดยแสดงค่าสูงสุดและต่ำสุดของ 95% confidence limits ซึ่งเป็นค่าประมาณจากค่าเฉลี่ย  $\pm 2$  เท่าของค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

## ภาคผนวก ฅ

## ตารางที่ ฅ.1 Normal laboratory ranges ของโรงพยาบาลหาดใหญ่

Laboratory	Premature < 38 wk GA (birth - 1 mo)
<b>Blood studies</b>	
Platelet/mm <sup>3</sup>	new born : 84 - 478 x 10 <sup>6</sup> , new born > 1 wk : 150000 - 400000
WBC/ mm <sup>3</sup>	5000 - 19500
Bands (%)	3 - 5
Hct (%)	28 - 42
<b>Carbohydrate assessment</b>	
Blood sugar (mg/dl)	50 - 180
Dextrostix : dextrose (mg/dl)	50 - 180
Urine sugar	< + 2
Urine specific gravity	1.002 - 1.030
Serum osmolarity (mOsmol/l)	275 - 295 (may be as low as 266)
<b>Protein assessment</b>	
Serum albumin (g/dl)	1.8 - 3.0
Total serum protein (g/dl)	4.3 - 7.6
BUN (mg/dL)	3 - 25
Serum creatinine (mg/dl)	0.3 - 1.0
<b>Lipid assessment</b>	
Triglyceride (mg/dl)	10-140
Cholesterol (mg/dl)	65 - 175 (3 d - 1yr)
<b>LFT</b>	
SGOT (u/L)	5 - 55
SGPT (u/L)	5 - 45

ตารางที่ ฅ.1 Normal laboratory ranges ของโรงพยาบาลหาดใหญ่ (ต่อ)

<b>LFT</b>	
Alkaline phosphatase (mg/dl)	147 - 267 to 178 - 462
Bilirubin : total (mg/dl)	1 - 6 (24 hr) 6 - 8 (48 hr) 10 - 12 (3 - 5 d) < 0.5 ( $\geq$ 1 mo)
Bilirubin : direct (mg/dl)	< 0.5
Anion gap	8 - 16
<b>Blood gas</b>	
pH	7.35 - 7.45
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	80 - 100
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	27-40
HCO <sub>3</sub> (mmHg)	20 - 28
O <sub>2</sub> sat	90 - 100

ตารางที่ ฅ.2 Serum electrolyte values in preterm infants

Constituent	1 wk	3 wk	5 wk	7 wk
Sodium (mmol/l)	133 - 146	129 - 142	133 - 148	133 - 142
Potassium (mmol/l)	4.6 - 6.7	4.5 - 7.1	4.5 - 6.6	4.6 - 7.1
Chloride (mmol/l)	100 - 117	102 - 116	100 - 115	101 - 115
CO <sub>2</sub> (mmol/l)	13.8 - 27.1	12.4 - 26.2	12.5 - 26.1	13.7 - 26.9
Calcium (mg/dl)	6.1 - 11.6	8.1 - 11	8.6 - 10.5	8.6 - 10.8
Phosphorus (mg/dl)	5.4 - 10.9	6.2 - 8.7	5.6 - 7.9	4.2 - 8.2
BUN (mg/dl)	3.1 - 25.5	2.1 - 31.4	2.0 - 26.5	2.5 - 30.5

ตารางที่ ๓.3 Serum during childhood

Constituent	Specimen	Age	Range	Range
Calcium, ionized	serum	cord blood	5.0 - 6.0 mg/dl	1.25 - 1.50 mmol/l
		newborn, 3 - 24 hr	4.3 - 5.1 mg/dl	1.07 - 1.27 mmol/l
		24 - 48 hr	4.0 - 4.7 mg/dl	1.00 - 1.17mmol/l
		thereafter	4.8 - 4.92 mg/dl	1.12 - 1.23 mmol/l
		or	2.24 - 2.46 mEq/l	1.12 - 1.23 mmol/l
Calcium, total	serum	cord blood	9.0 - 11.5 mg/dl	2.25 - 2.88 mmol/l
		newborn, 3 - 24 hr	9.0 - 10.6 mg/dl	2.3 - 2.65 mmol/l
		24 - 48 hr	7.0 - 12.0 mg/dl	1.75 - 3.0 mmol/l
		4 - 7 d	9.0 - 10.9 mg/dl	2.25 - 2.73 mmol/l
		child	8.8 - 10.8 mg/dl	2.2 - 2.70 mmol/l
		thereafter	8.4 - 10.2 mg/dl	2.1 - 2.55 mmol/l
Magnesium	plasma	0 - 6 d	1.2 - 2.6 mg/dl	0.48 - 1.05 mmol/l
	(heparin)	7 d - 2 yr	1.6 - 2.6 mg/dl	0.65 - 1.05 mmol/l
Serum phosphorus during childhood	serum	0 - 5 d	4.8 - 8.2 mg/dl	
		1 - 3 yr	3.8 - 6.5 mg/dl	

**ตารางที่ ๗.4 Changes in hemoglobin concentration, hematocrit and other markers of oxygen delivery**

Age	Total hb blood (g/dL)	Hct (%)	MCHC * (%)	Fetal hb (% of total)
<b>Group I (&lt; 1000 g)</b>				
2 wk	17.2	47.0	36.6	83.0
4 wk	8.5	26.0	32.7	81.0
9 wk	7.2	22.0	32.7	87.1
11 wk	7.7	22.5	34.2	78.0
<b>Group II (1001 - 1500g)</b>				
1 - 2 days	13.8 - 16.4	42.0 - 49.4	32.3 - 33.7	83.5 - 89.7
5 - 8 days	12.3 - 14.5	38.2 - 44.6	30.6 - 36.4	80.6 - 88.2
2 - 3 wk	9.5 - 15.7	27.6 - 39.6	33.1 - 35.3	78.2 - 88.4
4 - 5 wk	7.9 - 9.7	23.5 - 27.1	33.2 - 36.6	82.9 - 87.5
6 - 9 wk	7.4 - 10.8	18.7 - 30.3	32.9 - 37.3	75.3 - 79.1
9 - 10 wk	8.2	24.0	34.0	77.0
<b>Group III (1501 - 2000g)</b>				
1 - 2 days	15.2 - 17.0	45.9 - 49.7	31.8 - 35.6	83.6 - 90.8
5 - 8 days	13.5 - 20.1	38.5 - 58.5	34.2 - 35.2	74.4 - 84.4
2 - 3 wk	10.6 - 16.6	30.6 - 50.2	32.9 - 35.9	74.8 - 86.4
4 - 5 wk	8.4 - 14.0	22.0 - 41.8	33.3 - 37.7	68.0 - 83.6
6 - 9 wk	7.3 - 8.7	20.4 - 23.8	35.2 - 36.6	61.3 - 73.7
<b>Group IV (2001 - 2500g)</b>				
1 - 2 days	15.0 - 16.8	40.4 - 52.0	33.9 - 37.7	71.37 - 82.23
5 - 8 days	13.9 - 17.3	42.0 - 52.0	33.1 - 35.3	71.4 - 84.0
2 - 3 wk	11.2 - 13.4	31.9 - 38.3	34.4 - 35.4	72.2 - 81.6
6 - 9 wk	14.0	44.0	34.0	43.0

MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration

**ตารางที่ ๗.5 Reference values (range) for prothrombin time in healthy preterm infant**

Preterm infants	Prothrombin time (seconds)
day 1	10.6 - 16.2
day 5	10.0 - 15.3
day 30	10.0 - 13.6
at 3 mo	10.1 - 14.6
at 6 mo	10.0 - 15.0

**ตารางที่ ๗.6 Vital sign reference charts in newborn**

	Normal	Average
Pulse	100 - 170	140
RR	30 - 50	40
BT	36 - 37.5	-
BP	systolic : 65 - 115 diastolic : 42 - 80	systolic : 90 diastolic : 61

ที่มา : ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจากโรงพยาบาลหาดใหญ่



## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ สกุล นางสาวปาริชาติ ณ พัทลุง

รหัสประจำตัวนักศึกษา 4910720016

## วุฒิการศึกษา

วุฒิ	ชื่อสถาบัน	ปีที่สำเร็จการศึกษา
เกศาสตรบัณฑิต	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2546

## ตำแหน่งและสถานที่ทำงาน

ตำแหน่ง เกษษกร 5

สถานที่ทำงาน โรงพยาบาลกาญจนดิษฐ์ อำเภอกาญจนดิษฐ์ จังหวัดสุราษฎร์ธานี

## ทุนการศึกษา (ที่ได้รับในระหว่างการศึกษา)

- ทุนโครงการสร้างความเข้มแข็งสู่ความเป็นเลิศทางวิชาการ สาขาเกศาสตร  
ประจำปีการศึกษา 2549-2550 ประเภททุนค่าธรรมเนียม คณะเกศาสตร  
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

## การตีพิมพ์เผยแพร่ผลงาน

ปาริชาติ ณ พัทลุง, โพนม วงศ์สุวรรณ, จีรวรรณ วรณโร, มาติ โรจน์พิบูลสถิตย์. ปัจจัยเสี่ยงของ  
การให้อาหารทางระบบทางเดินอาหารต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าในทารกเกิดก่อนกำหนด. In press.