

ภาวะลำไส้เน่าในทารกเกิดก่อนกำหนด: อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยง®

Necrotizing enterocolitis in preterm infants: incidence and risk factors

ปาริชาติ โปยม
จิรวรรณ มาลี
ณ พัทลุง¹
วงศ์ภูวรักษ์²
วรรณโร³
โรจน์พิบูลสถิตย์²

Parichart Na Patthalung¹
Payom Wongpoowarak²
Jeerawan Wannaro³
Malee Rojpibulsthit²

®งานวิจัยครั้งนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากบัณฑิต-
วิทยาลัย มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลกาญจนาดิษฐ์

อ.กาญจนาดิษฐ์ จ.สุราษฎร์ธานี 84160

²ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

³กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลหาดใหญ่ อ.หาดใหญ่
จ.สงขลา 90110

¹Department of Pharmacy, Kanjanadit Hospital,
Suratthani, 84160, Thailand

²Department of Clinical Pharmacy, Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla
University, Hat Yai, Songkhla, Thailand

³Department of Pediatrics, Hatyai Hospital,
Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand
E-mail: nintparichart@hotmail.com
Songkla Med J 2010;28(1):21-29

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: ศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ
ลำไส้เน่า (necrotizing enterocolitis: NEC)

ในทารกเกิดก่อนกำหนด รวมถึงอุบัติการณ์เกิดโรค
และอัตราการตาย

แบบวิจัยและวิธีการ: เก็บข้อมูลย้อนหลังแบบจับคู่ 1:1
ด้วยน้ำหนักแรกเกิด $\pm$ 125 กรัม ในทารกเกิดก่อนกำหนด
ที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดโรงพยาบาล
หาดใหญ่ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2545 ถึง 30 กันยายน 2550
ผลการศึกษา: พบอุบัติการณ์เกิดภาวะลำไส้เน่าในทารก
เกิดก่อนกำหนด 2.8 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย
อัตราการตายร้อยละ 27.3 ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญ
จากการวิเคราะห์แบบถดถอยพหุคูณโลจิสติก ได้แก่ การได้
รับนมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 กิโล-
แคลอรี/ออนซ์ ก่อนวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่า (adjusted OR =
6.9, 95% CI = 2.6-17.9) การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ
(adjusted OR = 2.3, 95% CI = 1.3-3.8) ภาวะ patent
ductus arteriosus ที่ได้รับการรักษาด้วย indomethacin
(adjusted OR = 3.9, 95% CI = 1.6-9.6) การเปลี่ยน
ถ่ายเลือด (adjusted OR = 5.0, 95% CI = 1.6-15.8)
และการใส่สายสวนสะดือ (adjusted OR = 3.9, 95%
CI = 1.6-9.9) ผลการศึกษาในทารกกลุ่มที่ได้รับอาหาร
ผ่านทางระบบทางเดินอาหารก่อนวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่า
ทั้งคู่ พบว่าการเริ่มให้นมเร็วและการเริ่มให้นมในปริมาณ
น้อยๆ ที่ให้พลังงานน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลแคลอรี/
กิโลกรัม/วัน ติดต่อกันอย่างน้อย 5 วัน การเกิดภาวะ
ลำไส้เน่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: การได้รับนมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงาน
เท่ากับ 24 กิโลแคลอรี/ออนซ์ การให้ไขมันทางหลอดเลือด
ดำ และภาวะที่ทำให้ลำไส้ขาดเลือด เป็นสาเหตุร่วม
สำคัญของการเกิดภาวะลำไส้เน่า

คำสำคัญ: ภาวะลำไส้เน่า, ทารกเกิดก่อนกำหนด,
ปัจจัยเสี่ยง, อุบัติการณ์เกิดโรค

รับต้นฉบับวันที่ 12 ตุลาคม 2552 รับลงตีพิมพ์วันที่ 21 ธันวาคม 2552

Abstract

Objectives: To identify risk factors associated with necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm infants and to evaluate the incidence and mortality rate of NEC.

Design and methods: A five years retrospective matched case-control study (matched one-to-one by birthweight $\pm$ 125 grams) was conducted on preterm infants admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) in Hatyai Hospital between October 1, 2002 to September 30, 2007.

Results: The incidence of NEC was 2.8 per 1,000 livebirths, and the mortality rate was 27.3 percent. Multivariate analysis indicated that the statistically significant risk factors of NEC were intake of full strength formula before diagnosis of NEC [adjusted odds ratio (adjusted OR) = 6.9, 95% confidence interval (95% CI) = 2.6-17.9], intravenous lipid (adjusted OR = 2.3, 95% CI = 1.3-3.8), patent ductus arteriosus treated with indomethacin (adjusted OR = 3.9, 95% CI = 1.6-9.6), exchange transfusion (adjusted OR = 5, 95% CI = 1.6-15.8) and umbilical artery catheterization (adjusted OR = 3.9, 95% CI = 1.6-9.9). Among all fed pairs, early and trophic enteral nutrition tended to decrease NEC but the difference was not statistically significant.

Conclusion: Intake of full strength formula, intravenous lipid and bowel ischemic could be multifactorial etiologies of NEC.

Key words: necrotizing enterocolitis, preterm infant, risk factor, incidence

บทนำ

ภาวะลำไส้เน่า (necrotizing enterocolitis; NEC) เป็นภาวะที่มีการอักเสบของลำไส้อย่างรุนแรงและมีการทำลายเยื่อลำไส้ ส่งผลให้ลำไส้มีปัญหาในการดูดซึมอาหารและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของทารกแรกเกิด อุบัติการณ์เกิดโรคมีความแตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาล การศึกษาจากต่างประเทศพบ 1-3 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย^{1,2} และพบอัตราการตายถึงร้อยละ 57

ในทารกที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 1,000 กรัม³ อุบัติการณ์เกิดภาวะลำไส้เน่าลดลงในทารกที่มีอายุครรภ์มากกว่า 36 สัปดาห์ โดยพบว่าทารกที่เกิดภาวะลำไส้เน่าเป็นทารกเกิดก่อนกำหนดร้อยละ 88 และเป็นทารกเกิดครบกำหนดร้อยละ 12³

สาเหตุของการเกิดโรคนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด จากการศึกษพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องมีหลายปัจจัย ได้แก่ ภาวะเกิดก่อนกำหนด การได้รับอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหาร การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด และลำไส้ขาดเลือด เป็นต้น โดยภาวะเกิดก่อนกำหนดและการได้รับอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารเป็นสาเหตุของการเกิดโรคมกกว่าร้อยละ 90⁴ นอกจากนี้ยังพบว่าการได้รับไขมันทางหลอดเลือดดำมีผลกระบบภูมิคุ้มกันทำให้การติดเชื้อเพิ่มขึ้น^{5,6} จากการศึกษาของ Freeman และคณะ⁷ ในทารกแรกเกิดพบว่า การให้อาหารไขมันทางหลอดเลือดดำเป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *Staphylococcus epidermidis* ในกระแสเลือด แต่ไม่ได้ศึกษาผลต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่า ดังนั้นผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง การได้รับไขมันทางหลอดเลือดดำกับการเกิดภาวะลำไส้เน่ายังไม่ชัดเจน นอกจากนี้ผลต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าจากวิธีการแบบเริ่มให้นมในปริมาณน้อยๆ ที่ให้พลังงานน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลแคลอรี/กิโลกรัม/วัน ติดต่อกันอย่างน้อย 5 วัน หรือการให้แบบการเพิ่มอัตราการให้นมอย่างรวดเร็วตั้งแต่ช่วงแรกหรือภายใน 5 วันแรก ยังมีการศึกษาน้อยมาก⁸ ทำให้ไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าในทารกเกิดก่อนกำหนด และวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษารูปแบบ วิธีการให้อาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่า รวมถึงศึกษาอุบัติการณ์เกิดโรคและอัตราการตาย

วัสดุและวิธีการ

โครงการวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาและได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการศึกษาของโรงพยาบาลหาดใหญ่

การศึกษาเป็นแบบ matched case-control เก็บข้อมูลของทารกเกิดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดโรงพยาบาลหาดใหญ่จากเวชระเบียนย้อนหลัง ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2545 ถึง วันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2550

ตัวอย่างศึกษา คือ ทารกเกิดก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะลำไส้เน่าตาม Bell's staging⁹ ทุกระยะและมีชีวิตรอดอย่างน้อย 24 ชั่วโมงหลังเกิด

ตัวอย่างควบคุม คือ ทารกเกิดก่อนกำหนด (อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์) ไม่มีภาวะลำไส้เน่า เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลก่อนหรือหลังกลุ่มศึกษาภายในช่วง 2 ปี โดยมีน้ำหนักแรกเกิดแตกต่างจากกลุ่มศึกษาไม่เกิน 125 กรัม¹⁰ มีชีวิตรอดอย่างน้อย 24 ชั่วโมงหลังเกิด และมีระยะเวลานอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลเท่ากับหรือมากกว่าระยะเวลาที่ตัวอย่างศึกษาได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะลำไส้เน่า

ตัวอย่างศึกษาหรือตัวอย่างควบคุมที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานไม่ครบถ้วน ข้อมูลการวินิจฉัยโรคไม่ชัดเจน ข้อมูลการให้สารอาหารไม่ครบถ้วน จะถูกคัดออกจากการศึกษา โดยผ่านการพิจารณาจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านกุมารเวชศาสตร์จำนวน 1 ท่าน การจับคู่ของตัวอย่างศึกษาและตัวอย่างควบคุมเป็นการจับคู่แบบ 1 ต่อ 1

เก็บข้อมูลตัวอย่างที่ศึกษาจากเวชระเบียน ได้แก่ 1.) ลักษณะทั่วไปและข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ น้ำหนักแรกเกิด อายุครรภ์มารดา เพศ ศาสนา สถานที่เกิด การตายหรือรอดชีวิต ภาวะต่าง ๆ ที่ 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดของทารก ใช้กำหนดการให้คะแนน risk index score ตามระบบการให้คะแนนของ McKeown และคณะ¹¹ [โดยให้ 1 คะแนน สำหรับภาวะดังต่อไปนี้ คือ น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม (บวกเพิ่ม 1 คะแนน ถ้าน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม) อายุครรภ์มารดาน้อยกว่า 32 สัปดาห์ ค่า Apgar score ที่ 5 นาที น้อยกว่า 6 การได้รับออกซิเจน การใช้เครื่องช่วยหายใจ patent ductus arteriosus (PDA) การ

ใส่สายสวนสะดือ ความดันโลหิตต่ำ intraventricular hemorrhage PDA ที่ได้รับการรักษาด้วย indomethacin การเปลี่ยนถ่ายเลือด และการใส่สายสวนสะดือ]

2.) ข้อมูลการให้สารอาหาร ได้แก่ การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ การให้นมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 กิโลแคลอรี/ออนซ์ ชนิดของนม ได้แก่ นมผสมอย่างเดียว นมแม่อย่างเดียว นมแม่ร่วมกับนมผสม (หมายถึง ปริมาตรของนมแม่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ของปริมาตรนมทั้งหมด) ระยะเวลาที่เริ่มให้นมเร็วหรือช้า หมายถึง การได้รับนมที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 วัน และมากกว่า 4 วัน ตามลำดับ ร่วมกับการให้อาหารทางหลอดเลือดดำ เก็บข้อมูลของทารกทั้งสองกลุ่มจนกระทั่งกลุ่มศึกษาได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าตามปริมาตรที่ได้รับจริงจากบันทึกของพยาบาล

วิธีคำนวณขนาดตัวอย่าง

คำนวณหาขนาดตัวอย่างจากสูตรดังนี้¹²

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

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

$$M = m / Pe$$

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

กำหนด

P_0 = อัตราการ expose ในตัวอย่างควบคุม โดยข้อมูลจากการศึกษานำร่องพบว่า ตัวอย่างควบคุมมีโอกาสได้รับอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารเท่ากับร้อยละ 71 ดังนั้นจึงกำหนด $P_0 = 0.71$

R = ค่าการเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้เน่า เนื่องจากต้องการหาความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้น 3 เท่า ดังนั้นจึงกำหนด $R=3$

M = จำนวนคู่ทั้งหมด

m = จำนวนคู่ที่ไม่เหมือนกัน

Pe = โอกาสที่จะพบคู่ที่ exposure ไม่เหมือนกัน

P_1 = สัดส่วนของทารกกลุ่มศึกษาที่ถูก expose

Z_{α} = ค่าสถิติมาตรฐานได้โค้งปกติแทนความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 แบบ two-tailed test

กำหนด $\alpha = 0.05$ ดังนั้น $Z_{\alpha} = 1.96$

Z_β = ค่าสถิติมาตรฐานใต้โค้งปกติแทนความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 2

กำหนด $\beta = 0.2$ ดังนั้น $Z_\beta = 0.84$

แทนค่าในสมการข้างต้น ดังนั้นจะต้องมีจำนวนตัวอย่างอย่างน้อยทั้งหมด 86 คู่

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรไม่ต่อเนื่องกับการเกิดภาวะลำไส้เน่า โดยใช้ McNemar chi-square test ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่อเนื่องกับการเกิดภาวะลำไส้เน่าใช้ Paired t-test หรือ Wilcoxon signed-ranks test

2. วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าโดยใช้การวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณโลจิสติก (Multivariate conditional logistic regression) สำหรับ matched data ด้วย Likelihood ratio test ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ($p < 0.05$)

3. อุบัติการณ์เกิดโรคและอัตราการตายจากภาวะลำไส้เน่า แสดงผลเป็นความถี่และร้อยละ

ผลการศึกษา

อุบัติการณ์เกิดโรคและอัตราการตาย

ระยะเวลาการศึกษา 5 ปี มีจำนวนทารกเกิดมีชีพ 32,834 คน มีทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าจำนวน 121 คน มีค่าเฉลี่ยของน้ำหนักแรกเกิดเท่ากับ 1317.4 ± 415.1 กรัม และค่าเฉลี่ยอายุครรภ์มารดาเท่ากับ 30.5 ± 2.8 สัปดาห์ เป็นทารกที่เกิดในโรงพยาบาลขนาดใหญ่จำนวน 93 คน คิดเป็นอุบัติการณ์

เกิดภาวะลำไส้เน่า 2.8 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย อัตราการตายร้อยละ 27.2 ($N=33$ คน) พบว่าอุบัติการณ์เกิดภาวะลำไส้เน่าและอัตราการตายแปรผกผันกับน้ำหนักแรกเกิด (ตารางที่ 1)

ทารกในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมถูกจับคู่ด้วยน้ำหนักแรกเกิดที่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทารกทั้งสองกลุ่มมี อายุครรภ์ เพศ ศาสนา สถานที่เกิด อัตราตายไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่ากลุ่มศึกษามีค่า risk index score สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งบ่งชี้ว่ากลุ่มศึกษามีปัญหาทางคลินิกมากกว่ากลุ่มควบคุม (ตารางที่ 2) สภาวะที่แตกต่างกันดังกล่าวอาจจะมีผลต่อวิธีการให้อาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหาร ดังนั้นค่า risk index score จึงถูกนำมาทดสอบ interaction ในการวิเคราะห์ผลของวิธีการให้อาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารในแบบต่างๆ

ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่า

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลแบบถดถอยพหุคูณโลจิสติกสำหรับ matched data ซึ่งควบคุมตัวแปรต่างๆ ที่มีผลกับการเกิดโรค ปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าในทารกเกิดก่อนกำหนด (ตารางที่ 3) การศึกษาครั้งนี้พบว่า การได้รับนมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 กิโลแคลอรี/ออนซ์ และการให้ไขมันทางหลอดเลือดดำเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในการวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยวและการวิเคราะห์ตัวแปรเชิงซ้อน

ตารางที่ 1 แสดงน้ำหนักแรกเกิดของทารกทั้งหมด อัตราการเกิดภาวะลำไส้เน่าและอัตราการตาย

น้ำหนักแรกเกิด	เกิดภาวะลำไส้เน่า (ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย)	อัตราการตาย (ร้อยละ)
> 2,500 กรัม ($N = 29,545$)	3 (0.1)	0 (0.0)
> 1,000 – 2,500 กรัม ($N = 3,214$)	95 (29.6)	22 (23.2)
$\leq 1,000$ กรัม ($N = 75$)	23 (306.7)	11 (47.8)

ตารางที่ 2 ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมจำนวน 121 คู่

ตัวแปร	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	p-value
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม; ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	1317.4 $\pm$ 415.1	1327.3 $\pm$ 405.7	0.1 ^a
อายุครรภ์มารดา (สัปดาห์; ค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	30.5 $\pm$ 2.8	30.8 $\pm$ 2.7	0.2 ^b
ค่า risk index score [มัธยฐาน (พิสัย)]	5 (0,8)	4 (0,8)	0.0012 ^a
เพศ (ร้อยละ)			0.4 ^c
ชาย	66 (54.5)	59 (48.8)	
หญิง	55 (45.5)	62 (51.2)	
ศาสนา (ร้อยละ)			0.9 ^c
พุทธ	94 (77.7)	93 (76.9)	
อิสลาม	27 (22.3)	28 (23.1)	
สถานที่เกิด (ร้อยละ)			0.2 ^c
โรงพยาบาลขนาดใหญ่	93 (76.9)	85 (70.2)	
โรงพยาบาลอื่น	28 (23.1)	36 (29.8)	
การตายหรือรอดชีวิต (ร้อยละ)			0.7 ^c
ตาย	33 (27.3)	29 (24.0)	
รอดชีวิต	85 (70.2)	90 (74.4)	
ไม่ทราบ	3 (2.5)	2 (1.6)	

^aWilcoxon signed-ranks test, ^bPaired t test, ^cMcNemar chi-square test

ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าจากการวิเคราะห์ถดถอยพหุคูณ (จำนวน 121 คู่)

ตัวแปร	Crude OR	95% CI	Adjust OR	95% CI	p-value
1) การได้รับนมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 กิโลแคลอรี/ออนซ์	3.6	1.9–7.1	6.9	2.6–17.9	0.0000
2) การให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ	5.2	2.6–10.7	2.3	1.3–3.8	0.0020
3) PDA ที่ได้รับการรักษาด้วย indomethacin	4.8	2.3–9.8	3.9	1.6–9.6	0.0030
4) การใส่สายสวนสะดือ	3.9	1.9–8.1	3.9	1.6–9.9	0.0040
5) การเปลี่ยนถ่ายเลือด	2.2	1.0–4.9	5.0	1.6–15.8	0.0060

PDA; patent ductus arteriosus OR; odds ratio CI; confidence interval

ปัจจัยทางด้านอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่า

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลเฉพาะกลุ่มที่ได้รับอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารก่อนการเกิดโรคจำนวน 81 คู่ เพื่อศึกษารูปแบบวิธีการให้อาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่า ควบคุมตัวแปรจน

พบว่า การได้รับนมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 กิโลแคลอรี/ออนซ์ เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะลำไส้เน่า การได้รับนมแม่หรือนมแม่ร่วมกับนมผสมมีแนวโน้มลดความเสี่ยงการเกิดโรคแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ของระยะเวลาที่เริ่มให้อาหารผ่านทางระบบทาง

เดินอาหาร การเริ่มให้นมในปริมาณน้อยๆ ที่ให้พลังงานน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลแคลอรี/กิโลกรัม/วัน หรือการเพิ่มอัตราการให้นมอย่างรวดเร็วตั้งแต่ช่วงแรกหรือภายใน 5 วันแรก ต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่า (ตารางที่ 4)

วิจารณ์

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะลำไส้เน่าในทารกเกิดก่อนกำหนดเท่ากับ 2.8 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย และพบอัตราการตายร้อยละ 27.3 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาจากต่างประเทศ มีอุบัติการณ์ของโรค 1-3 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย^{1,2} และอัตราการตายร้อยละ 20-30^{2,4} อุบัติการณ์เกิดโรคและอัตราการตายจากภาวะลำไส้เน่าแปรผกผันกับน้ำหนักแรกเกิด โดยพบว่าเพิ่มสูงขึ้นมากในทารกกลุ่มที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม ซึ่งเหมือนการศึกษาอื่น^{1,2,4}

ทั้งนี้เนื่องจากทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักตัวน้อยมากยังมีการเจริญเติบโตของเยื่อบุลำไส้ที่ไม่เต็มที่

การได้รับนมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 กิโลแคลอรี/ออนซ์ ก่อนวินิจฉัยโรค เพิ่มการเกิดภาวะลำไส้เน่า ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Currao และคณะ¹³ ที่พบว่าทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้รับนมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 กิโลแคลอรี/ออนซ์ จะมีอาการทางระบบทางเดินอาหารของภาวะลำไส้เน่าได้แก่ ท้องอืด ถ่ายเป็นเลือดและมีอาหารเหลือค้างในกระเพาะอาหารมากกว่าทารกที่ได้รับนมแบบเจือจางครึ่งหนึ่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้ พบว่าการได้รับไขมันทางหลอดเลือดดำเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่า ซึ่งไม่พบในการศึกษาก่อนหน้า ผลการศึกษาอาจอธิบายได้บางส่วนด้วยข้อมูลที่สนับสนุนว่าการให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าจากการให้อาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารแบบต่างๆ วิเคราะห์เฉพาะทารกกลุ่มที่ได้รับอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารก่อนเกิดภาวะลำไส้เน่าทั้งคู่ จำนวน 81 คู่

ปัจจัยจากการให้อาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารแบบต่าง ๆ	กลุ่มศึกษา (ร้อยละ)	กลุ่มควบคุม (ร้อยละ)	Adjust OR	95% CI	p value
1) การได้รับนมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 กิโลแคลอรี/ออนซ์ ก่อนวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่า					
ใช่	73 (90.1)	58 (71.6)	6.3	2.0-20.1	0.0020 ^a
ไม่ใช่	8 (9.9)	23 (28.4)	1		
2) ชนิดอาหาร					
นมแม่หรือนมแม่ร่วมกับนมผสม	19 (23.5)	22 (27.2)	0.8	0.3-1.7	0.5 ^a
นมผสม	62 (76.5)	59 (72.8)	1		
3) ระยะเวลาที่เริ่มให้					
การเริ่มให้นมที่อายุ ≤ 4 วัน	50 (61.7)	61 (75.3)	0.7	0.3-1.5	0.3 ^a
การเริ่มให้นมที่อายุ > 4 วัน	31 (38.3)	20 (24.7)	1		
4) การปรับเปลี่ยนปริมาตรหรือความเข้มข้น					
การเริ่มให้นมที่ให้พลังงาน > 25 กิโลแคลอรี/กิโลกรัม/วัน ภายใน 5 วันแรก	23 (28.4)	29 (35.8)	1.0	0.5-2.3	0.9 ^a
การเริ่มให้นมที่ให้พลังงาน ≤ 25 กิโลแคลอรี/กิโลกรัม/วัน ภายใน 5 วันแรก	58 (71.6)	52 (64.2)	1		

^aMcNemar chi-square test OR; odds ratio CI; confidence interval

ส่งเสริมให้เกิดภาวะการติดเชื้อดังเช่นการศึกษาของ Nordenström และคณะ¹⁴ ในอาสาสมัครจำนวน 22 คน พบว่าการให้ไขมันทางหลอดเลือดดำ ลดการเคลื่อนย้ายของเซลล์เม็ดเลือดขาวจากภายในหลอดเลือดออกไปสู่เนื้อเยื่อที่มีการอักเสบ ส่งผลให้เม็ดเลือดขาวมีความสามารถในการทำลายเชื้อโรคลดลง ปัจจัยดังกล่าวมีผลทำให้ภูมิคุ้มกันโรคลดลง จึงมีการติดเชื้อเพิ่มขึ้น¹⁵ นอกจากนี้ระบบภูมิคุ้มกันในทารกเกิดก่อนกำหนดยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อง่ายขึ้น^{5,16} ซึ่งการติดเชื้อเป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะลำไส้เน่า^{17,18}

ภาวะที่ส่งผลให้ลำไส้เกิดการขาดเลือดส่งเสริมการเกิดภาวะลำไส้เน่า ได้แก่ PDA ที่ได้รับการรักษาด้วยยา indomethacin ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Grosfeld และคณะ¹⁹ ที่พบว่าทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะดังกล่าวเพิ่มการเกิดภาวะลำไส้เน่า 2.6 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับทารกกลุ่มควบคุม โดยการได้รับยา indomethacin เพื่อรักษาภาวะ PDA มีฤทธิ์ลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase

การใส่สายสวนสะดือ เพื่อให้สารละลายต่างๆ ยาและสารอาหาร รวมถึงเพื่อทำการเปลี่ยนถ่ายเลือดหรือให้เลือด การใส่สายสวนสะดือเพิ่มการเกิดภาวะลำไส้เน่า ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Bunton และคณะ²⁰ ที่พบว่าทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีการใส่สายสวนเข้าไปในหลอดเลือดเพิ่มการเกิดภาวะลำไส้เน่า 1.5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับทารกกลุ่มควบคุม โดยการใส่สายสวนเข้าไปในหลอดเลือดสะดือ อาจทำให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง mesentery ส่งผลให้ปริมาณเลือดไปเลี้ยงลำไส้ลดลง ทำให้เกิดภาวะลำไส้เน่าตามมา การเปลี่ยนถ่ายเลือดเพิ่มการเกิดภาวะลำไส้เน่า ซึ่งตรงกับรายงานของ Shah และคณะ²¹ ที่พบการเกิดภาวะลำไส้เน่าในทารกแรกเกิดภายหลังการเปลี่ยนถ่ายเลือด โดยการเปลี่ยนถ่ายเลือดทำให้เกิดการคั่งของเลือดบริเวณหลอดเลือด portal venous และเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำภายในช่องท้อง ซึ่งส่งผลให้ปริมาณเลือดไปเลี้ยงลำไส้ลดลง²²

ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้นเพิ่มการเกิดภาวะลำไส้เน่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่ามีช่วงระดับความเชื่อมั่น

ที่ 95% กว้าง เนื่องจากขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาน้อย

ทารกกลุ่มที่ได้รับอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารก่อนวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่า การได้รับนมแม่หรือนมแม่ร่วมกับนมผสมมีแนวโน้มช่วยลดความเสี่ยงการเกิดโรค แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Lucas และคณะ²³ พบว่าทารกที่ได้รับนมแม่หรือนมแม่ร่วมกับนมผสมลดการเกิดภาวะลำไส้เน่า 3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับทารกที่ได้รับนมผสมอย่างเดียว โดยนมแม่มี growth factor ซึ่งช่วยในการเจริญพัฒนาของ mucosal barrier, secretory IgA ป้องกันการติดเชื้อจากแบคทีเรียในลำไส้และมีสารที่ยับยั้ง proinflammatory cytokines เช่น platelet activating factor acetylhydrolase ซึ่งชักนำให้เกิดการอักเสบที่เป็นอันตรายต่อลำไส้^{3,4,24}

การศึกษานี้ พบว่าการเริ่มให้อาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 วัน ไม่ลดความเสี่ยงการเกิดภาวะลำไส้เน่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Davey และคณะ²⁵ การให้อาหารทางลำไส้มีผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนเพิ่มการเจริญเติบโตของเยื่อบุลำไส้ ในทางตรงกันข้ามการชะลอการให้อาหารออกไปมีผลลดการทำงานของลำไส้และอาจเกิดภาวะ feeding intolerance ตามมา²⁶ อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Mckeown และคณะ¹¹ ทารกที่เกิดภาวะลำไส้เน่าได้รับอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารเร็วกว่ากลุ่มควบคุม ดังนั้นการให้อาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารเร็วอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะลำไส้เน่าที่ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด

การเพิ่มอัตราการให้นมอย่างรวดเร็วตั้งแต่ช่วงแรกหรือภายใน 5 วันแรกไม่เพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะลำไส้เน่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Berseth และคณะ²⁷ ซึ่งไม่พิสูจน์สมมติฐานที่ว่า การปรับเพิ่มปริมาตรหรือความเข้มข้นที่มากตั้งแต่ช่วงแรกของการให้อาหาร เพิ่มความต้องการใช้ออกซิเจนในระหว่างการย่อยและดูดซึม ทำให้เกิดภาวะลำไส้ขาดออกซิเจนส่งเสริมการเกิดภาวะลำไส้เน่า²⁷

สรุป

การดูแลรักษาและป้องกันภาวะที่ส่งผลให้เกิดการขาดเลือดของลำไส้ ได้แก่ ภาวะ PDA การใส่สายสวนสะดือเป็นต้นหลักเสี่ยงภาวะที่จะต้องมีการเปลี่ยนถ่ายเลือด

การให้สารอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ การได้รับนมผสมที่มีความเข้มข้นของพลังงานเท่ากับ 24 กิโลแคลอรี/ออนซ์และการให้ไขมันทางหลอดเลือดดำเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่า ส่วนการเริ่มให้อาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารช้าหรือที่อายุมากกว่า 4 วัน การเพิ่มอัตราการให้นมอย่างรวดเร็วตั้งแต่ช่วงแรกหรือภายใน 5 วันแรก ในการศึกษาไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่า

เอกสารอ้างอิง

- Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003;8: 449-59.
- Stoll BJ, Kanto WP, Glass RI, et al. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. *J Pediatr* 1980;96:447-51.
- Newell SJ. Gastrointestinal disorders: necrotizing enterocolitis. In: Rennie JM, Robertson NRC, editors. *Textbook of neonatology*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999;747-55.
- Srinivasan P, Burdjalov V. Necrotizing enterocolitis. In: Spitzer AR, editor. *Intensive care of the fetus and neonate*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005:1027-45.
- Puertollano MA, de Pablo MA, Alvarez de Cienfuegos G. Relevance of dietary lipids as modulators of immune functions in cells infected with *Listeria monocytogenes*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9: 352-7.
- Reimund JM, Scheer O, Muller CD, et al. In vitro modulation of inflammatory cytokine production by three lipid emulsions with different fatty acid compositions. *Clin Nutr* 2004;23:1324-32.
- Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, et al. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990; 323:301-8.
- Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feeding for parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD000504.
- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
- Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA. Matching as nonparametric preprocessing for reducing model dependence in parametric causal inference. *Political Analysis* 2007;15:199-236.
- 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.
- Schlesselman JJ. Sample size. In: Schlesselman JJ, editor. *Case-control studies: design, conduct, analysis*. Oxford: Oxford University Press; 1982;144-70.
- Currao WJ, Cox C, Shapiro DL. Diluted formula for beginning the feeding of premature infants. *Am J Dis Child* 1988;142:730-1.
- Nordenstrom J, Jarstrand C, Wiernik A. Decreased chemotactic and random migration of leukocytes during intralipid infusion. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:2416-22.
- Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr* 2007;85: 1171-84.
- สุวรรณ เบญจพลพิทักษ์. Innate Immunity and Humoral Immune System. ใน: สมเกียรติ วัฒนศิริชัยกุล, เกศรา อัครามงคล, มาเรียว ธิกนติ, และคณะ. บรรณาธิการ. ภาวะติดเชื้อ: Molecular/Cellular and Clinical Basis. กรุงเทพมหานคร: เม็ดทรายพรินติ้ง; 2547;94-104.
- Kliegman RM, Pittard WB, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis in neonates fed human milk. *J Pediatr* 1979;95:450-3.
- Speer ME, Taber LH, Yow MD, et al. Fulminant neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis associated with a "nonenteropathogenic" strain of *Escherichia coli*. *J Pediatr* 1976;89:91-5.
- Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996;224:350-7.
- Bunton GL, Durbin GM, McIntosh N, et al. Necrotizing enterocolitis. Controlled study of 3 years' experience in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child* 1977;52:772-7.

21. Shah KJ, Corkery JJ. Necrotizing enterocolitis following umbilical vein catheterization. *Clin Radiol* 1978;29:295-301.
22. Touloukian RJ, Kadar A, Spencer RP. The gastrointestinal complications of neonatal umbilical venous exchange transfusion: a clinical and experimental study. *Pediatrics* 1973;51:36-43.
23. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonate necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1990;336:1519-23.
24. Caplan M. Neonatal necrotizing enterocolitis. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant*. 8th ed. Philadelphia: Mosby; 2006:1403-17.
25. Davey AM, Wagner CL, Cox C, et al. Feeding premature infants while low umbilical artery catheters are in place: a prospective, randomized trial. *J Pediatr* 1994;124:795-9.
26. Kennedy KA, Tyson JE. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001970.
27. 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.