

# บทบาทปัจจุบันทางศัลยศาสตร์ในการรักษาโรค ลำไส้อักเสบเน่าตายในทารกแรกเกิด

อันวัต พลานุสนธิ  
สุรศักดิ์ สังขทัต ณ อยุธา\*

## Current Surgical Roles in Necrotizing Enterocolitis.

Anuwat Palanusont, Surasak Sangkhathat

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University,  
Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand.

\*E-mail: surasak.sa@psu.ac.th

Songkla Med J 2015;33(5):259-275

### บทคัดย่อ:

โรคลำไส้อักเสบเน่าตายในทารกแรกเกิดมีอุบัติการณ์ราว 1-3 รายในทุก 1,000 ราย ของทารกเกิดมีชีพ น้ำหนักตัวน้อย โรคนี้เป็นสาเหตุการเสียชีวิตและทุพพลภาพที่สำคัญของทารกคลอดก่อนกำหนด ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของภาวะนี้ประกอบด้วย การคลอดก่อนกำหนดและความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิตในระยะปริกำเนิด โดยมีภาวะ ischemia-reperfusion เป็นพยาธิสภาพร่วมอันนำไปสู่การอักเสบของผนังลำไส้ การรุกร้าของแบคทีเรีย ไปจนกระทั่งการติดเชื้อตามระบบต่างๆ การรักษาภาวะลำไส้อักเสบเน่าตายโดยส่วนใหญ่ประสบความสำเร็จโดยการพักลำไส้ ให้ยาปฏิชีวนะและประคองระบบไหลเวียน การผ่าตัดมีบทบาทเมื่อแนวทางการรักษาดังกล่าวล้มเหลว ในปัจจุบันมี 2 วิธี ได้แก่ การผ่าตัดเปิดช่องท้อง และอีกแบบคือการใส่ท่อระบายช่องท้อง โดยการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาในลักษณะแบ่งกลุ่มผู้ป่วยไม่พบความแตกต่างในผลการรักษาด้วยสองวิธีดังกล่าว ในรายซึ่งรักษาด้วยการผ่าตัดเปิดช่องท้อง การตัดส่วนของลำไส้ซึ่งมีพยาธิสภาพออก และยกทวารเทียมเป็นการผ่าตัดในผู้ป่วยส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตาม การผ่าตัดในผู้ป่วยซึ่งลำไส้เน่าตายอย่างกว้างขวาง และมีความเสี่ยงต่อภาวะลำไส้สั้นยังไม่มีข้อยุติ ในเชิงการป้องกัน การให้นมมารดาและใช้แนวทางการให้นมมาตรฐาน ตลอดจนการใช้ probiotics อาจช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคนี้ได้

คำสำคัญ: การผ่าตัด, ลำไส้อักเสบเน่าตายในทารก

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

รับต้นฉบับวันที่ 26 สิงหาคม 2557 รับลงตีพิมพ์วันที่ 28 มิถุนายน 2558

## Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) has an incidence around 1–3 per 1,000 live birth in low birth weight infants. The condition is a major cause of death and longterm morbidity in premature infants. Main risk factors of NEC consist of prematurity and perinatal instability of hemodynamics that leads to ischemia-reperfusion associated inflammation, bacterial translocation and systemic septicemia. In a majority of cases, treatment can be achieved by non-operative management including bowel rest, antibiotics and hemodynamic support. Surgery has its role in NEC that is not responded to such conservative management. Currently, there are 2 standard procedures, primary laparotomy and primary peritoneal drainage. Randomized trials demonstrated no difference in surgical outcome between the two principles. In cases that laparotomy is chosen, removal of pathologic bowel and creation of enterostomy is performed in most cases. However, there is no superior surgical choice in those with pan-intestinal NEC. Breast feeding, standard feeding regimen and probiotics are likely to reduce the incidence of NEC.

**Keywords:** necrotizing enterocolitis, surgical treatment

## บทนำ

ในขณะที่เทคโนโลยีในการอภิบาลทารกแรกคลอดช่วยให้ทารกคลอดก่อนกำหนดและทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยมีโอกาสรอดชีวิตเพิ่มขึ้น ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในทารกเหล่านี้ก็มีอุบัติการณ์สูงขึ้นเป็นเงาตามตัว ภาวะลำไส้อักเสบเน่าตาย (necrotizing enterocolitis; NEC) เป็นภาวะแทรกซ้อนหนึ่งซึ่งนอกจากจะมีอุบัติการณ์สูงขึ้นแล้ว ยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของทารกในหออภิบาลทารกแรกคลอด ทารกซึ่งรอดชีวิตไปได้ยังมีโอกาสที่จะประสบปัญหาของทางเดินอาหารและพัฒนาระบบประสาทในระยะยาว แม้การรักษาภาวะลำไส้อักเสบเน่าตายในปัจจุบันส่วนใหญ่จะประสบความสำเร็จด้วยการให้ยาปฏิชีวนะ การพักใช้ทางเดินอาหาร และการปรับระดับประคองระบบไหลเวียนโลหิต อีกราวร้อยละ 20–40 ของผู้ป่วยยังต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด<sup>1</sup> บทความนี้มุ่งทบทวนความรู้ในปัจจุบันซึ่งเกี่ยวข้องกับภาวะปัญหาดังกล่าวนี้ โดยเฉพาะในแง่มุมมองของการดูแลรักษาทางศัลยศาสตร์

## คำจำกัดความและอุบัติการณ์

โรคลำไส้อักเสบเน่าตาย หรือ NEC มีองค์ประกอบทางพยาธิวิทยาหลัก 2 ประการ คือ การเน่าตาย (necrosis) และการอักเสบของส่วนของผนังลำไส้ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องหรือไม่เกี่ยวกับการติดเชื้อก็ได้<sup>2</sup> และแม้โดยส่วนใหญ่พยาธิสภาพชนิดนี้จะเกิดกับทารกคลอดก่อนกำหนดและมักพบบริเวณส่วนปลายของ ileum cecum และลำไส้ใหญ่ส่วนต้น<sup>2</sup> ร้อยละ 10 ของโรคนี้ยังพบได้ในทารกคลอดครบกำหนด<sup>3</sup> และในบางรายพบพยาธิสภาพเกิดตลอดความยาวของลำไส้ (NEC totalis หรือ fulminant NEC)<sup>4</sup> และเนื่องจาก NEC มีเฉด (spectrum) ของพยาธิสภาพที่กว้างตั้งแต่การอักเสบเฉียบพลันไปจนกระทั่งการเน่าตายและการแตกทะลุ การวินิจฉัยโรคนี้จึงจำเป็นต้องอาศัยหลักฐานร่วมทั้งจากลักษณะทางคลินิก หลักฐานทางรังสีวิทยาและลักษณะทางพยาธิวิทยา โดยไม่อาจใช้เกณฑ์วินิจฉัยเดี่ยวประการใดเป็นลักษณะจำเพาะ อย่างไรก็ตามนิยามแยกภาวะลำไส้ทะลุเฉพาะบริเวณ (spontaneous หรือ isolated หรือ focal intestinal

perforation) ออกจาก NEC เนื่องจากมีการดำเนินโรค และแนวทางการรักษาที่แตกต่างออกไป<sup>5,6</sup>

NEC เป็นภาวะฉุกเฉินของทางเดินอาหารที่เกิดได้บ่อยที่สุดในทารกคลอดก่อนกำหนด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มซึ่งมีน้ำหนักตัวน้อยมาก (very low birth weight (VLBW) <1,500 กรัม) และน้ำหนักตัวน้อยอย่างยิ่งยวด (extremely low birth weight (ELBW) <1,000 กรัม)<sup>7</sup> อุบัติการณ์ในภาพรวมของ NEC พบได้ประมาณ 1 ต่อ 1,000 ราย ของทารกเกิดมีชีพ<sup>8,9</sup> อุบัติการณ์มีการแปรผันผันกับน้ำหนักแรกคลอดอย่างมีนัยสำคัญ<sup>8,10</sup> โดยทารกแรกเกิดซึ่งมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม มีอุบัติการณ์ของโรคสูงถึงร้อยละ 3-10<sup>11,12</sup> อุบัติการณ์ของ NEC มีความแตกต่างกันไปตามเชื้อชาติ โดยในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าคนผิวดำมีความเสี่ยงสูงกว่าคนกลุ่มอื่น<sup>13</sup> ในกลุ่มประเทศแถบเอเชียมีรายงานอุบัติการณ์ไว้ร้อยละ 4-12 ของทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก<sup>14-17</sup> แม้ว่าแนวโน้มอุบัติการณ์ของ NEC ได้รับการรายงานว่าจะคงที่หรือสูงขึ้นในหลายรายงาน<sup>15,18</sup> กลับพบมีแนวโน้มลดลงในบางรายงาน<sup>19</sup> โดยเชื่อว่ามาตรการป้องกันบางประการ เช่น การใช้ probiotic อาจมีอิทธิพลต่อแนวโน้มดังกล่าว อัตราการเสียชีวิตของทารกซึ่งประสบภาวะ NEC อยู่ที่ร้อยละ 15-30 โดยทารกซึ่งจำเป็นต้องรับการผ่าตัดมีอัตรา

การเสียชีวิตสูงกว่า<sup>18</sup> และอัตราการเสียชีวิตในรายซึ่งเป็น pan-intestinal disease สูงถึงร้อยละ 90<sup>20,21</sup>

## ปัจจัยเสี่ยงของโรค

ปัจจัยเสี่ยงที่มีอิทธิพลมากที่สุดต่อการเกิด NEC คือ การคลอดก่อนกำหนด (prematurity) และ น้ำหนักตัวน้อย ปัจจัยร่วมที่สำคัญมีสองประการ ได้แก่ การขาดออกซิเจนในระยะปริกำเนิด และการให้นมผสมผ่านทางเดินอาหาร<sup>2</sup> (ตารางที่ 1) ทารกคลอดก่อนกำหนดซึ่งอายุครรภ์มากกว่า มักมีปัจจัยเสี่ยงอื่นนอกเหนือไปจากเรื่องของอายุครรภ์มากกว่ากลุ่มทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยมาก<sup>22</sup> และมีอาการเริ่มต้น (onset) เร็วกว่า<sup>3,23,24</sup>

นอกเหนือจากภาวะ respiratory distress และ ความต้องการการช่วยหายใจซึ่งแทบจะเป็นเรื่องแยกไม่ได้จากภาวะคลอดก่อนกำหนดอยู่แล้ว ภาวะ hypoxia จากปัญหาระหว่างการคลอด การหยุดหายใจ (apnea) การใส่สายสวนหลอดเลือด umbilical artery ภาวะเลือดข้นซึ่งอาจเกิดจากการขาดน้ำหรือจากภาวะเม็ดเลือดแดงมาก (polycythemia) ก็ยังเป็นปัจจัยเสี่ยงเสริมของ NEC นอกจากนี้ความพิการของหัวใจแต่กำเนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่งความพิการซึ่งทำให้เลือดเกิดการลัดจากซ้าย

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงของภาวะลำไส้อักเสบเน่าตายในทารกแรกเกิด<sup>7,13</sup>

ระยะก่อนคลอดและระหว่างคลอด	ระยะหลังคลอด
<ul style="list-style-type: none"> <li>- การคลอดก่อนกำหนด</li> <li>- การเติบโตช้าในครรภ์ (intrauterine growth retardation)</li> <li>- ปัญหาระหว่างการคลอด เช่น รกลอกตัว ถุงน้ำคร่ำแตก ก่อนการเจ็บครรภ์คลอด การขาดอากาศขณะคลอด</li> <li>- คะแนน APGAR ต่ำ</li> <li>- มารดาเสพฝิ่น</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patent ductus arteriosus หรือความพิการของหัวใจชนิดตัวเขียว</li> <li>- ภาวะ hypoxia หรือช็อก</li> <li>- การใส่สายสวนหลอดเลือด umbilical</li> <li>- ภาวะ polycythemia, anemia หรือ thrombosis</li> <li>- การให้เลือดหรือเปลี่ยนถ่ายเลือด</li> <li>- การให้อาหารผ่านทางเดินอาหาร hypertrophic feeding การเริ่มให้อาหารเร็ว ใช้ non-human milk fistula</li> <li>- ยาบางชนิด เช่น Indomethacin, H2 blocker</li> </ul>

ไปขवास่งผลให้เลือดไหลเวียนไปยังหลอดเลือดของลำไส้ลดลงเป็นความเสี่ยงอีกประการหนึ่ง<sup>2</sup>

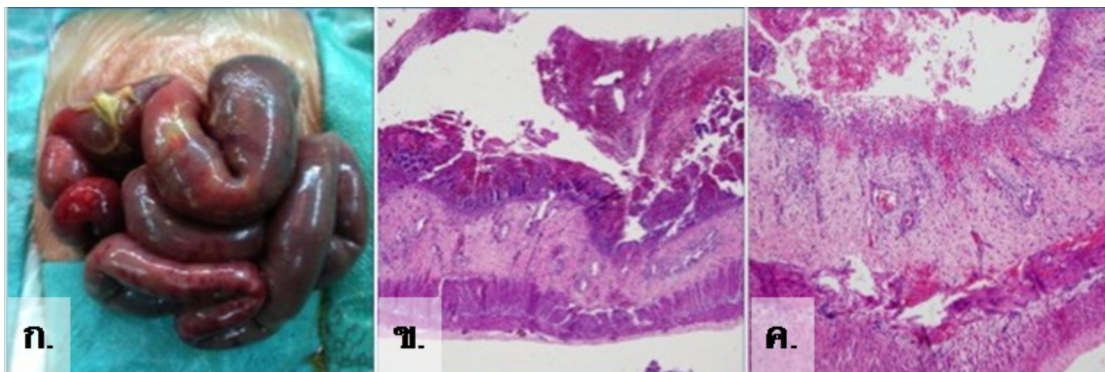
ร้อยละ 90 ของโรคนี้เกิดกับทารกที่รับอาหารผ่านทางเดินอาหารแล้ว และทารกซึ่งได้รับนมผสม (formula feeding) มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดโรคนี้มากกว่าทารกซึ่งได้รับการเลี้ยงดูด้วยนมมารดา<sup>22,25</sup> ดังนั้นจึงมีแนวทางปฏิบัติของหออภิบาลทารกแรกเกิดในสมัยหนึ่งในการประวิงการเริ่มให้นมผสมแก่ทารกให้ช้าลง แนวทางดังกล่าวในปัจจุบันได้รับการพัฒนาเป็นแนวทางมาตรฐาน standardized feeding guideline ซึ่งในระยะถัดมาได้รับการพิสูจน์ในทางคลินิกว่าสามารถลดความเสี่ยงลงได้<sup>25</sup>

**พยาธิกำเนิดและลักษณะทางพยาธิวิทยา**

พยาธิสรีรวิทยาของ NEC ยังไม่เป็นที่กระจ่างทั้งหมด อย่างไรก็ตามเชื่อว่ากระบวนการอักเสบซึ่งเป็นพยาธิสภาพเบื้องต้นของการทำลายเยื่อเมือกลำไส้ใน NEC เป็นผลของปัจจัยร่วมระหว่างการขาดเลือด (ischemic insult) การเพิ่มขึ้นของแบคทีเรีย และนมผสมที่ทารกรับผ่านทางเดินอาหาร การอักเสบนำมาซึ่งการ

ทำลายเยื่อเมือก การรุกรานของแบคทีเรียเข้าสู่ผนังลำไส้ (bacterial translocation) ตลอดจนกระบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเฉพะะที่อย่างรุนแรงที่เกิดจากเยื่อเมือกลำไส้เอง<sup>7,22</sup> การอักเสบก่อให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดในระดับจุลภาค (microvascular thrombosis) และส่งผลซ้ำร้ายให้เกิดการตายของเนื้อเยื่อในลักษณะ coagulation necrosis แบคทีเรียซึ่งรุกรานเข้าสู่ผนังลำไส้ก่อให้เกิดก๊าซซึ่งสามารถแทรกไปตามชั้นของผนังลำไส้ และยังสามารถแทรกเข้าสู่ระบบเลือดดำ portal (รูปที่ 1 แสดงลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของ NEC ระดับซึ่งมีการเน่าตายเต็มตลอดความหนาและแตกทะลุ)

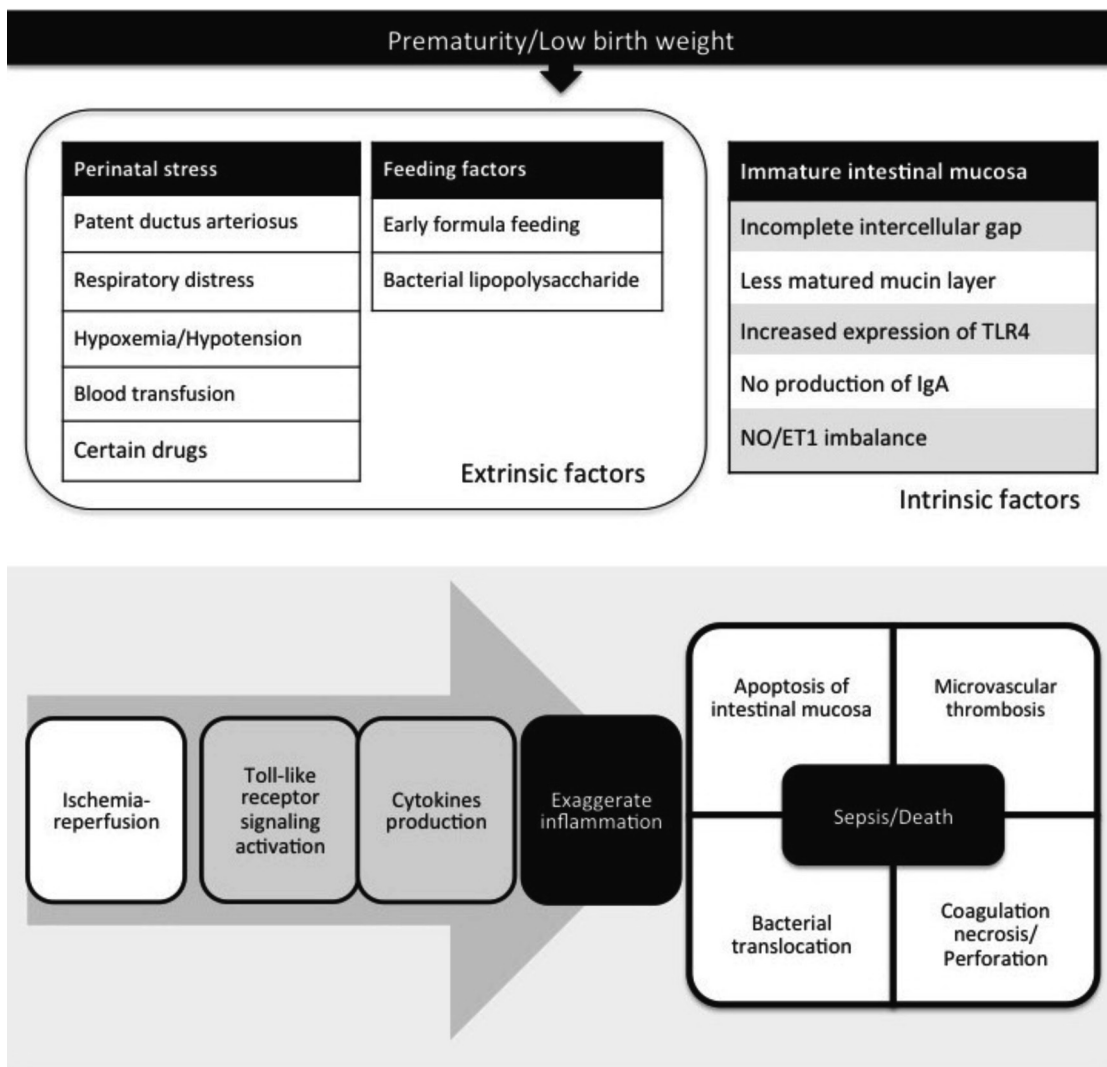
ทฤษฎีพยาธิสรีรวิทยาในระดับโมเลกุลอธิบายกลไกการกระตุ้นการอักเสบว่าเป็นผลสืบเนื่องมาจากการเกิดเหตุการณ์กำซาบซ้ำหลังขาดเลือด (ischemia-reperfusion) ขึ้นกับเยื่อเมือกลำไส้ซึ่งยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ (immature intestinal mucosa)<sup>26,27</sup> ของทารกคลอดก่อนกำหนดร่วมกับการให้อาหารนมผ่านทางเดินอาหาร กระตุ้นการแสดงออกของตัวรับ Toll-like receptor (TLR) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง TLR<sup>4</sup> ซึ่งเป็นตัวรับของ



**รูปที่ 1** ลักษณะทางพยาธิวิทยามหาภาคและจุลภาคของภาวะลำไส้อักเสบเน่าตายในทารก ก. ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบขณะผ่าตัด สังเกตลักษณะคล้ำขาดเลือดเป็นหย่อม จำเลือดบนผิวลำไส้ ข. การอักเสบบนเยื่อเมือก ค. การตายในลักษณะ coagulation necrosis ซึ่งมี exudate ปกคลุมร่วมกับการอักเสบตลอดความหนาของผนังลำไส้และช่องว่างซึ่งอาจเป็น pneumatosis intestinalis (ได้รับความอนุเคราะห์จากสมรมาศ กันเงิน ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์)

Lipopolysaccharide (LPS) สัญญาณการกระตุ้นได้รับการส่งผ่านจากตัวรับผ่านโมเลกุลกลางคือ Nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B) ใน cytoplasm ไปกระตุ้นการแสดงออกของกลุ่มยีนซึ่งเข้ารหัสสำหรับ pro-inflammatory cytokines ที่สำคัญได้แก่ Tumor necrotic factor alpha (TNF- $\alpha$ ) Platelet activating factor (PAF)<sup>27,28</sup> และ Interleukin 8<sup>29</sup> การแสดงออกที่เพิ่มขึ้นอย่างเกินสมดุลย์ของวิถีสัญญาณส่งเสริมการอักเสบ

ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพกับเยื่อเมือกอย่างต่อเนื่อง ได้แก่ การตายของเซลล์แบบ apoptosis การแยกจากกันของรอยต่อระหว่างเซลล์เยื่อเมือก การเพิ่มขึ้นของ mucosal permeability จนยังผลให้เกิดการรุกรานของแบคทีเรีย นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงของดุลยภาพระหว่าง Nitric oxide และ Endothelin-1 (ET-1) ซึ่งเป็น vasodilator และ vasoconstrictor ยังส่งผลให้เกิดการขาดเลือดของเนื้อเยื่อและการตายแบบ coagulation necrosis (รูปที่ 2)



รูปที่ 2 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะลำไส้อักเสบเน่าตายในทารก

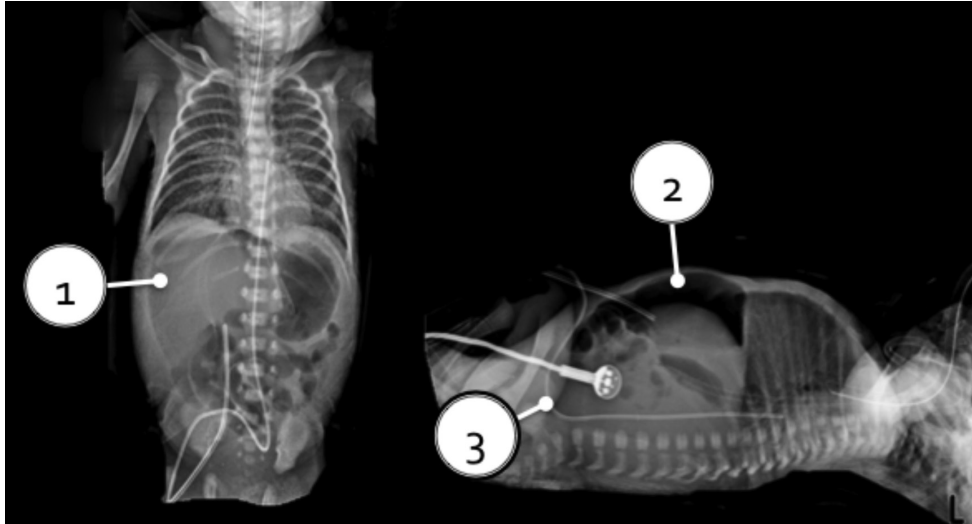
**ลักษณะทางคลินิก การวินิจฉัย และการจัดระดับความรุนแรง**

ลักษณะทางคลินิกและการดำเนินโรคของ NEC มีความหลากหลาย ขึ้นกับระดับความรุนแรงของพยาธิสภาพและอายุครรภ์ โดยมีฐานอายุขณะแสดงอาการโดยทั่วไปอยู่ที่ 14-28 วัน โดย NEC ในกลุ่มทารกซึ่งคลอดในอายุครรภ์แก่กว่ามีแนวโน้มที่จะเกิดเร็วกว่า<sup>7,22</sup> อาการแสดงของภาวะดังกล่าวส่วนใหญ่เป็นอาการแสดงซึ่งไม่จำเพาะ เช่น รับประทานอาหารทางเดินอาหารได้น้อยลง (feeding intolerance) หดุดหายใจ ชีพจรเต้นช้า (bradycardia) อุณหภูมิกายไม่สม่ำเสมอ ซึมลง (lethargy) เกิด mottling บนผิวหนัง หรือต้องการระดับการช่วยหายใจเพิ่มขึ้น<sup>7</sup> การตกเลือดในทางเดินอาหารซึ่งอาจตรวจพบในระดับ occult blood หรือ gross blood เป็นสัญญาณทางคลินิกที่มีความจำเพาะมากขึ้น เมื่อมีลักษณะชวนให้สงสัยดังกล่าว การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันการวินิจฉัยในเบื้องต้นคือการตรวจเอกซเรย์ช่องท้อง ลักษณะทางรังสีวิทยาซึ่งค่อนข้างมีความจำเพาะ ได้แก่

การเห็นเงาลมแทรกในผนังลำไส้ (pneumatosis intestinalis) ซึ่งอาจเห็นเป็นลักษณะเป็นเส้น (linear) หรือลักษณะกลมเล็กๆ (multiple cysts) (รูปที่ 3) และเห็นการสะสมของลมบริเวณหลอดเลือดดำ portal (portal vein gas) การตรวจเอกซเรย์ท่าข้าง (lateral cross-table) ช่วยเพิ่มความไวในการเห็นเงาลมอิสระ (pneumoperitoneum) ซึ่งแสดงถึงพยาธิสภาพที่รุนแรงกระทั่งมีการแตกทะลุของลำไส้ (รูปที่ 4) ลักษณะอย่างอื่นที่พบได้และไม่จำเพาะต่อโรคมืดตั้งแต่การโป่งพองของลำไส้ การพบระดับลม-น้ำ (air-fluid level) การหายไปของลม (paucity of gas หรือ gasless abdomen) หรือการเห็นส่วนของลำไส้ซึ่งโป่งพองอยู่ที่เดิมในการตรวจซ้ำหลายครั้ง (fixed loops)<sup>7</sup> การตรวจช่องท้องด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงอาจมีบทบาทในการประเมิน viability ของลำไส้และการมีน้ำในช่องท้อง ทั้งอาจช่วยชี้แนวทางในขณะเจาะดูดของเหลวในช่องท้องส่งตรวจ<sup>30</sup> การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการตรวจ magnetic resonance imaging ไม่มีบทบาทในโรคนี



รูปที่ 3 ลักษณะทางรังสีวิทยาของลมในผนังลำไส้ (pneumatosis intestinalis) (ซ้าย) cystic type และ (ขวา) linear type



รูปที่ 4 ภาพรังสีของลมอิสระในเอกซเรย์ช่องท้องในภาวะลำไส้อักเสบเน่าตายในทารกซึ่งอาจเห็นในลักษณะ (1) การลดลงของความทึบรังสีบริเวณตับ หรือ (2) เห็นเป็นเงาลมเหนือลำไส้ในเอกซเรย์ท่าข้าง (lateral cross table) (3) สายสวนหลอดเลือดแดง umbilical

การตรวจทางห้องปฏิบัติการมุ่งประเมินความรุนแรงของการติดเชื้อในกระแสเลือด ประกอบด้วย การตรวจ CBC และการเพาะเชื้อจากตัวอย่างเลือด จำนวน neutrophil ซึ่งน้อยกว่า 1,500 เซลล์ต่อมิลลิเมตร หรือจำนวนเกล็ดเลือดซึ่งต่ำกว่า 10,000 ต่อมิลลิเมตร บ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี<sup>16</sup> การตรวจประเมิน CBC เป็นระยะช่วยบอกทิศทางการดำเนินโรคโดยเฉพาะอย่างยิ่ง การเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือด นอกจากนี้การตรวจประเมินระบบการแข็งตัวของเลือด (coagulogram) ระดับ C-reactive protein และ serum lactate ยังอาจช่วยในการประเมินระดับความรุนแรงของภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด อีกทั้งเป็นข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการเตรียมผลิตภัณฑ์ของเลือดในรายซึ่งจำเป็นต้องรับการผ่าตัด การวินิจฉัยแยกโรคของ NEC ในกรณีพิเคราะห์ ปัญหาท้องอืดและรับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้น้อยลง ประกอบด้วยภาวะลำไส้อุดตันเชิงกล เช่น ไล่ตีบไล่ตัน แต่กำเนิด ภาวะ meconium peritonitis โรคลำไส้ขาดปมประสาท (Hirschsprung's disease) หรือลำไส้

หยุดทำงานจากการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยข้อมูลทางคลินิกโดยเฉพาะอย่างยิ่งประวัติคลอดก่อนกำหนด ร่วมกับเอกซเรย์ช่องท้อง เป็นข้อมูลสำคัญในการแยกโรค

การจัดระดับความรุนแรงของโรคในปัจจุบันมีรากฐานมาจากระบบการจัดระดับของ Bell ซึ่งมุ่งใช้เพื่อชี้แนวทางการรักษา<sup>31</sup> แนวทางการจัดระดับดังกล่าวใช้ข้อมูลรวมทั้งจากลักษณะทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ตลอดจนการตรวจทางรังสีวิทยา (ตารางที่ 2)

### การรักษา

การจัดการรักษา NEC พิจารณาตามความรุนแรงของโรคในลักษณะ severity-based โดยนิยมใช้เกณฑ์จัดระดับความรุนแรงตามแบบฉบับ 'modified Bell's staging' ดังกล่าวข้างต้น องค์ประกอบหลักของการดูแลรักษาประกอบด้วย การระงับการกระตุ้นการอักเสบ การพุงระบบไหลเวียนและเฝ้าติดตามการเปลี่ยนแปลง (monitoring) ของผู้ป่วยเพื่อปรับกระบวนการรักษาหรือคัดแยกผู้ป่วยซึ่งจำเป็นต้องรับการรักษาโดยการผ่าตัด

ตารางที่ 2 การจัดระยะของภาวะลำไส้อักเสบเน่าตายในทารก ตามแบบฉบับ modified Bell's staging, DIC; disseminated intravascular coagulation (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 7)

ระยะ (stage)	Systemic criteria	Abdominal criteria	เกณฑ์ทางรังสีวิทยา (radiologic criteria)
1a: suspected NEC	อุณหภูมิกายไม่คงที่ หดุด หายใจ ชีพจรช้า	เหลือ content ก่อน feed มาก ท้องอืดเล็กน้อย stool occult blood	ปกติ หรือมีลำไส้พองตัว มี ileus เพียงเล็กน้อย
1b: suspected NEC		stool gross blood	
2a: definite NEC, mildly ill		เหมือนระยะที่ 1 ร่วมกับ ฟัง bowel sound ไม่ได้ยิน possible abdominal tenderness	มี ileus หรือมี pneumatosis intestinalis
2b: definite NEC, moderately ill	เหมือนข้อ 1 ร่วมกับมี mild metabolic acidosis และ เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocyto- penia)	เหมือนข้างต้น ร่วมกับมี peritonitis, definite abdo- minal tenderness, possible cellulitis, ก้อนบริเวณด้านขวา ล่างของช่องท้อง	เหมือนข้างต้นร่วมกับมี portal vein gas
3a: advanced NEC, severely ill, intact bowel	เหมือนข้อ 2 ร่วมกับ ความดัน โลหิตตก severe combined respiratory and metabolic acidosis, DIC และ neutro- penia	เหมือนข้างต้น ร่วมกับมี marked tenderness และ ท้องอืดชัดเจน	เหมือนข้างต้นร่วมกับมีน้ำ ในช่องท้อง (ascites)
3b: advanced NEC, severely ill, perforated bowel			Pneumoperitoneum

ผู้ป่วย NEC ส่วนใหญ่สามารถรับการรักษา กระทั่งผ่านภาวะวิกฤติไปได้โดยไม่จำเป็นต้องรับการ ผ่าตัด การระงับการกระตุ้นการอักเสบประกอบด้วย การพักใช้ทางเดินอาหารและอาจใส่สายสวนกระเพาะ อาหารเพื่อช่วยระบาย การให้ยาปฏิชีวนะชนิด broad spectrum มีวัตถุประสงค์ทั้งลด bacterial toxin และ รักษาการติดเชื้อตามระบบ การพุงระบบไหลเวียนและ ภาวะโภชนาการประกอบด้วย การให้สารน้ำ การให้ยากลุ่ม vasopressor ตลอดจนการให้อาหารทางหลอดเลือด

การเฝ้าติดตามการเปลี่ยนแปลง ประกอบด้วย การใช้เครื่องมือในการติดตามการทำงานของอวัยวะที่ สำคัญ ได้แก่ สัญญาณชีพ ระดับ tissue oxygenation และปริมาณปัสสาวะ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย การประเมินทางโลหิตวิทยา ระบบการ แข็งตัวของเลือด การเพาะเชื้อจากเลือด การประเมิน ภาพรังสีช่องท้องเป็นระยะให้ข้อมูลของทิศทางการ เปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพในทางเดินอาหารที่มีความหมาย โดยความถี่ของการส่งตรวจขึ้นกับระดับ



ความรุนแรงของโรค ศัลยแพทย์ควรมีส่วนร่วมในการประเมินผู้ป่วย NEC ซึ่งมีโอกาสสูงขึ้นที่จะต้องรับการผ่าตัด กล่าวคือผู้ป่วยซึ่งจัดอยู่ในความรุนแรงระดับ 2 ขึ้นไป

### การรักษาโดยการผ่าตัด

ข้อบ่งชี้สัมบูรณ์ของการผ่าตัดในผู้ป่วย NEC มีเพียงประการเดียวคือ การพบหลักฐานการแตกทะลุของลำไส้ กล่าวคือ พบ pneumoperitoneum จากภาพเอกซเรย์ช่องท้องหรือการพบหลักฐานว่ามีอุจจาระนอกลำไส้จากการเจาะน้ำจากช่องท้อง (positive abdominal paracentesis) ข้อบ่งชี้สัมพัทธ์คือ อาการทั่วไปทางคลินิกเลวลงแม้ให้การรักษาแบบประคับประคองอย่างเต็มที่แล้ว (clinical deterioration despite maximal medical therapy) ตัวอย่างเช่น ความต้องการการช่วยพยุงระบบไหลเวียนโลหิตเพิ่มขึ้น ความต้องการการช่วยหายใจเพิ่มขึ้น ภาวะเลือดเป็นกรดมากขึ้น เกิดเลือดต่ำลงเป็นลำดับ หรือการเปลี่ยนแปลงซึ่งพบจากลักษณะทางรังสี เช่น การพบเงาแกมในหลอดเลือดดำ portal ลมในลำไส้ลดลง ของเหลวในลำไส้หรือน้ำในช่องท้องเพิ่มขึ้น ภาวะลมแทรกในผนังลำไส้กระจายในวงกว้างขึ้น การรักษาโดยการผ่าตัดในปัจจุบันมี 2 แนวทางมาตรฐานคือ การผ่าตัดสำรวจช่องท้อง (exploratory laparotomy) หรือการใส่ท่อระบายช่องท้อง (peritoneal drainage)<sup>34</sup> (ตารางที่ 3)

### ตารางที่ 3 ประเภทของการรักษาทางศัลยศาสตร์ในกรณีลำไส้อักเสบเน่าตายในทารก

#### การผ่าตัดแบบเปิด (laparotomy)

- Resection of necrotic segment and enterostomy
- Resection of necrotic segment and primary anastomosis
- Clip and drop with second look operation
- Patch drain and wait
- Intraluminal stent without anastomosis
- Closure without resection

#### การวางท่อระบายตั้งแต่ต้น (primary peritoneal drainage)

การพบเงาแกมในหลอดเลือดดำ portal ได้รับการตั้งข้อสงสัยเกี่ยวกับภาวะ pan-intestinal necrosis จึงได้รับการเสนอให้เป็นข้อบ่งชี้อีกประการหนึ่งของการรักษาโดยการผ่าตัด<sup>33</sup> หลักฐานซึ่งสนับสนุนแนวทางดังกล่าวชี้ว่าเงาแกมในหลอดเลือดดำ portal เป็นสัญญาณแสดงของ full-thickness bowel necrosis<sup>34</sup> ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิตสูงหากยังคงประวิงการรักษาโดยไม่ใช้การผ่าตัด<sup>35</sup> อย่างไรก็ตามมีรายงานการศึกษาที่เห็นต่าง และสามารถแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยซึ่งมีเงาแกมในหลอดเลือดดำ portal ซึ่งได้รับการรักษาแบบไม่ผ่าตัดมีอัตราการรอดได้ถึงร้อยละ 30<sup>36</sup>

### การผ่าตัดสำรวจช่องท้อง

การผ่าตัดสำรวจช่องท้องเป็นแนวทางการผ่าตัดรักษาดั้งเดิมซึ่งยังคงเป็นแนวทางผ่าตัดมาตรฐานในปัจจุบัน การผ่าตัดมีวัตถุประสงค์ที่จะเปิดช่องท้องเพื่อสำรวจพยาธิสภาพ ตัดส่วนของลำไส้ซึ่งเน่าตายและแตกทะลุออก ล้างระบายการปนเปื้อน และยกลำไส้เปิดออกยังผนังหน้าท้อง (enterostomy) เทคนิคการผ่าตัดโดยทั่วไปนิยมเปิดแผลผ่าตัดตามแนวขวาง (transverse trans-rectus supraumbilical incision) เมื่อเข้าสู่ช่องท้อง ดูดซับสิ่งปนเปื้อน และนำลำไส้ออกจากช่องท้อง (evisceration) เพื่อสำรวจจุดตลอดความยาวลักษณะของลำไส้ที่พบขณะผ่าตัดมักจะมีจุดเลือดออกหรือเลือด สีดำคล้ำและอาจมีฟองลมบนผนัง การตัดสินใจตัดลำไส้และต่อหรือยก enterostomy นอกจากจะขึ้นกับความยาวของลำไส้ส่วนที่เน่าตายแล้ว ยังขึ้นกับระดับการปนเปื้อนตลอดจนสภาพโดยรวมของระบบไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วย ในรายที่การปนเปื้อนไม่มากนัก การแตกทะลุเป็นเฉพาะที่ และส่วนของลำไส้ที่จำเป็นต้องตัดออกมีความยาวไม่มาก การตัดส่วนที่เน่าตายออกและทำ primary anastomosis สามารถกระทำได้อย่างปลอดภัย<sup>37</sup> กรณีซึ่งส่วนของการเน่าตายมีขอบเขตไม่ชัดหรือมีความยาวมาก ช่องท้องมีการปนเปื้อนมากและระบบการไหลเวียนโลหิตของผู้ป่วยไม่เสถียรพอ การยกทั้งสองปลายของลำไส้ที่ตัดไว้เป็นทวารเทียมบริเวณ

ส่วนล่างของช่องท้องในเบื้องต้น เป็นการลดความเสี่ยงที่อาจเกิดจากการรั่วของรอยต่อ

เทคนิคการยกปลายลำไส้เปิดเป็นทวารเทียมควรยกทั้งสองปลายเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหา enterocele การยกสองปลายคู่กัน หรือแยกออกจากกัน มิใช่ประเด็นสำคัญเท่าการยกให้ห่างจากแผลผ่าตัดและเทคนิคการดูแลทวารเทียมหลังผ่าตัด เหตุซึ่งควรยกลำไส้ในบริเวณแยกจากแผลผ่าตัดเนื่องจากการปนเปื้อนของอุจจาระบนแผลผ่าตัดมีโอกาสก่อให้เกิดการติดเชื้อและแผลแยก ในทางกลับกัน ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดกับแผลผ่าตัด เช่น แผลแยก มีโอกาสที่จะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของทวารเทียมตามมาเช่นกัน

มีความพยายามที่จะรักษาส่วนของลำไส้ซึ่งขาดเลือด มีสีคล้ำห่อเลือดแต่ยังไม่ตายโดยสมบูรณ์ควรหลีกเลี่ยงการตัดลำไส้ออกอย่างกว้างขวางทำให้เหลือความยาวของลำไส้ไม่น้อยกว่า 30-40 เซนติเมตรเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดกลุ่มอาการลำไส้สั้น กรณีที่มีลำไส้ส่วนซึ่งไม่สามารถแยกชัดเจนว่าเน่าตายโดยสมบูรณ์แล้วหรือไม่ หลังจากควบคุมการปนเปื้อนแล้วอาจวางส่วนซึ่งไม่ชัดเจนกลับในช่องท้องและให้เวลาแก่ลำไส้โดยผ่าตัดเปิดช่องท้องเพื่อประเมินซ้ำ (second look) ในอีก 48-72 ชั่วโมงต่อมา การให้เวลาในลักษณะดังกล่าวเป็นการรอให้ขอบเขตการตายชัดเจนขึ้น ลด

การตัดส่วนของลำไส้โดยไม่จำเป็น<sup>37</sup> และในรายซึ่งได้รับการวางแผนที่จะเปิดสำรวจช่องท้องซ้ำ การนำแนวทางการปิดผนังหน้าท้องชั่วคราวในลักษณะ vacuum dressing เช่นที่ใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บบริเวณช่องท้องมาประยุกต์ใช้ได้ (รูปที่ 5)

กรณีที่ลำไส้มีการเน่าตายอย่างกว้างขวางหรือมีรอยรั่วหลายแห่งเป็นหย่อมๆ (skip lesions) พบได้ราวร้อยละ 10 จะเป็นกรณีที่ตัดสินใจให้การรักษายากประการหนึ่ง อัตราการเสียชีวิตของทารกซึ่งมี pan-intestinal NEC สูงถึงร้อยละ 80-90<sup>38</sup> แนวทางการรักษาในปัจจุบันอิงอยู่บนหลักฐานระดับรายงานผู้ป่วยหรือ case series ขนาดเล็ก หากไล่เรียงจากทำน้อยไปหามาก จะประกอบด้วย การปิดช่องท้องโดยไม่ทำอะไรเลย (open-and-close) ประการหนึ่ง ประการถัดมาคือการผ่าตัดยกทวารเทียมไว้ในส่วนต้นของลำไส้และทิ้งลำไส้ส่วนปลายไว้เพื่อรอเปิดสำรวจช่องท้องซ้ำสำหรับแนวทางการตัดลำไส้ส่วนที่ตายออกในลักษณะ debridement และควบคุมการรั่วของอุจจาระจากลำไส้ที่เหลืออยู่ด้วยการใช้คลิปหนีบไว้และวางลำไส้คืนกลับช่องท้อง (clip and drop back) เพื่อรอเปิดสำรวจช่องท้องซ้ำโดยไม่เปิดทวารเทียมแต่แรกได้รับการรายงานความสำเร็จในผู้ป่วย NEC 3 ราย<sup>39</sup> แนวคิดเรื่อง patch drain and wait ซึ่งหมายถึงการผ่าตัดเปิด



รูปที่ 5 แสดงภาพตัวอย่างสาธกกรณีปิดช่องท้องชั่วคราวในทารกป่วยด้วยลำไส้อักเสบเน่าตายซึ่งจำเป็นต้องรับการผ่าตัดหลายครั้ง C: ทวารเทียม D: แผลผ่าตัดแยก (dehiscense) V: การใช้ vacuum dressing

ช่องท้องเพื่อเย็บปิดรูรั่วบนลำไส้โดยไม่มีการตัดและไม่มีการยกทวารเทียม (no resection & no enterostomy) วางท่อระบายสองข้างและรอดูการเปลี่ยนแปลง 7-14 วัน ได้รับการเผยแพร่มาก่อนที่เทคนิคการใส่ท่อระบายข้างเดียวจะได้รับความนิยม<sup>40</sup> อย่างไรก็ตามสิ่งที่แตกต่างระหว่าง patch drain and wait กับ การใส่ท่อระบายช่องท้องซึ่งได้กล่าวต่อไปคือ วิธีการแรกเชื่อในเรื่องความจำเป็นในการเปิดช่องท้องเพื่อจัดการการปนเปื้อนและเย็บซ่อมปิดลำไส้ภายใต้จักษุทรรศน์โดยตรง (under direct vision) การตัดลำไส้ที่ตายและร้อยปล้องลำไส้ส่วนที่เหลือเข้าด้วยกันบน intraluminal stent โดยไม่เย็บ anastomosis เป็นความพยายามในการปิดข้อต่อของเทคนิค clip and drop back ซึ่งยังมีความจำเป็นต้องสูญเสียความยาวของลำไส้ส่วนหนึ่งจากการหนีหรือผูก<sup>41</sup>

### การใส่ท่อระบายช่องท้อง (primary peritoneal drainage; PPD)

ในปี พ.ศ. 2520 Ein และคณะ<sup>42</sup> ได้รายงานเบื้องต้นเกี่ยวกับเทคนิคการใส่ท่อระบายช่องท้องในผู้ป่วย NEC ซึ่งมีการแตกทะลุของลำไส้โดยการใส่ท่อระบายช่องท้องให้กับทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยมาก (700-1,600 กรัม) จำนวน 5 ราย ซึ่งป่วยด้วย NEC และมีอาการหนักเกินกว่าที่จะดมยาสลบเพื่อผ่าตัด การใส่ท่อระบายกระทำผ่านแผลผ่าตัดขนาดเล็กบริเวณด้านขวาล่างของช่องท้องโดยใช้ยาชาเฉพาะที่ ทารก 3 ใน 5 ราย รอดชีวิตและในจำนวนนี้ 1 ราย มีลำไส้ตีบ (intestinal stricture) ในระยะต่อมา เป็นที่น่าสนใจว่า การตรวจศพทารกซึ่งเสียชีวิต 2 ราย ไม่พบรอยรั่วบริเวณลำไส้ และ 3 ปีต่อมา คณะผู้ศึกษากลุ่มเดียวกันรายงานผลการรักษา PPD เพิ่มเติมในผู้ป่วย 15 ราย น้ำหนัก 600-3,040 กรัม ในจำนวนนี้ครึ่งหนึ่งหนักน้อยกว่า 1,000 กรัม โดยผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 46) รอดชีวิต<sup>43</sup>

รายงานการศึกษาในเวลาต่อมาเป็นข้อมูลจากการศึกษาย้อนหลัง (retrospective review) ที่ส่วนใหญ่มี selection bias กล่าวคือผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ

การใส่ท่อระบายช่องท้อง มักจะมีอาการหนักกว่าหรือมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า สิ่งที่ตามมาคืออัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มซึ่งได้รับการผ่าตัดสำรวจช่องท้อง<sup>44-46</sup> มีการศึกษาซึ่งเป็น multi-center randomized trial ขนาดใหญ่สองการศึกษา ในระยะเวลาไล่เลี่ยกัน ได้แก่ NECSTEPS trial และ NET trial (ตารางที่ 4) ไม่สามารถแสดงความแตกต่างของอัตราการรอดของผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาทั้งสองแนวทางได้<sup>47,48</sup> ในเวลาต่อมาข้อมูลจากการศึกษาทั้งสองได้รับการนำมาทำ meta-analysis ภายใต้การกำกับของ Cochrane Collaboration<sup>48</sup> การวิเคราะห์ดังกล่าวไม่พบความแตกต่างในอัตราการรอดที่ 28 วัน 90 วัน และ 6 เดือน

แม้หลักฐานที่มีอยู่ในปัจจุบันยังไม่อาจสนับสนุนว่า PPD เป็นหัตถการทางเลือกซึ่งสามารถทดแทนการผ่าตัดสำรวจช่องท้องสำหรับผู้ป่วยทารกซึ่งประสบปัญหาลำไส้เน่าทุกราย ศัลยแพทย์ส่วนหนึ่งมีแนวโน้มที่จะใส่ท่อระบายก่อนการผ่าตัดเปิดช่องท้องด้วยความเชื่อว่าเป็นการ stabilize ผู้ป่วยเพื่อให้มีความเสี่ยงลดลง กระนั้นก็ตาม รายงานจากคณะผู้วิจัยหลักของ NET trial แสดงให้เห็นว่า PPD มีได้ช่วยในการพยากรณ์ล้มเหลวของระบบบอวัยวะ<sup>48</sup> บทบาทที่ไม่มีข้อโต้แย้งประการเดียวของ PPD ในปัจจุบันจึงอยู่ที่ NEC ในทารกแรกเกิด น้ำหนักตัวน้อยมากซึ่งระบบไหลเวียนโลหิตไม่เสถียรพอที่จะเข้ารับการผ่าตัดใหญ่

เทคนิคการใส่ท่อระบายกระทำภายใต้การใช้ยาชาเฉพาะที่และเลือกลงแผลผ่าตัดบริเวณด้านซ้ายล่างของช่องท้อง หรืออาจใส่ทั้งสองด้านของช่องท้อง โดยใช้ท่อระบายชนิดนิ่ม ปลายท่อต่อลงระบบซึ่งปราศจากเชื้อ ไม่นิยม irrigate สารน้ำเข้าล้างช่องท้องผ่านท่อระบายนี้

### การดูแลระยะหลังผ่าตัด

หลังผ่าตัดผู้ป่วยควรได้รับการดูแลต่อในหออภิบาลทารกแรกเกิด โดยดูแลให้การพยุกระบบไหลเวียนโลหิตด้วยสารน้ำและยาพยุความดันโลหิต (inotropic drugs) พยุกระบบหายใจโดยใช้เครื่องช่วยหายใจ เผื่อระวังความผิดปกติในการแข็งตัวของ

ตารางที่ 4 สรุปการศึกษาแบบ randomized control trial ซึ่งมีวัตถุประสงค์เปรียบเทียบแนวทางการรักษาทางศัลยศาสตร์สำหรับภาวะลำไส้อักเสบเน่าตายในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อย

	NECSTAGES	NET trial
ผู้วิจัยหลัก/สถาบันหลัก	R. Lawrence Moss, Yale University School of Medicine, USA	Clare M Rees, Institute of Child Health, UK
วารสารซึ่งรายงาน	New England Journal of Medicine 2006;354:2225-34	Annals of Surgery 2008;248:44-51
สถาบันที่เข้าร่วม	NICU 15 แห่งในทวีปอเมริกาเหนือ	SNU 31 แห่งใน 13 ประเทศทั่วโลก
ระยะเวลาเปิดรับผู้ป่วย	กรกฎาคม 1999 - พฤษภาคม 2005	ตุลาคม 2002 - มีนาคม 2006
สมมติฐานหรือคำถามหลัก	Does PPD improved survival as compared to laparotomy and resection for VLBW premature infants with perforated NEC?	Does PPD, compared with primary laparotomy, improve outcome of ELBW infants with bowel perforation?
เกณฑ์นำเข้า	ทารกคลอดก่อน 34 สัปดาห์ น้ำหนักแรกคลอด <1,500 กรัม ซึ่งมีหลักฐานของ pneumo-peritoneum ได้แก่ จากภาพรังสีจากการเจาะดูดน้ำช่องท้อง หรือจากความเห็นร่วมของแพทย์	ทารกน้ำหนักตัว <1,000 กรัม ซึ่งมีหลักฐานของ pneumoperitoneum จากภาพรังสี
เกณฑ์คัดออก	ความพิการร่วมของระบบทางเดินอาหาร เคยผ่าตัดช่องท้องมาก่อน หรือมี IVH ระดับรุนแรง	เคยมี NEC มาก่อนครั้งนี้ เคยผ่าตัดหรือใส่ท่อระบาย หรือมี IVH ระดับรุนแรง
จำนวนผู้ป่วยที่เข้าสู่การศึกษา	117 ราย (PPD 55 ราย และ LAP 62 ราย)	69 ราย (PPD 35 ราย และ LAP 33 ราย)
ผลการศึกษาหลัก	อัตราการเสียชีวิตในระยะ 90 วัน PPD: ร้อยละ 34.5 LAP: ร้อยละ 35.5 p-value 0.92	อัตราการระยะ 6 เดือน PPD: ร้อยละ 51.4 LAP: ร้อยละ 63.5 p-value 0.3
ผลการศึกษารอง	-ผู้ป่วย 5/55 รายในกลุ่ม PPD ได้รับการทำ salvage laparotomy เนื่องจาก clinical deterioraton และ อีก 16 ราย ได้รับการผ่าตัดเปิดท้องในภายหลัง (delayed laparotomy) -ผู้ป่วยกลุ่ม PPD รับประทานอาหารผ่านทางเดินอาหารอย่างเต็มที่ได้ช้ากว่าอย่างมีนัยสำคัญ	-ร้อยละ 74 ของผู้ป่วยกลุ่ม PPD ได้รับการผ่าตัดเปิดท้องในภายหลัง (delayed laparotomy) -PPD สามารถเป็นการรักษาแบบเบ็ดเสร็จในการรักษา NEC เพียงร้อยละ 11 ของผู้ป่วยที่รอดในกลุ่มนี้
การสรุปผล	ชนิดของการผ่าตัดไม่มีผลต่ออัตราการรอดและผลการรักษาในระยะสั้นในทารกซึ่งมี NEC	PPD ไม่อาจเป็นทางเลือกทดแทนการผ่าตัดเปิดช่องท้อง
ข้อจำกัดที่สำคัญ	ไม่สามารถนำเข้าผู้ป่วยได้ตามจำนวนเป้าหมาย ติดตามผู้ป่วยระยะสั้น	ไม่สามารถนำเข้าผู้ป่วยได้ตามจำนวนเป้าหมาย ติดตามผู้ป่วยระยะสั้น

NICU; neonatal intensive care unit, SNU; surgical neonatal unit, PPD; primary peritoneal drainage, ELBW; extremely low birth weight infants, LAP; laparotomy และ IVH; intraventricular hemorrhage

เลือด เฝาระวังภาวะตกเลือดในสมอง ให้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียกรัมลบและแบคทีเรียชนิด anaerobe ต่อไป 7-10 วัน หรือจนกระทั่งหมดภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต ควรใส่ท่อสวนกระเพาะอาหารเพื่อระบายทางเดินอาหารจนกว่าจะมีสัญญาณการเริ่มการทำงานของลำไส้ การให้อาหารผ่านทางเดินอาหารจะเริ่มได้เมื่อทารกฟื้นตัวจากภาวะวิกฤติและหมดภาวะติดเชื้อ โดยทั่วไปมักเป็นเวลา 2-3 สัปดาห์ โภชนบำบัดทางหลอดเลือดดำจึงเป็นองค์ประกอบสำคัญในการดูแลทารกเหล่านี้

เวลาที่เหมาะสมในการปิดทวารเทียมมีความหลากหลาย ศัลยแพทย์โดยทั่วไปมีแนวโน้มที่จะรออย่างน้อย 8 สัปดาห์ หรือกระทั่งทารกน้ำหนักตัวมากกว่า 2 กิโลกรัมขึ้นไป ด้วยเหตุผลในการรอให้ adhesion ในช่องท้องลดลงระดับหนึ่ง อีกประการหนึ่งคือการลดความเสี่ยงในการดมยาสลบในทารกคลอดก่อนกำหนดซึ่งมีอายุน้อย<sup>50</sup> อย่างไรก็ตาม จากการรวบรวมข้อมูลในลักษณะ systematic review ไม่พบความแตกต่างของภาวะแทรกซ้อนระหว่างการปิดทวารเทียมก่อนและหลัง 8 สัปดาห์<sup>50</sup>

### ภาวะแทรกซ้อน

ภาวะแทรกซ้อนของการผ่าตัดทางเดินอาหารโดยทั่วไป ได้แก่ หนองฝีในท้อง การรั่วของรอยต่อ การเกิด fistula ระหว่างลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ สามารถพบได้นอกเหนือไปจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการติดเชื้อในกระแสเลือดและความล้มเหลวของระบบอวัยวะ ภาวะแทรกซ้อนทางศัลยศาสตร์ซึ่งพบได้บ่อยหรือสมควรได้รับการกล่าวถึงเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้อาจเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในระยะซึ่งทารกรอดจาก NEC ไปแล้ว<sup>51</sup> ประกอบด้วย

#### 1. ภาวะแทรกซ้อนของแผลผ่าตัด

แผลผ่าตัดบนผนังหน้าท้องในผู้ป่วย NEC มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนได้สูง ทั้งความเสี่ยงจากการขาดเลือดเนื่องจากระบบไหลเวียนโลหิตบกพร่อง จากการปนเปื้อนของเชื้อจากลำไส้ และจากความบกพร่องของกลไกการแข็งตัวของเลือด

การเย็บปิดแผลหน้าท้องจึงควรใช้ความพยายามที่จะหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าวโดยการใช้ความปราณีตในการหยุดเลือดบริเวณแผล ใช้เทคนิคการเย็บแบบเป็นคำคำ (interrupted suture) ไม่เย็บปิดผิวหนังกรณีปนเปื้อนมาก ตลอดจนวางตำแหน่งของทวารเทียมห่างจากแผลผ่าตัด กรณีซึ่งแผลมีความตึงสูงอาจปิดช่องท้องลักษณะชั่วคราวโดยเทคนิค vacuum dressing และรอกระทั่งทางเดินอาหารยุบวม (รูปที่ 5)

ไม่เฉพาะทารกซึ่งได้รับการผ่าตัดแบบเปิด แผลผ่าตัดในทารกซึ่งได้รับการรักษาโดยการใส่ท่อระบายก็มีโอกาสที่จะมีปัญหา เช่น เกิดไส้เลื่อนของแผลผ่าตัด (incisional hernia) ได้เช่นเดียวกัน

#### 2. การตกเลือดใต้ผิวหนัง (subcapsular hematoma of the liver)

ภาวะแทรกซ้อนนี้พบไม่บ่อยแต่อาจเป็นสาเหตุการเสียชีวิตได้ ยิ่งกว่านั้นเป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีโอกาสป้องกันได้ โดยเชื่อว่าการตกเลือดเป็นผลของความบกพร่องในกลไกการแข็งตัวของเลือด ซึ่งเกิดสืบเนื่องจากการติดเชื้อในกระแสเลือด รวมทั้งภัยอันตรายต่อตับที่เกิดขึ้นขณะผ่าตัด พยาธิสภาพเริ่มจากการพบการห้อเลือดขนาดเล็กใต้เปลือก Glisson ซึ่งสามารถขยายขนาดออกเป็นบริเวณกว้าง<sup>46</sup> และหากแตกออกจะกลายเป็นการตกเลือดออกสู่ช่องท้องซึ่งควบคุมได้ยาก ขณะผ่าตัดสำรวจช่องท้องในทารกเหล่านี้จึงควรระมัดระวังภัยอันตรายต่อตับที่เกิดจากเครื่องถ่าง และเมื่อเกิดขึ้น ควรให้เวลากับการหยุดการขยายของการห้อเลือด พยายามเป็นอย่างยิ่งมิให้เปลือกตับแตกออกและแก้ไขภาวะ coagulopathy ในกรณีที่เปลือกตับแตกออกและเลือดไหลไม่หยุด การวางผ้าซับเลือดหรือวัสดุห้ามเลือดรอบตับ (perihepatic packing) และวางแผนสำหรับการผ่าสำรวจซ้ำอาจเป็นประโยชน์

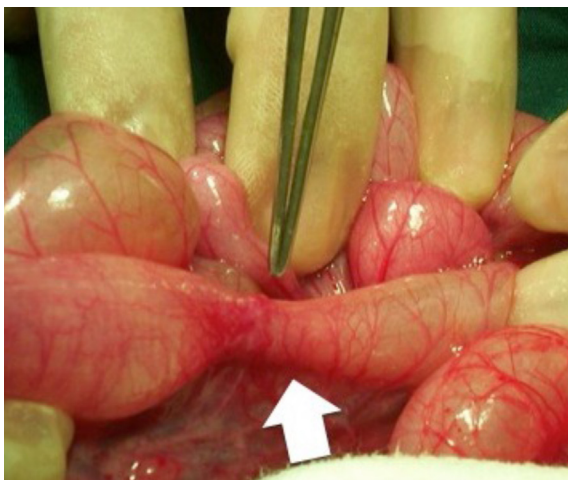
#### 3. ลำไส้ตีบ

ลำไส้ตีบหลังการรักษา NEC ซึ่งมีอาการพบได้ประมาณร้อยละ 9-36<sup>16</sup> และตัวเลขจะสูงกว่านี้หากมองหาด้วยวิธีการตรวจทางรังสีวิทยาโดยการทำ contrast study<sup>52</sup> เชื่อว่าพยาธิสรีรวิทยาเกิดจากการหดรั้งซึ่งเกิดตามหลังการอักเสบ โอกาสเกิดลำไส้ตีบไม่ขึ้นกับ

ระดับความรุนแรงของ NEC การพบ pneumatosis intestinalis หรืออายุครรภ์ขณะคลอดแต่อย่างใด การตีบ อาจพบได้แตกต่างกันตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงก่อให้เกิด การอุดตันโดยสมบูรณ์ ก่อนปิดทวารเทียม ทารกจึงควร ได้รับการตรวจประเมินทางเดินอาหารส่วนปลายและ หากพบการตีบ ลำไส้ส่วนดังกล่าวควรได้รับการแก้ไข โดยการตัดส่วนที่ตีบหรือถ่างขยายก่อนที่จะปล่อยให้ อูจจาระผ่าน (รูปที่ 6)

#### 4. กลุ่มอาการลำไส้สั้น

NEC เป็นสาเหตุที่สำคัญประการหนึ่ง ของกลุ่มอาการลำไส้สั้นในเด็ก โดยทั่วไปหากความยาว ของลำไส้เหลือน้อยกว่า 40 เซนติเมตร ผู้ป่วยมักจำเป็นต้องได้รับโภชนบำบัดทางหลอดเลือดเป็นระยะเวลา นานขึ้น ความพยายามในการเก็บส่วนของลำไส้ไว้ ให้มากที่สุดจึงมีความสำคัญสำหรับผู้ดูแลนี้ การดูแลทารกซึ่งประสบปัญหาดังกล่าวนี้มุ่งไปยัง การทำให้ลำไส้กลับมามี continuity โดยเร็ว ซึ่งหมายถึง การแก้ไขภาวะลำไส้ตีบ การปิดทวารเทียมเร็วขึ้น เพื่อนำ ส่วนของทางเดินอาหารมาใช้ตลอดความยาวที่มี ตลอดจน กระตุ้นให้ลำไส้มีการปรับตัว (adaptation)



รูปที่ 6 ลักษณะที่พบขณะผ่าตัดของภาวะลำไส้เล็กตีบ ที่เกิดตามหลังภาวะอักเสบเน่าตายของลำไส้ ในทารก (บริเวณศรชี้)

#### ผลการรักษาในระยะยาว

อัตราการรอดของทารกซึ่งประสบปัญหา NEC แปรผกผันกับความรุนแรงของโรค ความยาวของลำไส้ ซึ่งเกิดพยาธิสภาพ และน้ำหนักตัวของทารก รายงานอัตรา รอดในยุคปัจจุบันอยู่ที่ประมาณร้อยละ 60-70 ใน NEC ระดับ 2 ขึ้นไป<sup>7,16</sup> ซึ่งเป็นตัวเลขที่ไม่มีมีการเปลี่ยนแปลง จากในอดีตมากนัก เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า NEC ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดมีอัตราการรอด ในภาพรวมต่ำกว่ารายซึ่งประสบความสำเร็จในการรักษา โดยไม่ต้องผ่าตัด การศึกษาจากแอฟริการายงานหนึ่ง พบอัตราการรอดในระยะ 30 วันแรก ร้อยละ 69 อย่างไรก็ตาม ทารกเสียชีวิตด้วยภาวะแทรกซ้อนในระยะถัดมาเพิ่มเติม จนเหลืออัตราการรอดระยะยาวเพียงร้อยละ 50 ความผิดปกติ ของระบบประสาทและพัฒนาการสูงถึงร้อยละ 49<sup>51</sup>

#### การป้องกันภาวะลำไส้อักเสบเน่าตายในทารก

มาตรการป้องกัน NEC ในทารกที่มีความเสี่ยง ซึ่งได้รับการยอมรับกันในปัจจุบันคือ การเลือกให้นม มารดาและบริหารนมโดยใช้ standardized feeding protocol<sup>53</sup> การใช้ probiotic หมายถึง การให้เชื้อแบคทีเรีย ที่ยังมีชีวิตเข้าสู่ทางเดินอาหารของทารก ซึ่งโดยทั่วไป หมายถึง Lactobacillus, Bifidobacterium และ Streptococcus<sup>20</sup> แนวทางดังกล่าวได้รับการพิสูจน์ซึ่งประโยชน์ ในการรณรงค์กลไกการป้องกันของเยื่อบุผิวลำไส้ผ่าน การหลั่ง immunoglobulin A การควบคุมสมดุลย์ของ การสร้างและการตายของเยื่อบุผิว การลดการสร้าง nitric oxide ตลอดจนควบคุม intestinal permeability<sup>16,20,54,55</sup> ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนประโยชน์ของ probiotic ในการลดอุบัติการณ์ของ NEC<sup>56</sup> การป้องกัน NEC ซึ่งยังอยู่ในระดับการศึกษาวิจัยในระดับวิทยาศาสตร์ พื้นฐานซึ่งประกอบด้วยการใช้ epidermal growth factor และ erythropoietin เป็นต้น

## สรุป

โรคลำไส้อักเสบเน่าตายในทารกยังคงเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อย ในทางศัลยกรรม ประเด็นท้าทายอยู่ที่การเลือกจังหวะเวลาและการเลือกวิธีการผ่าตัดที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละราย โดยนอกจากมุ่งเอาชีวิตรอด ยังต้องคำนึงถึงการหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนของทางเดินอาหารในระยะยาวอีกด้วย แนวทางการศึกษาวิจัย NEC ในอนาคตมุ่งไปที่มาตรการป้องกันที่มีประสิทธิภาพ

## เอกสารอ้างอิง

1. Blakely ML, Gupta H, Lally KP. Surgical management of necrotizing enterocolitis and isolated intestinal perforation in premature neonates. *Semin Perinatol* 2008; 32: 122 - 6.
2. Fox TP, Godavitarne C. What really causes necrotising enterocolitis? *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 628317.
3. Maayan-Metzger A, Itzhak A, Mazkereth R, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol* 2004; 24: 494 - 9.
4. Lambert DK, Christensen RD, Baer VL, et al. Fulminant necrotizing enterocolitis in a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 2012; 32: 194 - 8.
5. Sangkhathat S, Kunapermsiri T, Leksrisakun P, et al. Gastric perforation in very low birth weight infants following indomethacin administration: 2 case reports. *Siriraj Hosp Gaz* 2000; 52: 492 - 6.
6. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16: 145 - 50.
7. Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2012; 39: 387 - 401.
8. Llanos AR, Moss ME, Pinzòn MC, Dye T, et al. Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16: 342 - 9.
9. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, et al. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the

United States. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20: 498 - 506.

10. Gagliardi L, Bellù R, Cardilli V, et al. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 206 - 10.
11. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 366 - 72.
12. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012; 129: e298 - 304.
13. Carter BM, Holditch-Davis D. Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: how race, gender, and health status contribute. *Adv Neonatal Care* 2008; 8: 285 - 90.
14. Boo NY, Cheah IG. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units. *Singapore Med J* 2012; 53: 826 - 31.
15. Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, et al. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. *Pediatr Res* 2012; 72: 531 - 8.
16. Wu SF, Caplan M, Lin HC. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatr Neonatol* 2012; 53: 158 - 63.
17. Bak SY, Lee S, Park JH, et al. Analysis of the association between necrotizing enterocolitis and transfusion of red blood cell in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr* 2013; 56: 112 - 5.
18. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis-part II: risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 174 - 9.
19. Rüegger C, Hegglin M, Adams M, et al. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatr* 2012; 12: 17 - 28.
20. Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis:

- recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008; 32: 70 - 82.
21. Thyoka M, de Coppi P, Eaton S, et al. Advanced necrotizing enterocolitis part 1: mortality. *Eur J Pediatr Surg* 2012; 22: 8 - 12.
  22. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, et al. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv Neonatal Care* 2012; 12: 77 - 87.
  23. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1039 - 42.
  24. González-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A, et al. The age of necrotizing enterocolitis onset: an application of Sartwell's incubation period model. *J Perinatol* 2011; 31: 519 - 23.
  25. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990; 336: 1519 - 23.
  26. Grave GD, Nelson SA, Walker WA, et al. New therapies and preventive approaches for necrotizing enterocolitis: report of a research planning workshop. *Pediatr Res* 2007; 62: 510 - 4.
  27. Afrazi A, Sodhi CP, Richardson W, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: toll-like receptors and beyond. *Pediatr Res* 2011; 69: 183 - 8.
  28. Gribar SC, Sodhi CP, Richardson WM, et al. Reciprocal expression and signaling of TLR4 and TLR9 in the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis. *J Immunol* 2009; 182: 636 - 46.
  29. Nanthakumar N, Meng D, Goldstein AM, et al. The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis: an immature innate immune response. *PLoS One* 2011; 6: e17776.
  30. McBride WJ, Roy S, Brudnicki A, et al. Correlation of complex ascites with intestinal gangrene and perforation in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 887 - 9.
  31. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1 - 7.
  32. Henry MC, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Annu Rev Med* 2009; 60: 111 - 24.
  33. Tam AL, Camberos A, Applebaum H. Surgical decision making in necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation: predictive value of radiologic findings. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1688 - 91.
  34. Henry MC, Lawrence Moss R. Surgical therapy for necrotizing enterocolitis: bringing evidence to the bedside. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 181 - 90.
  35. Molik KA, West KW, Rescorla FJ, et al. Portal venous air: the poor prognosis persists. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1143 - 5.
  36. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 371 - 6.
  37. Guelfand M, Santos M, Olivos M, et al. Primary anastomosis in necrotizing enterocolitis: the first option to consider. *Pediatr Surg Int* 2012; 28: 673 - 6.
  38. Kosloske AM. Necrotizing enterocolitis. In: Puri P. *Newborn surgery*. 2<sup>nd</sup> ed. London: 2003, Arnold; p.501 - 12.
  39. Vaughan WG, Grosfeld JL, West K, et al. Avoidance of stomas and delayed anastomosis for bowel necrosis: the 'clip and drop-back' technique. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 542 - 5.
  40. Moore TC. Successful use of the "patch, drain, and wait" laparotomy approach to perforated necrotizing enterocolitis: is hypoxia-triggered "good angiogenesis" involved? *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 356 - 63.
  41. Lessin MS, Schwartz DL, Wesselhoeft CW Jr. Multiple spontaneous small bowel anastomosis in premature infants with multisegmental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 170 - 2.
  42. Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1977; 12: 963 - 7.
  43. Janik JS, Ein SH. Peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis (NEC) perforation: a second look. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 565 - 6.
  44. Cheu HW, Sukarochana K, Lloyd DA. Peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 557 - 61.
  45. Morgan LJ, Shochat SJ, Hartman GE. Peritoneal



- drainage as primary management of perforated NEC in the very low birth weight infant. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 310 - 4.
46. Horwitz JR, Lally KP, Cheu HW, et al. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 994 - 8.
  47. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006; 354: 2225 - 34.
  48. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, et al. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008; 248: 44 - 51.
  49. Rao SC, Basani L, Simmer K, et al. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD006182.
  50. Struijs MC, Sloots CE, Hop WC, et al. The timing of ostomy closure in infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2012; 28: 667 - 72.
  51. Arnold M, Moore SW, Sidler D, et al. Long-term outcome of surgically managed necrotizing enterocolitis in a developing country. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 355 - 60.
  52. Ball WS Jr, Seigel RS, Goldthorn JF, et al. Colonic strictures in infants following intestinal ischemia. Treatment by balloon catheter dilatation. *Radiology* 1983; 149: 469 - 71.
  53. Christensen RD, Gordon PV, Besner GE. Can we cut the incidence of necrotizing enterocolitis in half-today? *Fetal Pediatr Pathol* 2010; 29: 185 - 98.
  54. Bergmann KR, Liu SX, Tian R, et al. Bifidobacteria stabilize claudins at tight junctions and prevent intestinal barrier dysfunction in mouse necrotizing enterocolitis. *Am J Pathol* 2013; 182: 1595 - 606.
  55. Chen CC, Allan Walker W. Probiotics and the mechanism of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2013; 22: 94 - 100.
  56. Patel RM, Denning PW. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? *Clin Perinatol* 2013; 40: 11 - 25.