

นิพนธ์ต้นฉบับ

Associated factors for surgical management in preterm neonate with definite necrotizing enterocolitis

Chanakan Sittisomboon, Pichaya Thanomsingh

Department of Pediatrics, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Received December 24, 2025 Revised March 21, 2025 Accepted March 26, 2025

Abstract

Background: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a devastating disease of gastrointestinal tract in premature infant. The early identification of predicting factors of NEC stage III with surgical intervention might lead to timely intervention and an improved prognosis.

Objective: To identify associated factors for predicting NEC stage III in premature infants with definite NEC.

Method: This retrospective study included 131 premature infants < 37 weeks gestation diagnosed with definite NEC at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital between 1 January 2017 and 31 December 2021. Clinical characteristics, laboratory parameters, and clinical outcomes were collected. Multivariable logistic regression was performed to define predicting factors of NEC stage III.

Results: Of the 131 infants in this cohort, 38 infants were diagnosed with NEC stage III. The significant predicting factors of NEC stage III were the platelet count on the first day of diagnosis, with a cut-off value of < 100,000 /cu.mm. (OR 6.0, 95%CI 1.2 – 30.1), serum albumin on the first day of diagnosis, with a cut-off value of < 2.8 g/dL (OR 4.9, 95% CI 1.1 – 21.4), and APGAR score at 5 minutes < 7 (OR 8.5, 95%CI 1.1 – 69.7). The mortality rate in NEC stage III was 58%.

Conclusions: Associated factors of NEC stage III were thrombocytopenia and hypoalbuminemia on the first day of diagnosis and low APGAR score at 5 minutes.

Keywords: Associated factors, necrotizing enterocolitis, preterm, surgical intervention

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรักษาด้วยการผ่าตัดในผู้ป่วยภาวะลำไส้เน่าอักเสบในทารกเกิดก่อนกำหนด

ชนากานต์ สิทธิสมบูรณ์, พิษญา ถนอมสิงห์

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามราชสิมา

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ภาวะลำไส้เน่าอักเสบเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ทารกเกิดก่อนกำหนดเสียชีวิต การหาปัจจัยสัมพันธ์กับการเกิดลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ที่จำเป็นต้องรักษาโดยการผ่าตัดอาจช่วยให้ได้รับการรักษาที่เร็วขึ้น และทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาดีขึ้น

วัตถุประสงค์: ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงที่ทำให้เกิดลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ในทารกเกิดก่อนกำหนด ที่มีภาวะลำไส้เน่าอักเสบ

วิธีการศึกษา: ทำการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังในทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2564 จำนวน 131 คน เก็บข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลทางคลินิก ผลตรวจห้องปฏิบัติการ วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ด้วยสถิติ multivariable logistic regression

ผลการศึกษา: ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นลำไส้เน่าอักเสบทั้งหมด 131 รายมีทารกเกิดก่อนกำหนดที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 จำนวน 38 ราย ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ที่ต้องรักษาโดยการผ่าตัด ได้แก่ ค่าเกล็ดเลือดในวันที่วินิจฉัยวันแรกโดยมี cut-off ที่ $< 100,000$ /cu.mm. (OR 6.0, 95%CI 1.2 – 30.1) ค่าอัลบูมินในเลือดในวันที่วินิจฉัยวันแรกมี cut-off ที่ < 2.8 g/dL (OR 4.9, 95%CI 1.1 – 21.4) และค่า APGAR นาทีที่ 5 ที่น้อยกว่า 7 (OR 8.5, 95%CI 1.1 – 69.7) อัตราการเสียชีวิตในกลุ่มลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 คิดเป็นร้อยละ 58

สรุป: ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ที่ต้องการรักษาโดยการผ่าตัด ได้แก่ ค่าเกล็ดเลือดระดับอัลบูมินในเลือด ในวันแรกที่ได้รับการวินิจฉัยลำไส้เน่าอักเสบ และ APGAR score นาทีที่ 5 ที่ต่ำ

คำสำคัญ: ปัจจัยที่สัมพันธ์, ลำไส้เน่าอักเสบ, ทารกเกิดก่อนกำหนด, การรักษาโดยการผ่าตัด

บทนำ

ภาวะลำไส้เน่าอักเสบ (Necrotizing Enterocolitis : NEC) เป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตของทารกแรกเกิดก่อนกำหนด โดยพบประมาณร้อยละ 7 ในทารกเกิดก่อนกำหนด น้ำหนักน้อยมาก (very low birth weight: VLBW) และสัมพันธ์กับอัตราการตายที่สูงถึงร้อยละ 20-30¹ ยังไม่สามารถหาสาเหตุที่แน่ชัดของโรคนี้ โดยกลไกการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบ มีหลายปัจจัย มีการศึกษาในประเทศไทยเรื่องปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบ พบว่าสัมพันธ์กับอายุครรภ์ที่น้อย มารดามีภาวะ chorioamnionitis หรือการที่ไม่ได้รับการฝากครรภ์² การวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ ใช้อาการและอาการแสดง ร่วมกับหลักฐานทางรังสีวิทยาและผลการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยผู้ป่วยจะมีการตั้งแต่น้ำหนักน้อยจนถึงรุนแรงมาก ลำไส้มีรูทะลุและมีภาวะลมรั่วในช่องท้อง ซึ่งต้องการการผ่าตัด ในทางปฏิบัติพบว่ายังมีปัญหาในการติดตามการเปลี่ยนแปลงของ ความรุนแรงผู้ป่วย เนื่องจากไม่มีอาการแสดงที่ชัดเจน โดยเฉพาะในทารกเกิดก่อนกำหนดมาก ร่วมกับไม่มีหลักฐานทางรังสีวิทยาที่จำเพาะ และมีความแม่นยำในผลทางห้องปฏิบัติการต่ำ อาจทำให้เริ่มการรักษาได้ไม่ทันท่วงที นำไปสู่ผลการรักษาที่ไม่ดีหรือมีภาวะแทรกซ้อนเพิ่มสูงขึ้น ในการรักษาด้วยการผ่าตัดนั้น พบว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิตมีผลกระทบระยะยาวตามมา เช่น มีภาวะลำไส้รั่ว ลำไส้อุดตัน มีปัญหาการดูดซึมสารอาหาร การติดเชื้อในช่องท้อง⁴ เป็นต้น มีการศึกษาในต่างประเทศเรื่องปัจจัยที่ทำนายการต้องได้รับการรักษาโดยผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีลำไส้เน่าได้แก่ อายุครรภ์น้อย น้ำหนักแรกเกิดน้อย อาการแสดงทางหน้าท้อง ผลทางรังสีวิทยา ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือผลการตรวจ biomarker ต่าง ๆ⁵⁻⁹ เพื่อให้สามารถให้การรักษาผู้ป่วยได้ทันท่วงที ในประเทศไทยยังไม่มี การศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 รวมทั้งมีความแตกต่างของเชื้อชาติ แนวทางการได้รับนมรวมถึงการใช้นมมารดา

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการได้รับการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นลำไส้เน่าอักเสบ (definite NEC) ซึ่งอาจช่วยพัฒนาผลลัพธ์ในการรักษาทั้งในระยะสั้นและระยะยาวและลดโอกาสการเสียชีวิตได้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ที่ต้องรักษาโดยการผ่าตัดในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีได้รับการวินิจฉัยลำไส้เน่าอักเสบ โดยศึกษาทั้งปัจจัยก่อนเกิด อาการแสดง รวมทั้งผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

วิธีการศึกษา

ทำการศึกษแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) จากเวชระเบียนผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่เข้ารับการรักษาที่หอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤติและหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดป่วย โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2560 ถึง 31 ธันวาคม 2564 โดยเกณฑ์คัดเข้าได้แก่ ผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ ที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่ามีลำไส้เน่าอักเสบหรือลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 2 (definite NEC หรือ NEC stage IIA) ตามเกณฑ์ Modified Bell Staging Criteria¹¹ ได้แก่ สัญญาณชีพ เช่น อุณหภูมิกายไม่คงที่ ภาวะหยุดหายใจ ชีพจรเต้นเร็ว ร่วมกับ อาการทางลำไส้ เช่น นมไม่ย่อย ท้องอืด ถ่ายอุจจาระปนเลือดร่วมกับภาพถ่ายรังสีช่องท้องพบ Ileus, pneumatosis intestinalis หรือ portal vein gas ที่ยืนยันการอ่านภาพรังสี โดยกุมารแพทย์ทารกแรกเกิด หรือ รังสีแพทย์ และเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะพิการแต่กำเนิดอย่างรุนแรง ผู้ป่วยที่มีภาวะ isolated spontaneous intestinal perforation (SIP) ซึ่งใช้การวินิจฉัยจากผลภาพถ่ายรังสีช่องท้อง ไม่มีหลักฐานของ portal venous gas หรือ pneumatosis intestinalis ร่วมกับขณะผ่าตัด พบลำไส้ส่วนที่มีการทะลุยังสุขภาพดี และไม่มีหลักฐานว่าลำไส้ส่วนปลายมีการอุดตันหรือผลทางจุลพยาธิวิทยา (histopathology) ไม่พบหลักฐานของลำไส้เน่า หรือ ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดช่องท้องที่ไม่เกี่ยวข้องกับภาวะลำไส้เน่าอักเสบ เช่น Hirschsprung disease หรือข้อมูลไม่ครบถ้วน

โครงร่างงานวิจัยผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา (เลขที่โครงการวิจัย 65067)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

อ้างอิงจากการศึกษาของ Sharif SP และคณะ⁹ ที่พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการผ่าตัดในภาวะลำไส้เน่าอักเสบ คือ ระดับอัลบูมินในเลือดที่เวลา 2 วันหลังจากการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบต่ำกว่า 2 g/dL มีค่า RR 1.73 และคำนวณโดย Epitools epidemiological calculator¹⁰ ได้ขนาดตัวอย่างประชากร คือ ทารกที่มีภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 จำนวน 36 คน

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

เก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะลำไส้เน่า ระยะ 2 ขึ้นไปที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย ประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด

ภาวะครรภ์แฝด APGAR score วิธีการคลอด ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ ร่วมกับข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ วันที่เริ่มวินิจฉัย ภาวะ hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) ชนิดของนม อายุที่รับนมได้เต็ม อาการแสดงทางหน้าท้อง (abdominal signs) ร่วมกับข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และภาพถ่ายรังสีช่องท้อง และสุดท้ายข้อมูลด้านการรักษาและผลแทรกซ้อน

ผลลัพธ์หลัก ได้แก่ ภาวะลำไส้เน่าระยะที่ 3 วินิจฉัยโดยใช้อาการ อาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกับภาพถ่ายรังสีช่องท้องตาม modified Bell's staging criteria¹¹ โดยเป็นภาวะลำไส้เน่าอักเสบที่จำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัด ซึ่งการได้รับการผ่าตัดจะขึ้นกับอาการและความพร้อมของผู้ป่วย

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรมทางสถิติ Stata 14 โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาสำหรับข้อมูลพื้นฐานของทารก ข้อมูลทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่องใช้ independent t-test กับข้อมูลที่มีการกระจายตัวปกติ และใช้ Mann-Whitney U test ในข้อมูลที่ไม่กระจายตัวตามปกติ เปรียบเทียบข้อมูล categorical โดยใช้ exact probability test วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะลำไส้เน่าระยะที่ 3 โดย multivariable logistic regression และในการเปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปร โดย ถ้า p-value <0.05 จะถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

มีทารกได้รับการวินิจฉัยด้วย ICD 10 รหัส P77 จำนวน 395 ราย มีทารกแรกเกิดอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่ามีลำไส้เน่าอักเสบ หรือภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 2 ขึ้นไป ที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งสิ้น 131 ราย โดยมีทารกที่ได้รับการวินิจฉัยสุดท้ายเป็นภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 2 (NEC stage II) จำนวน 93 ราย (ร้อยละ 71) และได้รับการวินิจฉัยภาวะลำไส้เน่าอักเสบ ระยะที่ 3 (NEC stage III) จำนวน 38 ราย (ร้อยละ 29) โดยมี 17 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ตั้งแต่แรกวินิจฉัย และได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด 34 ราย มี 4 รายไม่ได้รับการผ่าตัดเนื่องจากอาการไม่คงที่

ลักษณะทางคลินิกของทารกที่เข้ามาในการศึกษา (ตารางที่ 1) พบว่าปัจจัยด้าน เพศ เชื้อชาติ การตั้งครรภ์แฝด วิธีการคลอด ลักษณะน้ำคร่ำ ภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์ของมารดา ทารกที่มารดาได้รับยาเสพติดหรือดื่มก่อนคลอด และการได้ยาปฏิชีวนะก่อนคลอด ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม

ในปัจจัยด้านข้อมูลทางคลินิก พบว่า ชนิดของนมที่รับประทาน ค่าเม็ดเลือดขาว ค่าแลคเตท (lactate) ไม่พบที่มีความสัมพันธ์กับการเป็นภาวะลำไส้เน่าระยะที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการวิเคราะห์ด้วย univariable logistic regression พบว่ามีปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 3 ในทารกเกิดก่อนกำหนด ได้แก่ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด คะแนน APGAR ที่ 1, 5 และ 10 นาที การมี hsPDA ระดับอัลบูมินในเลือดและค่าเกล็ดเลือด ในวันแรก ค่า C-reactive protein (CRP) ในวันแรก และวันที่ 3 และค่า bicarbonate ในวันแรกที่วินิจฉัย โดยในกลุ่มลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 3 จะมีอายุครรภ์น้อยกว่า น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า คะแนน APGAR ที่ 1, 5 และ 10 นาทีน้อยกว่าทารกที่มีลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value <0.001) ในทารกที่มีลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 3 จะพบภาวะ hsPDA สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ระดับอัลบูมินในเลือดและค่าเกล็ดเลือดในวันแรก และวันที่ 3 และค่า bicarbonate ในวันแรกที่วินิจฉัยในทารกที่มีลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 3 มีค่าต่ำกว่าทารกที่มีลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่า CRP ในวันแรกที่วินิจฉัย และวันที่ 3 ในทารกที่มีลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 3 จะสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value <0.001)

ผลการรักษาพบว่าในกลุ่มทารกที่มีภาวะลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 3 มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า โดยพบว่ามีจำนวน 22 ราย (ร้อยละ 58) เทียบกับกลุ่มที่มีภาวะลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 2 เสียชีวิตจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 3.2) ในกลุ่มทารกที่มีภาวะลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 3 พบภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้แก่ stricture/adhesion จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 24) short bowel syndrome จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 13) anastomotic complication จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 5) ส่วนกลุ่มมีภาวะลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 2 ไม่พบภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของทารกที่เข้าในการศึกษา แบ่งตามการวินิจฉัยสุดท้าย เป็น ลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 2 และระยะที่ 3

ลักษณะทางคลินิก, n (%)	NEC III จำนวน (ร้อยละ) N = 38	NEC II จำนวน (ร้อยละ) N = 93	p value
อายุครรภ์ (สัปดาห์), mean±SD	28.7±2.9	30.5±2.8	0.001
น้ำหนัก (กรัม), mean±SD	1,064.8±369.6	1,390.7±446.5	< 0.001

ลักษณะทางคลินิก, n (%)	NEC III จำนวน (ร้อยละ) N = 38	NEC II จำนวน (ร้อยละ) N = 93	p value
เพศ: ชาย	25 (66)	53 (57)	0.43
เชื้อชาติ: ไทย	37 (97)	93 (100)	0.29
ภาวะครรภ์แฝด	12 (32)	19 (20)	0.18
APGAR score, mean±SD			
- นาทีที่ 1	4.7±2.5	6.4±2.5	< 0.001
- นาทีที่ 5	7.3±2.6	8.6±1.6	< 0.001
- นาทีที่ 10	7.9 ±1.6	9.2±1.1	< 0.001
วิธีการคลอด			
- ทางช่องคลอด	15 (39)	34 (37)	0.83
- ผ่าตัดคลอด	23 (61)	59 (63)	
ภาวะแทรกซ้อนขณะตั้งครรภ์			
- เบาหวาน	1 (3)	5 (5)	0.29
- ความดันโลหิตสูง	7 (18)	14 (15)	
- ดิabetic	17 (45)	27 (29)	
- อื่นๆ	10 (26)	41 (44)	
การได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนคลอด	27 (71)	73 (78)	0.37
การได้รับยาปฏิชีวนะก่อนคลอด	14 (37)	44 (47)	0.33
อายุขณะเกิด NEC (วัน), mean±SD	17.3±13.6	14.9±12.7	0.33
อายุครรภ์ขณะเกิด NEC, PMA (สัปดาห์), mean±SD	31.2±3.4	32.6±2.9	0.01
hsPDA	26 (68)	30 (32)	< 0.001
ชนิดของนมที่ได้รับ			
- นมมารดา	16 (53)	29 (55)	1.0
- นมผสมสูตรทารกเกิดก่อนกำหนด	14 (47)	24 (45)	

ลักษณะทางคลินิก, n (%)	NEC III จำนวน (ร้อยละ) N = 38	NEC II จำนวน (ร้อยละ) N = 93	p value
อายุที่ได้รับนมครั้งแรก (วัน), mean±SD	3.4±4.3	3.0±7.2	0.77
ลักษณะทางหน้าท้อง			
- การเพิ่มเส้นรอบวงท้อง (> 2 ซม.)	38 (100)	91 (98)	1.0
- ผื่นงูน้ำท้องแดง	3 (8)	1 (1)	0.07
- ไม่มีเสียงเคลื่อนไหวลำไส้	23 (61)	23 (25)	< 0.001
ลักษณะทางภาพรังสี			
- bowel ileus	15 (39)	84 (90)	<0.001
- pneumatosis intestinalis	5 (13)	83 (89)	<0.001
- portal vein gas	0 (0)	1 (1)	1.0
- ascites	18 (47)	0 (0)	<0.001
- pneumoperitoneum	16 (42)	0 (0)	<0.001
ผลเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเชื้อ	6 (26)	4 (7.4)	0.06
ปริมาณเม็ดเลือดขาว (cells/cu.mm.), mean±SD			
- วันแรกที่วินิจฉัย	14,714.3±13,804.5	13,606±10,454	0.63
- วันที่สามที่วินิจฉัย	11,327.6±7,369.9	12,860±12,173.8	
ปริมาณเกล็ดเลือด (/cu.mm.), mean±SD			
- วันแรกที่วินิจฉัย	109,000±103,982.2	280,583.3±138,018.7	< 0.001
- วันที่สามที่วินิจฉัย	74,182.76±43,709.6	230,000±148,429.2	< 0.001
- ปริมาณเกล็ดเลือดวันแรก < 100,000 /cu.mm.	22 (57.9)	9 (9.7)	< 0.001
ระดับไบคาร์บอเนต (mmol/L), mean±SD			
- วันแรกที่วินิจฉัย	24.2±6.3	26.9±4.4	0.009
- วันที่สามที่วินิจฉัย	27.1±6.9	27.9±4.9	0.53

ลักษณะทางคลินิก, n (%)	NEC III จำนวน (ร้อยละ) N = 38	NEC II จำนวน (ร้อยละ) N = 93	p value
ค่าการอักเสบ CRP (mg/L), mean±SD			
- วันแรกที่วินิจฉัย	55.6±51.8	14.4±33.9	< 0.001
- วันที่สามที่วินิจฉัย	43.3±34.7	5.9±9.9	0.003
ระดับอัลบูมินในเลือด (g/dL), mean±SD			
- วันแรกที่วินิจฉัย	2.5±0.5	3.1±0.5	< 0.001
- วันที่สามที่วินิจฉัย	2.3±0.4	2.9±0.4	< 0.001
- ระดับอัลบูมินในวันแรก < 2.8 g/dl	22 (57.9)	16 (17.2)	< 0.001
ได้รับการผ่าตัด			
- ใช่	34 (89)	0 (0)	<0.001
- ไม่	4 (11)	93 (100)	
ภาวะแทรกซ้อน			
- Stricture/adhesion	9 (24)	0 (0)	<0.001
- Short bowel syndrome	5 (13)	0 (0)	0.002
- Anastomotic complication	2 (5)	0 (0)	0.083
ผลลัพธ์			
- เสียชีวิต	22 (58)	3 (3.2)	<0.001

NEC, necrotizing enterocolitis; PMA, postmenstrual age; hsPDA, hemodynamically significant patent ductus arteriosus; CRP, c-reactive protein

เมื่อทำการวิเคราะห์ด้วย multivariable logistic regression เพื่อหาปัจจัยที่ใช้ทำนายการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 โดยใช้ปัจจัยได้แก่ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด APGAR score นาทีที่ 5 ภาวะ hsPDA ค่าเกล็ดเลือดในวันแรก ระดับไบคาร์บอเนตในเลือดวันที่ 1 ที่วินิจฉัย ระดับ CRP วันแรกที่วินิจฉัย และ ระดับอัลบูมินในเลือดในวันแรกที่วินิจฉัย พบว่า มี 3 ปัจจัยที่สามารถทำนายการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ได้แก่ ค่าเกล็ดเลือดวันที่ 1 ที่วินิจฉัย โดยมี Odds ratio (OR) 6.0 (95%CI 1.2 – 30.1, p value

0.04) มีค่า Area Under Curve (AUC) = 0.84 โดยมีค่า cut-off คือ ค่าเกล็ดเลือดที่น้อยกว่า 100,000 /cu.mm. ด้วย sensitivity ร้อยละ 89.3 และ specificity ร้อยละ 60.0 ระดับอัลบูมินในเลือดในวันที่ 1 ที่วินิจฉัย โดยมี OR 4.9 (95%CI 1.1 – 21.4, p value 0.03) มีค่า AUC = 0.80 โดยมีค่า cut-off คือ ระดับอัลบูมินที่ต่ำกว่า 2.8 g/dL ด้วย sensitivity ร้อยละ 77.3 ส่วน specificity ร้อยละ 75.0 และคะแนน APGAR นาทีที่ 5 โดยมี OR 8.6 (95%CI 1.1 – 69.7, p value 0.04)

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด NEC stage III ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย definite NEC

ลักษณะทางคลินิก จำนวน (ร้อยละ)	NEC III N= 38	NEC II N= 93	Unadjusted OR	p value	Adjusted OR	p value
อายุครรภ์ (สัปดาห์), mean±SD	28.7±2.9	30.5±2.8	4.2	0.001	2.38	0.32
น้ำหนัก (กรัม), mean±SD	1,064.8 ±369.6	1,390.7 ±446.5	4.9	0.005	1.55	0.71
Apgar score - นาทีที่ 5	7.3 (2.6)	8.6 (1.6)	4.37	0.003	8.58	0.04
การมี hsPDA	26 (68)	30 (32)	4.55	< 0.001	2.05	0.37
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ปริมาณเกล็ดเลือดวันแรก <100,000 (/cu.mm.), mean ±SD	109,000 ±103,982.2	280,583.3 ±138,018.7	14.1	< 0.001	6.0	0.04
ระดับไบคาร์บอเนตวันแรก (mmol/L), mean±SD	24.2±6.3	26.9±4.4	3.19	0.006	3.76	0.10
ค่าการอักเสบ CRP วันแรก (mg/L), mean±SD	55.6±51.8	14.4±33.9	9.91	< 0.001	3.24	0.19
ระดับอัลบูมินในวันแรก (g/dL), mean±SD	2.5±0.5	3.1±0.5	8.25	< 0.001	4.9	0.03

hsPDA, hemodynamically significant patent ductus arteriosus; CRP, c-reactive protein;

อภิปรายผลการศึกษา

จากผลการศึกษาพบว่ามีการเกิดก่อนกำหนดที่เข้าในการศึกษา 131 คน โดยมีทารกที่ได้รับการวินิจฉัยสุดท้ายเป็นภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 จำนวน 38 ราย (ร้อยละ 29) และยังคงเป็นภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 2 จำนวน 93 ราย (ร้อยละ 71) โดยในกลุ่มที่วินิจฉัยว่าเป็นลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดทั้งสิ้น 34 ราย (ร้อยละ 89) และมีทารกจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 11) ที่ไม่ได้รับการผ่าตัด ซึ่งสาเหตุที่ไม่ได้รับการผ่าตัดมาจากการที่ผู้ป่วยมีอาการไม่คงที่ หรืออาการรุนแรงจนไม่สามารถผ่าตัดได้หรือเสียชีวิตก่อนที่จะได้รับการผ่าตัด

ในการศึกษานี้พบว่ากลุ่มลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 มีอายุครรภ์เฉลี่ยน้อยกว่า และมีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 2 โดยอาจอธิบายได้จากการที่ลำไส้ยังพัฒนาได้ไม่ดีในกลุ่มที่อายุครรภ์น้อย นำไปสู่ความเสี่ยงที่ลำไส้จะอักเสบ เน่า และมีฤทธิ์ได้ง่ายกว่า สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^{5,6,8,9} รวมทั้งในกลุ่มที่เป็นลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ยังมี APGAR score ที่นาทีที่ 1, 5 และ 10 ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเป็นจากเป็นกลุ่มที่อายุครรภ์และน้ำหนักน้อยกว่า มีภาวะขาดออกซิเจนช่วงแรกเกิดมากกว่ารวมถึงมีอาการทางคลินิกที่รุนแรงกว่า

ส่วนปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ ภาวะ hsPDA พบว่ามีสัดส่วนสูงกว่าในกลุ่มลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 โดยภาวะ PDA ทำให้มีการลดลงของเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณลำไส้ (decrease mesenteric perfusion) เพิ่มความเสี่ยงต่อลำไส้ขาดเลือด (ischemia) ซึ่งเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงทั้งต่อการเกิด NEC และอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็น NEC ที่รุนแรงจนต้องได้รับการผ่าตัด ในการศึกษาของ El Manouni El Hassani S และคณะ⁸ พบว่าภาวะ hsPDA ที่ได้รับการรักษาด้วย ibuprofen สัมพันธ์กับการเกิด NEC ที่ต้องได้รับการผ่าตัด แต่ในการศึกษานี้เมื่อทำการวิเคราะห์ multivariable logistic regression พบว่าไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นจากจำนวนประชากรที่ไม่มากพอ และภาวะ hsPDA จะพบมากขึ้นในทารกที่มีอายุครรภ์น้อยลงจึงอาจเป็น confounding factor ได้

ปัจจัยด้านผลทางห้องปฏิบัติการพบว่า ค่าเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะเลือดเป็นกรด (ค่า serum bicarbonate ต่ำ) ระดับอัลบูมินในเลือดที่ต่ำลงและค่า CRP ที่สูงกว่าสัมพันธ์กับภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ที่ควรได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อธิบายได้จากพยาธิสภาพของโรคที่เมื่อเกิดลำไส้เน่าอักเสบ จะทำให้บริเวณลำไส้มีการไหลเวียนเลือดที่ลดลง รวมทั้งมีการรั่วของสารน้ำและโปรตีนออกจากผนังลำไส้ มีการตอบสนองต่อการอักเสบอย่างรุนแรง ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำลง จำนวนเกล็ดเลือดต่ำลง และมีค่าการอักเสบที่สูงขึ้น ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ความรุนแรงของโรค

CRP เป็น acute phase protein ที่จะมีค่าสูงขึ้นเมื่อมีการอักเสบ หรือ มี systemic inflammatory response ซึ่งมีการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตทั้งในเด็กโตและทารกพบว่าค่าที่สูงขึ้นจะสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกที่เลวลง หรืออัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นและมีการศึกษาพบว่าค่า CRP ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับอาการของ

NEC ที่เลวลง¹² ส่วนภาวะ hypoalbuminemia มีการศึกษาในผู้ใหญ่และเด็กโตที่ยืนยันว่าภาวะ hypoalbuminemia เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยวิกฤต¹³ การมีค่า serum albumin ที่ต่ำอาจเป็นจากผลของ inflammatory response ความรุนแรงของตัวโรค หรือภาวะโภชนาการที่ไม่ดี

เมื่อทำ multivariable logistic regression โดยใช้ตัวแปรได้แก่ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด APGAR score นาทีที่ 5 ภาวะ hsPDA ผลเลือดในวันแรกทีวินิจัย ได้แก่ ระดับไบคาร์บอเนต ระดับ CRP และระดับอัลบูมิน พบว่า มีปัจจัยที่ใช้ทำนายการเกิดภาวะลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ได้ดี 3 ปัจจัย คือ ค่าเกล็ดเลือดวันที่ 1 ทีวินิจัย โดยพบว่ามีความ AUC อยู่ที่ร้อยละ 84 และมีค่า cut-off อยู่ที่ $< 100,000 /\text{cu.mm.}$ จะมี sensitivity ร้อยละ 89.3 และ specificity ร้อยละ 60 ซึ่งสามารถทำนายโอกาสที่จะได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ El Manouni El Hassani S และคณะ⁸ ที่พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดมีค่าเกล็ดเลือดที่ต่ำกว่า ซึ่งอาจจะอธิบายได้จากความรุนแรงของโรคและการมีภาวะ DIC

ส่วนระดับอัลบูมินในเลือดในวันแรกทีวินิจัย พบว่ามีค่า AUC อยู่ที่ร้อยละ 80 โดยค่า cut-off ที่ $< 2.8 \text{ g/dL}$ จะมี sensitivity ร้อยละ 77.3 และ specificity ร้อยละ 75 สอดคล้องกับหลายการศึกษาที่พบว่าภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำสัมพันธ์อาการที่เลวลงของลำไส้เน่าอักเสบที่ต้องการการผ่าตัด^{8,9,14} และการศึกษาของ Sharif SP และคณะ⁹ ที่ศึกษาเกี่ยวกับระดับอัลบูมินในเลือดที่ต่ำเพื่อใช้ทำนายโอกาสในการได้รับการผ่าตัดในผู้ป่วยลำไส้เน่าอักเสบพบว่ามีค่า cut-off ที่ $\leq 2 \text{ g/dL}$ (AUC 0.65 OR 3.41) ระดับอัลบูมินในเลือดที่ต่ำอาจเป็นผลมาจากหลายปัจจัยร่วมกัน ทั้งการสร้างที่ลดลง การเพิ่มการขจัด หรือจากพยาธิสภาพของโรค ลำไส้เน่าอักเสบที่มีการเพิ่มขึ้นของ capillary permeability ส่งผลให้มีการเสียอัลบูมินออกจากหลอดเลือด นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเรื่องค่า CRP/ albumin ratio ที่พบว่าค่าที่มากกว่า 3 ในวันที่ 2 หลังจากการวินิจัยจะสัมพันธ์กับการต้องได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัด และการมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี¹⁴ แต่เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังที่ไม่มีข้อมูล CRP/ albumin ratio เพียงพอจึงไม่ได้ทำการวิเคราะห์ทางสถิติเพิ่มเติม

ปัจจัยสุดท้ายที่สัมพันธ์กับการต้องได้รับการผ่าตัดคือค่าคะแนน APGAR ที่ 5 นาทีที่น้อยกว่า 7 โดยพบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด มี APGAR ที่น้อยกว่า (OR 8.58, p value 0.044) ซึ่งการที่ APGAR ต่ำ สัมพันธ์กับภาวะขาดออกซิเจน และการดำเนินของโรคที่รุนแรง

ด้านผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงถึงร้อยละ 58 และภาวะแทรกซ้อนที่พบมากที่สุดคือภาวะลำไส้ตีบตัน (bowel stricture/adhesion) และพบว่ากลุ่มลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ที่มีอาการรุนแรง ส่วนหนึ่งเสียชีวิตโดยไม่ได้ผ่าตัด เนื่องจากอาการของผู้ป่วยไม่คงที่และไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้

จากผลการศึกษาที่พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับลำไส้เน่าอักเสบระยะที่ 3 ที่ต้องการการผ่าตัด ได้แก่ ผลตรวจวันแรกของการวินิจัย NEC ที่มีค่าเกล็ดเลือดต่ำกว่า $100,000 /\text{cu.mm.}$ และระดับอัลบูมินในเลือดที่น้อยกว่า 2.8 g/dL สามารถนำไปใช้ทางคลินิกได้ เนื่องจากข้อบ่งชี้ที่สำคัญในการผ่าตัดคือ การตรวจพบ

pneumoperitoneum จากภาพถ่ายรังสีช่องท้องที่บ่งชี้ถึงภาวะลำไส้เน่าที่มีรูรั่ว (bowel perforation) ถ้ารอจนอาการชัดเจน หรือมีภาพรังสียืนยัน อาการของผู้ป่วยอาจไม่คงที่จนไม่สามารถไปผ่าตัดได้ จึงอาจนำปัจจัยทำนายทางคลินิกนี้ไปใช้เป็นตัวช่วยในการเฝ้าระวัง และช่วยในการตัดสินใจเพื่อให้การรักษาโดยการผ่าตัดอย่างทันทั่วที่ เพิ่มโอกาสในการได้รับการรักษาเร็วขึ้น ลดอัตราการเสียชีวิต หรือภาวะแทรกซ้อนระยะยาวได้

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือการศึกษานี้คือการศึกษาย้อนหลัง ทำให้ได้ข้อมูลบางอย่างไม่ครบถ้วน เช่น การตรวจร่างกาย หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ นอกจากนี้ยังเป็นการศึกษาในสถาบันเดียว ทำให้กลุ่มประชากรมีจำนวนน้อย ในการศึกษาต่อไปจึงอาจทำการศึกษาไปข้างหน้า เพื่อให้ได้ข้อมูลครบถ้วน และอาจเพิ่มการตรวจ biomarker ต่าง ๆ เพื่อสร้างเป็นเกณฑ์ทำนายทางคลินิกของการเกิดภาวะลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 3

บทสรุป

จากการศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะลำไส้เน่าอีกเสบระยะที่ 3 ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะลำไส้เน่าอีกเสบที่ต้องการการรักษาด้วยการผ่าตัด ได้แก่ ค่าเกล็ดเลือดในวันแรกทีวินิจฉัยที่น้อยกว่า 100,000 /cu.mm.ระดับอัลบูมินในเลือดในวันแรกทีวินิจฉัยน้อยกว่า 2.8 g/dL และค่าคะแนน APGAR ที่ 5 นาทีที่น้อยกว่า 7 โดยสามารถใช้เป็นเกณฑ์ในการเฝ้าระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะลำไส้เน่าอีกเสบได้เพื่อนำไปสู่การรักษาที่รวดเร็วและอาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;129:e298-304.
2. Prachukthum S, Seephan S, Kuansathit N, Buadprakhon L, Sumdangchai Y, Kositamongkol S. Risk factors of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Thammasat Med J*. 2017;17:660-70.
3. Sharma R, Hudak ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: Past, present, and future. *Clin Perinatol*. 2013;40:27-51.
4. Hau EM, Meyer SC, Berger S, Goutaki M, Kordasz M, Kessler U. Gastrointestinal sequelae after surgery for necrotising enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104:F265-73.

5. Ji J, Ling XB, Zhao Y, Hu Z, Zheng X, Xu Z, et al. A data-driven algorithm integrating clinical and laboratory features for the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2014 28;9:e89860.
6. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Radiol*. 2018;48:658-66.
7. Khalak R, D'Angio C, Mathew B, Wang H, Guilford S, Thomas E, et al. Physical examination score predicts need for surgery in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2018;38:1644-50.
8. El Manouni El Hassani S, Niemarkt HJ, Derikx JPM, Berkhout DJC, Ballón AE, de Graaf M, et al. Predictive factors for surgical treatment in preterm neonates with necrotizing enterocolitis: A multicenter case-control study. *Eur J Pediatr*. 2021;180:617-25.
9. Sharif SP, Friedmacher F, Amin A, Zaki RA, Hird MF, Khashu M, et al. Low serum albumin concentration predicts the need for surgical intervention in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2020;55:2625-9.
10. Sample size for a cohort study [Internet] . EpiTools. [cited 2021 Oct 10] . Available from: <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=cohorts>.
11. Javid PJ, Rggle KM, Smith C. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. In: Avery's Diseases of the Newborn. Elsevier; 2018. p. 1090-7.e2.
12. Duci M, Fascetti-Leon F, Erculiani M, Priante E, Cavicchiolo ME, Verlato G, et al. Neonatal independent predictors of severe NEC. *Pediatr Surg Int*. 2018;34:663-9.
13. Leite HP, Rodrigues da Silva AV, de Oliveira Iglesias SB, Koch Nogueira PC. Serum albumin is an independent predictor of clinical outcomes in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 ;17:e50-7.
14. Mohd Amin AT, Zaki RA, Friedmacher F, Sharif SP. C-reactive protein/ albumin ratio is a prognostic indicator for predicting surgical intervention and mortality in neonates with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2021;37:881-6.