

นิพนธ์ต้นฉบับ

Indomethacin for intraventricular hemorrhage prophylaxis in preterm neonates, a retrospective cohort study

Natthapicha Uthaiwattananont¹, Suwattana Onprasonk²

¹Department of Pediatrics, Khon Kaen Hospital

²The Office of Disease Prevention and Control 7 Khon Kaen

Received April 20, 2026 Revised September 23, 2026 Accepted September 29, 2026

Abstract

Background: Intraventricular hemorrhage (IVH) is a common condition in preterm infants, particularly those with low gestational age (GA) and low birth weight. Severe IVH (SIVH) increases mortality rates and developmental delays in surviving infants. Indomethacin can reduce the incidence of IVH in neonates.

Objective: To study the outcomes and side effects of indomethacin in preventing IVH.

Methods: A retrospective study was conducted at Khon Kaen Hospital from July 2020 to June 2024. Neonates with a birthweight below 1,251 grams and had results of ultrasound brain screening for IVH were included.

Results: The study included 148 infants with a mean GA of 28 ± 3 weeks (range 24–35 weeks) and a mean birthweight of 995 ± 189 grams (range 490–1,250 grams); 51.4% were male. Indomethacin was administered to 25/148 (16.9%) infants. The rate of IVH was not significant different between the indomethacin-treated group and the non-treated group, 52% versus 49.6%, respectively. However, the treatment group tended to have a lower rate of SIVH compared to the non-treated group, 12% versus 18.7%, respectively, but not statistically significant. Indomethacin increased the risk of necrotizing enterocolitis (NEC) stage 2 or more (p value 0.05).

Conclusion: Infants with a birthweight below 1,251 grams who received indomethacin for IVH prophylaxis had a lower incidence of SIVH but might carry a higher risk of NEC stage 2 or more compared to non-treated group.

Keywords: Preterm infants, Intraventricular hemorrhage, Indomethacin, Necrotizing enterocolitis

ผลของการใช้ยาอินโดเมทาซินในการป้องกันภาวะเลือดออกในโพรงสมองในทารกเกิดก่อนกำหนด

การศึกษาแบบ retrospective cohort

ณัฐพิชา อุทัยพัฒนานนท์¹, สุวัฒนา อ่อนประสงค์²

¹กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น

²สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดขอนแก่น

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ภาวะเลือดออกในโพรงสมองเป็นภาวะที่พบบ่อยในทารกเกิดก่อนกำหนด โดยเฉพาะทารกที่อายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,251 กรัม ภาวะเลือดออกในโพรงสมองรุนแรงเพิ่มอัตราการเสียชีวิตและทำให้ทารกที่รอดชีวิตมีพัฒนาการล่าช้า ยาอินโดเมทาซินช่วยลดการเกิดเลือดออกในโพรงสมองในทารกได้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลลัพธ์และผลข้างเคียงของยาอินโดเมทาซินในการป้องกันภาวะเลือดออกในโพรงสมองและความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมอง

วิธีการศึกษา: ศึกษาแบบย้อนหลังจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในของทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,250 กรัม ในโรงพยาบาลขอนแก่น ช่วงกรกฎาคม พ.ศ. 2563 - มิถุนายน พ.ศ. 2567

ผลการศึกษา: มีทารกในการศึกษา 148 ราย อายุครรภ์เฉลี่ย 28 ± 3 สัปดาห์ (ค่าน้อยสุด ค่านามากสุด 24 - 35 สัปดาห์) น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 995 ± 189 กรัม (ค่าน้อยสุด ค่านามากสุด 490 - 1,250 กรัม) เพศชายร้อยละ 51.4 ทารกได้รับยาอินโดเมทาซินร้อยละ 16.9 ทารกที่ได้รับยาและไม่ได้รับยาเกิดเลือดออกในโพรงสมองไม่แตกต่างกันคือ ร้อยละ 52 และ ร้อยละ 49.6 ตามลำดับ แต่ทารกกลุ่มที่ได้รับยามีแนวโน้มเกิดเลือดออกในโพรงสมองรุนแรงน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา คือ ร้อยละ 12 และ ร้อยละ 18.7 ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ภาวะแทรกซ้อนของอินโดเมทาซินคือเพิ่มความเสี่ยงการเกิดลำไส้เน่าอักเสบระดับ 2 ขึ้นไป (p value 0.05)

สรุป: ทารกน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,250 กรัม ที่ได้รับยาอินโดเมทาซินเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในโพรงสมอง เกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมองระดับรุนแรงน้อยกว่าทารกที่ไม่ได้รับยา แต่อาจมีความเสี่ยงในการเกิดลำไส้เน่าอักเสบมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา

คำสำคัญ: ทารกเกิดก่อนกำหนด, เลือดออกในโพรงสมอง, อินโดเมทาซิน, ลำไส้เน่าอักเสบ

บทนำ

ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง (intraventricular hemorrhage, IVH) เป็นภาวะที่พบบ่อยในทารกเกิดก่อนกำหนด โดยมักพบในทารกอายุครรภ์ น้อยกว่า 32 สัปดาห์¹ หรือน้ำหนักแรกเกิด น้อยกว่า 1,500 กรัม² โรงพยาบาลขอนแก่นมีความชุกของ IVH ในทารกแรกเกิด GA น้อยกว่าหรือเท่ากับ 32 สัปดาห์ หรือน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,500 กรัม ร้อยละ 17.3 ในปีงบประมาณ 2566 และความชุกของภาวะเลือดออกในโพรงสมองระดับรุนแรง (ระดับ 3 หรือ 4) (severe IVH, SIVH) ร้อยละ 4.8 โดยในกลุ่มทารก BW น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,250 กรัมมีความชุกของ IVH สูงถึงร้อยละ 22 และ SIVH สูงถึงร้อยละ 7 ภาวะ SIVH ทำให้มีอัตราการเสียชีวิตของทารกสูงถึงร้อยละ 55³ และส่งผลให้เกิดพัฒนาการล่าช้าและมีความพิการทางสมองของทารกได้ถึงร้อยละ 43³

การป้องกันการเกิด IVH ในทารกเกิดก่อนกำหนด³⁻⁵ มีหลายวิธี ได้แก่ การให้ยาสเตียรอยด์ และแมกนีเซียมซัลเฟตก่อนคลอด การดูแลทารกอย่างนุ่มนวล เช่น ไม่ยกขาทารกสูงกว่าศีรษะ ดูแลความดันโลหิตไม่ให้สูงเกินไป ไม่ให้สารน้ำด้วยอัตราเร็วเกินไป⁶ ไม่ให้โซเดียมไบคาร์บอเนตด้วยอัตราเร็วเกินไป² กดหน้าท้องทารกอย่างระมัดระวังขณะตรวจร่างกายโดยเฉพาะภายใน 72 ชั่วโมงแรก การรักษาภาวะเส้นเลือดหัวใจเกิน (patent ductus arteriosus, PDA) การให้ยาอินโดเมทาซิน (indomethacin)⁶⁻⁸ เป็นต้น การศึกษาของ Leffler CW. และคณะ⁹ และ Revuelta M. และคณะ⁸ ศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า indomethacin ซึ่งเป็นยาในกลุ่มต้านการอักเสบ มีฤทธิ์ช่วยลดปริมาณเลือดไปเลี้ยงสมองและเพิ่มความแข็งแรงของเยื่อชั้นระหว่างสมองกับหลอดเลือด จึงช่วยลดการเกิด IVH การให้ยา indomethacin ในการป้องกัน IVH สามารถพิจารณาให้ได้ในทารก BW น้อยกว่า 1,250 กรัม ที่ไม่มีข้อห้ามในการให้ยา โดยเริ่มให้ทางหลอดเลือดดำภายใน 6-24 ชั่วโมงหลังเกิดรวมทั้งสิ้น 3 โดส^{7,10} แต่เนื่องจากยา indomethacin อาจมีผลข้างเคียงที่ต้องเฝ้าระวังใกล้ชิดขณะให้ยา เช่น ภาวะลำไส้เน่าอักเสบ (necrotizing enterocolitis, NEC) ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding, GIB) ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury, AKI)^{6,11}

โรงพยาบาลขอนแก่นเริ่มมีการใช้ยา indomethacin ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมในการป้องกันภาวะ IVH ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2563 แต่แพทย์ผู้รักษายังมีความกังวลในผลข้างเคียงของยา จึงยังไม่ได้ใช้ในทารกทุกรายที่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาและยังพบความชุกของ IVH ที่สูงในทารก BW น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,250 กรัม

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์และผลข้างเคียงของการใช้ยา indomethacin เพื่อป้องกันการเกิด IVH ในทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,250 กรัม ในบริบทของโรงพยาบาลขอนแก่น และเพื่อศึกษาความชุกของ IVH ในทารกกลุ่มนี้ เพื่อเป็นประโยชน์ในการนำมาพัฒนาแนวทางการรักษาและป้องกัน IVH ในทารกแรกเกิดต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลลัพธ์และผลข้างเคียงของยาอินโดเมทาซินในการป้องกันภาวะเลือดออกในโพรงสมองและความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมอง

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในของทารกแรกเกิดที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลขอนแก่น ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2563 ถึงมิถุนายน พ.ศ. 2567 โดยมีเกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,250 กรัม และได้รับการตรวจอัลตราซาวด์สมองเพื่อคัดกรอง IVH และมีเกณฑ์คัดออกได้แก่ ทารกที่มีความพิการทางสมองแต่กำเนิด (congenital brain anomaly) ไม่มีผลตรวจอัลตราซาวด์สมองเพื่อคัดกรอง IVH

ผู้วิจัยทบทวนเวชระเบียนและเก็บข้อมูลบันทึกลงในแบบบันทึก จากนั้นลงข้อมูลในโปรแกรมคอมพิวเตอร์ วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS Version 27 (บริษัท IBM เมือง Armonk ประเทศสหรัฐอเมริกา) ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) แสดงข้อมูลทั่วไป ได้แก่ จำนวน (ร้อยละ) ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) ค่ามัธยฐาน (median) และพิสัยควอไทล์ (interquartile range) ตามความเหมาะสมของข้อมูล แสดงความชุกเป็นค่าร้อยละ ใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ ได้แก่ Chi-square ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการใช้ยา indomethacin กับการเกิด IVH และภาวะแทรกซ้อนของยา indomethacin ในการหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด IVH ทำโดยการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ที่ละคู่ (bivariable analysis) โดยใช้สถิติถดถอยโลจิสติกอย่างง่าย (simple logistic regression) ทดสอบความสัมพันธ์อย่างหยาบ (crude analysis) หลังจากนั้นเลือกตัวแปรที่มีค่า p value < 0.25 มาทำการวิเคราะห์หาค่าตัวแปร แบบ multiple logistic regression เพิ่มเติม

การศึกษานี้ได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เลขที่โครงการ KEXP67048 ลงวันที่ 5 สิงหาคม พ.ศ. 2567 และได้รับอนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลขอนแก่น

นิยามศัพท์ที่ใช้ในการศึกษานี้

1. น้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) คือค่า Dextrostrip (DTX) น้อยกว่า 60 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในช่วง 14 วันแรกหลังเกิด
2. ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) คือค่าเกล็ดเลือดน้อยกว่า 150,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ในช่วง 14 วันแรกหลังเกิด
3. ภาวะโลหิตจางที่ได้รับเลือด (anemia required blood transfusion) คือภาวะโลหิตจางตามเกณฑ์ให้เลือดตามอายุในแต่ละสัปดาห์ของทารกและแพทย์ผู้รักษาได้พิจารณาให้เลือด ในช่วง 14 วันแรกหลังเกิด
4. การทำอัลตราซาวด์สมอง ทำโดยกุมารแพทย์ทารกแรกเกิดหรือรังสีแพทย์ โดยทำใน วันที่ 0-3, 7, 14, 28 หรือในวันที่กุมารแพทย์ทารกแรกเกิดหรือรังสีแพทย์สามารถทำการตรวจได้
5. ระดับความรุนแรงของ IVH ใช้เกณฑ์วินิจฉัยตาม Papile's classification¹²⁻¹⁴
6. เลือดออกในโพรงสมองระดับรุนแรง (severe intraventricular hemorrhage, SIVH) คือ ระดับ 3 หรือ 4
7. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) หมายถึงทารกแรกเกิดอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ที่มีภาวะปอดเรื้อรังที่ยังต้องใช้ออกซิเจนที่อายุ 28 วันหรือ postconceptional age 36 สัปดาห์ตาม Jensen 2019 criteria¹⁵
8. indomethacin for IVH prophylaxis หมายถึง การเริ่มได้ยา indomethacin dose แรก ภายในอายุ 24 ชั่วโมง ขนาดยาที่ใช้ คือ 0.1 - 0.2 mg/kg/dose ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 24 ชั่วโมง เป็นเวลา 1 - 3 วัน ตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา ไม่รวมทารกที่ได้รับ indomethacin เพื่อรักษาภาวะเส้นเลือดหัวใจเกิน (indomethacin for PDA closure) หลังอายุ 24 ชั่วโมง
9. Indomethacin for PDA closure หมายถึง การเริ่มได้ยา indomethacin dose แรก ภายหลังจากอายุ 24 ชั่วโมง เพื่อรักษาภาวะเส้นเลือดหัวใจเกิน ขนาดยาที่ใช้ 0.1 - 0.25 mg/kg/dose ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทุก 24 ชั่วโมง เป็นเวลา 1 - 3 วันต่อคอร์ส จำนวน 1 ถึง - 2 คอร์ส ตามดุลยพินิจของกุมารแพทย์โรคหัวใจและแพทย์ผู้รักษา
10. เครื่องช่วยหายใจแบบบุรุษ (invasive ventilator) หมายถึง เครื่องช่วยหายใจที่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ ได้แก่ conventional ventilator, high frequency oscillatory ventilator (HFOV)

11. เครื่องช่วยหายใจแบบไม่รุกราน (non-invasive ventilator, NIV) หมายถึง เครื่องช่วยหายใจที่ให้แรงดันบวกโดยไม่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ ได้แก่ Heated-Humidified High flow nasal canula (HHHFNC), continuous positive airway pressure (CPAP), Duo positive airway pressure (DuoPAP), nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV)
12. Necrotizing enterocolitis วินิจฉัยตาม modified Bell's staging criteria¹⁶

ผลการศึกษา

ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2563 ถึงมิถุนายน พ.ศ. 2567 มีทารกแรกเกิดที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 166 ราย ถูกคัดออก 18 รายเนื่องจากไม่มีผลอัลตราซาวด์สมอง คงเหลือทารกในการศึกษา 148 ราย โดยมีอายุครรภ์เฉลี่ย 28 ± 3 สัปดาห์ (พิสัย 24 - 35 สัปดาห์) น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 995 ± 189 กรัม (พิสัย 490 - 1,250 กรัม) เป็นเพศชาย 76 ราย (ร้อยละ 51.4) คลอดในโรงพยาบาลขอนแก่น 127 ราย (ร้อยละ 85.8) ทารกได้รับยาอินโดเมทาซินเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในโพรงสมอง 25 ราย (ร้อยละ 16.9)

ทารกกลุ่มที่ไม่ได้ indomethacin for IVH prophylaxis (กลุ่มที่ 1) และทารกกลุ่มที่ได้ indomethacin for IVH prophylaxis (กลุ่มที่ 2) มีค่ามัธยฐาน ของ GA คือ 28 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของ BW ของทารกกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 คือ 1,060 กรัม และ 880 กรัม ตามลำดับ ทารกกลุ่มที่ 1 เป็นเพศชายมากกว่า ผ่าคลอด (cesarean section, C/S) มากกว่า และมีการใช้ indomethacin for PDA closure มากกว่า (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของทารก

ข้อมูล	กลุ่มที่ไม่ได้รับ indomethacin ในการป้องกันภาวะเลือดออกในโพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=123	กลุ่มที่ได้รับ indomethacin ในการป้องกันภาวะเลือดออกในโพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=25	p value
ข้อมูลทั่วไป			
อายุครรภ์ (สัปดาห์)*	28 (IQR = 3)	28 (IQR = 4)	0.21
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)*	1,060 (IQR = 310)	880 (IQR = 230)	<0.001
ทารกตัวเล็กกว่าอายุครรภ์	17 (13.8)	6 (24.0)	0.23***
คลอดแล้วส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่น	16 (13.0)	5 (20.0)	0.35
เพศชาย	69 (56.1)	7 (28.0)	0.01

ข้อมูล	กลุ่มที่ไม่ได้รับ Indomethacin ในการ ป้องกันภาวะเลือดออกใน โพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=123	กลุ่มที่ได้รับ Indomethacin ในการป้องกันภาวะ เลือดออกในโพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=25	p value
ทารกแฝด	15 (12.2)	6 (24.0)	0.13
คลอดโดยวิธีผ่าคลอด	80 (65.0)	10 (40.0)	0.02
การช่วยกู้ชีพแรกเกิด			
ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ	65 (52.8)	17 (68)	0.65
ได้รับการกดหน้าอก	7 (5.7)	1 (4.0)	1.00***
ได้ใช้ยา adrenaline ในการช่วยกู้ชีพ	3 (2.4)	1 (4.0)	0.53
ประวัติมารดาก่อนคลอด			
อายุมารดา (ปี)**	28.33 ± 7.21	27.36 ± 8.01	0.55
มารดาเป็นเบาหวาน	16(13.1)	7 (28.0)	0.01***
มารดามีภาวะความดันโลหิตสูง ระดับ preeclampsia ขึ้นไป	29 (23.8)	5 (20.0)	0.68
มารดามีภาวะถุงน้ำคร่ำอักเสบ	3 (2.5)	0 (0.0)	1.00***
มารดามีน้ำเดินก่อนคลอด	32(26.2)	3 (12.0)	0.13
มารดาใช้ยาบ้า	8 (6.6)	2 (8.0)	0.68***
มารดาได้รับยา steroid ก่อนคลอด	104(86.7)	21 (84.0)	0.75***
มารดาได้รับ MgSO ₄ ก่อนคลอด	69 (57.0)	17 (68.0)	0.31

ข้อมูล	กลุ่มที่ไม่ได้รับ Indomethacin ในการป้องกันภาวะเลือดออกใน โพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=123	กลุ่มที่ได้รับ Indomethacin ในการป้องกันภาวะ เลือดออกในโพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=25	p value
โรคร่วม			
กลุ่มอาการหายใจลำบากในทารกแรก เกิดที่ได้รับการรักษาด้วยสารลดแรง ตึงผิว	60 (48.8)	15 (60)	0.32
ปอดติดเชื้อแรกเกิด	46 (37.4)	10 (40.0)	0.91
ลมรั่วในปอด	8 (6.5)	0 (0.0)	0.35***
ติดเชื้อแรกเกิด	65 (52.8)	16 (64.0)	0.31
ความดันโลหิตต่ำจากการติดเชื้อ	28 (22.8)	5 (20.0)	0.76
หัวใจวาย	31 (25.2)	6 (24.0)	0.90
ขาดออกซิเจนปริกำเนิดระดับรุนแรง	41 (33.3)	8 (32)	0.90
ภาวะเส้นเลือดหัวใจเกิน	62 (50.4)	14 (56.0)	0.61
- ได้รับการรักษาด้วย paracetamol	33/62 (53.2)	6/14 (42.9)	0.48
ได้รับการรักษาด้วย ibuprofen	13/62 (21.0)	5/14 (35.7)	0.24
- ได้รับการรักษาด้วย indomethacin	24/62 (38.7)	0/14 (0.0)	0.01
ได้รับการรักษาด้วยโดยการผ่าตัด	14/62 (22.6)	3/14 (25.0)	0.93
น้ำตาลในเลือดต่ำ	19 (15.4)	7 (28.0)	0.15
เกล็ดเลือดต่ำ	34 (27.6)	8 (32.0)	0.66
โลหิตจางที่ได้รับเลือด	71 (57.7)	16 (64.0)	0.56
โรคปอดเรื้อรังในทารกเกิดก่อน กำหนด	60 (48.8)	15 (60.0)	0.31

ข้อมูล	กลุ่มที่ไม่ได้รับ Indomethacin ในการป้องกันภาวะเลือดออกใน โพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=123	กลุ่มที่ได้รับ Indomethacin ในการป้องกันภาวะ เลือดออกในโพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=25	p value
เครื่องช่วยหายใจระดับสูงสุด			
เครื่องช่วยหายใจชนิดความถี่สูง	54 (43.9)	8 (32.0)	0.27
เครื่องช่วยหายใจชนิดธรรมดา	32 (26.0)	11 (44.0)	0.07
เครื่องช่วยหายใจแบบไม่รุกราน	37 (30.0)	6 (24.0)	0.54

*median(IQR), **mean $\pm$ SD, ***Fisher exact test

ความชุกของ IVH ร้อยละ 50 (74 ใน 148 ราย) โดยเป็น IVH grade 1 จำนวน 31 ราย (ร้อยละ 20.9) IVH grade 2 จำนวน 17 ราย (ร้อยละ 11.5) IVH grade 3 จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 10.8) IVH grade 4 จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 6.8) โดยมี SIVH 26 ราย (ร้อยละ 17.5)

ทารกได้รับ indomethacin for IVH prophylaxis 25 ราย เกิด IVH ร้อยละ 52 ในกลุ่มที่ได้รับยาและ ร้อยละ 49.6 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทารกกลุ่มที่ได้รับยามีแนวโน้มเกิด SIVH น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา คือ ร้อยละ 12 และร้อยละ 18.7 ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลของการใช้ indomethacin ในการป้องกันภาวะเลือดออกในโพรงสมอง

ข้อมูล	กลุ่มที่ไม่ได้รับ indomethacin ในการป้องกัน ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=123	กลุ่มที่ได้รับ indomethacin ในการป้องกัน ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=25	p value
เลือดออกในโพรงสมอง	61 (49.6)	13 (52.0)	0.83
เลือดออกในโพรงสมอง ระดับ 1	25 (20.3)	6 (24.0)	0.68
เลือดออกในโพรงสมอง ระดับ 2	13 (10.6)	4 (16.0)	0.44*
เลือดออกในโพรงสมอง ระดับ 3	16 (13.0)	0 (0.0)	0.06*
เลือดออกในโพรงสมอง ระดับ 4	7 (5.7)	3 (12.0)	0.03*

ข้อมูล	กลุ่มที่ไม่ได้รับ indomethacin ในการป้องกัน ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=123	กลุ่มที่ได้รับ indomethacin ในการป้องกัน ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=25	p value
เลือดออกในโพรงสมอง ระดับ รุนแรง	23 (18.7)	3 (12.0)	0.42*

*Fisher exact test

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ IVH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การใส่ท่อช่วยหายใจ, respiratory distress syndrome (RDS) ที่ได้รับการรักษาด้วย surfactant, ความดันโลหิตต่ำจากการติดเชื้อ (septic shock), ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure, CHF), patent ductus arteriosus (PDA), anemia ที่ได้รับเลือด, และการใช้เครื่องช่วยหายใจสูงสุดเป็น High frequency Oscillatory Ventilator (HFOV) ส่วนปัจจัยที่มีความสัมพันธ์เชิงลบกับ IVH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การใช้เครื่องช่วยหายใจสูงสุดเป็น non-invasive ventilator (NIV) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดออกในโพรงสมอง โดยการวิเคราะห์ด้วย bivariable analysis

ข้อมูล	Crude OR	95%CI		p value
		Lower	Upper	
ทารกตัวเล็กกว่าอายุครรภ์	0.38	0.15	0.98	0.05
คลอดแล้วส่งตัวมาจากโรงพยาบาลอื่น	1.12	0.44	2.81	0.81
เพศชาย	1.54	0.81	2.95	0.19
ทารกแฝด	1.12	0.44	2.82	0.81
คลอดโดยวิธีผ่าคลอด	0.83	0.66	1.03	0.09
ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ	2.44	1.25	4.73	0.01
ได้รับการกดหน้าอก	3.18	0.62	16.28	0.17
ได้ใช้ยา adrenaline ในการช่วยกู้ชีพ	1.00	0.14	0.73	1.00
มารดาเป็นเบาหวาน	1.66	0.67	4.12	0.28
มารดามีภาวะความดันโลหิตสูง ระดับ preeclampsia ขึ้นไป	0.84	0.39	1.82	0.66

ข้อมูล	Crude OR	95%CI		p value
		Lower	Upper	
มารดาที่มีภาวะถุงน้ำคร่ำอักเสบ	2.00	1.77	22.55	0.58
มารดาที่มีน้ำเดินก่อนคลอด	0.49	0.23	1.08	0.08
มารดาใช้ยาบ้า	1.54	0.41	5.63	0.53
มารดาได้รับยา steroid ก่อนคลอด	0.81	0.31	2.08	0.65
มารดาได้รับ MgSO ₄ ก่อนคลอด	1.17	0.61	2.27	0.64
กลุ่มอาการหายใจลำบากในทารกแรกเกิดที่ ได้รับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิว	3.62	1.84	7.13	<0.001
ปอดติดเชื้อแรกเกิด	1.26	0.65	2.45	0.50
ลมรั่วในปอด	3.18	0.62	16.28	0.17
ติดเชื้อแรกเกิด	0.55	0.28	1.05	0.07
ความดันโลหิตต่ำจากการติดเชื้อ	2.89	1.26	6.61	0.01
หัวใจวาย	2.25	1.04	4.87	0.04
ขาดออกซิเจนปริกำเนิดระดับรุนแรง	1.06	0.54	2.11	0.86
ภาวะเส้นเลือดหัวใจเกิน	2.15	1.12	4.15	0.02
น้ำตาลในเลือดต่ำ	0.83	0.35	1.94	0.67
เกล็ดเลือดต่ำ	1.71	0.83	3.53	0.15
โลหิตจางที่ได้รับเลือด	2.97	1.50	5.87	<0.001
ใช้เครื่องหายใจระดับสูงสุดเป็นเครื่องช่วย หายใจชนิดความถี่สูง	4.02	2.00	8.06	<0.001
ใช้เครื่องหายใจระดับสูงสุดเป็นเครื่องช่วย หายใจชนิดธรรมดา	0.72	0.35	1.47	0.37
ใช้เครื่องหายใจระดับสูงสุดเป็น เครื่องช่วย หายใจแบบไม่รุกราน	0.27	0.12	0.58	<0.001
ได้รับ indomethacin ในการป้องกันภาวะ เลือดออกในโพรงสมอง	1.10	0.47	2.60	0.826

OR = Odds ratio

เมื่อวิเคราะห์ด้วย multiple logistic regression พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการเกิด IVH ได้แก่ RDS ที่ได้รับการรักษาด้วย surfactant และการใช้เครื่องช่วยหายใจสูงสุดเป็น HFOV (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในโพรงสมองวิเคราะห์ด้วย multiple logistic regression

ข้อมูล	Initial model			Final model		
	aOR	95%CI	p value	aOR	95%CI	p value
ทารกตัวเล็กกว่าอายุครรภ์	0.93	0.29-2.92	0.89	-	-	-
เพศชาย	1.67	0.76-3.68	0.20	-	-	-
คลอดโดยวิธีผ่าคลอด	0.79	0.60-1.05	0.10	-	-	-
ได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ	0.65	0.21-1.96	0.44	-	-	-
ได้รับการกดหน้าอก	3.74	0.54-26.11	0.18	-	-	-
มารดามีน้ำเดินก่อนคลอด	0.51	0.19-1.40	0.19	-	-	-
ลมรั่วในปอด	2.30	0.36-14.86	0.38	-	-	-
กลุ่มอาการหายใจลำบากในทารกแรกเกิดที่ได้รับการรักษาด้วยสารลดแรงตึงผิว	2.28	0.88-5.92	0.09	2.40	1.14-5.07	0.02
ติดเชื้อแรกเกิด	0.60	0.27-1.33	0.21	-	-	-
ความดันโลหิตต่ำจากการติดเชื้อ	1.09	0.38-3.18	0.87	-	-	-
หัวใจวาย	0.65	0.21-1.99	0.45	-	-	-
เกล็ดเลือดต่ำ	1.11	0.46-2.67	0.82	-	-	-
โลหิตจางที่ได้รับเลือด	2.04	0.81-5.09	0.13			
ใช้เครื่องหายใจระดับสูงสุดเป็นเครื่องช่วยหายใจแบบไม่รุกราน	1.32	0.36-4.85	0.68	-	-	-
ภาวะเส้นเลือดหัวใจเกิน	1.89	0.74-4.78	0.18	-	-	-
ใช้เครื่องหายใจระดับสูงสุดเป็นเครื่องช่วยหายใจชนิดความถี่สูง	2.45	0.90-6.68	0.08	2.80	1.31-5.99	0.01

aOR = Adjusted Odds ratio

จากการศึกษาภาวะแทรกซ้อนของการใช้ indomethacin for IVH prophylaxis พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด NEC stage 2 ขึ้นไป (p value 0.05 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน upper gastrointestinal bleeding (UGIB), oliguria, acute kidney injury (AKI), และการเสียชีวิตภายใน 28 วันแรก ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้ยา (ตารางที่ 5) ไม่พบ spontaneous intestinal perforation (SIP) และ intracranial hemorrhage (ICH) ไม่พบในทั้ง 2 กลุ่ม ค่ามัธยฐานของจำนวนวันนอนโรงพยาบาลในกลุ่มที่ได้รับยาและไม่ได้รับยา คือ 61 (52) และ 62 (56) วัน ตามลำดับ (p value 0.89)

ตารางที่ 5 ภาวะแทรกซ้อนของการใช้ indomethacin ในการป้องกันภาวะเลือดออกในโพรงสมอง

ข้อมูล	กลุ่มที่ไม่ได้รับ Indomethacin ในการ ป้องกันภาวะเลือดออกใน โพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=123	กลุ่มที่ได้รับ Indomethacin ในการ ป้องกันภาวะเลือดออกใน โพรงสมอง จำนวน (ร้อยละ) N=25	p value
ลำไส้เน่าอักเสบ	25 (20.3)	8 (32)	0.20
ลำไส้เน่าอักเสบระดับ 2 ขึ้นไป	8 (6.5)	5 (20.0)	0.05
ภาวะเลือดออกในทางเดิน อาหารส่วนต้น	31 (25.2)	10 (40)	0.13
ปัสสาวะออกน้อย	9 (7.3)	1 (4.0)	1.00
ไตวายเฉียบพลัน	7 (5.7)	3 (12.0)	0.37
เสียชีวิตภายในอายุ 28 วัน	19 (15.4)	3 (12.0)	1.00

อภิปรายผลการศึกษา

ทารกได้รับยา indomethacin for IVH prophylaxis เพียง 25 ราย (ร้อยละ 16.9) เนื่องจากแพทย์ผู้รักษามีความกังวลในผลข้างเคียงของยา ทารกในกลุ่มที่ได้รับยา indomethacin for IVH prophylaxis และไม่ได้รับยา เกิด IVH ร้อยละ 52 และ 49.6 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่กลุ่มที่ได้รับยา มีแนวโน้มเกิด SIVH น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับงานวิจัย systematic review และ meta-analysis ของ Al-matary A. และคณะ⁶ ที่ไม่พบความแตกต่างในการเกิด IVH ในทั้ง 2 กลุ่ม แต่กลุ่มที่ได้รับยาเกิด SIVH น้อยกว่า (OR = 0.68; 95% CI 0.51–0.90; p value 0.008)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ IVH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การใส่ท่อช่วยหายใจ, respiratory distress syndrome (RDS) ที่ได้รับการรักษาด้วย surfactant, ความดันโลหิตต่ำจากการติดเชื้อ (septic shock), ภาวะหัวใจล้มเหลว, patent ductus arteriosus (PDA), anemia ที่ได้รับเลือด, การใช้เครื่องช่วยหายใจสูงสุดเป็น HFOV ปัจจัยเสี่ยงของ IVH คือ RDS ที่ได้รับการรักษาด้วย surfactant [aOR = 2.40, 95%CI (1.14, 5.07)] และการใช้เครื่องช่วยหายใจสูงสุดเป็น HFOV [aOR = 2.80, 95%CI (1.31, 5.99)] ส่วนปัจจัยที่มีความสัมพันธ์เชิงลบกับ IVH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การใช้เครื่องช่วยหายใจสูงสุดเป็น NIV สอดคล้องกับงานวิจัยของ Bao L. และคณะ ที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงของ IVH ในทารก BW น้อยกว่า 1,500 กรัม คือ hypotension [OR = 3.64, 95%CI (1.87, 7.08)] เนื่องจากทำให้เลือดไปเลี้ยงสมองลดลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกใน preterm ที่มีเส้นเลือดเปราะบางและยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ โดยเฉพาะบริเวณรอบโพรงสมอง¹⁷, PDA [OR = 1.86, 95%CI (1.46, 2.36)] การที่มี hemodynamic significant PDA เป็นเวลานาน ทำให้เลือดไปเลี้ยงสมองน้อยลง ออกซิเจนต่ำ คาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดสูงเป็นระยะเวลานาน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือดของเส้นเลือดในสมองที่เปราะบาง หากทารกได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว ทั้งโดยวิธีให้ยาหรือผ่าตัด จะช่วยให้ระบบไหลเวียนโลหิตและเลือดไปเลี้ยงสมองคงที่ ลดความเสี่ยง IVH ได้¹⁷ vaginal delivery [OR = 2.10, 95%CI (1.61, 2.72)] การเพิ่มขึ้นของแรงดันในช่องท้องมารดาอย่างรวดเร็วและศีรษะทารกถูกดึงขณะคลอดอาจทำให้เกิดการฉีกขาดของเส้นเลือดในสมองและเกิด IVH ได้¹⁷ แต่ไม่พบในการศึกษาฉบับนี้ neonatal thrombocytopenia [OR = 2.43, 95%CI (1.79, 3.30)] ทำให้เลือดออกได้ง่ายและเส้นเลือดเปราะบางมากขึ้น¹⁷ แต่ไม่พบในการศึกษานี้ pulmonary hemorrhage [OR = 2.45, 95%CI (1.43, 4.20)] เกิดจากความเปราะบางของเส้นเลือดในปอดที่ยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ การใช้เครื่องช่วยหายใจ นำไปสู่ภาวะหายใจล้มเหลวรุนแรง ออกซิเจนในเลือดต่ำ ระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ มีการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตที่ไปเลี้ยงร่างกาย กระตุ้นต่อเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง ทำให้เพิ่มความเสี่ยงการเกิด IVH¹⁷ ในการศึกษาไม่ได้ศึกษาปัจจัยนี้ mechanical ventilation [OR = 2.09, 95%CI (1.40, 3.10)] ทำให้แรงดันในช่องอกเพิ่มขึ้น เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงสมองมีแรงดันสูงและเลือดไปเลี้ยงสมองปริมาณมากขึ้นและออกซิเจนในเลือดเพิ่มขึ้น เพิ่มความเสี่ยงการเกิด IVH ระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจโดยเฉพาะในช่วง 1-3 วันแรกเกิดทำให้มีความชุกของ IVH เพิ่มขึ้นในทารก BW น้อยกว่า 1,500 กรัม การหย่าเครื่องช่วยหายใจได้เร็วหรือการใช้ NIV อาจช่วยลดความเสี่ยง IVH¹⁷, sepsis [OR = 2.28, 95%CI (1.77, 2.95)] การกระตุ้นการอักเสบของร่างกาย ทำให้เส้นเลือดขยายตัวและเปราะบาง การแข็งตัวของเลือดเลวลง ระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ จึงเพิ่มความเสี่ยงของ IVH¹⁷ แต่ไม่พบในการศึกษานี้ ส่วนปัจจัยที่ป้องกันการเกิด IVH คือ antenatal corticosteroids [OR = 0.68, 95%CI (0.55, 0.84)]¹⁷ แต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ในการศึกษารั้งนี้

การใช้ indomethacin for IVH prophylaxis สัมพันธ์กับการเกิด NEC stage 2 ขึ้นไป (p value 0.05) ส่วน upper gastrointestinal bleeding (UGIB), oliguria, acute kidney injury, การเสียชีวิตภายใน 28 วันแรก และจำนวนวันนอนโรงพยาบาล ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้อายา สำหรับ Spontaneous intestinal perforation (SIP) และ Intracranial hemorrhage (ICH) ไม่พบในทั้ง 2 กลุ่ม สอดคล้องกับงานวิจัยของ Al-matary A. และคณะ⁶ ที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้อายาในการเกิด NEC (OR = 1.05; 95% CI = 0.80–1.39; p value 0.71), intestinal perforation (OR = 1.58; 95% CI = 0.89–2.82; p value 0.12), อัตราการเสียชีวิต (OR = 1.00; 95% CI = 0.81–1.23; p value 0.97) และจำนวนวันนอนโรงพยาบาล (SMD = 0.08; 95% CI = -0.26: 0.42; p value 0.63)

จุดแข็งของการศึกษานี้คือการศึกษานี้คือการศึกษานี้ที่ไม่เคยมีมาก่อนในโรงพยาบาลและสามารถนำผลลัพธ์ที่ได้ไปใช้พัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยได้จริง ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง อาจทำให้ข้อมูลสำคัญบางอย่าง ไม่เพียงพอในการวิเคราะห์และสรุปผล การทำอัลตราซาวด์สมองบางส่วนทำโดยกุมารแพทย์ทารกแรกเกิด การใช้ indomethacin for IVH prophylaxis ยังเป็นการตัดสินใจของแพทย์ผู้ดูแล ไม่มีแนวทางปฏิบัติร่วมกัน ทำให้มีทารกในกลุ่มที่ได้รับ indomethacin for IVH prophylaxis เพียง 25 ราย ไม่มีการคำนวณขนาดตัวอย่างจึงอาจจะมีพลังในการทดสอบทางสถิติ (power of the study) ไม่พอที่จะตรวจพบความแตกต่างทารกในกลุ่มที่ไม่ได้รับ indomethacin prophylaxis มีการใช้ indomethacin เพื่อรักษา PDA (PDA closure) ถึงร้อยละ 38.7 (24 ราย) ซึ่งการได้รับ indomethacin ในภายหลังอาจเป็นปัจจัยกวนของผลลัพธ์เรื่องการเกิด IVH ในปัจจุบันมีการดูแลรักษาอื่น ๆ ที่ช่วยลด IVH เช่น mode of ventilator ซึ่งอาจเป็น confounder สำคัญ ในการเกิด IVH นอกจากนี้ การรักษาอื่น ๆ เช่น นมแม่ probiotics อาจมีผลต่อการเกิด NEC ซึ่งในการศึกษานี้ อาจทำให้สรุปผลได้ไม่ชัดเจนอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในทารกจำนวนมากขึ้นหรือทำการศึกษาเป็น randomized controlled trial

บทสรุป

การใช้ indomethacin for IVH prophylaxis ในทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,250 กรัม แม้จะไม่ลดอัตราการเกิด IVH โดยรวม แต่มีแนวโน้มช่วยลดความรุนแรงของ IVH ได้ (ลด SIVH) ด้านความปลอดภัย การใช้ indomethacin for IVH prophylaxis ไม่เพิ่มความเสี่ยงการเกิด NEC แต่มีแนวโน้มการเกิด NEC stage 2 ขึ้นไปมากขึ้น แพทย์ผู้รักษาอาจพิจารณาใช้ indomethacin ในการป้องกัน SIVH ในทารกพร้อมกับวิธีการดูแลผู้ป่วยอื่น ๆ ในการป้องกัน IVH และเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนเรื่อง NEC อย่างใกล้ชิดขณะให้ยา

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ พ.ญ.วรรณภา จันทร์ขจร พ.ญ.วัลภา อุดชาชน และพ.ญ.อำนวยพร อภิรักษากร ที่ให้คำแนะนำในการเขียนงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Lai GY, Shlobin N, Garcia RM, Wescott A, Kulkarni AV, Drake J, et al. Global incidence proportion of intraventricular haemorrhage of prematurity: A meta-analysis of studies published 2010-2020. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107:513-19.
2. วัลภา อุดชาชน. อัตราการเกิดเลือดออกในโพรงสมองในผู้ป่วยทารกแรกเกิดก่อนกำหนดที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลขอนแก่น. *วารสารโรงพยาบาลมหาสารคาม.* 2017;14:90-8.
3. Wang, Y, Song, J, Zhang, X, Kang, W, Li W, Yue Y, et al. The impact of different degrees of intraventricular hemorrhage on mortality and neurological outcomes in very preterm infants: A prospective cohort study. *Front Neurol.* 2022;13:853417.
4. Garvey AA, Walsh BH, Inder TE. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Semin Perinatol.* 2022;46:151592.
5. Tsao PC. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Korean Neurosurg Soc.* 2023;66:228–38.
6. Matary AA, Shaheen AA, Abozaid S. Use of prophylactic indomethacin in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:760029.
7. Mirza H, Oh W, Laptook A, Vohr B, Tucker R, Stonestreet BS. Indomethacin prophylaxis to prevent intraventricular hemorrhage: Association between incidence and timing of drug administration. *J Pediatr.* 2013;163:706-10.
8. Revuelta M, Zamarrón A, Fortes J, Rodríguez-Boto G, Gutiérrez-González R. Neuroprotective effect of indomethacin in normal perfusion pressure breakthrough phenomenon. *Sci Rep.* 2020;10:15466.
9. Leffler CW, Busija DW, Fletcher AM, Beasley DG, Hessler JR, Green RS. Effects of indomethacin upon cerebral hemodynamics of newborn pigs. *Pediatr Res.* 1985;19:1160–64.
10. Micromedex. Indomethacin. In Neofax Reference; 2024.

11. Evans P, O'Reilly D, Flyer JN, Soll R, Mitra S. Indomethacin for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1:CD013133.
12. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 Gm. *J Pediatr*. 1978;92:529–34.
13. Whitelaw A. A different view: There is value in grading intraventricular hemorrhage. *Acta Paediatrica*. 2007;96:1257–58.
14. Kim KR, Jung SW, Kim DW. Risk factors associated with germinal matrix-intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014;56:334.
15. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants. An evidence-based approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:751-9.
16. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatric Clinics of North America*. 1986;33:179–201.
17. Bao L, Huang J. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2026;13:1728632.