

บทความวิจัย (Research Article)

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตายในทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก
ในโรงพยาบาลหนองคายสุมิศรา อารีย์วัฒนานนท์^{1*}Risk factors for Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants at
Nongkhai HospitalSumisara Areewattananon^{1*}¹ Department of Pediatrics, Nongkhai Hospital, Nong Khai Province 43000, Thailand

* Correspondence author, E-mail: wonderfulsara2@gmail.com

Health Science, Science and Technology Reviews. 2025;18(3):67-79.

Received: 20 June 2025; Revised: 9 October 2025; Accepted: 6 November 2025

บทคัดย่อ

ภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตายเป็นปัญหาในระบบทางเดินอาหารที่สำคัญและเป็นภาวะฉุกเฉินของระบบทางเดินอาหารที่พบได้บ่อยที่สุดในทารกเกิดก่อนกำหนด อุบัติการณ์แตกต่างกันตามเชื้อชาติ พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีอิทธิพลมากที่สุดต่อการเกิดภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตายคือ การเกิดก่อนกำหนดและทารกน้ำหนักตัวน้อย ในขณะที่หลายการศึกษาพบว่า ปัจจัยร่วมที่สำคัญ ได้แก่ การขาดออกซิเจนในระยะปริกำเนิด การให้นมผสมผ่านทางเดินอาหาร การหยุดหายใจ การใส่สายสวนหลอดเลือด ภาวะเลือดข้น การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตายในทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก (น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม) ที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต โรงพยาบาลหนองคาย วิเคราะห์ปัจจัยต่างๆโดยใช้สถิติ Univariate analysis แล้วนำเฉพาะปัจจัยที่ $p < 0.20$ มาวิเคราะห์ต่อโดยใช้สถิติ Multivariate logistic regression มีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาในครั้งนี้ 167 ราย มีภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตาย 25 ราย เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Univariate analysis พบว่ามีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตายในทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก 7 ปัจจัยคือ ภาวะน้ำตาลต่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ การใส่สายสวนหลอดเลือดแดงสะดือ การได้รับเลือด การใช้เครื่องช่วยหายใจ และภาวะเส้นเลือดหัวใจเกิน และเมื่อนำปัจจัยต่างๆเหล่านี้มาวิเคราะห์ต่อโดยใช้สถิติ Multivariate logistic regression พบว่ามีเพียงปัจจัยเดียวที่มีนัยสำคัญทางสถิติคือ การได้รับเลือด (adjusted OR 6.13, 95% CI : 1.23–30.47, $p = 0.01$) ดังนั้นจึงควรประเมินความจำเป็นของการให้เลือดในทารกน้ำหนักตัวน้อยมากอย่างเคร่งครัด และติดตามอาการของภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตายอย่างใกล้ชิดหลังได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดทุกครั้ง

คำสำคัญ: ภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตาย, ทารกคลอดก่อนกำหนด, ทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก¹ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลหนองคาย จังหวัดหนองคาย 43000 ประเทศไทย

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a critical gastrointestinal emergency in neonates, particularly those born preterm, with incidence varying across populations. Prematurity and low birth weight are well established major risk factors, while additional contributors reported in previous studies include perinatal hypoxia, formula feeding, apnea, central venous catheterization, and polycythemia. This study aimed to identify risk factors associated with NEC in very low birth weight (VLBW) infants (birth weight < 1,500 g) admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) at Nong Khai Hospital. A total of 167 VLBW infants were included, of whom 25 developed NEC. Data were analyzed using univariate analysis, with variables showing $p < 0.20$ further evaluated via multivariate logistic regression; statistical significance was set at $p < 0.05$. Univariate analysis identified seven potential risk factors: premature rupture of membranes, sepsis, ventilator-associated pneumonia, umbilical arterial catheterization, blood transfusion, mechanical ventilation, and patent ductus arteriosus. Multivariate analysis revealed that only blood transfusion was independently associated with NEC (adjusted OR 6.13, 95% CI: 1.23–30.47, $p = 0.01$). These findings underscored the importance of careful evaluation of transfusion requirements in VLBW infants and vigilant monitoring for NEC following each transfusion or administration of blood components.

Keywords: Necrotizing enterocolitis, Preterm infants, Very low birth weight

บทนำ

โรงพยาบาลหนองคายเป็นโรงพยาบาลชายแดนแห่งแรกของประเทศไทย จัดเป็นโรงพยาบาลทั่วไปประจำจังหวัดหนองคายและเป็นโรงพยาบาลเขตลุ่มน้ำโขงในเขตพัฒนาเศรษฐกิจพิเศษชายแดนประเทศไทยและสาธารณรัฐประชาธิปไตยประชาชนลาว ปัจจุบันโรงพยาบาลหนองคายสามารถพัฒนาศักยภาพในการดูแลผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่มีอายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิดที่น้อย ทำให้ทารกเหล่านี้มีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น ขณะเดียวกันทำให้มีโอกาสพบภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่เกิดขึ้นระหว่างการดูแลรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นตามไปด้วย

Necrotizing enterocolitis (NEC) คือ ภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตาย เป็นปัญหาของระบบทางเดินอาหารที่สำคัญและจัดเป็นภาวะฉุกเฉินของระบบทางเดินอาหารที่พบได้บ่อยที่สุดในทารกเกิดก่อนกำหนด พบอุบัติการณ์ 1-3 ต่อ 1,000 ของทารกเกิดมีชีพ[1,2] มักพบในทารกเกิดก่อนกำหนดหรือน้ำหนักแรกเกิดน้อยร้อยละ 3-12 ของทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม[3-5] จากการศึกษาของ Adolfo R Llanos และคณะ[6] พบอุบัติการณ์ของ NEC เฉลี่ยต่อปีประมาณ 1 รายต่อการเกิดมีชีพ 1,000 ครั้ง อุบัติการณ์สูงสุดของ NEC เกิดขึ้นในทารกที่มีน้ำหนัก 750-1,000 กรัมตั้งแต่แรกเกิด และลดลงตามน้ำหนักแรกเกิดที่เพิ่มขึ้น[1,2] อุบัติการณ์ของ NEC มีการแปรผันตามเชื้อชาติ จากการศึกษาของ Carter et al. [7] พบว่าประเทศสหรัฐอเมริกาพบคนผิวดำมีความเสี่ยงสูงกว่ากลุ่มอื่น ขณะที่ประเทศแถบเอเชียมีรายงานอุบัติการณ์ NEC ร้อยละ 4 - 12 ของทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก

ภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตายมีกลไกการเกิดโรคคือ การที่เนื้อเยื่อของลำไส้ทารกแรกเกิดมีการอักเสบและขาดเลือดจนทำให้เนื้อเยื่อตาย ซึ่งเกิดขึ้นจากปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน (multifactorial factors) โดยเชื่อว่ากระบวนการอักเสบซึ่งเป็นพยาธิสภาพเบื้องต้นของการทำลายเยื่อบุผิวลำไส้ใน NEC เป็นผลของปัจจัยร่วมระหว่างการขาดเลือด การเจริญของแบคทีเรีย ตลอดจนกระบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเฉพาะที่อย่างรุนแรงที่เกิดจากเยื่อบุผิวลำไส้เอง โดยมักเกิดกับเยื่อบุผิวลำไส้ซึ่งยังพัฒนาไม่สมบูรณ์[8]

ปัจจัยเสี่ยงที่มีอิทธิพลมากที่สุดต่อการเกิด NEC คือ การเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักตัวน้อย จากการศึกษาของ Fox TP and Godavitarne C[9] พบว่าปัจจัยร่วมที่สำคัญได้แก่ การขาดออกซิเจนในระยะปริกำเนิด และการให้นมผสมผ่านทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังพบว่าการหยุดหายใจ การใส่สายสวนหลอดเลือด ภาวะเลือดจาง ยังเป็นปัจจัย

เสี่ยงเสริมของการเกิด NEC นอกจากนี้ ความพิการของหัวใจแต่กำเนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งความพิการที่ทำให้เกิดการลัดของเลือดจากหัวใจห้องด้านซ้ายไปหัวใจห้องด้านขวา (left to right shunt) ส่งผลให้เลือดไหลเวียนไปยังหลอดเลือดของลำไส้ลดลง ซึ่งเป็นความเสี่ยงอีกประการหนึ่งต่อการเกิด NEC และจากการศึกษาของ Gephart, et al. [10] ร้อยละ 90 ของ NEC เกิดกับทารกที่รับอาหารผ่านทางเดินอาหารแล้ว และทารกซึ่งได้รับนมผสม มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิด NEC มากกว่าทารกซึ่งได้รับการเลี้ยงดูด้วยนมมารดา

นอกจากปัจจัยทางทารกแรกเกิดที่มีผลต่อการเกิด NEC แล้ว ยังพบปัจจัยทางมารดาและภาวะแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ที่อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงด้วย ดังเช่นการศึกษา Meta analysis ของ Lu et, al. [11] พบว่ามารดาที่มีภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ ภาวะครรภ์เป็นพิษ เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NEC รวมไปถึงอายุมารดาที่มากขึ้น ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NEC เช่นกัน จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีอิทธิพลมากที่สุดต่อการเกิด NEC คือการเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักตัวน้อย โรงพยาบาลหนองคายมีทารกเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักตัวน้อยที่รอดชีวิตเป็นสัดส่วนที่เพิ่มมากขึ้นกว่าแต่ก่อน และพบว่าทารกกลุ่มนี้ส่วนหนึ่งมี NEC แทรกซ้อนขึ้นมา ซึ่ง NEC เป็นภาวะที่นอกจากจะมีอุบัติการณ์สูงแล้ว ยังเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของทารกในหอผู้ป่วยวิกฤติทารกแรกเกิด จึงเป็นที่น่าสนใจว่า นอกจากปัจจัยของการเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักตัวน้อยแล้ว จะยังมีปัจจัยอื่น ๆ อีกหรือไม่ที่จะเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิด NEC ในทารกแรกเกิดที่ได้รับการดูแลรักษาในโรงพยาบาลหนองคาย ซึ่งอาจมีความแตกต่างกันไปในแต่ละพื้นที่ เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาปรับใช้ในการเฝ้าระวังการเกิด NEC ในทารกต่อไป

วัสดุและวิธีการ

วัตถุประสงค์การวิจัย: เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตายในทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก (น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม) ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤติโรงพยาบาลหนองคาย

รูปแบบการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) งานวิจัยนี้ได้รับความเห็นชอบให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการวิจัยและจริยธรรมวิจัย โรงพยาบาลหนองคาย เลขที่ 56/2567

กลุ่มตัวอย่าง: ทารกเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤติ โรงพยาบาลหนองคาย ที่เกิดในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2566 จำนวน 167 ราย โดยคำนวณขนาดตัวอย่างจากการศึกษาของ Gephart et al. [5] ได้ทำการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด NEC ในทารกแรกเกิดพบว่าทารกน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม เกิด NEC ได้ร้อยละ 12 กำหนดให้มีนัยสำคัญทางสถิติที่ 95% CI, Margin of error = 5% การคำนวณขนาดตัวอย่าง ต้องเลือกใช้นขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 162 ราย เพื่อที่จะสามารถวิเคราะห์ข้อมูลได้อย่างเที่ยงตรง โดยมีตัวแปรที่นำมาศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะ NEC ในทารกน้ำหนักตัวน้อยมากในโรงพยาบาลหนองคาย คือ

- 1) ปัจจัยทารก เช่น ภาวะหายใจลำบากของทารกตั้งแต่กำเนิด ภาวะช็อก ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด
- 2) ปัจจัยมารดา เช่น การฝากครรภ์ ภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์ ภาวะครรภ์เป็นพิษ ภาวะรกเกาะต่ำ ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์

วิธีการเลือกและจำนวนของกลุ่ม

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่เข้าในงานวิจัย (Inclusion criteria):

- 1) ทารกเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัมทุกคน ที่เกิดในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2566 ที่เกิดในโรงพยาบาลหนองคายและรวมทารกที่ถูกส่งมารักษาต่อจากโรงพยาบาลอื่น
- 2) ทารกที่เข้ามารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤติ โรงพยาบาลหนองคาย เนื่องจากทารกน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม จะได้รับการดูแลในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤติเท่านั้น
- 3) ปัจจัยทางมารดา เลือกมาจากกลุ่มมารดาที่คลอดก่อนกำหนด คือ อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์และทารกแรกเกิดมีน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม ในช่วงระยะเวลาที่กำหนด

คุณสมบัติของผู้ป่วยที่ไม่เข้าในงานวิจัย (Exclusion criteria):

- 1) ทารกที่เสียชีวิตหลังคลอดภายใน 7 วันแรก เนื่องจากเป็นระยะที่ทารกเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักตัวน้อยมาก มักยังไม่ได้เริ่มอาหาร ทำให้โอกาสเกิด NEC น้อยกว่า แต่อย่างไรก็ดี เนื่องจากสาเหตุของการเกิด NEC มีปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน การตัดทารกกลุ่มนี้ออกอาจทำให้ประเมินอุบัติการณ์การเกิด NEC ต่ำกว่าความเป็นจริงได้

นิยามการศึกษา:

- 1) Necrotizing enterocolitis (NEC) คือ ภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตาย มีองค์ประกอบทางพยาธิวิทยาหลักสองประการคือ การเน่าตาย (necrosis) และการอักเสบของส่วนผนังลำไส้ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องหรือไม่เกี่ยวกับการติดเชื้อก็ได้ มีอาการแสดง เช่น รับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้น้อยลง หายใจหอบเหนื่อย ซีฟจรเต้นช้า อุณหภูมิร่างกายไม่สม่ำเสมอ ซึมลง การตกเลือดในทางเดินอาหารซึ่งอาจตรวจพบในระดับ occult blood หรือ gross blood[12,13] NEC แบ่งตามระดับความรุนแรงได้ 3 ระดับโดยใช้ Modified Bell's staging เป็นเกณฑ์ โดยประเมินจากอาการแสดงทางระบบของร่างกาย การตรวจหน้าท้อง ภาพถ่ายรังสี[14,15]
- 2) ทารกเกิดก่อนกำหนด คือ ทารกที่เกิดก่อนอายุครรภ์ครบ 37 สัปดาห์
- 3) ทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก คือ ทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม
- 4) การได้รับยาปฏิชีวนะในทารกแรกเกิด คือ นับจากช่วงเวลาแรกเกิดจนถึงก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัย NEC
- 5) การฝากครรภ์คือ มารดามาตรวจตามนัดการฝากครรภ์ตั้งแต่ 5 ครั้งขึ้นไป
- 6) ภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจเกิน (PDA : Patent ductus arteriosus) วินิจฉัยด้วยการตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงแบบไม่รุกราน (Echocardiogram)

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล ผู้วิจัยพัฒนาขึ้นเพื่อเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยได้แก่ แบบบันทึกข้อมูลซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลการฝากครรภ์ โรคประจำตัวและการเจ็บป่วยของแม่ ข้อมูลการคลอดของแม่และทารก และข้อมูลการเจ็บป่วยและการรักษาทารก โดยทำการเก็บรวบรวมจากเวชระเบียนในฐานะข้อมูลของโปรแกรมระบบสารสนเทศ โรงพยาบาลหนองคาย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติเชิงวิเคราะห์ (โปรแกรม SPSS) โดยใช้ค่าสถิติความถี่ ร้อยละ วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐาน ส่วนการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงต่างๆ กับการเกิดภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตายในทารกน้ำหนักตัวน้อยมากใช้ Chi-square test และสถิติ Logistic Regression กำหนดระดับความเชื่อมั่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ร้อยละ 95 ($p\text{-value} < 0.05$)

ผลการศึกษา

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในโดยศึกษาในผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม ทุกคนที่เกิดในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2566 ในโรงพยาบาลหนองคายและรวมทารกที่ถูกส่งมารักษาต่อจากโรงพยาบาลอื่น พบว่าเข้าเกณฑ์ในการคัดเข้าการศึกษา 167 ราย เป็นเพศชาย 88 ราย มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม 61 ราย ส่วนใหญ่มี Apgar score ที่ 1 นานน้อยกว่า 7 คะแนน 122 ราย ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยได้แก่ ภาวะหายใจลำบากของทารกแรกเกิด 144 ราย ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด 129 ราย ภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจเกิน 129 ราย ทารกส่วนใหญ่ได้รับนมแม่และเริ่มได้รับนมที่อายุน้อยกว่า 7 วัน ในส่วนของการทำหัตถการและการรักษาในทารกส่วนใหญ่พบว่ามีภาวะไส้สายสวนหลอดเลือดดำสะดือ 142 ราย มีการใช้เครื่องช่วยหายใจ 104 ราย ทารกได้รับการให้สารอาหารทางเส้นเลือดทั้งหมด 149 ราย และได้รับยาปฏิชีวนะ 164 ราย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทารกน้ำหนักตัวน้อยมากในโรงพยาบาลหนองคาย แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก ในโรงพยาบาลหนองคาย

ข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ลักษณะทารกแรกเกิด		
เพศ		
- ชาย	88	52.70
- หญิง	79	47.30
น้ำหนักเด็กทารกแรกเกิด		
- น้อยกว่า 1,000 กรัม	61	36.50
- 1,000-1,499 กรัม	106	63.50
Apgar score ที่ 1 นาที		
- น้อยกว่า 7	122	73.10
- มากกว่าหรือเท่ากับ 7	45	26.90
ทารกมีภาวะซีด		
- มี	97	58.10
- ไม่มี	70	41.90
ทารกมีภาวะเลือดขุ่น		
- มี	1	0.60
- ไม่มี	166	99.40
ภาวะแทรกซ้อน		
ภาวะหายใจลำบากของทารกแรกเกิด		
- มี	144	86.20
- ไม่มี	23	13.80
ภาวะช็อก		
- มี	25	15.00
- ไม่มี	142	85.00
ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด		
- มี	129	77.20
- ไม่มี	38	22.80
ภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจเกิน (PDA; Patent ductus arteriosus)		
- มี	129	77.20
- ไม่มี	38	22.80
ภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ		
- มี	27	16.20
- ไม่มี	140	83.80
ภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ		
- มี	27	16.20
- ไม่มี	140	83.80

ข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
หัตถการ/การรักษา		
ทารกได้รับนมแม่		
- ได้	153	91.60
- ไม่ได้	14	8.40
อายุที่เริ่มให้กินนม		
- น้อยกว่า 7 วัน	154	92.20
- มากกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน	13	7.80
การใส่สายสวนหลอดเลือดแดงสะดือ		
- ใส่	53	31.70
- ไม่ใส่	114	68.30
การใส่สายสวนหลอดเลือดดำสะดือ		
- ใส่	142	85.00
- ไม่ใส่	25	15.00
การใช้เครื่องช่วยหายใจ		
- ใช่	104	62.30
- ไม่ใช่	63	37.70
สารลดแรงตึงผิว		
- ได้	81	48.50
- ไม่ได้	86	51.50
การใส่สายสวนภายในหลอดเลือดดำส่วนกลาง		
- ใส่	33	19.80
- ไม่ใส่	134	80.20
การให้สารอาหารทางเส้นเลือดทั้งหมด		
- ได้	149	89.20
- ไม่ได้	18	10.80
ยาไอบูโพรเฟน		
- ได้	28	16.80
- ไม่ได้	139	83.20
ยาอินโดเมธาซิน		
- ได้	44	26.30
- ไม่ได้	123	73.70
หัตถการ/การรักษา		
ยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย		
- ได้	164	98.20
- ไม่ได้	3	1.80
ทารกได้รับเลือด		
- ได้	94	56.30
- ไม่ได้	73	43.70

จากผู้ป่วยทารกเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม ที่เข้าเกณฑ์ในการคัดเข้าการศึกษา 167 ราย พบทารกที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ NEC จำนวน 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 15 การวินิจฉัยและแบ่งระยะของ NEC นั้นขึ้นกับอาการทั่วไปของผู้ป่วย เช่น ท้องอืด อุณหภูมิร่างกายไม่คงที่ อาเจียน ซึมลง ถ่ายอุจจาระมีเลือดปน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น เช่น เกล็ดเลือดต่ำ และ ภาพถ่ายทางรังสีซึ่งพบได้ตั้งแต่ ลำไส้ขยายทั่วๆ ผนังลำไส้หนากว่าปกติ มีลมแทรกในผนังลำไส้ ไปจนถึงมีลมรั่วในช่องท้องจากลำไส้ทะลุ พบว่าส่วนใหญ่มี NEC อยู่ในระยะ IA ร้อยละ 48 ระยะ IB ร้อยละ 24 และระยะ IIA ร้อยละ 20 โดยการวินิจฉัยในระยะ IA – IIA นั้นจะอาศัยลักษณะอาการทั่วไปของผู้ป่วยเป็นหลักซึ่งเป็นอาการที่ไม่เจาะจง จึงจำเป็นต้องใช้ความระมัดระวังในการวินิจฉัยแยกโรคและติดตามอาการ การแบ่งระดับความรุนแรงของ NEC ตาม Modified Bell's staging ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วย NEC ตามระดับความรุนแรง

ระยะ NEC	จำนวน (คน)	ร้อยละ
IA	12	48.00
IB	6	24.00
IIA	5	20.00
IIB	0	0.00
IIIA	1	4.00
IIIB	1	4.00
รวม	25	100.00

ข้อมูลทั่วไปของมารดาที่ตั้งครรภ์และคลอดทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก ในโรงพยาบาลหนองคาย จำนวน 167 คน พบว่ามีอายุเฉลี่ย 27 ปี อายุน้อยที่สุด 13 ปี และอายุมากที่สุด 43 ปี ส่วนใหญ่อายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 28 สัปดาห์ และได้รับการฝากครรภ์ร้อยละ 88.6 มารดาส่วนใหญ่ไม่มีภาวะเบาหวานขณะตั้งครรภ์ และได้รับยากลุ่ม corticosteroids ก่อนคลอดอย่างเพียงพอ มีการแตกถุงน้ำคร่ำก่อนเจ็บครรภ์คลอด ร้อยละ 22 และผ่าตัดคลอดมากกว่าครึ่งหนึ่งของกลุ่มตัวอย่าง ดังแสดงข้อมูลการฝากครรภ์ ภาวะแทรกซ้อนและการคลอดตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลทั่วไปของมารดาที่ตั้งครรภ์และคลอดทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก ในโรงพยาบาลหนองคาย

ข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
อายุครรภ์		
- น้อยกว่า 28 สัปดาห์	51	30.50
- มากกว่าหรือเท่ากับ 28 สัปดาห์	116	69.50
การฝากครรภ์		
- มี	148	88.60
- ไม่มี	19	11.40
การตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อเอชไอวี		
- บวก (พบเชื้อเอชไอวี)	1	0.60
- ลบ (ไม่พบเชื้อเอชไอวี)	166	99.40
โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์		
- มี	18	10.80
- ไม่มี	149	89.20

ข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เดกซาเมทาโซน (Dexamethasone)		
- ได้ฉีด	143	85.60
- ไม่ได้ฉีด	24	14.40
ภาวะติดเชื้อในน้ำคร่ำ		
- มี	7	4.20
- ไม่มี	160	95.80
ยาปฏิชีวนะที่ให้มารดาก่อนคลอด		
- ได้	110	65.90
- ไม่ได้	57	34.10
ภาวะครรภ์เป็นพิษ		
- มี	47	28.10
- ไม่มี	120	71.90
ภาวะรกเกาะต่ำ		
- มี	4	2.40
- ไม่มี	163	97.60
ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์		
- มี	37	22.20
- ไม่มี	130	77.80
วิธีการคลอด		
- คลอดปกติ	73	43.70
- ผ่าตัดคลอด	94	56.30

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตายในทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก (univariate analysis)

ปัจจัย	มี NEC (n=25) จำนวน (ร้อยละ)	ไม่มี NEC (n=142) จำนวน (ร้อยละ)	Cruded OR	95% CI	p- value
ปัจจัยมารดา					
อายุครรภ์ < 28 สัปดาห์	9 (36.00)	42 (29.57)	1.34	0.55-3.27	0.52
มีการฝากครรภ์	23 (92.00)	125 (88.02)	1.56	0.34-7.23	0.56
มีภาวะเบาหวานระหว่างตั้งครรภ์	2 (8.00)	16 (11.26)	0.68	0.15-3.18	0.62
ไม่ได้ Dexamethasone ก่อนคลอด	5 (20.00)	19 (13.38)	1.62	0.54-4.83	0.38
มีภาวะติดเชื้อในน้ำคร่ำ	1 (4.00)	6 (4.22)	0.94	0.11-8.20	0.95
ได้รับยาปฏิชีวนะก่อนคลอด	19 (76.00)	91 (64.08)	1.77	0.67-4.73	0.24
มีภาวะครรภ์เป็นพิษ	5 (20.00)	42 (29.57)	0.60	0.21-1.69	0.32
มีภาวะรกเกาะต่ำ	1 (4.00)	3 (2.11)	1.93	0.19-19.34	0.56
ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์	10 (40.00)	27 (19.01)	2.84	1.15-7.01	0.02
คลอดปกติ	15 (60.00)	58 (40.84)	2.17	0.91-5.17	0.07

ปัจจัย	มี NEC (n=25) จำนวน (ร้อยละ)	ไม่มี NEC (n=142) จำนวน (ร้อยละ)	Cruded OR	95% CI	p- value
ปัจจัยทารก					
เพศชาย	12 (48.00)	76 (53.52)	0.80	0.34-1.88	0.61
น้ำหนักแรกคลอด < 1,000 กรัม	8 (32.00)	53 (37.32)	0.79	0.32-1.96	0.61
Apgar ที่ 1 นาที < 7	18 (72.00)	104 (73.23)	0.94	0.36-2.43	0.89
มีภาวะซีด	23 (92.00)	74 (52.10)	1.33	0.60-2.91	0.45
มีภาวะเลือดจาง	0 (0.00)	1 (0.70)	1.42	0.49-4.16	0.49
มีภาวะหายใจลำบาก	22 (88.0)	122 (85.91)	1.20	0.33-4.39	0.78
มีความดันโลหิตต่ำ	6 (24.00)	19 (13.38)	2.04	0.72-5.77	0.17
มีติดเชื้อในกระแสเลือด	24 (96.00)	105 (73.94)	8.46	1.10-64.73	0.01
มีภาวะ PDA	15 (60.00)	47 (33.09)	3.00	1.25-7.19	0.01
มีภาวะปอดอักเสบจากการใช้ เครื่องช่วยหายใจ	8 (32.00)	19 (13.38)	3.05	1.16-8.03	0.02
ทารกไม่ได้รับนมแม่	1 (4.00)	13 (9.20)	0.41	0.05-3.31	0.64
อายุที่เริ่มให้กินนม < 7 วัน	23 (92.00)	131 (92.30)	0.97	0.20-4.64	1.00
ใส่สายสวนหลอดเลือดแดงสะดือ	15 (60.00)	38 (26.76)	4.11	1.70-9.92	0.00
ใส่สายสวนหลอดเลือดดำสะดือ	22 (88.00)	120 (84.50)	1.34	0.37-4.88	0.65
ใช้เครื่องช่วยหายใจ	20 (80.00)	84 (59.15)	2.76	0.98-7.78	0.04
ได้รับสารลดแรงตึงผิว	13 (52.00)	68 (47.88)	1.18	0.50-2.76	0.70
ใส่สายสวนภายในหลอดเลือดดำ ส่วนกลาง	9 (36.00)	24 (16.90)	2.77	1.09-6.99	0.05
ให้สารอาหารทางเส้นเลือดทั้งหมด	23 (92.00)	126 (88.70)	1.46	0.31-6.78	0.89
ยาไอบูโพรเฟน	5 (20.00)	23 (16.20)	1.29	0.44-3.80	0.85
ยาอินโดเมธาซิน	11 (44.00)	33 (23.23)	2.60	1.08-6.26	0.05
ได้รับยาปฏิชีวนะ	25 (100.00)	139 (97.90)	1.25	0.42-3.72	0.63
ทารกได้รับเลือด	23 (92)	71 (50.00)	11.50	2.61-50.62	0.00

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยแบบ univariate analysis จากตารางที่ 4 แสดงให้เห็นว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ NEC ในระดับมีนัยสำคัญ ดังนี้

1. ปัจจัยภาวะติดเชื้อ คือ

- มารดามีภาวะน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์คลอด
- ทารกติดเชื้อในกระแสเลือด
- ทารกมีภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ

2. ปัจจัยขั้นตอนการรักษาทางการแพทย์ที่เข้าสู่ร่างกาย คือ

- ทารกใส่สายสวนหลอดเลือดแดงสะดือ
- ทารกได้รับเลือด
- ทารกใช้เครื่องช่วยหายใจ

3. ปัจจัยโรคประจำตัว คือ

- ทารกมีภาวะเส้นเลือดหัวใจเกิน

สำหรับการใช้ใส่สายสวนภายในหลอดเลือดดำส่วนกลางและ การที่ทารกได้รับยาอินโดเมธาซิน พบว่ามีความสัมพันธ์กับ NEC ความสัมพันธ์กับ NEC ในระดับเกือบมีนัยสำคัญ โดยแนวโน้มนี้สอดคล้องกับการศึกษาหลายฉบับที่พบว่า การใส่สาย ใส่สายสวนภายในหลอดเลือดดำส่วนกลาง อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งเป็นหนึ่งในปัจจัยนำที่เกี่ยวกับการเกิด NEC เนื่องจากการติดเชื้อสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบของผนังลำไส้ และ ยาอินโดเมธาซิน อาจมีผลต่อการไหลเวียนเลือดในระบบทางเดินอาหารและเยื่อลำไส้ในทารกแรกเกิด การที่ไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญในกลุ่มตัวอย่างนี้ อาจเกิดจากขนาดตัวอย่างที่จำกัดหรือจากบริบททางคลินิกที่มีความซับซ้อนและแปรปรวน

และเมื่อนำผลที่ได้มาวิเคราะห์ด้วย สถิติ Multiple Logistic Regression จะพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด NEC ในทารกน้ำหนักตัวน้อยมากอย่างมีนัยสำคัญ P-value น้อยกว่า 0.05 มีเพียงปัจจัยเดียว คือ ทารกได้รับเลือด ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตายในทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก (multivariate analysis)

ปัจจัย	P-value	Adjusted OR	95%CI
ทารกได้รับเลือด (blood transfusion)	0.01	6.13	1.23-30.47

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตาย (NEC) ในทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก ในโรงพยาบาลหนองคายอยู่ที่ร้อยละ 15 ซึ่งถือว่าอยู่ในระดับที่ใกล้เคียงกับงานวิจัยในต่างประเทศ โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศแถบเอเชียที่รายงานอุบัติการณ์ไว้ระหว่างร้อยละ 4–12 [16] การศึกษานี้ระบุปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิด NEC โดยการใช้การวิเคราะห์ทางสถิติทั้งแบบ univariate และ multivariate ซึ่งจากการวิเคราะห์แบบ Univariate โดยการใช้การทดสอบไคสแควร์ พบปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิด NEC ในทารกน้ำหนักตัวน้อยมากคือ

1. การได้รับเลือด สอดคล้องกับการศึกษาหลายฉบับ เช่น Patel, et al. [17] และ Paul, et al. [18] ที่รายงานว่า การถ่ายเลือดในทารกคลอดก่อนกำหนดอาจเป็นปัจจัยกระตุ้นของ NEC โดยผ่านกลไกของ reperfusion injury หรือ การกระตุ้นการอักเสบ

2. การติดเชื้อในกระแสเลือด เป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบอย่างชัดเจนในหลายการศึกษา เช่น งานของ Gordon, et al. [19] ซึ่งระบุว่า sepsis เพิ่มความเสี่ยงต่อ NEC ได้ถึงสองเท่า โดยผ่านกลไกการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรงในทางเดินอาหารและก่อให้เกิด endothelial injury ในเยื่อลำไส้ ผลการศึกษานี้จึงสนับสนุนสมมติฐานดังกล่าว

3. ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์ เป็นภาวะที่เกี่ยวข้องกับ intrauterine inflammation โดยงานวิจัยของ Been, et al. [20] ชี้ให้เห็นว่าภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์ ที่เกิดขึ้นนานกว่า 18 ชั่วโมงก่อนคลอด เพิ่มความเสี่ยงต่อ NEC อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในทารกน้ำหนักตัวน้อย ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างนี้

4. ภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจเกิน เป็นอีกหนึ่งภาวะที่พบร่วมบ่อยในทารกคลอดก่อนกำหนด และมีรายงานหลายฉบับ เช่นงานของ Chen, et al. [21] ที่แสดงให้เห็นว่า ภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจเกินส่งผลให้การไหลเวียนเลือดในช่องท้องลดลง และทำให้ลำไส้ไวต่อภาวะขาดเลือดและเกิด NEC ได้ง่าย ซึ่งข้อมูลสอดคล้องกับผลการศึกษาครั้งนี้ โดยพบว่าทารกที่มีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจเกิน มีแนวโน้มเกิด NEC สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี

5. ภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในทารกที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยเฉพาะในทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก ซึ่งระบบภูมิคุ้มกันยังไม่พัฒนาเต็มที่ การติดเชื้อในปอดที่เกิดจากการใช้เครื่องช่วยหายใจสามารถก่อให้เกิด การตอบสนองการอักเสบอย่างรุนแรง ซึ่งอาจลุกลามไปสู่ระบบทางเดินอาหารได้

6. การใส่สายสวนหลอดเลือดแดงสะดือ อาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อน เช่น การเกิดลิ่มเลือด (thrombosis) หรือ การบาดเจ็บของเยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial injury) ซึ่งอาจรบกวนการไหลเวียนเลือดไปยังลำไส้ (mesenteric ischemia) และทำให้เกิด NEC ได้

7. การใช้เครื่องช่วยหายใจในทารกแรกเกิด สัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิด NEC ผ่านหลายกลไก เช่น การเปลี่ยนแปลงของ intrathoracic pressure ส่งผลต่อการไหลเวียนเลือดไปยังลำไส้ เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ nosocomial เช่น VAP หรือ sepsis สัมพันธ์กับภาวะ oxygen toxicity และการอักเสบในระบบต่างๆ

แต่เมื่อวิเคราะห์หุ้ปัจจัยโดยใช้ Multivariate Logistic Regression เพื่อควบคุมปัจจัยแปรปรวนอื่นๆ พบว่า การได้รับเลือดเป็นเพียงปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะลำไส้อักเสบชนิดนี้ตายในทารกน้ำหนักตัวน้อย มากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR 6.13, 95% CI : 1.23–30.47, $p = 0.011$) ซึ่งแปลว่า ทารกที่ได้รับเลือด มีความเสี่ยงเกิด NEC สูงกว่าทารกที่ไม่ได้รับเลือดประมาณ 6 เท่า แต่เนื่องจากช่วงความเชื่อมั่นที่กว้างสะท้อนว่า จำนวนเหตุการณ์ที่พบอาจยังไม่มากพอ จึงควรตีความผลลัพธ์ด้วยความระมัดระวัง แต่ยังสามารถสรุปได้ว่า การได้รับเลือดเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด NEC ในกลุ่มทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้สอดคล้องกับวรรณกรรมทางการแพทย์ที่เคยรายงานไว้ก่อนหน้านี้ว่าการได้รับเลือดมีความสัมพันธ์กับภาวะ NEC [22] โดยเชื่อว่ากลไกที่เกี่ยวข้องอาจมาจากการเปลี่ยนแปลงของ hemodynamics และ inflammatory cytokines ที่อยู่ใน blood product อันส่งผลต่อการไหลเวียนเลือดในลำไส้และความสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันในทางเดินอาหาร และยังสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ เช่น งานของ Patel, et al. [17] ซึ่งรายงานว่า NEC มักเกิดหลังการได้รับ transfusion ภายใน 48 ชั่วโมง โดยเฉพาะในทารกที่ได้รับ packed red cells ในกลุ่มตัวแปรอื่นๆ เช่น ภาวะถุงน้ำคร่ำแตกก่อนการเจ็บครรภ์, การติดเชื้อในกระแสเลือด, ภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจเกิน และการใช้เครื่องช่วยหายใจในทารกแรกเกิด ซึ่งมีนัยสำคัญในระดับ univariate analysis นั้น เมื่อควบคุมปัจจัยร่วมใน multivariate แล้วพบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากความสัมพันธ์ที่ซ้อนทับกันกับปัจจัยอื่นหรือมีอิทธิพลร่วมที่อ่อนกว่าการได้รับเลือด และเมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัย NEC ที่ผ่านมาเช่น การศึกษาของ Gephart, et al. [10] ร้อยละ 90 ของ NEC เกิดกับทารกที่รับอาหารผ่านทางเดินอาหารแล้ว และทารกซึ่งได้รับนมผสมมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิด NEC มากกว่าทารกซึ่งได้รับการเลี้ยงดูด้วยนมมารดา แต่ในการศึกษานี้ไม่พบปัจจัยจากการให้นมมีผลต่อการเกิด NEC อาจเกิดจากโรงพยาบาลหนองคายมีนโยบายสนับสนุนการให้นมแม่ พบทารกส่วนใหญ่ได้รับนมแม่ร้อยละ 91.6 มากกว่าการให้นมผสม จึงไม่พบปัจจัยการให้นมเกิดความเสี่ยงต่อการเกิด NEC

กล่าวโดยสรุปผลการศึกษาของงานวิจัยนี้พบว่า ทารกที่ได้รับเลือดมีความสัมพันธ์ต่อการเกิด NEC ดังนั้นจึงควรประเมินความจำเป็นของการให้เลือดในทารกน้ำหนักตัวน้อยมากอย่างเคร่งครัดโดยเฉพาะในกรณีที่ไม่มีความโลหิตจางรุนแรง และติดตามอาการของ NEC อย่างใกล้ชิดหลังได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดทุกครั้ง การเฝ้าระวังอาการของ NEC หลังการให้เลือดควรนำมาพิจารณาบรรจุในแนวทางการดูแลทารกกลุ่มเสี่ยงสูง เพื่อป้องกันและวินิจฉัยภาวะนี้ได้อย่างทันท่วงที

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาค้นคว้าหลังจาก ทำให้ข้อมูลบางส่วนอาจไม่ครบถ้วน เช่น ระยะเวลาการเริ่มรับนมหรือการได้รับยาต่างๆ รวมไปถึงการที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ได้รับการวินิจฉัย NEC ในระยะ IA ซึ่งมีความไม่จำเพาะเจาะจงของอาการที่ใช้ในการวินิจฉัย ทำให้อาจเป็นหนึ่งในข้อจำกัดของการศึกษานี้และพบปัจจัยที่ทำให้เกิด NEC ต่ำกว่าความเป็นจริงได้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ทรงคุณวุฒิแพทย์หญิงจินดาหรรษา ดิณห์ภักดิ์ ที่ได้ให้คำแนะนำทางวิชาการ อันเป็นประโยชน์ยิ่งต่อการศึกษานี้

เอกสารอ้างอิง

- [1] Llanos AR, Moss ME, Pinzón MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16(4):342-9.
- [2] Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotizing enterocolitis hospitalizations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006;20(6):498-506.
- [3] Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z, Lee SK; Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(4):366-72.
- [4] 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(2):e298-304.
- [5] Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing Enterocolitis Risk. *Adv Neonatal Care*. 2012;12:77-89.
- [6] Llanos AR, Moss ME, Pinzón MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16(4):342-9.
- [7] Carter BM, Diane Davis H, FAAN, Tanaka D, Schwartz T. The relationship between black race, Maternal infection and NEC in the preterm infant. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2013;13(4):166-170.
- [8] Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2012;39(2):387-401.
- [9] Fox TP, Godavitarne C. What really causes necrotizing enterocolitis?. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:628317. doi: 10.5402/2012/628317.
- [10] Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):105.
- [11] Lu CY, Liu KF, Qiao GX, Luo Y, Cheng HQ, DU SZ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in preterm infants: a Meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2022;24(8):908-916.
- [12] Sangkhathat S, Kunapermsiri T, Leksisakun P, Laohapensang M. Gastric perforation in very low birth weight infants following indomethacin administration: 2 case reports. *Siriraj Hosp Gaz*. 2000;52(7):492-496.
- [13] Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011; 16(3):145-50.
- [14] Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):344.
- [15] Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.
- [16] Stout G, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV, Henry E, Wiedmeier SE, et al. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study. *J Perinatol*. 2008;28(8):556-60.

- [17] Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of red blood cell transfusion, anemia, and necrotizing enterocolitis in very low-birth-weight infants. *JAMA*. 2016;315(9):889-97. DOI: 10.1001/jama.2016.1204.
- [18] MohanKumar K, Namachivayam K, Song T, Cha JB, Slate A, Hendrickson JE, et al. A murine neonatal model of necrotizing enterocolitis caused by anemia and red blood cell transfusions. *Nat Commun*. 2019;10(1):3494. DOI: 10.1038/s41467-019-11199-5.
- [19] Gordon PV, Swanson JR, Attridge JT, Clark R. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: Is it time to abandon Bell's criteria?. *J Perinatol*. 2007;27(11):661-71. DOI: 10.1038/sj.jp.7211782.
- [20] Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2013;162(2):236–242.
- [21] Gunasekaran V, Rodriguez RJ, Porcelli P, Jawale N, Shenberger J, Garg PM. Clinical impact of the PDA and its management on outcomes of preterm infants with NEC: A review. *Am J Perinatol*. 2025;10 10.1055/a-2685-2169. doi: 10.1055/a-2685-2169.
- [22] Khashu M, Dame C, Lavoie PM, De Plaen IG, Garg PM, Sampath V, et al. Current Understanding of Transfusion-associated Necrotizing Enterocolitis: Review of Clinical and Experimental Studies and a Call for More Definitive Evidence. *Newborn (Clarksville)*. 2022;1(1):201-8.