



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพ

ในการลดอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดของการเย็บแผลในภายหลัง
เทียบกับการเย็บแผลทันทีในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุ

Comparison of Superficial Surgical Site Infection between Delayed
Primary versus Primary Wound Closure in Complicated Appendicitis:
A Multicenter Randomized Controlled Trial

คณะผู้วิจัย

นพ.บุญยิ่ง ศิริบำรุงวงศ์

นพ.อนุวัช จันทร์ทิพย์

นพ.พินิจ หนูฤทธิ์

นพ.วินัย อึ้งพินิจพงศ์

นพ.ปรัชญา โชติยะ

ศ.นพ.จุมพล วิชาศรีศรี

ศ.ดร.อัมรินทร์ ทักขิณเสถียร

“โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)”

ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย มิใช่ ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

สิงหาคม 2560



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพ

ในการลดอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดของการเย็บแผลในภายหลัง
เทียบกับการเย็บแผลทันทีในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุ

Comparison of Superficial Surgical Site Infection between Delayed
Primary versus Primary Wound Closure in Complicated Appendicitis:
A Multicenter Randomized Controlled Trial

รายชื่อผู้ร่วมวิจัย

นพ.บุญยิ่ง ศิริบำรุงวงศ์

นพ.อนุวัช จันทร์ทิพย์

นพ.พินิจ หนูฤทธิ์

นพ.วินัย อึ้งพินิจพงศ์

นพ.ปรัชญา โชติยะ

ศ.นพ.จุมพล วิลาศรีศรี

ศ.ดร.อัมรินทร์ ทักขิณเสถียร

นพ.บวรศม สิริระพันธ์

รศ.ดร.ภัทรวิทย์ วรธนารัตน์

John Attia, M.D., PhD

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลลำปาง

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลชลบุรี

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์

กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลปทุมธานี

คณะแพทยศาสตร์รามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะแพทยศาสตร์รามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะแพทยศาสตร์รามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะแพทยศาสตร์รามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

School of Medicine and Public Health,

The University of Newcastle, Australia

“โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)”

ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย มิใช่ ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

ภาวะแผลผ่าตัดติดเชื้อเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลังการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุ ผลการศึกษานี้พบว่าการเย็บปิดแผลทันทีเป็นวิธีการจัดการแผลที่มีอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดไม่ต่างกับการเย็บปิดแผลในภายหลัง แต่ไม่พบว่ามีความแตกต่างของความเจ็บปวดหลังการผ่าตัด คุณภาพชีวิต ระยะเวลานอนโรงพยาบาลและระยะพักฟื้นระหว่างการเย็บปิดแผลทั้ง 2 วิธี นอกจากนี้การเย็บปิดแผลทันทีมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าประมาณ 2,000 บาทต่อราย เพราะฉะนั้นจึงเป็นวิธีที่เหมาะสมในการจัดการแผลผ่าตัดหลังการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบในปัจจุบัน

สารบัญเรื่อง

	หน้า
1. บทสรุปสำหรับผู้บริหาร.....	1
2. บทคัดย่อ.....	5
2.1 บทคัดย่อภาษาไทย.....	5
2.2 บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	6
3. บทสรุปเพื่อการสื่อสารสู่สาธารณะ.....	7
4. องค์ความรู้จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดของ การเย็บปิดแผลในภายหลัง เทียบกับการเย็บปิดแผลทันทีในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุ.....	8
5. แนวทางเวชปฏิบัติในการจัดการแผลผ่าตัดในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุ.....	8
6. การดำเนินการวิจัย.....	9
6.1 บทนำ (Introduction).....	9
6.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Methods).....	10
6.3 ผลการรักษา (Results).....	14
6.4 อภิปรายผล (Discussion).....	17
6.5 ข้อสรุป (Conclusion).....	19
6.6 ทุนวิจัย (Funding).....	19
7. เอกสารอ้างอิง (References).....	20

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 Baseline characteristics of patients.....	24
ตารางที่ 2 Comparison of superficial SSI rates between PC and DPC using different approaches.....	25
ตารางที่ 3 Comparisons of length of stay, recovery times, postoperative pain and costs of treatment between PC and PDC groups based on ITT approach.....	26
ตารางที่ 4 Comparisons of length of stay and recovery times between DPC and PC in perprotocol, as-treated, instrumental variable without and with adjusting variables.....	27
ตารางที่ 5 Comparisons of postoperative pain, quality of life and cost of treatment between groups in PP, AT, IV approaches.....	28
ตารางที่ 6 Preoperative EQ5D by type of wound closure.....	29
ตารางที่ 7 Postoperative EQ5D at 3 day and 30 day postoperatively by type of wound closure.....	30
ตารางที่ 8 Comparison of superficial surgical site infection between site of studies.....	31

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 Consort flow diagram of patient in intention to treat analysis.....	32
รูปที่ 2 Flow diagram of patient in per-protocol analysis.....	33
รูปที่ 3 Flow diagram of patient in as-treat analysis.....	34
รูปที่ 4 Flow of analysis in counterfactual concept.....	35

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ และระเบียบวิธีการวิจัย : การศึกษานี้จึงจัดทำเพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดระหว่างการเย็บปิดแผลทันทีและการเย็บปิดแผลในภายหลังในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุ โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มแบบสหสถาบันในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุ 607 รายในโรงพยาบาล 6 แห่งในประเทศไทย เพื่อเปรียบเทียบอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัด ระยะเวลานอนโรงพยาบาล การฟื้นตัว คุณภาพชีวิต และค่าใช้จ่ายในการรักษา ผู้ป่วยจะได้รับการเย็บปิดแผลเมื่อเสร็จสิ้นการผ่าตัดในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันที และได้รับการเย็บปิดแผลที่ 3-5 วันหลังการผ่าตัดในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลัง

ผลการวิจัย : ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้เย็บแผลทันทีและในภายหลังจำนวน 303 และ 304 และไม่มาตรวจติดตาม 5 และ 4 รายตามลำดับ เหลือผู้ป่วย 300 และ 298 รายในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มในการวิเคราะห์แบบ intention to treat analysis ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันทีมีอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดน้อยกว่าการเย็บปิดแผลในภายหลังเล็กน้อยโดยมีอัตราการติดเชื้อที่ 7.3% (95% CI: 4.4, 10.3) และ 10% (6.6, 13.3) และค่า risk difference (RD) of -2.7% (-7.1%, 1.9%) ในการเย็บปิดแผลทันทีและในภายหลังตามลำดับ ซึ่งค่า RD นี้มีระดับนัยสำคัญว่าการเย็บปิดแผลทันทีมีอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดไม่มากกว่าการเย็บปิดแผลในภายหลังที่ระดับความต่างที่ 2.5% ($p = 0.012$) แต่ไม่มีความต่างทางนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบความแตกต่าง เมื่อวิเคราะห์ในกรณีที่ให้กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มาตรวจติดตามทุกรายมีและไม่มีการติดเชื้อ ผลการวิเคราะห์ได้ค่า RDs of -2.2% (95% CI: -7.1%, 2.5%) และ -2.6% (95% CI: -7.1%, 1.8%) ตามลำดับ การวิเคราะห์แบบ perprotocol และ as-treated ได้ค่า RD ที่ 1.9% (-6.5%, 2.6%) และ -1.1% (-5.6%, 3.4%) ตามลำดับ นอกจากนี้การวิเคราะห์แบบ counterfactual ได้ค่า a RD of -3.6% (-8.3%, 1.1%) ส่วนความเจ็บปวดหลังการผ่าตัด ระยะเวลาอนโรงพยาบาล ระยะเวลาในการฟื้นตัว รวมถึงคุณภาพชีวิตไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม แต่การเย็บปิดแผลในทันทีมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่า 2083 (95%CI: 1410, 2756) บาทน้อยกว่าการเย็บปิดแผลภายหลัง

บทสรุป : อัตราการเย็บปิดแผลทันทีมีอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดที่ไม่ต่างจากการเย็บปิดแผลในภายหลังอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ค่าใช้จ่ายในการเย็บปิดแผลทันทีมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าการเย็บปิดแผลในภายหลังอย่างมีนัยสำคัญ

ABSTRACT

Importance: Superficial surgical site infection (SSI) is common in appendectomy for complicated appendicitis. Delayed primary wound closure (DPC) is preferentially used over primary closure (PC) but its efficacy is still controversial.

Objective: To compare superficial SSI rates between DPC and PC for complicated appendicitis.

Design, setting, participants: A multicenter, randomized controlled trial of complicated appendicitis, involving 607 adult patients from 6 hospitals in Thailand between November 2012 to February 2016. This included cases of gangrenous appendicitis, as well as rupture.

Intervention: Patients were randomized to PC (i.e., immediately wound closure after operation) or DPC (i.e., wound closure at postoperative days 3 to 5).

Main outcome and measure: Superficial SSI, as defined by the Center for Disease Control criteria. Secondary outcomes included postoperative pain, length of stay, recovery time, quality of life and cost of treatment.

Results: Among 303 and 304 patients in the PC and DPC groups, 5 and 4 patients were lost follow up respectively, leaving 300 and 298 patients for intention-to-treat (ITT) analysis. The superficial SSI rate was lower in the PC than DPC group (i.e., 7.3% (95% CI: 4.4, 10.3) versus 10% (6.6, 13.3)) with a risk difference (RD) of -2.7% (-7.1%, 1.9%). Protocol violations occurred in 15 patients (i.e., 9 in PC and 6 in DPC groups). RDs for per-protocol and as-treated approaches were respectively -1.9% (-6.5%, 2.6%) and -1.1% (-5.6%, 3.4%). In addition, a counterfactual approach using instrumental-variable analysis yielded a RD of -3.6% (-8.3%, 1.1%). Postoperative pain, length of stay, recovery times, and quality of life were not significantly different between groups with corresponding RDs of 0.3 (-2.5, 3.0), -0.1 (-0.5, 0.3), -0.2 (-0.8, 0.4), and 0.02 (-0.01, 0.04). However, costs for DPC were 2083 (1410, 2756) Baht higher than PC (~\$60 USD or 56 euros).

Conclusion and Relevance: Superficial SSI rates were slightly lower for PC than DPC groups, although this did not reach statistical significance. Costs were modestly but statistically significantly lower for the PC group.

Trial Registration: clinicaltrial.org Identifier: [NCT01659983](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01659983)

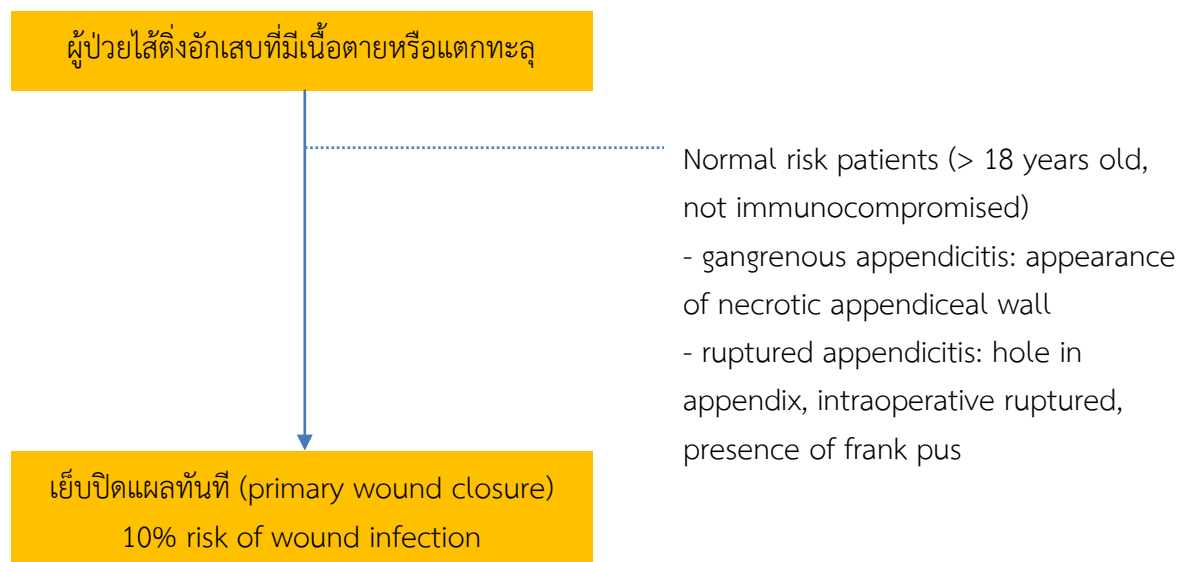
บทสรุปเพื่อการสื่อสารสู่สาธารณะ

ภาวะแผลผ่าตัดติดเชื้อเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลังการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุ ผลการศึกษานี้พบว่าการเย็บปิดแผลทันทีเป็นวิธีการจัดการแผลที่มีอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดไม่ต่างกับการเย็บปิดแผลในภายหลัง แต่ไม่พบว่ามีความแตกต่างของความเจ็บปวดหลังการผ่าตัด คุณภาพชีวิตระยะเวลานอนโรงพยาบาลและระยะพักฟื้นระหว่างการเย็บปิดแผลทั้ง 2 วิธี นอกจากนี้การเย็บปิดแผลทันทีมีค่าใช้จ่ายน้อยกว่าประมาณ 2,000 บาทต่อราย เพราะฉะนั้นจึงเป็นวิธีที่เหมาะสมในการจัดการแผลผ่าตัดหลังการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบในปัจจุบัน

องค์ความรู้จากการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดของการเย็บปิดแผล
ในภายหลัง เทียบกับการเย็บปิดแผลทันทีในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุ

- อัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันทีและภายหลัง
- ในปัจจุบันมีอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุอยู่ที่ประมาณ 10%
- การเย็บปิดแผลทันทีและภายหลังไม่ส่งผลกระทบต่อความเจ็บปวดหลังผ่าตัด คุณภาพชีวิต ระยะเวลา
นอนโรงพยาบาล และระยะเวลาพักฟื้นหลังการผ่าตัด
- การเย็บปิดแผลในภายหลังมีค่าใช้จ่ายสูงกว่าประมาณ 2,000 บาท

แนวทางเวชปฏิบัติในการจัดการแผลผ่าตัดในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุ



การดำเนินการวิจัย

บทนำ (Introduction)

ไส้ติ่งอักเสบเป็นภาวะทางศัลยกรรมที่พบบ่อยที่สุด มีอัตราการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบที่ประเทศเกาหลีที่ 14 ต่อ 10000 ประชากรต่อปี ซึ่ง 21% ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบมีภาวะไส้ติ่งอักเสบที่รุนแรง (complicated appendicitis) ซึ่งในที่นี้หมายถึงภาวะไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตาย (gangrenous appendicitis) และภาวะไส้ติ่งอักเสบและการแตกทะลุ (ruptured appendicitis).¹ ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดหลังการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบ คือการติดเชื้อที่แผลผ่าตัด Superficial surgical site infection (SSI) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะไส้ติ่งอักเสบแบบมีเนื้อตายหรือแตกทะลุ² โดยมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดอยู่ที่ 9 % ถึง 53 %.³ ภาวะแทรกซ้อนนี้ส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยและระบบสาธารณสุข⁴

การเย็บปิดแผลในภายหลัง (Delayed primary wound closure (DPC)) เป็นวิธีการอย่างหนึ่งในการเย็บปิดแผลโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัด⁵ ซึ่งการเย็บปิดแผลในภายหลังนั้นกระทำโดยแพทย์ที่จะทำการเย็บปิดแผลทันทีเมื่อเสร็จสิ้นกระบวนการผ่าตัดซึ่งเรียกว่า primary wound closure (PC) ภายหลังจากการผ่าตัดแผลจะถูกเปิดทิ้งไว้ และได้รับการทำแผลแบบแผลสดด้วยน้ำเกลือและจะทำการเย็บปิดแผลในวันที่ 3 ถึง 5 ภายหลังผ่าตัด⁶ การกระทำแบบนี้สามารถช่วยลดอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดได้เนื่องจากสามารถลดปริมาณแบคทีเรียที่แผล เพิ่มปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงแผล⁷ เพิ่มปริมาณออกซิเจนที่แผลทำให้แผลหายได้ดีขึ้น⁸ การเย็บปิดแผลในภายหลังเริ่มมีการใช้ครั้งแรกในสมัยสงครามโลกครั้งที่ 1 ในแผลบาดเจ็บจากสงคราม⁵ หลังจากนั้นก็มีคำแนะนำวิธีการนี้มาใช้ในแผลภายหลังการผ่าตัดที่มีการปนเปื้อนหลายประเภทซึ่งพบว่าสามารถลดอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดได้อย่างมีประสิทธิภาพ^{9,10} อย่างไรก็ตามวิธีการเย็บปิดแผลในภายหลังนี้มีลักษณะที่แบบมีการรุกราน เพราะต้องมีการทำแผลหลังผ่าตัดทุกวัน และต้องเย็บปิดแผลในภายหลังในวันที่ 3 ถึง 5 หลังผ่าตัด ซึ่งอาจเพิ่มความเจ็บปวด ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายในการรักษา¹¹

ในปัจจุบันที่มีวิธีการป้องกันการเกิดการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดอย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น รวมถึงมียาปฏิชีวนะและการดูแลภายหลังผ่าตัดที่มีประสิทธิภาพ¹² ทางผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาประสิทธิภาพของการเย็บปิดแผลในภายหลังในการลดอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดว่ามีความจำเป็นหรือไม่ในการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบอภิมานที่ศึกษาประสิทธิภาพของการเย็บปิดแผลในภายหลังต่อการลดอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบ³ ได้ทำการรวบรวมการศึกษาแบบสุ่ม (randomized controlled trials (RCTs)) ทั้งหมด 6 การวิจัยโดยมีประชากรที่เข้าในการศึกษารวมทั้งหมด 234 รายและ 182 รายในการเย็บปิดแผลแบบทันที (PC) และที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลัง (DPC) ตามลำดับ ผลการวิเคราะห์พบว่ากลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันทีมีอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังในผู้ป่วยที่มีภาวะไส้ติ่งอักเสบแบบเนื้อตายและแตกทะลุ โดยกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันทีมีอัตราการเกิดแผลติดเชื้อที่ 23% กลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังมีอัตราการติดเชื้อที่ 26% มีอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์รวม (pooled risk ratio) ที่ 0.89 (และมีค่า 95%CI: 0.45, 1.73). อย่างไรก็ตามการศึกษาแบบสุ่มทั้ง 6 การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ในงานวิจัยนี้มีคุณภาพที่ไม่ได้มาตรฐาน นอกจากนี้ค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ที่ไดยังมีขาดความแม่นยำเนื่องจากการศึกษาที่นำมาวิเคราะห์มีน้อย และมีจำนวนประชากรในแต่ละการศึกษาก็น้อย ถึงแม้ว่าในปัจจุบันประสิทธิภาพของการเย็บปิดแผลทันทียังเป็นที่ถกเถียงอยู่ แต่ก็ยังเป็นวิธีการที่

ใช้ในปัจจุบันกันอย่างแพร่หลาย ประมาณ 90% ของผู้ป่วยที่มีภาวะไส้ติ่งอักเสบแบบแตกทะลุได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังในการศึกษาหนึ่งในประเทศไทย¹³ การศึกษานี้แบบสุ่มจึงทำขึ้นโดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อเปรียบเทียบอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดระหว่างการเย็บปิดแผลในทันทีและการเย็บปิดแผลในภายหลังในผู้ป่วยที่มีไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายและแตกทะลุ และได้รับการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบผ่านแผลผ่าตัดที่บริเวณหน้าท้องด้านขวาล่าง (right lower quadrant abdominal wound incision) และมีวัตถุประสงค์รองเพื่อเปรียบเทียบระยะฟื้นตัวของผู้ป่วย การเจ็บปวดหลังการผ่าตัด คุณภาพชีวิต รวมถึงค่าใช้จ่ายในการรักษาระหว่างวิธีการเย็บปิดแผลทั้ง 2 ประเภท

ระเบียบวิธีการวิจัย (Methods)

การศึกษาแบบสุ่มแบบหลายสถาบัน (multi-center parallel RCT) เริ่มศึกษาตั้งแต่เดือนพฤศจิกายนปี ค.ศ. 2012 ถึง กุมภาพันธ์ ปี ค.ศ. 2016 ในโรงพยาบาลทั่วประเทศไทยทั้งหมด 6 แห่งในทั้งหมด 6 แห่งนี้ 2 แห่งเป็นโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยได้แก่ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ และโรงพยาบาลรามาริบัติ และโรงพยาบาลศูนย์ประจำจังหวัดอีก 4 แห่งได้แก่ โรงพยาบาลปทุมธานี (ภาคกลาง) โรงพยาบาลชลบุรี (ภาคตะวันออก) โรงพยาบาลสุรินทร์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือและโรงพยาบาลลำปาง ภาคเหนือ การศึกษานี้ได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในคนทั้งที่โรงพยาบาลรามาริบัติ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ และโรงพยาบาลอื่นที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด การศึกษานี้ได้รับการลงทะเบียนใน ClinicalTrials.gov (ID NCT01659983).

ผู้เข้าร่วมวิจัย (Participants)

กระบวนการในการคัดเลือกผู้ป่วยมี 2 ขั้นตอน ในขั้นแรกผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เข้าเกณฑ์ดังต่อไปนี้ อายุ ≥ 18 ปี, ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไส้ติ่งอักเสบและกำลังจะได้รับการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบผ่านแผลผ่าตัดที่บริเวณหน้าท้องด้านขวาล่าง, ไม่ได้ตั้งครรภ์, ไม่ได้อยู่ในภาวะอ้วนผิดปกติ (morbid obesity) ซึ่งหมายถึงการที่มีค่า body mass index (BMI) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, ไม่มีประวัติเป็นโรค systemic lupus erythematosus (SLE) หรือได้รับยากดภูมิคุ้มกันอยู่ เช่น prednisolone, methotrexate, cyclophosphamide, azathioprine, mercaptopurine, anthracycline, mitomycin, cyclosporine, tacrolimus, ไม่มีประวัติเป็นผู้ป่วยไตและตับวายเรื้อรัง, ไม่มีประวัติเป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง, และสามารถเข้าใจและเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยได้. ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้นจะได้รับข้อมูลและรายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัยนี้รวมถึงการเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยแพทย์ที่ทำการรักษาหรือแพทย์ที่เกี่ยวข้อง ผู้ป่วยที่ยินดีเข้าร่วมงานวิจัยจะถูกประเมินเพื่อเข้าร่วมการวิจัยในขั้นที่ 2 อีกครั้งในห้องผ่าตัดเพื่อเข้ารับการสุ่มเลือกวิธีการเย็บปิดแผลผ่าตัด โดยผู้ป่วยที่จะเข้าเกณฑ์เพื่อรับการสุ่มจะต้องมีเกณฑ์ลักษณะของไส้ติ่งอักเสบที่เข้าเกณฑ์ว่ามีเนื้อตายหรือแตกทะลุดังต่อไปนี้ ผู้ป่วยที่มีไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายมีเกณฑ์การวินิจฉัยดังต่อไปนี้ คือ มีการบวมและแดงของไส้ติ่งร่วมกับมีพบว่ามีเนื้อตายของไส้ติ่ง (necrotic wall (dark, grayish color) และมีเกณฑ์ดังต่อไปนี้สำหรับไส้ติ่งอักเสบแตกทะลุ คือ พบมีการบวมแดงของไส้ติ่งและพบมีการแตกทะลุของไส้ติ่งได้แก่ การพบว่ามีรูทะลุของไส้ติ่ง มีไส้ติ่งแตกระหว่างการผ่าตัดหรือพบว่ามีหนองชัดเจนระหว่างการผ่าตัด²

การสุ่มผู้ป่วย (Randomization)

การจัดลำดับการสุ่ม (randomization sequences) ใช้การจัดลำดับแบบ blocked randomization โดยมีขนาดของแต่ละบล็อกที่ไม่เท่ากันระหว่าง 4 ถึง 6 การจัดลำดับกระทำโดยนักสถิติที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัยโดยแบ่งลำดับชั้นของการสุ่มตามโรงพยาบาลที่ศึกษา การจัดลำดับทำโดยใช้โปรแกรม STATA version 12.0 การสุ่มใช้จดหมายปิดผนึกตามลำดับ (sequential sealed opaque envelopes) ใช้สำหรับการปิดบังลำดับการสุ่ม (allocation concealment) ซึ่งซองที่ใช้สำหรับสุ่มจะถูกเก็บไว้ที่ห้องผ่าตัดในแต่ละโรงพยาบาลและจะถูกเปิดโดยพยาบาลในห้องผ่าตัดที่เกี่ยวข้องเมื่อแพทย์ผู้ทำการผ่าตัดได้ตัดสินใจแล้วว่าผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยว่ามีไส้ติ่งอักเสบแบบมีเนื้อตายหรือแตกทะลุ โดยซองจะถูกเปิดภายหลังเสร็จสิ้นการผ่าตัดก่อนที่จะทำการเย็บปิดแผล

Blinding

ทั้งผู้ป่วยและแพทย์ที่ทำการรักษาไม่สามารถปกปิดวิธีการเย็บปิดแผลได้เนื่องจากการผ่าตัดและกระบวนการดูแลหลังผ่าตัด การติดเชื้อที่แผลผ่าตัดจะถูกประเมินโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัย และกระบวนการตามมาตรฐาน ดังจะอธิบายต่อไปเพื่อลดอคติในการวินิจฉัย (ascertainment bias) อย่างไรก็ตามผู้ช่วยวิจัยที่เก็บข้อมูลผู้ป่วยอื่นตามวัตถุประสงค์รอง ได้แก่ ระยะเวลาการฟื้นตัวหลังผ่าตัด ความเจ็บปวดหลังผ่าตัด คุณภาพชีวิต และค่าใช้จ่ายในการรักษาจะถูกปกปิดไม่ให้ทราบวิธีการรักษา

วิธีการเย็บปิดแผล (Interventions)

สำหรับการเย็บปิดแผลทันที (PC) แผลผ่าตัดจะได้รับการเย็บปิดทันทีภายหลังเสร็จสิ้นการผ่าตัดโดยใช้ไหมผ่าตัดแบบไม่ละลายเส้นใยเดี่ยว (non-absorbable monofilament suture) หรือใช้ไหมเย็บอัตโนมัติ (stapler) หลังจากนั้นจะใช้การทำแผลแบบแห้งจนถึงวันตัดไหม สำหรับการเย็บปิดแผลในภายหลัง (DPC) ภายหลังการผ่าตัดเสร็จสิ้นแผลจะถูกเปิดไว้ด้วยการทำแผลแบบเปียกและผ้าก๊อชชื้น (wet dressing) และทำแผลวันละ 2 ครั้งจนกระทั่งแผลเหมาะสมสำหรับการเย็บปิดในภายหลังในวันที่ 3 ถึง 7 วันหลังการผ่าตัด โดยใช้วิธีการเย็บปิดแผลเหมือนการเย็บปิดแผลแบบทันที แผลจะได้รับการพิจารณาว่าเหมาะสมสำหรับการเย็บปิดเมื่อแผลมีเนื้อแดงขึ้นดี ไม่มีลักษณะของการติดเชื้อ ไม่มีเนื้อตายและไม่พบลักษณะของสารคัดหลั่งที่เป็นหนอง (i.e. good granulation tissue, no necrotic tissue, and no purulent discharge)

การควบคุมการรักษาร่วม (Co-intervention)

การรักษาร่วมที่สำคัญที่อาจมีผลกระทบต่อผลการรักษาที่สนใจได้ถูกควบคุมให้มีการปฏิบัติตามมาตรฐานเหมือนกันในแต่ละสถานที่ศึกษาเพื่อลดผลกระทบต่อผลการรักษาที่วัด ได้แก่ การใช้ยาปฏิชีวนะระหว่างการรักษา การให้ยาแก้ปวดหลังผ่าตัด และวิธีการทำแผลหลังผ่าตัด การผ่าตัดอนุญาตให้ใช้ได้แต่การระบายแบบปิด (closed suction drain) ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการให้ยาปฏิชีวนะทางหลอดเลือดดำก่อนการผ่าตัดประมาณครึ่งชั่วโมงและได้รับทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องจนกระทั่งไม่มีไข้ (body temperature < 37.8°) เป็นระยะเวลา 24 ถึง 48 ชั่วโมง หลังจากนั้นจะเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะแบบรับประทานต่อเนื่องอีก 7 ถึง 10 วัน ยาปฏิชีวนะที่ใช้ตามแนวทางเวชปฏิบัติที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและเชื้อที่ไม่ต้องการออกซิเจน¹⁴ ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ

ยาแก้ปวดประเภท opioids ทางหลอดเลือดดำ (i.e. morphine 3-5 mg, or pethidine 25-50 mg) ตามที่ผู้ป่วยต้องการ (as requested (prn)) ทุกๆ 4 ชั่วโมงหลังจากนั้นจะเปลี่ยนเป็นยาแก้ปวดแบบกินด้วยยาพาราเซตามอล และยาแก้ปวดแบบ non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หลังจากเริ่มทานอาหาร

ผลการรักษา (Outcomes)

ผลการรักษาหลักคือการติดเชื้อที่แผลผ่าตัด (superficial SSI) ซึ่งมีเกณฑ์ในการวินิจฉัยตามเกณฑ์ของ Center for Disease Control (CDC)¹⁵ ดังต่อไปนี้ เกิดการติดเชื้อภายใน 30 วันภายหลังการผ่าตัด, ติดเชื้อในชั้นผิวหนังและชั้นไขมัน (involving only skin and subcutaneous tissue of the incision), และตรวจพบอาการอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ มีสารคัดหลั่งที่มีลักษณะเป็นหนองออกจากแผล, เพาะเชื้อจากสารคัดหลั่งที่แผลโดยวิธีปราศจากเชื้อได้ผลการเพาะเชื้อเป็นบวก, หรือมีอาการหรืออาการแสดงอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ มีอาการปวดหรือกดเจ็บ, อาการบวม, อาการแดงหรือร้อนที่แผลผ่าตัด และแผลผ่าตัดได้รับการเปิดแผลระบายโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาหรือศัลยแพทย์ที่รักษาโดยผลเพาะเชื้อไม่เป็นบวก โดยจะมีการประเมินการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาก่อนผู้ป่วยกลับบ้าน ระยะเวลา 1 สัปดาห์ และที่ 1 เดือนภายหลังการผ่าตัด ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้มาตรวจติดตามที่แผนกผู้ป่วยนอก ผู้ติดตามจะโทรถามอาการผู้ป่วยและประเมินการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดโดยใช้แบบสอบถามมาตรฐานดังต่อไปนี้ : (a) แผลมีอาการบวมหรือไม่? (b) แผลมีอาการปวดแสบหรือไหม้? (c) แผลมีสารคัดหลั่งซึมออกมาจากแผลหรือไม่? และ (d) ผู้ป่วยได้ไปพบแพทย์ที่อื่นด้วยอาการแผลติดเชื้อหรือไม่ และได้รับการเปิดแผลโดยแพทย์ที่รักษาหรือไม่?

ผลการรักษาที่ศึกษารองได้แก่ ความเจ็บปวดหลังผ่าตัด คุณภาพชีวิต ระยะเวลาการพักรักษาตัว และค่าใช้จ่ายในการรักษา ความเจ็บปวดหลังการผ่าตัดใช้การวัดด้วย visual analog scale (VAS of 0-100) ที่วันที่ 1 และ 3 หลังการผ่าตัด จำนวนรวมของปริมาณการใช้ยาแก้ปวด opioids ที่ผู้ป่วยขอทั้งหมดในวันที่ 1, 2, และ 3 หลังการผ่าตัดจะได้รับการบันทึก คุณภาพชีวิตโดยรวมจะถูกวัดที่วันที่ 3 และ ที่ 1 เดือนหลังการผ่าตัดโดยใช้แบบสอบถามแบบ EuroQol 5 และจะถูกเปลี่ยนเป็นค่าคุณภาพชีวิตซึ่งได้รับการตรวจสอบความถูกต้องในประเทศไทย¹⁶ ค่าใช้จ่ายทางตรงทางการแพทย์ที่เพิ่มขึ้น (direct medical costs) จากการเย็บปิดแผลในภายหลัง (DPC) ได้แก่ ระยะเวลาอนโรพยาบาลที่เพิ่มขึ้น (length of stay), การทำแผล (dressing), และการเย็บปิดแผลในภายหลัง (re-suture costs) จะถูกประเมินโดยใช้รายการค่าใช้จ่ายมาตรฐานสำหรับการทำการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์¹⁷ ค่าใช้จ่ายทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ และค่าใช้จ่ายทางอ้อม (direct non-medical and indirect costs) ซึ่งได้แก่ค่าดูแล ค่าเดินทางและค่าสูญเสียรายได้จากการขาดงาน จะได้จากการสัมภาษณ์โดยผู้ช่วยวิจัยโดยใช้แบบฟอร์มมาตรฐานในการสัมภาษณ์ ค่าใช้จ่ายในการดูแลหมายถึงการสูญเสียรายได้ที่เกิดจากการขาดงานของญาติที่มาดูแลผู้ป่วย ค่าเดินทางหมายถึงรวมถึงค่าใช้จ่ายที่ใช้ในการเดินทางของผู้ป่วยและญาติมาโรงพยาบาล การคำนวณค่าใช้จ่ายใช้ค่าแรงขั้นต่ำของประเทศไทยที่ 300 บาทต่อวัน (<http://www.mol.go.th/anonymouse/home>)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size)

อัตราการเกิดแผลผ่าตัดติดเชื้อที่ได้จากการรวมเอาข้อมูลจากการวิจัยแบบสุ่ม 3 การวิจัยในผู้ป่วยผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังเท่ากับ 29.5% (95% confidence interval: 14.8%, 44.2%¹⁸⁻²⁰) กำหนดให้ type I error, power, และ ratio เท่ากับ 0.05 (two-sided), 0.80, and 1:1 ตามลำดับ การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้กำหนดค่าความต่างที่ $\pm 10\%$ ว่ามีนัยสำคัญทางคลินิกได้จำนวนผู้ป่วยที่ต้องการทั้งหมด 570 ราย (285 per group) โดยถือว่าอาจมีผู้ป่วยที่ไม่มาตรวจติดตาม 5% ต้องการผู้ป่วยทั้งหมด 600 รายในการศึกษา

การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical analysis)

การวิเคราะห์ทางสถิติได้ทำตามแผนการวิเคราะห์ที่กำหนดไว้ก่อน การวิเคราะห์หลักใช้หลักการวิเคราะห์แบบ intention to treat (ITT).²¹ การวิเคราะห์วิธีนี้จะวิเคราะห์ผู้ป่วยตามกลุ่มที่ได้รับการสุ่มไม่ว่าแท้จริงแล้วผู้ป่วยได้รับการเย็บปิดแผลวิธีใดก็ตาม นอกจากนี้การวิเคราะห์อีก 3 วิธีได้ถูกนำมาใช้ในภายหลังที่ได้ทำการวิเคราะห์หลักแล้ว²² วิธีแรกคือ per-protocol (PP) analysis ซึ่งจะรวมผู้ป่วยที่ได้รับการเย็บปิดแผลตามวิธีที่ได้รับการสุ่มเท่านั้น ผู้ป่วยที่ได้รับการเย็บปิดแผลผิดประเภทจากผลการสุ่มที่ได้รับจะถูกตัดออกจากการวิเคราะห์วิธีที่ 2 คือการวิเคราะห์แบบ as-treated (AT) analysis ซึ่งจะทำการวิเคราะห์ผู้ป่วยตามประเภทของการเย็บปิดแผลที่ได้รับจริงไม่ว่าจะได้รับการสุ่มให้ได้รับการเย็บปิดแผลประเภทใด และวิธีที่ 3 คือการวิเคราะห์แบบ counterfactual approach using instrumental variable (IV) analysis ซึ่งจะมีการประเมินผลการรักษาสำหรับผู้ที่ทำตามการแนะนำหรือการรักษาที่ได้รับจากผู้รักษา²² ซึ่งเรียกผลการรักษาแบบนี้ว่า complier average causal effect (CACE).

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะถูกนำเสนอในรูปแบบของ mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQRs) สำหรับตัวแปรต่อเนื่องตามลักษณะของการกระจายของข้อมูล ส่วนตัวแปรที่เป็นตัวแปรกลุ่มจะได้รับการเสนอด้วยค่าความถี่ (frequency), ASA classification และระยะเวลาการผ่าตัด (operative time) จะถูกจัดกลุ่มตาม National Nosocomial Infections Surveillance risk index (ASA class III or more and operative time > 75 percentile).²³

การวิเคราะห์แบบ Binary regression analysis จะถูกใช้ในการเปรียบเทียบอัตราการเกิดแผลผ่าตัดติดเชื้อระหว่างกลุ่ม โดยแสดงผลการวิเคราะห์เป็น อุบัติการณ์การเกิดแผลติดเชื้อในแต่ละกลุ่ม นอกจากนี้ค่าอุบัติการณ์สัมพัทธ์ (risk ratio) และค่า 95%CI ก็จะถูกนำมาแสดงด้วยและจะทำการ adjust for center effect ในการวิเคราะห์ด้วย ส่วนตัวแปรต่อเนื่องจะใช้การวิเคราะห์แบบ Linear or quartile regression analysis ในการเปรียบเทียบ ซึ่งตัวแปรในกลุ่มนี้ได้แก่ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (length of stay), ระยะเวลาการฟื้นตัว และสามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ (return to normal activities), ระยะเวลาการฟื้นตัวจนสามารถกลับไปทำงานได้ (return to work) สำหรับตัวแปรต่อเนื่องที่มีการวัดซ้ำ (repeated measures ซึ่งได้แก่ postoperative pain, QoL scores) จะใช้การวิเคราะห์แบบ mixed-effect linear regression model เพื่อเปรียบเทียบค่าความต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม การวิเคราะห์เปรียบเทียบความเจ็บปวดหลังผ่าตัดระหว่างกลุ่มจะนำปริมาณยาแก้ปวด opioids ที่ผู้ป่วยขอในวันที่ 1 และ 2 หลังการผ่าตัดเพื่อนำมา adjusted ในการวิเคราะห์ด้วย

สำหรับการวิธี counterfactual approach จะใช้การวิเคราะห์โดยใช้ instrumental variable (IV) regression ในการวิเคราะห์โดยกำหนดให้วิธีการเย็บปิดแผลที่ได้จากการสุ่ม (assigned intervention) และการเย็บปิดแผลที่ผู้ป่วยได้รับจริง (actually received (i.e.,AT)) เป็น IV and endogeneous variable ตามลำดับ แล้วทำการวิเคราะห์ด้วย Bivariate probit and two-stage least square regression models สำหรับตัวแปรเชิงกลุ่ม dichotomous (i.e. SSI) และตัวแปรต่อเนื่องตามลำดับ ตัวแปรรวมอื่นๆที่อาจมีผล ได้แก่ age, sex, body mass index, smoking, ASA classification, diabetes, hypertension, onset time, type of appendicitis, WBC count, body temperature, and use of drain จะถูกนำมาปรับใน IV model.

การวิเคราะห์แบบ Interim analysis ได้ถูกวางแผนไว้เมื่อสามารถรวบรวมจำนวนผู้ป่วยได้ครบ 50% จากจำนวนที่ต้องการทั้งหมด (300 cases) โดยใช้หลักเกณฑ์การหยุดการวิจัยตามกฎของ O'Brien Fleming stopping rule.²⁴ อย่างไรก็ตาม interim analysis ได้ถูกยกเลิกเนื่องจากกรรมการวิจัยหลักเห็นว่าไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและเพื่อป้องกันอคติที่อาจเกิดขึ้นจากการหยุดการวิจัยก่อนที่จะได้จำนวนผู้ป่วยครบ และนำไปสู่การตัดสินใจในการรักษาที่ผิดพลาดได้²⁵ ระเบียบวิจัยได้ถูกทำการแก้ไขและได้รับการรับรองจาก คณะอนุกรรมการวิจัยในคน สุดท้ายข้อมูลที่ขาดหายไปได้รับการเติมโดยวิธี simulation-based approach การวิเคราะห์ทั้งหมดใช้โปรแกรม STATA version 14.0. และกำหนดให้ ค่า P value ที่น้อยกว่า 0.05 เป็นค่าที่ถือว่า มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการรักษา (Results)

ผู้ป่วยทั้งหมด 607 ราย (โดยมีผู้ป่วย 126, 92, 117, 30, 170, and 72 จาก Thammasat University, Ramathibodi, Chonburi, Pathum tani, Lampang, and Surin hospitals ตามลำดับ) ได้เข้าร่วมการวิจัยและได้ถูกสุ่มให้ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลัง (DPC) 304 ราย และถูกสุ่มให้ได้รับการเย็บปิดแผลทันที (PC) 303 รายดังแสดงใน รูปที่ 1 ในทั้งหมด 607 รายเป็นผู้ป่วยที่มีไส้ติ่งที่มีเนื้อตาย 148 (24%) รายและ 459 (76%) มีไส้ติ่งแตกทะลุซึ่ง 7.1% เป็นการแตกทะลุในท้องผ่าตัด (intraoperative ruptured) ในผู้ป่วยที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังมีค่าเฉลี่ยของการเย็บปิดแผลที่ 3.6 (SD = 1.1) วันหลังผ่าตัด ผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังเกิดการติดเชื้อและมีฝีในช่องท้อง (intra-abdominal abscess) ซึ่งระบายเองผ่านแผลที่หน้าท้อง และสามารถรักษาได้ด้วยการไม่ผ่าตัด การติดเชื้อที่แผลผ่าตัดทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยการเปิดแผลและหายใน 2 เดือน ไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต ลักษณะพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1

Protocol violations เกิดจากความผิดพลาดทางเทคนิค (administration errors) ได้แก่ ซองจดหมาย ผิดลำดับหรือสลับซองเกิดขึ้นกับผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ในผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังจำนวน 304 ราย มีผู้ป่วย 6 (2%) รายได้รับการเย็บปิดแผลแบบทันทีแทน เหลือผู้ป่วย 298 รายที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลัง ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มให้เย็บปิดแผลทันทีทั้งหมด 303 ราย มีผู้ป่วย 9 (2.9%) รายได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลัง เหลือผู้ป่วยที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันทีตามสุ่ม 294 ราย นอกจากนี้ ผู้ป่วย 4 (1.3%) รายและ 5 (1.7%) รายไม่มาตรวจติดตามในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังและเย็บปิดแผลทันทีตามลำดับ ทำให้เหลือผู้ป่วย 300 และ 298 ราย ในการวิเคราะห์แบบ ITT analysis แบบที่ไม่ได้มีการใส่ข้อมูลที่ขาด ส่วนการวิเคราะห์แบบ PP analysis จะมีผู้ป่วย 294 รายและ 289 รายในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลใน

ภายหลังและการเย็บปิดแผลทันทีตามลำดับ และการวิเคราะห์แบบ AT approach มีผู้ป่วย 303 รายและ 295 รายในกลุ่มที่เย็บปิดแผลในภายหลังและเย็บปิดแผลในทันทีตามลำดับ ดังแสดงใน รูปที่ 2

การติดเชื้อที่แผลผ่าตัด (Superficial SSI)

เกิดการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดทั้งหมด 52 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 607 ราย คิดเป็นอัตราติดเชื้อ 8.7% (95%CI: 6.7, 11.2). ผู้ป่วย 46 (88%) รายที่เกิดการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อภายใน 7 to 10 วัน หลังการผ่าตัดและในการตรวจติดตามครั้งแรก ที่เหลือประมาณ 12% ได้รับวินิจฉัยใน 1 เดือนหลังการผ่าตัด ผู้ป่วย 5 รายในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดเพราะพบสารคัดหลั่งที่มีลักษณะเป็นหนองออกจากแผล และทำให้ไม่สามารถเย็บปิดแผลได้ภายในระยะเวลา 1 สัปดาห์หลังการผ่าตัด (ผลเพาะเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้ 2 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 negative culture, 2 with no cultures); ผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มนี้ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังในระยะเวลาต่อมา และมีอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดแยกตามสถานที่ศึกษาแสดงดังตารางที่ 8

ผลการวิเคราะห์แบบ IITT analysis แสดงให้เห็นว่าอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันทีมีแนวโน้มต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลัง โดยมีอัตราการติดเชื้อที่ 7.3% (95% CI: 4.4, 10.3) และ 10% (95%CI: 6.6, 13.3) ในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันทีและภายหลังตามลำดับ แต่ไม่มีความต่างทางนัยสำคัญทางสถิติ และมีค่าความต่างของอัตราการติดเชื้อ (risk difference (RD)) ที่ -2.7 % (95% CI: -7.1%, 1.9%) แสดงในตารางที่ 2 การทำ sensitivity analysis โดยกำหนดให้เคสที่ไม่มาตรวจติดตามและไม่มีข้อมูลแผลผ่าตัดติดเชื้อว่าไม่มีแผลผ่าตัดติดเชื้อทั้งหมดในกรณีแรก (best case scenario (all missing case = no infection)) และมีแผลผ่าตัดติดเชื้อทั้งหมดในกรณีที่สอง (worst case scenario (all case = infection)) ผลการเปรียบเทียบในการทำ sensitivity analysis ได้ค่า risk difference ที่ -2.6% (95% CI: -7.1%, 1.8%) และ -2.2% (95% CI: -7.1%, 2.5%) สำหรับ best case และ worse case ตามลำดับ ผลการวิเคราะห์ด้วยการวิเคราะห์แบบ PP, AT, and IV analyses ได้ผลใกล้เคียงกันและเป็นไปในทางเดียวกัน และได้ค่า RDs ที่ -1.9 (-6.5%, 2.6%), -1.1% (-5.6%, 3.4%), and -2.8% (-7.6%, 1.9%) สำหรับการวิเคราะห์แต่ละวิธีตามลำดับ การวิเคราะห์แบบ instrumental variable analysis พร้อมทั้งการปรับปัจจัยที่มีผลกระทบ with adjusted covariables ได้ค่า RD ที่แตกต่างกันคือ -3.6% (-8.3%, 1.1%) แต่ก็ยังไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ การวิเคราะห์ทุกแบบได้กระทำอีกครั้งหลังการเติมข้อมูลที่ขาดด้วยการ imputation แสดงในตารางเสริมที่ 1 ผลการวิเคราะห์ทั้งก่อนและหลังการ imputation ได้ผลการวิเคราะห์ที่ใกล้เคียงกันยกเว้นในผลการวิเคราะห์แบบ adjusted IV regression ที่ผลการวิเคราะห์ด้วย imputed data ได้ค่าอัตราส่วนสัมพัทธ์ที่มีความต่างน้อยกว่าแบบ unimputed data ที่ risk ratio ที่ 0.73 (0.34, 1.12) vs 0.66 (0.30, 1.01) สำหรับ imputed และ unimputed data ตามลำดับ เมื่อรวมผลของการวิจัยนี้เข้ากับการผลของ meta-analysis ก่อนนี้ ได้ค่า RD ที่ -1.7% (95% CI: -1.4, 10.8).

ระยะเวลานอนโรงพยาบาลและระยะเวลาในการฟื้นตัว (Length of stay (LOS) and recovery times)

ค่าเฉลี่ยของระยะเวลานอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลานอนโรงพยาบาล 4.4 วัน (95%CI: 4.1, 4.6) และ 4.3 วัน (95%CI: 4.0,

4.6) ในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลัง และทันที ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3. ผู้ป่วยสามารถกลับไปทำกิจวัตรประจำวัน และทำงานได้ตามปกติที่ 3.8 วัน (95%CI: 3.4, 4.3) และ 9.0 วัน (95%CI: 7.5, 10.1) ในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลัง เทียบกับ 3.6 วัน (95%CI: 3.2, 4.1) และ 7.7 วัน (95%CI: 6.2, 9.1) ในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันที การวิเคราะห์ด้วยวิธีอื่นทั้งก่อนและหลังการเติมข้อมูล (with and without imputation) ได้ผลลัพธ์ที่ไม่ต่างกัน แสดงในตารางเสริมที่ 2 และ 3.

ความเจ็บปวดหลังผ่าตัดและคุณภาพชีวิต (Postoperative pain and QoL)

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างของความเจ็บปวดแผลหลังผ่าตัดด้วยการวิเคราะห์แบบ ITT approach โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังมีค่าเฉลี่ยความเจ็บปวดแผลหลังผ่าตัดที่ 61 (95%CI: 59, 63) ที่วันที่ 1 หลังการผ่าตัดและกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันทีมีค่าเฉลี่ยของความเจ็บปวดแผลหลังผ่าตัดในวันที่ 1 ที่ 62 (95%CI: 59, 64) และมีค่าเฉลี่ยของความเจ็บปวดแผลหลังผ่าตัดในวันที่ 3 เท่ากันทั้ง 2 กลุ่มที่ 29 (95%CI: 27, 31) โดยมีค่าเฉลี่ยต่างกันที่ (mean difference (MD)) 0.3 (95%CI: -2.5, 3.0) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีค่าที่ค่อนข้างต่ำในวันที่ 3 หลังจากการผ่าตัดที่ 0.53 (95%CI: 0.51, 0.55) และ 0.54 (0.52, 0.56) ในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลัง และได้รับการเย็บปิดแผลทันที ตามลำดับ แสดงในตารางที่ 3 ค่าคุณภาพชีวิตที่วันที่ 30 หลังการผ่าตัดเพิ่มขึ้นเป็น 0.78 (95%CI: 0.77, 0.80) และ 0.79 (95%CI: 0.77, 0.81) ตามลำดับ โดยมีค่าความต่างของค่าเฉลี่ยของ 2 กลุ่มที่ (overall MD 0.02 (95%CI: -0.01, 0.04) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์ด้วยแบบอื่นทั้งก่อนและหลังการเติมข้อมูลได้ผลลัพธ์ที่ไม่มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางเสริมที่ 4 และ 5

ค่าใช้จ่ายในการรักษา (Costs of treatment)

ผลการวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ค่าใช้จ่ายทางตรงทางการแพทย์ที่ต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มเกิดจากค่าใช้จ่ายในการทำแผล (189 Baht/time, 2 times/day) และเย็บปิดแผลในภายหลัง re-suture (472 baht) ซึ่งได้จากรายการค่าใช้จ่ายทางการแพทย์มาตรฐานสำหรับการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์¹⁷ ซึ่งค่าใช้จ่ายในการรักษาทางตรงและทางอ้อมที่เกี่ยวข้องกับการจัดการแผลเท่ากับ 3033 (2733, 3333) and 1200 (900, 1500) สำหรับการเย็บปิดแผลในภายหลัง และการเย็บปิดแผลทันทีตามลำดับ ซึ่งมีความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ 1,833 (95% CI: -1884, -1781) บาทโดยในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันทีมีค่าใช้จ่ายที่น้อยกว่า ค่าใช้จ่ายทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับทางการแพทย์ เช่น ค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วย ค่าเดินทาง รวมถึงค่าใช้จ่ายทางอ้อมคือค่าสูญเสียรายได้จากการขาดงานไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม อย่างไรก็ตามค่าใช้จ่ายรวมซึ่งรวมทั้งค่าใช้จ่ายทางตรงและทางอ้อมแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันทีมีค่าใช้จ่ายที่น้อยกว่า median difference of -2083 Baht (95%CI: -2756, -1410).

อภิปรายผล (Discussion)

การศึกษาแบบสุ่มนี้ได้ทำการเปรียบเทียบอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดระหว่างการเย็บปิดแผลทันทีและการเย็บปิดแผลในภายหลัง ผลการศึกษานี้บนพื้นฐานการวิเคราะห์แบบ ITT approach แสดงให้เห็นว่าการเย็บปิดแผลทันทีมีอัตราการติดเชื้อที่น้อยกว่าการเย็บปิดแผลในภายหลังแต่ความต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการรักษาอื่น ได้แก่ ระยะเวลาอนโรพยาบาล ระยะเวลาการฟื้นตัว ความเจ็บปวดแผลหลังผ่าตัดและคุณภาพชีวิตไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มวิธีเย็บแผล อย่างไรก็ตามค่าใช้จ่ายโดยรวมของกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดในภายหลังมากกว่าการเย็บปิดแผลทันที 2083 Baht (~ 60 US\$, 56 euros)) ซึ่งประมาณได้เท่ากับค่าแรงขั้นต่ำประมาณ 1 อาทิตย์ในประเทศไทย

ถึงแม้ว่าจะมีการพยายามควบคุมมาตรฐานและระเบียบวิจัย แต่ในการวิจัยก็ยังมีเกิดการผิดระเบียบวิจัยขึ้น (protocol violations) ซึ่งเกิดประมาณ 3.3% และ 4.6% ในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังและทันทีตามลำดับ ซึ่งทีมวิจัยใช้แนวทางการวิเคราะห์ 4 ประเภทเพื่อจัดการกับปัญหานี้ ได้แก่ ITT, PP, AT, and a counterfactual model, with/without adjustment การวิเคราะห์แบบ ITT analysis เป็นการวิเคราะห์ที่มีอคติน้อยที่สุดในการประเมินประสิทธิภาพของสิ่งที่ศึกษาเพราะยังคงการสุ่มไว้และเป็นที่แนะนำในการวิเคราะห์และในการนำเสนอตาม CONSORT guideline²⁶ อย่างไรก็ตามผลลัพธ์จาก ITT อาจมีอคติได้เนื่องจาก protocol violation และ loss to follow up ในการศึกษาการวิเคราะห์แบบ ITT การเย็บปิดแผลทันทีมีอัตราการติดเชื้อที่น้อยกว่าการเย็บปิดแผลภายหลังที่ 2.6% ซึ่งอาจมีอคติจากที่เป็นได้เพราะ protocol violation เกิดมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันที (4.6% vs. 3.3%). การวิเคราะห์แบบ PP และ AT นั้นอาจมีความถูกต้องมากกว่าในการหาประสิทธิภาพที่แท้จริงของการรักษานั้นๆ แต่อย่างไรก็ตาม PP อาจเกิดอคติจากการเลือกผู้ป่วย (selection bias)²⁷ ในขณะที่ AT approach ก็จะทำให้เสียประโยชน์ที่ได้จากการสุ่มไปเพราะเกิด randomization break แสดงให้เห็นว่าการวิเคราะห์ทั้ง 2 แบบนี้มีอาจมีอคติได้ รวมถึงมีตัวกวนที่ไม่ได้รับการสุ่มและอาจส่งผลกระทบต่อผลการรักษาได้ การวิเคราะห์แบบ IV regression ได้ถูกนำมาเพื่อจัดการกับปัญหานี้หรือที่เรียกอีกแบบว่า counterfactual effects^{28,29} ซึ่งสามารถปรับตัวแปรกวนได้ ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้ก็มีความแตกต่างกันจาก ITT approach นอกจากนี้การวิเคราะห์ทั้งแบบเต็มและไม่เต็มข้อมูลที่ขาดก็ได้ผลลัพธ์ที่ไม่ต่างกัน

ผลการศึกษาที่ยืนยันผลการศึกษาในการศึกษาแบบเป็นระบบและการวิเคราะห์แบบอภิมาน³ โดยมีแนวโน้มเป็นไปในทางเดียวกันคือการเย็บปิดแผลแบบทันทีมีแนวโน้มที่จะมีการเกิดการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดน้อยกว่าการเย็บปิดแผลในภายหลัง (อัตราการติดเชื้อ 23% (95%CI: 12, 33) และ 26% (95%CI: 10, 42) สำหรับ PC และ DPC ตามลำดับ อย่างไรก็ตามพบว่าในการวิเคราะห์แบบอภิมานนั้นพบว่าอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดมากกว่าในการศึกษา ซึ่งอาจอธิบายได้จากการศึกษาก่อนหน้านี้บางงานวิจัยผู้ป่วยไม่ได้รับยาปฏิชีวนะก่อนผ่าตัด และมีอัตราการติดเชื้อที่ค่อนข้างสูงคือที่ 37%³⁰ และ 57%.¹⁹

ผลการศึกษาที่มีผลลัพธ์ต่างจากการศึกษาแบบสุ่ม (RCT) by Duttaroy et al⁹ ซึ่งพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการเย็บปิดแผลทันทีมีอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดสูงกว่าการเย็บปิดแผลในภายหลังมาโดยมีอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดที่ 2.7% vs. 45.2% ในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังและทันทีตามลำดับ อย่างไรก็ตามในการศึกษาของ Duttaroy มีลักษณะประชากรที่ศึกษาที่ต่างจากการศึกษานี้คือมีผู้ป่วยที่มีภาวะ peptic และ typhoid perforation ด้วยและส่วนใหญ่ผู้ป่วยยังได้รับแผลผ่าตัดกลางท้องส่วนในการศึกษานี้มีแต่แผลผ่าตัดที่อยู่ผนังช่องท้องด้านขาล่างซึ่งสั้นกว่าและอาจมีโอกาสติดเชื้อน้อยกว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตในการศึกษาของ Duttaroy

5% ซึ่งแสดงให้เห็นถึงว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้มีความรุนแรงมากกว่า ดังนั้นผลของการศึกษานี้จึงสามารถนำไปใช้ได้ เฉพาะในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบที่ได้รับการผ่าตัดด้วยแผลผ่าตัดที่หน้าท้องด้านขวาและเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะความเสี่ยงสูง เช่น ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องต่างๆ เท่านั้น

ถึงแม้ว่าการรักษาร่วมอื่นๆ (co-intervention) ที่อาจจะส่งผลกระทบต่ออัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัด ได้แก่ การให้ยาปฏิชีวนะช่วงการผ่าตัด การใช้สายระบาย การดูแลแผลผ่าตัด และวิธีการเย็บแผลได้ถูกกำหนดตามมาตรฐานทุกโรงพยาบาลที่เข้าร่วมการวิจัย อัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดในแต่ละโรงพยาบาลที่เข้าร่วมการวิจัย กลับมีอัตราที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 8 ซึ่งอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดในโรงพยาบาลสุรินทร์ และโรงพยาบาลลำปางมีอัตราที่น้อยกว่าโรงพยาบาลอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเกิดจากการที่โรงพยาบาลที่เกี่ยวข้องไม่ทำตามมาตรฐานการรักษาที่กำหนดไว้ (non-adherence) หรือการรักษาร่วมอื่นๆ หรือ ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้ออื่นๆที่ไม่ทราบที่แตกต่างกันระหว่างสถาบันที่ศึกษาและส่งผลกระทบต่ออัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัด ซึ่งปัจจัยหนึ่งที่น่าจะมีผลคือประสบการณ์การผ่าตัด เนื่องจากที่โรงพยาบาลสุรินทร์และลำปางการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบทำโดยศัลยแพทย์ต่างจากโรงพยาบาลอื่นที่ทำโดยแพทย์ประจำบ้านซึ่งอาจมีประสบการณ์การผ่าตัดที่น้อยกว่า

ผู้ป่วยทั้งหมด 476 (78%) รายได้รับการเพาะเชื้อที่น้ำในช่องท้องระหว่างการผ่าตัด ซึ่งพบว่า 105 (22%) รายมีผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อที่เกิดในโรงพยาบาล 47% *Pseudomonas aeruginosa*, 45% *Escherichia coli* (extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)) 8% multidrug resistant *Escherichia coli* and 1% *Acinetobacter baumannii* ซึ่งผลเพาะเชื้อที่เป็นบวกนี้น่าจะเกิดจากการติดเชื้อดื้อยาในชุมชนซึ่งอาจก่อให้เกิดการติดเชื้อระหว่างการผ่าตัด³¹ ในผู้ป่วย 52 รายที่มีการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดในการศึกษานี้ ผู้ป่วย 26 (50%) รายได้รับการเพาะเชื้อหลังจากเปิดแผล 2 ใน 3 ราย มีผลเพาะเชื้อเป็นเชื้อแกรมลบ ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ 5 ราย (29%) เป็นเชื้อในกลุ่มดื้อยา (i.e., 2 ราย *Pseudomonas aeruginosa*, 2 ราย multidrug resistant *Escherichia coli* และ 1 ราย *Escherichia coli* (ESBL)) ซึ่ง 4 ราย (80%) เกิดในกลุ่มที่ได้รับการเย็บปิดแผลในภายหลังซึ่ง 2 ราย (50%) มีผลเพาะเชื้อที่ไม่เป็นเชื้อดื้อยาในน้ำในช่องท้อง ซึ่งแสดงว่าเชื้อที่ดื้อยานี้อาจติดระหว่างการทำแผลในโรงพยาบาลหรือเกิดการติดเชื้อขึ้นใหม่ในช่วงที่นอนโรงพยาบาล³²

การตรวจหาและการรักษาแผลผ่าตัดติดเชื้ออย่างอย่างรวดเร็วเป็นสิ่งสำคัญในการลดผลกระทบของการติดเชื้อต่อผู้ป่วย ซึ่งรวมถึงความเจ็บปวด การแยกตัว ความรู้สึกไม่ปลอดภัยรวมถึงค่าใช้จ่ายของการรักษา³³ จากผลการศึกษาสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ทราบว่ามีโอกาสเกิดแผลผ่าตัดติดเชื้อและไม่ทราบว่ามีการติดเชื้อขึ้นเมื่อเกิดแผลผ่าตัดติดเชื้อ³⁴ เพราะฉะนั้นผู้ป่วยควรได้รับการแนะนำเรื่องความเสี่ยงของการเกิดแผลผ่าตัดติดเชื้อโดยเฉพาะแผลผ่าตัดที่มีการปนเปื้อนสูง และควรที่จะได้รับการแนะนำเรื่องแผลผ่าตัดติดเชื้อก่อนที่ผู้ป่วยกลับบ้าน ใบแนะนำข้อมูล (Patient information sheets) หรือ self-assessment questionnaires อาจมีประโยชน์³⁵

จากการวิจัยพบว่าการเย็บปิดแผลในภายหลังมีค่าใช้จ่ายที่สูงกว่าการเย็บปิดแผลทันที 2083 บาท โดยที่ไม่มีประโยชน์ในด้านประสิทธิภาพและคุณภาพชีวิต การเย็บปิดแผลทันทีจึงมีความคุ้มค่าต่อประสิทธิภาพมากกว่าการเย็บปิดแผลในภายหลัง จากข้อมูลประชากรกลางปีในปี 2015 ในประเทศไทยพบว่ามีประชากรทั้งสิ้น 65,729,098 คน (http://stat.dopa.go.th/stat/statnew/upstat_age_disp.php) คาดประมาณอัตราการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบทั้งหมด 14 per 10000 population per year¹ ประมาณอัตราการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบทั้งหมด

92,020 ครั้งต่อปี ซึ่งในจำนวนนี้ ประมาณ 18.2%³⁶ เป็นภาวะไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุ แสดงว่ามีการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบแล้วพบไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุประมาณ 16,748 case ต่อปีในประเทศไทย ซึ่งถ้าทุกรายได้รับการเย็บปิดแผลทันทีแทนที่การเย็บปิดแผลภายหลังจะประหยัดเงินได้ 34,886,084 บาท

การศึกษานี้เป็นการศึกษาประเภทสุ่มที่ใหญ่ที่สุดในการประเมินประสิทธิภาพของการเย็บปิดแผลทันทีและการเย็บปิดแผลในภายหลังในผู้ป่วยไส้ติ่งอักเสบในผู้ใหญ่ ผู้ป่วยได้รับการสุ่มเพื่อคุมตัวแปรกวนต่างๆ (e.g., age, high body mass index, current smoker, diabetes, longer operative duration and ASA class III^{23,37,38}) และถึงแม้ว่าจะมีการเกิด protocol violations ผลการวิเคราะห์แบบ ITT, PP, AT, and counterfactual IV regression approaches ก็ได้ผลในทิศทางเดียวกัน นอกจากนี้การเติมข้อมูลและผลการวิเคราะห์หลังจากการเติมข้อมูลก็ได้ผลลัพธ์ไปในทิศทางเดียวกันเช่นกัน

ข้อสรุป (Conclusion)

การเย็บปิดแผลทันทีมีอัตราการติดเชื้อที่แผลผ่าตัดเหมือนการเย็บปิดแผลในภายหลังในผู้ใหญ่ที่ได้รับการผ่าตัดไส้ติ่งอักเสบที่มีเนื้อตายหรือแตกทะลุแต่มีค่าใช้จ่ายที่ถูกกว่า

ทุนวิจัย (Funding)

โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.) (ข้อตกลงเลขที่ 59-062)

เอกสารอ้างอิง (References)

1. Lee JH, Park YS, Choi JS. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in South Korea: national registry data. *J Epidemiol*. 2010;20(2):97-105.
2. St Peter SD, Sharp SW, Holcomb GW, 3rd, Ostlie DJ. An evidence-based definition for perforated appendicitis derived from a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg*. 2008;43(12):2242-2245.
3. Siribumrungwong B, Noorit P, Wilasrusmee C, Thakkestian A. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of delayed primary wound closure in contaminated abdominal wounds. *World journal of emergency surgery : WJES*. 2014;9(1):49.
4. Urban JA. Cost analysis of surgical site infections. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7 Suppl 1:S19-22.
5. Hepburn HH. DELAYED PRIMARY SUTURE OF WOUNDS. *Br Med J*. 1919;1(3033):181-183.
6. Fogdestam I. A biomechanical study of healing rat skin incisions after delayed primary closure. *Surg Gynecol Obstet*. 1981;153(2):191-199.
7. Fogdestam I, Jensen FT, Nilsson SK. Delayed primary closure. Blood-flow in healing rat skin incisions. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1981;15(2):81-85.
8. Fogdestam I, Niinikoski J. Delayed primary closure. Tissue gas tensions in healing rat skin incisions. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1981;15(1):9-14.
9. Duttaroy DD, Jitendra J, Duttaroy B, et al. Management strategy for dirty abdominal incisions: primary or delayed primary closure? A randomized trial. *Surg Infect (Larchmt)*. 2009;10(2):129-136.
10. Russell GG, Henderson R, Arnett G. Primary or delayed closure for open tibial fractures. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1990;72(1):125-128.
11. Brasel KJ, Borgstrom DC, Weigelt JA. Cost-utility analysis of contaminated appendectomy wounds. *J Am Coll Surg*. 1997;184(1):23-30.
12. Leaper DJ, Edmiston CE. World Health Organization: global guidelines for the prevention of surgical site infection. *The Journal of hospital infection*. 2017;95(2):135-136.
13. Siribumrungwong B, Sriksuea K, Thakkestian A. Comparison of superficial surgical site infection between delayed primary and primary wound closures in ruptured appendicitis. *Asian journal of surgery*. 2014;37(3):120-124.
14. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection

- Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;50(2):133-164.
15. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-332.
 16. Tongsir S, Cairns J. Estimating population-based values for EQ-5D health states in Thailand. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(8):1142-1145.
 17. Riewpaiboon A. Standard cost lists for health economic evaluation in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2014;97 Suppl 5:S127-134.
 18. Chatwiriya Charoen W. Surgical wound infection post surgery in perforated appendicitis in children. *J Med Assoc Thai*. 2002;85(5):572-576.
 19. Cohn SM, Giannotti G, Ong AW, et al. Prospective randomized trial of two wound management strategies for dirty abdominal wounds. *Ann Surg*. 2001;233(3):409-413.
 20. Khammash MR AK. Wound infection in primary versus delayed primary wound closure in cases of perforated and gangrenous appendicitis. *Saudi Med J*. 1994;15:408-410.
 21. Fisher LD DD, Herson J, Frankowski RK, Hearron MS, Peace KE. Intention to treat in clinical trials. In: Peace KE, editor. *Statistical Issues in Drug Research and Development*. New York: Marcel Dekker. 1990:331-350.
 22. McNamee R. Intention to treat, per protocol, as treated and instrumental variable estimators given non-compliance and effect heterogeneity. *Statistics in medicine*. 2009;28(21):2639-2652.
 23. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004;32(8):470-485.
 24. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979;35(3):549-556.
 25. Trotta F, Apolone G, Garattini S, Tafuri G. Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2008;19(7):1347-1353.
 26. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*. 2001;134(8):663-694.
 27. Hernan MA, Hernandez-Diaz S. Beyond the intention-to-treat in comparative effectiveness research. *Clinical trials (London, England)*. 2012;9(1):48-55.

28. Shrier I, Steele RJ, Verhagen E, Herbert R, Riddell CA, Kaufman JS. Beyond intention to treat: what is the right question? *Clinical trials (London, England)*. 2014;11(1):28-37.
29. Dunn G, Emsley R, Liu H, et al. Evaluation and validation of social and psychological markers in randomised trials of complex interventions in mental health: a methodological research programme. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2015;19(93):1-115, v-vi.
30. Pettigrew RA. Delayed primary wound closure in gangrenous and perforated appendicitis. *Br J Surg*. 1981;68(9):635-638.
31. Sartelli M, Weber DG, Ruppe E, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World journal of emergency surgery : WJES*. 2016;11:33.
32. Stone HH, Hester TR, Jr. Topical antibiotic and delayed primary closure in the management of contaminated surgical incisions. *J Surg Res*. 1972;12(2):70-76.
33. Andersson AE, Bergh I, Karlsson J, Nilsson K. Patients' experiences of acquiring a deep surgical site infection: an interview study. *Am J Infect Control*. 2010;38(9):711-717.
34. Tanner J, Padley W, Davey S, Murphy K, Brown B. Patient narratives of surgical site infection: implications for practice. *The Journal of hospital infection*. 2013;83(1):41-45.
35. Pham JC, Ashton MJ, Kimata C, Lin DM, Nakamoto BK. Surgical site infection: comparing surgeon versus patient self-report. *J Surg Res*. 2016;202(1):95-102.
36. Chumpon Wilasrusmee BS, Samart Phuwapraisirisan, Napaphat Poprom, Patarawan Woratanarat, Panuwat Lertsithichai, John Attia,, Ammarin Thakkinstian. . Developing and validating of Ramathibodi Appendicitis Score (RAMA-AS) for diagnosis of appendicitis in suspected appendicitis patients. *submitted 2017*. 2017.
37. Lawson EH, Hall BL, Ko CY. Risk factors for superficial vs deep/organ-space surgical site infections: implications for quality improvement initiatives. *JAMA surgery*. 2013;148(9):849-858.
38. Korol E, Johnston K, Waser N, et al. A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients. *PloS one*. 2013;8(12):e83743.

ตารางและรูป

ตารางที่ 1 Baseline characteristics of patients

Characteristics	DPC (n = 304)	PC (n =303)
Age , years, mean (SD)	46 (18.0)	45 (18.1)
Gender, number (%)		
Male	155 (51)	169 (56)
Female	149 (49)	134 (44)
BMI , kg/m ² , mean (SD)	23.4 (4.31)	23.4 (4.34)
Smoking, number (%)	45 (15)	51 (17)
ASA classification, number (%)		
Class I + II	266 (89)	257 (85)
Class III + IV	34 (11)	44 (15)
Diabetes, number (%)	31 (10.3)	20 (6.7)
Hypertension, number (%)	55 (18.2)	60 (20)
Symptom onset, hours, mean (SD)	24 (15, 18)	24 (14, 18)
White blood cell count , cell/mm ³ , mean (SD)	15561 (4965)	15790 (4979)
Body temperature ,°Celsius, mean (SD)	37.7 (1.0)	37.7 (1.1)
Fever, number (%)		
≥ 37.8 °Celsius	142 (47)	148 (49)
< 37.8 °Celsius	159 (53)	154 (51)
Preoperative utility, median (IQR)	0.68 (0.34, 0.80)	0.68 (0.34, 0.80)
Operative time, minutes, median (IQR)	47 (14, 74)	51 (18, 78)
Operative time classification , number (%)		
≤ 75 percentile	232 (77)	222 (74)
>75 percentile	68 (23)	80 (26)
Used of drain, number (%)	62 (20.6)	58 (19.2)
Severity, number (%)		
Gangrene	76 (25)	72 (24)
Ruptured	228 (75)	231 (76)
Intraoperative rupture	23 (7.6)	20 (6.6)
Visible wound contamination, number (%)		
Exudative fluid	81 (27)	87 (29)
Plus	118 (39)	108 (36)
Feculent material	38 (13)	38 (13)

BMI, body mass index; DPC, delayed primary wound closure; IQR, interquartile range;
PC, primary wound closure; SD, standard deviation

ตารางที่ 2 Comparison of superficial SSI rates between PC and DPC using different approaches

Approach	DPC	PC	RR (95%CI)	RD (95%CI)	P value
ITT					
N	300	298			
Rate (% , 95%CI)	10 (6.6, 13.3)	7.3 (4.4, 10.3)	0.74 (0.44, 1.25)	-0.027 (-0.071, 0.019)	0.258
PP					
N	294	289			
Rate (% , 95%CI)	9.5 (6.2, 12.9)	7.6 (4.6, 10.7)	0.80 (0.47, 1.36)	-0.019 (-0.065, 0.026)	0.411
AT					
N	303	295			
Rate (% , 95%CI)	9.2 (5.9, 12.5)	8.1 (5.0, 11.3)	0.88 (0.52, 1.48)	-0.011 (-0.56, 0.034)	0.632
IV					
N	294	293			
Rate (% , 95%CI)	10.1 (6.6, 13.8)	7.4 (4.4, 10.3)	0.72 (0.32, 1.12)	-0.027 (-0.076, 0.019)	0.243
IV(with adjusted variables)					
N	276	282			
Rate (% , 95%CI)	10.7 (7.0, 14.1)	6.9 (4.1, 9.8)	0.66 (0.30, 1.01)	-0.036 (-0.083,0.011)	0.118

AT, as treated analysis; CI, confidence interval; DPC, delayed primary wound closure; IV, instrumental variable analysis; ITT, intention to treat analysis; PC, primary wound closure; PP, per-protocol analysis; RD, risk difference; RR, relative risk; Superficial SSI, superficial surgical site infection

ตารางที่ 3 Comparisons of length of stay, recovery times, postoperative pain and costs of treatment between PC and PDC groups based on ITT approach

Outcomes	DPC		PC		MD (95%CI)
	N	$\bar{X}$ (95%CI)	N	$\bar{X}$ (95%CI)	
Length of stay, day	304	4.4 (4.1, 4.6)	302	4.3 (4.0, 4.6)	-0.1 (-0.5, 0.3)
Return to normal activities, day	271	3.8 (3.4, 4.3)	273	3.6 (3.2, 4.1)	-0.2 (-0.8, 0.4)
Return to work, day	265	9.0 (7.5, 10.1)	267	7.7 (6.2, 9.1)	-1.3 (-3.4, 0.8)
Postoperative pain, VAS					
Day 1	301	61 (59, 63)	299	62 (59, 64)	0.3 (-2.5, 3.0)
Day 3	292	29 (27, 31)	295	29 (27, 31)	
QoL, utility scores					
Day 3	300	0.53 (0.51, 0.55)	299	0.54 (0.52, 0.56)	0.02 (-0.01, 0.04)
Day 30	289	0.78 (0.77, 0.80)	287	0.79 (0.77, 0.81)	
	N	Median (IQR)	N	Median (IQR)	Median difference (95%CI)
Costs of treatment, Baht ^a					
Added direct medical costs ^b	304	3033 (2733, 3333)	302	1200 (900, 1500)	-1833 (-1884, -1781)
Direct nonmedical costs					
Informal care (during admission)	274	1050 (600, 1800)	271	1050 (600, 1800)	0 (-133, 133)
Informal care (during recovery)	272	450 (0, 1650)	272	300 (0, 1200)	-150 (-440, 140)
Transportation	274	300 (100, 800)	271	300 (100, 600)	0 (-80, 80)
Indirect costs					
Income lost ^c	265	2100 (600, 3000)	267	2100 (900, 3000)	0 (-266, 266)
Total costs	248	6398 (4343, 8558)	250	4305 (2750, 6100)	-2083 (-2756, -1410)

CI, confidence interval; DPC, delayed primary wound closure; ITT, intention to treat analysis; MD, mean difference; PC, primary wound closure; QoL, quality of life; VAS, visual analog scores

^a analysis using quantile regression analysis

^b added direct medical costs from DPC were 1,833 Baht (1,361 Baht for dressing changes (189 Baht/times, 2 times/day for 3.6 days), and 472 baht for resuture).

^c minimum wages of 300 Baht per day in Thailand was used

ตารางที่ 4 Comparisons of length of stay and recovery times between DPC and PC in perprotocol, as-treated, instrumental variable without and with adjusting variables

Outcomes	PP			AT			IV			IV with adjusting covariables		
LOS (day)	N	$\bar{X}$ (95%CI)	MD (95%CI)	N	$\bar{X}$ (95%CI)	MD (95%CI)	N	$\bar{X}$ (95%CI)	MD (95%CI)	N	$\bar{X}$ (95%CI)	MD (95%CI)
DPC	298	4.4(4.1,4.6)	-0.1 (-0.5, 0.3)	307	4.4(4.2,4.6)	-0.1 (-0.5, 0.3)	304	4.4(4.1,4.7)	-0.1 (-0.5, 0.3)	278	4.4(4.2, 4.7)	-0.1 (-0.6, 0.3)
PC	293	4.3(3.9,4.6)		299	4.3(3.9,4.6)		302	4.3(4.0,4.6)		284	4.3(4.1, 4.6)	
RA (day)												
DPC	265	3.9(3.4,4.3)	-0.2 (-0.9, 0.4)	274	3.9(3.4,4.3)	-0.2 (-0.8, 0.4)	271	3.9(3.4,4.3)	-0.2 (-0.9, 0.5)	251	3.8(3.3, 4.3)	-0.2 (-0.8, 0.5)
PC	264	3.6(3.2,4.1)		270	3.6(3.2,4.1)		273	3.6(3.2,4.1)		259	3.7(3.2, 4.1)	
RW (day)												
DPC	259	9.1(7.5,10.6)	-1.4 (-3.5, 0.7)	267	9.0(7.5,10.5)	-1.4 (-3.5, 0.7)	265	9.0 (7.5,10.5)	-1.4 (-3.6, 0.8)	243	9.2(7.6, 10.8)	-1.6 (-3.8, 0.7)
PC	259	7.6(6.1,9.2)		265	7.6(6.1,9.1)		267	7.6 (6.1,9.1)		252	7.6(6.0, 9.2)	

AT, as treated analysis; CI, confidence interval; DPC, delayed primary wound closure; IV, instrumental variable analysis; ITT, intention to treat analysis; LOS, length of stay; MD, mean difference; PC, primary wound closure; PP, per-protocol analysis; RA, return to normal activities; RW, return to work

ตารางที่ 5 Comparisons of postoperative pain, quality of life and cost of treatment between groups in PP, AT, IV approaches

Outcomes	PP			AT			IV			IV with adjusting covariables		
Postop pain (VAS)	N	$\bar{X}$ (95%CI)	MD (95%CI)	N	$\bar{X}$ (95%CI)	MD (95%CI)	N	$\bar{X}$ (95%CI)	MD (95%CI)	N	$\bar{X}$ (95%CI)	MD (95%CI)
Day1												
DPC	295	62 (59, 64)	-0.01 (-2.8, 2.8)	304	62 (59, 64)	-0.3 (-3.1, 2.5)	301	61 (59, 64)	0.2 (-2.7, 3.2)	275	62 (59, 64)	0.2 (-2.7, 3.0)
PC	290	62 (59, 64)		296	61 (59, 63)		299	62 (59, 64)		281	62, (60, 64)	
Day3												
DPC	286	29 (27, 31)		295	29 (27, 31)		292	29 (27, 31)		269	29 (27, 31)	
PC	286	29 (27, 31)		292	29 (27, 31)		295	29 (27, 31)		277	29 (27, 32)	
QoL scores												
Day 3												
DPC	294	0.53 (0.51, 0.55)	0.02 (-0.01, 0.04)	300	0.53 (0.51, 0.55)	0.02 (-0.01, 0.04)	300	0.53 (0.50, 0.55)	0.02 (-0.01, 0.04)	276	0.52, (0.50, 0.55)	0.02 (-0.01, 0.04)
PC	290	0.55 (0.53, 0.57)		299	0.54 (0.52, 0.56)		299	0.54 (0.52, 0.57)		283	0.54 (0.52, 0.56)	
Day 30												
DPC	283	0.77 (0.76, 0.79)		289	0.78 (0.76, 0.79)		289	0.78 (0.76, 0.79)		266	0.78 (0.76, 0.79)	
PC	278	0.79 (0.77, 0.81)		287	0.79 (0.77, 0.81)		287	0.79 (0.78, 0.80)		273	0.79 (0.78, 0.80)	

AT, as treated analysis; CI, confidence interval; DPC, delayed primary wound closure; IV, instrumental variable analysis; ITT, intention to treat analysis; MD, mean difference; PC, primary wound closure; PP, per-protocol analysis; QoL, quality of life; VAS, visual analog scores

ตารางที่ 6 Preoperative EQ5D by type of wound closure

EQ5D domain	DPC	PC
Mobility		
- No problem	177 (59)	180 (60)
- Some problem	104 (35)	103 (34)
- Severe problem	19 (6)	17 (6)
Selfcare		
- No problem	214 (71)	211 (70)
- Some problem	74 (25)	75 (25)
- Severe problem	12 (4)	14 (5)
Daily activities		
- No problem	188 (63)	188 (62)
- Some problem	86 (29)	85 (28)
- Severe problem	26 (9)	29 (10)
Pain/discomfort		
- No problem	103 (34)	101 (33)
- Some problem	121 (40)	121 (40)
- Severe problem	76 (25)	80 (26)
Anxiety/depression		
- No problem	180 (60)	175 (58)
- Some problem	74 (25)	80 (26)
- Severe problem	46 (15)	47 (16)

Values are numbers and percentage

ตารางที่ 7 Postoperative EQ5D at 3 day and 30 day postoperatively by type of wound closure

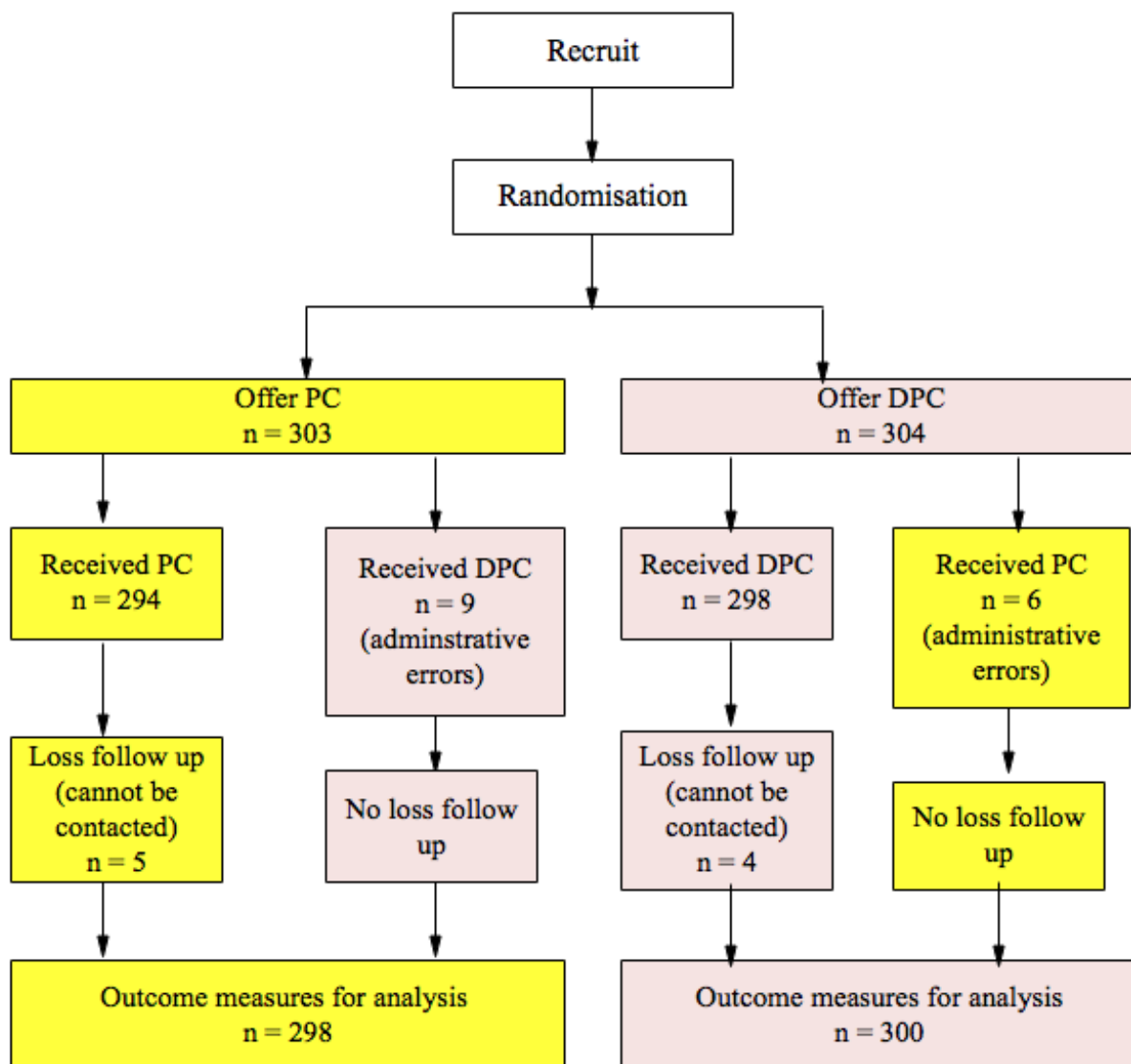
EQ5D domain	Postoperative day 3		Postoperative day 30	
	DPC	PC	PC	DPC
Mobility				
- No problem	128 (43)	141 (47)	278 (96)	280 (98)
- Some problem	164 (55)	153 (51)	10 (3)	7 (2)
- Severe problem	8 (3)	5 (2)	1 (1)	0
Selfcare				
- No problem	158 (53)	166 (56)	281 (97)	285 (99)
- Some problem	130 (43)	128 (43)	8 (3)	1 (1)
- Severe problem	12 (4)	5 (2)	1 (1)	0
Daily activities				
- No problem	156 (52)	158 (53)	275 (95)	278 (97)
- Some problem	130 (43)	128 (43)	15 (5)	9 (3)
- Severe problem	14 (5)	14 (5)	0	0
Pain/discomfort				
- No problem	104 (35)	111 (37)	269 (93)	272 (95)
- Some problem	159 (53)	153 (51)	20 (7)	15 (5)
- Severe problem	37 (12)	35 (12)	0	0
Anxiety/depression				
- No problem	211 (70)	222 (74)	282 (97)	283 (99)
- Some problem	60 (20)	44 (15)	8 (3)	4 (1)
- Severe problem	29 (10)	34 (11)	0	0

Values are numbers and percentages

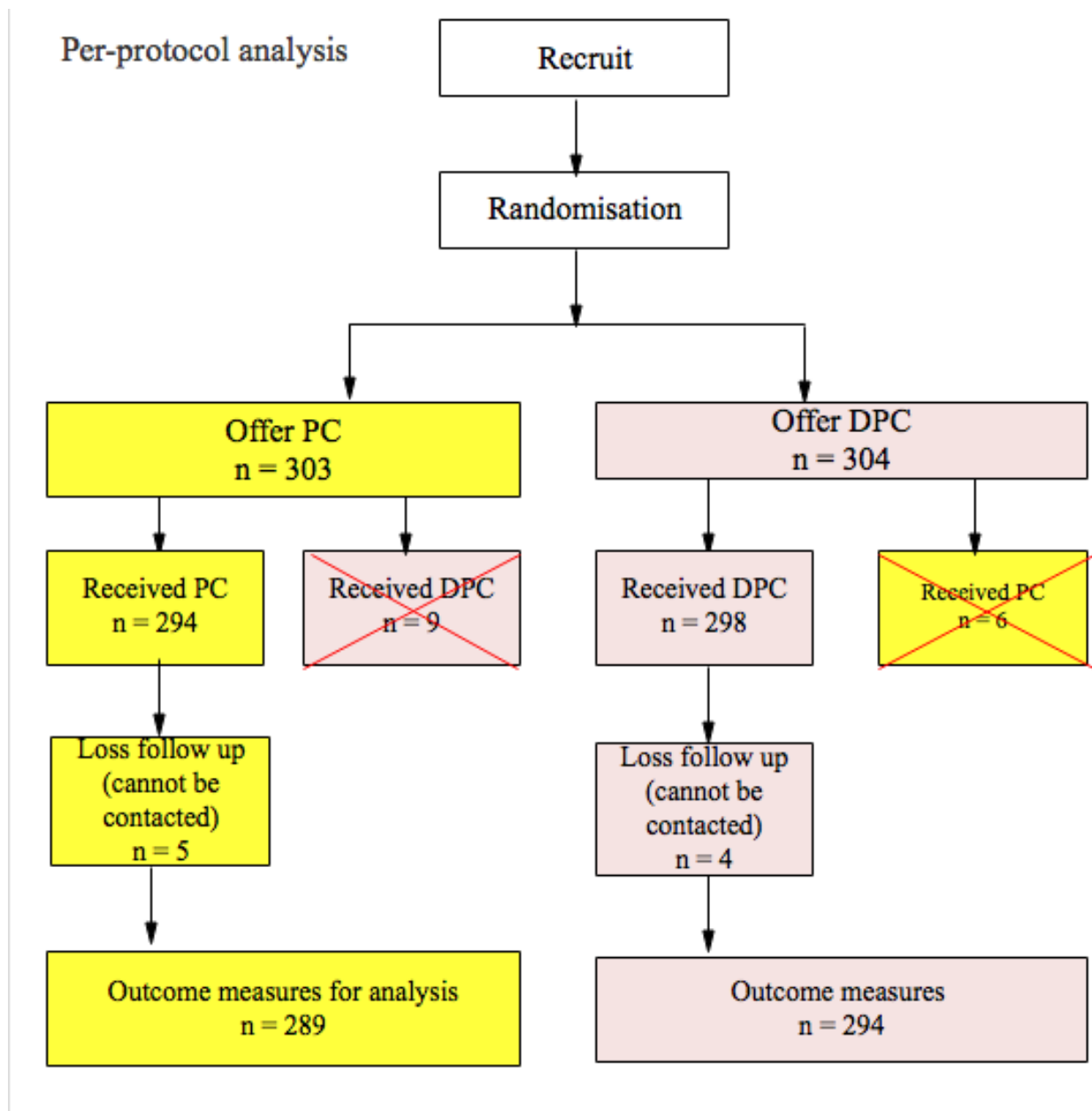
ตารางที่ 8 Comparison of superficial surgical site infection between site of studies

Study sites	SSI		n	P value
	Yes	No		
Thammasat	15 (12)	109 (88)	124	0.015
Ramathibodi	8 (9)	84 (91)	92	
Chonburi	15 (13)	98 (87)	113	
Pathumtani	5 (17)	25 (83)	30	
Lampang	8 (5)	152 (5)	160	
Surin	1 (1)	67 (99)	68	

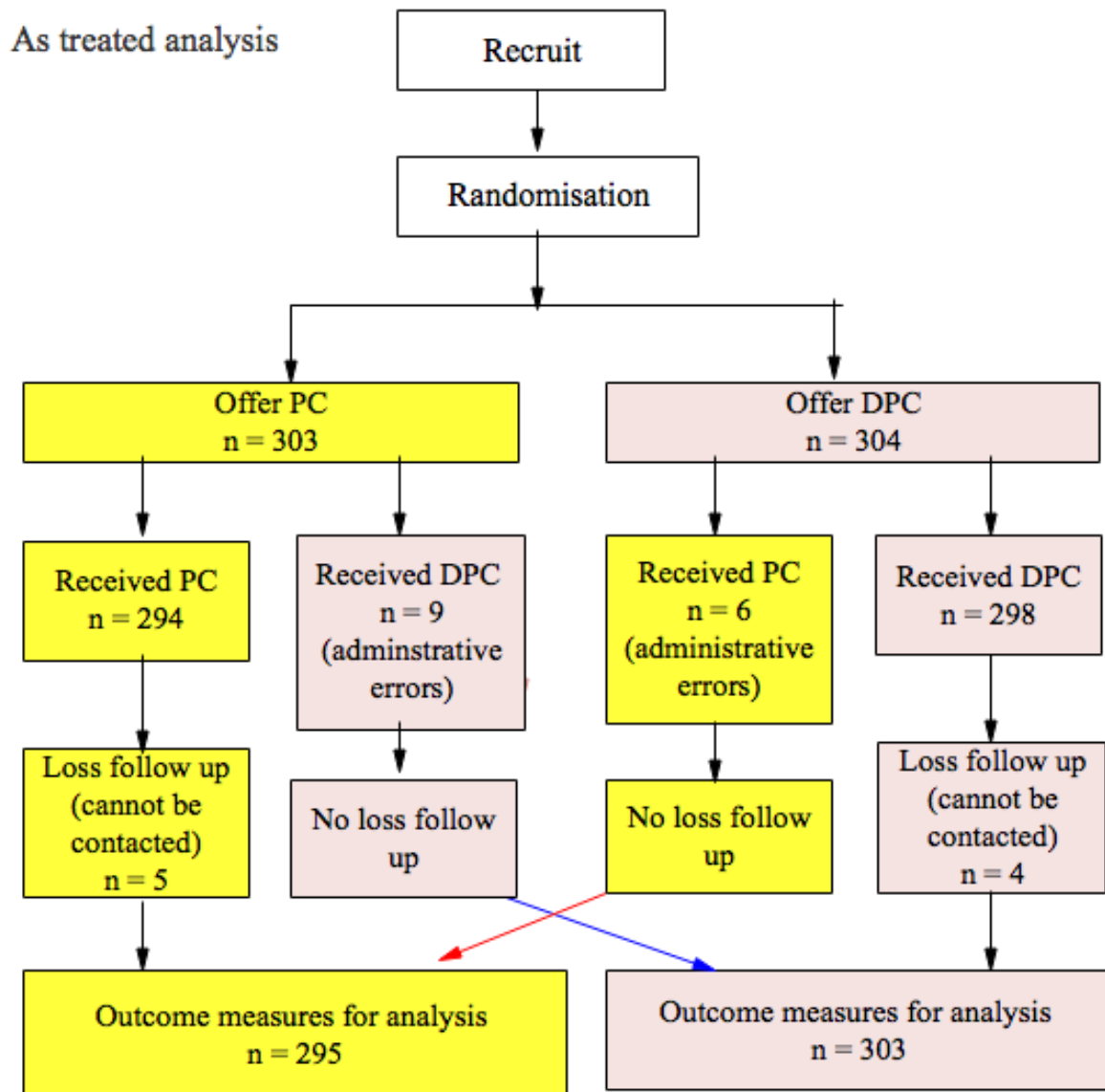
รูปที่ 1 Consort flow diagram of patient in intention to treat analysis



รูปที่ 2 Flow diagram of patient in per-protocol analysis



รูปที่ 3 Flow diagram of patient in as-treat analysis



รูปที่ 4 Flow of analysis in counterfactual concept

Instrumental variable analysis

