

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

# ภาวะน้ำดีคั่งจากการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือด ในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม

พงศธร ชิงชัย ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่

**บทคัดย่อ** การรับสารอาหารทางหลอดเลือด (parenteral nutrition: PN) ในทารกมีผลแทรกซ้อนที่พบบ่อยคือภาวะน้ำดีคั่งจาก PN (parenteral nutrition-associated cholestasis: PNAC) ซึ่งเกิดจากปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างร่วมกันที่สำคัญคือสารอาหารโดยเฉพาะสัดส่วนของพลังงานจากอาหารที่ไม่ใช่โปรตีนกับไนโตรเจนที่ได้จากโปรตีน (non-protein calories: nitrogen; NPcal:N ratio) จึงมีโอกาที่จะใช้ค่านีวเคราะห์หาความสัมพันธ์เพื่อทำนายความเสี่ยงต่อการเกิด PNAC งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ NPcal:N ratio กับการเกิด PNAC ของทารกแรกเกิด ทำการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง 8 ปีจากเวชระเบียนของทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัมและได้ PN 14 วันขึ้นไป โดยกำหนดเกณฑ์ตัดสิน PNAC ที่ผลตรวจเลือดพบบิลิรูบินทั้งหมดตั้งแต่ 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป และพบบิลิรูบินชนิดตรงเท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 20.0 ของบิลิรูบินทั้งหมดระหว่างที่ได้ PN ปัจจัยเสี่ยงที่ศึกษาคือเพศ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด การประเมินสภาวะเด็กแรกเกิดที่ 1 และ 5 นาทีแรก การติดเชื้อในกระแสเลือด การได้รับการผ่าตัด โรคปอดเรื้อรัง โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน ภาวะลำไส้อักเสบเน่าตาย ภาวะหายใจลำบาก ระยะเวลาที่ได้ PN อายุที่เริ่มได้รับสารอาหารผ่านทางเดินอาหาร พลังงานทั้งหมดที่ได้รับ ปริมาณโปรตีนและไขมันทั้งหมดที่ได้รับ พลังงานที่ได้รับจากคาร์โบไฮเดรต ไขมัน โปรตีนและสารอาหารที่ไม่ใช่โปรตีน glucose infusion rate (GIR), NPcal:N ratio ที่มากกว่า 80:1, 100:1, 125:1, 150:1 และ 180:1 โดยผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC ทดสอบความแตกต่างระหว่างปัจจัยดังกล่าวของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยทำการวิเคราะห์ univariate เพื่อเลือกปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) มาทำการวิเคราะห์ต่อยอดด้วย multivariable logistic regression โดยวิธี backward เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด PNAC ที่มีนัยสำคัญทางสถิติแล้ววิเคราะห์ด้วย receiver operating characteristic curve ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่ได้ PN จำนวน 975 คน มีผู้ป่วยตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าจำนวนทั้งสิ้น 278 คนและในจำนวนนี้พบ PNAC 92 คน (ร้อยละ 9.44) ซึ่งจากการวิเคราะห์ univariate พบว่า เพศ การประเมินสภาวะเด็กแรกเกิดที่ 1 นาทีแรก การติดเชื้อในกระแสเลือด โรคปอดเรื้อรัง ภาวะลำไส้อักเสบเน่าตาย ระยะเวลาที่ได้ PN อายุที่เริ่มได้รับสารอาหารผ่านทางเดินอาหาร ปริมาณโปรตีนทั้งหมดที่ได้รับ พลังงานที่ได้รับจากโปรตีน ปริมาณไขมันทั้งหมดที่ได้รับ GIR พลังงานที่ได้รับจากสารอาหารที่ไม่ใช่โปรตีน พลังงานทั้งหมดที่ได้รับและ NPcal:N ratio ที่มากกว่า 125:1 มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่า NPcal:N ratio ที่มากกว่า 125:1 (OR=1.923; CI=1.073-3.446) ระยะเวลาที่ได้ PN มากกว่า 14 วัน (OR=1.077; CI=1.041-1.115) และอายุที่เริ่มได้ EN ตั้งแต่ 5 วันหลังคลอด (OR=1.100; CI=1.023-1.183) มีความสัมพันธ์กับการเกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเมื่อวิเคราะห์ด้วย ROC curve พบว่า มีค่าความสัมพันธ์ที่มีโอกาสใช้ทำนายการเกิด PNAC ได้สูงถึงร้อยละ 71.4 จากผลการศึกษาที่ได้สามารถจะให้ข้อมูลส่วนหนึ่งเพื่อช่วยเป็นแนวทางในการลดความเสี่ยงของการเกิด PNAC โดยการเฝ้าระวังไม่ให้ NPcal:N ratio เกิน 125:1 ร่วมกับลดระยะเวลาที่ได้ PN ลงไม่ให้เกิน 14 วันและเริ่มให้ผู้ป่วยได้ EN ที่เร็วขึ้นภายใน 4 วันหลังคลอด แต่ทั้งนี้ภาวะดังกล่าวจำเป็นต้องมีการประเมินปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วยอีกมาก

**คำสำคัญ:** สารอาหารทางหลอดเลือด, ภาวะน้ำดีคั่ง, สัดส่วนของ non-protein calories:nitrogen

## บทนำ

การรับสารอาหารทางหลอดเลือด (parenteral nutrition: PN) สำคัญต่อทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยหรือคลอดก่อนกำหนด เนื่องจากทารกเหล่านี้ไม่สามารถรับสารอาหารผ่านทางเดินอาหาร (enteral nutrition: EN) ได้เพียงพอ การให้ PN จะช่วยให้ทารกกลุ่มนี้มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเร็วกว่าการให้ EN เพียงอย่างเดียว ซึ่งน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นของ ทารกพบว่ามาจากการสร้างเนื้อเยื่อไม่ใช่จากการเพิ่มขึ้นของน้ำ จึงส่งผลให้เด็กกลุ่มดังกล่าวมีอัตราการรอดชีวิตมากขึ้น<sup>(1)</sup> เนื่องจาก PN ประกอบไปด้วย สารอาหารหลักคือคาร์โบไฮเดรต โปรตีนและ ไขมันและสารอาหาร รองคือ electrolyte วิตามินและแร่ธาตุ<sup>(2)</sup> แต่ผลแทรกซ้อนที่พบบ่อยคือภาวะน้ำดีคั่งจาก PN (parenteral nutrition-associated cholestasis: PNAC) ซึ่งการเกิดภาวะดังกล่าวอาจนำไปสู่ภาวะตับวาย หรือทำให้เสียชีวิตได้<sup>(3)</sup> มีรายงานพบ PNAC ร้อยละ 10.9 – 74.4 ซึ่งทารกที่ PN มากกว่า 60 วัน จะเกิดภาวะนี้ประมาณร้อยละ 80.0 ถ้าได้ PN มากกว่า 90 วัน มีอุบัติการณ์ได้ถึงร้อยละ 90.0 และในทารกที่น้ำหนักน้อยกว่า 1,000 กรัม พบได้ร้อยละ 50.0 ขณะที่ทารกน้ำหนัก 1,500–2,000 กรัม พบเพียงร้อยละ 7.0 เท่านั้น<sup>(4)</sup> โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่เป็นโรงพยาบาล ศูนย์แห่งหนึ่ง ที่ให้บริการเตรียม PN ในผู้ป่วยทารกแรก เกิดจากการศึกษานำร่องในระหว่างปี พ.ศ. 2552–2557 มีการให้บริการเตรียม PN แก่ผู้ป่วยทารกแรกเกิดจำนวน 750 คน เกิด PNAC จำนวน 58 คน (ร้อยละ 7.7) โดยแบ่งผู้ป่วยตามจำนวนวันที่ได้รับ PN ได้เป็น 3 ช่วงคือ 1–6 วัน จำนวน 8 คน (ร้อยละ 1.1) 7–13 วัน จำนวน 530 คน (ร้อยละ 70.7) และ 14 วันขึ้นไปจำนวน 212 คน (ร้อยละ 28.3) มีผู้ป่วยที่เกิด PNAC จำนวน 0 (ร้อยละ 0.0) 7 (ร้อยละ 12.1) และ 51 คน (ร้อยละ 87.9) ตามลำดับ ในการศึกษาครั้งนี้จึงสนใจศึกษาในผู้ป่วยที่ได้ PN 14 วันขึ้นไป เนื่องจากมีอุบัติการณ์ของการเกิด PNAC ในโรงพยาบาลนครพิงค์มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่ผ่านมา<sup>(5)</sup>

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด PNAC เกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน โดยแบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารอาหาร เช่น เพศ น้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์ เป็นต้นและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสารอาหาร เช่น การได้ PN เป็นเวลานาน อายุที่เริ่มได้ EN มากและการได้รับสารอาหารชนิดต่างๆ ในขนาดที่ไม่เหมาะสมไม่ว่าจะเป็นคาร์โบไฮเดรต โปรตีน หรือไขมัน เป็นต้น<sup>(6)</sup>

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสารอาหารเป็นปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมได้โดยเฉพาะสัดส่วนของพลังงานจากอาหารที่ไม่ใช่โปรตีนกับไนโตรเจนที่ได้จากโปรตีน (non-protein calories:nitrogen; NPcal:N ratio) ซึ่งแสดงถึงสัดส่วนของการให้พลังงานจากคาร์โบไฮเดรตและไขมันอย่างเพียงพอเพื่อไม่ให้มีการนำโปรตีนไปใช้เป็นพลังงาน เนื่องจากต้องการใช้โปรตีนในการเสริมสร้างเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายเพื่อการเจริญเติบโตของทารกจากการ ทบทวนวรรณกรรมพบว่า หากสัดส่วนดังกล่าวไม่เหมาะสมอาจส่งผลให้เกิด PNAC ได้ การศึกษาในอดีตเกี่ยวกับเรื่องนี้มีเพียงการศึกษาเดียวของ Blau J และคณะโดยทำการศึกษาในหอผู้ป่วยวิกฤติทารกแรกเกิด (neonatal intensive care unit: NICU) มีเกณฑ์คัดเข้าคือผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนดและมีน้ำหนัก 600–1,000 กรัมและได้ PN โดยทดสอบความแตกต่างของ NPcal:N ratio ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.84$ )<sup>(6)</sup> ทั้งนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาว่าสัดส่วนดังกล่าวควรเป็นเท่าใดจึงจะลดความเสี่ยงต่อการเกิด PNAC ได้ มีเพียงการศึกษาของ Ray CA ที่ได้แนะนำ NPcal:N ratio สำหรับผู้ป่วยสภาวะต่างๆ เอาไว้<sup>(7)</sup> แต่ไม่มี NPcal:N ratio สำหรับผู้ป่วยทารกแรกเกิด ดังนั้น หากยึดหลักการว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติจะต้องมีภาวะที่ทำให้เกิดการสลายของเนื้อเยื่อ ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเพิ่ม การใช้พลังงานในขณะพักและความเครียดจะทำให้มีการเผาผลาญสูง และมีการสลายโปรตีนและไขมันเป็นพลังงานมากขึ้น ดังนั้น NPcal:N

ratio ที่เข้าเกณฑ์โดยแบ่งตามระดับของการสลายของเนื้อเยื่อได้ 3 ระดับคือ เล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรง

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ NPcal:N ratio กับการเกิด PNAC ของทารกแรกเกิด

### วิธีการศึกษา

การศึกษาข้อมูลย้อนหลัง 8 ปีจากเวชระเบียนประชากรคือผู้ป่วยทารกแรกเกิดทุกรายที่ได้ PN กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยทารกแรกเกิดทุกรายที่ได้ PN ใน NICU โรงพยาบาลนครพิงค์ระหว่างปีพ.ศ. 2552 - 2559 เกณฑ์คัดเข้าคือผู้ป่วยต้องมือน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัมและได้ PN อย่างน้อย 14 วันขึ้นไป เกณฑ์การคัดออกคือผู้ป่วยถูกวินิจฉัยว่าเกิดภาวะน้ำดีคั่งจากสาเหตุอื่นหรือมีความพิการแต่กำเนิดชนิดรุนแรง เกณฑ์การสิ้นสุดการศึกษาคือผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้ PN จนครบ หรือผู้ป่วยเสียชีวิต

การคำนวณกลุ่มตัวอย่างใช้โปรแกรม G\*Power3.1.7 เพื่อคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาเพื่อให้มีอำนาจ ทดสอบร้อยละ 80.0 ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ให้ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด โดยอ้างอิงข้อมูลจากผลการศึกษาของ Hsieh MH และคณะ<sup>(5)</sup> และการศึกษาของ Shin JI และคณะ<sup>(8)</sup> ซึ่งจากการศึกษา พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด PNAC มีจำนวน 26 ปัจจัย โดยแบ่งเป็น 2 ประเภทคือปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารอาหารจำนวน 11 ปัจจัยได้แก่ เพศ อายุครรภ์ (gestational age: GA) น้ำหนักแรกเกิด (birth body weight: BBW) การประเมินสภาวะเด็กแรกเกิดที่ 1 และ 5 นาทีแรก (Apgar score at 1 and 5 minutes) การติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) การได้รับการผ่าตัดทางเดินอาหาร(gastrointestinal operation: GI operation) โรคปอดเรื้อรัง (bronchopulmonary dysplasia: BPD) โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน (patent ductus arteriosus: PDA) ภาวะลำไส้อักเสบเน่าตาย (necrotizing enterocolitis: NEC) และภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress syndrome: RDS) ทำการเก็บข้อมูลโดยใช้โปรแกรม

คอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล เวชระเบียนผู้ป่วยในทั้งแบบเอกสารและดิจิทัลไฟล์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสารอาหารจำนวน 15 ปัจจัยได้แก่ ระยะเวลาที่ได้ PN อายุที่เริ่มได้ EN พลังงานทั้งหมดที่ได้รับ ปริมาณกรดอะมิโนและไขมันทั้งหมดที่ได้รับ พลังงานที่ได้รับจากคาร์โบไฮเดรต ไขมัน โปรตีนและสารอาหารที่ไม่ใช่โปรตีน glucose infusion rate (GIR), NPcal:N ratio ที่มากกว่า 80:1, 100:1, 125:1, 150:1 และ 180:1 ทำการเก็บข้อมูลโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำหรับการเตรียม PN ของงานผลิตยาที่พัฒนาขึ้นมาเอง ทั้งนี้ข้อมูลที่ได้รับได้มีความสอดคล้องกันและไม่มีข้อมูลสูญหาย โดยผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC โดย PNAC หมายถึงทารกแรกเกิดที่มีบิลิรูบินทั้งหมดตั้งแต่ 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไปและพบบิลิรูบินชนิดตรง (direct bilirubin) เท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 20.0 ของบิลิรูบินทั้งหมดระหว่างที่ได้ PN<sup>(9)</sup>

### การวิเคราะห์ทางสถิติ

ทำ univariate analysis โดยทดสอบความแตกต่างของกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC สำหรับข้อมูลตัวแปรที่เป็นสัดส่วน ได้แก่ เพศ sepsis, GI operation, BPD, PDA, NEC, RDS, NPcal:N ratio ที่มากกว่า 80:1, 100:1, 125:1, 150:1 และ 180:1 วิเคราะห์ด้วย Pearson chi-square test หรือ Fisher's exact test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 ส่วนการทดสอบความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC สำหรับข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่องได้แก่ GA, BBW, Apgar score at 1 and 5 minute ระยะเวลาที่ได้ PN อายุที่เริ่มได้ EN พลังงานทั้งหมดที่ได้รับ ปริมาณกรดอะมิโนและไขมันทั้งหมดที่ได้รับ พลังงานที่ได้รับจากคาร์โบไฮเดรต ไขมัน โปรตีนและสารอาหารที่ไม่ใช่โปรตีนและ GIR วิเคราะห์ด้วย independent t test หรือ Mann-Whitney U test ขึ้นอยู่กับลักษณะการกระจายของข้อมูลโดย กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05

ทำ multivariable logistic regression analysis โดยวิธี backward โดยเลือกปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

( $p < 0.05$ ) จาก univariate analysis เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด PNAC ที่มีนัยสำคัญทางสถิติแล้ววิเคราะห์ด้วย receiver operating characteristic (ROC) curve เพื่อสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง sensitivity กับ 1-specificity โดยการแปลค่าจุดตัดและสามารถนำไป plot พื้นที่ใต้กราฟ ทำให้ทราบ area under the curve (AUC) ของปัจจัยเสี่ยงของการเกิด PNAC ในทารกแรกเกิด

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลนครพิงค์ เลขที่ ชม.๐๐๓๒.๒๐๒/๐๖๒

### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่ได้ PN จำนวน 975 คน มีผู้ป่วยตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าจำนวนทั้งสิ้น 278 คน และในจำนวนนี้พบ PNAC 92 คน (ร้อยละ 9.44) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างเป็นเพศชายจำนวน 144 คน (ร้อยละ 51.8) ค่าเฉลี่ยของ GA เท่ากับ  $29.14 \pm 3.53$  สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของ BW เท่ากับ  $1.18 \pm 0.34$  กิโลกรัม

ค่าเฉลี่ยของ Apgar score at 1 and 5 minute เท่ากับ  $6.16 \pm 2.57$  และ  $7.59 \pm 1.92$  คะแนน ตามลำดับ โรค-ร่วมที่พบมากที่สุดคือ RDS จำนวน 196 คน (ร้อยละ 70.5) และมีผู้ป่วยที่ได้ GI operation จำนวน 26 คน (ร้อยละ 9.4) ซึ่งข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างแสดงดังตารางที่ 1

ผลการศึกษาข้อมูลปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารอาหารของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC พบว่าเพศ Apgar score at 1 minute, sepsis, BPD และ NEC มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ผลการศึกษาข้อมูลของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสารอาหารระหว่างกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC พบว่าระยะเวลาที่ได้ PN อายุที่เริ่มได้ EN ปริมาณโปรตีนทั้งหมดที่ได้รับพลังงานที่ได้รับจากโปรตีน ปริมาณไขมันทั้งหมดที่ได้รับพลังงานที่ได้รับจากสารอาหารที่ไม่ใช่โปรตีน และพลังงานทั้งหมดที่ได้รับมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ผลการศึกษาการเปรียบเทียบ NPcal:N ratio ที่

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ลักษณะ	จำนวนกลุ่มตัวอย่าง (n = 278)	
	จำนวน	ร้อยละ
เพศ ชาย	144	51.8
หญิง	134	48.2
อายุครรภ์ (สัปดาห์, Mean±SD)	29.14±3.53	
น้ำหนักแรกเกิด (กิโลกรัม, Mean±SD)	1.18±0.34	
การประเมินสภาวะเด็กแรกเกิดที่ 1 นาทีแรก (คะแนน, Mean±SD)	6.16±2.57	
การประเมินสภาวะเด็กแรกเกิดที่ 5 นาทีแรก (คะแนน, Mean±SD)	7.59±1.92	
โรคร่วม		
การติดเชื้อในกระแสเลือด	111	39.9
โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน	117	42.1
โรคปอดเรื้อรัง	100	36.0
ภาวะลำไส้อักเสบเน่าตาย	96	34.5
ภาวะหายใจลำบาก	196	70.5
การได้รับการผ่าตัดทางเดินอาหาร	26	9.4

แนะนำในผู้ป่วยที่มี catabolic state ระหว่างกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC จำนวน 5 สัดส่วนพบว่ามีเพียง NPcal:N ratio ที่มากกว่า 125:1 เท่านั้นที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

สรุปปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติจาก univariate analysis จากทั้งปัจจัยที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับสารอาหารมีจำนวนทั้งสิ้น 14 ปัจจัย ได้แก่ เพศ Apgar score at 1 minute, sepsis, BPD, NEC ระยะเวลาที่ได้ PN อายุที่เริ่มได้ EN ปริมาณโปรตีนทั้งหมดที่ได้รับพลังงานที่ได้รับจากโปรตีน ปริมาณไขมันทั้งหมดที่ได้รับ GIR พลังงานที่ได้รับจากสารอาหารที่ไม่ใช่โปรตีน พลังงานทั้งหมดที่ได้รับและ NPcal:N ratio ที่มากกว่า 125:1 จากผลลัพธ์ของการศึกษาที่มีผู้ป่วยเกิด PNAC จำนวน 92 คน สามารถนำปัจจัยเสี่ยงเข้าไปวิเคราะห์ใน

multivariable logistic regression ได้ประมาณ 9 ปัจจัย โดยตัดปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด PNAC น้อยที่สุดออก ซึ่งได้แก่ เพศ, Apgar score at 1 minute, sepsis, BPD และ NEC ออกจากการวิเคราะห์ ซึ่งผลการวิเคราะห์ ปัจจัยที่เหลืออยู่จำนวน 9 ปัจจัยด้วย Multivariable logistic regression โดยวิธี backward พบว่าเหลืออยู่เพียงสามปัจจัยคือ NPcal:N ratio ที่มากกว่า 125:1 ระยะเวลาที่ได้ PN และอายุที่เริ่มได้ EN ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 5)

จากนั้นทำการวิเคราะห์ ROC Curve เพื่อหาความสามารถในการทำนายการเกิด PNAC ของปัจจัยเสี่ยงทั้งสามปัจจัยในตารางที่ 5 ซึ่งได้เท่ากับ 0.714 หมายความว่าโมเดลนี้สามารถทำนายการเกิด PNAC ได้ร้อยละ 71.4 (ภาพที่ 1)

ตารางที่ 2 Univariate analysis ของปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารอาหารระหว่างทารกกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC

ลักษณะ	กลุ่ม PNAC (n=92)		กลุ่ม non-PNAC(n=186)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศ ชาย	57	62.0	87	46.8	0.017 <sup>a*</sup>
หญิง	35	38.0	99	53.2	
อายุครรภ์ (สัปดาห์, Mean±SD)	28.86±3.57		29.28±3.51		0.344 <sup>b</sup>
น้ำหนักแรกเกิด (กิโลกรัม, Mean±SD)	1.20±0.37		1.17±0.33		0.488 <sup>b</sup>
การประเมินสภาวะเด็กแรกเกิดที่ 1 นาทีแรก (คะแนน, Mean±SD)	5.70±2.76		6.39±2.44		0.035 <sup>b*</sup>
การประเมินสภาวะเด็กแรกเกิดที่ 5 นาทีแรก (คะแนน, Mean±SD)	7.29±2.02		7.73±1.85		0.073 <sup>b</sup>
โรคร่วม					
การติดเชื้อในกระแสเลือด	46	50.0	65	34.9	0.016 <sup>a*</sup>
โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน	34	37.0	83	44.6	0.223 <sup>a</sup>
โรคปอดเรื้อรัง	22	23.9	78	41.9	0.003 <sup>a*</sup>
ภาวะลำไส้อักเสบเน่าตาย	43	46.7	53	28.5	0.003 <sup>a*</sup>
ภาวะหายใจลำบาก	60	65.2	136	73.1	0.174 <sup>a</sup>
การได้รับการผ่าตัดทางเดินอาหาร	9	9.8	17	9.1	0.862 <sup>a</sup>

หมายเหตุ: a = ทดสอบโดยใช้ Pearson chi-square test

b = ทดสอบโดยใช้ Independent t test

\* = p<0.05

ภาวะน้ำตาลสูงจากการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม

ตารางที่ 3 Univariate analysis ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสารอาหารระหว่างทารกกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC

ปัจจัย	กลุ่ม PNAC (n=92)	กลุ่ม non-PNAC (n=186)	p-value
ระยะเวลาที่ได้ PN (วัน, Mean±SD)	23.87±10.50	18.85±6.12	0.001 <sup>b*</sup>
อายุที่เริ่มได้ EN (วัน, Median (IQR))	5 (3,8)	3 (2,5)	0.001 <sup>c*</sup>
ปริมาณโปรตีนทั้งหมดที่ได้รับ (กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน, Mean±SD)	2.95±0.90	2.76±0.53	0.029 <sup>b*</sup>
พลังงานที่ได้รับจากโปรตีน (ร้อยละ, Mean±SD)	18.00±3.16	18.96±3.17	0.018 <sup>b*</sup>
ปริมาณไขมันทั้งหมดที่ได้รับ(กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน, Mean±SD)	2.01±0.82	1.78±0.65	0.013 <sup>b*</sup>
พลังงานที่ได้รับจากไขมัน (ร้อยละ, Mean±SD)	29.68±8.40	29.65±8.58	0.978 <sup>b</sup>
Glucose infusion rate (mg/kg/min, Mean±SD)	7.20±2.73	6.30±2.04	0.002 <sup>b*</sup>
พลังงานที่ได้รับจากคาร์โบไฮเดรต (ร้อยละ, Mean±SD)	52.32±7.44	51.39±7.84	0.345 <sup>b</sup>
พลังงานที่ได้รับจากสารอาหารที่ไม่ใช่โปรตีน(ร้อยละ, Mean±SD)	82.00±3.16	81.04±3.17	0.018 <sup>b*</sup>
พลังงานทั้งหมดที่ได้รับ(กิโลแคลอรีต่อกิโลกรัมต่อวัน, Mean ±SD)	67.13±22.56	59.73±15.02	0.001 <sup>b*</sup>

หมายเหตุ: b = ทดสอบโดยใช้ Independent t test

c = ทดสอบโดยใช้ Mann-Whitney U test

\* = p<0.05

ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบ NPcal:N ratio ที่แนะนำในผู้ป่วยที่มี catabolic state ระหว่างทารกกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC

ปัจจัย	กลุ่ม PNAC(n =92)		กลุ่ม non-PNAC(n =186)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
NPcal: N ที่มากกว่า 80:1	87	94.6	172	92.5	0.515 <sup>a</sup>
NPcal: N ที่มากกว่า 100:1	72	78.3	126	67.7	0.068 <sup>a</sup>
NPcal: N ที่มากกว่า 125:1	36	39.1	44	23.7	0.007 <sup>a*</sup>
NPcal: N ที่มากกว่า 150:1	6	6.5	9	4.8	0.559 <sup>a</sup>
NPcal: N ที่มากกว่า 180:1	1	1.1	2	1.1	0.993 <sup>a</sup>

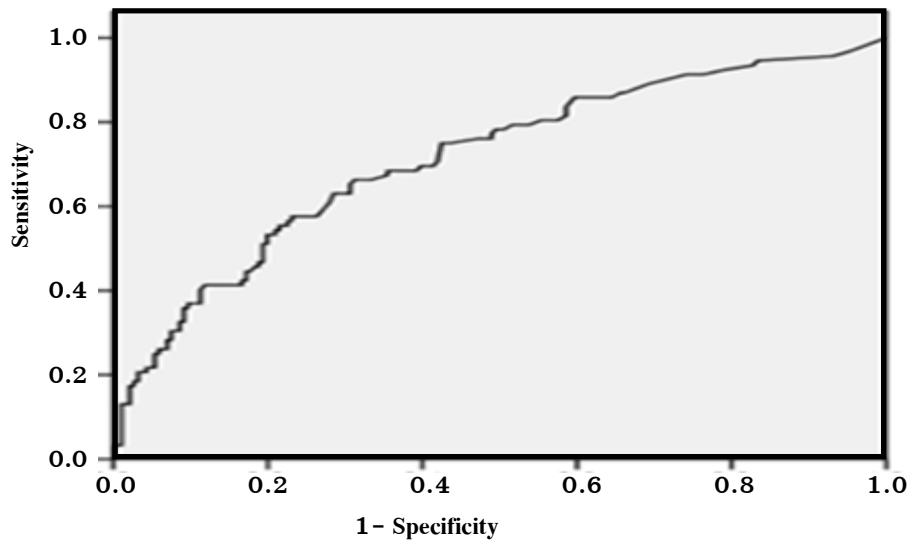
หมายเหตุ: a = ทดสอบโดยใช้ Pearson chi-square test

\* = p<0.05

ตารางที่ 5 Backward multivariable logistic regression analysis เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิด PNAC ในทารกแรกเกิด

ปัจจัย	Odds ratio	95%CI	p-value
NPcal:N ratio ที่มากกว่า 125:1	1.923	1.073-3.446	0.028
การได้ PN เป็นระยะเวลานาน	1.077	1.041-1.115	0.001
อายุที่เริ่มได้ EN มาก	1.100	1.023-1.183	0.010

ภาพที่ 1 Receiver operating characteristic curve จากปัจจัยเสี่ยงในตารางที่ 5



### วิจารณ์

จากการทำ Multivariable logistic regression analysis โดยวิธี backward พบว่า NPcal:N ratio ที่มากกว่า 12.5:1 มีความสัมพันธ์กับการเกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=1.923; CI=1.073-3.446) ซึ่งในอดีตยังไม่เคยมีการศึกษาในเรื่องนี้มาก่อน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก การที่ NPcal:N ratio มากนั้นจะหมายถึงการที่ผู้ป่วยได้รับสูตร PN ที่มีสัดส่วนของคาร์โบไฮเดรตและไขมันมากแต่ได้รับโปรตีนน้อย<sup>(10)</sup> ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า การได้รับคาร์โบไฮเดรตใน ขนาดที่สูงในทารกแรกเกิดที่ได้ PN นั้นจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับอินซูลินและกลูคากอนในพลาสมา ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของเซลล์ตับและอาจส่งผลต่อการเกิด cholestasis ได้<sup>(11-12)</sup> ส่วนการได้รับไขมันกับการเกิด PNAC นั้น จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ไขมันสามารถเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิด PNAC ได้ โดยเฉพาะการได้รับไขมันในปริมาณที่มากจะไปมีผลต่อบรรยากาศของตับและระบบทางเดินน้ำดี โดยไขมันที่ไหลล้นเลือดจะไปสะสมในเซลล์ตับที่เรียกว่า Kupffer cells ทำให้บกร่องต่อหน้าทีในการจับกินสิ่งแปลกปลอมและเชื้อ-โรครวมถึงทำให้เกิด Lipid oxidation เกิดเป็นสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ตับได้<sup>(13-14)</sup>

ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาที่ได้ PN มากกว่า 14 วัน (OR =1.077; CI=1.041-1.115) และอายุที่เริ่มได้ EN ตั้งแต่ 5 วันหลังคลอด (OR=1.100; CI=1.023-1.183) มีความสัมพันธ์กับการเกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งปัจจัยทั้งสอง มีความสัมพันธ์กันอย่างมากกล่าวคือ การที่ผู้ป่วยได้ PN เป็นระยะเวลานานนั้น มักทำให้ผู้ป่วยเริ่มได้ EN ช้า และส่งผลให้ไม่สามารถจะหยุดใช้ PN ได้เร็ว ถึงแม้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด cholestasis กับการได้ PN เป็นระยะเวลานานจะเป็นที่ทราบกันมานานแล้ว แต่พยาธิกำเนิดของการเกิด PNAC ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ซึ่งอาจสามารถอธิบายได้ว่าการได้ PN นานทำให้ทารกไม่ได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหารเป็นเวลานาน ทำให้ทางเดินอาหารไม่ทำงานและลดการหลั่งฮอร์โมนโคเลซิสโทโคโคนิ ซึ่งจะถูกหลั่งเมื่อมีอาหารในทางเดินอาหาร ทำให้มีการลดการไหลของน้ำดีและเกิดท่อน้ำดีอุดตัน จึงทำให้เกิด cholestasis ได้ ซึ่งตรงข้ามกับการเริ่มได้ EN เร็วจะสามารถรักษาสุขภาพความสมบูรณ์ของลำไส้ ช่วยคงสภาพการหลั่งเอนไซม์และฮอร์โมนในลำไส้และป้องกันการเคลื่อนย้ายของแบคทีเรีย ทั้งนี้การได้ EN เร็วนั้นลดการเกิดภาวะตับบกร่อง จึงสามารถลดการเกิด PNAC ได้<sup>(15-16)</sup>

## สรุปและข้อเสนอแนะ

PNAC เกิดได้จากทั้งปัจจัยที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับสารอาหาร แต่ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสารอาหารเป็นปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมได้ จากผลการศึกษาที่ได้สามารถจะให้ข้อมูลส่วนหนึ่งเพื่อช่วยเป็นแนวทางในการลดความเสี่ยงของการเกิด PNAC โดยการเฝ้าระวังไม่ให้ NPCal:N ratio เกิน 125:1 ร่วมกับลดระยะเวลาที่ได้ PN ลงไม่ให้เกิน 14 วันและเริ่มให้ผู้ป่วยได้ EN ที่เร็วขึ้นภายใน 4 วันหลังคลอด แต่ทั้งนี้ภาวะดังกล่าวจำเป็นต้องมีการประเมินปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วยอีกมาก

จากผลการศึกษานี้พบว่า การได้ PN ที่มี NPCal:N ratio ที่มากกว่า 125:1 มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด PNAC ในทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม ณ โรงพยาบาลนครพิงค์ ซึ่งในการวิจัยครั้งต่อไป ควรศึกษาในทารกแรกเกิดอีกสองกลุ่มคือทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม และ 1,000 กรัม เพื่อทดสอบว่า NPCal: N ratio มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด PNAC ด้วยหรือไม่

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณนายแพทย์กิจจา เจียรวัฒนกกน ประธานคณะกรรมการบริหารจัดการ งานวิจัยและวารสาร โรงพยาบาลนครพิงค์ ผู้ช่วยให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการนำเสนอผลงานวิจัย แพทย์หญิงปัฐมาลักษณ์ เผือกผ่อง कुमारแพทย์ทารกแรกเกิดและปริกำเนิด โรงพยาบาลนครพิงค์ ผู้ช่วยให้คำปรึกษาทางวิชาการ ดร. ภญ. ชิตชนก เรือนก้อน ผู้เชี่ยวชาญทางด้านระบาดวิทยาคลินิกทางการแพทย์ผู้ช่วยให้คำปรึกษาทางสถิติ ภญ. รศนา ธนะทิพานนท์ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม ผู้ให้โอกาสในการทำวิจัย ภก. มานพ ชันดี หัวหน้างานผลิตยา ผู้สนับสนุนในการทำวิจัย และ ภก. เกษม เขียวภาคย์โสภณ อดีตหัวหน้างานผลิตยา ผู้ช่วยพัฒนาโปรแกรมบันทึกข้อมูล PN

## เอกสารอ้างอิง

1. Nghiem-Rao TH, Dahlgren AF, Kalluri D, Cao Y, Simpson PM, Patel SB. Influence of gestational age and birth weight in neonatal cholesterol response to total parenteral nutrition. J Clin Lipidol 2016;10:891-7.
2. Boullata JI, Holcombe B, Sacks G, Gervasio J, Adams SC, Christensen M, et al. Parenteral nutrition safety committee, American society for parenteral and enteral nutrition. standardized competencies for parenteral nutrition order review and parenteral nutrition preparation, including compounding: the ASPEN model. Nutr Clin Pract 2016;31:548-5.
3. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, Huang EY, Abdullah F, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American pediatric surgical association outcomes and clinical trials committee systematic review. J Pediatr Surg 2012;47:225-40.
4. Dilsiz A. Total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical neonates. Tr. J. of Medical Sciences 1999;29:689-92.
5. Hsieh MH, Pai W, Tseng Hi. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. Pediatr Neonatol 2009;50:202-7.
6. Blau J, Sridhar S, Mathieson S, Chawla A. Effects of protein/nonprotein caloric intake on parenteral nutrition associated cholestasis in premature infants weighing 600-1000 grams. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2007;31:487-90.
7. Ray CA. Parenteral nutrition. In: Boh LE, editor. Clinical clerkship manual. Washington: Applied Therapeutics; 1993. p. 1-28.
8. Shin JI, Namgung R, Park MS, Lee C. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? Eur J Pediatr 2008;167:197-202.
9. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a



- systematic review. *J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:70-85.
10. Steinbach M, Clark RH, Kelleher AS, Flores C, White R, Chace DH, et al. Demographic and nutritional factors associated with prolonged cholestatic jaundice in the premature infant. *J Perinatol* 2008;28:129-35.
11. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. *J Pediatr* 2008;152:59-62.
12. Tufano M, Nicastro E, Giliberti P, Vegnente A, Raimondi F, Iorio R. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. *Acta Paediatr* 2009;98:1756-61.
13. Kim AY, Lim RK, Han YM, Park KH, Byun SY. Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Very Low Birth Weight Infants: A Single Center Experience. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016;19:61-70.
14. Jolin-Dahel K, Ferretti E, Montiveros C. Parenteral nutrition-induced cholestasis in neonates: Where does the problem lie? *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:1-6.
15. Alkharfy TM, Ba-Abbad R, Hadi A, Sobaih BH, AlFaleh KM. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. *Saudi J Gastroenterol* 2014;20:293-6.
16. Rollins MD, Ward RM, Jackson WD, Mulroy CW, Spencer CP, Ying J, et al. Effect of decreased parenteral soy-bean lipid emulsion on hepatic function in infants at risk for parenteral nutrition-associated liver disease: a pilot study. *J Pediatr Surg* 2013;48:1348-56.

**Abstract: Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Neonates Which Birth Weight Under 2,500 Grams**

**Pongsatorn Chingchai, M. Pharm. (Clinical Pharmacy)**

*Pharmacy Department, Nakornping Hospital, ChiangmaiProvince, Thailand*

*Journal of Health Science 2018;27:678-87.*

Parenteral nutrition (PN) in neonate may induce parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC), a common complication in infants of which the etiology is multifactorial. The most important factor was nutrients especially non-protein calories:nitrogen (NPCal:N) ratio. Previous studies are very few and no studies have been conducted to identify the optimal NPCal:N ratio to reduce the incidence of PNAC. The objective of this research was to study the association of NPCal:N ratio and the development of PNAC in neonate. It was conducted as a retrospective cohort study in infants who were admitted to neonatal intensive care unit (NICU) at Nakornping Hospital. The samples were infants weighing less than 2,500 g and received PN infusion for at least 14 days during the years 2009 to 2016. Data were collected from medical records for 26 risk factors. Patients were divided in two groups, with and without PNAC. PNAC was defined as a serum total bilirubin (TB)  $\geq 2.0$  mg/dL, with a serum direct bilirubin (DB)  $\geq 20.0\%$  of the TB during the PN. Data were analyzed on the differences in risk factors between groups by using univariate analysis; and selected significant risk factors ( $p < 0.05$ ) were further analyzed by backward multivariable logistic regression and receiver operating characteristic curve (ROC curve) to predict PNAC. Altogether 975 infants receiving PN were enrolled; 278 infants were eligible for this study; and 92 (9.44 %) of them developed PNAC. Univariable analysis revealed that gender, apgar score at 1 minute, sepsis, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, PN duration, enteral nutrition (EN) started date, total amino acid (AA) intake, total energy intake from AA, total lipid intake, glucose infusion rate, nonprotein calories intake, total energy intake and NPCal: N  $> 125:1$  were significantly different between the 2 groups. Backward multivariable logistic regression analysis found that NPCal:N ratio more than 125:1 (OR =1.923; CI 1.073-3.446), prolonged PN duration  $> 14$  days (OR =1.077; CI 1.041-1.115) and delayed EN start dated  $\geq 5$  day after birth (OR=1.100; CI 1.023-1.183) were significantly associated with the development of PNAC; and the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of these factors could predict the development of PNAC up to 71.4%. Thus, this study results could be used as a monitoring guideline to reduce the development of PNAC by keeping NPCal:N ratio  $< 125:1$  with early start of EN within 4 days after birth, and provide PN duration infusion for less than 14 days. However, monitoring of many other factors associated with the development of PNAC may also be needed.

**Key words:** parenteral nutrition, parenteral nutrition-associated cholestasis, non-protein calories:nitrogen ratio