

ผลของการใช้แนวปฏิบัติการให้อาหารทางหลอดเลือดดำต่อการเพิ่มการเจริญเติบโต ในทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยมากระหว่างรักษาตัวในโรงพยาบาล

สุชาดา จาปะเกษตร์¹, อุษา จำปา²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพุทธโสธร จังหวัดฉะเชิงเทรา

²หออภิบาลทารกแรกเกิด กลุ่มงานการพยาบาล โรงพยาบาลพุทธโสธร จังหวัดฉะเชิงเทรา

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินผลการใช้แนวปฏิบัติของการให้อาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition protocol: (PN protocol) ที่ทีมสหสาขาวิชาชีพของโรงพยาบาลพุทธโสธรได้ร่วมกันพัฒนาขึ้นเพื่อช่วยเพิ่มการเจริญเติบโตในทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยมาก (very low birth weight preterm infants: VLBWPIs) ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาล วิธีการ: การศึกษาเป็นการวิจัยแบบไปข้างหน้าโดยเปรียบเทียบการเจริญเติบโตในทารกเกิดก่อนกำหนดกลุ่มทดลอง 20 รายที่ได้รับ PN protocol ที่พัฒนาขึ้น และทารกเกิดก่อนกำหนดในกลุ่มเปรียบเทียบ 22 รายที่ได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำตามแนวทางเดิมในอดีต ผู้วิจัยบันทึกการเจริญเติบโตของทารกสัปดาห์ละครั้งจากข้อมูลในเวชระเบียนของผู้ป่วยตั้งแต่แรกเกิดจนทารกมีอายุเทียบเท่าอายุในครรภ์ 37 สัปดาห์ **ผลการวิจัย:** ทารกในกลุ่มทดลองมีน้ำหนักตัวเฉลี่ยเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่สองและสามหลังเกิดมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (110 และ 7 กรัม, $P=0.04$ และ 245 และ 107 กรัม, $P<0.001$ ตามลำดับ) นอกจากนี้ทารกเกิดก่อนกำหนดในกลุ่มทดลองที่มีน้ำหนักตัวผ่านเกณฑ์เมื่ออายุ 37 สัปดาห์ มีจำนวนมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (8 และ 2 ราย, $P=0.03$) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของจำนวนทารกที่มีความยาวลำตัวและเส้นรอบวงศีรษะผ่านเกณฑ์ระหว่างสองกลุ่ม **สรุป:** การใช้ PN protocol ที่พัฒนาขึ้นนี้ช่วยเพิ่มน้ำหนักตัวในทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยมากระหว่างนอนโรงพยาบาล ทั้งนี้ควรประเมินการเจริญเติบโต รวมทั้งอาหารที่ได้รับของทารกกลุ่มนี้อย่างต่อเนื่องหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล

คำสำคัญ: อาหารทางหลอดเลือดดำ การเจริญเติบโต ทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยมาก

รับต้นฉบับ: 14 เม.ย. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 19 พ.ค. 2562, รั้งลงตีพิมพ์: 3 มิ.ย. 2562

ผู้ประสานงานบทความ: สุชาดา จาปะเกษตร์ กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพุทธโสธร อำเภอเมือง จังหวัดฉะเชิงเทรา 24000 E-mail: aoisuchadajar@gmail.com

Effects of the Use of Protocol for Intravenous Parenteral Nutrition on Growth of Very Low Birth Weight Preterm Infants during Hospital Admission

Suchada Japakasetr¹, Usa Champa²

¹Pharmacy Department, Buddhasothorn Hospital, Chachoengsao

²Neonatal Intensive Care Unit, Nursing Department, Buddhasothorn Hospital, Chachoengsao

Abstract

Objective: To evaluate the effects of parenteral nutrition (PN) protocol developed by multidisciplinary team in Buddhasothorn hospital aiming to enhance growth in very low birth weight preterm infants (VLBWPIs). **Method:** The study was a prospective study comparing growth of 20 VLBWPIs undergoing PN protocol with that of 22 VLBWPIs receiving conventional parenteral nutrition service. The researchers collected weekly infants' growth recorded in patients' charts from birth to 37 weeks of chronological age. **Results:** Difference of infants' body weight between the third, the second week and the first week of life in the intervention group was significantly greater than that of the comparison group (110 vs 7 g, $P=0.04$ and 245 vs 107 g, $P<0.001$, respectively). Furthermore, a greater proportion of the intervention group recovered their weight to standard weight at 37 weeks chronological age (8 vs 2 cases, $P=0.03$) compared to their comparison counterparts. **Conclusions:** Implementation of PN protocol developed in the study helped to increase growth in VLBWPIs during hospital admission. Further growth and nutritional intake assessment at post-discharge period is warranted.

Keywords: parenteral nutrition, growth, very low birth weight preterm infant

บทนำ

ทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยมาก (very low birth weight preterm infants: VLBWPIs) คือ ทารกที่เกิดเมื่อมีอายุในครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ โดยมีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม (1) ปัจจุบันพบว่า ทารกในกลุ่มนี้มีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นมาก อันเนื่องมาจากความก้าวหน้าทางการแพทย์ในการดูแลรักษาในหออภิบาลทารกแรกเกิด (2,3) อย่างไรก็ดียังคงพบปัญหาด้านการเจริญเติบโตในทารกกลุ่มนี้ (4) จากการศึกษาตามรุ่นโดย Griffin และคณะ พบอุบัติการณ์การเจริญเติบโตต่ำกว่าเกณฑ์ในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักตัวแรกเกิดระหว่าง 750-1,500 กรัมที่เกิดระหว่างปีค.ศ. 2005-2012 ในอัตราร้อยละ 44.40-58.80 (5) สำหรับสาเหตุสำคัญของปัญหาดังกล่าว มักมาจากความเจ็บป่วยของทารกหลายประการที่มีมาแต่กำเนิด เป็นผลให้ทารกมีความต้องการพลังงานและสารอาหารที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่การให้พลังงานและสารอาหารแก่ทารกในกลุ่มนี้ทำได้จำกัด เนื่องมาจากความไม่สมบูรณ์ในการทำงานของอวัยวะที่ทำหน้าที่ย่อยและดูดซึมอาหาร ส่งผลให้ทารกเกิดการขาดพลังงานและสารอาหารแบบสะสม และมีการเจริญเติบโตต่ำกว่าเกณฑ์ ณ วันที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (6) ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อสุขภาพของทารกเมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่ โดยจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการมีพัฒนาการช้า (7) โรคอ้วน และโรคเรื้อรังอื่น ๆ เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด (7-9)

หลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การใช้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition: PN) ชนิดเข้มข้น โดยมีปริมาณพลังงาน โปรตีน และไขมันที่เริ่มให้ในช่วง 1-3 วันแรกหลังทารกเกิดสูงกว่าปกติ (10) มีผลช่วยเพิ่มการเจริญเติบโตในทารกเกิดก่อนกำหนด ช่วงที่อยู่ในหออภิบาลทารกแรกเกิดอย่างมีนัยสำคัญ (10-14) การดูแลให้ทารกในกลุ่มนี้ได้รับอาหารที่เหมาะสมเพียงพอ ในช่วงแรกของชีวิตจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง เพราะจะช่วยป้องกันปัญหาสุขภาพในอนาคตของทารกในกลุ่มนี้ได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาถึงอาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นกับทารกจากการใช้ PN ชนิดเข้มข้นดังกล่าว ได้แก่ ภาวะเมตาบอลิกเป็นกรด (15) แคลเซียมในเลือดสูง และฟอสเฟตในเลือดต่ำ (16) ซึ่งควรมีการเฝ้าระวังอาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้ดังกล่าว

โรงพยาบาลพุทธโสธร จังหวัดฉะเชิงเทรา เป็นหนึ่งในศูนย์เชี่ยวชาญด้านทารกแรกเกิดในเขตสุขภาพที่ 6

มีทารกเกิดก่อนกำหนดที่ต้องดูแลรักษาเฉลี่ย 250 รายต่อปี จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังในปี 2556-2558 พบว่า VLBWPIs ที่เกิดและนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลร้อยละ 89 มีอัตราการเจริญเติบโตต่ำกว่าเกณฑ์ ณ วันที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ซึ่งสูงกว่าอัตราในรายงานของ Gliffin และคณะ (5) อย่างมาก สะท้อนให้เห็นถึงโอกาสพัฒนาด้านโภชนาบำบัดในหอผู้ป่วยอภิบาลทารกแรกเกิด ทีมสหสาขาวิชาชีพของโรงพยาบาล จึงร่วมกันพัฒนาแนวปฏิบัติการให้อาหารทางหลอดเลือดดำ (PN protocol) เพื่อช่วยเพิ่มการเจริญเติบโตใน VLBWPIs ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลพุทธโสธร

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลการใช้ PN protocol ต่อการเจริญเติบโตของ VLBWPIs ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลพุทธโสธร โดยให้ PN (parenteral nutrition) ในเวลาที่เร็วขึ้น และมีปริมาณพลังงานและสารอาหารที่เข้มข้นกว่าเดิม ผลการวิจัยสามารถใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาคุณภาพการดูแล VLBWPIs ในโรงพยาบาลพุทธโสธร รวมทั้งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในโรงพยาบาลอื่น ๆ ในประเทศไทยต่อไป

วิธีการวิจัย

การศึกษาใช้วิธีวิจัยจากเหตุไปหาผลแบบไปข้างหน้าในหออภิบาลทารกแรกเกิด โรงพยาบาลพุทธโสธร จังหวัดฉะเชิงเทรา โครงร่างงานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาการทำวิจัยในคน โรงพยาบาลพุทธโสธร เลขที่ BSH-IRB 003/2560 วันที่รับรอง 28 ธันวาคม 2559

ตัวอย่าง

เกณฑ์คัดตัวอย่างเข้าสู่งานวิจัยประกอบด้วย 1) มีน้ำหนักตัวแรกเกิดระหว่าง 750-1,499 กรัม 2) มีอายุในครรภ์เมื่อแรกเกิดน้อยกว่า 34 สัปดาห์ 3) ได้รับ PN ในช่วงแรกเกิดไม่น้อยกว่า 1 สัปดาห์ และ 4) มีบันทึกประวัติการเจริญเติบโต การให้อาหารทางหลอดเลือดดำและทางเดินอาหาร ภาวะทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการครบสมบูรณ์ สำหรับเกณฑ์คัดออก ได้แก่ 1) ทารกที่มีความเจ็บป่วยรุนแรงที่ส่งผลต่อการเจริญเติบโต เช่น ภาวะหายใจลำบากชนิดรุนแรง พิการทางสมองเมื่อแรกเกิด ภาวะขาดอากาศหายใจชนิดรุนแรง ภาวะเลือดออกในโพรงที่มีระดับความรุนแรงระดับ 3 หรือมากกว่า ลำไส้อักเสบชนิดเนื้อตายที่ได้รับการผ่าตัด ลำไส้ทะลุ และโรคจอประสาทตาในทารก

เกิดก่อนกำหนดชนิดรุนแรง (3,5) 2) เสียชีวิตระหว่างนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล และ 3) ทารกที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์กรณีเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ

ตัวอย่างในกลุ่มทดลองได้แก่ VLBWPIs ที่เข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกแรกเกิด โรงพยาบาลพุทธโสธร ในช่วงเดือนมกราคมถึงธันวาคม 2561 จำนวน 20 ราย ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า โดยได้รับ PN ตาม protocol ที่ถูกพัฒนาขึ้น มารดาหรือผู้ดูแลทารกแต่ละรายได้รับเอกสารชี้แจงการเข้าร่วมวิจัย และเซ็นติบายนยอมเข้าร่วมงานวิจัย

การศึกษาใช้กลุ่มเปรียบเทียบในอดีต (historical comparison group) จำนวน 22 ราย ที่ได้มาด้วยการสุ่มอย่างง่ายจาก VLBWPIs ที่เกิดและนอนรักษาตัวในหอผู้ป่วยเดียวกัน ในช่วงเดือนมกราคมถึงธันวาคม 2560 ที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้า กลุ่มเปรียบเทียบได้รับ PN ตามแนวทางเดิมที่เคยปฏิบัติในอดีต

การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้ข้อมูลจากการศึกษาในอดีตที่มีความคล้ายคลึงกัน (14) โดยใช้ค่า power ร้อยละ 80 ที่ระดับนัยสำคัญร้อยละ 5 ในการวัดผลของ PN protocol ที่ช่วยให้น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นของทารก มากกว่าร้อยละ 10 ของการให้ PN แบบเดิมแก่ทารกภายในสัปดาห์ที่ 4 หลังทารกเกิด

PN protocol ในการวิจัย

ในงานวิจัยนี้ PN protocol ที่ถูกพัฒนาขึ้น แตกต่างจากแนวทางปฏิบัติเดิม protocol ใหม่กำหนดให้เริ่ม PN แก่ทารกภายใน 6 ชั่วโมงหลังมารดาคลอด ซึ่งเร็วกว่าเดิม ทั้งยังให้ปริมาณพลังงาน โปรตีน และไขมันสูงขึ้นกว่าเดิม ในช่วงเริ่มต้น (17) รวมทั้งมีการกำหนดแนวทางการเปลี่ยนผ่านจาก PN เป็นอาหารผ่านทางเดินอาหารที่ชัดเจนขึ้น (11) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. PN protocol สำหรับ VLBWPIs ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบ

PN protocol สำหรับ VLBWPIs	กลุ่มทดลอง ¹	กลุ่มเปรียบเทียบ
การเริ่มให้ PN	เริ่มให้ภายใน 6 ชั่วโมง หลังมารดาคลอด	ให้ภายใน 1-3 วันแรกหลัง ทารกเกิด แล้วแต่แพทย์ พิจารณา
ปริมาณพลังงานและสารอาหารที่ให้		
พลังงาน (กิโลแคลอรีต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน)	90-120	65-120
โปรตีน (กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน)	3-4 ตั้งแต่ วันแรกที่ทารกเกิด	1-1.5 เมื่อเริ่มให้ เพิ่มวันละ 0.5-1
ไขมัน, กรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัวต่อวัน	2 เมื่อเริ่มให้ เพิ่มวันละ 1 จนถึง 3-3.5	0.5-1 เมื่อเริ่มให้ เพิ่มวันละ 0.5-1 จนถึง 2-3
การเปลี่ยนผ่านจากการให้ PN เป็นน้ำนมแม่/นมผสม	- ลดไขมันและโปรตีนลงเหลือร้อยละ 50 ของปริมาณที่ให้อยู่ เมื่อทารกได้รับน้ำนมแม่/นมผสมในปริมาณไม่น้อยกว่าร้อยละ 75 ของปริมาณของเหลวที่ทารกควรได้รับต่อวัน - หยุดให้อาหารทางหลอดเลือดดำ เมื่อทารกรับน้ำนมแม่/นมผสมในปริมาณไม่น้อยกว่าร้อยละ 90 ของปริมาณของเหลวที่ทารกควรได้รับต่อวัน	
	- ไม่มีแนวทาง/ข้อกำหนดที่ชัดเจน แล้วแต่แพทย์พิจารณา	

1: PN protocol จากการทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (11-14,17-18)

การเก็บข้อมูล

พยาบาลหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวัดน้ำหนักตัว ความยาวลำตัว และเส้นรอบวงศีรษะของ VLBWPIs ในกลุ่มทดลองสัปดาห์ละครั้ง การชั่งน้ำหนักและความยาวลำตัวใช้เครื่องชั่งน้ำหนักและวัดความยาวรุ่น MS 2400 ซึ่งแสดงผลเป็นตัวเลขทศนิยม 2 ตำแหน่ง การวัดเส้นรอบวงศีรษะใช้สายวัดรุ่น Hochestmass 1.9 x 150 มิลลิเมตร ผู้วิจัยบันทึกการเจริญเติบโต และภาวะทางคลินิกของทารกจากข้อมูลในเวชระเบียนผู้ป่วยตั้งแต่แรกเกิดจนทารกมีอายุเทียบเท่าอายุในครรภ์ 37 สัปดาห์ กลุ่มเปรียบเทียบได้รับการวัดการเจริญเติบโตโดยพยาบาลวิชาชีพในหออภิบาลทารกแรกเกิด โดยใช้วิธีมาตรฐานเดียวกัน และเครื่องมือชุดเดียวกัน ซึ่งมีการสอบเทียบความเที่ยงตรงของเครื่องมือดังกล่าวทุก 6 เดือน

ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลการเจริญเติบโต และภาวะทางคลินิกที่เกี่ยวข้องจากเวชระเบียนผู้ป่วย ประเมินการเจริญเติบโตตามเกณฑ์โดยใช้กราฟแสดงการเจริญเติบโตสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนดของ Fenton และคณะ (19)

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม PASW SPSS (version 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ใช้ค่าสถิติเชิงพรรณนาเพื่อบรรยายข้อมูลทั่วไป การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างทารกสองกลุ่มใช้ independent t-test สำหรับคุณลักษณะพื้นฐานเชิงปริมาณ การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่มในเรื่องของปริมาณพลังงานสารอาหาร และน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง ใช้ Mann-Whitney U test การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพระหว่างกลุ่มใช้ Chi-square test การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

ผลการวิจัย

ลักษณะของตัวอย่าง

คุณลักษณะพื้นฐานของ VLBWPIs ในกลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. คุณลักษณะพื้นฐานของ VLBWPIs ในกลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบ

คุณลักษณะ	กลุ่มทดลอง (n=20)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n=22)	P ⁵
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)	ชาย 14	ชาย 14	0.75
อายุครรภ์แรกเกิด ¹ , สัปดาห์±วัน (ค่าเฉลี่ย±SD)	31.00±5.00	30.00±12.00	0.12
คู่มือ ² , จำนวน (ร้อยละ)	5/20 (25.00)	2/22 (9.10)	0.23
การเจริญเติบโตเมื่อแรกเกิด (ค่าเฉลี่ย±SD)			
น้ำหนักตัว, กรัม	1234.00±125.00	1275.00±132.00	0.31
ความยาว, ซม.	38.43±2.32	39.66±1.98	0.71
เส้นรอบวงศีรษะ, ซม.	26.97±1.34	26.68±1.24	0.47
ทารกที่มีการเจริญเติบโตผ่านเกณฑ์ ³ เมื่อแรกเกิด, จำนวน (ร้อยละ)			
น้ำหนักตัว	15/20 (75.00)	18/22 (81.82)	0.59
ความยาว	17/20 (85.00)	18/22 (81.82)	0.78
เส้นรอบวงศีรษะ	15/20 (75.00)	16/22 (72.73)	0.87
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล, วัน (ค่าเฉลี่ย±SD)	43.00±11.00	45.00±12.00	0.57
อายุทารกเมื่อออกจากโรงพยาบาล ⁴ , สัปดาห์±วัน	37.00±12.00	36.00±12.00	0.39

1: อายุครรภ์แรกเกิดนับจากวันแรกของรอบเดือนสุดท้ายของมารดาถึงวันที่ทารกเกิด (gestational age) (20)

2: การเป็นคู่มือมีผลต่อการเจริญเติบโตซึ่งเป็นผลลัพธ์สำคัญที่ต้องการวัด (21-22)

3: เกณฑ์การเจริญเติบโตของทารกพิจารณาจากกราฟการเจริญเติบโตของทารกเกิดก่อนกำหนดของ Fenton และคณะ (19)

4: อายุทารกเมื่อออกจากโรงพยาบาล คือ อายุทารกที่นับต่อจากอายุครรภ์ของทารกเมื่อแรกเกิด (20)

5: เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Independent t-test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณและ chi-square สำหรับข้อมูลกลุ่ม

ปริมาณพลังงานและสารอาหารที่ได้รับ

จากตารางที่ 3-5 ตัวอย่างในกลุ่มทดลองได้รับพลังงาน โปรตีน และไขมันจาก PN และปริมาณรวมของพลังงานและสารอาหาร มากกว่าทารกในกลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในช่วง 3 วันแรก สัปดาห์แรก และสัปดาห์ที่สองหลังทารกเกิด แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างทารกทั้งสองกลุ่มในเรื่องของปริมาณพลังงานและสารอาหารที่ได้รับจากน้ำนมแม่/นมผสม

ทารกในกลุ่มทดลองได้รับปริมาณพลังงาน โปรตีน และไขมันจาก PN อยู่ในช่วงที่แนะนำสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด (23-25) ในขณะที่ทารกในกลุ่มเปรียบเทียบได้รับปริมาณพลังงานและสารอาหารดังกล่าวจาก PN ต่ำกว่าปริมาณที่แนะนำ ปริมาณพลังงานและสารอาหารจาก PN คำนวณจากสูตร PN ที่แพทย์สั่งในแบบฟอร์มการสั่งใช้ PN ของโรงพยาบาลพุทธโสธร ปริมาณพลังงานและสารอาหารที่ทารกได้รับจากนมแม่ คำนวณจากส่วนประกอบในน้ำนมแม่ที่คลอดทารกก่อนกำหนดซึ่งได้จากการทบทวนวรรณกรรม (26-27) และส่วนประกอบที่ระบุที่กล่องหรือที่

ฉลากสำหรับนมผสม

การเจริญเติบโตของทารกเกิดกำหนด

ในสัปดาห์แรก ทารกในกลุ่มทดลองมีน้ำหนักตัวเฉลี่ยที่ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับน้ำหนักตัวแรกเกิด แต่ปริมาณที่ลดมีขนาดน้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ กลุ่มทดลองมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 2 และ 3 หลังทารกเกิดมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 6) แต่กลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของความแตกต่างของความยาวและเส้นรอบวงศีรษะของทารกระหว่างสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 3

อัตราส่วนของทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักตัวผ่านเกณฑ์เมื่ออายุเทียบเท่าอายุในครรภ์ 37 สัปดาห์ ในกลุ่มทดลองมีมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของจำนวนทารกที่มีความยาวลำตัวและเส้นรอบวงศีรษะผ่านเกณฑ์ระหว่างสองกลุ่ม (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 3. มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) ของพลังงานที่ทารกเกิดก่อนกำหนดได้รับระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบ (กิโลแคลอรีต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน)

ปริมาณพลังงานที่ทารกได้รับ	กลุ่มทดลอง (n=20)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n=22)	P ¹	ปริมาณที่แนะนำ
<u>จากอาหารทางหลอดเลือดดำ</u>				
3 วันแรกหลังทารกเกิด	47.11 (16.29)	15.03 (23.93)	<0.001	45-50 ²
สัปดาห์แรกหลังทารกเกิด	56.71 (11.72)	33.58 (10.00)	<0.001	40-45 ²
สัปดาห์ที่สองหลังทารกเกิด	30.13 (53.16)	15.02 (39.04)	0.09	30-40 ²
<u>จากนมแม่/นมผสม</u>				
3 วันแรกหลังทารกเกิด	0.00 (3.13)	0.00 (1.95)	0.58	เฉลี่ย
สัปดาห์แรกหลังทารกเกิด	6.92 (13.96)	6.94 (14.40)	0.60	110-135 ³
สัปดาห์ที่สองหลังทารกเกิด	62.16 (78.61)	58.36 (50.52)	0.50	
<u>รวมปริมาณพลังงานที่ได้รับ³</u>				
3 วันแรกหลังทารกเกิด	47.11 (17.60)	15.03 (28.73)	<0.001	N/A ⁴
สัปดาห์แรกหลังทารกเกิด	66.50 (18.39)	40.23 (22.99)	<0.001	N/A ⁴
สัปดาห์ที่สองหลังทารกเกิด	105.41 (25.37)	89.19 (31.35)	0.03	N/A ⁴

1: ทดสอบโดยใช้ Mann-Whitney U test

2: เป็นปริมาณพลังงานที่ทารกเกิดก่อนกำหนดควรได้รับจาก PN อย่างเดียว (23)

3: เป็นปริมาณพลังงานเฉลี่ยที่ควรได้รับจากอาหารทางเดินอาหารอย่างเดียว อ้างอิงจากแนวทางของ ESPGHAN 2010 (28)

4: N/A=not available หมายถึง ไม่พบข้อมูลจากเอกสารอ้างอิง (23,28) ซึ่งมีได้ระบุปริมาณพลังงานโดยรวมที่ควรได้รับ แต่ระบุเพียงปริมาณพลังงานที่ควรได้รับจาก PN หรือทางเดินอาหารเท่านั้น

ตารางที่ 4. มัชยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) ของโปรตีนที่ทารกเกิดก่อนกำหนดได้รับระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบ

ปริมาณโปรตีนที่ทารกได้รับ	กลุ่มทดลอง (n=20)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n=22)	P ¹	ปริมาณที่แนะนำ
<u>จากอาหารทางหลอดเลือดดำ</u>				
3 วันแรกหลังทารกเกิด	3.00 (0.96)	0.42 (0.83)	<0.001	อย่างน้อย 1.5 ในวัน
สัปดาห์แรกหลังทารกเกิด	2.96 (0.57)	1.28 (0.78)	<0.001	แรกและ 2.5-3.5 ใน
สัปดาห์ที่สองหลังทารกเกิด	1.42 (3.23)	0.53 (1.75)	0.04	วันที่ 2 เป็นต้นไป ²
<u>จากนมแม่/นมผสม</u>				
3 วันแรกหลังทารกเกิด	0.00 (0.12)	0.00 (0.07)	0.55	เฉลี่ย 3.5-4.0 ³
สัปดาห์แรกหลังทารกเกิด	2.96 (0.57)	0.25 (0.52)	0.62	
สัปดาห์ที่สองหลังทารกเกิด	1.32 (1.55)	0.53 (1.75)	0.62	
<u>รวมปริมาณโปรตีนที่ได้รับ</u>				
3 วันแรกหลังทารกเกิด	3.00 (1.00)	0.42 (1.01)	<0.001	N/A ⁴
สัปดาห์แรกหลังทารกเกิด	3.27 (0.52)	1.57 (1.17)	<0.001	N/A ⁴
สัปดาห์ที่สองหลังทารกเกิด	3.21 (1.76)	2.34 (1.49)	0.01	N/A ⁴

1: ทดสอบโดยใช้ Mann-Whitney U test

2: เป็นปริมาณโปรตีนที่ทารกเกิดก่อนกำหนดควรได้รับจาก PN อย่างเดียว (24)

3: เป็นปริมาณโปรตีนเฉลี่ยที่ควรได้รับจากอาหารทางเดินอาหารอย่างเดียว อ้างอิงจากแนวทางของ ESPGHAN 2010 (28)

4: N/A=not available หมายถึงไม่พบข้อมูลจากเอกสารอ้างอิง (24,28) ซึ่งมีได้ระบุปริมาณโปรตีนโดยรวมที่ควรได้รับ แต่ระบุเพียงปริมาณโปรตีนที่ควรได้รับจาก PN หรือทางเดินอาหารเท่านั้น

ตารางที่ 5. มัชยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) ของไขมันที่ทารกเกิดก่อนกำหนดได้รับระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบ

ปริมาณไขมันที่ทารกได้รับ	กลุ่มทดลอง (n=20)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n=22)	P ¹	ปริมาณที่แนะนำ
<u>จากอาหารทางหลอดเลือดดำ</u>				
3 วันแรกหลังทารกเกิด	1.33 (1.17)	0.17 (0.37)	<0.001	ควรเริ่มให้ไม่เกินวันที่ 2 หลัง
สัปดาห์แรกหลังทารกเกิด	2.03 (0.57)	0.71 (0.55)	<0.001	ทารก เกิด และให้ไม่เกิน
สัปดาห์ที่สองหลังทารกเกิด	1.57 (2.48)	0.93 (1.41)	0.09	3 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวัน ²
<u>จากนมแม่/นมผสม</u>				
3 วันแรกหลังทารกเกิด	0.00 (0.14)	0.00 (0.08)	0.57	4.8-6.6 กรัมต่อกิโลกรัม
สัปดาห์แรกหลังทารกเกิด	0.31 (0.60)	0.30 (0.62)	0.61	น้ำหนักตัวต่อวันสำหรับ
สัปดาห์ที่สองหลังทารกเกิด	3.08 (3.66)	2.88 (2.49)	0.59	ทารกน้ำหนักตัวแรกเกิดระหว่าง 1-1.8 กิโลกรัม ³
<u>รวมปริมาณไขมันที่ได้รับ</u>				
3 วันแรกหลังทารกเกิด	1.44 (1.08)	0.17 (0.52)	<0.001	N/A ⁴
สัปดาห์แรกหลังทารกเกิด	2.46 (0.57)	0.99 (0.87)	<0.001	N/A ⁴
สัปดาห์ที่สองหลังทารกเกิด	5.25 (2.40)	3.90 (1.73)	0.09	N/A ⁴

1: ทดสอบโดยใช้ Mann-Whitney U test 2: เป็นปริมาณไขมันที่ทารกเกิดก่อนกำหนดควรได้รับจาก PN อย่างเดียว (25)

3: เป็นปริมาณไขมันเฉลี่ยที่ควรได้รับจากอาหารทางเดินอาหารอย่างเดียว อ้างอิงจากแนวทางของ ESPGHAN 2010 (28)

4: N/A=not available หมายถึงไม่พบข้อมูลจากเอกสารอ้างอิง (25,28) ซึ่งมีได้ระบุปริมาณไขมันโดยรวมที่ควรได้รับ แต่ระบุเพียงปริมาณไขมันที่ควรได้รับจาก PN หรือทางเดินอาหารเท่านั้น

ตารางที่ 6. มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) ของน้ำหนักที่เปลี่ยนแปลง (กรัม) ณ สิ้นสุดสัปดาห์ที่ 1, 2 และ 3 เมื่อเทียบกับน้ำหนักแรกเกิดของทารก ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบ

ข้อมูล	กลุ่มทดลอง (n=20)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n=22)	P ¹
สัปดาห์ที่ 1 (วันที่ 7 หลังเกิด)	-14.00 (115.00)	-75.00 (84.00)	0.01
สัปดาห์ที่ 2 (วันที่ 14 หลังเกิด)	110.00 (140.00)	7.00 (64.00)	<0.001
สัปดาห์ที่ 3 (วันที่ 21 หลังเกิด)	245.00 (220.00)	107.00 (50.00)	<0.001

1: Mann-Whitney U test

อาการไม่พึงประสงค์

อาการอื่นไม่พึงประสงค์จากการได้รับ PN โดยทั่วไป ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและภาวะไตกรลีเซอร์ไรต์ในเลือดสูง รวมทั้งอาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้มากกว่าปกติจากการได้รับ PN สูตรเข้มข้น (aggressive PN) ได้แก่ ภาวะเมตาบอลิกเป็นกรด (metabolic acidosis) ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง และภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ การศึกษาพบว่า การเกิดอาการดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบ (ตารางที่ 8) โรคตับที่เกี่ยวข้องกับการได้รับ PN (parenteral nutrition associated liver disease; PNALD) นั้น ไม่พบในทารกทั้งสองกลุ่ม

การอภิปรายผล

ในทั้งกลุ่มศึกษาและกลุ่มเปรียบเทียบ ร้อยละของทารกที่มีน้ำหนักตัวผ่านเกณฑ์ลดลงที่อายุ 37 สัปดาห์เมื่อเทียบกับน้ำหนักแรกเกิด โดยในกลุ่มทดลองลดลงจากร้อยละ 75.00 เหลือร้อยละ 40.00 และในกลุ่มเปรียบเทียบลดลงจากร้อยละ 81.82 เหลือร้อยละ 9.09 ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษา (4-5, 8-9) ที่แสดงให้เห็นถึงปัญหาการเจริญเติบโตต่ำกว่าเกณฑ์ที่เพิ่มขึ้นในช่วงที่ทารกอยู่ในหออภิบาลทารกแรกเกิด ซึ่งพบได้เป็นปกติในทารกกลุ่มนี้

กลุ่มทดลองได้รับปริมาณพลังงาน โปรตีน และไขมันจาก PN และปริมาณรวมที่ได้รับ มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในช่วง 3 วันแรก สัปดาห์ที่ 1 และ 2 แต่ไม่มีความแตกต่างกันของปริมาณพลังงานและสารอาหารจากนมแม่/นมผสมที่ได้โดยทางเดินอาหาร ทั้งนี้เป็นไปตาม PN protocol ของโรงพยาบาลพุทธโสธร ที่ทารกในกลุ่มทดลองได้รับ PN ที่เริ่มให้เร็วขึ้น และมีปริมาณโปรตีนและไขมันเมื่อเริ่มให้สูงกว่าเดิม (10-13, 17, 23-25) ในขณะที่ protocol ของโรงพยาบาลดังกล่าว ยังไม่ได้กำหนดแนวทางของการให้ปริมาณพลังงานและสารอาหารในนมแม่ และนมผสมที่ต่างไปจากเดิม

นอกจากนี้ พบว่าทารกในกลุ่มทดลองได้รับปริมาณพลังงาน โปรตีน และไขมันจาก PN อยู่ในช่วงปริมาณที่แนะนำ ในขณะที่ทารกในกลุ่มเปรียบเทียบได้รับต่ำกว่าปริมาณที่แนะนำ เนื่องจากการกำหนดปริมาณพลังงานและสารอาหารดังกล่าวตามแนวปฏิบัติใหม่ของโรงพยาบาลพุทธโสธรที่ถูกพัฒนาขึ้นสำหรับ VLBWPIs ได้อย่างอิงตามปริมาณที่แนะนำที่เป็นปัจจุบันซึ่งสูงขึ้นกว่าเดิมทั้งปริมาณและระยะเวลาที่เริ่มให้ (23-25)

ทารกในกลุ่มทดลองมีน้ำหนักตัวที่ลดลง (physiological weight loss) (29) น้อยกว่าในช่วงสัปดาห์แรก และมีน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นมากกว่า ในช่วงสัปดาห์ที่ 2 และ 3 เมื่อเทียบกับน้ำหนักแรกเกิด (ตารางที่ 6) รวมทั้ง

ตารางที่ 7. จำนวนทารก (ร้อยละ) ที่มีการเจริญเติบโตผ่านเกณฑ์เมื่อเทียบการเจริญเติบโตเมื่อทารกมีอายุ (chronological age) 37 สัปดาห์ ระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มเปรียบเทียบ

ข้อมูล ¹	กลุ่มทดลอง (n=20)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n=22)	P ²
น้ำหนักตัว	8 (40.00)	2 (9.09)	0.03
ความยาว	12 (30.00)	8 (36.36)	0.22
เส้นรอบวงศีรษะ	6 (30.00)	7 (31.82)	0.90

1: เกณฑ์การเจริญเติบโตของทารกพิจารณาจากกราฟการเจริญเติบโตของทารก เกิดก่อนกำหนด (Fenton growth chart 2013)

2: chi-square test

ตารางที่ 8. อาการอันไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากการได้รับ PN ของทารก

อาการอันไม่พึงประสงค์	ทารกที่พบอาการอันไม่พึงประสงค์ จำนวน (ร้อยละ)		P
	กลุ่มทดลอง (n=20)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n=22)	
ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง	1 (5.00)	2 (9.09)	1.00
ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง	1 (5.00)	2 (9.09)	1.00
ภาวะเมตาบอลิกเป็นกรด	1 (5.00)	3 (13.64)	0.61
โรคตับที่เกี่ยวข้องกับการได้รับ PN (PNALD)	0 (0.00)	0 (0.00)	-
ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง	1 (5.00)	3 (13.64)	0.61
ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ	0 (0.00)	1 (4.55)	1.00

อัตราส่วนของทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักตัวผ่านเกณฑ์ เมื่ออายุ 37 สัปดาห์ ซึ่งเป็นอายุเฉลี่ย ณ วันที่จำหน่ายออกจากโรงพยาบาล (ตารางที่ 7) มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นผลของการที่ทารกได้รับ PN ที่มีปริมาณพลังงาน โปรตีน และไขมันที่เพียงพอในช่วง 2 สัปดาห์แรกหลังเกิด ในการช่วยเพิ่มน้ำหนักตัวของทารกในช่วงอายุ 34-37 สัปดาห์ ซึ่งเป็นช่วงที่ทารกยังอยู่ในโรงพยาบาล ผลการศึกษาสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่สนับสนุนผลในการเพิ่มการเจริญเติบโตจากการที่ทารกได้รับปริมาณพลังงานและสารอาหารที่เข้มข้นในช่วงแรกของชีวิตดังกล่าว (10-14, 30-31) ซึ่งจะส่งผลโดยตรงทำให้ทารกเจริญเติบโตตามเกณฑ์หลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลต่อไป (32) Casey และคณะ (33) รายงานว่า ทารกที่มีการเจริญเติบโตตามเกณฑ์ภายในช่วงอายุ 6 เดือนแรกหลังเกิด จะมีพัฒนาการที่ดีกว่าในช่วงอายุ 18 เดือนถึง 6 ปี เมื่อเทียบกับทารกที่มีการเจริญเติบโตตามเกณฑ์หลังจากนั้น ดังนั้นการให้พลังงานและสารอาหารในปริมาณที่เพียงพอแก่ทารกในช่วงแรกของชีวิต จึงส่งผลดีต่อการเจริญเติบโตและพัฒนาการของทารกในกลุ่มนี้ ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

งานวิจัยนี้มีข้อจำกัดของจำนวนตัวอย่าง เนื่องจากเป็นการศึกษาในโรงพยาบาลเพียงแห่งเดียว การนำผลการวิจัยไปใช้ในโรงพยาบาลอื่น ๆ ควรมีการปรับ PN protocol ให้เข้ากับบริบทของแต่ละแห่ง นอกจากนี้การวัดการเจริญเติบโตของทารก อาจมีความคลาดเคลื่อนได้บ้างเนื่องจากทารกนอนอยู่ในตู้อบอุณหภูมิ (incubator) การวัดการเจริญเติบโต โดยเฉพาะอย่างยิ่งความยาวและเส้นรอบวงศีรษะทำได้ค่อนข้างลำบาก

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การใช้ PN protocol ที่ถูกพัฒนาขึ้นนี้ มีผลช่วยเพิ่มน้ำหนักตัวใน VLBWPIs ระหว่างนอนโรงพยาบาลเมื่อเปรียบเทียบกับทารกที่ไม่ได้รับการดูแลตาม PN protocol ทั้งนี้ควรติดตามการเจริญเติบโต รวมทั้งดูแลให้ทารกได้รับน้ำนมแม่ที่มีการเติมพลังงานและสารอาหาร (fortified human milk) ในปริมาณที่เหมาะสมเพียงพอหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล จนกว่าจะมีการเจริญเติบโตตามเกณฑ์อย่างต่อเนื่อง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลพุทธโสธรที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัยนี้ในโรงพยาบาล รวมทั้งทีมกุมารแพทย์ พยาบาลวิชาชีพ และทีมผู้ปฏิบัติงานหออภิบาลทารกแรกเกิด ที่ช่วยให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บข้อมูลเป็นอย่างดี และขอขอบคุณ ดร.สมใจ นกดี ที่ให้คำแนะนำเกี่ยวกับวิธีวิจัย และแนวทางการเขียนบทความเพื่อเผยแพร่ในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. WHO. Preterm birth fact sheets [online]. 2018 [cited Apr 20, 2019]. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth.
2. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Starh AR, et al. Trend in neonatal morbidity and mortality of very low birth weight infants. Am J Obstet 2007; 196: 147-8.
3. Ruegger C, Hegglin M, Adams M. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very

- preterm and very low birthweight infants over 12 years. *BMC Pediatr* 2012; 12: 17.
4. De Curtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Pediatr* 2004; 93: 1563-8.
 5. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: F50-5.
 6. McLeod G, Sherriff J, Patole S. Post-discharge nutrition for high-risk preterm neonates. In: Patole S, editors. *Nutrition for the preterm neonate: a clinical perspectives*. London: Springer; 2013. p.173-85.
 7. Suppo LM, Rugolo S. Growth and developmental outcomes of the extremely preterm infant. *J Pediatr* 2005; 81(Suppl 1): S101-10.
 8. Euser AM, de Wit CC, Finken MJ, Rijken M, Wit JM. Growth of preterm born children. *Horm Res Pediatr* 2008; 70: 319-28.
 9. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003; 27: 302-10.
 10. William W. Aggressive nutrition of the preterm infant. *Curr Pediatr Rep* 2013; 1: doi:10.1007/s40124-013-0026-4.
 11. Su BH. Optimizing nutrition in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2014; 55: 5-13.
 12. Morgan C. Early amino acid in very preterm infants: too little, too late or too much, too soon? *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18: 160-5.
 13. Lee BS. Nutritional strategy of early amino acid administration in very low birth weight infants. *Korean J Pediatr* 2015; 58: 77-83.
 14. Ming-Yi L, Yi-Yin C, Shu-Hui H, Yu-Kuei C, Sue-Joan C. The Influence of aggressive parenteral nutrition to preterm and very low birth weight infants. *Glob Pediatr Health* 2015; 2: doi: 10.1177/2333794X14567192.
 15. Jadhav P, Parimi PS, Kalhan SC. Parenteral amino acid and metabolic acidosis in premature infants. *J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 278-83.
 16. Brener Dik PH, Gallrtti MF, Bacigalupo LT, Fernandez JS, Mariani G. Hypercalcemia and hypophosphatemia among preterm infants receiving aggressive parenteral nutrition. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116: e371-7.
 17. Birgin T, Deniz H, Zeliha O, Bilin C, Hande G. An aggressive nutrition protocol improves growth in preterm infants. *Turk J Pediatr* 2015; 57: 236-41.
 18. Miller M, Vidya R, Rastogi D, Bhutada A, Rastogi S. From parenteral to enteral nutrition: a nutrition-based approach to evaluating postnatal growth failure in preterm infants. *J Parenter Enter Nutr* 2014; 38: 489-97.
 19. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013; 13: 59.
 20. Committee on Fetus and Newborn. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics* 2004; 114: 1362-4.
 21. Hediger ML, Luke B, Gonzalez-Quintero VH, Martin D, Nugent C, Witter FR, et al. Fetal growth rate and very preterm delivery of twins. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1498-507.
 22. Beiguelman B, Colletto G, Franchi-Pinto C, Krieger H. Birth weight of twins: the fetal growth patterns of twins and singletons. *Genet Mol Biol* 1998; 21: doi: 10.1590/S1415-47571998000100025.
 23. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre, the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guideline on pediatric parenteral nutrition : energy. *Clin Nutr* 2018; 37: 2309-14.
 24. Johannes B, Vergilio C, Dominique D, the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guideline on pediatric parenteral nutrition: amino acids. *Clin Nutr* 2018; 37: 2315-23.
 25. Alexandre L, Natasa FM, Olivier G, Chris HP, Jennifer W, Bert hold K, et al. ESPGHAN/ESPEN/ES

- PR/ CSPA guideline on pediatric parenteral nutrition: lipids. Clin Nutr 2018; 37: 2324-36.
26. Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. BMC Pediatr 2014; 14: 216.
 27. Boyce C, Watson M, Lazidis J, Reeve S, Dods K, Simmer K, et al. Preterm human milk composition: a systematic literature review. Br J Nutr 2016; 116: 1033-45.
 28. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the european society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition committee on nutrition. J Parenter Gastr Nutr 2010; 50: 85-9.
 29. Joy NW, Genevieve C, Kristen W. Physiological weight loss in breastfed neonate: a systematic review. Open Med 2008; 2: e99-110.
 30. Tagare A, Walawalker M, Vaidya U. Aggressive parenteral nutrition in sick very low birth weight babies: a randomized controlled trial. Indian Pediatr 2013; 50: 954-6.
 31. Helen EM, Mark JJ, Alison AL, Victoria RC. Early parenteral nutrition and growth outcome in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2013; 97: 816-26.
 32. Roggero P, Gianni ML, Liotto F, Morniroli D, Mosca F. Small for gestational age preterm infants: nutritional strategies and quality of growth after discharge. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; Suppl 1: 144-6.
 33. Casey PH. Growth of low birth weight preterm children. Semin Perinatol 2008; 32: 20-7.