

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะกระดูบบางในทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1500 กรัม

ปิยรัฐ ขจรไตรเดช¹, เปรมศักดิ์ เหล่าอยู่คง², ทิพวรรณ ศิริเตียรทอง¹

¹ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²หน่วยทารกแรกเกิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะกระดูบบางในทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม **วิธีการ:** การวิจัยส่วนที่เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาสืบค้นจำนวนประชากรทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1500 กรัมทั้งหมด และที่ได้รับการวินิจฉัยพบภาวะกระดูบบางที่เข้ารับการรักษา ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2565 เพื่อคำนวณหาความชุก จากนั้นศึกษาในรูปแบบ retrospective unmatched case-control study โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในของทารกที่ผ่านเกณฑ์การวิจัยซึ่งถูกสุ่มตัวอย่างมาแบบเป็นระบบ ตัวอย่างถูกแบ่งเป็นกลุ่มควบคุมที่ไม่พบภาวะกระดูบบาง 220 รายและกลุ่มศึกษาที่พบภาวะกระดูบบางที่มีรหัส ICD-10 คือ E83.3 ในเวชระเบียนจำนวน 55 ราย **ผลการวิจัย:** การศึกษาพบภาวะกระดูบบางในทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1500 กรัม จำนวน 130 ราย จาก 654 ราย (ร้อยละ 19.88) เมื่อวิเคราะห์สถิติการถดถอยพหุคูณโลจิสติกพบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกระดูบบาง 7 ปัจจัย ได้แก่ ภาวะทารกตัวเล็ก (OR 8.26; 95%CI 2.66 – 25.64) โรคปอดเรื้อรัง (OR 4.94; 95%CI 2.13 – 11.44) ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (OR 4.82; 95%CI 1.74 – 13.34) ภาวะน้ำตาลคั่ง (OR 3.49; 95%CI 1.37 – 8.89) การได้รับอินซูลิน (OR 14.36; 95%CI 1.93 – 106.76) ทารกเริ่มได้รับฟอสฟอรัสเมื่ออายุมากกว่า 2 วัน (3 วัน, OR 3.13; 95%CI 1.11 – 8.78; ≥ 4 วัน, OR 7.05; 95%CI 2.21 – 22.45) และระยะเวลาได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำนานกว่า 28 วัน (OR 6.19; 95%CI 2.63 – 14.53) **สรุป:** ภาวะกระดูบบางยังพบได้บ่อยในทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1500 กรัม บุคลากรทางการแพทย์ควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนในทารกที่มีปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะกระดูบบาง ได้แก่ ภาวะทารกตัวเล็ก โรคปอดเรื้อรัง ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ภาวะน้ำตาลคั่ง การได้รับอินซูลิน ทารกเริ่มได้รับฟอสฟอรัสเมื่ออายุมากกว่า 2 วัน และระยะเวลาได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำนานกว่า 28 วัน อย่างใกล้ชิด และให้โภชนบำบัดแก่ทารกอย่างเหมาะสมตั้งแต่ระยะเริ่มต้น

คำสำคัญ: กระดูบบาง ทารกคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดน้อย แคลเซียม ฟอสฟอรัส

รับต้นฉบับ: 10 พ.ค. 2566, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 4 มิ.ย. 2566, รับลงตีพิมพ์: 6 มิ.ย. 2566

ผู้ประสานงานบทความ: ทิพวรรณ ศิริเตียรทอง ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน จังหวัด กรุงเทพมหานคร 10330 E-mail: tippawan.s@pharm.chula.ac.th

Factors Associated with Osteopenia in Preterm Infants Weighing Less than 1500 Grams

Piyarat Kajohntridach¹, Premsak Laoyookhong², Tippawan Siritientong¹

¹Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

²Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Queen Sirikit National Institute of Child Health

Abstract

Objective: To study the prevalence and factors associated with osteopenia in preterm infants weighing less than 1,500 grams. **Methods:** Descriptive part of this study identified the total population of preterm infants weighing less than 1500 grams and being diagnosed with osteopenia, who were admitted to Queen Sirikit National Institute of Child Health from January 1st, 2017 to June 30th, 2022 in order to calculate their prevalence. Subsequently, a retrospective unmatched case-control study was conducted by collected data from inpatient medical records of eligible infants chosen by systematic random sampling. The subjects were divided into 220 infants with no osteopenia in the control group and 55 osteopenic infants diagnosed by physicians with the ICD-10 code E83.3 in the study group. **Results:** Osteopenia were found in 130 preterm infants weighing less than 1500 grams, out of 654 cases (19.88%). Multiple logistic regression analysis revealed that seven factors were associated with osteopenia, including small for gestational age (OR 8.26; 95%CI 2.66 – 25.64), bronchopulmonary dysplasia (OR 4.94; 95%CI 2.13 – 11.44), upper gastrointestinal bleeding (OR 4.82; 95%CI 1.74 – 13.34), cholestasis (OR 3.49; 95%CI 1.37 – 8.89), insulin infusion (OR 14.36; 95%CI 1.93 – 106.76), starting phosphorus infusion at the infants' age older than 2 days (3 days, OR 3.13; 95%CI 1.11 – 8.78; $\geq$ 4 days, OR 7.05; 95%CI 2.21 – 22.45) and duration of parenteral nutrition longer than 28 days (OR 6.19; 95%CI 2.63 – 14.53). **Conclusion:** Osteopenia was still commonly found in preterm infants weighing less than 1500 grams. Healthcare professionals should closely monitor the occurrence of complications in infants with osteopenia associated factors including small for gestational age, bronchopulmonary dysplasia, upper gastrointestinal bleeding, cholestasis, insulin infusion, starting phosphorus infusion at the infants' age older than 2 days and duration of parenteral nutrition longer than 28 days and provide early appropriate nutritional support to the infants.

Keywords: osteopenia, preterm infants, low birth weight, calcium, phosphorus

บทนำ

ภาวะกระดูกบางพบได้ค่อนข้างมากในทารกคลอดก่อนกำหนด ทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม พบอุบัติการณ์ของภาวะกระดูกบางร้อยละ 16 - 40 และในทารกน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม พบอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 50 - 60 (1, 2) ภาวะนี้มีสาเหตุเนื่องจากการสะสมแคลเซียมและฟอสฟอรัสในกระดูกของทารกจะเกิดมากที่สุดในช่วงไตรมาสที่ 3 ดังนั้นจึงอายุครรภ์น้อย ยิ่งได้รับการถ่ายโอนแร่ธาตุเหล่านี้จากมารดาน้อยลง ส่งผลให้มีปริมาณแร่ธาตุสะสมในร่างกายไม่เพียงพอต่อการสร้างมวลกระดูก (3) ภาวะกระดูกบางส่งผลเสียต่อทารกทั้งในระยะสั้นและระยะยาว อาจนำไปสู่กระดูกของทารกแตกหัก (4) กระดูกซี่โครงอ่อนนุ่ม ทำให้โครงสร้างของปอดเปลี่ยนแปลงไป ส่งผลเสียต่อระบบทางเดินหายใจ (5) พัฒนาการด้านการเจริญเติบโตล่าช้า น้ำหนักตัวของทารกเพิ่มขึ้นต่ำกว่าเกณฑ์ (6) และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกพรุนในวัยผู้ใหญ่ (7) ซึ่งมีผลต่อคุณภาพชีวิตในระยะยาวได้ ภาวะกระดูกบางจึงเป็นภาวะแทรกซ้อนหนึ่งที่บุคลากรทางการแพทย์ควรตระหนัก เฝ้าระวัง และติดตามในทารกกลุ่มเสี่ยงอย่างใกล้ชิด

หลักฐานจากงานวิจัยส่วนใหญ่ให้ผลสอดคล้องไปในทางเดียวกันว่า น้ำหนักแรกคลอด อายุครรภ์ และการได้รับอาหารผ่านทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลานาน เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกบางในทารก (8-11) การศึกษาเรื่องนี้ในประเทศไทยมีอย่างจำกัด การศึกษาของจุฑาทิพย์ คุณศิริไพบูลย์ และคณะ (12) ณ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2562 ในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1500 กรัม พบว่า จากทารกที่เข้าเกณฑ์การศึกษา 80 ราย เกิดภาวะกระดูกบาง 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.5 และพบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะกระดูกบาง 3 ปัจจัย ได้แก่ อายุทารกเมื่อได้รับน้ำนมเต็มที่ ระยะเวลางดอาหารนาน และภาวะลำไส้เน่า สำหรับปัจจัยอื่น ๆ ที่พบในการศึกษาก่อนหน้า (8-14) เช่น อายุทารกเมื่อเริ่มได้รับอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหาร (8) การได้รับวิตามินดีเสริมซ้ำ (9, 13) รวมถึงโรคร่วมของทารก เช่น โรคปอดเรื้อรัง (11) ภาวะลำไส้เน่า (12) ภาวะน้ำดีคั่ง (14) ที่ถึงแม้จะสามารถอธิบายถึงความเกี่ยวข้องที่เป็นไปได้กับภาวะกระดูกบางด้วยพยาธิกำเนิดหรือพยาธิสภาพของโรคร่วมนั้นก็ตาม แต่ความสัมพันธ์ที่พบในแต่ละ

การศึกษาลบขัดแย้งกัน นอกจากนี้การศึกษาก่อนหน้าทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ (8-14) ยังศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยของมารดาขณะตั้งครรภ์และภาวะกระดูกบางในทารกค่อนข้างน้อย ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุกและปัจจัยสัมพันธ์กับภาวะกระดูกบางให้มีความครอบคลุมและชัดเจนมากยิ่งขึ้น

วิธีการวิจัย

งานวิจัยนี้มีส่วนที่เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาเพื่อประเมินความชุกของภาวะกระดูกบางและส่วนที่เป็นการศึกษาจากผลไปหาเหตุแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective unmatched case-control study) เพื่อหาปัจจัยสัมพันธ์กับภาวะกระดูกบาง การศึกษาผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี (หมายเลขเอกสารรับรอง REC.109/2565 เมื่อวันที่ 17 ตุลาคม พ.ศ. 2565)

สถานที่วิจัย ประชากร และตัวอย่าง

งานวิจัยนี้ศึกษา ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ซึ่งเป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิที่รักษาโรคเฉพาะทางและเชี่ยวชาญในผู้ป่วยเด็ก เกณฑ์คัดเข้าการวิจัยคือ 1) ทารกคลอดเมื่ออายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม และ 2) ทารกมีชีวิตและรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤตหรือหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดนานกว่า 4 สัปดาห์ สำหรับทารกที่เข้ารับการรักษา ณ สถาบันเด็กฯ เมื่อมีอายุมากกว่า 1 วัน และทารกที่ได้รับการวินิจฉัยว่า เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของโครโมโซมตั้งแต่กำเนิดหรือโรคพันธุกรรมเมตาบอลิก (inherited metabolic disease) จะถูกคัดออก

ผู้วิจัยสืบค้นจำนวนประชากรทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1500 กรัมทั้งหมด และที่ได้รับการวินิจฉัยพบภาวะกระดูกบาง ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2565 เพื่อคำนวณหาความชุกในการศึกษาเชิงพรรณนา ดังแสดงในรูปที่ 1 ส่วนการศึกษาจากผลไปหาเหตุ ผู้วิจัยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ในทารกที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกซึ่งถูกเลือกมาด้วยวิธีการสุ่มตัวอย่างแบบเป็นระบบ การสุ่มตัวอย่างทำโดยเรียงลำดับทารกที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจากการวิจัยตามน้ำหนักแรกคลอดจากน้อยไปมาก และคำนวณช่วงการสุ่มจากสูตรจำนวนประชากรเป้าหมายหารด้วยขนาดตัวอย่าง จากนั้นกำหนดจุดเริ่มต้น โดยเลือก

ประชากรในช่วงการสุ่มแรกมา 1 หน่วย ด้วยเทคนิคการสุ่มอย่างง่าย และเลือกตัวอย่างรายถัดไปตามช่วงของการสุ่มจนครบจำนวนตัวอย่างที่ต้องการ

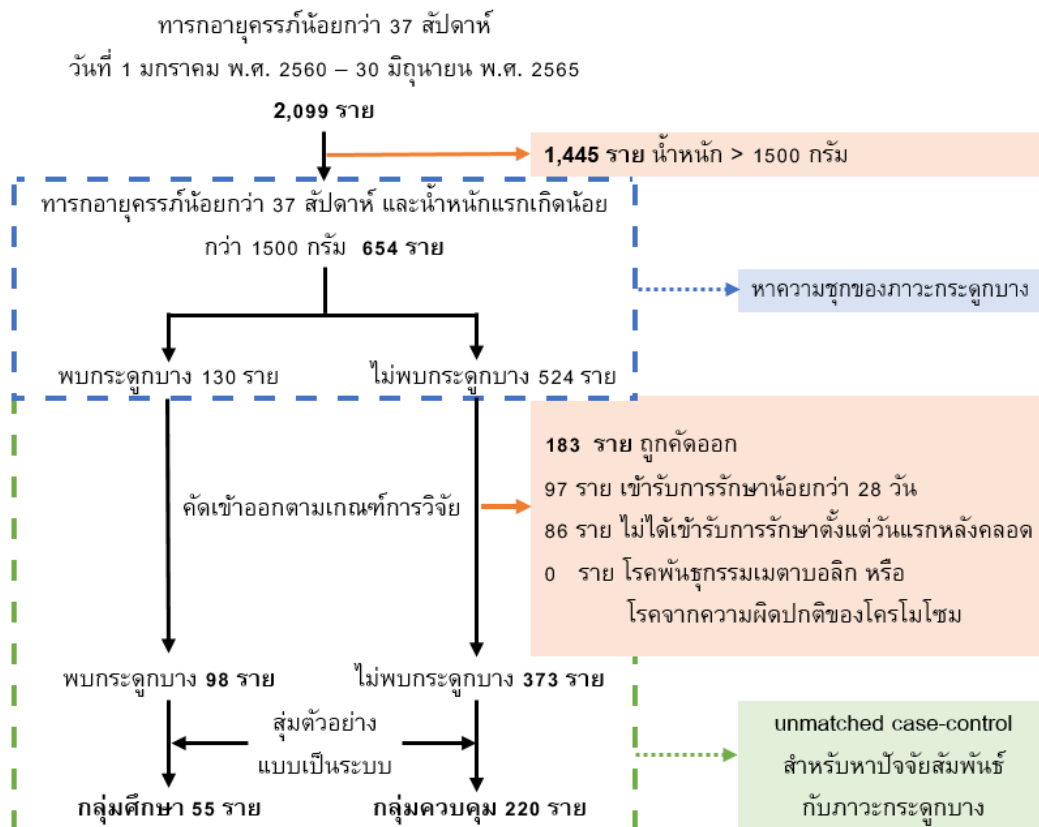
การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้สูตรสำหรับ unmatched case-control study (15) โดยกำหนดความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งแบบสองทาง (two-sided alpha error) ที่ 0.05 อำนาจการทดสอบ (power) ร้อยละ 80 ค่าของผลลัพธ์จากปัจจัยที่พบความสัมพันธ์กับภาวะกระดูกบาง อ้างอิงจากการศึกษาของ Angelika และคณะ (13) คือการเริ่มได้รับวิตามินดีเมื่อมีอายุมากกว่า 14 วัน โดยพบว่าในทารกที่พบภาวะกระดูกบางและไม่พบภาวะกระดูกบางได้รับวิตามินดีเมื่อมีอายุมากกว่า 14 วัน คิดเป็นร้อยละ 46 และร้อยละ 24 ตามลำดับ (OR = 2.78) สาเหตุที่เลือกใช้ค่าผลลัพธ์ดังกล่าว เนื่องจากปัจจัยนี้มีค่า OR (odds ratio) น้อยที่สุด ส่งผลให้ได้ขนาดตัวอย่างจากการคำนวณสูงกว่าการใช้ค่าผลลัพธ์จากปัจจัยอื่น ๆ เพื่อให้ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ ครอบคลุมความคลาดเคลื่อนที่อาจเกิดขึ้นในทุกปัจจัยให้มากที่สุด การศึกษากำหนดอัตราส่วนทารกกลุ่มศึกษาต่อกลุ่มควบคุมในอัตราส่วน 1 : 4 เนื่องจากในการศึกษานำร่องพบว่า มีทารกที่เกิดภาวะกระดูกบาง

และเข้าเกณฑ์การศึกษาโดยเฉลี่ยปีละประมาณ 10 ราย หากกำหนดอัตราส่วนกลุ่มศึกษาต่อกลุ่มควบคุมเป็น 1 : 1 จะได้จำนวนตัวอย่างน้อย และทำให้อำนาจการทดสอบทางสถิติต่ำ ดังนั้นจึงปรับเพิ่มจำนวนตัวอย่างในกลุ่มควบคุมเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว โดยมีการศึกษาพบว่า อัตราส่วน 1 : 4 จะส่งผลให้มีอำนาจการทดสอบทางสถิติมากที่สุดในการสรุปผลการวิจัย (16) จากการคำนวณได้ขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 275 ราย

ผู้เข้าร่วมวิจัยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ 1) กลุ่มศึกษา 55 ราย คือ กลุ่มทารกที่มีข้อมูลระบุในเวชระเบียนว่า เกิดภาวะกระดูกบางตามรหัส ICD-10 คือ E83.3 ทั้งนี้เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะกระดูกบางพิจารณาจากผลการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการคือ ระดับ alkaline phosphatase (ALP) มากกว่า 500 ยูนิต/ลิตร (17, 18) ร่วมกับ ระดับฟอสฟอรัส น้อยกว่า 3.5 มก./ดล. (19) และ 2) กลุ่มควบคุม 220 ราย คือ กลุ่มทารกที่ไม่มีระบุในเวชระเบียนว่า เกิดภาวะกระดูกบาง (ไม่พบรหัส ICD-10 คือ E83.3)

ตัวแปรและการเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลแต่ละปัจจัยโดยใช้แบบสอบถามแบบมีโครงสร้าง (structured case record form) และใช้



รูปที่ 1. การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างในการวิจัย

โปรแกรม Excel ในการบันทึกข้อมูล โดยยึดการวินิจฉัยของแพทย์และข้อมูลที่ระบุในเวชระเบียนผู้ป่วยในตลอดระยะเวลาการรักษาในสถานพยาบาลของทารกเป็นหลัก ปัจจัยที่ศึกษาแบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ 1) คุณลักษณะทางประชากรศาสตร์และทางคลินิกของทารก ได้แก่ เพศ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกคลอด วิธีการคลอด คะแนนแอฟการ์ดภาวะทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้า ภาวะทารกตัวเล็ก โรคร่วมที่ได้รับการวินิจฉัย ชนิดยาที่ทารกได้รับ จำนวนวันนอนหอวิกฤต จำนวนวันนอนโรงพยาบาล จำนวนวันใช้เครื่องช่วยหายใจ ระยะเวลาได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำ การได้รับแคลเซียมและฟอสฟอรัสแบบไม่รวมในถุงอาหารทางหลอดเลือดดำเดียวกัน อายุทารกที่เริ่มได้รับฟอสฟอรัสในอาหารทางหลอดเลือดดำ อายุทารกที่เริ่มได้รับอาหารผ่านระบบทางเดินอาหาร อายุทารกเมื่อได้รับน้ำนมเต็มที่ (รับน้ำนมถึงปริมาตร 150 ml/kg/day) (12) ระยะเวลางดอาหาร อายุทารกที่เริ่มได้รับวิตามินดี และ 2) คุณลักษณะทางประชากรศาสตร์และทางคลินิกของมารดา ได้แก่ อายุ จำนวนบุตร การฝากครรภ์ซ้ำ (เริ่มฝากครรภ์ครั้งแรกช้ากว่า 12 สัปดาห์) (20) ประวัติแท้งบุตร การได้รับสเตียรอยด์ก่อนคลอด โรคร่วมและภาวะของมารดาขณะตั้งครรภ์

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม STATA version 14.0 โดยนำเสนอข้อมูลเชิงคุณภาพในรูปความถี่และร้อยละ สถิติที่ใช้เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มคือ สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's Exact test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ นำเสนอ

ข้อมูลที่มีการกระจายแบบปกติในรูปค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Independent t-test ในขณะที่การนำเสนอข้อมูลที่มีการกระจายแบบไม่ปกติใช้ค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ (interquartile range, IQR) และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยใช้สถิติ Wilcoxon rank sum test การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดภาวะกระดูกบาง ใช้สถิติการถดถอยลอจิสติกแบบตัวแปรเดียว (univariate logistic regression analysis) เพื่อหาปัจจัยที่มีค่าทำนายสำคัญทางสถิติ (P) น้อยกว่า 0.25 (21) และนำมาเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์ถดถอยลอจิสติกพหุตัวแปร (multivariate logistic regression analysis) การนำเสนอความสัมพันธ์ใช้ค่า crude OR และ adjusted OR ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และกำหนดค่าทำนายสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.05$

ผลการวิจัย

ลักษณะข้อมูลทั่วไปของทารก

จากตารางที่ 1 ทารกในกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมเป็นเพศชายร้อยละ 49.09 และร้อยละ 46.82 ตามลำดับ อายุครรภ์เฉลี่ยของทารกในกลุ่มศึกษา คือ 28.42 ± 2.24 สัปดาห์ ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มควบคุมที่มีอายุครรภ์เฉลี่ย 29.78 ± 2.15 สัปดาห์ ($P < 0.001$) สอดคล้องไปกับมัธยฐานน้ำหนักแรกเกิดของทารก คือ 1040 (840, 1250) กรัม และ 1270 (1075, 1385) กรัม ตามลำดับ ($P <$

ตารางที่ 1. คุณลักษณะทางประชากรศาสตร์และทางคลินิกของทารกและมารดา (N = 275)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)			P
	รวม (275 ราย)	กลุ่มศึกษา (55 ราย)	กลุ่มควบคุม (220 ราย)	
เพศชาย	130 (47.27)	27 (49.09)	103 (46.82)	0.763 ^a
อายุครรภ์ (สัปดาห์): เฉลี่ย±SD	29.51 (2.24)	28.42 (2.24)	29.78 (2.15)	< 0.001 ^c
< 28	48 (17.45)	20 (36.36)	28 (12.73)	< 0.001 ^a
28 - < 32	179 (65.10)	31 (56.37)	148 (67.27)	
32 - < 37	48 (17.45)	4 (7.27)	44 (20.00)	
วิธีการคลอด				0.133 ^a
ทางช่องคลอด	101 (36.73)	25 (45.45)	76 (34.55)	
ผ่าตัด	174 (63.27)	30 (54.55)	144 (65.45)	
น้ำหนักตัวแรกเกิด (กรัม): มัธยฐาน (IQR)	1240 (1030, 1360)	1040 (840, 1250)	1270 (1075, 1385)	< 0.001 ^d
< 1,000	64 (23.27)	25 (45.45)	39 (17.73)	< 0.001 ^a
1,000 - < 1,500	211 (76.73)	30 (54.55)	181 (82.27)	

ตารางที่ 1. คุณลักษณะทางประชากรศาสตร์และทางคลินิกของทารกและมารดา (N = 275) (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)			P
	รวม (275 ราย)	กลุ่มศึกษา (55 ราย)	กลุ่มควบคุม (220 ราย)	
ภาวะทารกตัวเล็ก	32 (11.64)	12 (21.82)	20 (9.09)	0.008 ^a
ภาวะทารกโตช้าในครรภ์	53 (19.27)	14 (25.45)	39 (17.73)	0.194 ^a
คะแนนแอฟการ์: มัธยฐาน (IQR)				
1 นาที	6 (4, 7)	5 (3, 7)	6 (4, 7)	0.023 ^d
0 – 3	54 (19.64)	15 (27.27)	39 (17.73)	0.174 ^a
4 – 6	111 (40.36)	23 (41.82)	88 (40.00)	
7 – 10	110 (40.00)	17 (30.91)	93 (42.27)	
5 นาที	8 (7, 9)	8 (6, 8)	8 (7, 9)	0.041 ^d
0 – 3	4 (1.45)	1 (1.82)	3 (1.36)	0.030 ^b
4 – 6	52 (18.91)	17 (30.91)	35 (15.91)	
7 – 10	219 (79.64)	37 (67.27)	182 (82.73)	
จำนวนวันนอนหอวิกฤต: มัธยฐาน (IQR)	3 (0, 16)	21 (3, 38)	2 (0, 10.5)	< 0.001 ^d
≤ 3 วัน	139 (50.55)	14 (25.45)	125 (56.82)	< 0.001 ^a
> 3 วัน	136 (49.45)	41 (74.55)	95 (43.18)	
จำนวนวันนอนโรงพยาบาล: มัธยฐาน (IQR)	51 (39, 65)	72 (57, 92)	46 (38, 58)	< 0.001 ^d
≤ 42 วัน	91 (33.09)	4 (7.27)	87 (39.55)	< 0.001 ^a
> 42 วัน	184 (66.91)	51 (92.73)	133 (60.45)	
จำนวนวันใช้เครื่องช่วยหายใจ: มัธยฐาน (IQR)	21 (9, 42)	44 (28, 64)	14.5 (7, 36)	< 0.001 ^d
≤ 28 วัน	162 (58.91)	14 (25.45)	148 (67.27)	< 0.001 ^a
> 28 วัน	113 (41.09)	41 (74.55)	72 (32.73)	
โรคร่วมของทารก				
ภาวะไตวายเฉียบพลัน	23 (8.36)	9 (16.36)	14 (6.36)	0.027 ^b
ภาวะลำไส้เน่า	80 (29.09)	30 (54.55)	50 (22.73)	<0.001 ^a
septic bowel ileus	59 (21.45)	23 (41.82)	36 (16.36)	<0.001 ^a
ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร	37 (13.45)	15 (27.27)	22 (10.00)	0.001 ^a
ส่วนต้น				
ภาวะน้ำดีคั่ง	41 (14.91)	22 (40.00)	19 (8.64)	<0.001 ^a
ภาวะรับนมไม่ได้	29 (10.55)	11 (20.00)	18 (8.18)	0.011 ^a
โรคปอดเรื้อรัง	98 (35.64)	39 (70.91)	59 (26.82)	<0.001 ^a
โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน	81 (29.45)	24 (43.64)	57 (25.91)	0.010 ^a
ภาวะชัก	2 (0.73)	1 (1.82)	1 (0.45)	0.361 ^b
ภาวะโลหิตจาง	250 (90.91)	54 (98.18)	196 (89.09)	0.036 ^b
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ	24 (8.73)	10 (18.18)	14 (6.36)	0.013 ^b
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	53 (19.27)	18 (32.73)	35 (15.91)	0.005 ^a
ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ	18 (6.55)	9 (16.36)	9 (4.09)	0.003 ^b
metabolic acidosis	15 (5.45)	5 (9.09)	10 (4.55)	0.190 ^b

ตารางที่ 1. คุณลักษณะทางประชากรศาสตร์และทางคลินิกของทารกและมารดา (N = 275) (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)			P
	รวม (275 ราย)	กลุ่มศึกษา (55 ราย)	กลุ่มควบคุม (220 ราย)	
ยาที่ทารกได้รับ				
amikacin	163 (59.27)	42 (76.36)	121 (55.00)	0.004 ^a
aminophylline	241 (87.64)	53 (96.36)	188 (85.45)	0.028 ^a
corticosteroids	39 (14.18)	17 (30.91)	22 (10.00)	<0.001 ^a
furosemide	234 (85.09)	54 (98.18)	180 (81.82)	0.001 ^b
G-CSF	23 (8.36)	9 (16.36)	14 (6.36)	0.027 ^b
gentamicin	168 (61.09)	32 (58.18)	136 (61.82)	0.621 ^a
hydrochlorothiazide	72 (26.18)	27 (49.09)	45 (20.45)	<0.001 ^a
insulin	7 (2.55)	5 (9.09)	2 (0.91)	0.004 ^b
spironolactone	68 (24.73)	27 (49.09)	41 (18.64)	<0.001 ^a
vasopressors and inotropes	35 (12.73)	11 (20.00)	24 (10.91)	0.070 ^a
ยากันชัก	9 (3.27)	6 (10.91)	3 (1.36)	0.003 ^b
การได้รับเลือด	251 (91.27)	54 (98.18)	197 (89.55)	0.057 ^b
การได้รับเกล็ดเลือด	49 (17.82)	18 (32.73)	31 (14.09)	0.001 ^a
อายุมารดา (ปี): มัธยฐาน (IQR)				
10 – 19	30 (10.91)	4 (7.27)	26 (11.82)	0.130 ^a
20 – 35	189 (68.73)	44 (80.00)	145 (65.91)	
> 35	56 (20.36)	7 (12.73)	49 (22.27)	
จำนวนบุตรรวมครรภ์ปัจจุบัน: มัธยฐาน (IQR)				
1	136 (49.45)	30 (54.55)	106 (48.18)	0.321 ^a
2	90 (32.73)	19 (34.55)	71 (32.27)	
≥ 3	49 (17.82)	6 (10.90)	43 (19.55)	
การฝากครรภ์ซ้ำ	145 (52.73)	29 (52.73)	116 (52.73)	1.000 ^a
ประวัติการแท้งบุตร	54 (19.64)	14 (25.45)	40 (18.18)	0.225 ^a
ได้รับสเตียรอยด์ก่อนคลอด	225 (81.82)	41 (74.55)	184 (83.64)	0.118 ^a
ภาวะมารดาขณะตั้งครรภ์				
chorioamnionitis	10 (3.64)	1 (1.82)	9 (4.09)	0.692 ^b
GDM	37 (13.45)	6 (10.91)	31 (14.09)	0.536 ^a
oligohydramnios	16 (5.82)	5 (9.09)	11 (5.00)	0.329 ^b
PIH	74 (26.91)	13 (23.64)	61 (27.73)	0.541 ^a
PPROM	78 (28.36)	14 (25.45)	64 (29.09)	0.593 ^a
ครรภ์แฝด	60 (21.82)	11 (20.00)	49 (22.27)	0.715 ^a
ภาวะโลหิตจาง	10 (3.64)	1 (1.82)	9 (4.09)	0.692 ^b

vasopressors and inotropes ได้แก่ dopamine, epinephrine และ norepinephrine; PPRM, preterm premature rupture of membranes; PIH, pregnancy induced hypertension; GDM, gestational diabetes mellitus; ^a วิเคราะห์ด้วย Chi – square test, ^b วิเคราะห์ด้วย Fisher' s exact test, ^c วิเคราะห์ด้วย Independent t-test, ^d วิเคราะห์ด้วย Wilcoxon rank-sum test

0.001) ทารกกลุ่มศึกษามีคะแนนแอฟการ์น้อยกว่ากลุ่มควบคุม ทั้ง ณ เวลา 1 นาที และ 5 นาที แสดงถึงการมีสภาวะพร่องออกซิเจนปริกำเนิดที่รุนแรงมากกว่า ปัจจัยที่พบในกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ได้แก่ ภาวะทารกตัวเล็ก จำนวนวันนอนหอวิกฤต จำนวนวันนอนโรงพยาบาล จำนวนวันที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ โรคร่วมของทารก (ยกเว้น metabolic acidosis และภาวะชัก) ยาที่ทารกได้รับ (ยกเว้น gentamicin, vasopressors and inotropes และการได้รับเลือด)

สำหรับข้อมูลมารดาของทารกในการศึกษานี้ มีค่ามัธยฐานอายุมารดา 28 (23, 34) ปี มารดาจำนวนมากกว่าร้อยละ 50 เข้ารับการฝากครรภ์ช้า และประมาณร้อยละ 80 ได้รับสเตียรอยด์ก่อนคลอด มารดาในกลุ่มศึกษามีประวัติการแท้งบุตรร้อยละ 25.45 ซึ่งมีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่พบร้อยละ 18.18 ($P = 0.225$) ปัจจัยโรคร่วมและภาวะมารดาขณะตั้งครรภ์ของทารกทั้ง 2 กลุ่ม แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) ดังตารางที่ 1

การได้รับโภชนาบำบัดของทารก

ทารกในการศึกษานี้ได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำตั้งแต่วันแรกหลังคลอดทุกราย โดยทารกในกลุ่มศึกษามีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำนานกว่ากลุ่มควบคุม (33 วัน และ 15 วัน ตามลำดับ, $P < 0.001$) และทารกกลุ่มศึกษาเริ่มได้รับอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหารช้ากว่ากลุ่มควบคุม (ได้รับเมื่อทารกอายุ 4 วัน และ 3 วัน ตามลำดับ, $P < 0.001$) ประกอบกับมีระยะเวลาดอาหารตลอดการรักษานานกว่ากลุ่มควบคุม (12 วัน และ 3 วัน ตามลำดับ, $P < 0.001$) ข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับการที่ทารกในกลุ่มศึกษาใช้เวลานานกว่าจะได้รับน้ำนมเต็มเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (ได้รับน้ำนมเต็มเมื่อทารกอายุ 53 วัน และอายุ 21 วัน ตามลำดับ, $P < 0.001$)

สำหรับการได้รับวิตามินและแร่ธาตุที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างและความแข็งแรงของกระดูก พบว่าร้อยละของทารกที่ได้รับฟอสฟอรัสในอาหารทางหลอดเลือดดำภายใน 2 วันแรกหลังคลอด คือ ร้อยละ 20 ของทารกในกลุ่มศึกษาซึ่งน้อยกว่ากลุ่มควบคุม (ร้อยละ 38.64) นอกจากนี้ทารกในกลุ่มศึกษาเริ่มได้รับวิตามินดีเสริมช้ากว่า

กลุ่มควบคุมอีกด้วย (30 วัน และ 19 วัน ตามลำดับ, $P < 0.001$)

จากข้อมูลของผลิตภัณฑ์ฟอสเฟตที่ใช้ในช่วงเวลาที่เก็บข้อมูลพบว่า มีทั้งทารกที่ได้รับฟอสฟอรัสจาก dipotassium phosphate (K_2HPO_4) และ sodium glycerophosphate (NaGP) โดยในทารกกลุ่มที่ได้รับ K_2HPO_4 จะได้รับแคลเซียมแยกออกจากอาหารทางหลอดเลือดดำ เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาเรื่องความไม่เข้ากันระหว่างแคลเซียมและฟอสเฟต แต่ในทารกที่ได้รับ NaGP ซึ่งสามารถเข้ากันได้กับแคลเซียมในความเข้มข้นที่สูงกว่า จึงสามารถผสมรวมในอาหารทางหลอดเลือดดำได้เช่นกันได้ ในการศึกษานี้พบว่า กลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมได้รับ K_2HPO_4 ร้อยละ 54.55 และร้อยละ 65.91 ตามลำดับ ($P = 0.117$)

สำหรับชนิดนมที่ให้ผ่านทางเดินอาหารนั้น มีทารกเพียง 2 รายที่ได้รับนมแม่เพียงชนิดเดียวตลอดการรักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งเป็นทารกในกลุ่มควบคุม ทารกจำนวนมากกว่าร้อยละ 60 ได้รับนมแม่ร่วมกับนมดัดแปลงสำหรับทารกเกิดก่อนกำหนด (preterm formula) และทารกมากกว่าร้อยละ 30 ได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในนมแม่ (human milk fortifier) อย่างไรก็ตามชนิดนมที่ทารกได้รับในทั้ง 2 กลุ่ม แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.672$) ดังตารางที่ 2

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกระดูกบาง

ผลการวิเคราะห์ถดถอยลอจิสติกแบบตัวแปรเดียว (ตารางที่ 3) พบหลายปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกระดูกบางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) แต่เมื่อนำตัวแปรที่มีค่า $P < 0.25$ มาเป็นตัวแปรอิสระในการวิเคราะห์ถดถอยลอจิสติกแบบพหุตัวแปรด้วยวิธี forward stepwise พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะกระดูกบางในทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1500 กรัม มีทั้งหมด 7 ปัจจัย ได้แก่ ภาวะทารกตัวเล็ก (OR 8.26; 95%CI 2.66 – 25.64) โรคปอดเรื้อรัง (OR 4.94; 95%CI 2.13 – 11.44) ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น (OR 4.82; 95%CI 1.74 – 13.34) ภาวะน้ำตาลคั่ง (OR 3.49; 95%CI 1.37 – 8.89) การได้รับอินซูลิน (OR 14.36; 95%CI 1.93 – 106.76) ทารกเริ่มได้รับฟอสฟอรัสเมื่ออายุมากกว่า 2 วัน (3 วัน, OR 3.13; 95%CI 1.11 – 8.78; ≥ 4 วัน, OR 7.05; 95%CI 2.21 – 22.45) และระยะเวลาได้รับอาหารทางหลอดเลือด

ตารางที่ 2 การได้รับโภชนาบำบัดของทารก (N = 275)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)			P
	รวม (275 ราย)	กลุ่มศึกษา (55 ราย)	กลุ่มควบคุม (220 ราย)	
การได้รับอาหารผ่านทางหลอดเลือดดำ (PN)				
ระยะเวลาได้รับ PN (วัน): มัธยฐาน (IQR)	18 (11, 28)	33 (19, 48)	15 (10, 24)	<0.001 ^c
≤ 28	207 (75.27)	21 (38.18)	186 (84.55)	< 0.001 ^a
> 28	68 (24.73)	34 (61.82)	34 (15.45)	
การได้รับ Ca และ P แยกกัน (ไม่รวมใน PN ใดๆ เดียวกัน)	175 (63.64)	30 (54.55)	145 (65.91)	0.117 ^a
อายุทารกเริ่มได้รับ P ใน PN (วัน):				
มัธยฐาน (IQR)	3 (2, 4)	3 (3, 4)	3 (2, 4)	0.033 ^c
≤ 2	96 (34.91)	11 (20.00)	85 (38.64)	0.034 ^a
3	104 (37.82)	26 (47.27)	78 (35.45)	
≥ 4	75 (27.27)	18 (32.73)	57 (25.91)	
การได้รับอาหารผ่านทางระบบทางเดินอาหาร (EN)				
อายุทารกเริ่มได้รับนมครั้งแรก (วัน):				
มัธยฐาน (IQR)	4 (3, 4)	4 (4, 7)	3 (3, 4)	<0.001 ^c
≤ 3	134 (48.73)	13 (23.64)	121 (55.00)	< 0.001 ^a
> 3	141 (51.27)	42 (76.36)	99 (45.00)	
ระยะเวลางดอาหาร (วัน): มัธยฐาน (IQR)	5 (2, 11)	12 (5, 21)	3 (2, 8)	<0.001 ^c
≤ 6	164 (59.64)	14 (25.45)	150 (68.18)	< 0.001 ^a
> 6	111 (40.36)	41 (74.55)	70 (31.82)	
อายุทารกเมื่อได้รับน้ำนมเต็มที่ (วัน):				
: มัธยฐาน (IQR)	24 (14, 42)	53 (34, 70)	21 (13, 33)	<0.001 ^c
≤ 28	157 (57.09)	10 (18.18)	147 (66.82)	< 0.001 ^a
> 28	118 (42.91)	45 (81.82)	73 (33.18)	
ชนิดนมที่ได้รับ				0.672 ^b
นมแม่	2 (0.73)	0 (0)	2 (0.91)	
PF	12 (4.36)	1 (1.82)	11 (5)	
นมแม่ + PF	170 (61.82)	34 (61.82)	136 (61.82)	
นมแม่ + PF + HMF	75 (27.27)	15 (27.27)	60 (27.27)	
นมแม่ + HMF	16 (5.82)	5 (9.09)	11 (5)	
อายุทารกเมื่อเริ่มได้รับวิตามินดี (วัน):				
มัธยฐาน (IQR)	21 (15, 30)	30 (21, 44)	19 (14, 27.5)	<0.001 ^c
≤ 28	191 (69.45)	23 (41.82)	168 (76.36)	< 0.001 ^a
> 28	84 (30.55)	32 (58.18)	52 (23.64)	

PN, parenteral nutrition; EN, enteral nutrition; Ca, calcium; P, phosphorus; PF, preterm formula; HMF, human milk fortifier; ^a วิเคราะห์ด้วย Chi – square test, ^b วิเคราะห์ด้วย Fisher' s exact test, ^c วิเคราะห์ด้วย Wilcoxon rank-sum test

ตารางที่ 3. ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับภาวะกระดูก
บางจากการวิเคราะห์ถดถอยลอจิสติกแบบตัวแปรเดียว (N
= 275)

ปัจจัย	crude odds ratio (95% CI)	P
เพศชาย	1.10 (0.61 – 1.98)	0.763
อายุครรภ์ (สัปดาห์)		
< 28	7.86 (2.43 - 25.40)	0.001
28 - 32	2.30 (0.77 - 6.88)	0.135
32.01- < 37	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
วิธีการคลอด		
ทางช่องคลอด	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
ผ่าตัด	0.63 (0.35 – 1.15)	0.135
น้ำหนักตัวแรกเกิด (กรัม)		
< 1,000	3.87 (2.05 - 7.29)	<0.001
1,000 -1,499	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
ภาวะทารกตัวเล็ก	2.79 (1.27 - 6.14)	0.011
ภาวะทารกโตช้าในครรภ์	1.58 (0.79 – 3.19)	0.196
คะแนนแอฟการ์ (คะแนน)		
1 นาที		
0 – 3	2.10 (0.96 – 4.63)	0.064
4 – 6	1.43 (0.72 – 2.85)	0.311
7 - 10	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
5 นาที		
0 – 3	1.64 (0.17 – 16.20)	0.672
4 – 6	2.39 (1.21 – 4.71)	0.012
7 – 10	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
จำนวนวันนอนหอวิกฤต (วัน)		
≤ 3	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
> 3	3.85 (1.99 – 7.48)	<0.001
จำนวนวันนอนโรงพยาบาล (วัน)		
≤ 42	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
> 42	8.34 (2.91 – 23.90)	<0.001
จำนวนวันใช้เครื่องช่วยหายใจ (วัน)		
≤ 28	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
> 28	6.02 (3.08 – 11.75)	<0.001
โรคร่วมของทารก		
ไทรอยด์ผิดปกติ	2.88 (1.17 – 7.05)	0.021
ภาวะลำไส้เน่า	4.08 (2.20 - 7.56)	<0.001

ตารางที่ 3. ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับภาวะกระดูก
บางจากการวิเคราะห์ถดถอยลอจิสติกแบบตัวแปรเดียว (N
= 275) (ต่อ)

ปัจจัย	crude odds ratio (95% CI)	P
โรคร่วมของทารก (ต่อ)		
septic bowel ileus	3.67 (1.93 – 6.99)	<0.001
ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น	3.37 (1.61 – 7.07)	0.001
ภาวะน้ำดีคั่ง	7.05 (3.45 – 14.43)	<0.001
ภาวะรับนมไม่ได้	2.81 (1.24 – 6.36)	0.013
โรคปอดเรื้อรัง	6.65 (3.46 – 12.79)	<0.001
โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน	2.21 (1.20–4.08)	0.011
ภาวะชัก	4.06 (0.25 – 65.88)	0.325
ภาวะโลหิตจาง	6.61 (0.87 – 49.99)	0.067
ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ	3.27 (1.37 – 7.83)	0.008
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	2.57 (1.32 – 5.02)	0.006
ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ	4.59 (1.73 – 12.19)	0.002
metabolic acidosis	2.10 (0.69 – 6.42)	0.193
ยาที่ทารกได้รับ		
amikacin	2.64 (1.34 – 5.20)	0.005
aminophylline	4.51 (1.05 – 19.44)	0.043
corticosteroids	4.03 (1.96 – 8.29)	<0.001
furosemide	12 (1.61 – 89.33)	0.015
G-CSF	2.88 (1.17 – 7.05)	0.021
gentamicin	0.86 (0.47 – 1.57)	0.621
hydrochlorothiazide	3.75 (2.01 – 6.98)	<0.001
insulin	10.9 (2.06 – 57.81)	0.005
spironolactone	4.21 (2.25 – 7.89)	<0.001
vasopressors and inotropes	2.04 (0.93 – 4.48)	0.075
ยากันชัก	8.86 (2.14 – 36.65)	0.003
ได้รับเลือด	6.30 (0.83 – 47.75)	0.075
ได้รับเกล็ดเลือด	2.97 (1.50 – 5.85)	0.002
อายุมารดา (ปี)		
10 – 19	0.51 (0.17 – 1.53)	0.228
20 – 35	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
> 35	0.47 (0.20 – 1.11)	0.086

ตารางที่ 3. ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับภาวะกระดูกบางจากการวิเคราะห์ถดถอยลอจิสติกแบบตัวแปรเดียว (N = 275) (ต่อ)

ปัจจัย	crude odds ratio (95% CI)	P
จำนวนบุตร (ราย; รวมครรภ์ปัจจุบัน)		
1	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
2	0.95 (0.49 – 1.81)	0.866
≥ 3	0.49 (0.19 – 1.27)	0.143
การฝากครรภ์ซ้ำ	1 (0.55 – 1.81)	1.000
ประวัติการแท้งบุตร	1.54 (0.77 – 3.08)	0.227
ได้รับสเตียรอยด์ก่อนคลอด	0.57 (0.28 – 1.16)	0.121
ภาวะมารดาขณะตั้งครรภ์		
chorioamnionitis	0.43 (0.05 – 3.50)	0.433
GDM	0.75 (0.29 – 1.89)	0.537
oligohydramnios	1.90 (0.63 – 5.71)	0.253
PIH	0.81 (0.41 – 1.61)	0.541
PPROM	0.83 (0.42 – 1.63)	0.593
ครรภ์แฝด	0.87 (0.42 – 1.82)	0.715
ภาวะโลหิตจาง	0.43 (0.05 – 3.50)	0.433
การได้รับ Ca และ P แยกกัน (ไม่รวม PN คู่เดียวกัน)	0.62 (0.34 – 1.13)	0.119
อายุทารกเริ่มได้รับวิตามินดี (วัน)		
≤ 28	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
> 28	4.49 (2.42 – 8.35)	<0.001
ระยะเวลาได้รับ PN (วัน)		
≤ 28	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
> 28	8.86 (4.60 – 17.06)	<0.001
อายุทารกเริ่มได้รับ P (วัน)		
≤ 2	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
3	2.58 (1.19 – 5.56)	0.016
≥ 4	2.44 (1.07 – 5.55)	0.033
อายุทารกเริ่มได้รับ EN (วัน)		
≤ 3	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
> 3	3.95 (2.01 – 7.77)	<0.001
ระยะเวลางดอาหาร (วัน)		
≤ 6	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
> 6	6.28 (3.21 – 12.26)	<0.001

ตารางที่ 3. ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับภาวะกระดูกบางจากการวิเคราะห์ถดถอยลอจิสติกแบบตัวแปรเดียว (N = 275) (ต่อ)

ปัจจัย	crude odds ratio (95% CI)	P
อายุทารกเมื่อได้รับนมเต็มที่ (วัน)		
≤ 28	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
> 28	9.06 (4.32 – 19.00)	<0.001
vasopressors and Inotropes ใด ๆ ก็ตาม dopamine, epinephrine และ norepinephrine; PPROM, preterm premature rupture of membranes; PIH, pregnancy induced hypertension; GDM, gestational diabetes mellitus; Ca, calcium; P, phosphorus; PN, parenteral nutrition; EN, enteral nutrition		

เลือดต่ำกว่า 28 วัน (OR 6.19; 95%CI 2.63 – 14.53) ดังแสดงในตารางที่ 4

ความชุกของภาวะกระดูกบาง

ทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม ในช่วงระยะเวลาที่เก็บข้อมูล จำนวน 654 ราย พบภาวะกระดูกบาง 130 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.88 หากแบ่งตามช่วงน้ำหนัก พบความชุกของภาวะกระดูกบางร้อยละ 28.93 และร้อยละ 15.97 ในทารกน้ำหนักน้อยกว่า 1000 กรัม และน้ำหนักตั้งแต่ 1000 กรัม แต่ไม่เกิน 1500 กรัม ตามลำดับ

การอภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

การวิเคราะห์ถดถอยพหุตัวแปร พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะกระดูกบางในทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1500 กรัม มีทั้งหมด 7 ปัจจัย ได้แก่ ภาวะทารกตัวเล็ก โรคปอดเรื้อรัง ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ภาวะน้ำตาลคั่ง การได้รับอินซูลิน ทารกเริ่มได้รับฟอสฟอรัสเมื่ออายุมากกว่า 2 วัน และระยะเวลาได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำนานกว่า 28 วัน

งานวิจัยนี้พบว่า ทารกที่มีภาวะทารกตัวเล็กมีโอกาสเกิดภาวะกระดูกบาง 8.26 เท่าเมื่อเทียบกับทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักเหมาะสมกับอายุครรภ์ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Van De Lagemaat และคณะ (22) ที่พบว่าทารกที่มีภาวะทารกตัวเล็กจะมีปริมาณแร่ธาตุสะสมใน

กระดูกทั่วร่างกาย (bone mineral content) ต่ำกว่าทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักเหมาะสมกับอายุครรภ์เมื่อทารกมีอายุ 40 สัปดาห์นับจากวันที่มารดามีประจำเดือนครั้งสุดท้าย (38.1 กรัม และ 48.6 กรัม ตามลำดับ, $P < 0.001$) และที่อายุ 6 เดือนหลังคลอด (130.1 กรัม และ 145.4 กรัม ตามลำดับ, $P < 0.001$) นอกจากนี้ปริมาณแร่ธาตุสะสมในกระดูกของทารกที่มีภาวะตัวเล็กจะเพิ่มขึ้นในปริมาณที่น้อยกว่าเมื่อควบคุมตัวแปรน้ำหนักและส่วนสูงแล้ว การศึกษาของ Fewtrell และคณะ (23) ติดตามทารกคลอดก่อนกำหนดเป็นระยะเวลา 20 ปี พบว่า ทารกที่มีภาวะตัวเล็กมีขนาดกระดูกและมวลกระดูกต่ำกว่าทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักเหมาะสมกับอายุครรภ์ ซึ่งผลการศึกษานี้เป็นไปในทางเดียวกับการศึกษาของ Putzker และคณะ (24) นอกจากนี้ Chen และคณะ (9) ศึกษาปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกบางในทารกอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ พบว่า ทารกที่พบภาวะกระดูกบางมีภาวะทารกตัวเล็กสูงกว่ากลุ่มที่ไม่พบภาวะกระดูกบาง ($P < 0.05$) ทั้งนี้เนื่องจาก ภาวะทารกตัวเล็กอาจเกิดจากปัญหาเรื่องการถ่ายโอนสารอาหารจากการดูดนมด้วย ความผิดปกติของรุกรมมารดา หรือตัวทารกเองก็ตาม ซึ่งส่งผลให้ทารกมีแร่ธาตุสะสมไม่เพียงพอต่อการสร้างมวลกระดูก

ปัจจัยด้านโรคร่วมของทารกเป็นอีกปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกระดูกบาง โดยทารกที่มีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นร่วม มีโอกาสเกิดภาวะ

กระดูกบางเพิ่มขึ้น 4.82 เท่า เมื่อเทียบกับทารกที่ไม่พบภาวะนี้ ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากเมื่อเกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ทำให้ทารกจำเป็นต้องงดอาหารที่ให้อาหารทางระบบทางเดินอาหารเพื่อรักษาตามสาเหตุของโรค (25, 26) ส่งผลให้ยี่ระยะเวลาการได้รับน้ำนมเต็มที่ออกไป และจำเป็นต้องพึ่งพาอาหารทางหลอดเลือดดำนานขึ้น สอดคล้องกับปัจจัยอีกประการที่พบความสัมพันธ์ในการศึกษานี้ คือ ทารกที่ได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำนานกว่า 28 วัน มีโอกาสเกิดภาวะกระดูกบางมากขึ้น 6.19 เท่า เมื่อเทียบกับทารกที่ได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำในระยะเวลาสั้นกว่า 28 วัน หลายการศึกษาที่ผ่านมา (8, 11, 14, 27) รายงานว่า ทารกที่พบภาวะกระดูกบางมีระยะเวลาการได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำนานกว่ากลุ่มที่ไม่พบภาวะกระดูกบางอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) การศึกษาของ Angelika และคณะ (13) พบว่า การที่ทารกได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลานานกว่า 15 วัน มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะกระดูกบาง ($OR = 5.4$; 95% CI 1.120–26.044) ทั้งนี้เนื่องจากการได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลานาน อาจส่งผลให้ทารกได้รับปริมาณแคลเซียมและฟอสฟอรัสไม่เพียงพอด้วยข้อจำกัดด้านการละลายของสารละลายอาหาร ขนาดตัวของทารกที่เล็ก ทารกมีน้ำหนักน้อย รวมถึงโรคร่วมต่าง ๆ ซึ่งจำเป็นต้องจำกัดปริมาณสารน้ำที่เข้าสู่ร่างกาย ทำให้เป็นอุปสรรคต่อการที่ทารกจะได้รับแคลเซียมและฟอสฟอรัสถึงเป้าหมายที่

ตารางที่ 4. ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับภาวะกระดูกบางจากการวิเคราะห์ถดถอยลอจิสติกแบบพหุตัวแปร (N = 275)

ปัจจัย	adjusted odds ratio (95% CI)	P
ภาวะทารกตัวเล็ก	8.26 (2.66 – 25.64)	<0.001
ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น	4.82 (1.74 – 13.34)	0.002
ภาวะน้ำตาลคั่ง	3.49 (1.37 – 8.89)	0.009
โรคปอดเรื้อรัง	4.94 (2.13 – 11.44)	<0.001
การได้รับอินซูลิน	14.36 (1.93 – 106.76)	0.009
ระยะเวลาได้รับ PN (วัน)		
≤ 28	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
> 28	6.19 (2.63 – 14.53)	<0.001
อายุทารกเริ่มได้รับฟอสฟอรัสใน PN (วัน)		
≤ 2	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	
3	3.13 (1.11 – 8.78)	0.031
≥ 4	7.05 (2.21 – 22.45)	0.001

PN: parenteral nutrition

เพียงพอต่อการสร้างมวลกระดูก นอกจากนั้นการได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลานาน อาจทำให้ทารกเกิดภาวะน้ำตาลคั่ง (28) ซึ่งเป็นอีกปัจจัยที่การศึกษาพบความสัมพันธ์ โดยพบว่า หากทารกมีภาวะน้ำตาลคั่งร่วม ทารกจะมีโอกาสเกิดภาวะกระดูกบางเพิ่มขึ้น 3.49 เท่าเมื่อเทียบกับทารกที่ไม่เกิดภาวะน้ำตาลคั่ง ซึ่งมีความสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Ukarapong และคณะ (14) ที่พบปัจจัยที่มีสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะกระดูกบาง 3 ปัจจัย ได้แก่ ภาวะน้ำตาลคั่ง ภาวะชัก และการใช้ยาขับปัสสาวะเป็นเวลานาน แต่เมื่อใช้การวิเคราะห์หาค่าถ่วงน้ำหนัก พบว่ามีเพียงภาวะน้ำตาลคั่งเท่านั้นที่ยังคงมีนัยสำคัญ (OR 9.6; 95% CI 2.1–45.3) โดยสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะน้ำตาลคั่งคือการได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นระยะเวลานานกว่า 2 สัปดาห์ (28) หรือเกิด parenteral nutrition associated cholestasis (PNAC) การศึกษาของ Lee และคณะ (29) ศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดูกบางในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยมาก ๆ ผลการศึกษาพบว่า ในทารกที่พบภาวะกระดูกบาง เกิด PNAC ระดับรุนแรงร่วมด้วยร้อยละ 33 ในขณะที่กลุ่มไม่เกิดภาวะกระดูกบาง พบเพียงร้อยละ 6 ($P = 0.013$) ทารกที่มีภาวะ PNAC ยังมีโอกาสเกิดภาวะกระดูกบางได้ถึง 18.51 เท่าเมื่อเทียบกับทารกที่ไม่พบภาวะ PNAC (OR 18.51, 95%CI 1.1 – 284.9, $P = 0.042$) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก เมื่อทารกมีภาวะน้ำตาลคั่ง จะเกิดปัญหาทุพโภชนาการจากการย่อยไขมันและการดูดซึมสารอาหารอื่น ๆ บกพร่อง ทำให้การเจริญเติบโตล่าช้า กระดูกเปราะจากการดูดซึมสารอาหารผิดปกติ ทำให้ขาดวิตามินเกลือแร่ต่าง ๆ เป็นเวลานาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งวิตามินที่ละลายในไขมัน หนึ่งในนั้นคือ วิตามินดี ซึ่งมีความสำคัญต่อการดูดซึมแคลเซียมจากทางเดินอาหาร การดูดกลับแคลเซียมที่ท่อไต และสำคัญต่อการทำงานของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ทั้งที่กระดูกและบริเวณลำไส้ ส่งผลให้ทารกที่ได้รับวิตามินดีไม่เพียงพออาจเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (30) และเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกบางเพิ่มขึ้น เนื่องจากการสะสมแร่ธาตุในกระดูกและความหนาแน่นของมวลกระดูกลดลง (31, 32)

งานวิจัยยังพบว่า ทารกที่มีโรคปอดเรื้อรังร่วมมีโอกาสดังกล่าวกระดูกบาง 4.94 เท่าเมื่อเทียบกับทารกแรกเกิดที่ไม่เป็นโรคปอดเรื้อรัง ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Gaio และคณะ (33) ที่พบว่า ในทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 1250 กรัมและเป็นโรคปอดเรื้อรังร่วม มีอุบัติการณ์ของภาวะกระดูกบางสูงกว่า

(ร้อยละ 60 และร้อยละ 34, $P = 0.012$) มีระดับฟอสฟอรัสในเลือดต่ำกว่า และมีระดับ ALP สูงกว่าทารกกลุ่มที่ไม่เป็นโรคปอดเรื้อรัง การศึกษาของ Lee และคณะ (29) ในการหาปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดูกบาง พบว่า ทารกที่พบภาวะกระดูกบาง มีอุบัติการณ์ของโรคปอดเรื้อรังระดับปานกลางถึงรุนแรงสูงกว่ากลุ่มควบคุม ($P = 0.019$) และทารกที่มีโรคปอดเรื้อรังร่วมจะมีโอกาสดังกล่าวกระดูกบางเป็น 3 เท่าเมื่อเทียบกับทารกที่ไม่เกิดโรคปอดเรื้อรัง ($P = 0.040$) การศึกษาของ Jensen และคณะ (5) พบว่า ในทารกน้ำหนักไม่เกิน 1,500 กรัมที่ได้รับการวินิจฉัยว่า เป็นโรคปอดเรื้อรังระดับรุนแรง จำนวน 83 ราย มีทารกถึง 26 ราย (ร้อยละ 31) ที่มีภาวะกระดูกบางรุนแรงร่วมด้วย ทั้งนี้ทารกที่เป็นโรคปอดเรื้อรังจำเป็นต้องใช้การช่วยหายใจและออกซิเจนเป็นระยะเวลานานเพื่อพยุงชีพ เกิดผลกระทบต่อการทำงานของปอด และเกิดพัฒนาการที่ล่าช้า ร่างกายเจริญเติบโตช้า และอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการช่วยหายใจ เช่น ท้องอืด เนื่องจากใช้อัตราการไหลของก๊าซสูง ส่งผลต่อความปลอดภัยในการให้นมผ่านทางเดินอาหาร ทารกยังอาจเกิดภาวะ respiratory alkalosis ซึ่งส่งผลให้แคลเซียมไอออนอิสระลดลง นอกจากนี้ทารกจะต้องการพลังงานที่สูงขึ้นเพื่อขนส่งแร่ธาตุไปสะสมที่กระดูก (34) อีกทั้งจำเป็นต้องใช้ยาสแตียรอยด์และยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ในการรักษาภาวะโรคของผู้ป่วย อาจทำให้ระดับฟอสฟอรัสในเลือดของทารกต่ำลง (35, 36) นอกจากนี้ยา 2 กลุ่มนี้ ยังมียาอีกหลายชนิดที่อาจส่งผลกระทบต่อระดับฟอสฟอรัส หนึ่งในนั้นคือ อินซูลิน (35-37) การศึกษานี้พบว่า ทารกที่ได้รับอินซูลินมีโอกาสดังกล่าวกระดูกบางเพิ่มขึ้น 14.36 เท่าเมื่อเทียบกับทารกที่ไม่ได้รับอินซูลิน ทั้งนี้อินซูลินทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของฟอสฟอรัสจากพลาสมาเข้าสู่ภายในเซลล์ ทำให้ฟอสฟอรัสในเลือดต่ำซึ่งเป็นเหตุผลเดียวกับอาการแทรกซ้อนของภาวะ refeeding syndrome (38, 39) ในกลุ่มผู้ขาดสารอาหาร เมื่อได้รับสารอาหารทดแทนอย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมและฮอร์โมน โดยเฉพาะการให้สารอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตจะเพิ่มการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน ลดการสร้างฮอร์โมนกลูคากอน ทำให้เกิดการสังเคราะห์โปรตีนไขมัน และไกลโคเจนเพิ่มขึ้น ซึ่งกระบวนการเหล่านี้ต้องอาศัยเกลือแร่หลายชนิด เช่น ฟอสฟอรัสและแมกนีเซียม จึงทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของฟอสฟอรัสจากนอกเซลล์เข้าภายในเซลล์ และเกิดความผิดปกติของเกลือแร่ที่สำคัญ คือ

ระดับฟอสฟอรัส แมกนีเซียม โพแทสเซียมในกระแสเลือดต่ำ อย่างไรก็ตามช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ของความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะกระดูกบางและการได้รับอินซูลินค่อนข้างกว้าง อาจเนื่องมาจากขนาดตัวอย่างในการศึกษาไม่เพียงพอต่อการอธิบายถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวได้อย่างชัดเจน แม้ว่าจะมีการคำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตรคำนวณสำหรับ case-control study แล้วก็ตาม และเนื่องจากเป็นปัจจัยที่ไม่เคยศึกษาในการวิจัยก่อนหน้านี้ (8-14) ปัจจัยนี้จึงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อให้ทราบถึงความสัมพันธ์ที่แน่ชัดต่อไป

ปัจจัยอีกประการที่อาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะฟอสฟอรัสในเลือดต่ำและมีความสัมพันธ์กับภาวะกระดูกบางที่พบในการศึกษานี้คือ อายุทารกเมื่อเริ่มได้รับฟอสฟอรัสในอาหารทางหลอดเลือดดำ ซึ่งทารกที่เริ่มได้รับฟอสฟอรัสในอาหารทางหลอดเลือดดำเมื่อมีอายุ 3 วัน มีโอกาสเกิดภาวะกระดูกบางเพิ่มขึ้น 3.13 เท่า และมีโอกาสเกิดภาวะกระดูกบางจะเพิ่มขึ้นเป็น 7.05 เท่าหากทารกได้รับฟอสฟอรัสตั้งแต่อายุ 4 วันขึ้นไป เมื่อเทียบกับทารกที่ได้รับฟอสฟอรัสภายใน 2 วันหลังคลอด ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Bustos Lozano และคณะ (40) ในทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักไม่เกิน 1,250 กรัม ที่พบว่าเมื่อให้ NaGP ตั้งแต่วันแรกหลังคลอดเปรียบเทียบกับการให้เมื่อเวลาผ่านไป 48 ชั่วโมง ทารกเกิดภาวะฟอสฟอรัสในเลือดต่ำร้อยละ 29.6 และร้อยละ 69.2 ตามลำดับ ($P = 0.008$) และพบระดับฟอสฟอรัสในเลือดต่ำรุนแรงน้อยกว่าเช่นกันคือ ร้อยละ 0.68 และร้อยละ 11.4 ตามลำดับ ($P = 0.005$) การศึกษาของ Ozer Bekmez และคณะ (41) ในทารกอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ และน้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่า 1,500 กรัม พบว่า ทารกในกลุ่มที่ได้รับฟอสฟอรัสตั้งแต่วันแรกหลังคลอดมีระดับฟอสฟอรัสในเลือดเฉลี่ยแต่ละวันสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับฟอสฟอรัสหลัง 48 ชั่วโมงหลังคลอด ($P < 0.001$) และพบอุบัติการณ์ภาวะฟอสฟอรัสในเลือดต่ำน้อยกว่า ($P < 0.001$)

สถาบันสุขภาพเด็กฯ ตระหนักถึงความสำคัญของการเกิดภาวะกระดูกบางและมีแนวทางการเฝ้าระวังการเกิดภาวะนี้ในทารกคลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักตัวน้อยมากตั้งแต่ระยะเริ่มต้น เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะกระดูกบาง โดยจะให้แคลเซียมและฟอสฟอรัสเสริมในปริมาณที่สูงขึ้นหากทารกมีระดับฟอสฟอรัสในเลือดน้อยกว่า 4.5 มก./ดล. ร่วมกับมีระดับ ALP มากกว่า 450 ยูนิต/ลิตร

เพื่อให้ทารกได้รับแร่ธาตุเพียงพอต่อการสร้างมวลกระดูก รวมถึงป้องกันไม่ให้เกิดการพัฒนาของโรคถึงขั้นรุนแรงกระทั่งทารกอาจเกิดกระดูกหัก ซึ่งมักมีความสัมพันธ์กับค่า ALP ที่ระดับ 800 ยูนิต/ลิตร (42)

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาย้อนหลัง จึงไม่สามารถเก็บข้อมูลของปัจจัยบางประการได้อย่างครบถ้วน โดยเฉพาะปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับมารดา เช่น ภาวะโภชนาการของมารดาขณะตั้งครรภ์ หรือการดำเนินชีวิตประจำวันในด้านอื่น ๆ การสูบบุหรี่ การใช้สารเสพติด ตลอดจนระดับแคลเซียม ฟอสฟอรัส และวิตามินดีในเลือดของมารดา นอกจากนี้ การศึกษานี้ไม่ได้วิเคราะห์ปริมาณโปรตีน คาร์โบไฮเดรต ไขมัน พลังงาน และแมกนีเซียมที่ทารกได้รับ ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับภาวะกระดูกบาง จึงควรทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อมูลที่สมบูรณ์มากขึ้น และอาจเก็บข้อมูลค่าทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่อาจมีความสัมพันธ์กับภาวะนี้ เช่น ระดับแคลเซียม และฟอสฟอรัสในปัสสาวะ หรืออาจติดตามทารกหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาลอย่างต่อเนื่อง เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยบางประการที่อาจสัมพันธ์กับภาวะกระดูกบางในระยะยาวต่อไป

สรุป

ภาวะกระดูกบางยังเป็นภาวะที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะในทารกที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1000 กรัม การศึกษานี้พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะกระดูกบาง จำนวน 7 ปัจจัย ปัจจัยบางประการโดยเฉพาะปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะโภชนาการ สามารถควบคุมและปรับเปลี่ยนได้ เช่น การเริ่มได้รับฟอสฟอรัสในอาหารทางหลอดเลือดดำ ทารกรายใดที่ไม่มีข้อจำกัดด้วยสภาวะร่างกายหรือไม่มีข้อห้ามใช้ ควรได้รับฟอสฟอรัสภายใน 48 ชั่วโมงหลังคลอดหรือได้รับให้เร็วที่สุด สถาบันสุขภาพเด็กฯ มีการผลิต Starter PN สำหรับให้แก่ทารกทุกรายที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม ให้ได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำภายใน 8-12 ชั่วโมงหลังคลอด โดยเฉพาะทารกที่เข้ารับการรักษาในสถานพยาบาลในช่วงเวลาที่ฝ่ายผลิตปราศจากเชื้อไม่สามารถเตรียมอาหารทางหลอดเลือดดำสูตรเฉพาะรายได้ ซึ่งทารกส่วนใหญ่มักได้รับ Starter PN ในวันแรกหลังคลอด ซึ่งเป็นสูตรที่ไม่มีฟอสฟอรัสเป็นส่วนประกอบ ดังนั้นจากผลการศึกษา จึงควรพิจารณาปรับเปลี่ยนสูตร Starter PN ของสถาบัน เพื่อลดความเสี่ยงต่อภาวะฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ

และเพื่อให้ทารกได้รับโภชนาการอย่างเหมาะสมตั้งแต่ระยะเริ่มต้น ได้รับสารอาหารเพียงพอต่อการเจริญเติบโต และลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกบาง แต่ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงความคงตัวของอาหารทางหลอดเลือดดำ ปริมาณการผลิตและความเหมาะสมในด้านอื่น ๆ จึงต้องผ่านการพิจารณาอย่างรอบคอบต่อไป นอกจากนี้บุคลากรทางการแพทย์ควรเฝ้าระวังทารกที่มีปัจจัยร่วมอื่น ๆ ที่พบความสัมพันธ์กับภาวะกระดูกบางในการศึกษานี้ เช่น การพึ่งพาอาหารทางหลอดเลือดดำนานกว่า 28 วัน เนื่องด้วยสภาวะร่างกายที่ไม่สามารถรับนมผ่านระบบทางเดินอาหารได้อย่างเต็มที่ รวมถึงโรคอื่น ๆ และการได้รับอินซูลิน ทั้งนี้ เพื่อให้ทารกได้รับการวินิจฉัย การรักษา หรือการป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากภาวะกระดูกบางทั้งระยะสั้นและระยะยาวได้อย่างทันท่วงที

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณกองทุนสนับสนุนงานวิชาการ กรมการแพทย์ ในการสนับสนุนการศึกษาภายในประเทศ ขอขอบคุณแพทย์หน่วยทารกแรกเกิด สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ที่ให้โอกาสในการดำเนินงานวิจัยนี้ และ ญญ.กฤติยา สรณเสาวภาคย์ เกสัชกรประจำหน่วยทารกแรกเกิด ในคำแนะนำกระทั้งงานวิจัยสำเร็จลุล่วง และขอบคุณเจ้าหน้าที่งานเวชระเบียนและสถิติทุกท่านที่ช่วยในการสืบค้นเวชระเบียน

เอกสารอ้างอิง

1. Faienza MF, D'Amato E, Natale MP, Grano M, Chiarito M, Brunetti G, et al. Metabolic bone disease of prematurity: Diagnosis and Management. *Front Pediatr*. 2019; 7: 143. doi: 10.3389/fped.2019.00143.
2. Chinoy A, Mughal MZ, Padidela R. Metabolic bone disease of prematurity: causes, recognition, prevention, treatment and long-term consequences. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019; 104: F560-f6.
3. Czech-Kowalska J. Mineral and nutritional requirements of preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020; 25: 101071. doi: 10.1016/j.siny.2019.101071.
4. O'Reilly P, Saviani M, Tou A, Tarrant A, Capra L, McCallion N. Do preterm bones still break? Incidence

of rib fracture and osteopenia of prematurity in very low birth weight infants. *J Paediatr Child Health*. 2020; 56: 959-63.

5. Jensen EA, White AM, Liu P, Yee K, Waber B, Monk HM, et al. Determinants of severe metabolic bone disease in very low-birth-weight infants with severe bronchopulmonary dysplasia admitted to a tertiary referral center. *Am J Perinatol*. 2016; 33: 107-13.
6. Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, Hoff C. Growth and bone mineralization in children born prematurely. *J Perinatol*. 2008; 28: 619-23.
7. Xie LF, Alos N, Cloutier A, Béland C, Dubois J, Nuyt AM, et al. The long-term impact of very preterm birth on adult bone mineral density. *Bone Rep*. 2019; 10: 100189. doi: 10.1016/j.bonr.2018.100189.
8. Avila-Alvarez A, Urisarri A, Fuentes-Carballal J, Mandiá N, Sucasas-Alonso A, Couce ML. Metabolic bone disease of prematurity: Risk factors and associated short-term outcomes. *Nutrients*. 2020; 12: 3786. doi: 10.3390/nu12123786.
9. Chen W, Yang C, Chen H, Zhang B. Risk factors analysis and prevention of metabolic bone disease of prematurity. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e12861. doi: 10.1097/MD.00000000000012861.
10. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014; 1: 85-91.
11. Viswanathan S, Khasawneh W, McNelis K, Dykstra C, Amstadt R, Super DM, et al. Metabolic bone disease: a continued challenge in extremely low birth weight infants. *J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38: 982-90.
12. Koonsiripaiboon J, Tantracheewathorn S. Prevalence and risk factors of osteopenia of prematurity of very low birth weight infants at faculty of medicine Vajira hospital. *Vajira Medical Journal* 2020; 64: 371-80.
13. Angelika D, Etika R, Mapindra MP, Utomo MT, Rahardjo P, Ugrasena IDG. Associated neonatal and maternal factors of osteopenia of prematurity in low

- resource setting: A cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 64: 102235. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102235.
14. Ukarapong S, Venkatarayappa SKB, Navarrete C, Berkovitz G. Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. *Early Hum Dev*. 2017; 112: 29-34.
15. Schlesselman JJ. Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. *Am J Epidemiol*. 1974; 99: 381-4.
16. Intarat N, Lertmaharit S. Analysis of matching data in retrospective studies using conditional logistic regression model. *Data Management & Biostatistics Journal* 2007; 2: 19-26.
17. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MGE. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e4837. doi: 10.1097/MD.00000000000004837.
18. Figueras-Aloy J, Álvarez-Domínguez E, Pérez-Fernández JM, Moretones-Suñol G, Vidal-Sicart S, Botet-Mussons F. Metabolic bone disease and bone mineral density in very preterm infants. *J Pediatr*. 2014; 164: 499-504.
19. Yakubovich D, Strauss T, Ohana D, Taran C, Snapiri O, Karol DL, et al. Factors associated with early phosphate levels in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2020; 179: 1529-36.
20. Working Group to Review Thailand's Antenatal Care Guidelines. Antenatal guide for healthcare workers. Tangwiwat P, editor. Nonthaburi: Department of Health; 2022.
21. Hosmer D, Lemeshow S. Applied logistic regression. 3 ed. John Wiley & Sons; 2013.
22. van de Lagemaat M, Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Lafeber HN. Small-for-gestational-age preterm-born infants already have lower bone mass during early infancy. *Bone*. 2012; 51: 441-6.
23. Fewtrell MS, Williams JE, Singhal A, Murgatroyd PR, Fuller N, Lucas A. Early diet and peak bone mass: 20 year follow-up of a randomized trial of early diet in infants born preterm. *Bone*. 2009; 45: 142-9.
24. Putzker S, Pozza RD, Schwarz HP, Schmidt H, Bechtold S. Endosteal bone storage in young adults born small for gestational age - a study using peripheral quantitative computed tomography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 76: 485-91.
25. Khemani S, Qadir HG, Malik M, Hassan F. A neonate with upper GI bleeding. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019; 29: S50-s1.
26. Lazzaroni M, Petrillo M, Tornaghi R, Massironi E, Sainaghi M, Principi N, et al. Upper GI bleeding in healthy full-term infants: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 89-94.
27. Mutlu M, Aktürk-Acar F, Kader Ş, Aslan Y, Karagüzel G. Risk factors and clinical characteristics of metabolic bone disease of prematurity. *Am J Perinatol*. 2023; 40: 519-24.
28. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39: 115-28.
29. Lee SM, Namgung R, Park MS, Eun HS, Park KI, Lee C. High incidence of rickets in extremely low birth weight infants with severe parenteral nutrition-associated cholestasis and bronchopulmonary dysplasia. *J Korean Med Sci*. 2012; 27: 1552-5.
30. Ashraf A, Mick G, Atchison J, Petrey B, Abdullatif H, McCormick K. Prevalence of hypovitaminosis D in early infantile hypocalcemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19: 1025-31.
31. Abrams SA. Vitamin D in preterm and full-term infants. *Ann Nutr Metab*. 2020; 76 Suppl 2: 6-14.
32. Arden NK, Syddall HE, Javaid MK, Dennison EM, Swaminathan R, Fall C, et al. Early life influences on serum 1,25(OH) vitamin D. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005; 19: 36-42.

33. Gaio P, Verlato G, Daverio M, Cavicchiolo ME, Nardo D, Pasinato A, et al. Incidence of metabolic bone disease in preterm infants of birth weight <1250 g and in those suffering from bronchopulmonary dysplasia. *Clin Nutr ESPEN*. 2018; 23: 234-9.
34. Allen J, Zwerdling R, Ehrenkranz R, Gaultier C, Geggel R, Greenough A, et al. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 356-96.
35. Megapanou E, Florentin M, Milionis H, Elisaf M, Liamis G. Drug-induced hypophosphatemia: Current insights. *Drug Saf*. 2020; 43: 197-210.
36. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM* 2010; 103: 449-59.
37. Morgan C. The potential risks and benefits of insulin treatment in hyperglycaemic preterm neonates. *Early Hum Dev*. 2015; 91: 655-9.
38. Cormack BE, Jiang Y, Harding JE, Crowther CA, Bloomfield FH. Neonatal refeeding syndrome and clinical outcome in extremely low-birth-weight babies: Secondary cohort analysis from the ProVIDe Trial. *J Parenter Enteral Nutr*. 2021; 45: 65-78.
39. Ross JR, Finch C, Ebeling M, Taylor SN. Refeeding syndrome in very-low-birth-weight intrauterine growth-restricted neonates. *J Perinatol*. 2013; 33: 717-20.
40. Bustos Lozano G, Soriano-Ramos M, Pinilla Martín MT, Chumillas Calzada S, García Soria CE, Pallás-Alonso CR. Early hypophosphatemia in high-risk preterm infants: Efficacy and safety of sodium glycerophosphate from first day on parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 43: 419-25.
41. Ozer Bekmez B, Oguz SS. Early vs late initiation of sodium glycerophosphate: Impact on hypophosphatemia in preterm infants <32 weeks. *Clin Nutr*. 2022; 41: 415-23.
42. Taylor SN. Osteopenia (metabolic bone disease) of prematurity. In: Eichenwald EC, Hansen AR, Martin CR, Stark AR, editors. *Cloherty and Stark's manual of neonatal care*. 9 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023. p. 891-7.