



# ความชุกและปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดุกบางในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยมากที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล

จุฑาทิพย์ คุณสิริไพบูลย์ พ.บ.<sup>1</sup>

สุภาพรรณ ตันตราชีวะธร พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์, อ.ว. กุมารเวชศาสตร์โภชนาการ<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

\* ผู้ติดต่อ, อีเมล: supapan.t@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2020; 64(6) : 371-80

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2020.xx>

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อหาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดุกบางในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยมาก

**วิธีดำเนินการวิจัย:** ทำการศึกษาย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลและภาพถ่ายรังสีของทารกน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม ที่ทุกรายที่เกิดในโรงพยาบาลวชิรพยาบาล และรักษาในโรงพยาบาลนานกว่า 8 สัปดาห์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2557 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2562

**ผลการวิจัย:** ทารกเข้าเกณฑ์การศึกษา 80 ราย ความชุกของภาวะกระดุกบางในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม คือ ร้อยละ 12.5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะกระดุกบาง ได้แก่ ระยะเวลางดอาหาร ระยะเวลา ก่อนกินอาหารได้เต็มที่ และภาวะลำไส้เน่า (necrotizing enterocolitis) ระยะเวลาที่ให้อาหารทางหลอดเลือดดำ ระยะเวลาที่ใช้ยาฟูโรซีไมด์, อะมิโนโพลีสติน ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล เมื่อวิเคราะห์โดยใช้การถดถอย พหุโลจิสติก พบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะกระดุกบาง 3 ปัจจัย ได้แก่ ระยะเวลางดอาหารนาน ระยะเวลา ก่อนกินอาหารได้เต็มที่นาน และภาวะลำไส้เน่า โดยภาวะลำไส้เน่าเป็นปัจจัยที่มีผลมากที่สุดคือ (OR 12.40, 95% CI 1.81-84.77) เมื่อเปรียบเทียบการให้โภชนบำบัดในทารก พบว่าทารกที่มีภาวะกระดุกบาง ได้รับพลังงาน แคลเซียม และ ฟอสฟอรัส ปริมาณเฉลี่ยน้อยกว่าทารกที่ไม่มีภาวะกระดุกบาง

**สรุป:** ทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม ที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลมีความชุกของภาวะกระดุกบาง ร้อยละ 12.5 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะกระดุกบางมี 3 ปัจจัย ได้แก่ ระยะเวลางดอาหารนาน ระยะเวลา ก่อนกินอาหารได้เต็มที่นาน และภาวะลำไส้เน่า

**คำสำคัญ:** ความชุก, ภาวะกระดุกบาง, ทารก, น้ำหนักตัวน้อยมาก, ทารกเกิดก่อนกำหนด



# Prevalence and Risk Factors of Osteopenia of Prematurity of Very Low Birth Weight Infants at Faculty of Medicine Vajira Hospital

Jutartip Koonsiripaiboon MD<sup>1</sup>

Supapan Tantracheewathorn MD<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

\* Corresponding author, e-mail address : supapan.t@nmu.ac.th

Vajira Med J. 2020; 64(6) : 371-80

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2020.xx>

## Abstract

**Background:** The advanced neonatal care improved survival of preterm and very low birth weight (VLBW) infants. However, complications of prematurity increased especially osteopenia of prematurity which caused long-term effects to these infants.

**Objective:** To determine prevalence and risk factors of osteopenia of prematurity in VLBW infants.

**Methods:** Retrospective descriptive study was conducted at Vajira Hospital. Medical records and x-rays of infants, whose birth weight was less than 1,500 grams and admitted more than 8 weeks from January 2014 to May 2019, were reviewed.

**Results:** Eighty VLBW infants were enrolled. Prevalence of osteopenia of prematurity in VLBW infants was 12.5%. Factors associated with osteopenia of prematurity were long duration of nothing per oral, long duration to full enteral feeding, necrotizing enterocolitis (NEC), duration of total parenteral nutrition, duration of use medication (furosemide, aminophylline) and length of hospital stay. After using logistic regression analysis, only three factors including NPO time, duration to full enteral feeding and the presence of NEC were significant. The presence of NEC was the most related risk factor (OR 12.40, 95% CI 1.81-84.77). Infants with osteopenia received less energy, calcium and phosphorus than those without osteopenia.

**Conclusions:** The prevalence of osteopenia of prematurity in VLBW infants at Faculty of Medicine Vajira Hospital was 12.5%. Factors associated with osteopenia of prematurity were long duration of nothing per oral, long duration to full enteral feeding and presence of NEC.

**Keywords:** prevalence, osteopenia, infant, very low birth weight, prematurity

## บทนำ

ปัจจุบันความก้าวหน้าทางการแพทย์ทำให้ทารกเกิดก่อนกำหนดและทารกน้ำหนักตัวน้อยมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น ทารกเกิดก่อนกำหนดมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อน ซึ่งเป็นผลมาจากการที่อวัยวะต่างๆ ของทารกยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ ได้แก่ ภาวะหายใจลำบาก ภาวะเลือดออกในโพรงสมอง จอประสาทตาผิดปกติ โรคปอดเรื้อรัง (bronchopulmonary dysplasia, BPD) และภาวะกระดูกบาง เป็นต้น<sup>1</sup> ภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้มีผลต่อคุณภาพชีวิตของทารก

การศึกษาในทารกน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม พบภาวะกระดูกบางร้อยละ 28-32<sup>2,3</sup> และในทารกน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม พบภาวะกระดูกบางมากถึงร้อยละ 53<sup>4</sup> โดยปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดูกบางในทารก ได้แก่ อายุครรภ์น้อย ระยะเวลาทางอาหารนาน ภาวะน้ำตาลคั่งเนื่องจากได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน (parenteral nutrition associated cholestasis; PNAC) โรคปอดเรื้อรัง การได้รับยาขับปัสสาวะนานกว่า 2 สัปดาห์ และภาวะชัก<sup>3, 5-6</sup>

การวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐาน (gold standard) ของภาวะกระดูกบาง คือ การใช้เครื่องตรวจความหนาแน่นมวลกระดูก (dual-energy x-ray absorptiometry: DEXA) ซึ่งต้องใช้เครื่องมือเฉพาะและมีค่าใช้จ่ายสูง จึงไม่เหมาะในการคัดกรองภาวะกระดูกบางในทารก<sup>7</sup> ส่วนการตรวจภาพถ่ายรังสีไม่เหมาะในการคัดกรองเช่นกัน เนื่องจากความผิดปกติจากภาพถ่ายรังสีพบเมื่อมวลกระดูกลดลงไปถึงร้อยละ 40<sup>8</sup> การศึกษาของ Abdallah EAA และคณะพบว่า ระดับซีรั่ม alkaline phosphatase (ALP) มากกว่า 500 ยูนิต/ลิตร ใช้วินิจฉัยโรคกระดูกบางในทารกได้ดีมาก โดยมีค่าความไว (sensitivity) ร้อยละ 100 และค่าความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 80.77<sup>9</sup> การศึกษานี้จึงใช้ระดับซีรั่ม ALP มากกว่า 500 ยูนิต/ลิตรในการวินิจฉัยโรคกระดูกบางในทารก

ภาวะกระดูกบางทำให้เกิดผลเสียต่อทารกในระยะยาว ได้แก่ มวลกระดูกลดลงและกระดูกหัก<sup>10-11</sup> การที่กระดูกซีโครงอ่อนนิ่มหรือหัก ทำให้โครงสร้างของปอดเปลี่ยนไปและเกิดภาวะหายใจล้มเหลวในทารก<sup>12</sup> ทำให้ผู้ป่วยต้องรักษาในโรงพยาบาลนานขึ้นและสูญเสียทรัพยากรในการดูแลมากขึ้น ดังนั้นถ้าสามารถป้องกันการเกิดภาวะกระดูกบางในทารกได้จึงมีความสำคัญ

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความชุกและปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดูกบางในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยมากที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาลมาก่อน คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษานี้ เพื่อหาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดูกบางในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยมาก ซึ่งจะช่วยให้ทราบขนาดของปัญหาและแนวทางการป้องกัน อันจะนำไปสู่การดูแลรักษาทารกเกิดก่อนกำหนดได้อย่างมีคุณภาพ

## วัตถุประสงค์

**วัตถุประสงค์หลัก** เพื่อหาความชุกของภาวะกระดูกบางในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยมาก

**วัตถุประสงค์รอง** เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดูกบางในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยมาก

## รูปแบบการวิจัย

การศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study)

## เกณฑ์คัดเข้า:

ทารกเกิดน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม ที่เกิดในโรงพยาบาลวชิรพยาบาล

## เกณฑ์คัดออก:

1. มีชีวิตรอดนานน้อยกว่า 8 สัปดาห์ หรือ รักษาอยู่ในหอผู้ป่วยนานน้อยกว่า 8 สัปดาห์
2. สืบค้นเวชระเบียนไม่ได้ ไม่มีข้อมูลครบถ้วน คือ ไม่มีระดับซีรั่ม ALP, แคลเซียมและฟอสฟอรัส ขณะที่อายุมากกว่า 8 สัปดาห์
3. ไม่มีบันทึกข้อมูลการให้น้ำนมและการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition)

## ขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาของวิไลวรรณ วัฒนเสวีวงศ์ ที่โรงพยาบาลศิริราช พบความชุกของภาวะกระดูกบางในทารกน้ำหนักตัวน้อยมาร้อยละ 28<sup>3</sup>

ขนาดประชากรในการศึกษาที่คำนวณได้ คือ 78 คน

### นิยามตัวแปร

ภาวะกระดูกบางในทารกแรกเกิด มีเกณฑ์การวินิจฉัยจากผลตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ ครบทั้ง 3 ข้อดังนี้

1. ระดับซีรั่ม alkaline phosphatase มากกว่า 500 ยูนิต/ลิตร<sup>8</sup>
  2. ระดับซีรั่มฟอสฟอรัสน้อยกว่า 3.5 มก./ดล.
  3. ระดับซีรั่มแคลเซียมปกติ หรือ น้อยกว่าค่าปกติ
- ไม่นำผลภาพรังสีมาใช้วินิจฉัย แต่นำมาช่วยยืนยันการวินิจฉัย ประเมินความรุนแรง และภาวะแทรกซ้อน

### วิธีดำเนินการวิจัย

1. ขออนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล
2. เก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของทารก การดำเนินโรคทางคลินิก การให้โภชนบำบัด และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ บันทึกข้อมูลจากเวชระเบียนเข้าโปรแกรม SPSS version 22
3. ให้รังสีแพทย์คนเดียวกันอ่านภาพถ่ายรังสีของทารกในการศึกษาทั้งหมด โดยรังสีแพทย์ไม่ทราบอาการแสดงทางคลินิกและผลตรวจทางเคมีคลินิก เพื่อลดอคติในการแปลผล

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรม SPSS version 22 ในการวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ น้ำหนักแรกเกิด อายุครรภ์ ระยะเวลาที่ได้รับยาขับปัสสาวะ ระยะเวลาที่ได้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ เป็นต้น นำเสนอข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean ± standard deviation) และ ค่ามัธยฐาน (median) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดย unpaired t-test หรือ Mann-Whitney U test

ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ ชนิดของนมที่ได้รับ วิธีการคลอด เป็นต้น นำเสนอข้อมูลในรูปแบบร้อยละ ใช้สถิติ chi-square test หรือ Fisher-exact test

วิเคราะห์โดยใช้การถดถอยพหุโลจิสติก (multiple logistic regression) คำนวณ odds ratio (OR) และ 95% confidence interval (95% CI) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ p-value < 0.05

### ผลการวิจัย

ทารกน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม ที่เกิดในโรงพยาบาลวชิรพยาบาล ตั้งแต่มีนาคม พ.ศ. 2557 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2562 มีจำนวน 90 คน คัดออก 10 คน เนื่องจากไม่พบเวชระเบียน 8 คน ไม่มีผลภาพถ่ายรังสี 1 คน และไม่มีผลตรวจเลือด 1 คน เหลือทารกที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 80 คน

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไปของทารกในการศึกษาจำนวน 80 คน พบว่าทารกมีภาวะกระดูกบาง 10 คน (ร้อยละ 12.5) เปรียบเทียบทารกกลุ่มที่มีภาวะกระดูกบางกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะกระดูกบาง พบว่าทารกที่มีภาวะกระดูกบางพบภาวะลำไส้เน่ามากกว่า ระยะเวลาที่รักษาในโรงพยาบาลนานกว่า ระยะเวลาที่ได้รับยาฟูโรซีไมด์และอะมิโนโพลีสตีมากกว่าทารกที่ไม่มีภาวะกระดูกบางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนเพศ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด วิธีการคลอด ระยะเวลาใช้เครื่องช่วยหายใจ และ ภาวะโรคร่วมอื่น ได้แก่ intraventricular hemorrhage (IVH), patent ductus arteriosus (PDA), bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), apnea of prematurity และ sepsis แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ

ตารางที่ 2 แสดงการให้โภชนบำบัดแก่ทารก พบว่าทารกที่มีภาวะกระดูกบางมีระยะเวลางดอาหารนานกว่า ระยะเวลาก่อนได้รับน้ำนมเต็มทีมากกว่า และจำนวนวันที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำมากกว่าทารกที่ไม่มีภาวะกระดูกบางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปริมาณพลังงานเฉลี่ยและชนิดของนมเมื่อได้รับน้ำนมเต็มทีไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะของทารกที่มีภาวะกระดูกบางจำนวน 10 คน พบว่าทารกมีน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย 927.5 ± 235.6 กรัม อายุที่ได้รับการศึกษา 57.5 ± 32.0 วัน พบความผิดปกติทางรังสีในทารกทั้งหมด 5 คน ลักษณะที่พบคือ periosteal reaction 3 คน metaphysis irregularity 2 คน และพบกระดูกหัก 1 คน

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลการได้รับโภชนบำบัดของทารกในระยะ 8 สัปดาห์แรกของชีวิต พบว่าทารกที่มีภาวะกระดูกบางได้รับแคลเซียม (สัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8) ฟอสฟอรัส (สัปดาห์ที่ 6) และพลังงาน (สัปดาห์ที่ 4, 6 และ 8) น้อยกว่าทารกที่ไม่มีภาวะกระดูกบางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนวิตามินดีได้รับปริมาณไม่แตกต่างกัน

## ตารางที่ 1:

ลักษณะทั่วไปของทารกในการศึกษา

ข้อมูล	รวม (80 คน)	มีภาวะกระดูกบาง (10 คน)	ไม่มีภาวะกระดูกบาง (70 คน)	p-value
<b>เพศ (ร้อยละ)</b>				
ชาย	36 (45.0)	5 (50.0)	31 (44.3)	0.747
หญิง	44 (55.0)	5 (50.0)	39 (55.7)	
<b>อายุครรภ์</b>				
อายุครรภ์เฉลี่ย $\pm$ SD (สัปดาห์)	29.0 [2]	28.0 [2]	28.0 [2]	0.054
< 28 สัปดาห์ (ร้อยละ)	16 (20.0)	4 (40.0)	12 (17.1)	0.106
28-30 สัปดาห์ (ร้อยละ)	64 (80.0)	6 (60.0)	58 (82.9)	
<b>น้ำหนักตัวแรกเกิด</b>				
น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย $\pm$ SD (กรัม)	1,030.7 $\pm$ 225.4	927.5 $\pm$ 235.6	1,045.5 $\pm$ 221.7	0.152
< 1000 กรัม (ร้อยละ)	32 (40.0)	6 (60.0)	26 (37.1)	0.187
1000-1500 กรัม (ร้อยละ)	48 (60.0)	4 (40.0)	44 (62.9)	
<b>วิธีการคลอด (ร้อยละ)</b>				
ผ่าตัดคลอด	52 (65.0)	7 (70.0)	25 (64.3)	>0.999
คลอดทางช่องคลอด	27 (33.8)	3 (30.0)	24 (34.4)	
<b>โรคร่วม (ร้อยละ)</b>				
NEC	24 (30.0)	7 (70.0)	17 (24.3)	0.007*
IVH	11 (13.8)	1 (10.0)	10 (14.3)	>0.999
PDA	37 (46.3)	6 (60.0)	31 (44.3)	0.501
PNAC	14 (17.5)	4 (40.0)	10 (14.3)	0.068
BPD	56 (70.0)	8 (80.0)	48 (68.6)	0.715
ROP	35 (43.8)	6 (60.0)	29 (41.4)	0.320
Apnea of prematurity	62 (77.5)	7 (70.0)	55 (78.6)	0.686
Sepsis	65 (81.3)	9 (90.0)	56 (80.0)	0.678
<b>ระยะเวลาที่รักษาในโรงพยาบาล (วัน)</b>	89.5 [73]	150.5 [76]	87.0 [65]	0.013*
<b>ระยะเวลาที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (วัน)</b>	9.0 [20]	19.0 [46]	8.0 [17]	0.073
<b>ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)</b>				
ฟูโรซีไมด์	2.0 [6]	6.0 [10]	2.0 [5]	0.027*
อะมิโนโพลีสีน	26.0 [20]	40.0 [33]	24.5 [19]	0.007*
คอร์ติโคสเตียรอยด์	2.5 [4]	2.0 [0]	3.0 [4]	0.812

Mean  $\pm$  SD, Median [IQR interquartile range],

\* Significant at p-value &lt; 0.05, logistic regression analysis

NEC necrotizing enterocolitis, IVH intraventricular hemorrhage, PDA patent ductus arteriosus, PNAC parenteral nutrition-associated cholestasis, BPD bronchopulmonary dysplasia, ROP retinopathy of prematurity

**ตารางที่ 2:**

การได้รับโภชนบำบัดในทารกในการศึกษา

	รวม (80 คน)	มีภาวะกระดูกบาง (10 คน)	ไม่มีภาวะกระดูกบาง (70 คน)	p-value
ระยะเวลางดอาหาร (วัน)	7.0 [8]	12.0 [10]	6.5 [7]	0.007*
ระยะเวลาก่อนได้รับน้ำนมเต็มที่ (วัน)	30.0 [135]	64.5 [29]	27.0 [24]	<0.001*
ระยะเวลาที่ได้รับสารอาหาร ทางหลอดเลือดดำ (วัน)	25.0 [30]	59.0 [25]	22.0 [24]	<0.001*
ปริมาณพลังงานเฉลี่ยเมื่อได้รับน้ำนมเต็มที่ (กิโลแคลอรี/กก./วัน)	119.0 [27]	125.5 [48]	119.0 [24]	0.873
ชนิดของนมเมื่อได้รับน้ำนมเต็มที่ (ร้อยละ)				0.529
นมแม่	22 (27.5)	3 (30.0)	19 (27.1)	
นมแม่ผสม human milk fortifier	12 (15.0)	2 (20.0)	10 (14.3)	
preterm formula	23 (28.8)	4 (40.0)	19 (27.1)	
นมแม่ร่วมกับ preterm formula	23 (28.8)	1 (10.0)	22 (21.4)	

Mean ± SD, Median [IQR], \* Significant at p-value < 0.05, logistic regression analysis

**ตารางที่ 3:**

ลักษณะของทารกที่พบภาวะกระดูกบาง

	จำนวน 10 คน
เพศชาย (จำนวน, ร้อยละ)	5, 50
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)	927.5 ± 235.6
อายุเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัย (วัน)	57.5 ± 32.0 (20-119)
อายุเฉลี่ยที่ระดับซีรั่ม ALP > 500 ยูนิต/ลิตร (วัน)	44.0 ± 19.9 (20-75)
อายุเฉลี่ยที่มีความผิดปกติของภาพรังสี (วัน)	105.0 ± 23.3 (79-129)
พบความผิดปกติของภาพรังสี (จำนวน, ร้อยละ)	5, 50.0
periosteal reaction	3, 60.0
metaphysis irregularity	2, 40.0
กระดูกหัก	1, 20.0

Mean ± SD (min-max)

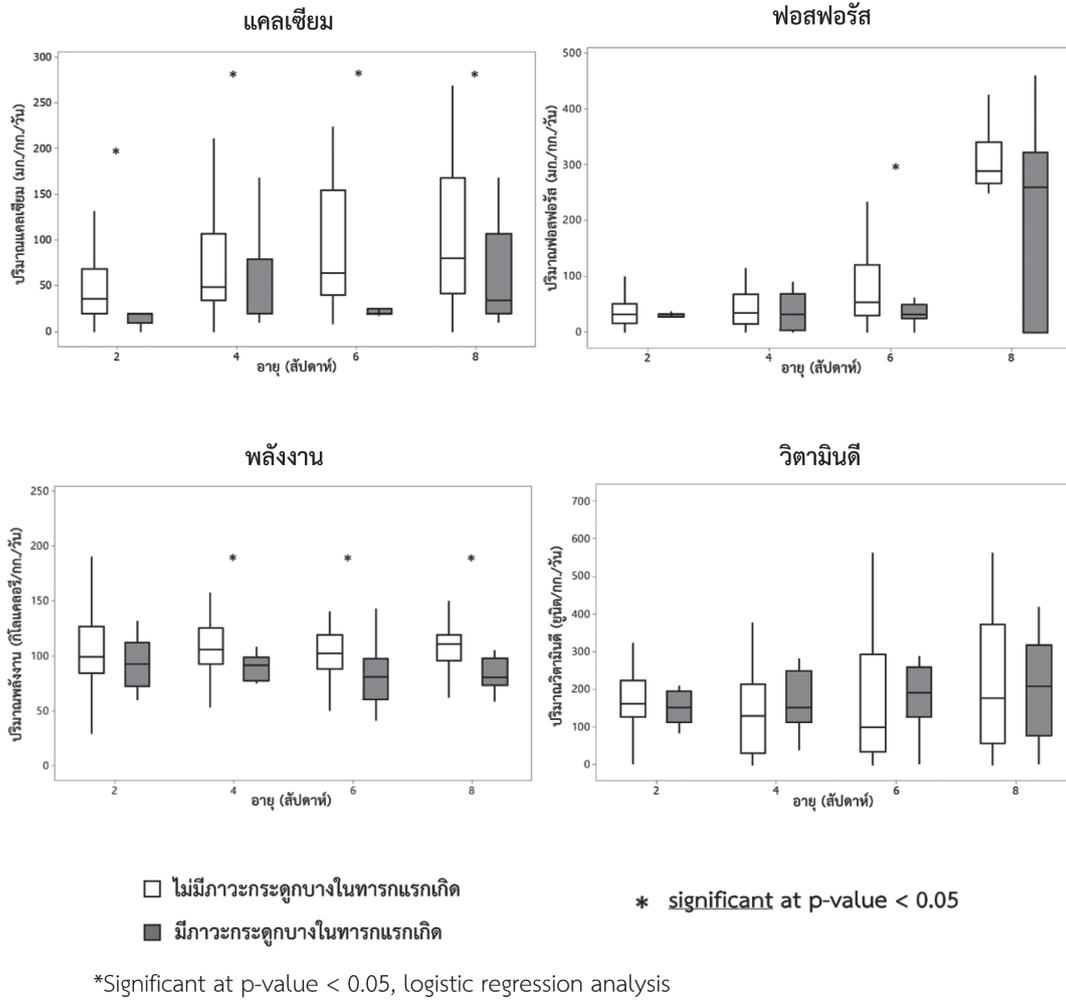
ALP alkaline phosphatase

## ตารางที่ 4:

ปริมาณสารอาหารเฉลี่ย ณ ท้ายสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8

ปริมาณสารอาหาร ณ ท้ายสัปดาห์	รวม (80 คน)	มีภาวะกระดูกบาง (10 คน)	ไม่มีภาวะกระดูกบาง (70 คน)	p-value
<b>แคลเซียม (มก./กก./วัน)</b>				
สัปดาห์ที่ 2	31.9 [45.5]	20.0 [8.1]	35.5 [56.9]	0.001*
สัปดาห์ที่ 4	48.7 [106.8]	20.0 [89.3]	49.4 [209.7]	0.038*
สัปดาห์ที่ 6	62.8 [115.2]	20.0 [11.1]	70.7 [115.1]	<0.001*
สัปดาห์ที่ 8	79.9 [126.0]	34.8 [90.4]	81.3 [123.8]	0.020*
<b>ฟอสฟอรัส (มก./กก./วัน)</b>				
สัปดาห์ที่ 2	33.2 [28.4]	34.0 [19.0]	33.2 [43.5]	0.440
สัปดาห์ที่ 4	37.4 [56.7]	59.3 [69.2]	37.4 [51.8]	0.566
สัปดาห์ที่ 6	62.0 [90.0]	38.8 [27]	69.2 [96]	0.035*
สัปดาห์ที่ 8	293.6 [60.2]	279.7 [160.8]	293.6 [59.4]	0.871
<b>วิตามินดี (ยูนิต/กก./วัน)</b>				
สัปดาห์ที่ 2	162.0 [82]	152.5 [84]	169.5 [97]	0.284
สัปดาห์ที่ 4	130.0 [182]	152.0 [137]	130.0 [183]	0.374
สัปดาห์ที่ 6	130.0 [249]	190.2 [132]	101.5 [266]	0.502
สัปดาห์ที่ 8	181.5 [563]	208.5 [239]	178.0 [322]	0.941
<b>ปริมาณพลังงาน (กิโลแคลอรี/กก./วัน)</b>				
สัปดาห์ที่ 2	98.0 [39]	92.5 [40]	101.0 [41]	0.250
สัปดาห์ที่ 4	105.0 [31]	102.8 [21]	106.0 [31]	0.010*
สัปดาห์ที่ 6	101.0 [32]	81.5 [37]	103.0 [30]	0.026*
สัปดาห์ที่ 8	108.0 [28]	80.5 [25]	111.0 [22]	0.004*

Median [IQR], \*Significant at p-value &lt; 0.05, logistic regression analysis



กราฟที่ 1: ปริมาณสารอาหารที่ได้รับต่อน้ำหนักตัวต่อวันในทารกที่มีกระดูกบางเปรียบเทียบกับทารกที่ไม่มีภาวะกระดูกบาง ณ สัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8

เมื่อวิเคราะห์โดยใช้การถดถอยพหุโลจิสติก (multiple logistic regression) พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกระดูกบางในทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม ได้แก่ ระยะเวลาที่ดื่อกาหรานาน ระยะเวลาก่อนได้รับนมเต็มที่เข้า และภาวะลำไส้เน่า โดยปัจจัยที่สำคัญที่สุด คือ ภาวะลำไส้เน่า (OR 12.40, 95% CI 1.81-84.77) ดังแสดงในตารางที่ 5

**วิจารณ์**

การศึกษานี้พบความชุกของการเกิดโรคกระดูกบางในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม ร้อยละ 12.5 ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของ Kulkaini PB และคณะ

และการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราช ที่พบความชุกของภาวะกระดูกบางในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม ร้อยละ 32 และร้อยละ 28 ตามลำดับ<sup>2-3</sup> การศึกษานี้พบความชุกของการเกิดโรคกระดูกบางในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม เพียงร้อยละ 18.8 ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาโดย McIntosh N และคณะ ที่พบความชุกของภาวะกระดูกบางในทารกน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม มากถึงร้อยละ 53<sup>4</sup> ทั้งนี้เนื่องจากช่วงเวลาที่ทำการศึกษต่างกัน ปัจจุบันกุมารแพทย์เริ่มต้นให้อาหารทางลำไส้โดยเร็ว มีการใช้ fortified human milk และมีการปรับปรุงสารอาหารทางหลอดเลือดดำให้ดีขึ้น

## ตารางที่ 5:

การวิเคราะห์ multiple logistic regression ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะกระดูกบาง

	OR	95%CI	p-value
ภาวะลำไส้เน่า	12.40	1.81-84.77	0.010*
ระยะเวลาที่งดอาหาร	1.10	1.03-1.18	0.008*
ระยะเวลาที่ได้รับน้ำนมเต็มที่	1.02	1.01-1.04	0.005*
ระยะเวลาที่ให้อาหารทางหลอดเลือดดำ	1.01	0.98-1.04	0.359
ได้รับยา ฟลูโรซีไมด์	1.02	0.94-1.09	0.694
ได้รับยา อะมิโนโพลีสติน	1.00	0.96-1.03	0.840
ระยะเวลาที่รักษาในโรงพยาบาล	0.98	0.96-1.00	0.183

\*Significant at p-value &lt; 0.05, logistic regression analysis

กว่าเดิม ตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2559 คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ใช้ inorganic phosphate (glycophos®) ในทารกที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำทุกคน ทำให้สามารถให้แคลเซียมและฟอสฟอรัสทางหลอดเลือดดำได้ปริมาณมากขึ้น และสามารถให้พร้อมกันได้ ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย 63 คน ที่ใช้ inorganic phosphate (glycophos®) นอกจากนี้ยังมีแนวทางการเฝ้าระวังภาวะกระดูกบาง โดยให้โภชนบำบัดอย่างเหมาะสม ทำให้ทารกที่มีความเสี่ยงต่อภาวะกระดูกบางได้รับพลังงาน แคลเซียม ฟอสฟอรัส และวิตามินดีอย่างพอเพียง จึงทำให้ความชุกของภาวะกระดูกบางในการศึกษานี้น้อยกว่าในอดีต

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะกระดูกบางในทารกในการศึกษานี้ ได้แก่ ระยะเวลางดอาหารนาน ระยะเวลาก่อนกินอาหารได้เต็มที่ช้า ระยะเวลาได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำนาน ภาวะลำไส้เน่า ได้รับยา ฟลูโรซีไมด์ และ อะมิโนโพลีสติน แต่เมื่อวิเคราะห์ข้อมูล multiple regression analysis พบว่าเหลือเพียงสามปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกระดูกบาง ได้แก่ ระยะเวลางดอาหารนาน ระยะเวลาก่อนกินอาหารได้เต็มที่ช้า และ ภาวะลำไส้เน่า โดยพบว่าภาวะลำไส้เน่าเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด (OR 12.40, 95% CI 1.81-84.77) ใกล้เคียงกับการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราช ของวิไลวรรณ วัฒนเสวีวงศ์ ในปี พ.ศ. 2546-2547 ที่พบว่า ปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะกระดูกบางในทารกน้ำหนักตัวแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม ได้แก่ อายุครรภ์น้อย น้ำหนักตัวแรกเกิดน้อย ระยะเวลางดอาหารนาน ระยะเวลาที่ใช้ในการได้รับน้ำนม

ปริมาณเต็มที่นาน ปริมาณที่ได้รับน้ำนมเต็มที่น้อยกว่า 150 มล./กก./วัน ได้รับยากลุ่ม xanthine แต่เมื่อวิเคราะห์โดยใช้ logistic regression พบปัจจัยเสี่ยง คือ อายุครรภ์น้อย และระยะเวลางดอาหารนาน<sup>3</sup> แตกต่างจากการศึกษาของ Ukrapong S และคณะ. ที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงคือ ภาวะน้ำดีคั่ง (OR 9.6, 95% CI 2.1-45.3)<sup>5</sup> และการศึกษาโดย Lee SM และคณะ ที่ประเทศเกาหลี ที่พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อภาวะกระดูกบางในทารก ได้แก่ โรคปอดเรื้อรัง (OR 3.19, 95% CI 1.15-26.49) และภาวะน้ำดีคั่งจากการได้รับอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน (OR 18.51, 95% CI 1.1-284.9)<sup>6</sup> แม้ว่าการศึกษาที่ทารกที่มีภาวะกระดูกบางมีภาวะน้ำดีคั่งมากกว่าทารกที่ไม่มีภาวะกระดูกบาง (ร้อยละ 40 และ 14.3 ตามลำดับ) แต่ความแตกต่างยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากขนาดตัวอย่างไม่เพียงพอ

การให้โภชนบำบัดแก่ทารกมีความสำคัญเช่นกัน ในการศึกษาที่พบว่าทารกที่มีภาวะกระดูกบางได้รับแคลเซียมในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8 ฟอสฟอรัสในสัปดาห์ที่ 6 พลังงานในสัปดาห์ที่ 4, 6 และ 8 น้อยกว่าทารกที่ไม่มีภาวะกระดูกบางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการให้โภชนบำบัดที่ไม่เหมาะสม การให้พลังงาน แคลเซียมและฟอสฟอรัสไม่พอเพียงอาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะกระดูกบางในทารกน้ำหนักตัวน้อยมาก

การศึกษานี้มีข้อจำกัด เนื่องจากเป็นการศึกษาย้อนหลัง ใช้ขนาดตัวอย่างน้อย และไม่ได้เก็บข้อมูลปัจจัยเสี่ยงบางปัจจัย ที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะกระดูกอ่อน ได้แก่ ระดับวิตามินดี

ในเลือดของมารดา และปริมาณสารอาหารในนมแม่ เป็นต้น จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติม โดยทำการศึกษาไปข้างหน้าที่มีขนาดตัวอย่างมากขึ้น และวัดปริมาณสารอาหารในนมแม่ โดยใช้เครื่องวิเคราะห์นํ้านมแม่ (breast milk analyzer) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องสมบูรณ์มากขึ้น

## สรุป

ความชุกของภาวะกระดูกบางในทารกแรกเกิดน้ำหนักตัวน้อยกว่า 1,500 กรัม ที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล คิดเป็นร้อยละ 12.5 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะกระดูกบาง ได้แก่ ระยะเวลางดอาหารนาน ระยะเวลาที่ได้รับนํ้านมเต็มที่ช้า และภาวะลำไส้เน่า โดยการเกิดภาวะลำไส้เน่าเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุด การป้องกันภาวะกระดูกบางในทารกกลุ่มนี้ จึงควรให้อาหารทางลำไส้แก่ทารกโดยเร็ว เผื่อระวังไม่ให้เกิดภาวะลำไส้เน่า และให้โภชนบำบัดที่เหมาะสม ได้แก่ ให้พลังงาน แคลเซียม และฟอสฟอรัสอย่างเพียงพอ

## การมีส่วนได้ส่วนเสียในโครงการวิจัย (conflict of interest)

คณะผู้วิจัยไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนในงานวิจัยนี้

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจาก “กองทุนวิจัยมหาวิทยาลัยนวมินทราชิราช” คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ นายแพทย์กานต์ รติศรี ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชิราช ที่กรุณาอ่านผลภาพรังสีของผู้ป่วยทุกคนในการศึกษานี้ และเจ้าหน้าที่เวชระเบียนที่ช่วยในการสืบค้นเวชระเบียน

## เอกสารอ้างอิง

1. Rehman MU, Narchi H. Metabolic bone disease in the preterm infant: Current state and future directions. *World J Methodol* 2015;5:115-21.
2. Kulkaini PB, Hall RT, Rhodes PG, Sheehan MB, Callenbach JC, Germann DR, et al. Rickets in very low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1980;96:249-52.

3. Wattanasereewong W. Prevalence and risk factors of rickets of prematurity at Siriraj Hospital. [internet]. 2004 [cited 2017 Jun 15]. Available from: <http://www.medlib.si.mahidol.ac.th/siriraj/>
4. McIntosh N, Livesey A, Brooke OG. Plasma 25-hydroxyvitamin D and rickets in infants of extremely low birthweight. *Arch Dis Child* 1982;57:848-50.
5. Ukarapong S, Venkatarayappa SKB, Navarrete C, Berkovitz G. Risk factors of metabolic bone disease of prematurity. *Early Hum Dev* 2017;112:29-34.
6. 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.
7. Tinnion RJ, Embleton ND. How to use alkaline phosphatase in neonatology. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012;97:157-63.
8. Mazess AB, Peppler WW, Chesney RW, Lange TA, Lindgren U, Smith E. Does bone measurement on the radius indicate skeletal status? *J Nucl Med* 1984;25:281-8.
9. Abdallah EAA, Said RN, Mosallam DS, Moawad EMI, Kamal NM, Fathallah MGED. Serial serum alkaline phosphatase as an early biomarker for osteopenia of prematurity. *Medicine* 2016;95:e4837.
10. Rustico SE, Calabria AC, Garber SJ. Metabolic bone disease of prematurity. *J Clin Transl Endocrinol* 2014;1:85-91.
11. Bozzetti V, Tagliabue P. Metabolic bone disease in preterm newborn: An update on nutritional issues. *Ital J Pediatr* 2009;35:14-20.
12. Glasgow JFT, Thomas PS. Rachitic respiratory distress in small preterm infants. *Arch Dis Child* 1977;52:268-73.