



Original Article

ผลกระทบจากสัดส่วนของ Non-Protein Calories : Nitrogen และปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องทั้งหมดต่อการเกิดภาวะน้ำดีคั่งจากการได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดในทารกที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม

พวงศธร ชิงชัย ก.ม. (เภสัชกรสมคลินิก)

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่

ABSTRACT

บทนำ: ภาวะน้ำดีคั่งจากสารอาหารทางหลอดเลือดดำ (Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis : PNAC) ในทารกเกิดจากปัจจัยเสี่ยงหลายอย่าง โดยเฉพาะสัดส่วนของพลังงานจากอาหารที่ไม่ใช่โปรตีนต่อไนโตรเจนที่ได้จากโปรตีน (Non-Protein Calories : Nitrogen Ratio; NPcal:N ratio) ซึ่งมีการศึกษาในอดีตน้อยมาก

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ NPcal:N ratio และปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องทั้งหมดกับการเกิด PNAC ของทารกแรกเกิด

วิธีการ: การศึกษา retrospective cohort ในทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม และได้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ (Parenteral Nutrition, PN) อย่างน้อย 14 วันขึ้นไประหว่างปี พ.ศ. 2552-2559 โดยผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติด้วย logistic regression แล้ววิเคราะห์ต่อด้วย Receiver Operating Characteristic curve (ROC curve)

ผลการศึกษา: ทารกแรกเกิดที่ได้ PN จำนวน 975 คน มีผู้ป่วยตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 238 คนและในจำนวนนี้พบ PNAC 78 คน (ร้อยละ 8) วิเคราะห์ด้วย multivariable logistic regression โดยวิธี backward พบว่า NPcal:N ratio ที่มากกว่า 125:1 (OR = 1.953; CI 1.018-3.745) ระยะเวลาที่ได้ PN 14 วันขึ้นไป (OR=1.080; CI 1.041-1.120) และอายุที่เริ่มได้สารอาหารผ่านทางเดินอาหาร (Enteral Nutrition, EN) มากกว่า 5 วันหลังคลอด (OR = 1.097; CI 1.008-1.194) มีความสัมพันธ์กับการเกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อวิเคราะห์ด้วย ROC curve ได้เท่ากับร้อยละ 70.6

บทสรุป: แนวทางในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด PNAC จะต้องไม่ให้สัดส่วนของ NPcal:N เกิน 125:1 ร่วมกับลดระยะเวลาที่ได้รับ PN ลงให้น้อยกว่า 14 วัน และเริ่มให้ผู้ป่วยได้รับ EN ที่เร็วขึ้นภายใน 5 วันหลังคลอด

คำสำคัญ: PN, PNAC, NPcal:N ratio

ABSTRACT

Effects of Non-Protein Calories : Nitrogen Ratio (NPcal:N) and All Risk Factors on Parenteral Nutrition- Associated Cholestasis in Neonates.

Pongsatorn Chingchai, M. Pharm. (Clinical Pharmacy)

Pharmacy department, Nakornping hospital, Chiangmai

Introduction: The etiology of parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) in neonates is multifactorial, especially non-protein calories : nitrogen (NPcal:N) ratio which previous studies are very few.

Objective: To study the association of NPcal:N ratio and all risk factors to develop PNAC in neonates.

Methods: Retrospective cohort study in infants weighing less than 1,500 g and receiving parenteral nutrition (PN) for at least 14 days between 2009 and 2016. Patients were divided into two groups, infants with and without PNAC. Analyzed significant factors by logistic regression and receiver operating characteristic curve (ROC Curve).

Results: Nine-hundreds and seventy-five infants who received PN were enrolled. 238 infants were eligible for this study. Seventy-eight infants (8%) developed PNAC. After backward multivariable logistic regression analysis, we found that PN with NPcal:N ratio more than 125:1 OR=1.953; CI 1.018-3.745, prolonged PN duration ≥ 14 days (OR =1.080; CI 1.041-1.120) and delayed enteral nutrition (EN) start dated > 5 days after birth (OR=1.097; CI 1.008-1.194) were statistically significant associated with the development of PNAC and the ROC curve analysis was 70.6 %.

Discussions: Guideline to decrease the development of PNAC as follows : keep NPcal:N ratio $\leq 125:1$ with PN duration infusion < 14 days and early EN start dated within 5 days after birth.

Key words: PN, PNAC, NPcal:N ratio

บทนำ

การได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ (Parenteral Nutrition, PN) สำคัญต่อทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยหรือคลอดก่อนกำหนด เนื่องจากทารกเหล่านี้ไม่สามารถรับสารอาหารผ่านทางเดินอาหาร (Enteral Nutrition, EN) ได้เพียงพอ การให้ PN จะช่วยให้ทารกกลุ่มนี้มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นเร็วกว่าการให้ EN เพียงอย่างเดียว ซึ่งน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นของทารกพบว่ามาจากการสร้างเนื้อเยื่อไม่ใช่จากการเพิ่มขึ้นของน้ำ จึงส่งผลให้เด็กกลุ่มดังกล่าวมีอัตราการรอดชีวิตมากขึ้น¹ เนื่องจาก PN ประกอบไปด้วยสารอาหารหลัก คือ คาร์โบไฮเดรต โปรตีน และไขมัน และสารอาหารรอง คือ อิเล็กโตรไลต์ วิตามินและแร่ธาตุ² แต่ผลแทรกซ้อนที่พบบ่อยคือภาวะน้ำดีคั่งจากการได้รับ PN (Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis, PNAC) ซึ่งภาวะดังกล่าวอาจนำไปสู่ภาวะตับวายหรือทำให้เสียชีวิตได้³ มีรายงานการพบภาวะน้ำดีคั่งในทารกที่ได้รับ PN ร้อยละ 10.9 - 74.4 โดยทารกที่ได้รับ PN มากกว่า

60 วัน จะเกิดภาวะนี้ประมาณร้อยละ 80 และถ้าได้ PN มากกว่า 90 วัน มีอุบัติการณ์ได้ถึงร้อยละ 90 นอกจากนี้ในทารกที่น้ำหนักน้อยกว่า 1,000 กรัม พบ PNAC ได้ร้อยละ 50 ในขณะที่ทารกน้ำหนัก 1,500-2,000 กรัม พบเพียงร้อยละ 7 เท่านั้น⁴

โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่เป็นโรงพยาบาลศูนย์แห่งหนึ่งที่ให้บริการเตรียม PN ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดจากการศึกษานำร่องในระหว่างปี พ.ศ. 2552-2557 มีการให้บริการเตรียม PN แก่ผู้ป่วยทารกแรกเกิดจำนวน 750 คน เกิด PNAC จำนวน 58 คน (ร้อยละ 7.73) โดยแบ่งผู้ป่วยตามจำนวนวันที่ได้รับ PN ได้เป็น 3 ช่วงคือ 1-6 วัน จำนวน 8 คน (ร้อยละ 1.06), 7-13 วัน จำนวน 530 คน (ร้อยละ 70.67) และ 14 วันขึ้นไป จำนวน 212 คน (ร้อยละ 28.27) มีผู้ป่วยที่เกิด PNAC จำนวน 0 คน (ร้อยละ 0), 7 คน (ร้อยละ 12.07) และ 51 คน (ร้อยละ 87.93) ตามลำดับ ดังนั้นในการศึกษานี้จึงสนใจศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ PN 14 วันขึ้นไป เนื่องจากมี

อุบัติการณ์ของการเกิด PNAC ในโรงพยาบาลนครพิงค์มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่ผ่านมา⁵⁻⁷

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด PNAC เกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน โดยแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารอาหาร (non-nutrient factors) เช่น เพศ น้ำหนักแรกเกิดและอายุครรภ์ เป็นต้น และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสารอาหาร (nutrient factors) เช่น การได้ PN เป็นระยะเวลานาน อายุที่เริ่มได้ EN และการได้รับสารอาหารชนิดต่าง ๆ ในขนาดที่ไม่เหมาะสมไม่ว่าจะเป็นคาร์โบไฮเดรต โปรตีน หรือไขมัน เป็นต้น³

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ในที่นี้จะกล่าวถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด PNAC โดยเปรียบเทียบระหว่างทารกกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC ซึ่งสามารถแบ่งตามชนิดของปัจจัยดังนี้

1. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเกิด PNAC

1.1 อายุครรภ์และน้ำหนักแรกเกิด

การศึกษาของ Hsieh และคณะพบว่าการมีอายุครรภ์ (Gestational Age, GA) น้อยและน้ำหนักแรกเกิด (Birth Body Weight, BBW) น้อยนั้นพบในทารกกลุ่มเกิด PNAC มากกว่ากลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (GA มี $p\text{-value} = 0.0002$ และ BBW มี $p\text{-value} = 0.0014$)⁶ สอดคล้องกับการศึกษาของ Alaeddin และคณะ (GA และ BBW มี $p\text{-value} < 0.05$)⁷ และการศึกษาของ Steinbach และคณะ (GA มี $p\text{-value} = 0.02$ และ BBW มี $p\text{-value} = 0.04$)⁸ ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Robinson และคณะพบว่าทารกกลุ่มเกิด PNAC มี BBW น้อยกว่ากลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.049$) เพียงอย่างเดียว แต่ GA นั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁹

1.2 การประเมินสภาวะเด็กแรกเกิด (Apgar score) ที่ 1 และ 5 นาทีแรก

การประเมินสภาวะเด็กแรกเกิดจะประเมินสภาวะร่างกายใน 5 หัวข้อ และให้คะแนนหัวข้อย่อย 2 คะแนน ได้แก่ การเต้นของหัวใจ การหายใจ ความตึงตัวของกล้ามเนื้อ การตอบสนองของรีเฟล็กซ์และสีผิว ซึ่งการศึกษาของ Tufano และคณะพบว่าทารกกลุ่มเกิด PNAC มี Apgar score ที่ 1 และ 5 นาทีแรก น้อยกว่า

กลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ทั้งสองปัจจัยมี $p\text{-value} < 0.0001$ เท่ากัน)¹⁰

1.3 ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis)

การศึกษาของ Hsieh และคณะพบว่าทารกกลุ่มเกิด PNAC มีการเกิด sepsis มากกว่ากลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.004$)⁶ เช่นเดียวกับอีกสองการศึกษา คือ การศึกษาของ Alaeddin และคณะ และ Robinson และคณะที่พบผลการศึกษารูปแบบเดียวกันที่ $p\text{-value} < 0.05$ และ < 0.01 ตามลำดับ^{7,9}

1.4 การเจริญผิดปกติของหลอดลมและเนื้อปอด (Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)

การศึกษาของ Robinson และคณะพบว่าทารกกลุ่มเกิด PNAC เกิด BPD มากกว่ากลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.01$)⁹

1.5 โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน (Patent Ductus Arteriosus, PDA)

การศึกษาของ Steinbach และคณะพบว่าทารกกลุ่มเกิด PNAC เกิด PDA มากกว่ากลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.04$)⁸

1.6 ภาวะลำไส้อักเสบเน่าตาย (Necrotizing Enterocolitis, NEC)

การศึกษาของ Robinson และคณะพบว่าทารกกลุ่มเกิด PNAC เกิด NEC มากกว่ากลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.01$)⁹

1.7 ภาวะหายใจลำบาก (Respiratory Distress Syndrome, RDS)

การศึกษาของ Kim และคณะพบว่า การเกิด RDS ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} > 0.05$)¹¹

1.8 การได้รับการผ่าตัดทางเดินอาหาร

การศึกษาของ Kim และคณะพบว่าทารกกลุ่มเกิด PNAC ได้รับการผ่าตัดทางเดินอาหารมากกว่ากลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.01$)¹¹

2. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด PNAC

2.1 ระยะเวลาที่ได้ PN และอายุที่เริ่มได้ EN

มีงานวิจัยถึง 7 การศึกษาที่พบว่าทารกกลุ่มเกิด PNAC มีระยะเวลาที่ได้ PN เป็นเวลานานกว่ากลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁶⁻¹² ส่วนอายุที่เริ่มได้ EN (หมายถึง อายุของผู้ป่วยในวันที่ได้ EN วันแรก) นั้นมี

งานวิจัย 2 รายงานที่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การศึกษาของ Alaeddin และคณะ กับการศึกษาของ Robinson และคณะซึ่งพบว่าทารกในกลุ่มเกิด PNAC มีอายุที่เริ่มได้ EN มากกว่ากลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$ และ < 0.01 ตามลำดับ)^{7,9} แต่มีเพียงสองการศึกษาที่มีการวิเคราะห์ ROC curve คือ การศึกษาของ Hsieh และคณะพบว่าทารกได้ PN มากกว่า 61 วัน จะมีความไว (sensitivity) เท่ากับ 0.91 และความจำเพาะ (specificity) เท่ากับ 0.866 และการศึกษาของ Turki และคณะพบว่าทารกได้ PN มากกว่า 38.5 วัน จะมี sensitivity เท่ากับ 0.96 และ specificity เท่ากับ 0.89¹³

2.2 ส่วนประกอบของ PN

- คาร์โบไฮเดรต

การศึกษาของ Jolin-Dahel และคณะพบว่าทารกในกลุ่มเกิด PNAC ได้รับคาร์โบไฮเดรตในขนาดที่สูงกว่ากลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.02$)¹²

- ไขมัน

การศึกษาของ Shin และคณะพบว่าทารกในกลุ่มเกิด PNAC มีปริมาณไขมันทั้งหมดที่ได้รับมากกว่ากลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.041$)¹⁶

- โปรตีน

การศึกษาของ Steinbach และคณะพบว่าทารกในกลุ่มเกิด PNAC ได้รับกรดอะมิโนในขนาดสะสมที่สูงกว่ากลุ่มไม่เกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.001$) แต่การศึกษาดังกล่าวใช้ผลิตภัณฑ์กรดอะมิโนที่มีไกลซีนในสัดส่วนที่มาก แต่มีทอรีนในสัดส่วนที่น้อย¹ ซึ่งจากหลายการศึกษาพบว่าทารกได้รับกรดอะมิโนในขนาดสะสมที่สูงโดยเฉพาะชนิดที่มีไกลซีนเป็นส่วนประกอบจะมีความเสี่ยงในการเกิด PNAC ในทารกแรกเกิดมากกว่าชนิดที่มีทอรีนเป็นส่วนประกอบเนื่องจากผลิตภัณฑ์กรดอะมิโนที่มีไกลซีนในสัดส่วนที่มากนั้น ไกลซีนจะไปคือน้ำตาลกับกรดน้ำดีกลายเป็น glycocholate ซึ่งไม่ละลายน้ำและอาจจะส่งเสริมการเกิด PNAC ได้ ซึ่งตรงกันข้ามกับทอรีนซึ่งจะไปคือน้ำตาลกับกรดน้ำดีกลายเป็น taurocholate ซึ่งสามารถละลายน้ำได้ดี ทั้งนี้กรดอะมิโนที่ใช้ในงานวิจัยนี้เป็นชนิดที่มีทอรีนในสัดส่วนที่มาก³⁻⁴

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสารอาหารเป็นปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมได้โดยเฉพาะสัดส่วนของพลังงานจากอาหารที่ไม่ใช่โปรตีนกับไนโตรเจนที่ได้จากโปรตีน (Non-Protein Calories : Nitrogen ratio, NPcal:N ratio) ซึ่งแสดงถึงสัดส่วนของการให้พลังงานจากคาร์โบไฮเดรตและไขมันอย่างเพียงพอเพื่อไม่ให้เกิดการนำโปรตีนไปใช้เป็นพลังงาน เนื่องจากการใช้โปรตีนในการเสริมสร้างเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกายเพื่อการเจริญเติบโตของทารก¹⁴ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าหากสัดส่วนดังกล่าวไม่เหมาะสมอาจส่งผลให้เกิด PNAC ได้ การศึกษาในอดีตเกี่ยวกับเรื่องนี้มีเพียงการศึกษาเดียวของ Blau และคณะ โดยทำการศึกษาในห้องอภิบาลทารกแรกเกิด (Neonatal Intensive Care Unit, NICU) มีเกณฑ์คัดเข้า คือผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่คลอดก่อนกำหนดและมีน้ำหนัก 600-1,000 กรัม และได้ PN โดยทดสอบความแตกต่างของ NPcal:N ratio ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC ซึ่งผลการศึกษาพบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.84$)¹⁵ ทั้งนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาว่าสัดส่วนดังกล่าวควรเป็นเท่าใดจึงจะลดความเสี่ยงต่อการเกิด PNAC ได้ มีเพียงการศึกษาของ Ray ที่ได้แนะนำสัดส่วนของ NPcal:N สำหรับผู้ป่วยสภาวะต่างๆ ดังตารางที่ 1

จากตารางที่ 1 จะเห็นว่าไม่มี NPcal:N ratio สำหรับผู้ป่วยทารกแรกเกิด ดังนั้นหากยึดหลักการว่าผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตจะต้องมีภาวะที่ทำให้เกิดการสลายของเนื้อเยื่อ (catabolic state) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเพิ่มการใช้พลังงานในขณะพักและความเครียด (stress) จะทำให้มีการเผาผลาญสูง มีการสลายโปรตีนและไขมันเป็นพลังงานมากขึ้น ดังนั้น NPcal:N

ตารางที่ 1 NPcal:N ratio สำหรับผู้ป่วยสภาวะต่างๆ (ดัดแปลงจากปรีชา นิมิตรพงษ์พันธ์, 2536 และ Ray, 1993)

สภาวะผู้ป่วย	NPcal: N ratio
ผู้ป่วยผู้ใหญ่โดยทั่วไป	150 - 250 : 1
เด็ก	150 - 200 : 1
Minor catabolic state	125 - 180 : 1
Moderate catabolic state	150 : 1
Severe catabolic state	80 - 100 : 1
Renal failure	250 - 400 : 1

ratio ที่เข้าเกณฑ์โดยแบ่งตามระดับของการสลายของเนื้อเยื่อได้ 3 ระดับ คือ เล็กน้อย (minor) ปานกลาง (moderate) และรุนแรง (severe) ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของ NPcal:N ratio กับการเกิด PNAC ของทารกแรกเกิด

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาข้อมูลย้อนหลัง 8 ปีจากเวชระเบียนประชากรคือผู้ป่วยทารกแรกเกิดทุกรายที่ได้ PN กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยทารกแรกเกิดทุกรายที่ได้ PN ในหอผู้ป่วย NICU โรงพยาบาลนครพิงค์ระหว่างปีพ.ศ. 2552 - 2559

เกณฑ์คัดเข้า คือ ผู้ป่วยต้องมีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม และได้ PN อย่างน้อย 14 วันขึ้นไป

เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยถูกวินิจฉัยว่าเกิดภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis) จากสาเหตุอื่นหรือมีความพิการแต่กำเนิดชนิดรุนแรง (severe congenital anomalies)

เกณฑ์การสิ้นสุดการศึกษา คือ ผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยได้ PN จนครบหรือผู้ป่วยเสียชีวิต โดยการศึกษาได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย รพ.นครพิงค์

การคำนวณกลุ่มตัวอย่างใช้โปรแกรม G*Power 3.1.7 เพื่อคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาเพื่อให้มีอำนาจทดสอบร้อยละ 80 ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ให้ได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างมากที่สุด โดยอ้างอิงข้อมูลจากผลการศึกษาของ Hsieh และคณะ⁶ และการศึกษาของ Shin และคณะ¹⁶ ซึ่งจากการศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด PNAC มีจำนวน 22 ปัจจัย โดยแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารอาหารจำนวน 11 ปัจจัย ได้แก่ เพศ, GA, BW, Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที, sepsis, การผ่าตัดทางเดินอาหาร, BPD, PDA, NEC และ RDS ทำการเก็บข้อมูลโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล เวชระเบียนผู้ป่วยในทั้งแบบเอกสารและดิจิทัลไฟล์ และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสารอาหารจำนวน 11 ปัจจัย ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้ PN, อายุที่เริ่มได้ EN, พลังงานทั้งหมดที่ได้รับ, ปริมาณโปรตีนและไขมันทั้งหมดที่ได้รับ, Glucose Infusion Rate (GIR), NPcal:N ratio ที่มากกว่า 80:1, 100:1, 125:1, 150:1 และ 180:1 โดยค่า NPcal:N ratio 5 สัดส่วนนี้ได้มาจากตารางที่ 1 และทำการเก็บข้อมูลโดยใช้โปรแกรม

คอมพิวเตอร์สำหรับการเตรียม PN ของงานผลิตยาที่พัฒนาขึ้นมาเอง ทั้งนี้ข้อมูลที่เกิดขึ้นได้มีความสอดคล้องกันและไม่มีข้อมูลสูญหาย โดยผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC โดย PNAC หมายถึงทารกแรกเกิดที่มีค่าบิลิรูบินรวมในเลือด (Total Bilirubin, TB) ตั้งแต่ 2 มก./ดล. ขึ้นไป และพบค่า Direct Bilirubin (DB) ในเลือดเท่ากับหรือมากกว่าร้อยละ 20 ของ TB ระหว่างที่ได้ PN⁴

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ใช้การวิเคราะห์ univariate โดยทดสอบความแตกต่างของกลุ่มที่เกิดและไม่เกิด PNAC สำหรับข้อมูลตัวแปรที่เป็นสัดส่วน ได้แก่ เพศ, sepsis, การผ่าตัดทางเดินอาหาร, BPD, PDA, NEC, RDS, NPcal:N ratio ที่มากกว่า 80:1, 100:1, 125:1, 150:1 และ 180:1 วิเคราะห์ด้วย Pearson chi-square test หรือ Fisher's exact test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 ส่วนการทดสอบความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของกลุ่มที่เกิดและไม่เกิด PNAC สำหรับข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่อง ได้แก่ GA, BW, Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที, ระยะเวลาที่ได้ PN, อายุที่เริ่มได้ EN, พลังงานทั้งหมดที่ได้รับ, ปริมาณกรดอะมิโนและไขมันทั้งหมดที่ได้รับและ GIR วิเคราะห์ด้วย independent t-test หรือ Mann-Whitney U test ขึ้นอยู่กับลักษณะการกระจายของข้อมูลโดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05

ใช้การวิเคราะห์ multivariable logistic regression โดยวิธี backward โดยเลือกปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) จากการวิเคราะห์ univariate เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด PNAC ที่มีนัยสำคัญทางสถิติแล้ววิเคราะห์ด้วย Receiver Operating Characteristic (ROC) curve เพื่อสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่าง true positive rate (sensitivity) กับ false positive rate (1-specificity) โดยการแปรค่าจุดตัด (cut-off point) และสามารถนำไป plot พื้นที่ใต้กราฟ ทำให้ทราบ Area Under the Curve (AUC) ของปัจจัยเสี่ยงของการเกิด PNAC ในทารกแรกเกิด

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่ได้ PN จำนวน 975 คน มีผู้ป่วยตรงตามเกณฑ์การคัดเข้าจำนวนทั้งสิ้น 238 คน และในจำนวนนี้พบ PNAC 78 คน (ร้อยละ 8) ผลการศึกษา

พบว่ากลุ่มตัวอย่างเป็นเพศชายจำนวน 123 คน (ร้อยละ 51.7) ค่าเฉลี่ยของ GA เท่ากับ 28.5 ± 3.16 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของ BW เท่ากับ 1.08 ± 0.23 กิโลกรัม

ผลการศึกษาข้อมูลปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารอาหารของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิด PNAC พบว่า Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที, BPD และ NEC มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.005, 0.020, 0.016 และ 0.016 ตามลำดับ) แสดงดังตารางที่ 2

ผลการศึกษาข้อมูลของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสารอาหารระหว่างกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC พบว่าระยะเวลาที่ได้ PN, อายุที่เริ่มได้ EN, พลังงานทั้งหมดที่ได้รับ, ปริมาณโปรตีนและไขมันทั้งหมดที่ได้รับและ GIR มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.001, 0.001, 0.001, 0.021, 0.013 และ 0.001 ตามลำดับ) แสดงดังตารางที่ 3

ผลการศึกษาการเปรียบเทียบ NPcal:N ratio ที่แนะนำในผู้ป่วยที่มี catabolic state ระหว่างกลุ่มที่เกิด

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ univariate ของปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารอาหารระหว่างทารกกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC

ลักษณะ	กลุ่ม PNAC (n=78)	กลุ่ม non-PNAC (n=160)	p-value
เพศ (จำนวน, ร้อยละ)			
ชาย	46 (59.0)	77 (48.1)	0.116
หญิง	32 (41.0)	83 (51.9)	
อายุครรภ์ (สัปดาห์, Mean $\pm$ SD)	28.09 $\pm$ 2.95	28.71 $\pm$ 3.24	0.158
น้ำหนักแรกเกิด (กิโลกรัม, Mean $\pm$ SD)	1.08 $\pm$ 0.24	1.07 $\pm$ 0.22	0.837
การประเมินสภาวะเด็กแรกเกิดที่ 1 นาทีแรก (คะแนน, Mean $\pm$ SD)	5.37 $\pm$ 2.84	6.36 $\pm$ 2.33	0.005
การประเมินสภาวะเด็กแรกเกิดที่ 5 นาทีแรก (คะแนน, Mean $\pm$ SD)	7.09 $\pm$ 2.12	7.69 $\pm$ 1.70	0.020
โรคร่วม (จำนวน, ร้อยละ)			
การติดเชื้อในกระแสเลือด	37 (47.4)	57 (35.6)	0.080
โรคหลอดเลือดหัวใจเกิน	31 (39.7)	76 (47.5)	0.259
การเจริญผิดปกติของหลอดลมและเนื้อปอด	22 (28.2)	71 (44.4)	0.016
ภาวะลำไส้อักเสบเฉียบพลัน	32 (41.0)	41 (25.6)	0.016
ภาวะหายใจลำบาก	53 (67.9)	124 (77.5)	0.113
การได้รับการผ่าตัดทางเดินอาหาร (จำนวน, ร้อยละ)	8 (10.3)	16 (10.0)	0.951

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ univariate ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสารอาหารระหว่างทารกกลุ่มเกิดและไม่เกิด PNAC

ปัจจัย	กลุ่ม PNAC (n = 78)	กลุ่ม non-PNAC (n = 160)	p-value
ระยะเวลาที่ได้ PN (วัน, mean $\pm$ SD)	24.54 $\pm$ 10.87	19.04 $\pm$ 6.16	0.001
อายุที่เริ่มได้ EN (วัน, mean $\pm$ SD)	5.94 $\pm$ 5.41	4.12 $\pm$ 3.01	0.001
พลังงานทั้งหมดที่ได้รับ (กิโลแคลอรี/กก./วัน, mean $\pm$ SD)	66.41 $\pm$ 23.60	58.11 $\pm$ 13.08	0.001
ปริมาณโปรตีนทั้งหมดที่ได้รับ (กรัม/กก./วัน, mean $\pm$ SD)	2.98 $\pm$ 0.96	2.75 $\pm$ 0.55	0.021
ปริมาณไขมันทั้งหมดที่ได้รับ (กรัม/กก./วัน, mean $\pm$ SD)	1.99 $\pm$ 0.80	1.74 $\pm$ 0.66	0.013
Glucose infusion rate (มก./กก./นาที, mean $\pm$ SD)	7.03 $\pm$ 2.88	6.06 $\pm$ 1.63	0.001

และไม่เกิด PNAC จำนวน 5 สัดส่วนพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.025) แสดงดังตารางที่ 4

สรุปปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ univariate analysis จากทั้งปัจจัยที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับการเกิด PNAC มีจำนวนทั้งสิ้น 11 ปัจจัย ได้แก่ Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที, BPD, NEC, ระยะเวลาที่ได้ PN, อายุที่เริ่มได้ EN, พลังงานทั้งหมดที่ได้รับ, ปริมาณโปรตีนและไขมันทั้งหมดที่ได้รับ, GIR และ NPcal:N ratio ที่มากกว่า 125:1 แต่จากการศึกษาของ Vittinghoff และคณะในเรื่องหลักการเลือกปัจจัยเข้าสู่การวิเคราะห์ logistic regression ซึ่งผลการศึกษารูปว่า "The rule of thumb that logistic regression models should be used with a minimum of 10 outcome events per predictor variable"¹⁸ ผลลัพธ์ของการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยเกิด PNAC จำนวน 78 คน ดังนั้นจะสามารถนำปัจจัยเสี่ยงเข้าวิเคราะห์ใน multivariable logistic regression ได้ประมาณ 7 ปัจจัย ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมจำนวน 12 การศึกษาพบว่า Apgar score ที่ 1 และ 5 นาที, BPD และ NEC

มีจำนวนการศึกษาที่พบว่าปัจจัยดังกล่าวนี้มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติน้อยที่สุด^{5-13,15-17} จึงตัด 4 ปัจจัยนี้ออกจากการวิเคราะห์ ซึ่งผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เหลืออยู่จำนวน 7 ปัจจัยด้วย multivariable logistic regression โดยวิธี backward แล้วพบว่าเหลืออยู่เพียงสามปัจจัยคือ NPcal:N ratio ที่มากกว่า 125:1, ระยะเวลาที่ได้ PN และอายุที่เริ่มได้ EN ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.044, 0.001 และ 0.031 ตามลำดับ) ซึ่งแสดงดังตารางที่ 5

จากนั้นทำการวิเคราะห์ ROC curve เพื่อหาความสามารถในการทำนายการเกิด PNAC ของปัจจัยเสี่ยงทั้งสามปัจจัยในตารางที่ 5 ซึ่งได้เท่ากับ 0.706 หมายความว่าโมเดลนี้สามารถทำนายการเกิด PNAC ได้ร้อยละ 70.6 แสดงดังรูปที่ 1

บทวิจารณ์

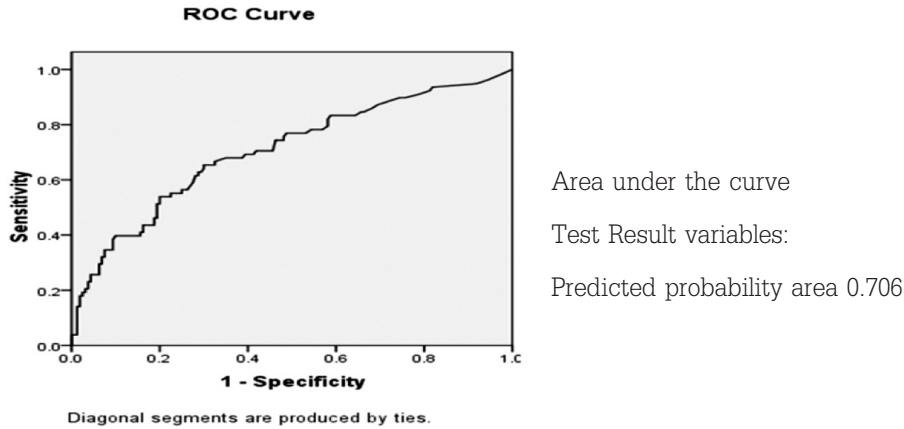
จากการวิเคราะห์ Multivariable logistic regression โดยวิธี backward พบว่า NPcal:N ratio ที่มากกว่า 125:1 มีความสัมพันธ์กับการเกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 1.953 =;CI 1.018-3.745) ซึ่งใน

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

ปัจจัย	กลุ่ม PNAC (n = 78)	กลุ่ม non-PNAC (n = 160)	p-value
NPcal : N > 80 :1 (จำนวน, ร้อยละ)	72 (92.3)	147 (91.9)	0.908
NPcal : N > 100 :1 (จำนวน, ร้อยละ)	59 (75.6)	106 (66.3)	0.140
NPcal : N > 125 :1 (จำนวน, ร้อยละ)	26 (33.3)	32 (20.0)	0.025
NPcal : N > 150 :1 (จำนวน, ร้อยละ)	3 (3.8)	3 (1.9)	0.363
NPcal : N > 180 :1 (จำนวน, ร้อยละ)	1 (1.3)	1 (0.6)	0.602

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์ backward multivariable logistic regression analysis เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิด PNAC ในทารกแรกเกิด

ปัจจัย	Odds ratio	95 % CI	p-value
NPcal:N ratio ที่มากกว่า 125 :1	1.953	(1.018, 3.745)	0.044
การได้ PN เป็นระยะเวลานาน	1.080	(1.041, 1.120)	0.001
อายุที่เริ่มได้ EN มาก	1.097	(1.008, 1.194)	0.031



รูปที่ 1 ROC curve จากปัจจัยเสี่ยงในตารางที่ 5

อดีตยังไม่เคยมีการศึกษาในเรื่องนี้มาก่อน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่ NPcal:N ratio มากนั้นจะหมายถึงการที่ผู้ป่วยได้รับสูตร PN ที่มีสัดส่วนของคาร์โบไฮเดรตและไขมันมาก แต่ได้รับโปรตีนน้อย¹⁵ ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการได้รับคาร์โบไฮเดรตในขนาดที่สูงในทารกแรกเกิดที่ได้ PN นั้นจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับอินซูลินและกลูคากอนในพลาสมา ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงสัณฐานวิทยาของเซลล์ตับ (hepatocyte morphology) และอาจส่งผลต่อการเกิด cholestasis ได้¹⁰ ส่วนการได้รับไขมันกับการเกิด PNAC นั้น จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าไขมันสามารถเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิด PNAC ได้ โดยเฉพาะการได้รับไขมันในปริมาณที่มากจะไปมีผลต่อดับและระบบทางเดินน้ำดี โดยไขมันที่ให้ทางหลอดเลือดจะไปสะสมในเซลล์ตับที่เรียกว่า “คูปเฟอร์เซลล์” (Kupffer cells) ทำให้หน้าที่ในการจับกินสิ่งแปลกปลอมและเชื้อโรคบกพร่อง รวมถึงทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation) เกิดเป็นสารที่เป็นพิษต่อเซลล์ตับได้¹⁷

ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาที่ได้ PN 14 วันขึ้นไป (OR = 1.080; CI 1.041-1.120) และอายุที่เริ่มได้ EN มากกว่า 5 วันหลังคลอด (OR = 1.097; CI 1.008-1.194) มีความสัมพันธ์กับการเกิด PNAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งปัจจัยทั้งสองมีความสัมพันธ์กันอย่างมาก กล่าวคือ การที่ผู้ป่วยได้ PN เป็นระยะเวลานานนั้น มักทำให้ผู้ป่วยเริ่มได้ EN ช้าและส่งผลให้ไม่สามารถจะหยุดใช้ PN ได้เร็ว ถึงแม้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะ cholestasis กับการได้ PN เป็นระยะเวลานานจะเป็นที่

ทราบกันมานานแล้ว แต่พยายังกำเนิดของการเกิด PNAC ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดซึ่งอาจสามารถอธิบายได้ว่าการได้ PN นาน ทำให้ทารกไม่ได้รับอาหารผ่านทางเดินอาหารเป็นเวลานาน ส่งผลให้ทางเดินอาหารไม่ได้ทำงานและลดการหลั่งฮอร์โมนโคเลซิสโตไคนิน (cholecystokinin) ซึ่งจะถูกหลั่งเมื่อมีอาหารในทางเดินอาหาร ทำให้มีการลดการไหลเวียนของน้ำดี และเกิดท่อน้ำดีอุดตัน จึงทำให้เกิด cholestasis ได้ ซึ่งตรงข้ามกับการเริ่มได้ EN เร็วจะสามารถรักษาสภาพความสมบูรณ์ของลำไส้ ช่วยคงสภาพการหลั่งเอนไซม์และฮอร์โมนในลำไส้ และยังป้องกันการเคลื่อนย้ายของแบคทีเรีย (bacterial translocation) ทั้งนี้การได้ EN เร็วนั้นลดการเกิดภาวะตับบกพร่อง จึงสามารถลดการเกิด PNAC ได้⁴

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

PNAC เกิดได้จากทั้งปัจจัยที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับสารอาหาร แต่ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสารอาหารเป็นปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมได้จากผลการศึกษาที่ได้สามารถจะให้ข้อมูลส่วนหนึ่งเพื่อช่วยเป็นแนวทางในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด PNAC ในโรงพยาบาลนครพิงค์จะต้องไม่ให้สัดส่วนของ NPcal:N เกิน 125:1 ร่วมกับลดระยะเวลาที่ได้รับ PN ลงให้น้อยกว่า 14 วันและเริ่มให้ผู้ป่วยได้รับ EN ที่เร็วขึ้นภายใน 5 วันหลังคลอด แต่ทั้งนี้ภาวะดังกล่าวจำเป็นต้องมีการประเมินปัจจัยอื่นร่วมด้วยอีกมาก

จากผลการศึกษานี้พบว่าการได้ PN ที่มี NPcal:N ratio ที่มากกว่า 125 :1 มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด PNAC

ในทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,500 กรัม ณ โรงพยาบาลนครพิงค์ ทั้งนี้การวิจัยครั้งต่อไปควรศึกษาในทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 1,000 กรัม (Extremely Low Birth Weight, ELBW) เพื่อทดสอบว่า NPCal : N ratio มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด PNAC ด้วยหรือไม่

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ นพ.กิจจา เจียรวัฒนกก ประธานคณะกรรมการบริหารจัดการ งานวิจัยและวารสาร ร.พ.นครพิงค์ผู้ช่วยให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการนำเสนอผลงานวิจัย พญ.ปฐมาลักษณ์ เพือก่อง กุมารแพทย์ทารกแรกเกิดและปริกำเนิด ร.พ. นครพิงค์ผู้ช่วยให้คำปรึกษาทางวิชาการ อ.ดร.ภญ.ชิดชนก เรือนก้อน ผู้เชี่ยวชาญทางด้านระบาดวิทยาคลินิกทางการแพทย์ผู้ช่วยให้คำปรึกษาทางสถิติ ภญ.รศนา ธนะทิพานนท์หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม ผู้ให้โอกาสในการทำวิจัย ภก.มานพ ขันดี หัวหน้างานผลิตยาผู้สนับสนุนในการทำวิจัย และภก.เกษม เยาวภาคย์โสภณ อดีตหัวหน้างานผลิตยา ผู้ช่วยพัฒนาโปรแกรมบันทึกข้อมูล PN

เอกสารอ้างอิง

1. Nghiem-Rao TH, Dahlgren AF, Kalluri D, Cao Y, Simpson PM, Patel SB. Influence of gestational age and birth weight in neonatal cholesterol response to total parenteral nutrition. J Clin Lipidol 2016;10:891-7.
2. Boullata JI, Holcombe B, Sacks G, Gervasio J, Adams SC, Christensen M, et al. Parenteral nutrition safety committee, American society for parenteral and enteral nutrition. standardized competencies for parenteral nutrition order review and parenteral nutrition preparation, including compounding: The ASPEN model. Nutr Clin Pract 2016;31:548-5.
3. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, Huang EY, Abdullah F, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American pediatric surgical association outcomes and clinical trials committee systematic review. J Pediatr Surg 2012;47:225-40.
4. Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and in-

testinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014;38:70-85.

5. Dilsiz A. Total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical neonates. Tr. J. of Medical Sciences 1999;29:689-92.
6. Hsieh MH, Pai W, Tseng Hi. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors. Pediatr Neonatol 2009;50:202-7.
7. Dilsiz A. Total Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Surgical Neonates. Tr. J. of Medical Sciences 1999;29:689-92.
8. Steinbach M, Clark RH, Kelleher AS, Flores C, White R, Chace DH, et al. Demographic and nutritional factors associated with prolonged cholestatic jaundice in the premature infant. J Perinatol 2008;28(2):129-35.
9. Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants. J Pediatr 2008;152(1):59-62.
10. Tufano M, Nicastro E, Giliberti P, Vegnente A, Raimondi F, Iorio R. Cholestasis in neonatal intensive care unit: incidence, aetiology and management. Acta Paediatr 2009;98:1756-61.
11. Kim AY, Lim RK, Han YM, Park KH, Byun SY. Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis in Very Low Birth Weight Infants: A Single Center Experience. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2016;19:61-70.
12. Jolin-Dahel K, Ferretti E, Montiveros C. Parenteral nutrition-induced cholestasis in neonates: Where does the problem lie?. Gastroenterol Res Pract 2013;2013:1-6.
13. Alkharfy TM, Ba-Abbad R, Hadi A, Sobaih BH, AlFaleh KM. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants. Saudi J Gastroenterol 2014;20:293-14. Ray CA.
14. Parenteral nutrition. In: Boh LE, editor. Clinical clerkship manual. Washington: Applied Therapeutics; 1993. p. 1-28.
15. Blau J, Sridhar S, Mathieson S, Chawla A. Effects of protein/nonprotein caloric intake on parenteral nutrition associated cholestasis in premature infants weighing 600-1000 grams. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2007;31:487-90.
16. Shin JI, Namgung R, Park MS, Lee C. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? Eur J Pediatr

- 2008;167:197-202.
17. Rollins MD, Ward RM, Jackson WD, Mulroy CW, Spencer CP, Ying J, et al. Effect of decreased parenteral soybean lipid emulsion on hepatic function in infants at risk for parenteral nutrition-associated liver disease: a pilot study. *J Pediatr Surg* 2013;48:1348-56.
 18. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 2007;165:710-8.