

# อัตราการเร็วของการเจริญเติบโต ในทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวแรกเกิด ต่ำกว่า 1,250 กรัม

อนิตา ลูวีระ\*, ดร.จิตรดา ทองดี\*\*

**ความเป็นมา:** ปัญหาภาวะเจริญเติบโตช้าภายนอกครรภ์ (Extrauterine growth retardation, EUGR) เป็นปัญหาที่สำคัญที่พบบ่อยในทารกคลอดก่อนกำหนด ซึ่งส่งผลต่อเนื่องเกี่ยวกับสุขภาพด้านร่างกาย และพัฒนาการในอนาคตและภาวะ EUGR มักสัมพันธ์กับทารกที่มีอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตที่ช้าในขณะที่รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล

**วัตถุประสงค์:** ศึกษาอัตราการเร็วของการเจริญเติบโต (Growth velocity) และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตที่ช้าในช่วงทารกแรกเกิดในทารกที่คลอดอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ (Very preterm infant) และน้ำหนักตัวแรกเกิดต่ำกว่า 1250 กรัม ตั้งแต่ มกราคม 2555 ถึง ธันวาคม 2563

**วิธีการศึกษา:** Descriptive study หาอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตด้านน้ำหนักตัวร่วมกับ retrospective analytic case control study ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของทารกที่มีอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตที่ช้า คือ กลุ่มที่ Weight gain velocity ต่ำกว่า 15 กรัม/กิโลกรัม/วัน โดยคำนวณด้วยวิธี Exponential 2 point จากวันที่ น้ำหนักตัวลดลงต่ำที่สุดถึงวันที่อายุครรภ์ครบ 36 สัปดาห์หรือได้กลับบ้าน (แล้วแต่อันใดมาถึงก่อนกัน)

**ผลการศึกษา:** ทารกที่เข้าเกณฑ์มีจำนวนทั้งหมด 175 ราย มีอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตด้านน้ำหนักเฉลี่ย  $15.3 \pm 2.7$  กรัม/กิโลกรัม/วัน พบทารกที่อัตราการเร็วของการเจริญเติบโตที่ช้าด้านน้ำหนัก จำนวน 74 ราย (42.2%) ผลเบื้องต้นพบเป็นกลุ่มที่มีน้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่า ( $p = 0.131$ ) เป็นเพศชายมากกว่า ( $p = 0.046$ ), Apgar score ที่ 5 นาที  $\leq 6$  ในสัดส่วนที่สูงกว่า ( $p = 0.012$ ), ทารกป่วยด้วยโรค RDS มากกว่า ( $p < 0.001$ ), พบภาวะ PDA มากกว่า ( $p < 0.001$ ) และมีภาวะเลือดออกในโพรงสมองชนิดรุนแรง (Severe IVH) มากกว่า ( $p = 0.031$ ) และเจ็บป่วยรุนแรงขณะรักษาตัวในโรงพยาบาลมากกว่าอย่างชัดเจน แต่เมื่อนำปัจจัยเสี่ยงเฉพาะช่วงแรกของชีวิตในการเกิดอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตที่ช้า พบว่าปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติมีเพียงโรค RDS OR 2.51 95%CI 1.08-5.83 ( $p = 0.033$ ) และ PDA OR 2.66 95%CI 1.12-6.31 ( $p = 0.025$ ) เท่านั้น ทั้งนี้พบภาวะ EUGR รวมทั้งหมด 119 ราย (68%) และพบว่าในกลุ่มอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตที่ช้า มี EUGR สูงถึง 86.5%

**สรุป:** ทารกคลอดก่อนกำหนดมีอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตด้านน้ำหนักเฉลี่ย  $15.3 \pm 2.7$  กรัม/กิโลกรัม/วันโดยปัจจัยเสี่ยงในช่วงแรกของชีวิตที่ทำให้ทารกมีอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตที่ช้า ได้แก่ การป่วยด้วยโรค RDS และ PDA

**คำสำคัญ:** ภาวะเจริญเติบโตช้าภายนอกครรภ์ EUGR อัตราการเร็วของการเจริญเติบโต growth velocity Very preterm infant

\*กลุ่มงานกุมารเวชศาสตร์

\*\*กลุ่มงานวิจัยและประเมินเทคโนโลยี โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

## ความเป็นมา

ปัจจุบันอัตราการรอดชีวิตของทารกคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์หลังประจำเดือนครั้งสุดท้าย (Postmenstrual age, PMA) ต่ำกว่า 32 สัปดาห์ (Very preterm infant) ทั่วโลกมีอัตราสูงขึ้นตั้งแต่เมื่อทารกกลับบ้านหรือเมื่อ PMA 36-40 สัปดาห์ยังพบปัญหาภาวะเจริญเติบโตช้าภายนอกครรภ์ (Extrauterine growth retardation, EUGR) ในอัตราที่ยังค่อนข้างสูง เช่นในประเทศสเปนพบ 66%<sup>1</sup>, ในสหรัฐอเมริกาและอิตาลีพบถึง 53.3% ในกลุ่มVLBW<sup>2</sup> และในแอฟริกาใต้พบ EUGR สูงถึง 88% ในกลุ่ม ELBW<sup>3</sup> เป็นต้น ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญเนื่องจากภาวะ EUGR มีผลต่อเนื่องในระยะยาว ได้แก่ ด้านการเจริญเติบโตทางกายไม่สมวัยตั้งแต่วัยทารกต่อเนื่องจนถึงวัยเด็ก<sup>4</sup> รวมถึงมีพัฒนาการที่ด้อยกว่าอย่างชัดเจน<sup>5</sup>

ทั้งนี้ภาวะ EUGR มักสัมพันธ์กับทารกที่มีอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตที่ช้า (Slow growth velocity) ในขณะที่รักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล<sup>6,7</sup> นอกจากนี้การเกิด Slow growth velocity ยังมีความสัมพันธ์กับพัฒนาการของทารกในเวลาต่อมา<sup>8</sup> ดังนั้นจุดมุ่งหมายในการดูแลทารกที่อายุครรภ์ต่ำกว่า 32 สัปดาห์นี้คือควรให้โภชนาการที่เหมาะสมให้ทารกมีอัตราการเร็วของการเจริญเติบโต (Growth velocity) เทียบเท่ากับทารกที่อยู่ในครรภ์มารดาที่อายุครรภ์เท่ากัน ( Intrauterine growth rate) คือ 15 กรัม/กิโลกรัม/วัน<sup>9</sup>

ผู้วิจัยสนใจศึกษา Growth velocity และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด Slow growth velocity ในช่วงทารกแรกเกิดของทารกคลอดก่อนกำหนดอายุครรภ์ต่ำกว่า 32 สัปดาห์ และน้ำหนักตัวแรกเกิดต่ำกว่า 1,250 กรัม เนื่องจากทารกกลุ่มนี้คลอดก่อนกำหนดในระยะเวลาสั้น มักมีความเจ็บป่วยหนักทางด้านร่างกาย ร่วมกับการทำงานของอวัยวะส่วนใหญ่ยังไม่สมบูรณ์ เช่น ผิวหนังที่บางมากทำให้มีการสูญเสียน้ำง่าย, ระบบทางเดินอาหารและเมตาบอลิกที่ยังไม่พร้อมทำให้ทารกไม่สามารถรับโภชนาการเต็มที่ เป็นต้น จึงมีโอกาสที่เกิด EUGR เทียบกับขณะที่ทารกอยู่ในครรภ์มารดาค่อนข้างสูง

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตด้านน้ำหนัก (weight gain velocity) ของทารกแรกเกิดคลอดก่อนกำหนดทั้งแบบรายสัปดาห์และช่วงเวลาต่างๆ ตั้งแต่แรกเกิดถึงอายุครรภ์ 36 สัปดาห์หรือถึงกลับบ้าน (แล้วแต่อันใดถึงก่อน)
2. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตด้านน้ำหนักช้า

## วิธีการศึกษา

Descriptive study ทวี growth velocity ร่วมกับ Retrospective analytic case control study หาปัจจัยเสี่ยงของทารกที่มี Slow growth velocity รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนในกลุ่มทารกที่คลอดตั้งแต่ 1 มกราคม 2555 ถึง 31 ธันวาคม 2563 โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มประชากรที่เข้าการศึกษา (Inclusion criteria) คือทารกที่คลอดอายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ และน้ำหนักตัวแรกเกิดต่ำกว่า 1,250 กรัม ซึ่งรอดชีวิตจนถึงอายุครรภ์ครบ 36 สัปดาห์ หรือได้กลับบ้าน (แล้วแต่อันใดมาถึงก่อนกัน) ซึ่งคลอดที่โรงพยาบาลนพรัตนราชธานีหรือรับส่งตัวมารักษาต่อภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังคลอดสำหรับทารกที่มีความพิการแต่กำเนิดรุนแรง, ทารกมีโรคประจำตัวที่มีโอกาสทำให้การเจริญเติบโตผิดปกติ เช่น Down syndrome, โรคหัวใจพิการรุนแรง, congenital infection เป็นต้น และผู้ป่วยที่ต้องส่งตัวไปรักษาตัวที่รพ อื่นนานมากกว่า 7 วัน ในช่วงก่อนอายุครรภ์ครบ 36 สัปดาห์จะถูกคัดออกจากการศึกษา

การคำนวณ Growth velocity ในการศึกษานี้ได้หา weight gain velocity 2 แบบคือ วิธี Exponential 2-point<sup>9</sup> และ  $\Delta Z$  weight โดยกำหนดระยะเวลาแบบทั้งรายสัปดาห์ และแบบช่วงเวลาต่างๆ โดยมีสูตรการคำนวณดังนี้

- วิธี Exponential 2-point

$$\text{ดังสูตร} = \frac{\ln W2/W1}{\text{จำนวนวันที่ต่างกัน}} * 1000$$

โดย W1 น้ำหนักตัวในวันที่เริ่มต้น และ W2 คือน้ำหนักตัวในวันสุดท้ายในช่วงเวลานั้น

•  $\Delta Z$  weight โดยหาผลต่างระหว่างค่า Z score ของน้ำหนักตัวในวันที่เริ่มต้นและ Z score ของน้ำหนักตัวในวันสุดท้ายในช่วงเวลานั้น (เทียบหา z-score จาก website Peditool<sup>10</sup> ซึ่งอ้างอิงจาก Fenton growth chart 2013)

จากนั้นแบ่งทารกเป็นสองกลุ่มตาม growth velocity (GV) ตามวิธี Exponential 2-point เพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงของการเจริญเติบโตช้าโดยกำหนดวันเริ่มต้นของการคำนวณ GV คือ วันที่ทารกมีน้ำหนักตัวลดลงมากที่สุด เนื่องจากรูปแบบการเจริญเติบโตของทารกนอกครรภ์นั้นจะมีน้ำหนักลดลงจนต่ำสุด (Postnatal weight loss stage) ในช่วง 4-7 วันแรกของชีวิตก่อนหลัง จากนั้นทารกจึงจะเริ่มมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น<sup>11</sup> สำหรับวันสุดท้ายคือวันที่ทารกมีอายุครรภ์ครบ 36 สัปดาห์หรือเมื่อกลับบ้าน (แล้วแต่อันใดมาถึงก่อนกัน) ซึ่งได้แก่กลุ่มที่มีอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตช้า (GV ต่ำกว่า 15 กรัม/กิโลกรัม/วัน) และกลุ่มที่มีอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตปกติ (GV  $\geq$  15 กรัม/กิโลกรัม/วัน) รวบรวมข้อมูลพื้นฐานของทารกทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของมารดาและการคลอด, ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย, ข้อมูลด้านการรักษาและวินิจฉัยโรค และข้อมูลด้านการเจริญเติบโตทางร่างกายของทารกเป็นต้น ทั้งนี้การวินิจฉัยภาวะ SGA และ EUGR อ้างอิงจาก Fenton growth curve 2013<sup>10</sup>

งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยและจริยธรรมวิจัยโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี เลขที่ใบรับรอง 33/2564

### การวิเคราะห์ข้อมูล

นำเสนอข้อมูลพื้นฐานของมารดาและทารกด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน และร้อยละ สำหรับตัวแปรแบ่งกลุ่ม ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและค่าพิสัยควอไทล์ (interquartile range) สำหรับตัวแปรที่เป็นค่าต่อเนื่อง เปรียบเทียบการกระจายของข้อมูลเหล่านี้ระหว่างทารก 2 กลุ่มด้วย Exact probability test , t-test หรือ Mann-Whitney U test

ตามลักษณะของข้อมูล คำนวณ Growth velocity จากทั้งสองสูตรนำเสนอด้วยค่า mean  $\pm$  SD หรือ median (IQR) ตามลักษณะของข้อมูล วิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่ออัตราการเจริญเติบโตช้าด้วย Multivariable logistic regression นำเสนอค่า Crude และ Multivariable Odds ratio

### ผลการวิจัย

ทารกคลอดก่อนกำหนดน้ำหนักอายุครรภ์ต่ำกว่า 32 สัปดาห์และมีน้ำหนักตัวแรกเกิดต่ำกว่า 1,250 กรัม ทั้งหมดที่เข้าเกณฑ์มีจำนวนทั้งหมด 175 ราย (ทารกทั้งหมด 285 ราย เสียชีวิตก่อนอายุครรภ์ครบ 36 สัปดาห์ จำนวน 87 ราย ส่งตัวไปรักษาที่อื่นรวม 10 ราย Congenital HSV 2 ราย อื่นๆ รวม 11 ราย) มีอัตราความเร็วของการเจริญเติบโตค่าน้ำหนักเฉลี่ย  $15.3 \pm 2.7$  กรัม/กิโลกรัม/วัน (ตารางที่ 4)

การศึกษานี้พบทารกกลุ่มที่มีอัตราการเร็วของการเจริญเติบโตช้า (GV ต่ำกว่า 15 กรัม/กิโลกรัม/วัน) มีจำนวน 74 ราย (42.3%) สำหรับข้อมูลด้านมารดาพบว่ามารดาของทารกทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่ฝากครรภ์ไม่ต่ำกว่า 3 ครั้ง (60.3% และ 53.4%) ไม่ได้รับ antenatal steroid (41.9% และ 42.6%) และวิธีคลอดปกติ (51.3% และ 52.0%) บางส่วนมีภาวะน้ำเดินนานกว่า 18 ชั่วโมง (23% และ 23.8%) แต่กลุ่มที่มี GV ปกติ มารดามีสัดส่วนการเป็นความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์สูงกว่าชัดเจน (4.0% และ 19.8%) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 Dermographic data ของมารดา

	GV <15 gm/kg/ day(n,(%)) n = 74	GV ≥15 gm/kg/ day(n,(%)) n = 101	p-value
Antenatal care (ครั้ง)			0.066
0	13(17.8)	23(22.8)	
1-2	16(21.9)	24(23.8)	
≥3	44(60.3)	54(53.4)	
Antenatal steroid (dose)			0.924
no	31(41.9)	43(42.6)	
Partial course	23(31.1)	26(25.7)	
Complete course	20(27.0)	32(31.7)	
Maternal PROM ≥ 18 hours	17(23.0)	24(23.8)	1.000
Maternal Hypertension	3(4.0)	20(19.8)	0.017
Route of delivery			0.073
Normal labour	38(51.3)	52(52.0)	
Cesarian section	21(28.4)	39(39.0)	
Breech assisting	15(20.3)	9(9.0)	

ทารกทั้งสองกลุ่ม ส่วนใหญ่คลอดขณะอายุครรภ์ 28 สัปดาห์ขึ้นไป (52.7% และ 69.3%) เชื้อชาติไทย (75.7% และ 74.3%) มีบางส่วนที่เป็นเด็กแฝด (9.5% และ 13.9%) มีภาวะ PPHN (2.7% และ 4.9%) Feeding intolerance (25.7% เท่ากัน) และพบภาวะ Early onset sepsis (17.6% และ 11.9%) แต่ทารกที่มี Slow growth velocity มีน้ำหนักแรกเกิดต่ำกว่า (p=0.131) ในขณะที่มีสัดส่วนเพศชายมากกว่า (p=0.046), Apgar score ที่ 5 นาที ≤ 6 ในสัดส่วนที่สูงกว่า (p= 0.012) ป่วยด้วยโรค RDS มากกว่า (p <0.001) พบภาวะ PDA มากกว่า (p <0.001) และมีภาวะเลือดออกในโพรงสมองชนิดรุนแรง (Severe IVH) มากกว่าอย่างชัดเจน (p 0.031) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูล Demographic data ของทารกในช่วงแรกของชีวิต

	GV <15 gm/kg/ day (n,(%)) n = 74	GV ≥15 gm/kg/ day (n,(%)) n = 101	p-value
Gestation age (week)			0.092
<25 week	4(5.4)	3(3.0)	
25-27 6/7 week	31(41.9)	28(27.7)	
28-31 6/7 week	39(52.7)	70(69.3)	
Birthweight (gram) (Mean(SD))	988.6(155.1)	1024.8(156.9)	0.131
Birthweight Z-score (Median,IQR)	-0.05(-0.48,0.49)	-0.17(-0.73,0.32)	0.090
Length at Birth (c.m.) (Mean(SD))	35.1(2.5)	36.2(2.4)	0.007
Length Z-score at Birth (Median,IQR)	0.02(-0.78,0.37)	-0.02(-0.71,0.61)	0.718
HC at Birth (c.m.) (Mean(SD))	24.6(1.6)	25.2(1.6)	0.008
HC Z-score at Birth (Median,IQR)	-0.34(-0.84,0.31)	-0.29(-0.79,0.46)	0.989
SGA	4(5.4)	7(6.9)	0.762
Male gender	41(55.4)	40(39.6)	0.046
Race Thai	56(75.7)	75(74.3)	0.474
Multiple gestation	7(9.5)	14(13.9)	0.482
Apgar score at 5 min £ 6	36(49.3)	30(30.0)	0.012
RDS	62(83.8)	53(52.5)	<0.001
PDA	48(64.9)	32(31.7)	<0.001
PPHN	2(2.7)	5(4.9)	0.700
Apnea of prematurity	58(79.4)	89(88.1)	0.140
Feeding intolerance	19(25.7)	26(25.7)	1.000
Early onset sepsis	13(17.6)	12(11.9)	0.382
Severe IVH (grade III,IV)	14(20)	7(7.4)	0.031
Maximum weight loss(%) (Median,IQR)	9.6(6.5,13.5)	10.2(7.5,13.4)	0.326
Day of weight nadir (Mean(SD))	5.1(2.2)	5.5(1.7)	0.272
Day to regaining birthweight (Mean(SD))	11.7(4.8)	12.2(4.2)	0.474

HC- Head circumference , SGA-Small for Gestational Age , RDS-Respiratory Distress syndrome, PDA-Patent Ductus Arteriosus, PPHN-Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn, IVH-Intraventricular Hemorrhage

ในขณะที่อยู่รพ. ทารกกลุ่ม Slow growth velocity มีความเจ็บป่วยรุนแรงมากกว่าอย่างเช่นพบภาวะ Late onset sepsis สูงกว่า (58.1%) Chronic lung disease มากกว่า (39.1%) VAP สูงกว่า (27.0%) มีระยะเวลาใส่เครื่องช่วยหายใจนานกว่าทั้งยังได้รับ Postnatal steroid

สูงกว่าด้วย (27.0 %) ทั้งนี้เป็นกลุ่มที่ระยะเวลารับนมเต็มทีนานกว่า (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3** Demographic data ของทารกระหว่างอยู่ใน รพ.

	GV <15 gm/kg/day (n,(%)) n = 74	GV ≥15 gm/kg/day (n,(%)) n = 101	p-value
Late onset sepsis	43(58.1)	40(39.6)	0.045
NEC	4(5.1)	6(5.9)	0.295
VAP	20(27)	10(9.9)	0.004
CLD (Moderate to Severe)	29(39.1)	14(13.8)	<0.001
ROP (Required surgery)	7(9.5)	9(9.1)	1.000
Day to achieving full feeds (Median,IQR)	17(13,26)	15(12,20)	0.033
Day of mechanical ventilator (Median,IQR)	39(12,63)	9(4,35)	<0.001
Day of CPAP(Median,IQR)	6(3,12)	7(3,13)	0.694
Length of stay (days) (Median,IQR)	83(70,115)	58(49,73)	<0.001
Postnatal steroid	20(27.0)	6(5.9)	<0.001
PMA at Discharge or 36 wk (Mean(SD))	36(0.3)	35.8(0.6)	0.002
Weight at D/C or PMA 36 wk (gram) (Mean(SD))	1776.5 (303.2)	1993.16(253.5)	<0.001
Weight Z-score at D/C or PMA 36 wk (Median,IQR)	-2.19(-2.71,-1.53)	-1.40(-1.83,-0.95)	<0.001
Length at D/C or PMA 36 wk (c.m.) (Mean(SD))	42.4(2.7)	43.6(2.4)	0.009
Length Z-score at D/C or PMA 36 wk (Median,IQR)	-1.74 (-2.13,-1.19)	-1.16 (-1.88,-0.28)	0.001
HC at D/C or PMA 36 wk (c.m) (Mean(SD))	29.2(1.8)	30.5(1.5)	<0.001
HC Z-score at D/C or PMA 36 wk (Median,IQR)	-2.21 (-2.89,-1.23)	-0.85 (-1.67,-0.29)	<0.001
EUGR at D/Cor PMA 36 wk	64(86.5)	55(54.4)	<0.001

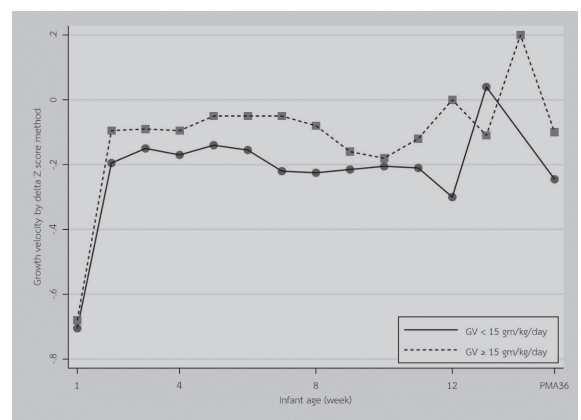
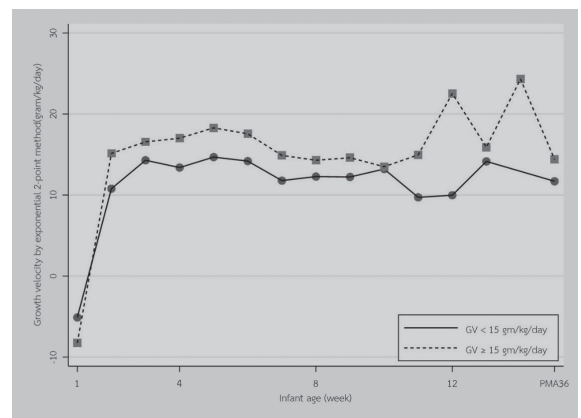
PMA- Postmenstrual age , D/C – Discharge, NEC- Necrotizing Enterocolitis , VAP- Ventilator Associated Pneumonia , CLD - Chronic lung disease ,ROP-Retinopathy of Prematurity , EUGR-Extrauterine Growth Retardation

สำหรับ Growth velocity ในช่วงเวลาต่างๆ นั้น เมื่อคำนวณอัตราการเจริญเติบโตในกลุ่มทารกที่มี Slow growth velocity พบว่ามี Growth velocity ต่ำกว่ากลุ่มทารกที่มีอัตราการเจริญเติบโตปกติทุกช่วงเวลา ไม่ว่าจะ

จะเป็นช่วงแรกเกิดถึงวันที่น้ำหนักตัวลดลงมากที่สุด ช่วงวันที่น้ำหนักตัวลดลงมากที่สุดถึงอายุ 28 วัน หรือแม้กระทั่งช่วงอายุ 28วันถึงอายุครรภ์ 36 สัปดาห์หรือกลับบ้าน (ตารางที่ 4) เช่นเดียวกับถ้าเทียบเป็นรายสัปดาห์พบว่าหลังสัปดาห์ที่สองกลุ่มที่มี Slow growth velocity จะมี growth velocity ต่ำกว่าตลอด (ภาพที่ 1)

**ตารางที่ 4** Growth velocity ที่ช่วงเวลาต่างๆกัน

Period	Over all (n=175)		GV <15 gm/kg/day (n=74)		GV ≥15 gm/kg/day (n=101)	
	G.V (gm/kg/day)	Δ Z-score	G.V (gm/kg/day)	Δ Z-score	G.V (gm/kg/day)	Δ Z-score
	mean(SD)	median(IQR)	mean(SD)	median(IQR)	mean(SD)	median(IQR)
At birth - Day 28	8.3(6.9)	-1.1 (-1.39,-0.86)	7.2(3.1)	-1.34 (-1.47,-0.99)	9.1(8.7)	-1.02 (-1.23,-0.83)
Nadir - Day 28	15.3(8.2)	-0.13 (-0.75,0.42)	13.4(3.7)	-0.27 (-0.83,0.5)	16.6(10.1)	-0.08 (-0.71,0.38)
Day 28 - D/C or PMA 36 wk	15.4(7.2)	-0.43 (-0.84,-0.12)	12.6(3.5)	-0.82 (-1.13,-0.54)	17.4(8.4)	-0.19 (-0.39,0.01)
At birth - D/C or PMA 36 wk	11.7 (2.4)	-1.51 (-2.04,-1.15)	9.9(2.1)	-2.07 (-2.56,-1.76)	13.0(1.6)	-1.21 (-1.51,-0.95)
Nadir - D/C or PMA 36 wk	15.3(2.7)	-0.7 (-1.47,-0.03)	12.8(2.0)	-1.24 (-1.76,-0.48)	17.1(1.4)	-0.36 (-0.91,0.24)



**ภาพที่ 1** แสดง Growth velocity รายสัปดาห์



เมื่อพิจารณาปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุให้ทารกมี Slow growth velocity โดยพิจารณาจากปัจจัยขณะมารดาตั้งครรภ์ ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูงในมารดาและมารดาได้รับสเตียรอยด์ครบก่อนคลอด ร่วมกับปัจจัยของทารกในช่วงแรกเกิดได้แก่ เพศ, คะแนน Apgar ที่อายุ 5 นาที  $\leq 6$ , โรค RDS, โรค PDA, ภาวะ feeding intolerance, Early onset sepsis และภาวะ IVH ที่รุนแรง เป็นต้น นำมาพิจารณาร่วมกันด้วยสมการถดถอยพหุแบบโลจิสติกพบว่า โรค RDS เพิ่มความเสี่ยงให้ทารกเติบโตช้า Odd ratio 2.51, 95%CI 1.08-5.83 (p 0.033) และภาวะ PDA นั้นเพิ่มความเสี่ยงให้ทารกเติบโตช้าเช่นกัน Odd ratio 2.66, 95%CI 1.12-6.31 (p=0.025) ทั้งนี้ปัจจัยที่อาจเพิ่มความเสียหายให้ทารกเติบโตช้าได้แก่ คะแนน Apgar score ที่อายุ 5 นาที  $\leq 6$  หรือทารกที่มีภาวะ IVH ที่รุนแรง เป็นต้น (ตารางที่ 5)

**ตารางที่ 5** วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการเจริญเติบโตช้า

Association factor	Crude OR	95% C.I.	p value	mOR	95% C.I.	p value
Maternal Hypertension	0.38	(0.18-0.78)	0.008	0.59	(0.28-1.23)	0.161
Antenatal steroid (complete course)	0.80	(0.41-1.54)	0.506	1.25	(0.54-2.91)	0.603
Male	1.89	(1.03-3.48)	0.039	1.60	(0.79-3.23)	0.190
Apgar score at 5 min $\leq 6$	2.27	(1.21-4.25)	0.010	1.15	(0.54-2.45)	0.710
RDS	4.68	(2.25-9.72)	<0.001	2.51	(1.08-5.83)	0.033
PDA	3.98	(2.11-7.51)	<0.001	2.66	(1.12-6.31)	0.025
Feeding intolerance	1.00	(0.50-1.98)	0.992	1.52	(0.68-3.45)	0.307
Early onset sepsis	1.58	(0.68-3.70)	0.291	2.02	(0.72-5.68)	0.181
Severe IVH	3.11	(1.18-8.18)	0.022	2.13	(0.68-6.65)	0.193

mOR-Multivariable ODD ratio

## อภิปราย

อัตราการเร็วของการเจริญเติบโตด้านน้ำหนักของทารกทั้งหมดโดยวิธี Exponential 2 point ตั้งแต่วันที่ทารกมีน้ำหนักตัวต่ำสุดถึงอายุครรภ์ครบ 36 สัปดาห์หรือวันที่กลับบ้าน มีค่าเฉลี่ย  $15.3 \pm 2.7$  กรัม/กิโลกรัม/วัน (ตารางที่ 4) ซึ่งเทียบเท่ากับอัตราการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ (intrauterine growth rate)

ในทารกกลุ่มที่มีอัตราความเร็วของการเจริญเติบโตช้า (Growth velocity < 15 กรัม/กิโลกรัม/วัน) พบปัจจัยเสี่ยงด้านมารดาและทารกในช่วงแรกของชีวิตที่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ภาวะ PDA ซึ่งเป็นปัจจัยที่พบในหลายการศึกษาที่มีผู้ป่วยคล้ายกันหรือต่างกันเล็กน้อย เช่น Raturi S และคณะ<sup>12</sup> ศึกษา growth velocity ในกลุ่ม ELBW ในสิงคโปร์, Mabhandi T และคณะ<sup>13</sup> ศึกษาในกลุ่ม ELBW ในประเทศอัฟริกาใต้ เช่นเดียวกับ Lee LY และคณะ<sup>14</sup> ศึกษาใน VLBW ของมาเลเซียและสิงคโปร์ เนื่องจากทารกที่มี PDA ทำให้ทารกมีภาวะ Congestive heart failure ส่งผลต่อการเติบโตโดยตรง บางรายอาจมีภาวะแทรกซ้อนตามมาเช่น ลำไส้ได้รับเลือดลดลงจึงมีภาวะ feeding intolerance ตามมาพร้อมกับวิธีการรักษาจำเป็นต้องจำกัดปริมาณสารน้ำส่งผลทำให้ทารกได้รับสารอาหารลดลง ทั้งนี้การส่งต่อเพื่อรับการวินิจฉัยหรือการผ่าตัดยังมีข้อจำกัด

ในการศึกษานี้ยังพบว่า RDS เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอีกด้วยเช่นกันซึ่งไม่พบในการศึกษาต่างๆ ดังกล่าวข้างต้น เนื่องจากทารกที่ป่วยด้วย RDS มีการเพิ่มของ work of breathing ซึ่งมีการใช้พลังงาน (caloric expenditure) ที่สูงกว่า<sup>15</sup> ทำให้ต้องการสารอาหารและพลังงานสูงกว่าเพื่อใช้ในการเติบโต

สำหรับโรค NEC พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้ slow growth velocity จากการศึกษาอื่นแต่การศึกษานี้ไม่พบ เนื่องจากทารกที่ป่วยด้วย NEC ที่มีอาการรุนแรงนั้นต้องถูกส่งตัวไปรักษาตัวต่อยังสถานพยาบาลอื่นหรือเสียชีวิตก่อนเวลาที่ทำการประเมินผลจึงถูกตัดออกจากการศึกษา และบางปัจจัยที่พบในการศึกษาอื่นแต่ไม่ใช้ในการศึกษานี้เนื่องจากผู้วิจัยเห็นว่าปัจจัยดังกล่าวเป็นปัจจัยที่เกิดขึ้นระหว่างการประเมิน growth velocity เช่น Chronic lung disease, Late onset neonatal sepsis, การได้รับ Postnatal steroid เป็นต้น ส่วนปัจจัยที่อาจมีผลบวกต่อ growth velocity นั้นพบว่าทารกที่มารดาได้รับ Antenatal steroid ครบถ้วนก่อนคลอดน่าจะมีการเจริญเติบโตที่ดีกว่าเพราะทำให้อุบัติการณ์ของ RDS ลดลงแต่ในการศึกษานี้ขนาดการศึกษาไม่เพียงพอที่จะสรุปว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างชัดเจนหรือไม่

จุดเด่นของการศึกษานี้คือสามารถเก็บข้อมูลด้านการเจริญเติบโตตามช่วงเวลาได้อย่างละเอียดทำให้สามารถนำเสนอ growth velocity ได้หลายช่วงเวลา ในขณะที่ข้อจำกัดของการศึกษานี้จากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังคือข้อมูลจากเวชระเบียนบางส่วนไม่สมบูรณ์ เช่น ระยะเวลาที่ทารก NPO, การได้รับ inotrope, รายละเอียดของการได้รับโภชนาการในช่วงแรก เป็นต้น ทั้งนี้พบว่าทารกกลุ่ม Slow growth velocity นั้นมักมี growth velocity รายสัปดาห์ช้ากว่าตั้งแต่สัปดาห์ที่สองจนถึงอายุครรภ์ 36 สัปดาห์หรือเมื่อกลับบ้าน (ภาพที่ 1) และทุกช่วงเวลา (ตารางที่ 4) ในการศึกษาครั้งนี้พบภาวะการเจริญเติบโตช้าภายนอกครรภ์ (EUGR) 68% ใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ Zhao X และคณะ<sup>16</sup> ที่จีนพบ EUGR ของ VLBW ขณะกลับบ้าน 67.2% นอกจากนี้พบว่าทารกกลุ่มที่มีอัตราการเจริญเติบโตช้าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ EUGR อย่างชัดเจน (86.5%) ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Horbar JD และคณะ<sup>7</sup>

## สรุป

อัตราความเร็วของการเจริญเติบโตมีค่าเฉลี่ย  $15.3 \pm 2.7$  กรัม/กิโลกรัม/วัน โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการเจริญเติบโตช้าได้แก่ RDS และ PDA ทั้งนี้ผู้วิจัยเสนอให้ประเมิน growth velocity เป็นรายสัปดาห์ในทารกกลุ่มเสี่ยง เพื่อค้นหาทารกที่เติบโตช้าและนำไปปรับปรุงแก้ไขการให้โภชนาการอย่างทันที่และส่งผลป้องกันการเกิดภาวะการเจริญเติบโตช้าภายนอกครรภ์

## เอกสารอ้างอิง

1. Izquierdo Renau M, Aldecoa-Bilbao V, Balcells Esponera C, Del Rey Hurtado de Mendoza B, Iriando Sanz M, Iglesias-Platas I. Applying Methods for Postnatal Growth Assessment in the Clinical Setting: Evaluation in a Longitudinal Cohort of Very Preterm Infants. *Nutrients*. 2019;11(11):2772. Published 2019 Nov 14. doi:10.3390/nu11112772.

2. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(1):F50-F55. doi:10.1136/archdischild-2014-308095.
3. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Shaik NB, Bandiya P, Nanda D, et al. ELBW and ELGAN outcomes in developing nations-Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255352. Published 2021 Aug 5. doi:10.1371/journal.pone.0255352.
4. Takayanagi T, Shichijo A, Egashira M, Egashira T, Mizukami T. Extrauterine growth restriction was associated with short stature and thinness in very low birthweight infants at around six years of age. *Acta Paediatr*. 2019;108(1):112-117. doi:10.1111/apa.14433.
5. Ong KK, Kennedy K, Castañeda-Gutiérrez E, Forsyth S, Godfrey KM, Koletzko B, et al. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review. *Acta Paediatr*. 2015;104(10):974-986. doi:10.1111/apa.13128.
6. Peila C, Spada E, Giuliani F, Maiocco G, Raia M, Cresi F, et al. Extrauterine Growth Restriction: Definitions and Predictability of Outcomes in a Cohort of Very Low Birth Weight Infants or Preterm Neonates. *Nutrients*. 2020;12(5):1224. Published 2020 Apr 26. doi:10.3390/nu12051224.
7. Horbar JD, Ehrenkranz RA, Badger GJ, Edwards EM, Morrow KA, Soll RF et al. Weight Growth Velocity and Postnatal Growth Failure in Infants 501 to 1500 Grams: 2000-2013. *Pediatrics*. 2015;136(1):e84-e92. doi:10.1542/peds.2015-0129.
8. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(4):1253-1261. doi:10.1542/peds.2005-1368.

9. Fenton TR, Anderson D, Groh-Wargo S, Hoyos A, Ehrenkranz RA, Senterre T. An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants-Evaluation of Practical Bedside Methods. *J Pediatr.* 2018;196:77-83. doi:10.1016/j.jpeds.2017.10.005.
10. Fenton 2013 Electronic Growth Chart Available from: <https://peditools.org/fenton2013/index.php>.
11. Wright CJ, Posencheg MA, Seri I, Evans JR. Fluid, Electrolyte and Acid-Base Balance. In: Gleason CA, Juul SE, editors. *Avery's diseases of the newborn*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Elsevier; 2018. p 368-389.
12. Raturi S, Zheng Q, Daniel LM, Shi L, Rajadurai VS, Agarwal PK. Nutritional intake and growth velocity in preterm extremely low-birthweight infants in Asia: Are we doing enough?. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(12):1199-1207. doi:10.1111/jpc.13630.
13. Mabhandi T, Ramdin T, Ballot DE. Growth of extremely low birth weight infants at a tertiary hospital in a middle-income country. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):231. Published 2019 Jul 11. doi:10.1186/s12887-019-1568-6.
14. Lee LY, Lee J, Niduvaje K, Seah SS, Atmawidjaja RW, Cheah FC. Nutritional therapies in the neonatal intensive care unit and post-natal growth outcomes of preterm very low birthweight Asian infants. *J Paediatr Child Health.* 2020;56(3):400-407. doi:10.1111/jpc.14634.
15. Jackson JC. Respiratory Disorders in the Preterm Infant. In: Gleason CA, Juul SE, editors. *Avery's diseases of the newborn*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Elsevier; 2018. p 653-667.
16. Zhao X, Ding L, Chen X, Zhu X, Wang J. Characteristics and risk factors for extrauterine growth retardation in very-low-birth-weight infants. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(47):e23104. doi:10.1097/MD.00000000000023104.



# Growth velocity in very preterm infant < 1,250 gm

Anita Luvira,MD\* , Chitrada Thongdee\*\*

\*Department of pediatrics, \*\* Department of Research and Technology Assessment

Nopparatrajathanee hospital

**Background:** In very preterm infant (gestational age fewer than 32 weeks), extrauterine growth retardation (EUGR) frequently influences subsequent growth failure and development. EUGR is commonly linked to a premature infant with a slow growth velocity while hospitalized.

**Objective:** To evaluate and identify risk factors for slow growth velocity in very preterm infants born between January 2012 and December 2020 with a birth weight of less than 1250 grams during the early neonatal period.

**Methods:** Both descriptive and retrospective analytical case control studies were conducted. The exponential 2 points approach was used to calculate the weight gain velocity of all infants. The period was between the nadir (day of maximum weight loss) and at PMA 36 weeks or discharged (whichever comes first). Growth velocity of less than 15 g/kg/day was used to classify infants with slow growth.

**Results:** There were 175 very preterm newborns in all, with an average growth rate of  $15.3 \pm 2.7$  gram/kg/day. A total of 74 neonates (42.3%) showed slow growth rate. Initially, This group had lower birthweight ( $p = 0.131$ ), more male ( $p = 0.046$ ), Apgar score at 5 minutes  $\leq 6$  ( $p = 0.012$ ), RDS ( $p < 0.001$ ), PDA ( $p < 0.001$ ) and severe IVH ( $p 0.031$ ). Also, the group was more severely ill while hospitalized. However, multivariable logistic regression showed statistically only two risk factors in the early neonatal period that associated with poor growth velocity were RDS OR 2.51 95%CI 1.08-5.83 ( $p 0.033$ ) and PDA OR 2.66 95%CI 1.12-6.31 ( $p 0.025$ ). Furthermore, at PMA 36 weeks or discharge, 119 out of 175 infants had EUGR. In the poor growth group, EUGR is evident in 64 newborns (86.5%).

**Conclusions:** The weight gain velocity was  $15.3 \pm 2.7$  gm/kg/day. RDS and PDA were significant risk factors for poor growth velocity of very preterm infants during the early neonatal period.

**Keywords:** Weight gain velocity , Growth velocity , EUGR , very preterm infant