

การศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับบิลิรูบินและภาวะตัวเหลืองผิดปกติในทารกแรกเกิดไทย



นางสาวรพีพรรณ หาญสืบสาย


สถาบันวิทยบริการ
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-1755-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREDICTIVE NOMOGRAM FOR HYPERBILIRUBINEMIA IN THAI NEWBORNS



Miss Rapeephun Hansuebsai

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pediatrics

Department of Pediatrics

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN : 974-53-1755-1

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับบิลิรูบินและภาวะตัวเหลือง ผิดปกติในทารกแรกเกิดไทย
โดย	นางสาวรพีพรรณ หาญสืบสาย
สาขาวิชา	กุมารเวชศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์นายแพทย์อิศรางค์ นุชประยูร
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิมล สรรพวัฒน์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้มหาวิทยาลัยฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์สังคม จงพิพัฒน์วณิชย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์อิศรางค์ นุชประยูร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิมล สรรพวัฒน์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์พันเอกแพทย์หญิงปรียาพันธ์ แสงอรุณ)

รพีพรรณ หาญสืบสาย : การศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับบิลิรูบิน และภาวะตัวเหลืองผิดปกติ
ในทารกแรกเกิดไทย. (PREDICTIVE NOMOGRAM FOR HYPERBILIRUBINEMIA IN THAI
NEWBORNS) อ. ที่ปรึกษา :รศ.น.พ. อิศรางค์ นุชประยูร, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.พ.ญ.ศุวิมล
สรรพวัฒน์ 50หน้า. ISBN 974-53-1755-1

วัตถุประสงค์: เพื่อสร้างกราฟPREDICTIVE NOMOGRAM ของระดับบิลิรูบินของเด็กไทยซึ่ง
สามารถใช้พยากรณ์ภาวะตัวเหลืองได้

วิธีการดำเนินการวิจัย: ศึกษาจากทารกที่คลอดครบกำหนดจำนวน392ราย (อายุครรภ์ \geq 37
สัปดาห์และน้ำหนักตัวมากกว่า2500กรัม) ซึ่งคลอดที่ร.พ.จุฬาลงกรณ์ด้วยวิธีผ่าท้องคลอดในช่วงพ.ย. 2546
- พ.ค.2547 โดยทารกที่ได้รับการส่องไฟ ทารกที่มีกลุ่มเลือดเอหรือบีและมารดากลุ่มเลือดโอ ทารกที่มี
ภาวะขาดเอนไซม์G6PDจะถูกคัดออกจากการสร้างNomogram ทารกจะได้รับการตรวจร่างกายและวัดค่าบิ
ลิรูบินทางผิวหนังโดยใช้เครื่อง BILICHECK® 1ครั้งต่อวันเป็นเวลาอย่างน้อย4วันติดกัน โดยนำค่าบิลิรูบินที่
ได้มาหาค่าเปอร์เซ็นต์เพื่อสร้างกราฟHOUR-SPECIFIC TRANSCUTANEOUS BILIRUBIN

ผลการวิจัย: ทารกจำนวน284รายที่เข้าเกณฑ์ในการสร้างกราฟ HOUR-SPECIFIC
TRANSCUTANEOUS BILIRUBIN ระดับบิลิรูบินทางผิวหนังที่75เปอร์เซ็นต์ไทล์เมื่ออายุ24, 48, 72, 96
ชั่วโมง คือ 6.0, 9.0, 10.5, \geq 10.5มก/ดล.ตามลำดับ ในการศึกษาพบทารกได้รับการส่องไฟ32รายมีระดับบิ
ลิรูบินทางผิวหนังมากกว่า95เปอร์เซ็นต์ไทล์23คน(72%) มีความไวต่อการส่องไฟ71% ความจำเพาะต่อการ
ส่องไฟ90% มีค่า likelihood ratio(LR)เท่ากับ7.5 ทารกทั้ง32คน(100%)ที่ได้รับการส่องไฟมีระดับค่าตัว
เหลืองมากกว่า75เปอร์เซ็นต์ไทล์ มีความไวต่อการส่องไฟ100% ความจำเพาะต่อการส่องไฟ53% LRเท่ากับ
2.1 ไม่พบว่าทารกที่มีระดับบิลิรูบินต่ำกว่า40เปอร์เซ็นต์ไทล์มีความเสี่ยงต่อการส่องไฟ

สรุปผลการวิจัย: กราฟHOUR-SPECIFIC TRANSCUTANEOUS BILIRUBIN สามารถพยากรณ์ภาวะตัวเหลือง
ที่ต้องการรักษาได้

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์
ปีการศึกษา2547

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4774766030 : MAJOR PEDIATRICS

KEY WORD : NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA / HOUR-SPECIFIC TRANSCUTANEOUS
NOMOGRAM

RAPEEPHUN HANSUEBSAI :PREDICTIVE NOMOGRAM FOR HYPERBILIRUBINEMIA
IN THAI NEWBORNS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. ISSARANG
NUCHPRAYOON, THESIS COADVISOR : ASST. PROF. SUVIMON SANPAVAT ,50pp.
ISBN 974-53-1755-1

OBJECTIVE : To construct a predictive of hour-specific bilirubin nomogram in Thai
fullterm newborns .

SETTING : Pediatric neonatal unit, Chulalongkorn Memorial Hospital.

METHODS : Three hundred – ninety two infants (GA \geq 37 wks and BW \geq 2500gm)
born by cesarean section between November 2003 and May 2004 were included for the
study. Transcutaneous bilirubin (TcB) levels (by Bilicheck® device) were measured once
daily for 4 consecutive days .The data from newborns with phototherapy, G6PD deficiency,
and ABO incompatibility were excluded. A percentile – based bilirubin nomogram was
constructed from hour –specific transcutaneous values of newborns who do not meet
exclusion criteria.

RESULTS : Percentile-based bilirubin measurement was constructed from 284
healthy infants. TcB values at 75 percentile were 6.0, 9.0, 10.5, \geq 10.5 mg/dl at 24, 48, 72,
96 hours respectively. Of 32 infants who had significant hyperbilirubinemia requiring
phototherapy, and 23 (72%) had TcB above 95 percentile. (Likelihood ratio (LR) =7.5,
sensitivity =71%, specificity =90%), and thirty-two infants who phototherapy were above 75
percentile. (LR =2.1, sensitivity =100%, speicificity = 53%). There was no risk for
phototherapy whose TcB below 40 percentile .

CONCLUSIONS : The hour-specific transcutaneous bilirubin can predict newborn at
risk for significant hyperbilirubinemia and phototherapy.

Department of Pediatrics

Field of study Pediatrics

Academic year 2004

Student's signature.....

Advisor's signature.....

Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์อิศรางค์ นุชประยูร อาจารย์ที่
ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิมล สรรพวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์ร่วมเป็นอย่างยิ่ง ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา ข้อคิดและคำแนะนำต่างๆในการวิจัย

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์สังคม จงพิพัฒน์วณิชย์ ที่กรุณาให้
คำชี้แนะ และแนะแนวทางการวิจัยเพิ่มเติมทำให้เนื้อหามีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณพยาบาลแผนกกุมารและแผนกห้องคลอด เจ้าหน้าที่แผนกห้อง
คลอดที่ให้ความช่วยเหลือเก็บข้อมูลและเก็บตัวอย่างเลือดจากรกเป็นอย่างดี ระหว่าง
ทำการศึกษาครั้งนี้

ขอขอบคุณพ.ญ.ธันยนันท์ ธนวุฒิวัดมน์ ที่ได้ให้คำปรึกษา คำแนะนำดีๆด้านการ
ทำวิจัยและการวิเคราะห์ข้อมูล

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และบูรพาคุณาจารย์ทุกท่านที่เป็น
หลัก และเป็นกำลังใจที่ดีให้กับผู้นิพนธ์เสมอมา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ	
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
คำถามของการวิจัย.....	3
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
รูปแบบการวิจัย.....	4
สมมติฐานของการวิจัย.....	4
วิธีดำเนินการวิจัย.....	4
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	5
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	6
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
แนวคิดและทฤษฎี.....	7
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	
ประชากรเป้าหมายและเกณฑ์ในการคัดเลือกและคัดออกจากการศึกษา.....	15
การสุ่มตัวอย่าง.....	16
การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	16

การสังเกตและการวัด.....	16
วิธีทำการวิจัย.....	18
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	19
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	19
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	
ข้อมูลทั่วไป.....	20
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	29
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล การวิจัยและเสนอแนะ	
สรุปผลการวิจัย.....	40
อภิปรายผลการวิจัย.....	41
ข้อเสนอแนะ.....	42
รายการอ้างอิง.....	43
ภาคผนวก.....	45
ภาคผนวก ก. ใบยินยอมของผู้ป่วยในการศึกษา.....	46
ภาคผนวก ข. เครื่อง Bilicheck® และคุณสมบัติ.....	48
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	50

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างบิลิรูบินวัดทางผิวหนังกับซีรัมบิลิรูบิน.....	12
ตารางที่ 2 แสดงจำนวนทารกที่คลอดcesarean section ที่ร.พ.จุฬาลงกรณ์.....	21
ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของทารกปกติที่เข้าร่วมในการศึกษา.....	22
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของทารกที่ได้รับการส่องไฟ.....	23
ตารางที่ 5 แสดงค่าบิลิรูบินทางผิวหนังเมื่อเทียบอายุเป็นชั่วโมงหลังคลอด.....	28
ที่ระดับ 40, 75, 95 เปอร์เซนไทล์	
ตารางที่ 6 แสดงจำนวนทารก 392 รายที่วัดระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง.....	30
ตารางที่ 7 แสดงจำนวนทารกที่มีค่าบิลิรูบินทางผิวหนังทารกมากกว่า 95 เปอร์เซนไทล์.....	31
เทียบค่าบน Hour-specific transcutaneous bilirubin	
ตารางที่ 8 แสดงจำนวนทารกที่มีค่าบิลิรูบินทางผิวหนังทารกมากกว่า 75 เปอร์เซนไทล์.....	31
เทียบค่าบน Hour-specific transcutaneous bilirubin	
ตารางที่ 9 แสดงจำนวนทารกที่มีค่าบิลิรูบินทางผิวหนังทารกมากกว่า 40 เปอร์เซนไทล์.....	32
เทียบค่าบน Hour-specific transcutaneous bilirubin	
ตารางที่ 10 แสดงการพยากรณ์การส่องไฟโดยใช้ค่าบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับ.....	32
40, 75, 95 เปอร์เซนไทล์	

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ	หน้า
รูปที่1 แสดงถึงค่าเฉลี่ยระดับบิลิรูบินในทารกแรกเกิดจากการศึกษาของ Gartner และคณะ	2
รูปที่2 แสดงความสัมพันธ์ของHour-specific serum bilirubinของ Bhutaniและคณะ	10
รูปที่3 แสดงการดูดซับแสงของเครื่องBiliCheck®	13
รูปที่4 แสดงความสัมพันธ์ซีรัมบิลิรูบินและเครื่อง BiliCheck®	14
รูปที่5 แสดงค่าบิลิรูบินทางผิวหนังของทารก284รายที่เข้าเกณฑ์การศึกษานomogram	24
รูปที่6 แสดงค่าบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับเปอร์เซนไทล์ที่40, 75, 95 ของทารกที่เข้าเกณฑ์การศึกษานomogram284 ราย	25
รูปที่7 แสดงระดับบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับเปอร์เซนไทล์ที่40, 75, 95 หลังใช้โปรแกรมQuadratic regression	26
รูปที่8 Hour-specific transcutaneous bilirubin nomogram ของเด็กไทย	27
รูปที่9 แสดงค่าบิลิรูบินทางผิวหนังของทารก32รายที่ได้รับการส่องไฟเทียบกับNomogram	33
รูปที่10 Receiver operator curve ของการส่องไฟของทารกเทียบกับเทียบกับHour-specific transcutaneous bilirubin	34
รูปที่11 แสดงการเปลี่ยนแปลงของบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับมากกว่า95เปอร์เซนไทล์ในอายุ24ชั่วโมงแรก	35
รูปที่12 แสดงการเปลี่ยนแปลงของบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับ75-95 เปอร์เซนไทล์ในอายุ24ชั่วโมงแรก	36
รูปที่13 แสดงการเปลี่ยนแปลงของบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับ40-75 เปอร์เซนไทล์ในอายุ24ชั่วโมงแรก	37
รูปที่14 แสดงการเปลี่ยนแปลงของบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับน้อยกว่า40เปอร์เซนไทล์ในอายุ24ชั่วโมงแรก	38
รูปที่15 การพยากรณ์ภาวะตัวเหลืองในรูปแบบHour-specific transcutaneous nomogram	39

บทที่ 1

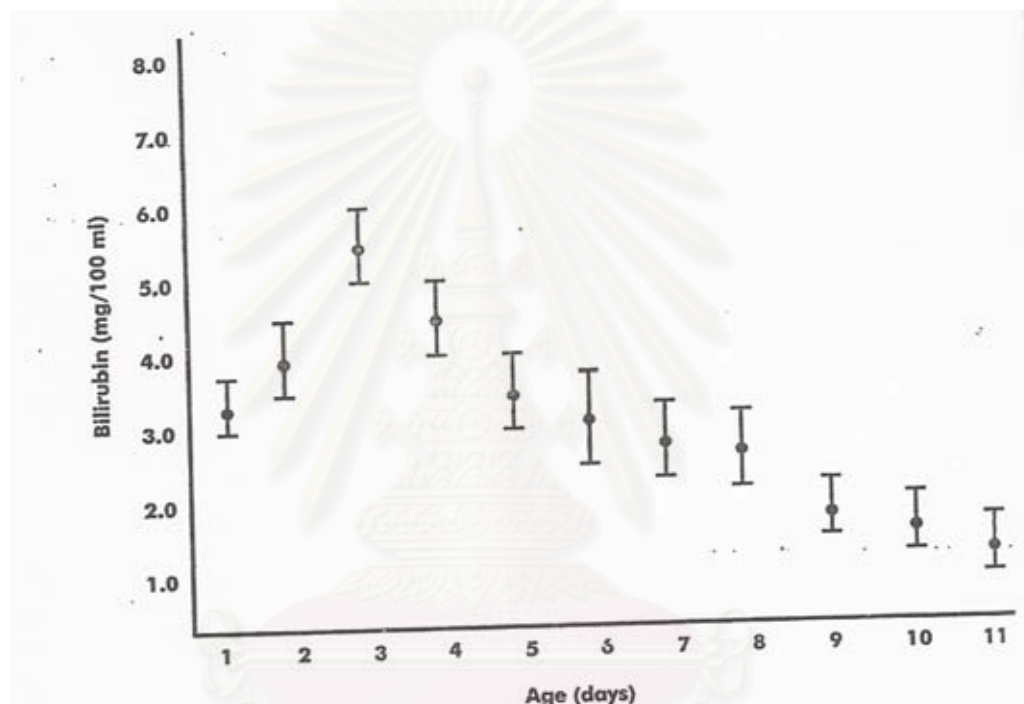
บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะตัวเหลืองเป็นปัญหาที่สำคัญและพบได้บ่อยในทารกแรกเกิด จากการศึกษาของ มัทธนา กมลศิลป์และคณะ(1) พบว่าอุบัติการณ์ของตัวเหลืองในทารกแรกเกิดที่โรงพยาบาลพระ มงกุฎเกล้า ตั้งแต่มีนาคม 2529 ถึง พฤษภาคม 2531คิดเป็นร้อยละ18.31 ของทารกทั้งหมด ส่วนมากของภาวะตัวเหลืองเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรภาพ (physiologic jaundice) ส่วน น้อยเกิดจากกลุ่มที่มีพยาธิสภาพ (pathologic jaundice) เช่น ภาวะหมู่เลือดไม่เข้ากันระหว่าง มารดากับทารก (ABO incompatibility) ภาวะพร่องเอนไซม์ G-6PD ของเม็ดเลือดแดง ภาวะ เลือดข้น (polycythemia)(2) เป็นต้น ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อสมองทำให้เกิดภาวะ bilirubin encephalopathy (kernicterus) ซึ่งอาการแบ่งได้เป็น3ระยะ คือ ระยะ1 ทารกจะมีอาการซึม ไม่ดูด นม ร้องเสียงแหลม (high pitch cry) ระยะที่2 ทารกมีไข้ ความตึงของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น (extensor muscle) ทำให้มีอาการเกร็ง (rigidity) หลังแอ่น (opisthotonos) ระยะที่3 ความตึงของกล้ามเนื้อ ลดลงภายหลัง1สัปดาห์ ทารกที่มีอาการทางสมองชัดเจนมีอัตราการตายร้อยละ 75 และร้อยละ80 ของทารกที่รอดชีวิตมีความพิการทางสมองชนิดchoreoathetosis ปัญญาอ่อน(3) นอกจากนี้ยัง พบว่ามีภาวะ sensori-neural hearing loss และ IQลดลงในกลุ่มที่มีระดับบิลิรูบินสูงร่วมด้วย ดังนั้นการวินิจฉัยอาการตัวเหลืองที่ผิดปกติมาก (pathologic jaundice) ได้อย่างรวดเร็วหรือ ป้องกันไม่ให้โรคดำเนินต่อไปกระทั่งมีโรคแทรกซ้อนจึงมีความสำคัญยิ่ง

การป้องกันและหาความเสี่ยงในการเกิดภาวะตัวเหลืองได้มีการศึกษามานาน ใน ต่างประเทศได้มีการศึกษาภาวะPhysiologic jaundice โดยGartner และคณะ(รูปที่1) พบว่าค่าบิลิ รูบินจะสูงที่สุดในวันที่3-4 ของชีวิต และทารกที่ตีมนมแม่ก็จะมีค่าบิลิรูบินที่สูงกว่าทารกที่ตีมนม ผสม(4)

รูปที่ 1 แสดงถึงค่าเฉลี่ยระดับบิลิรูบินในทารกแรกเกิดครบกำหนด 25 ราย ในช่วง 11 วันแรกของชีวิต (Gartner LM and others: J pediatr, 90 : 513, 1977)



ในเอเชียมีการศึกษาของ Ho และคณะ (5) พบว่า Genetic factor มีผลต่อระดับบิลิรูบิน แต่ประเทศไทยมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะตัวเหลืองไม่เท่ากัน ค่าเฉลี่ยของระดับบิลิรูบินในทารกแรกเกิดเชื้อชาติจีน ญี่ปุ่น เกาหลี อเมริกานินเดียน และเอเชียเชื้อชาติอื่นๆ อยู่ระหว่าง 10-14 มก./ดล ซึ่งสูงเป็นสองเท่าเทียบกับชาวตะวันตก นอกจากนี้มีการค้นพบ mutation (*Gly71Arg*) ของยีนซึ่งเกี่ยวข้องกับ *Bilirubin uridine diphosphate glucuronyl transferase* activity ซึ่งชาวญี่ปุ่น เกาหลี และจีนมี mutation ของยีนนี้มากและสัมพันธ์กับภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด (6) ในไทย

ยังไม่มีรายงานการศึกษาหาระดับบิลิรูบินที่เป็น Physiologic jaundice แต่เชื่อกันว่าจะสูงกว่าประเทศตะวันตกเช่นเดียวกัน

มีการศึกษาเป็น Pilot study ของ Johnson และคณะในปี 1992 พบว่าทารกที่เป็น Kernicterus 61 ราย 16 รายมีการวัดระดับซีรัมบิลิรูบินก่อนกลับบ้าน ซึ่งภายหลังได้มาเทียบค่าบน Hour-specific serum bilirubin ของ Bhutani และคณะ พบว่าทารก 10 รายมีระดับบิลิรูบินสูงกว่า 95 เปอร์เซ็นต์ในไทล์ และ 3 รายมีระดับบิลิรูบินสูงกว่า 75 เปอร์เซ็นต์ในไทล์ (7) ดังนั้นการตรวจระดับบิลิรูบินในซีรัมในวันแรกอาจสามารถทำนายระดับบิลิรูบินสูงสุด (ในวันที่ 3-5 ของชีวิต) ได้ว่าจะสูงถึงระดับที่ควรได้รับการรักษา (TSB > 15 มก./ดล.) ได้ดี ถ้าได้การศึกษาไว้ก่อนในรูปของ nomogram จึงมีประโยชน์ในการติดตามทารกที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงได้เป็นอย่างดี ถ้าได้มีการศึกษาไว้ตั้งแต่ต้น แต่เนื่องจากอัตราและสาเหตุของการเกิดภาวะตัวเหลืองแตกต่างกันมากในระหว่างเชื้อชาติ จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพื่อสร้าง nomogram ของระดับบิลิรูบินของเด็กไทยขึ้นมาเพื่อที่สามารถใช้ทำนายได้อย่างแม่นยำมากขึ้น

เนื่องจากการวัดระดับบิลิรูบินจากการมองด้วยสายตานั้นต้องอาศัยประสบการณ์และความชำนาญของแพทย์ โดยพบว่าในช่วงระดับบิลิรูบินระหว่าง 6-8 มก./ดล. แพทย์ไม่สามารถมองเห็นอาการตัวเหลือง 20-40% ของจำนวนผู้ป่วย (8) ปัจจุบันนอกจากวิธีการวัดระดับบิลิรูบินในเลือดโดยอาศัยหลักการของ direct spectrophotometry ยังมีอีกวิธีคือการอาศัยเครื่องวัดด้วยแสงผ่านผิวหนัง (transcutaneous bilirubinometry, TcB) ซึ่งมีประโยชน์ในการประเมินภาวะตัวเหลือง โดยไม่ทำให้ทารกต้องเจ็บปวด ลดความเสี่ยงจากการติดเชื้อของกระดูกสันหลังอันเนื่องมาจากการเจาะเลือด ซึ่งในการวิจัยจะใช้เครื่องวัดบิลิรูบินด้วยแสงผ่านผิวหนังในการทำวิจัยครั้งนี้

คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

คือ ระดับบิลิรูบินในช่วงแรกของชีวิตสามารถทำนายอัตราการเกิดตัวเหลืองที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาได้ดีเพียงใด

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อสร้าง predictive nomogram ของระดับบิลิรูบินของเด็กไทย ซึ่งสามารถใช้พยากรณ์ภาวะตัวเหลือง

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive design)

สมมติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

ระดับบิลิรูบินในช่วงแรกของชีวิตสามารถทำนายอัตราการเกิดตัวเหลืองที่ต้องการรักษาได้

วิธีดำเนินการวิจัย

ทารกคลอดโดยวิธีการผ่าตัด
ในระหว่างพ.ย. 2546 – พ.ค.2547



ตรวจกรู๊ปเลือดมารดา กรู๊ปเลือดและระดับG6PDจากรก



ทารกที่มีภาวะเจ็บป่วย มารดามีเลือดกรู๊ปโอและลูกมีเลือดกรู๊ปเอหรือบี
ทารกมีภาวะขาดเอนไซม์G6PD ทารกที่ได้รับการส่องไฟ จะถูกคัดออกจากการศึกษา



วัดระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง1ครั้งต่อวัน รวมเวลา4วัน



สร้างกราฟPercentile-based bilirubin nomogram

ข้อตกลงเบื้องต้น

ตัวอย่างโลหิตที่เก็บจากรกของผู้ป่วยในวันที่ผู้วิจัยนำมาตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ต่างจากตัวอย่างโลหิตที่เก็บจากรกของผู้ป่วยที่มาคลอดในวันอื่นๆ

ข้อจำกัดของการวิจัย

เป็นการศึกษาในทารกที่คลอดโดยวิธีผ่าท้องคลอดซึ่งอาจมีหลายปัจจัยที่มีผลต่อระดับตัวเหลือง ได้มีการศึกษาของ วินิต พัวประดิษฐ์ และคณะ(9) ที่ร.พ.รามธิบดี ระหว่าง 1ม.ค.-31ธ.ค. 2531 ทารก 7,644 ราย พบ 638 ราย มีภาวะตัวเหลืองอย่างมีนัยสำคัญ (ระดับบิลิรูบินสูง >15mg/dl) ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะตัวเหลืองคือ vacuum extraction (Relative risk (RR) 2.7), คลอดก่อนกำหนด (RR 2.1), low birthweight (RR 2), antepartum complication (RR 1.7), intrapartum complication (RR= 1.5), forcep delivery (RR 1.4), oxytocin infusion (RR 1.3) ไม่พบภาวะตัวเหลืองอย่างมีนัยสำคัญใน Cesarean section (RR 0.9), breech presentation (RR 0.9)

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition)

ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดที่มีความสำคัญทางคลินิก (Significant neonatal hyperbilirubinemia) ที่ใช้ในร.พ.จุฬาลงกรณ์(10) คือ

- ระดับบิลิรูบิน 10- 12 มก /ดล. เมื่อเด็กอายุระหว่าง 24-48 ชั่วโมง
- ระดับบิลิรูบิน \geq 13 มก / ดล. เมื่อเด็กอายุระหว่าง 48-72 ชั่วโมง
- ระดับบิลิรูบิน \geq 15 มก / ดล. เมื่อเด็กอายุมากกว่า 72 ชั่วโมง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ทราบถึงระดับTranscutaneous bilirubinในอายุช่วงแรกของชีวิตที่อาจจะช่วยทำนายหรือพยากรณ์ความรุนแรงของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดได้ อาจช่วยแพทย์ในการตัดสินใจให้การรักษารวดเร็วขึ้นเพื่อผู้ป่วยจะได้กลับบ้านเร็วขึ้น

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งอาจออกจากกร.พ.เร็วกว่าปกติซึ่งอาจจะทำให้ข้อมูลไม่ครบถ้วนหรือผู้ป่วยมีอาการตัวเหลืองช้ากว่าปกติ ซึ่งทางผู้วิจัยได้วางแนวทางแก้ปัญหาโดยจะบันทึกเบอร์โทรศัพท์หรือวิธีการติดต่ออื่นๆที่สามารถติดตามผู้ป่วยมาตรวจเพื่อลดการขาดหายของข้อมูล



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

เนื่องจากภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดเป็นปัญหาที่พบได้บ่อย และในปัจจุบันระยะเวลาในการอยู่ร.พ.ในทารกหลังคลอดสั้นลง โดยจะอยู่ประมาณ 2-3 วัน ทำให้พบว่ามีการคลอดคลอดจำนวนหนึ่งกลับมาพบแพทย์ที่คลินิกผู้ป่วยนอกด้วยภาวะตัวเหลือง บางครั้งถ้าระดับตัวเหลืองสูงมากอาจจะทำให้มีภาวะ Kernicterus ได้ ซึ่งก่อให้เกิดผลกระทบต่อพัฒนาการและระบบประสาทของเด็กอย่างมาก ดังนั้นการที่มีการศึกษาระดับบิลิรูบินของทารกแรกเกิดในรูปแบบของ nomogram จะช่วยคัดกรองภาวะตัวเหลืองของทารกแรกเกิดได้แม่นยำมากขึ้น

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เมตาบอลิซึมของบิลิรูบิน

บิลิรูบินเป็นสารที่เกิดจากการสลายตัวของฮีโมโกลบิน บิลิรูบินที่เกิดขึ้นเช่นนี้ไม่ละลายน้ำ เรียกว่า unconjugated (indirect) bilirubin แต่เมื่อผ่านกระบวนการ conjugation เข้ากับ glucuronic acid เป็น conjugated (direct) bilirubin ซึ่งละลายน้ำได้และสามารถขับถ่ายออกทางน้ำดี นอกจากนี้กลไกอื่นที่ทำให้พันธะไฮโดรเจนถูกทำลายหรือเปิดออก เช่นเมื่อบิลิรูบินถูกแสงทำให้เกิด reversible geometric isomerization ของ bilirubin IX-ZZ เป็น bilirubin IX-EZ, -ZE, EE ซึ่งเป็นโมเลกุลที่มีขั้วมากกว่าและสามารถขับออกทางน้ำดีโดยไม่ต้องผ่านเมตาบอลิซึมอื่น ซึ่งหลักการนี้เป็นที่มาของ phototherapy ที่ใช้ลดระดับบิลิรูบิน

พิษวิทยาของบิลิรูบิน

การเกิดพิษบิลิรูบินส่วนใหญ่พบในทารกแรกเกิด มักเกิดจากการสร้างบิลิรูบินมากขึ้น (hemolysis) ส่วนปัญหาเนื่องจาก conjugation ของบิลิรูบินเกิดขึ้นน้อย ในกรณีเช่นนี้ร่างกายสามารถลดระดับบิลิรูบินโดยอัลบูมินจะจับกับบิลิรูบินอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ตัวยังจะจับกับบิลิรูบินจากพลาสมาอย่างรวดเร็วเช่นกัน เมื่อใดที่ค่าบิลิรูบินมากกว่า 20 mg/dl ทารกมีความเสี่ยงที่จะเกิดความผิดปกติของสมอง ซึ่งอาจพบเป็นความผิดปกติเพียงเล็กน้อย จนถึงรุนแรงเรียกว่า bilirubin encephalopathy หรือ kernicterus อย่างไรก็ดีในเด็กที่คลอดก่อนกำหนด มีภาวะเลือดเป็นกรด ภาวะพร่องออกซิเจน ภาวะโลหิตติดเชื้อ และการที่ไช้ยาที่สามารถแย่งจับกับอัลบูมิน อาจจะทำให้พบ bilirubin encephalopathy ที่ระดับของบิลิรูบินที่ต่ำกว่านั้น เด็กที่เกิดภาวะ kernicterus อาจมีความผิดปกติของสมองหลงเหลืออยู่ เช่น ทูพพลภาพถาวร muscle spasticity, paralysis of upward gaze, athetosis, mental retardation เป็นต้น ดังนั้น การวัดระดับบิลิรูบินในเด็กทารกแรกเกิดที่มีความเสี่ยงที่จะเกิด neonatal hyperbilirubinemia และการให้ phototherapy เพื่อลดระดับบิลิรูบินให้ทันเวลา จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งที่จะป้องกันความพิการทางสมอง (11, 12, 13)

Conjugation of bilirubin

เมื่อบิลิรูบินรวมกับ UDP-glucuronic acid monoglucuronide โดยอาศัยเอนไซม์ UDP-glucuronosyl transferase (UGT1) ทำให้การขับออกได้ทางน้ำดี UGT1 เป็นผลผลิตของยีน UGT1A1 ความผันแปรของยีนนี้ (genetic polymorphism) บางแบบจะทำให้ผลิตเอนไซม์ได้น้อยลง จึงทำให้เด็กทารกแรกเกิดบางคนมีตัวเหลืองมากกว่าเด็กคนอื่น ประชากรเชื้อชาติต่างๆ จะมีชนิดของความผันแปรของยีนนี้ไม่เหมือนกัน จึงอาจอธิบายอัตราการเกิดตัวเหลืองไม่เท่ากัน

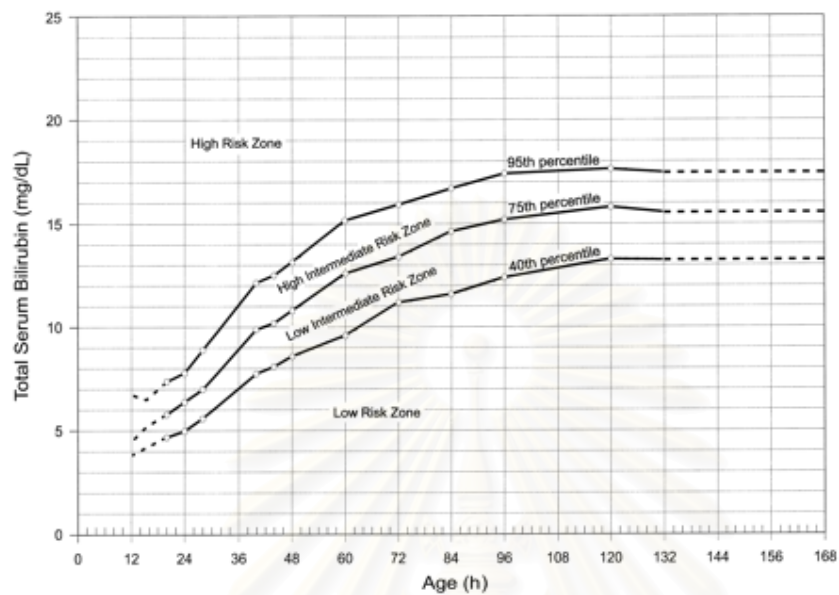
ระดับบิลิรูบินและภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด

ระดับบิลิรูบินในทารกแรกเกิดจะสูงขึ้นเรื่อยๆ ใน 3 วันแรกของชีวิต และจะเริ่มลดลงตามลำดับ การศึกษาในประชากรทารกแรกเกิดจำนวนมากสามารถสร้างเป็น nomogram ของระดับบิลิรูบินขึ้นมาได้ แต่มีสาเหตุของภาวะบิลิรูบินสูงไม่เหมือนกัน การตรวจระดับบิลิรูบินในช่วงโมเมนต์ต่างๆ ของชีวิตจะสามารถพยากรณ์ได้ว่า จะเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติหรือไม่ ดังนั้นจึงได้มี

การศึกษาเพื่อหา predischage hour serum bilirubin เพื่อจะได้ใช้ทำนายภาวะตัวเหลืองของผู้ป่วย

การทำPredischage Hour serum bilirubin ในทารกแรกเกิด

มีการทำวิจัยหาระดับบิลิรูบินในซีรัมเพื่อหาค่าระดับบิลิรูบินที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะตัวเหลืองอย่างมีนัยสำคัญในทารกแรกเกิดอายุ1สัปดาห์แรก โดย Vinod K. Bhutani และคณะ ได้ศึกษาที่ร.พ.เพนซิลวาเนีย แผนกทารกแรกเกิด ทำการวัดระดับบิลิรูบินในซีรัมตามอายุเป็นชั่วโมง และนำมาสร้างเป็น percentile-based bilirubin nomogram จำนวนทารกแรกเกิดเข้าร่วม2840คน median BW=3230gm ,median gestational age=39สัปดาห์ (ทารกที่มีpositive direct Coombs test หรือได้รับphototherapyจะถูกคัดออกจากการศึกษา) ทารกที่มีระดับบิลิรูบินมากกว่า95เปอร์เซ็นต์ไทม์ ที่อายุ18-72ชั่วโมงมีจำนวน172คน จัดเป็นกลุ่มHigh risk zoneในกลุ่มนี้พบว่าผู้ป่วย68ราย (จาก172ราย) ยังคงอยู่ในระดับเหนือกว่า95เปอร์เซ็นต์ไทม์ (LR=14.08%, sensitivity 59%, specificity 96%, probability39.5%) มีทารก912คนมีระดับบิลิรูบินอยู่ระหว่าง 40-95เปอร์เซ็นต์ไทม์ จัดให้อยู่ในIntermediate zone พบว่ามีทารก58ราย (จาก912คน)มีระดับบิลิรูบินสูงขึ้นไปสู่ high risk zoneภายหลัง (likelihood ratio 3.2 from upper intermediate zone , 75 – 95 percentile) (likelihood ratio 0.48 from lower intermediate zone,40-75 percentile) ทารกที่มีระดับบิลิรูบินน้อยกว่า40เปอร์เซ็นต์ไทม์มีจำนวน1756คน ถือว่าอยู่ในกลุ่ม low risk zone ซึ่งไม่มีทารก รายใดที่มีระดับบิลิรูบินสูงถึงระดับHigh risk zoneในภายหลัง (likelihood ratio 0, sensitivity100%, specificity64.7%, probability 0%)(14) ดังรูปกราฟที่2 ทารกที่ได้รับการตรวจระดับบิลิรูบินแล้วพบว่าระดับสูงมากกว่า95เปอร์เซ็นต์ไทม์2ครั้งจะได้รับการส่องไฟ ไม่พบว่าทารกที่อยู่ในLow risk zoneได้รับการส่องไฟ ในการศึกษาครั้งนี้ไม่มีทารกได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือดหรือมีระดับบิลิรูบินสูงมากกว่า25มก/ดล



รูปกราฟที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของระดับตัวเหลืองและอายุของทารกแรกเกิด (Hour –specific serum bilirubin) จากการศึกษาของ Vinod K. Bhutani

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความสัมพันธ์ระหว่าง noninvasive measurement of total serum bilirubin และภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด

ในการคัดกรองภาวะตัวเหลืองเบื้องต้นอาศัยบุคลากรทางแพทย์และผู้เลี้ยงดูในการสังเกตจากผิวของทารกที่มีสีเหลืองมากกว่าปกติ ซึ่งเป็นวิธีที่รบกวนทารกน้อยที่สุดโดยการใช้นิ้วมือกดผิวหนังบริเวณนั้นประมาณ 2-3 วินาที แล้วดูสีผิวว่าเหลืองแก่ไหนหรืออาจใช้วิธีรีดผิวหนังที่หน้าผากหรือลำตัวให้ชิดโดยวางนิ้วหัวแม่มือและนิ้วชี้ที่ชิดกันบนผิวหนังกดเบาๆ พร้อมแยกนิ้วออกเปรียบเทียบสีผิวหนังทารกกับสีผิวหนังที่ฝ่ามือของผู้ตรวจว่าเหลืองชัดเจนแก่ไหน หลังจากที่ได้ทำการคัดกรองภาวะตัวเหลืองทางสายตาแล้วทารกจึงได้รับการเจาะเลือดจากส้นเท้า

มีการศึกษาของ Kraner และคณะ (15) ได้รายงานความสัมพันธ์ระหว่างความเหลืองบริเวณผิวหนังที่มองเห็นด้วยตาเปล่ากับระดับบิลิรูบินในซีรัมไว้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเหลืองบริเวณผิวหนังกับระดับบิลิรูบินในซีรัม

ระดับบิลิรูบินของผิวหนังที่เห็นว่าเหลือง	ระดับซีรัมบิลิรูบิน (มก./ดล.)
ศีรษะและลำคอ	4-8
ลำตัวส่วนบนเหนือสะดือ	5-12
ลำตัวส่วนล่างและต้นขา	8-16
แขนและขา	11-18
ฝ่ามือและฝ่าเท้า	> 15

การคัดกรองด้วยสายตานั้นอาศัยความชำนาญของผู้ดูแลอย่างมาก ซึ่งขึ้นกับประสบการณ์ของแต่ละคน อาจมีการเจาะเลือดบ่อยโดยไม่จำเป็น บางครั้งเจาะเลือดเข้าไปเนื่องจากไม่สามารถสังเกตภาวะตัวเหลืองทางผิวหนังได้ ทำให้เกิดการรักษาล่าช้าได้ ดังนั้นในปีพ.ศ. 2523 Yamanouchi และคณะได้คิดเครื่องมือวัดระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง (Transcutaneous bilirubinometer) ชื่อเครื่อง Minolta Air-Shield Jaundice Meter (JM 102) หลังจากได้ใช้ในการคัดกรองภาวะตัวเหลืองพบว่ามีความประโยชน์ในการลดค่าใช้จ่ายและการเจาะเลือดทางส้นเท้า แต่มีข้อเสียคือ ความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีตัวเลขที่วัดได้ทางผิวหนังและบิลิรูบินในซีรัม ขึ้นกับปัจจัยหลายประการมาก เช่น เชื้อชาติ สีผิว ชั้นผิวหนังเมลานินและฮีโมโกลบิน ทำให้ไม่สามารถวัดค่า

ดัชนีความเหลืองทางผิวหนังได้โดยตรง ต้องหาค่าReceiver Operating Characteristic curve (ROC)ในแต่ละแห่งเพื่อหาค่าตัดสิ้น(Cut off point)ในการคัดกรองเบื้องต้น

ดังนั้นจึงได้มีการคิดค้นเครื่องมือวัดระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง ซึ่งลดปัจจัยที่มีผลต่อการวัดตัวเหลืองทางผิวหนัง ชื่อBiliCheck® โดยอาศัยหลักการที่ว่าแสงซึ่งมีPhotonเมื่อไปชนกับวัตถุใด จะมีการสูญเสียพลังงาน และเปลี่ยนแปลงทิศทางการเคลื่อนที่ เรียกว่าการกระจัดกระจาย(scattering event) ถ้ามีการกระจัดกระจายแสงที่มากพอแล้วแพร่กลับจากผิวหนัง เรียกว่าการสะท้อน(reflection) photonที่มีความยาวคลื่นยาวจะกระจัดกระจายได้น้อยกว่าphotonที่มีความยาวคลื่นสั้น ส่วนประกอบของผิวหนังที่สะท้อนออกมาประกอบด้วย 1 dermal maturity 2 melanin 3 hemoglobin4บิลิรูบิน พบว่าบิลิรูบินจะดูดซับphotonมากที่สุดที่ความยาวคลื่น460nm ความหนาแน่นของแสงที่สะท้อนออกมาจะถูกเปลี่ยนเป็นหน่วยการดูดซึม (optical density,OD)

โดยมีสูตรคำนวณดังนี้

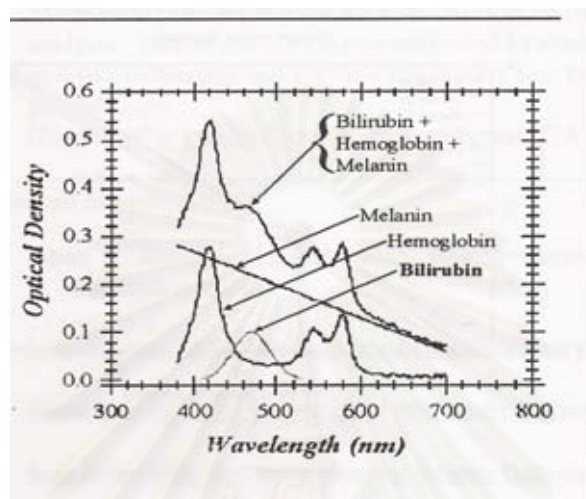
$$OD \text{ total} = OD \text{ dermal} + OD \text{ melanin} + OD \text{ hemo} + OD \text{ bili}$$

OD total	= ค่าการดูดซึมแสงรวม
OD dermal	= ค่าการดูดซึมแสงที่เกิดจากผิวหนัง
OD melanin	= ค่าการดูดซึมแสงที่เกิดจากเมลานิน
OD Hemo	= ค่าการดูดซึมแสงที่เกิดจากฮีโมโกลบิน (OD 420-585nm)
OD bili	= ค่าการดูดซึมแสงที่เกิดจากบิลิรูบิน(OD 460±20)

ได้มีการทดลองในแต่ละความยาวคลื่นมากกว่า100ความยาวคลื่นและวัดหน่วยการดูดซับแสงดังรูปภาพที่3ดังนี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

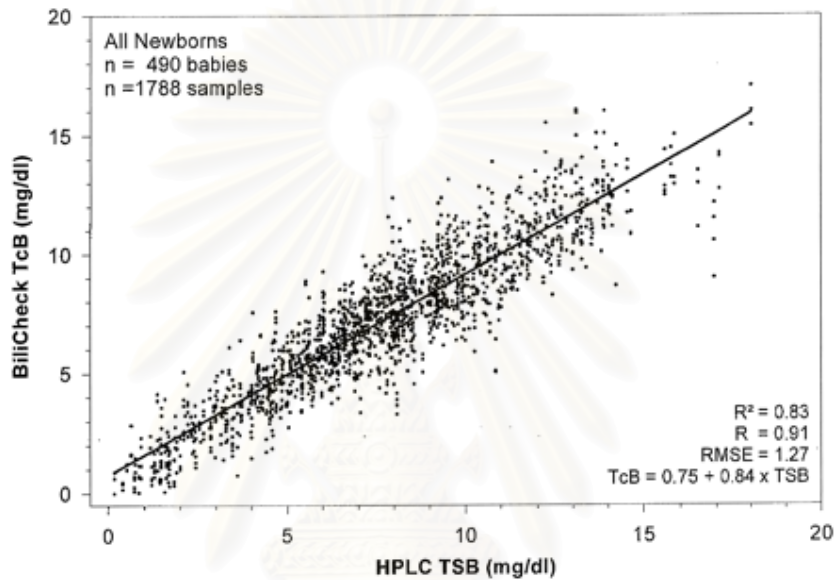
รูปภาพที่ 3 แสดงการดูดซับแสง(Optical density)ของเครื่องBilicheck®



การวัดระดับบิลิรูบินทางผิวหนังใช้สเปกตรัมของแสง (multi-wavelength spectrum) ดังที่ใช้ในเครื่องBilicheck® นั้น มีfiber optic probe (spectrum range : 380-780nm)เป็นตัวรับแสงที่สะท้อนกลับมา ทำให้สามารถวิเคราะห์การดูดกลืนของโมเลกุลอื่นคือฮีโมโกลบิน เมลานิน คอลลาเจน และแก๊สมการเพื่อให้ได้เพียงระดับบิลิรูบิน(Transcutaneous bilirubin)ของเด็กแต่ละรายโดยไม่ขึ้นกับสีผิว

ในการทำวิจัยครั้งนี้เราเลือกได้เลือกใช้เครื่อง biliCheck® transcutaneous bilirubinometer (SpectRx, USA) มีการศึกษาวิจัยถึงความแม่นยำ(Accuracy)ของค่าที่ได้กับบิลิรูบินในซีรัมประมาณปี2542ในประเทศต่างๆเช่น เยอรมัน กรีซ สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่นโดยมีการวิจัยของBhutaniและคณะ พบว่าระดับบิลิรูบินจากการตรวจทางผิวหนังและในซีรัมมีความแม่นยำสูง ($r^2=0.83$, $p<0.001$ n =ทารกแรกเกิดจำนวน490คน จำนวนตัวอย่างโลหิต1,788 สิ่งตรวจ) ดังรูปที่4 และพบว่าทารกแรกเกิดที่อายุระหว่าง24-72ชั่วโมงก่อนออกจากโรงพยาบาลได้ทำวัดค่าที่มีค่าTotal serum bilirubin มากกว่า95เปอร์เซ็นต์ไทล์ เมื่อเทียบกับ Hour-specific serum nomogramพบว่าทุกรายจะมีค่า TcB อยู่เหนือระดับ75เปอร์เซ็นต์ไทล์ (sensitivity 100%,specificity88.1%,positive predictive value32%, negative predictive value 100%)(16)

รูปที่ 4 แสดงถึงความสัมพันธ์ของระดับบิลิรูบินที่วัดทางซีรัมและเครื่อง biliCheck® แสดงถึง linear regression



ในประเทศไทยได้มีการศึกษาของวิบูลย์และคณะในทารกแรกเกิดจำนวน 152 คน พบว่า TcB มีความสัมพันธ์เป็นอย่างดีกับ microbilirubin ในทารกที่ไม่ต้องส่องไฟ ($r=0.81$, $p<0.001$) และมีความเที่ยงตรงสูง ($r=0.909$, $p<0.001$) เนื่องจากการวัดสองครั้งจะได้ผลตรงกัน (17)

เนื่องจากการวัด TcB ไม่จำเป็นต้องใช้เจาะเลือด จึงเหมาะกับการวิจัยที่ต้องวัดระดับบิลิรูบิน ซ้ำๆ หลายครั้ง ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้ TcB ในการวิจัยนี้ ซึ่งวัดระดับบิลิรูบิน ทุกวัน เป็นเวลา 4 วัน เพื่อนำระดับ TcB มาสร้าง nomogram สำหรับพยากรณ์ภาวะตัวเหลือง ซึ่งจะส่งผลให้มีการรักษาที่เร็วขึ้น ฝ้าติดตามทารกที่เสี่ยงในจัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดภาวะตัวเหลือง ลดอัตราการกลับเข้าอยู่โรงพยาบาลหลังคลอดได้

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากร

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

- 1) ทารกแรกเกิดครบกำหนดทุกราย (gestational age \geq 37สัปดาห์) น้ำหนักแรกคลอดมากกว่า2,500กรัม คลอดที่ร.พ.จุฬาลงกรณ์ด้วยวิธีผ่าท้องคลอด(cesarean section)
- 2) มารดา และ/หรือผู้ปกครอง และ/หรือ ผู้อุปการะโดยชอบด้วยกฎหมายของทารกแรกเกิดครบกำหนดในข้อ1ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษรในแบบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- 1) ทารกกลับบ้านก่อนอายุ72ชั่วโมง
- 2) มารดามีเลือดกรุ๊ปโอและลูกมีเลือดกรุ๊ปเอหรือบี
- 3) ทารกมีภาวะขาดเอนไซม์G6PD
- 4) ทารกที่ได้รับการส่งไฟเนื่องจากมีระดับบิลิรูบินสูงอย่างมีนัยสำคัญเข้าเกณฑ์ร.พ.จุฬาลงกรณ์
- 5) มารดามีภาวะgestational diabetes
- 6) ทารกมีภาวะasphyxia, hypothermia, hypoglycemia
- 7) ทารกจำเป็นต้องได้รับยาใดๆนอกเหนือไปจากวัคซีนและวิตามินเคที่ให้แก่เด็กทุกรายหลังคลอด
- 8) ผู้ปกครอง และ/หรือผู้อุปการะโดยชอบด้วยกฎหมายต้องการออกจากการศึกษาในครั้งนี้

การสุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ ทำการเก็บตัวอย่างทารกที่ได้รับการคลอด cesarean section จำนวน 600 ราย ประมาณวันละ 4 ราย เป็นเวลา 8 เดือน นำมาหาระดับบิลิรูบินทางผิวหนังในชั่วโมงต่างๆเปรียบเทียบ รายที่มีระดับบิลิรูบินเกิน 75 เปอร์เซ็นต์และ 95 เปอร์เซ็นต์ ของเด็กที่มีอายุเท่ากัน (แตกต่างกัน ไม่เกิน 4 ชั่วโมง) กับกลุ่มที่มีระดับบิลิรูบินต่ำกว่า 40 เปอร์เซ็นต์

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Observation and measurement)

การสร้าง nomogram ของระดับบิลิรูบิน แบ่งเป็นช่วงอายุของทารกที่ได้รับการวัดระดับบิลิรูบินเป็นช่วงละ 4 ชั่วโมงต่อวัน รวม 6 ช่วงต่อวัน คำนวณเปอร์เซ็นต์ของข้อมูลอย่างน้อย 100 รายต่อช่วง จึงต้องใช้ขนาดตัวอย่างทารกทั้งสิ้น 600 ราย

การสังเกตและการวัด

การสังเกตและการวัดใช้วิธีบันทึกจาก Medical record ของมารดาและทารก และการตรวจร่างกายทารก ส่วนการตรวจกลุ่มเลือดทารกได้จากการเก็บเลือดจากรก ซึ่งในการศึกษาจะบันทึกรายละเอียดดังนี้

1. เพศ
2. อายุครรภ์ (สัปดาห์) โดยดูจากประวัติการฝากครรภ์
3. วันเดือนปี และเวลาที่คลอด
4. ประวัติการตั้งครรภ์ การคลอดบุตร การแท้ง
5. ประวัติการเลี้ยงนมของทารก
6. ประวัติการคลอด ได้แก่ Apgar score, ภาวะแทรกซ้อนระหว่างคลอด, ข้อบ่งชี้การผ่าตัดคลอด
7. กลุ่มเลือดเอบีโอของมารดา และของทารก ทำโดยวิธี cell grouping test tube method โดยใช้ น้ำยา anti-A, anti-B ที่ผลิตโดยสภาเภสัชกรรม อ่านผลปฏิกิริยาการจับกลุ่มของเม็ดเลือดแดง (agglutination) ด้วยตาเปล่าภายใน 2 นาที
8. หมู่เลือด อาร์ เอช (ดีแอนติเจน) โดยวิธี slide method โดยใช้ น้ำยา anti-D ที่ผลิตโดยสภาเภสัชกรรม

9. แอคทิวิตี้ของเอนไซม์จี6พีดี

โดยใช้เครื่องมือ Sigma Diagnosis Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase ซึ่งใช้หลักการวัดอัตราการเพิ่มของการดูดซับ (absorbance) ของสาร NADPH (ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา $G-6-P + NADP^+ \xrightarrow{G-6-PDH} 6-PG + NADPH + H^+$) ที่ความยาวคลื่นแสง 340 nm. โดยใช้ G-6-PDH reagent แล้วนำมาคำนวณหา G6PDH enzymatic activity มี sensitivity เท่ากับ $10.8 U/10^{12} Rbc$ และมี specificity สูง เนื่องจาก reagent ที่ใช้ สามารถยับยั้งการเกิด NADPH เนื่องจากปฏิกิริยาออกซิเดชันจากสารอื่น

10. การวัดระดับบิลิรูบิน (มก./ดล.) ทางผิวหนัง

วัดระดับบิลิรูบินขณะทารกอายุตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 24 ชั่วโมงแรกและอีก 24 ชั่วโมงถัดไป รวมทั้งสิ้น 4 วัน โดยผู้ทำวิจัยใช้เครื่องมือ BiliCheck™ device (ผลิตโดยบริษัท SPECT Rx, เมือง NORCROSS, ประเทศสหรัฐอเมริกา) โดยค่าการวัดแต่ละครั้งได้จากการวัดโดยวาง Bilical (อุปกรณ์ป้องกันหัว fiber optic Probe และให้การสัมผัสระหว่างหัว Probe Bili check กับผิวหนังทารก) ไว้ที่ตำแหน่งหน้าผาก ทั้งหมด 5 ครั้งแล้วเครื่องคำนวณค่าเฉลี่ยออกมา โดยบันทึกเวลาที่วัดเพื่อคำนวณอายุเป็นชั่วโมงร่วมด้วย(ภาคผนวก2)

11. บันทึกการรักษาว่าใช้วิธีรักษาด้วยการส่องไฟหรือการเปลี่ยนถ่ายโลหิต

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีการวิจัย

1. เก็บเลือดจากรกในรายที่ทำคลอดโดยวิธีการผ่าตัดจำนวน10มล. โดยใส่3มล.ในหลอดที่ผสม acid-citrate dextrose (ACD)ซึ่งเตรียมโดยหน่วยโลหิตวิทยา อีก3มล.ใส่สาร EDTA (Vacutainer) และอีก4มล.ใส่หลอดแก้วให้แข็งตัว
2. ผู้วิจัยเก็บข้อมูลการตั้งครรภ์ และการคลอดตรวจร่างกายทารก ลงผลในcase record form 1
3. เลือดจากรกใส่หลอดACDจะได้รับการตรวจ G6PD activity assay โดยวิธีWHO recommended standard test (Betke et al,1967)
4. เลือดจากรกที่แข็งตัวจะได้รับการแยกซีรัมออก เพื่อนำเม็ดเลือดแดงมาตรวจหมู่โลหิต ABOด้วยวิธีมาตรฐานของธนาคารเลือด
5. ตรวจวัดระดับ Transcutaneous bilirubin (TcB) โดยใช้ portable Bilicheck device (SpectRx Inc, Norcross,GA) วันละ1ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย4วัน (96ชั่วโมง)ติดกัน โดยการวัดแต่ละครั้งห่างกันประมาณ24ชั่วโมง บันทึกเวลาที่วัดเพื่อคำนวณอายุเป็น ชั่วโมงและ บันทึกผลลงใน case record form 2
6. ทารกที่บุคลากร(ผู้ดูแล)สังเกตเห็นว่าตัวเหลืองมาก หรือ TcB > 12 mg/dl ทำการตรวจserum total bilirubin โดย Reichert- jung bilirubinometer
7. ทารกที่มีค่าบิลิรูบินในเลือดสูงกว่าปกติ จะได้รับการรักษาตามมาตรฐานของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลที่ได้จากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย, ผลการทบทวนเวชระเบียน และ การตรวจทางห้องปฏิบัติการลงใน Case Record form 1-2

การวิเคราะห์ข้อมูล

- 1) วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น อายุครรภ์ เพศ เป็นต้น
- 2) สร้าง nomogram ของระดับบิลิรูบิน โดยแบ่งเป็นช่วงอายุที่ได้รับการวัดระดับบิลิรูบินเป็น ช่วงละ 4 ชั่วโมงต่อวัน รวม 6 ช่วงต่อวัน กำหนดเปอร์เซ็นต์ไทล์ของจากข้อมูลอย่างน้อย 100 รายต่อช่วง โดยใช้ Quadratic Regression
- 3) ศึกษาคุณสมบัติเฉพาะของเครื่องมือการตรวจวินิจฉัยโดยคำนวณหา sensitivity, specificity, accuracy, predictive value, likelihood ratio และสร้าง receiver-operator curve (ROC curve)
- 4) การนำเสนอข้อมูล (data presentation) เช่น ข้อมูลเชิงจำนวนจะถูกนำเสนอในรูปแบบ ตาราง

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั่วไป

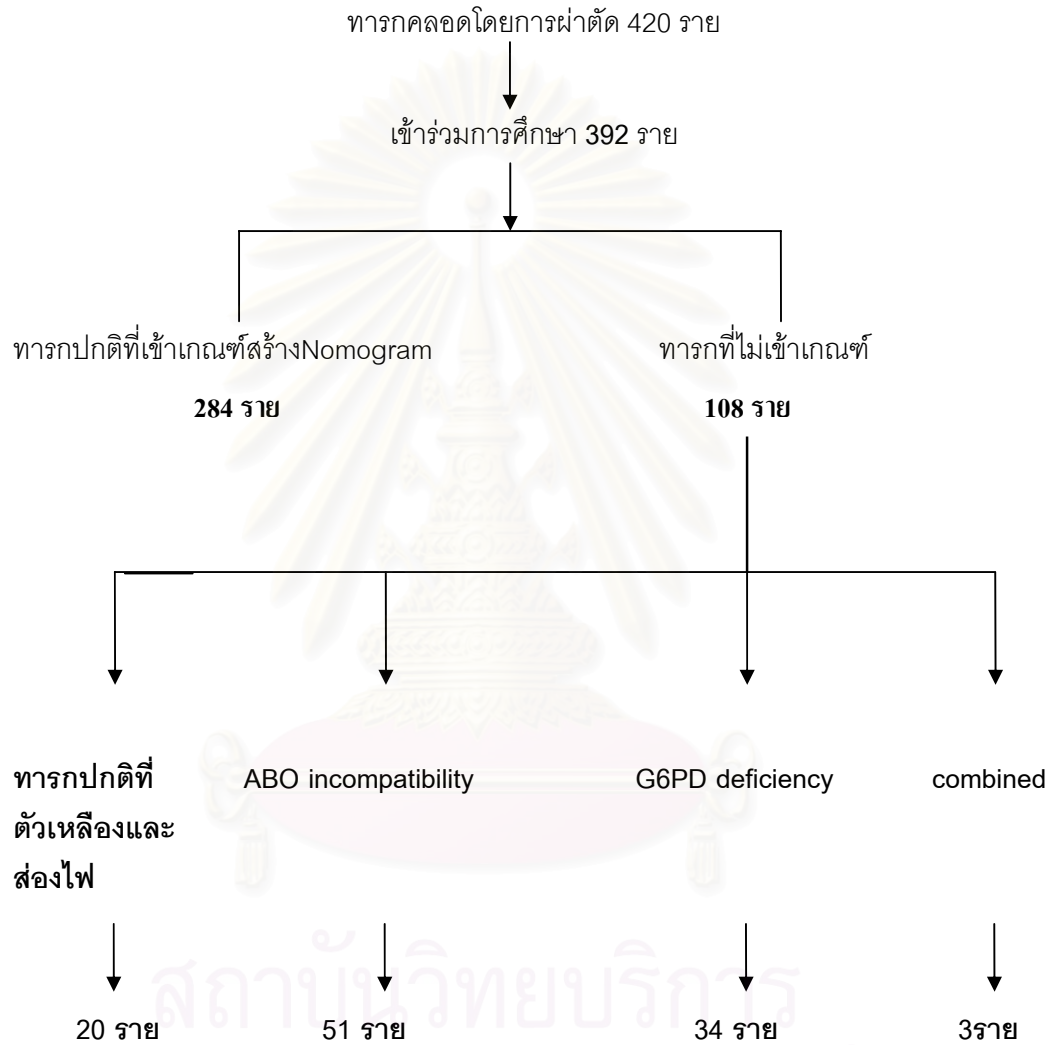
ผู้วิจัยได้ทำการสุ่มเก็บตัวอย่างทารกของทารกที่คลอดด้วยการผ่าตัดทางหน้าท้อง ที่มาคลอดที่ร.พ.จุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1พ.ย. 2546 - 15 มิ.ย. 2547 ทั้งหมดรวม 420ราย ถูกคัดออกจากการศึกษา 28 ราย เนื่องจากมีปัญหาในการเก็บเลือดจากรก เช่น จำนวนเลือดไม่พอในการตรวจ เป็นต้น ดังตารางที่ 2

ใน 392 รายนี้พบว่าทารกที่มีอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์ ไม่มีภาวะขาดเอนไซม์จี 6 พี ดี มารดาไม่มีกลุ่มเลือดโอและทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี เข้าเกณฑ์ในการศึกษาการพยากรณ์ภาวะตัวเหลืองผิดปกติเป็นจำนวน 284 ราย ซึ่งจะใช้ค่าบิลิรูบินทางผิวหนังมาสร้าง Hour-specific transcutaneous bilirubin โดยเป็นทารกปกติ ค่าเฉลี่ยและเบี่ยงเบนมาตรฐานของอายุครรภ์คือ $38.6 (\pm 1.2 \text{ SD})$ สัปดาห์ ดังตารางที่ 3

กลุ่มทารกที่ไม่ได้เข้าเกณฑ์สร้าง Hour-specific transcutaneous bilirubin มีจำนวน 108 คน ได้แก่ ทารก 51 ราย มีภาวะ ABO incompatibility ทารก 34 ราย มี G6PD deficiency มี 3 ราย ที่มีภาวะ G6PD deficiency และ ABO incompatibility ร่วมกัน (ไม่พบมีตัวเหลืองทั้ง 3 ราย) สุดท้ายทารกปกติจำนวน 20 ราย ที่มีภาวะบิลิรูบินสูงและได้รับการส่องไฟ

ทารกที่ไม่เข้าเกณฑ์การสร้าง Nomogram 32 ราย จาก 108 ราย มีภาวะตัวเหลืองที่มีความสำคัญทางคลินิก (Significant Neonatal Hyperbilirubinemia) เข้าเกณฑ์ของร.พ.จุฬาลงกรณ์ และได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟ คิดเป็น 8.1 เปอร์เซ็นต์ จากจำนวน 392 ราย โดยดังตารางที่ 4 พบว่า 7 ราย มี ABO incompatibility 5 ราย มี G6PD deficiency 20 ราย ไม่พบสาเหตุ

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนทารกที่คลอด caesarian section ที่ร.พ.จุฬาลงกรณ์ ช่วงเดือน พฤศจิกายน พ.ศ.2546 – พฤษภาคม พ.ศ.2547



หมายเหตุ combined คือ ทารกที่มีภาวะ ABO incompatibility และ G6PD deficiency ร่วมกัน
 G6PD deficiency รวมทารกที่มี Intermediate G6PD deficiency ร่วมด้วย
 ABO incompatibility คือทารกที่มีกรุ๊ปเลือดเอหรือบี และมารดามีกรุ๊ปเลือดโอ

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของทารกปกติที่เข้าร่วมในการศึกษาการพยากรณ์ภาวะตัวเหลือง

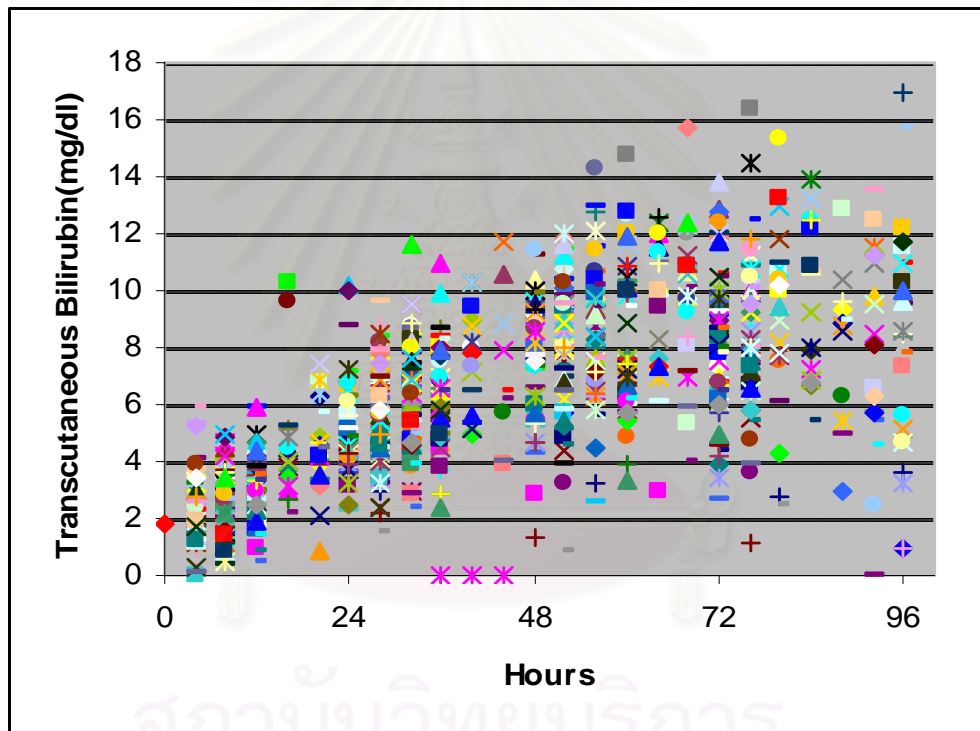
ข้อมูลประชากร (n=284)	เปอร์เซ็นต์
เพศ (ชาย : หญิง)	51.8 : 48.2
อายุครรภ์ 37 สัปดาห์	16.5
38 สัปดาห์	37.3
39 สัปดาห์	22.9
40 สัปดาห์	16.5
41 สัปดาห์	3.9
42 สัปดาห์	2.8
สาเหตุการผ่าตัด : Cephalopelvic disproportion	39.8
Previous cesarean section	39.1
Breech presentation	7.7
Primigravida	2.5
PROM	3.2
Fetal distress	1.4
สาเหตุอื่นๆ	6.3
การเลี้ยงนม : นมแม่ร่วมกับนมผสม	100

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานทารกที่ได้รับการส่องไฟและมีระดับตัวเหลืองที่มีความสำคัญทางคลินิกเข้ากับเกณฑ์ร.พ.จุฬา

ข้อมูลประชากร (n=32)	เปอร์เซ็นต์
เพศ ชาย:หญิง	59.4 : 40.6
อายุครรภ์ 37 สัปดาห์	15.6
38 สัปดาห์	25
39 สัปดาห์	37.5
40 สัปดาห์	15.6
41 สัปดาห์	6.3
สาเหตุการผ่าตัด : Cephalopelvic disproportion	46.9
Previous cesarean section	34.4
Unfavorable cervix	6.3
Breech presentation	3.1
Footling	3.1
IUGR	3.1
การเลี้ยงนม นมแม่ร่วมกับนมผสม	100
สาเหตุของการส่องไฟ ABO incompatibility	22
G6PD deficiency	15.6
ไม่พบสาเหตุ	62.4

ในจำนวนทารกปกติ284รายที่เข้าเกณฑ์การศึกษาHour-specific transcutaneous bilirubin นั้น จะได้รับการวัดระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง(TcB) ด้วยเครื่องBilicheck®ทุกวันเป็นเวลา โดยแบ่งเป็นช่วงเวลาเป็นช่วงละ4ช่วงต่อวัน รวม6ช่วงต่อวันในการศึกษาครั้งนี้ได้เก็บข้อมูลรวมทั้งสิ้น96ชั่วโมง ซึ่งแสดงค่าในรูปที่5

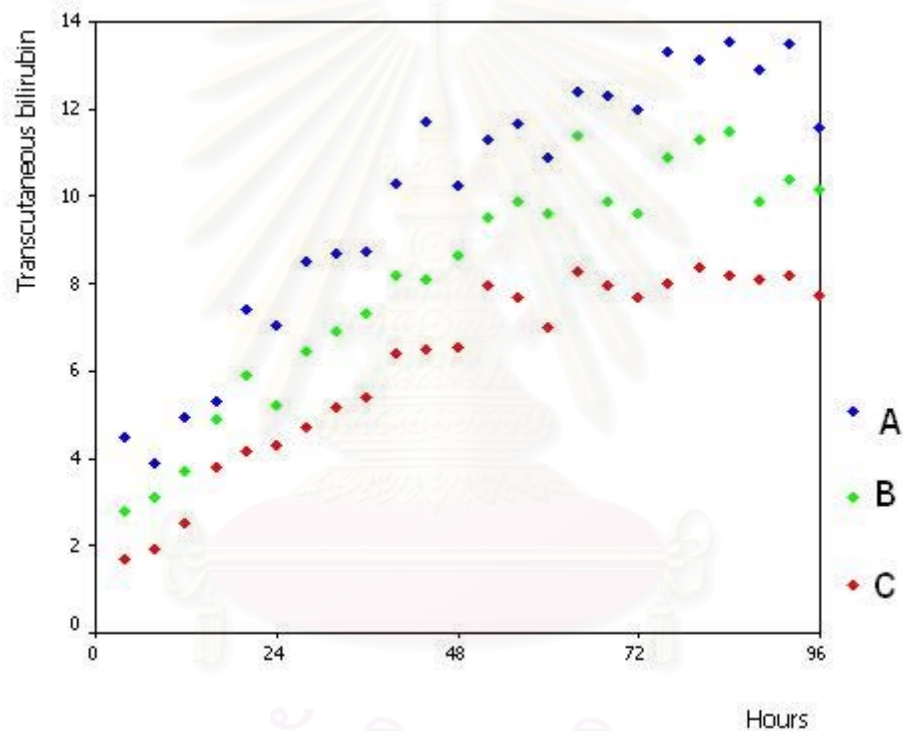
รูปที่5 แสดงค่าระดับบิลิรูบินทางผิวหนังของทารก284รายที่เข้าเกณฑ์การศึกษา Hour - specific Transcutaneous Nomogram



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากนั้นนำค่าบิลิรูบินทางผิวหนังของทารกที่เข้าร่วมการศึกษาNomogramทั้ง284ราย
คำนวณค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ของระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง(TcB) ที่ระดับ40,75,95 ตามลำดับได้ผล
แสดงที่รูปกราฟที่6

รูปกราฟที่6 แสดงค่าบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับ40, 75, 95เปอร์เซ็นต์ไทล์ตามลำดับของทารกที่เข้าร่วมการศึกษาNomogram284ราย



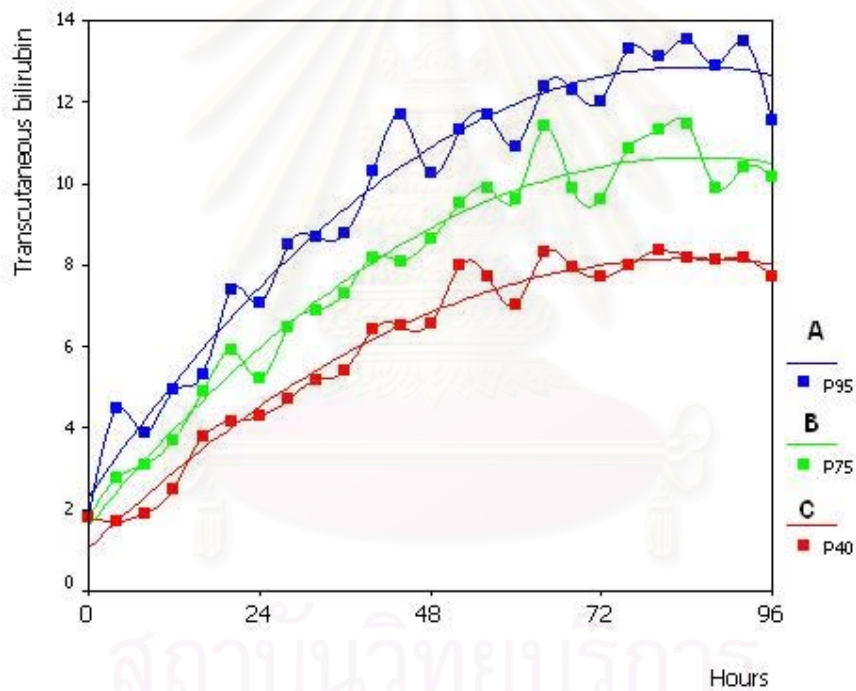
จุดA คือ ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง(มก./ดล.)ที่95 เปอร์เซนต์ไทล์

จุดB คือ ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง(มก./ดล.)ที่75 เปอร์เซนต์ไทล์

จุดC คือ ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง(มก./ดล.)ที่40 เปอร์เซนต์ไทล์

จากรูปกราฟระดับบิลิรูบินทางผิวหนังที่เปอร์เซ็นต์ 40, 75, 95 ได้ใช้โปรแกรม SPSS version 11.5 ด้วยวิธี Quadratic Regression (รูปกราฟที่ 7) ทำให้ได้กราฟ Hour-specific Transcutaneous nomogram (รูปกราฟที่ 8) ซึ่งสามารถนำไปหาค่าบิลิรูบินทางผิวหนังต่อช่วงเวลาทุก 4 ชั่วโมงรวมทั้งหมด 24 ชั่วโมง (0-96 ชั่วโมง) ดังตารางที่ 5

รูปกราฟที่ 7 แสดงระดับบิลิรูบินทางผิวหนังที่ 95, 75, 40 เปอร์เซ็นต์ไทล์ เมื่อใช้โปรแกรม Quadratic regression



จุด A คือ ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง (มก./ดล.) ที่ 95 เปอร์เซ็นต์ไทล์

จุด B คือ ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง (มก./ดล.) ที่ 75 เปอร์เซ็นต์ไทล์

จุด C คือ ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง (มก./ดล.) ที่ 40 เปอร์เซ็นต์ไทล์

รูปกราฟที่ 8 แสดงรูป Hour-specific transcutaneous bilirubin ของเด็กไทยปกติ



จุด A คือ ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง(มก./ดล.)ที่ 95 เปอร์เซนต์

จุด B คือ ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง(มก./ดล.)ที่ 75 เปอร์เซนต์

จุด C คือ ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง(มก./ดล.)ที่ 40 เปอร์เซนต์

ตารางที่ 5 แสดงค่าบิลิรูบินทางผิวหนัง(มก./ดล.) เมื่อเทียบอายุเป็นชั่วโมงหลังคลอดที่ระดับ 40, 75, 95 เปอร์เซนไทล์ตามลำดับ

ระดับเปอร์เซนไทล์ อายุ(ชั่วโมง)	40	75	95
0-4	1.5	2.4	3.5
4-8	2.0	3.0	4.2
8-12	2.7	4.0	5.0
12-16	3.4	4.6	6.0
16-20	4.0	5.2	6.8
21-24	4.2	6.0	7.5
24-28	4.8	6.5	8.0
28-32	5.4	7.0	8.8
32-36	6.0	7.5	9.5
36-40	6.4	8.0	10.0
40-44	6.8	8.5	10.5
44-48	7.0	9.0	11.0
48-52	7.2	9.4	11.3
52-56	7.4	9.8	11.6
56-60	7.6	10.0	12.0
60-64	7.8	10.1	12.2
64-68	8.0	10.3	12.4
68-72	8.0	10.5	12.6
72-76	8.0	10.6	12.8
76-80	8.0	10.7	13.0
80-84	8.0	10.7	13.0
84-88	8.0	10.7	13.0
88-92	8.0	10.6	13.0
92-96	7.8	10.5	12.8

การวิเคราะห์ข้อมูล

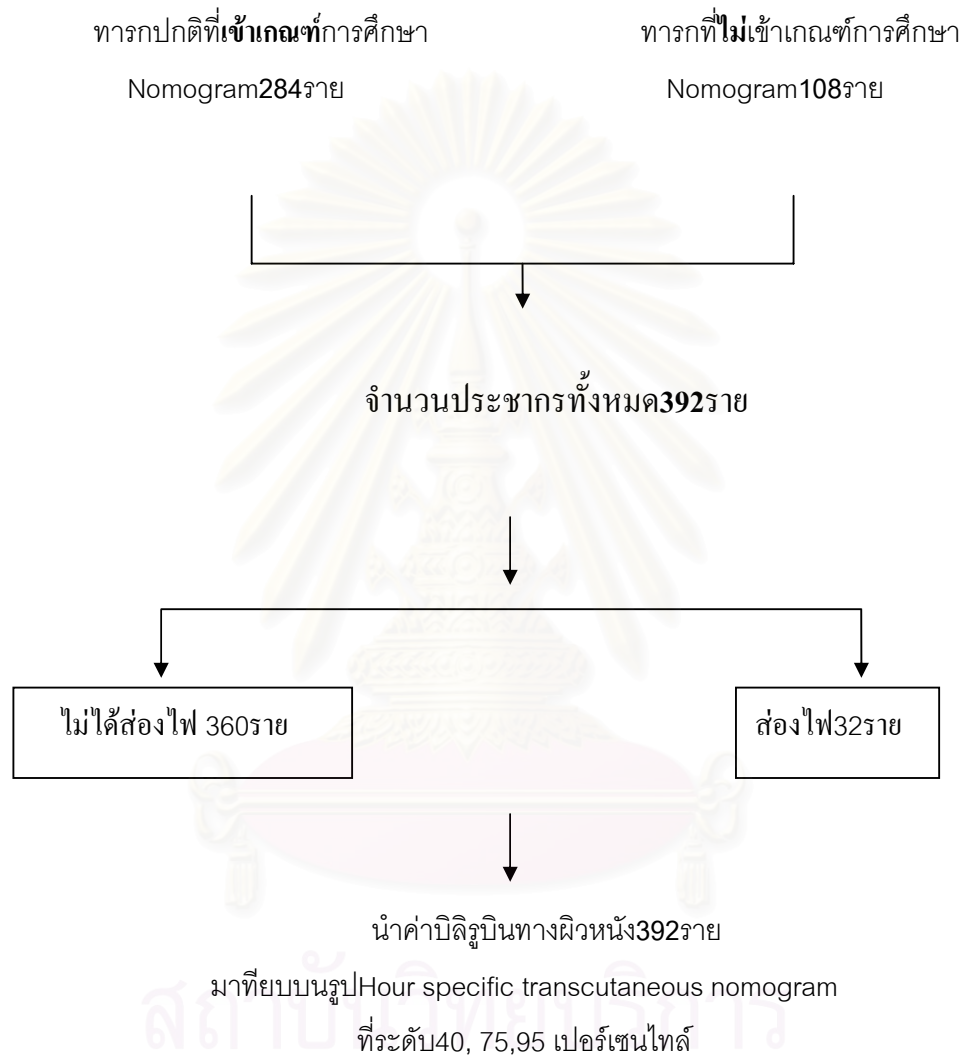
ประชากรในการศึกษาครั้งนี้มีทั้งหมด 392 ราย (ตารางที่ 6) ซึ่งได้นำค่าบิโรบินทางผิวหนัง (TcB) ของทารกทั้งหมด 392 ราย มาเทียบค่าบนรูปกราฟ Hour-specific transcutaneous nomogram แบ่งเป็น 2 กลุ่มหลัก คือ กลุ่มที่มีภาวะตัวเหลืองอย่างมีนัยสำคัญตามเกณฑ์ของ ร.พ. จุฬาลงกรณ์ และได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟ 32 ราย อีกกลุ่มคือทารกไม่ได้รับการส่องไฟ 360 ราย

พบว่า มีทารก 57 ราย จาก 392 ราย มีระดับ TcB มากกว่า 95 เปอร์เซ็นต์ ไทล์ โดย 23 ราย จาก 57 ราย ได้รับการส่องไฟ (ตารางที่ 7) มี sensitivity ต่อการส่องไฟ 71% specificity 90% มีค่า Positive และ Negative Predictive value เท่ากับ 40 และ 97.5 เปอร์เซ็นต์ ไทล์ ตามลำดับ ค่า Likelihood ratio เท่ากับ 7.5

ทารก 201 จาก 392 ราย มีค่า TcB มากกว่า 75 เปอร์เซ็นต์ ไทล์ ทารกทุกรายที่ได้รับการส่องไฟ (32 ราย) มีค่า TcB มากกว่า 75 เปอร์เซ็นต์ ไทล์ ทุกคน ดังรูปที่ 9 ดังนั้น มี sensitivity ต่อการส่องไฟ 100 เปอร์เซ็นต์ specificity ต่อการส่องไฟ 53 เปอร์เซ็นต์ มีค่า Positive และ Negative Predictive value เท่ากับ 16 และ 100 ตามลำดับ ค่า Likelihood ratio เท่ากับ 2.1 (ตารางที่ 8)

ที่ระดับ TcB สูงกว่า 40 เปอร์เซ็นต์ ไทล์ (รูปตารางที่ 9) มีจำนวนทารกที่มีค่า TcB อยู่เหนือระดับนี้ 337 ราย จาก 392 ราย พบว่ามี Sensitivity ต่อการส่องไฟ 100 เปอร์เซ็นต์ มีความจำเพาะต่อการส่องไฟ 15 เปอร์เซ็นต์ มีค่า Positive และ Negative Predictive value เท่ากับ 9 และ 100 ตามลำดับ ค่า Likelihood ratio เท่ากับ 1.2 (ตารางที่ 10)

ตารางที่ 6 แสดงจำนวนทารก 392 ราย ที่นำมาเทียบค่าบนรูปกราฟ Hour-specific transcutaneous nomogram



สถาบันกุมารเวชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนทารกที่มีระดับบิลิรูบินทางผิวหนังมากกว่า95เปอร์เซ็นต์เมื่อเทียบกับกราฟHour-specific transcutaneous nomogram

เปอร์เซ็นต์	ทารกที่ได้รับการส่องไฟ	ทารกที่เข้าร่วมการศึกษา (ไม่ได้ส่องไฟ)	จำนวนรวมของทารก
มากกว่า95เปอร์เซ็นต์	23	34	57
น้อยกว่า95เปอร์เซ็นต์	9	326	335
จำนวนรวม	32	360	392

ตารางที่ 8 แสดงจำนวนทารกที่มีระดับบิลิรูบินทางผิวหนังมากกว่า75เปอร์เซ็นต์เมื่อเทียบกับกราฟHour-specific transcutaneous nomogram

เปอร์เซ็นต์	ทารกที่ได้รับการส่องไฟ	ทารกที่เข้าร่วมการศึกษา (ไม่ได้ส่องไฟ)	จำนวนรวมของทารก
มากกว่า75เปอร์เซ็นต์	32	169	201
น้อยกว่า75เปอร์เซ็นต์	0	191	191
จำนวนรวม	32	360	392

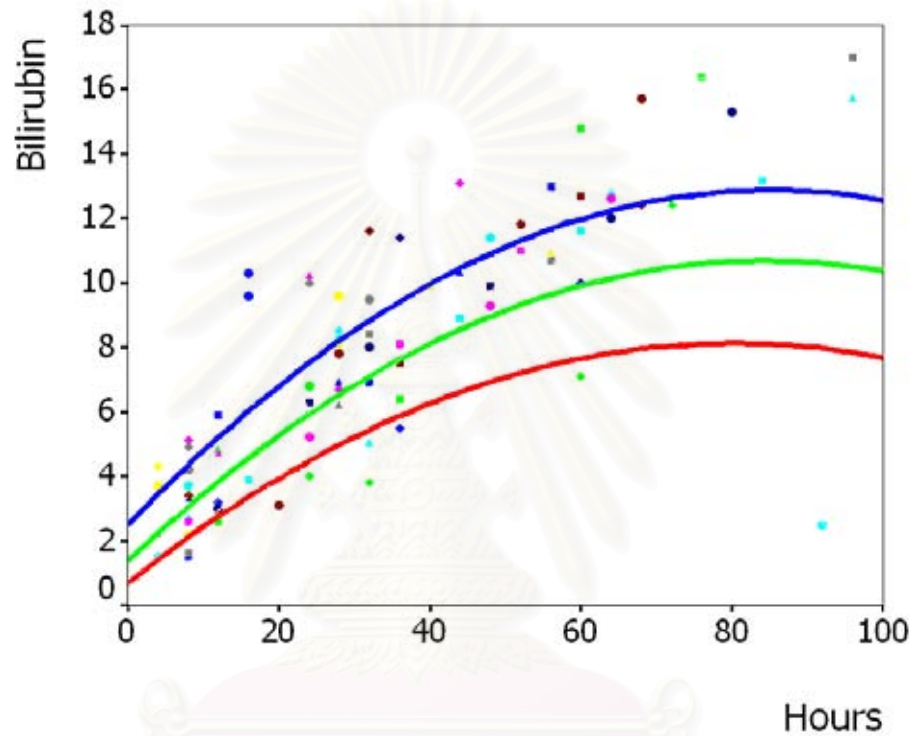
ตารางที่ 9 แสดงจำนวนทารกที่มีระดับบิลิรูบินทางผิวหนังมากกว่า40เปอร์เซ็นต์เมื่อเทียบกับกราฟ Hour-specific transcutaneous nomogram

เปอร์เซ็นต์ไทล์	ทารกที่ได้รับการส่องไฟ	ทารกที่เข้าร่วมการศึกษา (ไม่ได้ส่องไฟ)	จำนวนรวมของทารก
มากกว่า40เปอร์เซ็นต์ไทล์	32	305	337
น้อยกว่า40เปอร์เซ็นต์ไทล์	0	55	55
จำนวนรวม	32	360	392

ตารางที่ 10 แสดงการพยากรณ์การส่องไฟโดยใช้ค่าบิลิรูบินทางผิวหนังเทียบกับกราฟ Hour-specific Transcutaneous bilirubin ที่ระดับ95, 75, 40เปอร์เซ็นต์ไทล์ ตามลำดับ

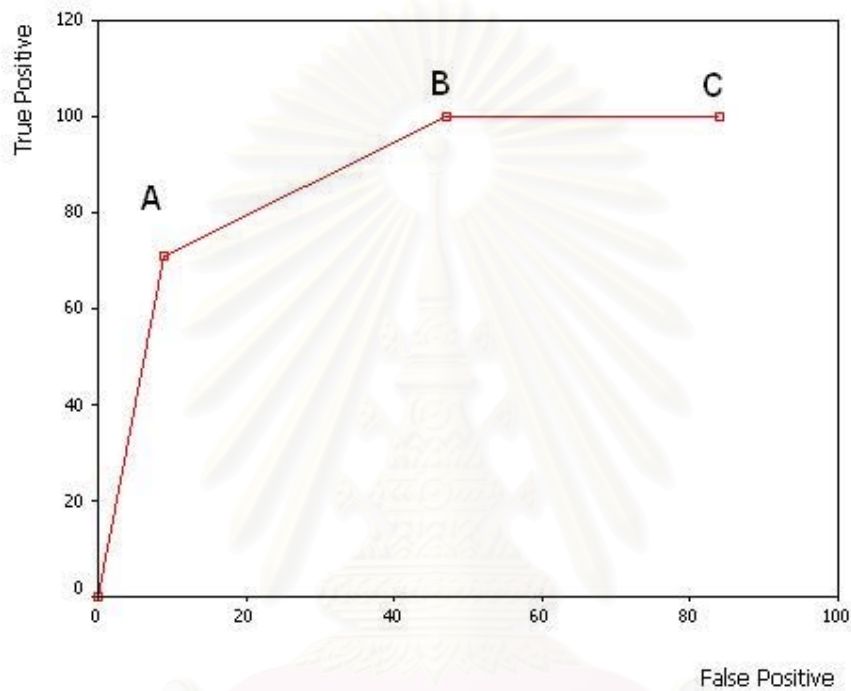
ระดับเปอร์เซ็นต์ไทล์	sensitivity	specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Likelihood ratio
>95	71	90	40	97.5	7.5
> 75	100	53	16	100	2.1
>40	100	15	9	100	1.2

รูปที่ 9 แสดงค่าบิลิรูบินทางผิวหนังของทารก 32 รายที่ได้รับการส่องไฟเทียบบนกราฟ Hour-specific transcutaneous bilirubin



จากการใช้ค่าบิลิรูบินทางผิวหนังในการพยากรณ์ภาวะตัวเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟข้างต้น สามารถนำมาหาความสัมพันธ์ของผลบวกจริง (sensitivity) และผลบวกเท็จ (1 - specificity) ของการส่องไฟของทารก ดังแสดงในรูปที่ 10

รูปกราฟที่10 รูปกราฟReceiver operator curve ของระดับบิลิรูบินทางผิวหนังต่อการส่องไฟ
ที่ระดับ40, 75, 95 เปอร์เซ็นต์ไทล์ของรูปกราฟHour specific transcutaneous bilirubin



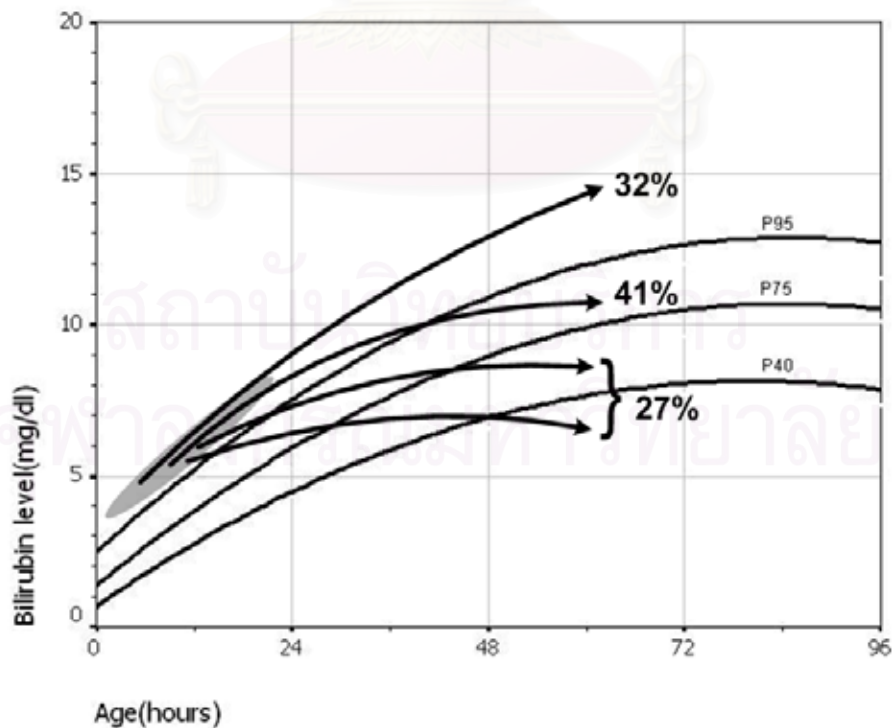
- จุดA คือ False positiveและTrue positiveที่ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง 95เปอร์เซ็นต์ไทล์
 จุดB คือ False positiveและTrue positive ที่ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง 75เปอร์เซ็นต์ไทล์
 จุดC คือ False positiveและTrue positiveที่ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง 40เปอร์เซ็นต์ไทล์

ในการศึกษาครั้งนี้ได้นำค่าระดับบิลิรูบินทางผิวหนังของทารกทั้งหมด392รายในอายุ24ชั่วโมงแรก มาเปรียบเทียบค่าบนกราฟHour-specific transcutaneous nomogramที่ระดับ 40, 75, 95 เปอร์เซนไทล์ เพื่อดูลักษณะการเปลี่ยนแปลงระดับบิลิรูบินในเวลาต่อมา ทำให้สามารถแบ่งระดับบิลิรูบินเป็น3กลุ่มหลัก คือ

1. High Risk zone

คือระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง(TcB) ที่มากกว่า95เปอร์เซนไทล์ เมื่อได้นำค่าTcBใน24ชั่วโมงแรก มีทารกอยู่ในกลุ่มนี้22รายจาก392ราย เมื่อติดตามต่อไปทารก32%จะยังคงอยู่นี้อีก95 เปอร์เซนไทล์ 41%จะมีค่าTcB อยู่ในช่วง 75-95เปอร์เซนไทล์ 27%มีระดับTcB ลดน้อยกว่า75 เปอร์เซนไทล์ (รูปกราฟที่11)

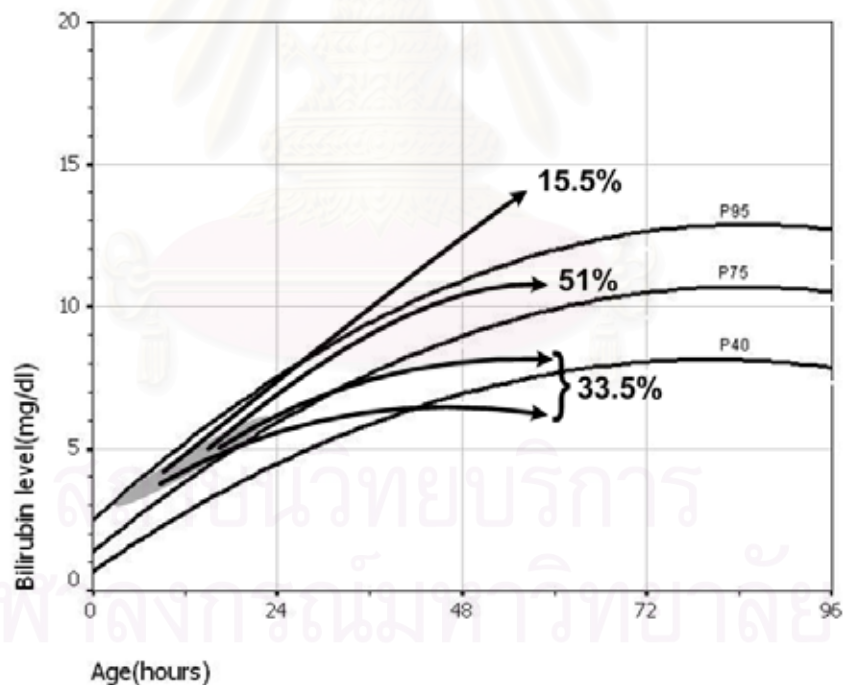
รูปกราฟที่11 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับมากกว่า95เปอร์เซนไทล์ ในอายุ24 ชั่วโมงแรก (n=22)



2. Intermediate zone แบ่งเป็น

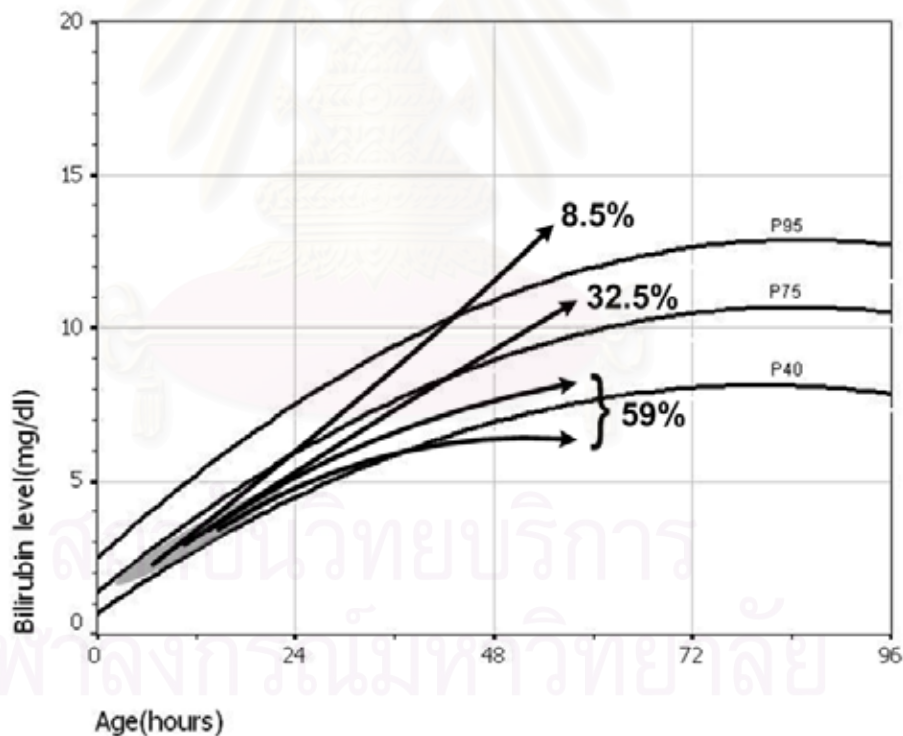
2.1) High Intermediate Risk zone คือ ระดับบิลิรูบินที่อยู่ระหว่าง75-95เปอร์เซ็นต์ไทล์ เมื่อเทียบค่าบิลิรูบินทางผิวน้ำ (TcB) ใน 24 ชั่วโมงแรก พบว่ามีจำนวน 84 ราย จาก 392 ราย อยู่ในกลุ่มนี้ เมื่อติดตามต่อไป ทารก 15.5% มีระดับบิลิรูบินสูงขึ้นไปอยู่ในระดับมากกว่า 95 เปอร์เซ็นต์ไทล์ (ขึ้นไปสู่ High risk zone) ทารก 51% จะยังคงอยู่ในระดับ 75-95 เปอร์เซ็นต์ไทล์เดิม อีก 33.5% มีระดับลดลงน้อยกว่า 75 เปอร์เซ็นต์ไทล์ (รูปกราฟที่ 12)

รูปกราฟที่ 12 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าบิลิรูบินทางผิวน้ำที่ระดับ 75 - 95 เปอร์เซ็นต์ไทล์ ในอายุ 24 ชั่วโมงแรก (n=84)



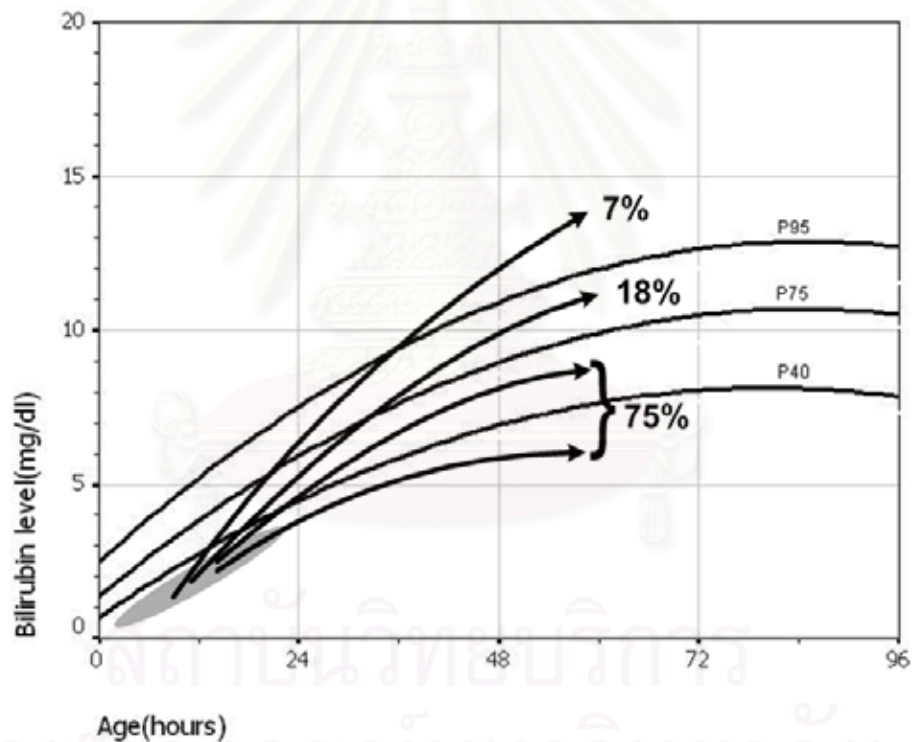
2.2) Low Intermediate Risk zone คือระดับบิลิรูบินที่อยู่ระหว่าง40-75เปอร์เซ็นต์ไทด์ เมื่อเทียบค่าTcB ใน24ชั่วโมงแรก มีทารกจำนวน144รายจาก392รายอยู่ในระดับนี้ เมื่อติดตามต่อไปพบว่า 8.5%มีระดับบิลิรูบินสูงขึ้นไปในระดับมากกว่า95เปอร์เซ็นต์ไทด์ (ขึ้นไปสู่ High risk zone) 32.5%มีระดับบิลิรูบินสูงขึ้นไปอยู่ในระหว่าง75-95เปอร์เซ็นต์ไทด์ (ขึ้นไป High intermediate risk zone) ที่เหลืออีก56%ของทารกในกลุ่มนี้มีระดับบิลิรูบินต่ำกว่า75เปอร์เซ็นต์ไทด์ (รูปกราฟที่13)

รูปกราฟที่13 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับ40-75เปอร์เซ็นต์ไทด์ในอายุ24 ชั่วโมงแรก (n=144)



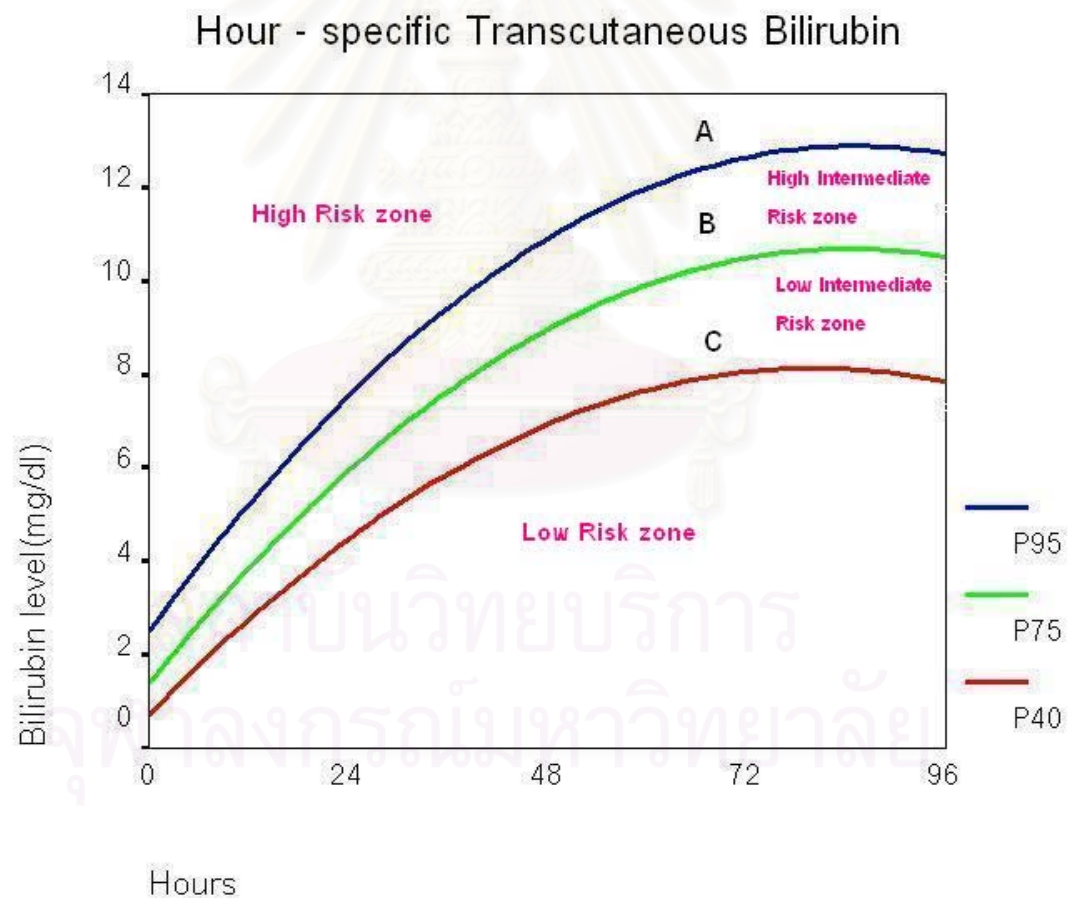
3. **Low Risk zone** คือระดับบิลิรูบินที่ต่ำกว่า40เปอร์เซ็นต์ไทด์ เมื่อดูค่าTcBใน24ชั่วโมงพบว่า มีทารก142รายจาก392รายอยู่ในระดับนี้ เมื่อติดตามต่อไปพบว่า 7%มีระดับบิลิรูบินสูงขึ้นไปในระดับมากกว่า95เปอร์เซ็นต์ไทด์ (ขึ้นไปสู่ High risk zone) 18%มีระดับบิลิรูบินสูงขึ้นไปอยู่ในระหว่าง75-95เปอร์เซ็นต์ไทด์ (ขึ้นไป High intermediate risk zone) ที่เหลืออีก75%ของทารกในกลุ่มนี้มีระดับบิลิรูบินต่ำกว่า75เปอร์เซ็นต์ไทด์ (รูปกราฟที่14)

รูปกราฟที่14 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับต่ำกว่า40เปอร์เซ็นต์ไทด์ในอายุ24 ชั่วโมงแรก (n=142)



ดังนั้นจากข้อมูลข้างต้นจึงแบ่งระดับความเสี่ยงต่อการมีภาวะตัวเหลืองด้วยการใช้ค่าบิลิรูบินทางผิวหนังโดยดูตามระดับ 40, 75, 95 เปอร์เซนต์จากกราฟ Hour-specific transcutaneous bilirubin ได้เป็นอย่างดี ดังแสดงในรูปกราฟที่ 15

รูปกราฟที่ 15 แสดงลักษณะพยากรณ์ภาวะตัวเหลืองโดยใช้ค่าบิลิรูบินทางผิวหนังในรูปของ Hour-specific transcutaneous nomogram



บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล การวิจัยและเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

1. การศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับบิลิรูบินทางผิวหนังและการพยากรณ์ภาวะตัวเหลือง ผิดปกติในทารกแรกเกิดไทย โดยเปรียบเทียบที่อายุเป็นชั่วโมงกับค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ของระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง (มก./ดล) ในทารกแรกเกิดครบกำหนด ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงได้ผลดังต่อไปนี้

1.1 ระดับบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับ 95 เปอร์เซ็นไทล์

- ทารกอายุระหว่าง 0 – 24 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบิน 3.5 – 7.5
- ทารกอายุระหว่าง 24- 48 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบิน 7.5 – 11.0
- ทารกอายุระหว่าง 48 – 72 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบิน 11.0 – 12 .6
- ทารกอายุระหว่าง 72 – 96 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบิน ≥ 12.6

1.2 ระดับบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับ 75 เปอร์เซ็นไทล์

- ทารกอายุระหว่าง 0 – 24 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบิน 2.4 – 6.0
- ทารกอายุระหว่าง 24- 48 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบิน 6.0 – 9.0
- ทารกอายุระหว่าง 48 – 72 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบิน 9.0– 10.5
- ทารกอายุระหว่าง 72 – 96 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบิน ≥ 10.5

1.3 ระดับบิลิรูบินทางผิวหนังที่ระดับ 40 เปอร์เซ็นไทล์

- ทารกอายุระหว่าง 0 – 24 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบิน 1.5 – 4.2
- ทารกอายุระหว่าง 24- 48 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบิน 4.2 – 7.0
- ทารกอายุระหว่าง 48 – 72 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบิน 7.0 – 8.0
- ทารกอายุระหว่าง 72 – 96 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบิน ≥ 8.0

2. การใช้ค่าTranscutaneous bilirubin(TcB) เป็นตัวพยากรณ์ภาวะตัวเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟหรือไม่ เมื่อเทียบค่ากับHour-specific transcutaneous bilirubin nomogram มีผลดังนี้

2.1) TcB สูงกว่า95เปอร์เซ็นต์ไทล์ มีความไวในการส่องไฟ 71เปอร์เซ็นต์ มีความจำเพาะ90เปอร์เซ็นต์ มีค่าPositive และNegative Predictive value เท่ากับ40 และ 97.5 เปอร์เซ็นต์ไทล์ตามลำดับ ค่าLikelihood ratio เท่ากับ7.5

2.2) TcBสูงกว่า75 เปอร์เซ็นต์ไทล์ มีความไวในการส่องไฟ100เปอร์เซ็นต์ มีความจำเพาะต่อการส่องไฟ53เปอร์เซ็นต์ มีค่าPositiveและNegative Predictive valueเท่ากับ 16 และ 100ตามลำดับ ค่าLikelihood ratioเท่ากับ2.1

2.3) TcBสูงกว่า40 เปอร์เซ็นต์ไทล์ มีความไวต่อการส่องไฟ 100เปอร์เซ็นต์ มีความจำเพาะต่อการส่องไฟ15เปอร์เซ็นต์ มีค่าPositiveและNegative Predictive valueเท่ากับ 9 และ 100ตามลำดับ ค่าLikelihood ratioเท่ากับ1.2

อภิปรายผลการวิจัย

1. การศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับบิลิรูบินและการพยากรณ์ภาวะตัวเหลืองผิดปกติในทารกแรกเกิดไทย (Predictive nomogram for hyperbilirubinemia) เดิมนั้นการศึกษายังอยู่ในวงจำกัดเนื่องจากการเก็บข้อมูลค่าระดับตัวเหลืองบิลิรูบินต้องใช้วิธีเจาะเลือด ซึ่งทำให้การเก็บข้อมูลโดยการศึกษาไปข้างหน้า(prospective study)จึงมีน้อย ปัจจุบันมีการใช้เครื่องมือวัดบิลิรูบินทางผิวหนัง (Transcutaneous bilirubinometer) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ได้ทำการทดสอบแล้วว่ามีความน่าเชื่อถือ โดยมีการศึกษาในเด็กไทยโดยวิบูลย์และคณะ(11) พบว่าTcB มีความสัมพันธ์เป็นอย่างดีกับmicrobilirubinในทารกที่ไม่ได้ส่องไฟ($r = 0.81$, $p < 0.001$)และมีความเที่ยงตรงสูง($r = 0.909$, $p < 0.001$) ซึ่งในการทำวิจัยครั้งนี้ได้ใช้เครื่องมือวัดบิลิรูบินทางผิวหนังชนิดเดียวกันในการศึกษา

2. เนื่องจากค่าระดับบิลิรูบินทางผิวหนังที่สูงมากกว่า75เปอร์เซ็นต์ไทม์ มีค่าsensitivity ต่อการส่องไฟสูง(100%) มีค่าspecificity53% และจากรูปที่12 พบว่าทารกที่มีระดับบิลิรูบินทางผิวหนังระหว่าง75-95เปอร์เซ็นต์ไทม์ ใน24ชั่วโมงแรก มีทารก66.5เปอร์เซ็นต์เมื่อติดตามต่อไปจะยังคงอยู่ในระดับมากกว่า75เปอร์เซ็นต์ไทม์ นอกจากนี้ยังพบว่าทารกที่ได้รับการส่องไฟในการศึกษาครั้งนี้ทุกรายมีระดับบิลิรูบินทางผิวหนังมากกว่าค่า75เปอร์เซ็นต์ไทม์ (ตารางที่8) ดังนั้นจึงควรใช้ระดับบิลิรูบินทางผิวหนังที่มากกว่า75เปอร์เซ็นต์ไทม์ในการคัดกรองทารกที่มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติ โดยใช้เครื่องมือวัดตัวเหลืองทางผิวหนังซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการค้นหาทารกที่มีความเสี่ยงในการเกิดตัวเหลืองและได้รับการรักษา เช่นทารกที่มีcephalhematoma, ABO incompatibility เป็นต้น ทำให้สะดวกในการค้นหาและติดตามทารกได้เป็นอย่างดี
3. การใช้เครื่องมือวัดตัวเหลืองทางผิวหนังพบว่าระดับบิลิรูบินที่75เปอร์เซ็นต์ไทม์ที่ 24, 48, 72, 96 ชั่วโมง คือ 6.0, 9.0, 10.5, ≥ 10.5 มก/ดล. ตามลำดับ สามารถใช้เป็นค่าคัดกรองในการเจาะเลือดเพื่อหาระดับบิลิรูบินและได้รับการรักษาต่อไป

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาวัดค่าบิลิรูบินทางผิวหนังใน24ชั่วโมงแรกในทารกแรกเกิดทุกรายเพื่อพยากรณ์ภาวะตัวเหลืองที่มีความสำคัญทางคลินิกโดยเทียบกับHour-specific transcutaneous nomogram ได้แม่นยำมากขึ้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. มัทธนา กมลศิลป์, อำนาจ บาลี, ปรีชาพันธ์ แสงอรุณ, และ แพรวพรรณ นุชภักดี. Neonatal jaundice. เวชศาสตร์ทารกบก (2531) : 32 - 37.
2. วาริษา เจนจินดามัย, ประสิน จันทรวิทัน, และ ศุภชัย เจนจินดามัย. ความแตกต่างของบิลิรูบินจากเลือดฝอยและเลือดดำในทารกแรกเกิด. วารสารกุมารเวชศาสตร์ (2535) :157-160.
3. เกรียงศักดิ์ จีระแพทย์. ความพิการทางสมองจากภาวะตัวเหลือง.ในเกรียงศักดิ์ จีระแพทย์ (บรรณาธิการ) ,32 ปัญหาในทารกแรกเกิด การป้องกันและการดูแล, หน้า19-22. กรุงเทพฯ:บริษัท ไว เอท-เออีร์สท์ (ประเทศไทย) จำกัด , 2542
4. Lawrence M. Gartner, Kwang-sun Lee, Sergio Vaisman, Donna Lane, Ilana Zanrafu. Development of bilirubin transport and metabolism in the newborn rhesus monkey. Journal of Pediatrics 90(1977) : 513-531
5. Ho NK. Neonatal jaundice in Asia. Baillieres Clin Haematol 5 (1992): 131-142
6. Louis P. Halamek , David K. Stevenson. Neonatal Jaundice and Liver Disease. In Avroy A. Fanaroff and Richard J, Martin (eds), Neonatal-Perinatal Medicine , pp1309-1350. Missouri :Mosby, 2002
7. Lois H. Johnson. System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. Journal of Pediatrics 140(2002): 396-403
8. Tayaba R., Gribetz D., and Holzman IR., Noninvasive estimation of serum bilirubin. Pediatrics 102 (1998) : E28
9. Winit P., Kamheang C., and Supawadee A. Risk factors for Neonatal hyperbilirubinemia. Journal Medical Associate Thai (1993) : 424-428
10. หน่วยทารกแรกเกิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด. Clinical practice guideline กรุงเทพฯ : โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, 2545
11. Maisels MJ. Janudice. In Avery GB, Fletcher MA and MacDonald MG (eds), Pathophysiology and management of the newborn, pp 639-725. Philadelphia: JB lippincott, 1994
12. Linn S.,Schoenbaum SC., Monson RR., Stubblefield PG.,and Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 75 (1985): 770-774
13. PennAA., Enzmann DR., Hahn JS., and Stevenson DK. In a full term infant .

Pediatrics 96 (1995) : 734-738

14. Bhutani VK., Johnson L., and Sivieri EM. Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics 103 (1999) : 6-14
15. Kraner LI. Advancement of dermal icterus in the jaundice newborn. Am J Dis Child 98 (1969) : 454-460
16. Bhutani VK. ,gourley GR., Adler S., Kreamer B., DalinC., and JohnsonLH. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. Pediatrics 106 (2000) : E1
17. วิบูลย์ การเจริญพัฒนกุล, และ ศิริลักษณ์ ถนอมพิชัย. ประสิทธิภาพของเครื่องวัดค่าบิลิบินทางผิวหนัง. กุมารเวชศาสตร์ 8 (2001) : 7-11



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก ใบยินยอมของผู้ป่วยในการศึกษา

เอกสารคำชี้แจงโครงการวิจัย

เรื่อง ปัจจัยเสี่ยงของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดไทย

ภาวะตัวเหลืองในเด็กแรกเกิด

ทารกแรกเกิดส่วนใหญ่จะเกิดภาวะตัวเหลืองในสัปดาห์แรกหลังคลอด เกิดจากการที่ร่างกายเด็กผลิตสารสีเหลืองชื่อบิลิรูบินมากกว่าปกติ ร่วมกับมีการขับถ่ายบิลิรูบินออกไปในน้ำดีลดลง เด็กบางรายมีตัวเหลืองเกินปกติ ซึ่งอาจเกิดขึ้นเพราะมีการแตกของเม็ดโลหิตเนื่องจากหมู่โลหิต ABO ของแม่และลูกไม่เข้ากัน หรือภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD ในทารกที่ตัวเหลืองมากอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาได้ เช่น ความพิการทางสมอง ผลเสียทางสติปัญญาของเด็ก ดังนั้นเมื่อเด็กมีอาการตัวเหลืองกุมารแพทย์จะแนะนำให้เจาะเลือดเพื่อตรวจระดับบิลิรูบิน และตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เพื่อหาสาเหตุของตัวเหลือง และให้การรักษาโดยการส่องไฟเป็นต้น

เราเชื่อว่าการวัดระดับบิลิรูบินตั้งแต่วันแรกอาจทำนายได้ว่า เด็กทารกรายใดจะมีตัวเหลืองเกินปกติในสัปดาห์แรก แต่ยังไม่มียังข้อมูลในเด็กไทยที่จะบ่งว่าระดับบิลิรูบินเท่าไรในวันแรกจะทำให้เหลืองเกินปกติจึงต้องให้การรักษาในภายหลัง โครงการวิจัยนี้คณะแพทย์ผู้ทำการวิจัยต้องการวัดระดับบิลิรูบินตั้งแต่วันแรกของชีวิต โดยไม่ต้องเจาะเลือดเด็กไปตรวจ วันละครั้งเป็นเวลา 4 วัน เพื่อสร้างเป็นฐานข้อมูลสำหรับเด็กไทย และทำการเก็บโลหิตจากรกหลังจากที่เด็กคลอดแล้ว ไปตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาภาวะที่อาจทำให้เด็กเหลืองผิดปกติ

ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับ

เด็กทารกที่ได้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการเฝ้าระวังภาวะตัวเหลือง โดยการตรวจวัดระดับบิลิรูบินโดยไม่ต้องเจาะเลือด และได้รับการตรวจเลือดจากรกเพื่อทราบกลุ่มเลือดของเด็ก และระดับเอนไซม์ G6PD โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติม หากเด็กมีภาวะตัวเหลืองเกินปกติจะต้องเจาะเลือดตรวจสาเหตุเหล่านี้จากตัวเด็ก และได้รับการรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์สำหรับเด็กแรกเกิด

ทางเลือกอื่น

เด็กทารกที่ไม่ได้เข้าร่วมโครงการวิจัย จะไม่ได้เก็บเลือดจากรกไว้ และไม่ได้รับการตรวจวัดบิลิรูบินทุกวัน จะยังได้รับการดูแลตามมาตรฐานการดูแลทารกแรกเกิด คือเมื่อสงสัยว่าตัวเหลืองเกิน

ปกติจึงจะได้รับการเจาะเลือดตรวจบิลิรูบินและการตรวจหาสาเหตุของภาวะตัวเหลือง รวมทั้งการรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์สำหรับเด็กแรกเกิด

ความเสี่ยงของการเข้าร่วมโครงการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ไม่มีการเจาะเลือดจากเด็ก การวัดระดับบิลิรูบินทำโดยเครื่องมือที่วัดทางผิวหนังจึงไม่มีผลเสียใดๆ กับเด็ก อย่างไรก็ตามหากพบว่าทารกมีตัวเหลืองเกินปกติ ก็จะได้รับ การเจาะเลือดที่สันเท้าเพื่อตรวจระดับบิลิรูบินเพื่อยืนยันผล และทำให้การรักษาตามมาตรฐานของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ใบนินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

เรื่อง บัญชีเสี่ยงของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดไทย

ชื่อมารดาของทารก.....
 นามสกุลมารดาของทารก.....
 H.N..... Wrist tag No.

คำยินยอมของมารดาหรือผู้ปกครองของทารก

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของเอกสารคำชี้แจงโครงการวิจัย ครบถ้วนแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะให้แพทย์ทำการตรวจโลหิตจากรกและวัดระดับบิลิรูบินเป็น เวลา 4 วัน โดยไม่มีการเจาะเลือดด้วยความสมัครใจโดยไม่มีการบังคับ หรือ ให้อามีสินจ้างใดๆ

ข้าพเจ้ามีสิทธิบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยจะถูก เก็บไว้เป็นความลับ จะเปิดเผยได้ในรูปผลสรุปในทางวิชาการเท่านั้น

วันที่.....

ผู้ปกครอง/ผู้ดูแลโดยชอบด้วยกฎหมาย.....
 (.....)

ชื่อพยาน.....
 (.....)

แพทย์ผู้ทำการวิจัย.....
 (.....)

ภาคผนวก ข

เครื่องวัดบิลิรูบินทางผิวหนัง (BiliCheck®)



BiliCals™ automatically calibrate the BiliCheck for each measurement.

BiliEclipse™ allow the BiliCheck to be used during and after phototherapy treatment.



With at least 100 measurements per battery charge, the BiliCheck can be used throughout the day without recharging. The unit comes with a second battery that can continuously charge in the base.



คุณสมบัติของเครื่อง Bilicheck®

specifications	
INTENDED USE	Pre, During & Post Phototherapy
GESTATIONAL AGE	27-42 weeks
POST-NATAL AGE	0-20 days
PATIENT WEIGHT RANGE	950-4,995 grams
TOTAL SERUM BILIRUBIN RANGE	0-20mg/dL 0-340 μ mol/L
ACCURACY (RMSE)	+/- 1.5mg/dL +/- 25 μ mol/L
REPEATABILITY (SD)*	+/- 0.66mg/dL +/- 10 μ mol/L
CORRELATION	r = 0.90
BiliChek HAND-HELD UNIT	
Dimensions	6.0 x 21.6 x 7.8 cm
Weight (with Battery Pack)	346 g
BATTERY PACK	
Type	Ni-Cd
Measurements Per Full Charge (minimum)	100
Battery Life	1 year
Recharge time (maximum)	4.6 hours
Deep Discharge & Recycle Time (maximum)	9.2 hours
CHARGER BASE	
Dimensions	12.4 x 7.6 x 12.1 cm
Weight (with Battery Pack)	264 g
LIGHT BULB	
Type	Tungsten
Life	30,000 measurements
POWER SUPPLY	
Input	100-250V, 47-63 Hz
Output	12V DC, 2.75 A

*Instrument to Instrument Repeatability

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	พ.ญ. รพีพรรณ หาญสืบสาย
วันเกิด	24 มีนาคม 2519
ที่อยู่ปัจจุบัน	1961/9 ถนน พระราม4 แขวงลุมพินี เขตปทุมวัน กทม. 10330
การศึกษา	ระดับมัธยมศึกษา โรงเรียนเซนต์โยเซฟคอนเวนต์ ระดับอุดมศึกษา แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2542
การทำงาน	พ.ศ. 2543-2546 พนักงานสายวิชาการ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ปฏิบัติงานที่ร.พ.พุทธชินราช พิษณุโลก พ.ศ. 2546 – ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย