

ความเสี่ยงของการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดไทยที่มี
ภาวะหมู่เลือดเอบีโอของแม่และของลูกไม่เข้ากันและภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี



นางสาวชุติมา สมรรถคนี่

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-1757-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RISK OF HYPERBILIRUBINEMIA IN THAI NEWBORN WITH
ABO INCOMPATIBILITY AND G6PD DEFICIENCY



Miss Chutima Smathakanee

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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 974-53-1757-8

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความเสี่ยงของการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดไทยที่มีภาวะหมู่เลือดเอบีโอของแม่และของลูกไม่เข้ากันและภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี
โดย	นางสาวชุตติมา สมรรถคนี่
สาขาวิชา	กุมารเวชศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์นายแพทย์อิศรางค์ นุชประยูร
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิมล สวรรค์พัฒน์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์สังคม จงพิพัฒน์วณิชย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์อิศรางค์ นุชประยูร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิมล สวรรค์พัฒน์)

..... กรรมการ
(แพทย์หญิงวารวภรณ์ แสงทวีสิน)

ชุตติมา สมรรถคดี : ความเสี่ยงของการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดไทยที่มีภาวะหมู่เลือดเอบีโอของแม่และของลูกไม่เข้ากันและภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี. (RISK OF HYPERBILIRUBINEMIA IN THAI NEWBORN WITH ABO INCOMPATIBILITY AND G6PD DEFICIENCY) อ. ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์นายแพทย์อิศรางค์ นุชประยูร, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุวิมล สรวรรค์พัฒน, 45 หน้า. ISBN 974-53-1757-8.

วัตถุประสงค์ – เพื่อศึกษาหาอัตราความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative Risk) ของการเกิดภาวะตัวเหลืองของภาวะ ABO incompatibility และภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี

รูปแบบการวิจัย – การวิจัยแบบการสังเกตเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้า

สถานที่ศึกษา – ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประชากร – ทารกครบกำหนดที่คลอดจากมารดาโดยวิธีการผ่าตัด ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2546 – 12 พฤษภาคม พ.ศ.2547

วิธีการศึกษา – ทารกที่ศึกษาได้รับการเก็บตัวอย่างเลือดจากรกเพื่อตรวจหาระดับฮีโมโกลบิน, ระดับเอนไซม์จี6พีดี, ตรวจหมู่โลหิต, การเก็บข้อมูลการตั้งครรภ์, การคลอด, การตรวจร่างกายทารก ตรวจวัดระดับ transcutaneous bilirubin (TcB) โดยใช้ portable Bilicheck device (SpectRx Inc, Norcross, GA) วันละ 1 ครั้งเป็นเวลาอย่างน้อย 4 วัน

ผลการศึกษา – ทารกทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา 392 ราย พบความชุกของภาวะ ABO incompatibility 13.78% และความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี 9.44% (12.8% เป็นชาย, 7.7% เป็นหญิง) อุบัติการณ์ในการเกิดภาวะตัวเหลืองทั้งหมด 32 ราย (8%) ในกลุ่มที่มีภาวะ ABO incompatibility พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะตัวเหลืองที่ต้องให้การรักษา 13.7%, มีอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดภาวะตัวเหลือง 2.086, ค่าความเชื่อมั่น 95% อยู่ระหว่าง 0.930 ถึง 4.680 และ 71.4% เกิดภาวะตัวเหลืองใน 48-72 ชั่วโมง ในกลุ่มที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดีพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะตัวเหลืองที่ต้องให้การรักษา 14.7% และอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดภาวะตัวเหลือง (pathologic jaundice) เป็น 3.129 เท่า โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ อยู่ระหว่าง 1.428 ถึง 6.857 และ 57.1% เกิดภาวะตัวเหลืองเมื่ออายุ 36-72 ชั่วโมง

ผลสรุป – ในภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดีมีอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดภาวะตัวเหลือง (pathologic jaundice) เป็น 3.129 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาควิชา...กุมารเวชศาสตร์..... ลายมือชื่อนิติ.....
 สาขาวิชา...กุมารเวชศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา 2547..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4774718030 : MAJOR Pediatrics

KEY WORD: ABO INCOMPATIBILITY / G6PD DEFICIENCY / NEONATAL HYPERBILIRUBINEMIA

CHUTIMA SMATHAKANEE : RISK OF HYPERBILIRUBINEMIA IN THAI NEWBORN WITH ABO INCOMPATIBILITY AND G6PD DEFICIENCY. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF.ISSARANG NUCHPRAYOON, THESIS COADVISOR : ASST. PROF.SUVIMON SANPAVAT, 45 pp. ISBN 974-53-1757-8.

Objective – To determine the relative risk of neonatal jaundice in ABO incompatibility and G6PD deficiency.

Design – Observational analytic design, prospective study.

Setting – Department of Pediatrics, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok.

Population – Term newborn babies of mother with caesarian section, born between November 1, 2003 and May 12, 2004.

Methods – Blood samples were obtained from cord blood of newborn babies during the study period by convenient sampling method and assayed for hemoglobin, ABO and Rh blood groups and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity. Bilirubin level was measured transcutaneously during the first 24 hours and once daily for 4 days.

Results – 392 term newborns are studied. The prevalence of ABO incompatibility is 13.78%, G6PD deficiency is 9.44%(12.8% and 7.7% in male and female, respectively). Thirty-two newborns (8%) develop pathologic jaundice. In ABO incompatibility group, the relative risk of pathologic jaundice is 2.086, 95% confidence interval 0.930 to 4.680 and 71.4% have onset of jaundice after 48 hours. In G6PD deficient group, the relative risk of pathologic jaundice is 3.129, 95% confidence interval 1.428 to 6.857 and 57.1% have onset of jaundice after 36 hours. The incidence of clinical significant hyperbilirubinemia with ABO incompatibility group and G6PD deficient group is 13.7% and 14.7%, respectively

Conclusion - G6PD deficiency contributed significantly to pathologic jaundice in full term infant.

Department. Pediatrics..... Student's signature.....

Field of study. Pediatrics..... Advisor's signature.....

Academic year 2004..... Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดีของ รองศาสตราจารย์นายแพทย์อิสรางค์ นุชประยูร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สุวิมล สรรพวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำ และให้ข้อคิดเห็นต่างๆด้วยดีตลอดมา

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นายแพทย์สังคม จงพิพัฒน์วณิชย์ ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือ แก้ไข และให้คำแนะนำเพิ่มเติมทำให้เนื้อหา มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณพยาบาลแผนกกุมารและแผนกห้องคลอด เจ้าหน้าที่แผนกห้องคลอด ที่ให้ความช่วยเหลือเก็บข้อมูลและเก็บตัวอย่างเลือดจากรก ระหว่างทำการศึกษาครั้งนี้

ขอขอบคุณแพทย์หญิงธัญนันท ธนวุฒิวัดน์ ที่ให้ความช่วยเหลือในการวิเคราะห์ข้อมูล และให้คำแนะนำเพิ่มเติมทำให้การวิเคราะห์ข้อมูลสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

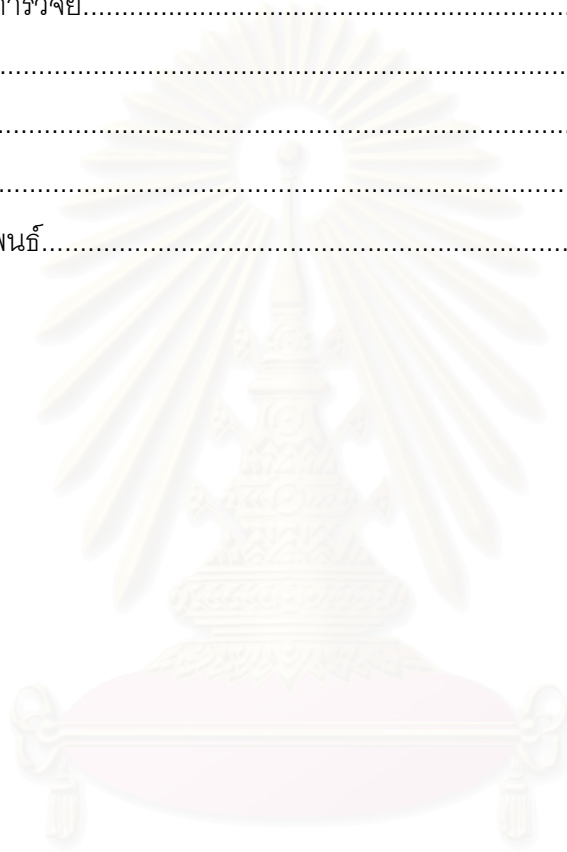
ท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และบูรพาคุณาจารย์ทุกท่านที่เป็นหลัก และเป็นกำลังใจที่ดีให้กับผู้นิพนธ์เสมอมา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ณ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
คำถามของการวิจัย.....	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	2
ขอบเขตของการวิจัย.....	3
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	16
รูปแบบการวิจัย.....	16
ประชากรและตัวอย่าง.....	16
หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรและตัวอย่าง.....	16
การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	17
เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง.....	17
การสังเกต การวัดและเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	18
วิธีการวิจัย.....	19
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	21
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	21
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	22

	หน้า
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	33
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	33
5.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	35
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	37
รายการอ้างอิง.....	38
ภาคผนวก.....	41
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	45



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเหลืองบริเวณผิวหนังกับระดับบิลิรูบินในซีรัม.....	12
ตารางที่ 2 แสดงลักษณะของประชากรระหว่างกลุ่มทารกที่เกิดภาวะเหลืองและต้องการการรักษา และทารกที่ไม่เกิดภาวะเหลืองผิดปกติ.....	23
ตารางที่ 3 สาเหตุการคลอดโดยวิธี Caesarian section.....	24
ตารางที่ 4 สาเหตุการคลอดโดยวิธี Caesarian section ในทารกที่เกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติ.....	25
ตารางที่ 5 อุบัติการณ์ภาวะตัวเหลืองในทารกกลุ่มต่างๆ.....	26
ตารางที่ 6 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติในระดับที่ต้องให้การรักษา ในทารก ABO incompatibility กับทารกปกติ.....	27
ตารางที่ 7 เปรียบเทียบอุบัติการณ์ภาวะตัวเหลืองผิดปกติในระดับที่ต้องให้การรักษา ในทารกพร่องเอนไซม์จี6พีดี (G6PD deficiency) กับทารกปกติ.....	28
ตารางที่ 8 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์และค่าความเชื่อมั่น 95% ในการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ รวมกันโดยวิธี Binary logistic regression.....	29

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ	หน้า
รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ของระดับตัวเหลืองและอายุของทารกแรกเกิด (Hour –specific serum bilirubin).....	8
รูปที่ 2 กราฟแสดง nomogram ของระดับบิลิรูบินในชั่วโมงต่างๆในทารกแรกเกิดไทย.....	9
รูปที่ 3 แสดงการดูดซับแสง(Optical density)ของเครื่องBilicheck®.....	14
รูปที่ 4 แสดงจำนวนทารกที่คลอดจากมารดาที่ผ่าคลอด caesarian section ที่ร.พ.จุฬาลงกรณ์ ช่วงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ.2546 – พฤษภาคม พ.ศ.2547.....	22
รูปที่ 5 กราฟแสดง ระดับบิลิรูบินในกลุ่ม ABO incompatibility ที่เกิดภาวะตัวเหลืองกับnomogram ของเด็กไทย.....	30
รูปที่ 6 กราฟแสดง ระดับบิลิรูบินในภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี(G6PD deficiency) ที่เกิดภาวะ ตัวเหลืองกับnomogramของเด็กไทย.....	31
รูปที่ 7 กราฟแสดง ระดับบิลิรูบินในกลุ่มที่มีทั้งภาวะ ABO incompatibility และภาวะพร่องเอนไซม์ จี6พีดี(G6PD deficiency) กับnomogramของเด็กไทย.....	32

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะตัวเหลืองผิดปกติในทารกแรกเกิด (neonatal hyperbilirubinemia)(1) เป็นปัญหาทางการแพทย์พบได้บ่อย มีความแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ โดยทั่วไปเด็กเกิดครบกำหนดปกติจะมีระดับบิลิรูบินสูงสุด เมื่อมีอายุประมาณ 3-4 วัน โดยเกือบทุกรายมีระดับ total serum bilirubin (TSB)>1.0 mg/dl มีทารกจำนวนหนึ่งจะมีตัวเหลืองผิดปกติ โดยใช้เกณฑ์ TSB>12.9 mg/dl(2) และภาวะexcessive hyperbilirubinemia โดยใช้เกณฑ์ TSB>95 percentile ของค่า TSBในเด็กปกติเมื่อเทียบที่อายุเดียวกัน จะพบประมาณ 5%-6%ของทารกที่ปกติ(3)

การศึกษาโดย นายแพทย์ประพุทธ ศิริบุญและคณะ(4) พบว่าในทารกแรกเกิดไทย 6,839 ราย มีอุบัติการณ์ของภาวะตัวเหลืองผิดปกติ (hyperbilirubinemia) ร้อยละ 30.7 (2,099คน) ร้อยละ 3.48 ของผู้ป่วย มีภาวะตัวเหลืองจาก ABO incompatibility หรือร้อยละ 1.07 ของทารกแรกเกิดทั้งหมดซึ่งใกล้เคียงกับต่างประเทศ (ร้อยละ 1-3) โดยต่างประเทศมีอุบัติการณ์ของ Rh incompatibility สูงกว่ามาก และนายแพทย์ไชยะ วิสุทธิรัตนมณี(2) ศึกษาการรักษาภาวะตัวเหลืองในเด็กทารกแรกเกิดพบว่า ABO incompatibility เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะตัวเหลืองที่ต้องรักษาถึงร้อยละ 17 แม้ว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติ จากภาวะABO incompatibility พบน้อย แต่ความรุนแรงของภาวะตัวเหลืองเป็นสิ่งที่คาดเดาได้ยาก แม้ว่าส่วนใหญ่ภาวะตัวเหลืองผิดปกติจะเกิดขึ้นเล็กน้อยถึงปานกลาง แต่ถ้าขาดการวินิจฉัยและเฝ้าระวังให้การรักษาแต่เนิ่นๆก็อาจทำให้ภาวะตัวเหลืองผิดปกติรุนแรงจนต้องทำการเปลี่ยนถ่ายเลือดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะพิกานในสมอง(kernicterus) ซึ่งอาจเกิดตามมาได้(5)

โรคหรือสาเหตุของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด(4) ได้แก่ การสร้างบิลิรูบินเพิ่มขึ้นกว่าปกติ, ตับทำงานได้น้อยกว่าปกติ, Hemolytic Disease of the Newborn (HDN) จาก ABO incompatibility และความผิดปกติของเอนไซม์ Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)(6) ล้วนเป็นปัจจัยที่ทราบกันดีว่า ทำให้เกิดภาวะตัวเหลือง แต่ยังไม่มียุติทราบแน่ชัดว่าแต่ละปัจจัยนั้นมีความสำคัญเท่าใดในแต่ละเชื้อชาติ และการตรวจหาปัจจัยเหล่านี้และดัชนีอื่นๆตั้งแต่แรกคลอด(เลือดจากรก) อาจทำนายภาวะตัวเหลืองในสัปดาห์แรกได้หรือไม่

ด้วยเหตุผลดังกล่าว ร่วมกับแนวโน้มในอนาคตที่ทำให้ทารกกลับบ้านพร้อมมารดาเร็วกว่า 72 ชม. ทำให้แพทย์ที่ดูแลเกิดความลำบากใจ เพราะไม่สามารถทำนายได้ว่า ทารกคนใดจะเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติได้ภายหลังจำหน่ายกลับบ้าน ซึ่งอาจทำให้ทารกเหล่านั้นได้รับการรักษาที่ล่าช้า และมีผลทำให้ทารกเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิการทางสมอง หรือเสี่ยงต่อการถ่ายเปลี่ยนเลือดมากขึ้น

การวัดระดับบิลิรูบินในปัจจุบันสามารถทำได้โดยไม่ต้องเจาะเลือดเด็ก โดยอาศัยเครื่องวัดด้วยแสงผ่านผิวหนัง (transcutaneous bilirubinometer, TcB) คณะผู้วิจัยจะศึกษาระดับบิลิรูบินดัชนีทางโลหิตวิทยา คือ G6PD, หมู่โลหิตเอบีโอในทารกแรกเกิด และ วัดระดับบิลิรูบินในทารกทุกวัน เพื่อตรวจหา ภาวะตัวเหลืองแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อที่จะหาคำตอบว่า ดัชนีใดใช้ทำนายภาวะตัวเหลืองได้ดีที่สุด

คำถามของการวิจัย

คำถามการวิจัยหลัก : อัตราการเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติในเด็กกลุ่มเลือดเอ หรือบี ที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ และ อัตราการเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติในเด็กที่พ่วงเอนไซม์จี6พีดีเป็นอย่างไร

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

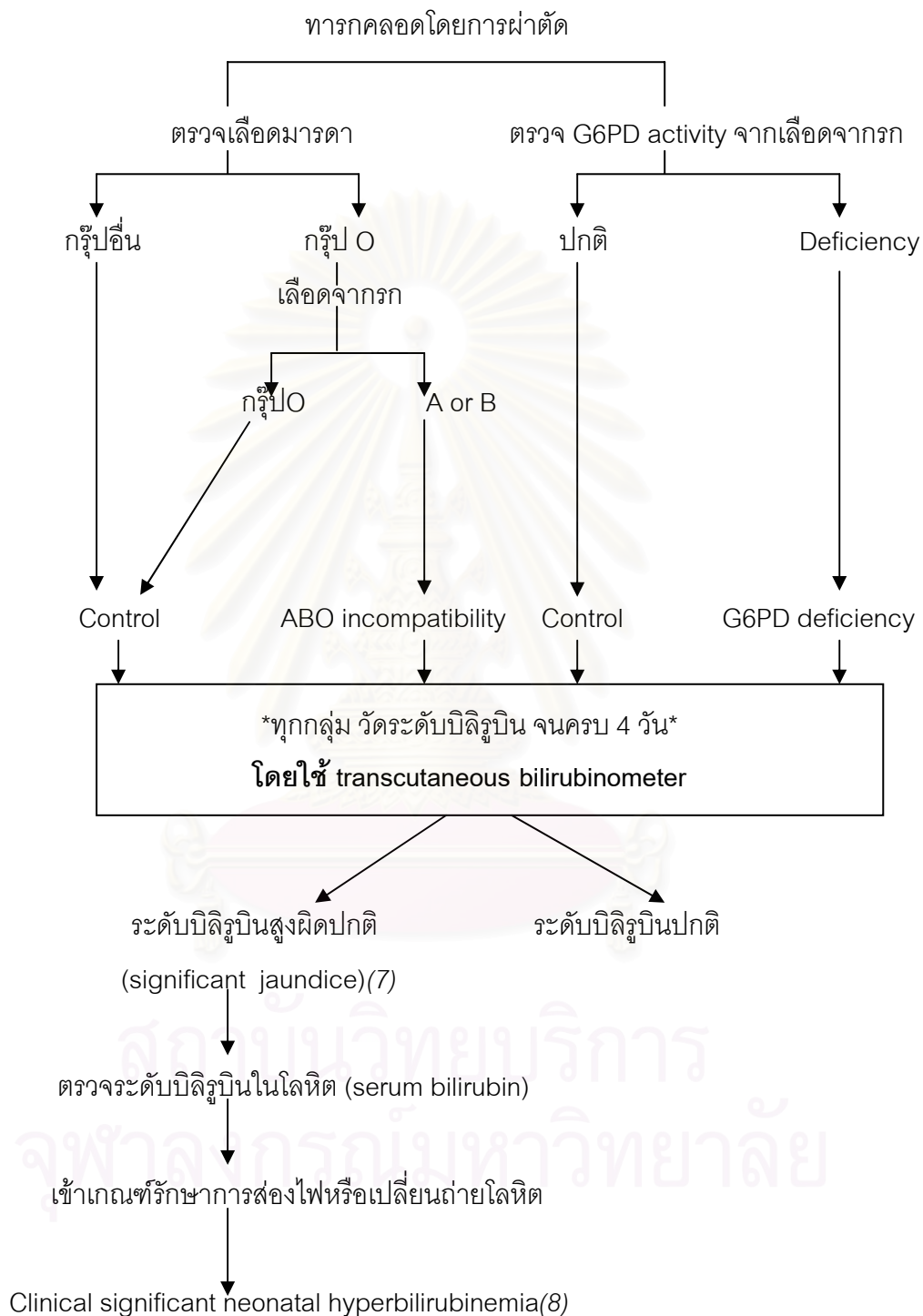
เพื่อหาอัตราความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative Risk) ของการเกิดภาวะตัวเหลืองจากภาวะ ABO incompatibility

เพื่อหาอัตราความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative Risk) ของการเกิดภาวะตัวเหลืองจากภาวะพ่วงเอนไซม์จี6พีดี

ข้อตกลงเบื้องต้น

ตัวอย่างโลหิตที่เก็บจากรกของผู้ป่วยที่มาคลอดในวันที่ผู้วิจัยนำมาตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ต่างไปจากตัวอย่างโลหิตที่เก็บจากรกของผู้ป่วยที่มาคลอดในวันอื่นๆ

ขอบเขตของการวิจัย



คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

Clinical significant Neonatal hyperbilirubinemia ที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์(8)
คือ

- ระดับบิลิรูบิน 10-12 มก./ดล. เมื่อเด็กอายุระหว่าง 24-48 ชั่วโมง
- ระดับบิลิรูบิน ≥ 13 มก./ดล. เมื่อเด็กอายุระหว่าง 48-72 ชั่วโมง
- ระดับบิลิรูบิน ≥ 15 มก./ดล. เมื่อเด็กอายุระหว่าง ≥ 72 ชั่วโมง

ABO incompatibility – ภาวะที่ทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ซึ่งคลอดจากมารดากลุ่มเลือด
โอ โดยไม่พิจารณาผลการตรวจอื่นๆ เช่น direct coomb's test (DCT), blood smear,
แอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอหรือบีในเลือดของทารกหรือของมารดา เป็นต้น

G6PD deficiency – คณะผู้วิจัยทำการวัดระดับของเอนไซม์ตามวิธีขององค์การอนามัย
โลก โดยแปลผลว่า ขาดเอนไซม์เมื่อระดับของเอนไซม์ที่วัดได้ต่ำกว่า 1.5 IU/g Hb

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

ภาวะตัวเหลืองผิวดำปกติกินทารกแรกเกิด (neonatal jaundice) มีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ได้แก่ ภาวะ ABO incompatibility เกิดจากกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันทำให้เกิดการทำลายเม็ดเลือดแดง น่าจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของการทำลายเม็ดเลือดแดง และเป็นการศึกษาไปข้างหน้าว่า โอกาสเกิดภาวะตัวเหลืองผิวดำปกติกินในภาวะ ABO incompatibility เป็นอย่างไรและรุนแรงเพียงใด, ภาวะบกพร่องของเอนไซม์ จี6พีดี เด็กมีอาการตัวเหลืองมักไม่พบอาการแสดงของภาวะซีด และมักไม่พบความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง เชื่อว่าอาการตัวเหลืองอาจไม่ได้เกิดจากการที่เม็ดเลือดแดงถูกทำลายมากกว่าปกติ แต่น่ามากจากความไม่สมบูรณ์ของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องที่ใช้กำจัดบิลิรูบินในตับของทารกแรกเกิด(15) ทารกเหล่านี้จึงมักไม่มีอาการตัวเหลืองตั้งแต่แรก อย่างไรก็ตามก็ตีเม็ดโลหิตในเด็กที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี มักมีอายุขัยสั้นน่าจะส่งเสริมให้เด็กมีภาวะตัวเหลือง ดังนั้นจึงเป็นการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อหาความสัมพันธ์และโอกาสของการเกิดภาวะตัวเหลืองในภาวะบกพร่องของเอนไซม์ จี6พีดีว่าเป็นอย่างไร

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

มีหลายการศึกษา พยายามหาปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะตัวเหลืองผิวดำปกติกินในทารกแรกเกิดปกติกิน

จากการศึกษาโดย นายแพทย์ประพุทธ ศิริบุญญ์และคณะ(4) พบว่าในทารกแรกเกิดไทย 6,839 ราย มีอุบัติการณ์ของภาวะตัวเหลืองผิวดำปกติกิน (hyperbilirubinemia) ร้อยละ 30.7 (2,099คน) ร้อยละ 3.48 ของผู้ป่วย มีภาวะตัวเหลืองจาก ABO incompatibility หรือร้อยละ 1.07 ของทารกแรกเกิดทั้งหมดซึ่งใกล้เคียงกับต่างประเทศ (ร้อยละ 1-3) โดยต่างประเทศมีอุบัติการณ์ของ Rh incompatibility สูงกว่ามาก

นายแพทย์ไชยะ วิสุทธีรัตนมณี(2) ศึกษาการรักษาภาวะตัวเหลืองในเด็กทารกแรกเกิด พบว่า ABO incompatibility เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะตัวเหลืองที่ต้องรักษาถึงร้อยละ17 แม้ว่า

อุบัติการณ์การเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติ จากภาวะ ABO incompatibility พบน้อย แต่ความรุนแรงของภาวะตัวเหลืองเป็นสิ่งที่คาดเดาได้ยาก แม้ว่าส่วนใหญ่ภาวะตัวเหลืองผิดปกติจะเกิดขึ้นเล็กน้อยถึงปานกลาง แต่ถ้าขาดการวินิจฉัยและเฝ้าระวังให้การรักษาแต่เนิ่นๆก็อาจทำให้ภาวะตัวเหลืองผิดปกติรุนแรงจนต้องทำการเปลี่ยนถ่ายเลือดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะพิการในสมอง (kernicterus) ซึ่งอาจเกิดตามมาได้

โรคหรือสาเหตุของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด(4) ได้แก่ การสร้างบิลิรูบินเพิ่มขึ้นกว่าปกติ, ตับทำงานได้น้อยกว่าปกติ, Hemolytic Disease of the Newborn (HDN) จาก ABO incompatibility และความผิดปกติของเอนไซม์ Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) ล้วนเป็นปัจจัยที่ทราบกันดีว่า ทำให้เกิดภาวะตัวเหลือง แต่ยังไม่มียุติทราบว่แต่ละปัจจัยนั้นมีความสำคัญเท่าใดในแต่ละเชื้อชาติ และการตรวจหาปัจจัยเหล่านี้และดัชนีอื่นๆตั้งแต่แรกคลอด (เลือดจากรก) อาจทำนายภาวะตัวเหลืองในสัปดาห์แรกได้หรือไม่

เมตาบอลิซึมของบิลิรูบิน

บิลิรูบินเกิดจากการสลายตัวของฮีโมโกลบิน บิลิรูบิน unconjugated bilirubin ซึ่งละลายได้ดีในไขมัน แต่ไม่ละลายน้ำ และเป็นพิษต่อเนื้อสมอง ในภาวะปกติ unconjugated bilirubin จะจับตัวกับอัลบูมินและถูกดึงเข้าเซลล์ตับ เพื่อเปลี่ยนเป็น conjugated bilirubin ซึ่งละลายน้ำได้ โดยอาศัยเอนไซม์ UDP-glucosyl transferase หลังจากนั้นจะถูกขับถ่ายออกทางน้ำดีเข้าสู่ลำไส้ แบคทีเรียในลำไส้จะทำให้เปลี่ยนเป็น sterobilirubin และถูกขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ ส่วนน้อยคือ urobilinogen ถูกขับออกทางปัสสาวะ บางส่วนของ conjugated bilirubin ในลำไส้ จะเปลี่ยนกลับเป็น unconjugated bilirubin โดยอาศัยเอนไซม์ในลำไส้และไหลเวียนกลับสู่กระแสเลือดและตับอีกครั้งหนึ่ง เรียกว่า enterohepatic circulation ขณะที่ทารกยังอยู่ในครรภ์ บิลิรูบินที่สร้างขึ้นจะผ่านรกเข้าสู่กระแสเลือดมารดาและขับออกจากร่างกายโดยการทำงานของตับมารดา

นอกจากนี้ กลไกอื่นที่ทำให้พันธะไฮโดรเจนถูกทำลาย หรือ เปิดออก เช่น เมื่อบิลิรูบินถูกแสงทำให้เกิด reverse geometric isomerization ของ bilirubin IX-ZZ เป็น bilirubin IX-EZ, IX-ZE, IX-EE ซึ่งเป็นโมเลกุลที่มีขั้วมากกว่าและสามารถขับออกทางน้ำดีได้โดยไม่ต้องผ่านเมตาบอลิซึมอื่นซึ่งหลักการเดียวกันนี้เป็นที่มาของ phototherapy ที่ใช้ลดระดับ bilirubin

พิษวิทยาของบิลิรูบิน

การเกิดของพิษบิลิรูบินส่วนใหญ่พบในทารกแรกเกิด มักเกิดจากการสร้างบิลิรูบินมากขึ้น (hemolysis) และปัญหาเนื่องจาก conjugation ของบิลิรูบินเกิดขึ้นน้อย เมื่อใดที่ค่าบิลิรูบินมากกว่า 20 mg/dl ทารกจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดความผิดปกติของสมอง ซึ่งอาจพบได้ตั้งแต่ความผิดปกติเพียงเล็กน้อย จนถึงรุนแรงเรียกว่า bilirubin encephalopathy หรือ kernicterus, ในบางภาวะเช่น เด็กที่คลอดก่อนกำหนด, มีภาวะโลหิตเป็นกรด ภาวะพร่องออกซิเจน, ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต (sepsis) และการใช้ยาที่แย่งจับกับอัลบูมิน อาจจะพบ bilirubin encephalopathy ที่ระดับความเข้มข้นของ bilirubin ที่ต่ำกว่านี้ได้ เด็กที่เกิด kernicterus อาจมีความพิการทางสมองหลงเหลือ เช่น ทูพพลภาพถาวร, muscle spasticity, paralysis of upward gaze, athetosis, ภาวะปัญญาอ่อน เป็นต้น ดังนั้นการวัดระดับบิลิรูบินในเด็กทารกแรกเกิดที่มีความเสี่ยงที่จะเกิด neonatal hyperbilirubinemia และการให้ phototherapy เพื่อลดระดับบิลิรูบินให้ทันเวลา จึงมีความสำคัญยิ่งที่จะป้องกันความพิการทางสมอง(1, 5, 6)

Conjugation of bilirubin

Bilirubin + UDP-glucuronic acid monoglucuronide -----> bilirubin and
(UDP-glucuronosyl transferase) diglucuronide

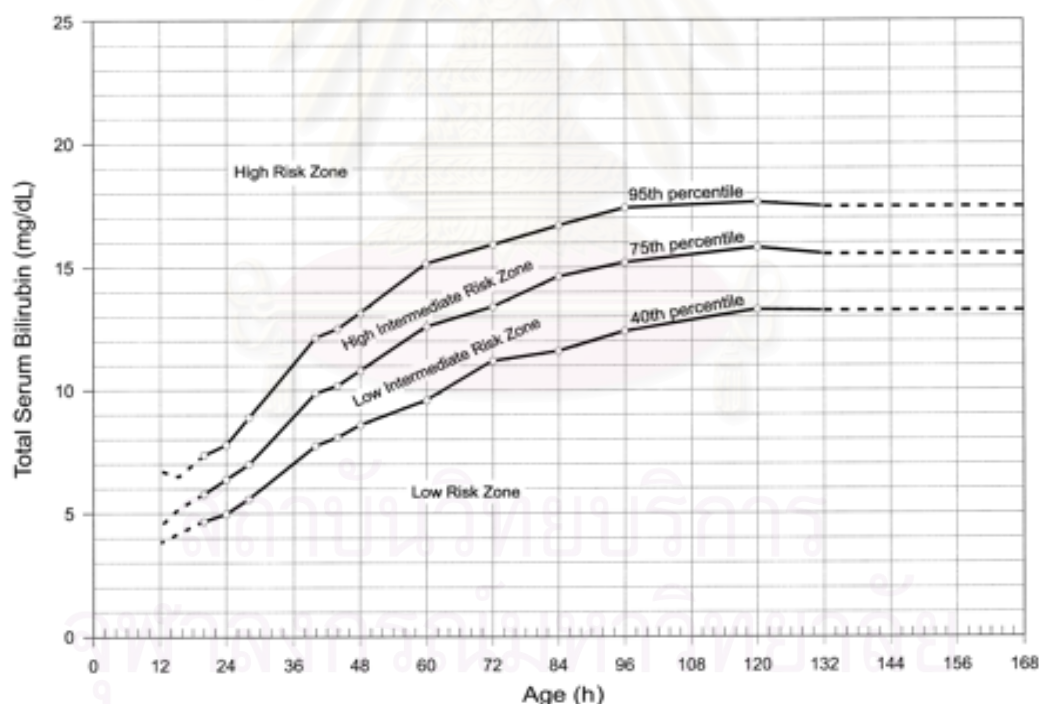
รูปที่ 1 ปฏิกริยา glucuronidation ของ bilirubin

บิลิรูบิน รวมกับ Uridine diphosphoglucuronic acid (UDP-glucuronic acid) ทำให้สามารถขับออกได้ทางน้ำดี ปฏิกริยานี้เกิดขึ้นโดยเอนไซม์ UDP-glucuronosyl transferase (UGT1) ซึ่งเป็นผลผลิตของยีน UGT1A1 ถ้ามีความผันแปรของยีนนี้ (genetic polymorphism) จะทำให้ผลิตเอนไซม์ได้น้อยลง จึงทำให้เด็กทารกแรกคลอดบางคนมีตัวเหลืองมากกว่าเด็กคนอื่น ประชากรเชื้อชาติต่างๆจะมีชนิดของความผันแปรของยีนนี้ไม่เหมือนกัน จึงอธิบายอัตราการเกิดตัวเหลืองไม่เท่ากัน

ระดับบิลิรูบินและภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด (neonatal jaundice)

ระดับบิลิรูบินในทารกแรกเกิดจะสูงขึ้นเรื่อยๆใน 3 วันแรกของชีวิต และจะเริ่มลดลงตามลำดับ Bhutani, Johnson และSivieri(3) สร้าง nomogram ของระดับบิลิรูบินในเลือดเป็นเปอร์เซ็นต์ไทล์ต่างๆจากทารกแรกเกิดจำนวน13,003 คน และสรุปว่าการตรวจระดับบิลิรูบินในช่วงเวลาต่างๆของชีวิตจะสามารถพยากรณ์การเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติได้ โดยเด็กที่มีค่าบิลิรูบินต่ำอยู่ในช่วง Low risk zone (<40th percentile) จะไม่มีคนใดมีบิลิรูบินสูงขึ้นในภายหลังจนต้องได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟเลย ส่วนเด็กที่มีค่าบิลิรูบินอยู่ในช่วง high risk zone (>95th percentile) พบว่า40% จะต้องได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟในที่สุด ดังรูปที่ 1

รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ของระดับตัวเหลืองและอายุของทารกแรกเกิด (Hour –specific serum bilirubin) จากการศึกษาของ Vinod K. Bhutani และคณะ(3)

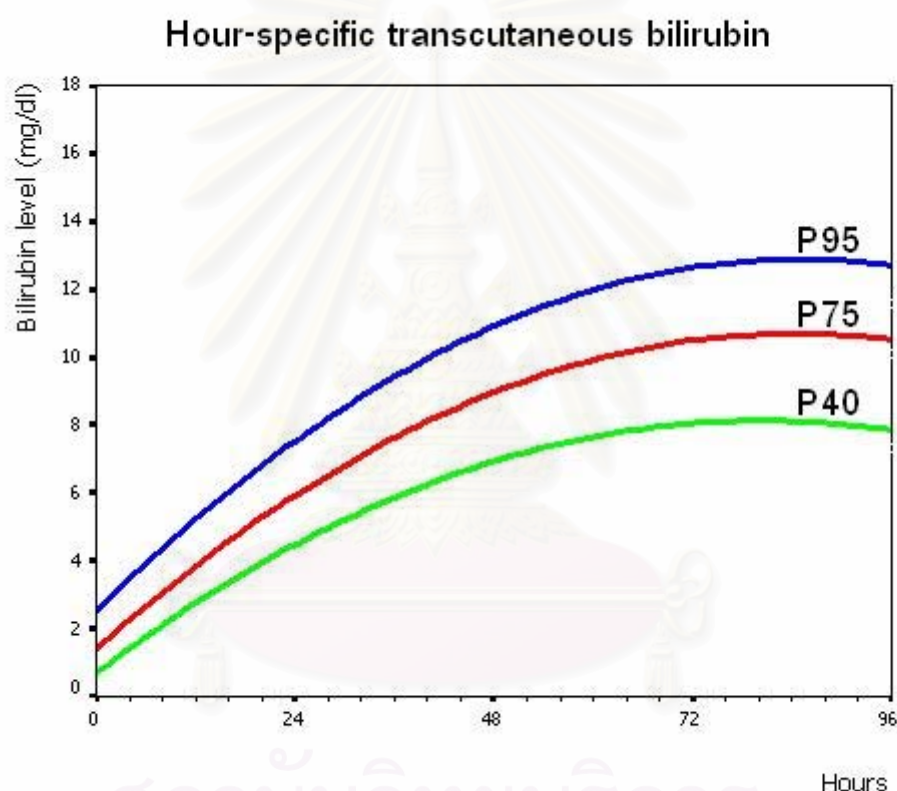


รพีพรรณ และคณะ(7) ได้ศึกษา ประชากรทารกแรกเกิดไทยจำนวน 284 ราย สร้าง nomogram ของระดับบิลิรูบินจากการวัดทางผิวหนัง(Transcutaneous bilirubin)ในช่วงเวลาต่างๆเพื่อพยากรณ์การเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติ โดยเด็กที่มีค่าบิลิรูบินต่ำอยู่ในช่วง Low risk zone (<40th percentile) จะไม่มีคนใดมีบิลิรูบินสูงขึ้นในภายหลังจนต้องได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟ

เลย ส่วนเด็กที่มีค่าบิลิรูบินอยู่ในช่วง high risk zone (>95th percentile) พบว่า100% ได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟในที่สุด โดยมีค่าความไว(sensitivity) 71%, ความจำเพาะ(specificity) 90%, positive predictive value 40%, negative predictive value 97.5% ดังรูปที่ 2

รูปที่ 2

กราฟแสดง nomogram ของระดับบิลิรูบินในชั่วโมงต่างๆในทารกแรกเกิดไทย



ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด เกิดจากหลายปัจจัย(1) ได้แก่ การจับเก็บของบิลิรูบินโดยตับลดลง, เอนไซม์UDP-glucuronosyl transferaseในตับทำงานน้อยกว่าในช่วงชีวิตอื่น, มี enterohepatic circulation, โรคของตับเนื่องจากการ conjugation of bilirubin บกพร่อง, การขับถ่ายบิลิรูบินไม่เป็นไปตามปกติ, ภาวะติดเชื้อ, การสร้างบิลิรูบินมากผิดปกติ ได้แก่ ABO hemolytic disease of newborn, G6PD deficiency, polycythemia, birth trauma, เม็ดเลือดแดงรูปร่างผิดปกติแต่กำเนิด และ UGT1A1 gene polymorphism ประชากรในแต่ละเชื้อชาติมีระดับบิลิรูบินไม่เท่ากัน เชื่อว่าในเด็กชาวเอเชียมีความเสี่ยงที่จะเกิดตัวเหลืองที่ต้องได้รับการรักษามากกว่าในเชื้อชาติอื่น เนื่องจากมีภาวะพร่อง G6PD ในอัตราสูง(13)

ความสัมพันธ์ระหว่าง ABO incompatibility กับ neonatal jaundice

ABO incompatibility(1) เป็นภาวะที่มีการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง โดยเป็นกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันวิทยา(10) ซึ่งส่วนใหญ่เกือบทั้งหมดเกิดในทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ(9, 10) ไม่ค่อยพบในทารกที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดเอหรือบี สาเหตุเนื่องจากมารดากลุ่มเลือดโอมีแอนติบอดีต่อแอนติเจนเอและบี ในรูปของ IgG เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งสามารถผ่านไปยังทารกได้ ในขณะที่มารดากลุ่มเลือดเอและบีมีแอนติบอดีต่อหมู่เลือดเป็น IgM ซึ่งไม่สามารถผ่านรก จึงไม่ค่อยเกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงทารก โดยทั่วไปผู้หญิงกลุ่มเลือดโอจะมีแอนติบอดีชนิดเอ หรือบี อยู่ในร่างกายเป็นปรกติจำนวนหนึ่ง ซึ่งเป็นการตอบสนองต่อแอนติเจนชนิดเอหรือบี ที่มีอยู่ในธรรมชาติ แอนติบอดีเหล่านี้ จะผ่านรกมาจับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงทารก เกิดเป็นแอนติเจน-แอนติบอดี อิมมูนคอมเพล็กซ์ ซึ่งจะเกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงที่ม้ามตามมา

การแตกทำลายเม็ดเลือดแดงในเด็กทารกที่เป็น ABO incompatibility พบว่าไม่ค่อยรุนแรง เนื่องจากแอนติเจนที่อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดง มีจำนวนน้อยและอยู่ห่างๆกัน และส่วนใหญ่แอนติบอดีเอหรือบี ชนิด IgM ไม่ค่อยผ่านรก ส่วนแอนติบอดีเอหรือบี ชนิด IgG ที่ผ่านมา มักไปจับกับแอนติเจนเอ, บี ที่เนื้อเยื่ออื่นของร่างกายเสียมากกว่า จึงเกิดปฏิกิริยาทางอิมมูนน้อย ดังนั้น direct coomb's test (DCT) จึงให้ผลบวกอย่างอ่อนๆ (weakly positive)(11) หรืออาจให้ผลลบได้ การวินิจฉัยโรค ABO incompatibility มักอาศัยอาการทางคลินิก คือมีอาการของภาวะบิลิรูบินสูง ตั้งแต่ 24-48 ชั่วโมงแรก ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างใดอย่างหนึ่งดังนี้(9)

1. ตรวจพบเม็ดเลือดแดงกลมเล็ก (spherocyte) ในเสมียร์เลือด (peripheral blood smear)
2. ตรวจพบ DCT ในเลือดจากรกหรือเลือดของทารกให้ผลบวก
3. ตรวจพบแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอหรือบี อิสระในเลือดของทารก ใน 2-3 วันแรก
4. ตรวจพบแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอหรือบี ชนิด IgG ในมารดาให้ผลบวกสูง

แต่ผลการตรวจเหล่านี้ บางครั้งมีความไวต่ำ ดังนั้นการวินิจฉัยโรค ABO incompatibility จึงค่อนข้างยาก และมักทำได้ด้วยการตัดสาเหตุอื่นของภาวะตัวเหลืองออกและสนับสนุนด้วยอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าว

ABO incompatibility เป็นสาเหตุหลักที่ก่อให้เกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดที่มีเชื้อสายเอเชีย การศึกษาทางระบาดวิทยาในประเทศบ่งชี้ว่า 15%ของการตั้งครรภ์จะพบ ABO incompatibility, บางรายงานพบว่าอุบัติการณ์อาจจะสูงถึง 20%-70% แล้วแต่เชื้อชาติ ตลอดจน

เทคนิคทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ตรวจวินิจฉัย ABO incompatibility พบเพียงร้อยละ 0.1 เท่านั้นที่ระดับบิลิรูบินสูงมากจนต้องรักษา(10) การรักษาส่วนใหญ่ใช้แสงบำบัดอย่างเดียวก็พอ ทารกส่วนน้อยที่เริ่มให้แสงบำบัดช้า หรือมีความเจ็บป่วยอื่นร่วม เป็นผลให้ระดับบิลิรูบินมากกว่า 20 มก./ดล. จึงต้องทำการเปลี่ยนถ่ายเลือด

อย่างไรก็ดียังไม่มีรายงานในประเทศไทยในลักษณะที่เป็นการศึกษาไปข้างหน้าว่าโอกาสเกิด hyperbilirubinemia ในภาวะ ABO incompatibility เป็นเท่าใด และรุนแรงเพียงใด

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD (G6PD deficiency) และ neonatal jaundice

ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD พบได้บ่อยในประชากรไทย การศึกษาความชุกของภาวะนี้โดยใช้เลือดจากรก 529 ราย(12) พบว่า 11%ของทารกชาย และ 5.6%ของทารกหญิงมีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD นอกจากนี้พบว่า ในเด็กที่มีอาการตัวเหลืองผิดปกติ 230 รายพบภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD สูงกว่าในประชากรทั่วไป คือพบสูงถึง 22%ของทารกเพศชาย และ 11%ของทารกหญิงที่มีอาการตัวเหลือง การศึกษาดังกล่าวทำให้ทราบว่า ภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD เป็นสาเหตุของตัวเหลือง แต่เชื่อว่าทารกที่พร่องเอนไซม์ G6PD มิได้มีอาการตัวเหลืองทุกราย ความเสี่ยงที่เกิดอาการตัวเหลืองในเด็กที่พร่องเอนไซม์นั้นยังไม่มีการศึกษาที่เชื่อถือได้แน่นอน การศึกษาของวรวรรณ ตันไพจิตรและคณะ(13) สรุปว่าร้อยละ 25 ในเด็กที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD จะมีตัวเหลือง แต่ก็เป็นอาการมองด้วยตาเปล่ามิได้มีการวัดอย่างเป็นระบบทุกราย

เด็กมีอาการตัวเหลืองและภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD นั้นอาจไม่พบอาการแสดงของภาวะซีด หรือความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง เชื่อว่าอาการตัวเหลืองอาจไม่ได้เกิดจากการที่เม็ดเลือดแดงถูกทำลายมากกว่าปกติเสมอไป แต่อาจมาจากความไม่สมบูรณ์ของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องที่ใช้กำจัดบิลิรูบินในตับของทารกแรกเกิด(15) ทารกเหล่านี้จึงมักไม่มีอาการตัวเหลืองตั้งแต่แรก อย่างไรก็ตามเม็ดโลหิตในเด็กที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD มีอายุขัยสั้นน่าจะส่งเสริมให้เด็กมีภาวะตัวเหลืองได้

ความสัมพันธ์ระหว่าง noninvasive measurement of total serum bilirubin และภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด

ในการคัดกรองภาวะตัวเหลืองเบื้องต้นอาศัยบุคลากรทางแพทย์และผู้เลี้ยงดูในการสังเกตจากผิวของทารกที่มีสีเหลืองมากกว่าปกติ ซึ่งเป็นวิธีที่รบกวนทารกน้อยที่สุดโดยการใช้นิ้วมือกดผิวหนังบริเวณนั้นประมาณ 2-3 วินาที แล้วดูสีผิวว่าเหลืองแค่นั้นหรืออาจใช้วิธีวัดผิวหนังที่หน้าผากหรือลำตัวให้ซีดโดยวางนิ้วหัวแม่มือและนิ้วชี้ที่ชิดกันบนผิวหนังกดเบาๆพร้อมแยกนิ้วออกเปรียบเทียบสีผิวหนังทารกกับสีผิวหนังที่ฝ่ามือของผู้ตรวจว่าเหลืองชัดเจนแค่นั้น(16) หลังจากที่ได้ทำการคัดกรองภาวะตัวเหลืองทางสายตาแล้วทารกจึงได้รับการเจาะเลือดจากส้นเท้า

มีการศึกษาของKranerและคณะ(17) ได้รายงานความสัมพันธ์ระหว่างความเหลืองบริเวณผิวหนังที่มองเห็นด้วยตาเปล่ากับระดับบิลิรูบินในซีรัมไว้ดังตารางที่1

ตารางที่1 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 และคณะ(18, 19, 20) ได้คิดเครื่องมือวัดระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง (Transcutaneous bilirubinometer) ชื่อเครื่อง Minolta Air-Shield Jaundice Meter (JM 102)หลังจากได้ใช้ในการคัดกรองภาวะตัวเหลืองพบว่ามียุทธประโยชน์ในการลดค่าใช้จ่ายและการเจาะเลือดทางส้นเท้า แต่มีข้อเสียคือ ความสัมพันธ์ระหว่างดัชนีตัวเลขที่วัดได้ทางผิวหนังและบิลิรูบินในซีรัม ขึ้นกับปัจจัยหลายประการมาก เช่นเชื้อชาติ สีผิว ชั้นผิวหนังเมลานินและ

ฮีโมโกลบิน ทำให้ไม่สามารถวัดค่าดัชนีความเหลืองทางผิวหนังได้โดยตรง ต้องหาค่าReceiver Operating Characteristic curve (ROC)ในแต่ละแห่ง เพื่อหาค่าตัดสิน (Cut off point)ในการคัดกรองเบื้องต้น

ดังนั้นจึงได้มีการคิดค้นเครื่องมือวัดระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง ซึ่งลดปัจจัยที่มีผลต่อการวัดตัวเหลืองทางผิวหนัง ชื่อBiliCheck® โดยอาศัยหลักการที่ว่าแสง ซึ่งมีPhotonเมื่อไปชนกับวัตถุใด จะมีการสูญเสียพลังงาน และเปลี่ยนแปลงทิศทางการเคลื่อนที่ เรียกว่าการกระจัดกระจาย (scattering event) ถ้ามีการกระจัดกระจายแสงที่มากพอแล้วแพร่กลับจากผิวหนัง เรียกว่าการสะท้อน(reflection) photonที่มีความยาวคลื่นยาวจะกระจัดกระจายได้น้อยกว่าphoton ที่มีความยาวคลื่นสั้น ส่วนประกอบของผิวหนังที่สะท้อนออกมาประกอบด้วย 1)dermal maturity 2) melanin 3)hemoglobin 4)บิลิรูบิน พบว่าบิลิรูบินจะดูดซับphotonมากที่สุดที่ความยาวคลื่น 460nm 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

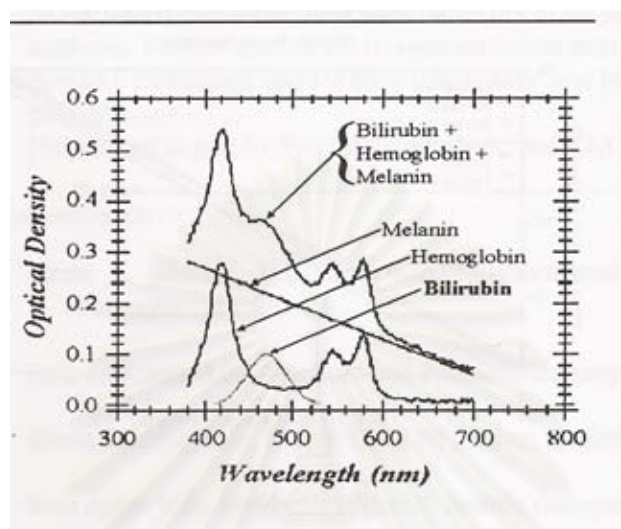
OD Hemo = ค่าการดูดซึมแสงที่เกิดจากฮีโมโกลบิน (OD 420-585nm)

OD bili = ค่าการดูดซึมแสงที่เกิดจากบิลิรูบิน (OD 460±20)

ได้มีการทดลองในแต่ละความยาวคลื่นมากกว่า100 ความยาวคลื่นและวัดหน่วยการดูดซับแสดงดังรูปที่ 3 ดังนี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 3 แสดงการดูดซับแสง (Optical density) ของเครื่องBilicheck®



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

ในการทำวิจัยครั้งนี้เราเลือกได้เลือกใช้เครื่อง biliCheck® transcutaneous bilirubinometer (SpectRx, USA) มีการศึกษาวิจัยถึงความแม่นยำ(Accuracy)ของค่าที่ได้กับบิลิรูบินในซีรัมประมาณปี 2542 ในประเทศต่างๆเช่น เยอรมัน กรีซ สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่นโดยมีการวิจัยของBhutaniและคณะ(13) พบว่าระดับบิลิรูบินจากการตรวจทางผิวหนังและในซีรัมมีความแม่นยำสูง ($r^2=0.83$, $p<0.001$ n =ทารกแรกเกิดจำนวน 490 คน จำนวนตัวอย่างโลหิต1,788 สิ่งตรวจ) และพบว่าทารกแรกเกิดที่อายุระหว่าง 24-72 ชั่วโมงก่อนออกจากโรงพยาบาลได้ทำวัดค่าที่มีค่าTotal serum bilirubin มากกว่า 95 เปอร์เซ็นต์ไนท์ เมื่อเทียบกับ Hour-specific serum nomogram พบว่าทุกรายจะมีค่า TcB อยู่เหนือระดับ 75 เปอร์เซ็นต์ไนท์ (sensitivity 100%, specificity 88.1%, positive predictive value 32%, negative predictive value 100%)

ในประเทศไทยได้มีการศึกษาของวิบูลย์และคณะ(21) ในทารกแรกเกิดจำนวน 152 คน พบว่า TcB มีความสัมพันธ์เป็นอย่างดีกับmicrobilirubinในทารกที่ไม่ต้องส่องไฟ ($r=0.81$,

$p < 0.001$) และมีความเที่ยงตรงสูง ($r = 0.909$, $p = 0.0001$) เนื่องจากการวัดสองครั้งจะได้ผลตรงกัน

เนื่องจากการวัด TcB ไม่จำเป็นต้องใช้เจาะเลือด จึงเหมาะกับการวิจัยที่ต้องวัดระดับบิลิรูบินซ้ำๆ หลายครั้ง ดังนั้นผู้วิจัยจึงเลือกใช้ TcB ในการวิจัยนี้ ซึ่งวัดระดับบิลิรูบินทุกวันเป็นเวลา 4 วัน เพื่อศึกษาไปข้างหน้าว่าโอกาสเกิด hyperbilirubinemia ในภาวะ ABO incompatibility และภาวะบกพร่องเอนไซม์ G6PD เป็นเท่าใด และรุนแรงเพียงใด และเฝ้าติดตามทารกที่จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดภาวะตัวเหลือง

จากข้อมูลที่น่าเสนอมาทั้งหมดในเบื้องต้น จะเห็นได้ว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวมีข้อมูลสนับสนุนที่คณะผู้วิจัยจะศึกษาถึงประโยชน์ทางคลินิก ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคหรือพยากรณ์โรค ตลอดจนการเฝ้าติดตามตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมและคุ้มค่าที่สุด การตรวจหาปัจจัยต่างๆ โดยการตรวจเลือดจากรก และการตรวจระดับบิลิรูบินในช่วงแรกของชีวิต อาจช่วยให้กุมารแพทย์ตัดสินใจให้การรักษาภาวะตัวเหลืองผิดปกติได้รวดเร็วขึ้น ส่งผลให้ลดเวลาการอยู่ในโรงพยาบาล และลดอัตราการกลับเข้าอยู่โรงพยาบาลหลังคลอดได้



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบการสังเกตเชิงวิเคราะห์แบบไปข้างหน้า (Observational Analytic Design ; Prospective study)

ระเบียบวิธีวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

- ประชากรเป้าหมาย

ทารกแรกเกิดครบกำหนด และน้ำหนักแรกคลอดมากกว่า 2500 กรัมขึ้นไป

- ประชากรตัวอย่าง (sampled population)

ทารกที่คลอดจากมารดาที่คลอดโดยวิธี Caesarian section ที่ร.พ.จุฬาลงกรณ์ ระหว่าง 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2546 – 12 พฤษภาคม พ.ศ.2547

- กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ทารกแรกเกิดครบกำหนด (Gestational Age \geq 37 สัปดาห์) และน้ำหนักแรกคลอดมากกว่า 2,500 กรัม

2. มารดา และ/หรือ ผู้ปกครอง และ/หรือ ผู้ดูแลโดยชอบด้วยกฎหมายของทารกแรกเกิดครบกำหนดในข้อ 1 ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษรในแบบยินยอมเข้าร่วมการรักษา

- เกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ทารกกลับบ้านก่อนอายุ 72 ชั่วโมง
2. มารดามีภาวะ gestational diabetes
3. ทารกมีภาวะ asphyxia, hypothermia, hypoglycemia

4. ทารกมีภาวะ polycythemia, bruising, hematoma
5. ทารกจำเป็นต้องได้รับยาใดๆ นอกเหนือไปจากวัคซีน และ วิตามินเคที่ให้แก่เด็กทุกราย หลังคลอด
6. ผู้ปกครอง และ/หรือผู้ประกอบการโดยชอบด้วยกฎหมายต้องการออกจากการวิจัยในครั้งนี้

- เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง

เป็นการเลือกตัวอย่างตามความสะดวกของผู้ที่ทำการเก็บเลือดจากรกของหญิงตั้งครรภ์ที่มาคลอดด้วยวิธีผ่าท้องคลอดที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (วิธี convenient sampling) โดยไม่มีอคติ (bias)

- การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

เนื่องจากยังไม่เคยมีผู้ทำการศึกษาในลักษณะนี้มาก่อน จึงกำหนดจำนวนทารกที่จะศึกษาในขั้นต้นทั้งหมด 600 คน

ซึ่งจากอัตราการพบ ABO incompatibility = 24%ของการตั้งครรภ์ทั้งหมด จึงคาดว่าจะมีเด็กที่มีภาวะนี้ (case) 144 ราย เทียบกับ control 456 ราย

ส่วนอัตราการพบภาวะพร่องเอนไซม์ G6PD = 11 %ในเด็กชาย และ 5.6%ในเด็กหญิง จึงคาดว่าจะมีภาวะนี้ (case) 50 ราย และ control 550 ราย ที่จะนำมาคำนวณ Relative Risk

ตัวแปรที่ไม่ต้องการ(Confounding Factors)

ได้แก่ maternal diabetes, การติดเชื้อ, asphyxia, hypoglycemia, มารดามีโรคแทรกซ้อนระหว่างตั้งครรภ์ และมีโรคแทรกซ้อนจากการคลอดบุตร ซึ่งผู้วิจัยได้ตัดออกไปจากการศึกษา

การสุ่มตัวอย่าง (Sampling)

การศึกษานี้ ทำการเก็บตัวอย่างทารกทุกรายที่ได้รับการคลอด caesarian section จำนวน 600 ราย(ประมาณ วันละ 4 รายเป็นเวลา 8 เดือน)

การสังเกตและการวัด

ผู้ทำการวิจัยสังเกตและเก็บข้อมูลดังนี้

1. เพศ
2. อายุครรภ์ (สัปดาห์) โดยดูจากประวัติการฝากครรภ์
3. วันเดือนปี และเวลาที่คลอด
4. ประวัติการตั้งครรภ์ การคลอดบุตร การแท้ง
5. ประวัติการทานนมของทารก
6. ประวัติการคลอด ได้แก่ apgar score, ภาวะแทรกซ้อนระหว่างคลอด, ข้อบ่งชี้การผ่าตัดคลอด

7. กลุ่มเลือดเอบีโอของมารดา และของทารก ทำโดยวิธี cell grouping test tube method โดยใช้น้ำยา anti-A, anti-B ที่ผลิตโดยสภากาชาดไทย อ่านผลปฏิกิริยาการจับกลุ่มของเม็ดเลือดแดง (agglutination) ด้วยตาเปล่าภายใน 2 นาที

8. หมู่เลือด อาร์เอส (ดีแอนติเจน) โดยวิธี slide method โดยใช้น้ำยา anti-D ที่ผลิตโดยสภากาชาดไทย

9. แอคทิวิตีของเอนไซม์จี6พีดี

โดยใช้เครื่องมือ Sigma Diagnosis Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase ซึ่งใช้หลักการวัดอัตราการเพิ่มของการดูดซับ (absorbance) ของสาร NADPH (ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา $G-6-P + NADP^+ \xrightleftharpoons{G-6-PDH} 6-PG + NADPH + H^+$) 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. ระดับความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง

11. ระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง (มก./ดล.)

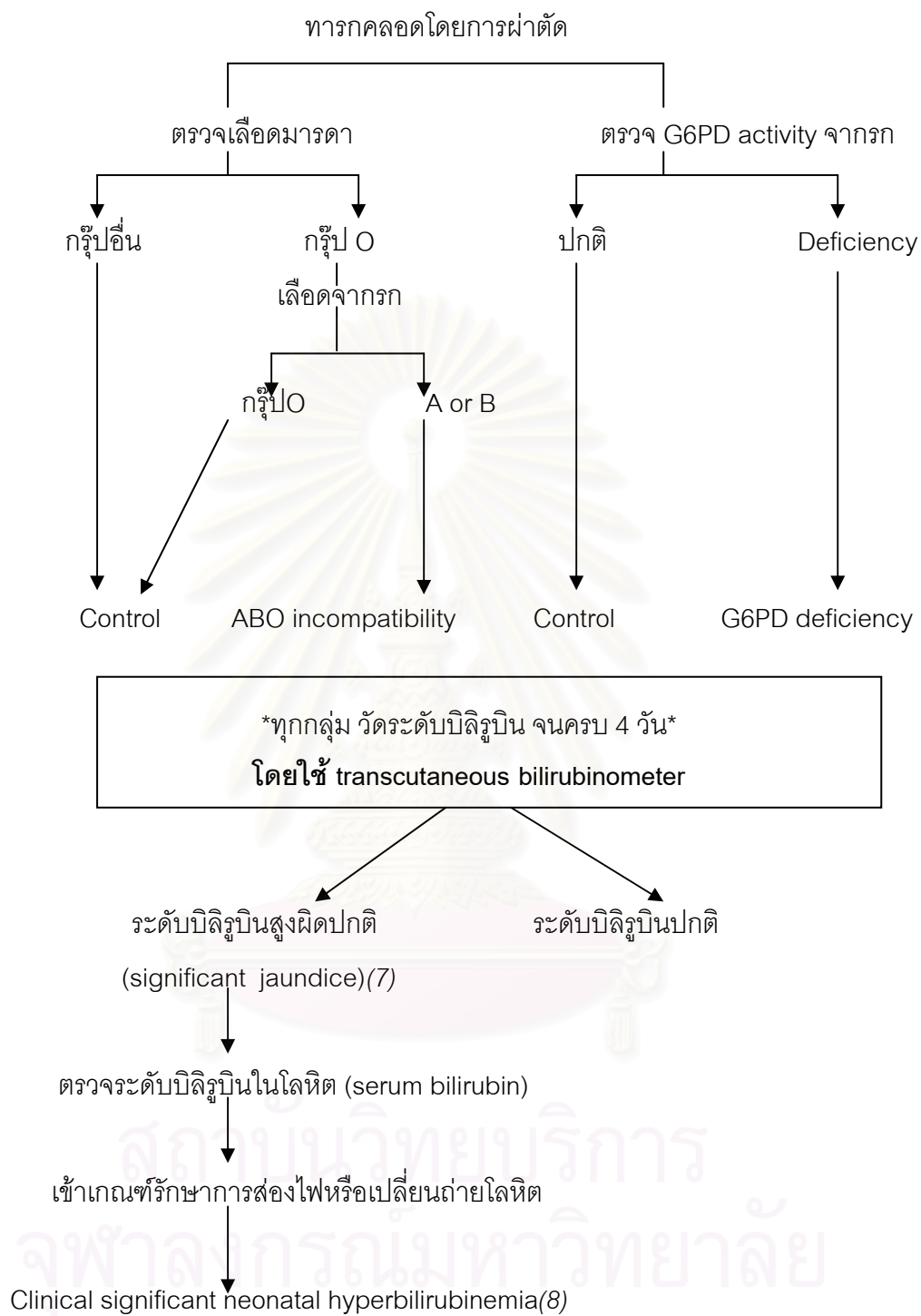
วัดระดับบิลิรูบินขณะทารกอายุตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 24 ชั่วโมงแรกและอีก 24 ชั่วโมงถัดไป รวมทั้งสิ้น 4 วัน โดยผู้ทำวิจัยใช้เครื่องมือ BiliCheck® device ผลิตโดยบริษัท SPECT Rx, เมือง NORCROSS, ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ใช้วัดระดับบิลิรูบินผ่านทางผิวหนัง โดยใช้หลักการ analyse multi-wavelength spectral reflectance และปรับตั้งค่าให้ได้สัมพันธ์กับระดับบิลิรูบินในเลือดให้ได้มากที่สุด เครื่องมือนี้ได้ผ่านการศึกษาคความแม่นยำ (clinical accuracy) ในการตรวจระดับบิลิรูบิน เปรียบเทียบกับ HPLC ซึ่งเป็น gold standard

พบว่า ค่า correlation (r) = 0.929, SF = 1.18 mg/dl, $P < 0.0001$ (13) โดยค่าการวัดแต่ละครั้งได้จากการวัดทั้งหมด 5 ครั้งแล้วเครื่องคำนวณค่าเฉลี่ยออกมา โดยบันทึกเวลาที่วัดเพื่อคำนวณอายุเป็นชั่วโมงร่วมด้วย

12. บันทึกการรักษาว่าต้องทำการรักษาด้วยการส่องไฟ, การเปลี่ยนถ่ายโลหิตอย่างไร

วิธีการวิจัย

- 1) เจ้าหน้าที่และพยาบาลห้องคลอดทำการเก็บเลือดจากรกในรายที่ทำคลอดโดยวิธีการผ่าตัด โดยเก็บ - จำนวน 10 มล. โดยใส่ 3 มล. ในหลอดที่ผสม acid-citrate dextrose (ACD) ซึ่งเตรียมโดยหน่วยโลหิตวิทยา
 - จำนวน 3 มล. ใส่หลอดที่มีสาร EDTA (Vacutainer)
 - จำนวน 4 มล. ใส่หลอดแก้วให้เลือดแข็งตัว (clotted)
- 2) ผู้วิจัยเก็บข้อมูลการตั้งครรภ์ และการคลอดตรวจร่างกาย
- 3) เลือดจากรกที่ใส่ EDTA จะได้รับการตรวจหาระดับฮีโมโกลบิน เพื่อการวินิจฉัยภาวะ Polycythemia
- 4) เลือดจากรกที่ใส่ ACD จะได้รับการตรวจ G6PD activity assay โดย WHO recommended standard test (Betke et al, 1967)
- 5) เลือดจากรกที่ clotted จะถูกแยกซีรัมออก แล้วนำเม็ดเลือดแดงมาตรวจหมู่โลหิต ABO ด้วยวิธีมาตรฐานของธนาคารเลือด สภากาชาดไทย
- 6) ตรวจวัดระดับ transcutaneous bilirubin (TcB) โดยใช้ portable Bilicheck device (SpectRx Inc, Norcross, GA) วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 4 วัน (96 ชั่วโมง) โดยการวัดทั้งหมด 5 ครั้งบริเวณหน้าผาก แล้วเครื่องคำนวณค่าเฉลี่ยออกมา แต่ละครั้งห่างกันประมาณ 24 ชั่วโมง โดยบันทึกเวลาที่วัดเพื่อคำนวณอายุเป็นชั่วโมง บันทึกผลลงใน Case Record Form
- 7) เด็กที่สงสัยว่าระดับบิลิรูบินสูงกว่าปกติ(8) หรือ $TcB > 12$ mg/dl, ทำการตรวจ serum total bilirubin โดย Reichert-Jung bilirubinometer
- 8) เด็กที่มีค่าบิลิรูบินในเลือดสูงกว่าปกติ จะได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟตามมาตรฐานของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บรวบรวมข้อมูลที่ได้จากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย, ผลการทบทวนเวชระเบียน และ การตรวจทางห้องปฏิบัติการลงใน Case Record form

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

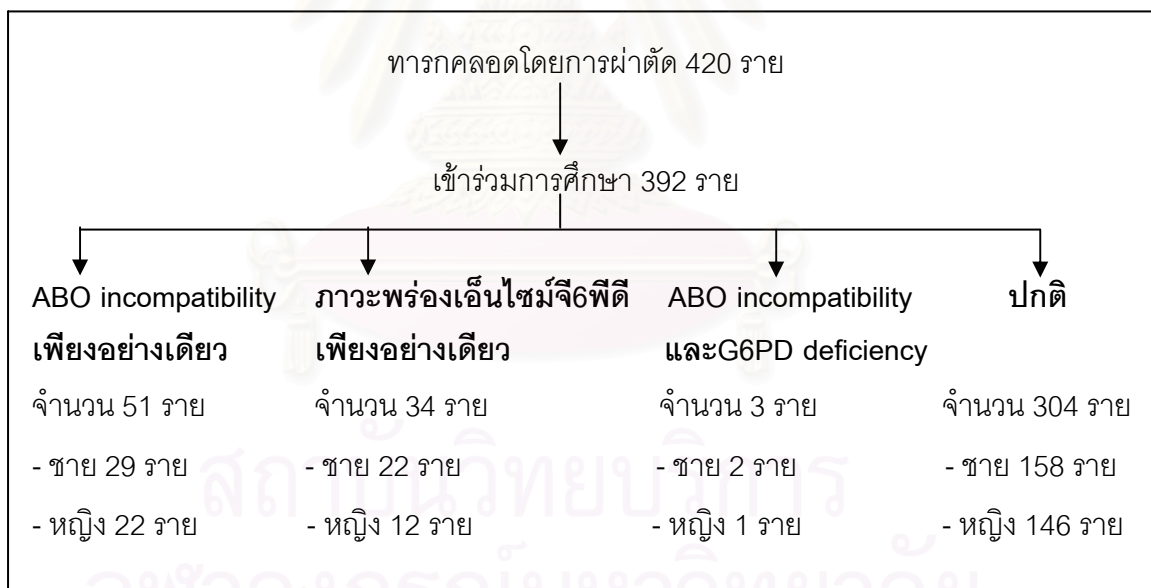
1. วิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย เช่น เพศ, ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง, อายุครรภ์, จำนวนการตั้งครรภ์และการมีบุตร, apgar score ที่ 1 และ 5 นาที, สาเหตุการผ่าตัดคลอด เป็นต้น
2. การสรุปข้อมูล (Summarization of Data) และ การใช้ค่าเฉลี่ย (Mean), standard deviation
3. คำนวณหาความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) และ 95% confidence interval ของแต่ละปัจจัย (ABO incompatibility, G6PD deficiency) ในการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด
4. คำนวณหาความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative risk) และ 95% confidence interval ของปัจจัยต่างๆรวมกัน ซึ่งได้แก่ ABO incompatibility, G6PD deficiency และความเข้มข้นของเม็ดโลหิต โดยวิธี Binary logistic regression
5. ระดับบิลิรูบินในชั่วโมงต่างๆ เปรียบเทียบใน nomogram ของรพีพรรณและคณะ(7) รายที่มีระดับบิลิรูบินเกิน 95th Percentile ของเด็กที่มีอายุเท่ากัน (แตกต่างกันไม่เกิน 4 ชั่วโมง) กับกลุ่มที่มีระดับบิลิรูบินต่ำกว่า 95th Percentile นำมาหา Relative risk of significant jaundice
6. ระดับบิลิรูบินในชั่วโมงต่างๆ เปรียบเทียบใน clinical significant neonatal hyperbilirubinemia(8) จะได้รับการตรวจระดับบิลิรูบินในเลือด (serum bilirubin) รายที่มีภาวะตัวเหลืองที่ต้องให้การรักษานำมาวิเคราะห์หาค่า Relative risk of clinical significant hyperbilirubinemia
7. การนำเสนอข้อมูล (Data Presentation) เช่น ข้อมูลเชิงจำนวนจะถูกนำเสนอในรูปแบบตาราง

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ลักษณะของทารกที่ทำการศึกษา

ผู้วิจัยสุ่มเก็บตัวอย่างเลือดจากรกของทารกที่คลอดจากมารดาที่มาคลอดโดยวิธี caesarian section ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่าง 1 พฤศจิกายน พ.ศ.2546 – 12 พฤษภาคม พ.ศ.2547 ทั้งหมดรวม 420 ราย เนื่องจากเครื่องวัดระดับบิลิรูบิน (Transcutaneous bilirubinometer) มีปัญหาขัดข้องระหว่างทำการวิจัยและไม่สามารถแก้ไขได้ ทารก 38 ราย มีปัญหาเลือดแข็งตัวก่อนที่จะผสมกับน้ำยา ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ข้อมูลเหล่านี้ได้ ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้ มีทารกที่อยู่ในการศึกษาทั้งหมด 392 ราย พบว่ากลุ่มมารดากลุ่มเลือดโอและให้กำเนิดทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี จำนวน 54 ราย ทารกกกลุ่มตรวจพบภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี จำนวน 37 ราย (ดังรูปที่ 4)



รูปที่ 4 แสดงจำนวนทารกที่คลอดจากมารดาที่คลอดโดยวิธี caesarian section ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ.2546 – พฤษภาคม พ.ศ.2547

จากการศึกษาพบว่า อายุครรภ์ของมารดาที่มาคลอดอยู่ระหว่าง 37-42 สัปดาห์ ทารกเป็นเพศชาย 53.8% และเป็นเพศหญิง 46.2% และมีความชุกของภาวะ ABO incompatibility 13.78% และความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี มี 9.44% เป็นเพศชาย 12.8%, และเพศหญิง 7.7%

ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ กับการเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติ

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะของประชากรระหว่างกลุ่มทารกที่เกิดภาวะเหลืองและต้องให้การรักษา และทารกที่ไม่เกิดภาวะเหลืองผิดปกติ

	กลุ่มทารกที่เกิดภาวะเหลือง และต้องให้การรักษา (จำนวน 31 ราย)	ทารกที่ไม่เกิดภาวะ เหลืองผิดปกติ (จำนวน 361 ราย)	p value
ระดับความเข้มข้นของเม็ด เลือดแดง(Hb)(g/dl)**	16.96 ± 3.01	16.99 ± 2.64	0.952
อายุครรภ์(สัปดาห์)**	38.72 ± 1.11	38.6 ± 1.26	0.597
จำนวนการตั้งครรภ์(G)**	1.69 ± 0.85	1.87 ± 0.96	0.306
จำนวนการมีบุตร(P)**	0.50 ± 0.72	0.61 ± 0.67	0.397
apgar score ที่ 1 นาที**	8.91 ± 0.25	8.98 ± 0.17	0.208
apgar score ที่ 5 นาที**	10.00 ± 0	9.99 ± 0.74	0.673
เพศ หญิง/ชาย(เปอร์เซ็นต์)*	19/13 (59.4%/40.6%)	192/168 (63.16%/36.9%)	0.581

** แสดงค่าเป็น ค่าเฉลี่ย ± ค่าแปรปรวน (mean ± standard deviation)

* แสดงค่า เป็นจำนวน (เปอร์เซ็นต์ของกลุ่ม)

ทารกทุกรายได้รับนมทั้งนมมารดาและนมผสม และไม่มีปัญหาการรับประทานอาหารและการ
ขับถ่าย

พบว่า ลักษณะประชากรในกลุ่มทารกที่เกิดภาวะเหลืองและต้องการการรักษา เทียบกับกลุ่ม
ทารกที่ไม่เกิดภาวะเหลืองผิดปกติ ไม่มีมีความแตกต่างกันในทางสถิติ ดังในตารางที่ 2

ตารางที่ 3 สาเหตุการคลอดโดยวิธี Caesarian section

สาเหตุการผ่าตัดคลอด	จำนวน	เปอร์เซ็นต์
CPD	149	38.0
Previous caesarian section	151	38.5
Placenta previa	3	0.8
Pregnancy induced hypertension	4	1.0
Breech presentation	30	7.7
Primigravida	11	2.8
Forelying cord	1	0.3
Oligohydramnios	4	1.0
Twins	2	0.5
Footling presentation	5	1.3
Myoma uteri	1	0.3
Fetal distress	8	2.0
Unforable cervix	6	1.5
PROM	11	2.8
Transverse lie presentation	2	0.5
Post term	1	0.3
IUGR	2	0.5
Varices at vaginal wall	1	0.3
รวม	392	100.0

สาเหตุการคลอดโดยวิธี Caesarian section พบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ผ่าตัดคลอดโดย elective caesarian section ซึ่งได้แก่ cephalopelvic disproportion (CPD), previous caesarian section, breech presentation, twins, unforable cervix, transverse lie presentation เป็นต้น

ตารางที่ 4 สาเหตุการคลอดโดยวิธี Caesarian section ในทารกที่เกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติ

สาเหตุการผ่าตัดคลอด	จำนวน	เปอร์เซ็นต์
CPD	15	46.9
Previous caesarian section	11	34.4
Breech presentation	1	3.1
Footling presentation	1	3.1
Unforable cervix	2	6.3
PROM	1	3.1
IUGR	1	3.1
รวม	32	100.0

ในกลุ่มทารกที่เกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติ พบว่าสาเหตุการคลอดโดยวิธี Caesarian section เป็น elective case มากกว่า 95 % และไม่มีรายใดที่มารดาได้รับยาก่อนคลอด

ตารางที่ 5 อุบัติการณ์ภาวะตัวเหลืองในทารกกลุ่มต่างๆ

กลุ่มที่ทำการศึกษา	จำนวนทารกที่ไม่มีตัวเหลือง	จำนวนทารกที่มีตัวเหลืองและต้องให้การรักษา	รวม
ABO incompatibilityและภาวะพว่องเอ็นไซม์จี6พีดี (จำนวน) (ชาย/หญิง)(เปอร์เซ็นต์)	3 (2/1)(100%)	0 (0/0)(0%)	3 (2/1)(100%)
กลุ่มทารกที่มีภาวะพว่องเอ็นไซม์จี6พีดีอย่างเดียว (จำนวน) (ชาย/หญิง)(เปอร์เซ็นต์)	29 (19/10)(85.3%)	5 (3/2)(14.7%)	34 (22/12)(100%)
ABO incompatibilityเพียงอย่างเดียว (จำนวน) (ชาย/หญิง)(เปอร์เซ็นต์)	44 (24/20)(86.3%)	7 (5/2)(13.7%)	51 (29/22)(100%)
กลุ่มทารกปกติ (จำนวน) (ชาย/หญิง)(เปอร์เซ็นต์)	284 (147/137)(93.4%)	20 (11/9)(6.6%)	304 (158/146)(100%)

จากการศึกษาพบ อุบัติการณ์การเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกทั้งหมดร้อยละ 8 (32 รายในทารกทั้งหมด 392 ราย) โดยทารกที่เกิดภาวะตัวเหลืองได้รับการรักษาด้วยแสงบำบัดทุกรายและไม่มีทารกที่ต้องได้รับการเปลี่ยนถ่ายโลหิต

ทารกที่มีเลือดกลุ่มเอหรือบีที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ (ABO incompatibility) เพียงอย่างเดียว เกิดภาวะตัวเหลือง ร้อยละ 13.7

ทารกที่มีภาวะพว่องเอ็นไซม์จี6พีดีเพียงอย่างเดียว เกิดภาวะตัวเหลือง ร้อยละ 14.7

ทารกปกติที่ไม่พบภาวะ ABO incompatibility หรือ ภาวะพว่องเอ็นไซม์จี6พีดี เกิดภาวะตัวเหลือง ร้อยละ 6.6

ทารกที่มีภาวะพว่องเอ็นไซม์จี6พีดีและมีเลือดกลุ่มเอหรือบีที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ (G6PD deficiency & ABO incompatibility) ทั้งหมด 3 ราย ไม่พบภาวะเหลืองผิดปกติในระดับที่ต้องให้การรักษาเลย

กลุ่มทารก ABO incompatibility กับการเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติที่ต้องให้การรักษา

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติในระดับที่ต้องให้การรักษา ในทารก ABO incompatibility กับทารกปกติ

กลุ่มทารกที่ศึกษา	จำนวนทารกที่เกิดภาวะเหลืองและต้องให้การรักษา	จำนวนทารกที่ไม่เกิดภาวะตัวเหลือง	รวม
ABO incompatibility	7(13.7%)	44(86.3%)	51
กลุ่มผลเลือดปกติ	20(6.6%)	284(93.4%)	304
รวม	27(7.6%)	328(92.4%)	355

จากตารางที่ 6 กลุ่มทารกมีเลือดกลุ่มเอหรือบีที่คลอดจากมารดาในกลุ่มเลือดโอ (ABO incompatibility) ทั้งหมด 51 ราย พบจำนวนทารกที่เกิดภาวะเหลืองและต้องให้การรักษารวมถึง 7 ราย (clinical significant jaundice) (คิดเป็นร้อยละ 13.7) ดังนั้นทารกกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเหลืองผิดปกติเป็น (relative risk ของ clinical significant jaundice) 2.086 เท่าของทารกกลุ่มควบคุม โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ (95% confidence interval) อยู่ระหว่าง 0.930 ถึง 4.680 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี (G6PD deficiency) กับการเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติ

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบอุบัติการณ์ภาวะตัวเหลืองผิดปกติในระดับที่ต้องให้การรักษา ในทารกพร่องเอนไซม์จี6พีดี (G6PD deficiency) กับทารกปกติ

กลุ่มทารกที่ศึกษา	จำนวนทารกที่เกิดภาวะเหลืองและต้องให้การรักษา	จำนวนทารกที่ไม่เกิดภาวะเหลืองผิดปกติ	รวม
กลุ่มทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดีเพียงอย่างเดียว	5(14.7%)	29(85.3%)	34
กลุ่มทารกปกติ	20(6.6%)	284(93.4%)	304
รวม	25(7.4%)	313(92.6%)	338

จากตารางที่ 7 กลุ่มทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี ทั้งหมด 34 ราย พบจำนวนทารกที่เกิดภาวะเหลืองและต้องการการรักษาถึง 5 ราย (clinical significant jaundice)(คิดเป็นร้อยละ 14.7) ดังนั้นทารกกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเหลืองผิดปกติเป็น (relative risk ของ clinical significant jaundice) 2.235 เท่าของทารกปกติ โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ (95% confidence interval) อยู่ระหว่าง 0.896 ถึง 5.573 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 8 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์และค่าความเชื่อมั่น 95% ในการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ รวมกันโดยวิธี Binary logistic regression

ปัจจัยเสี่ยง	ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์	ค่าความเชื่อมั่น 95%		P value
		ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	
ABO incompatibility	1.947	0.791	4.792	0.147
ภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี	2.001	0.713	5.618	0.188
ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง(Hb)	1.000	0.871	1.143	0.975

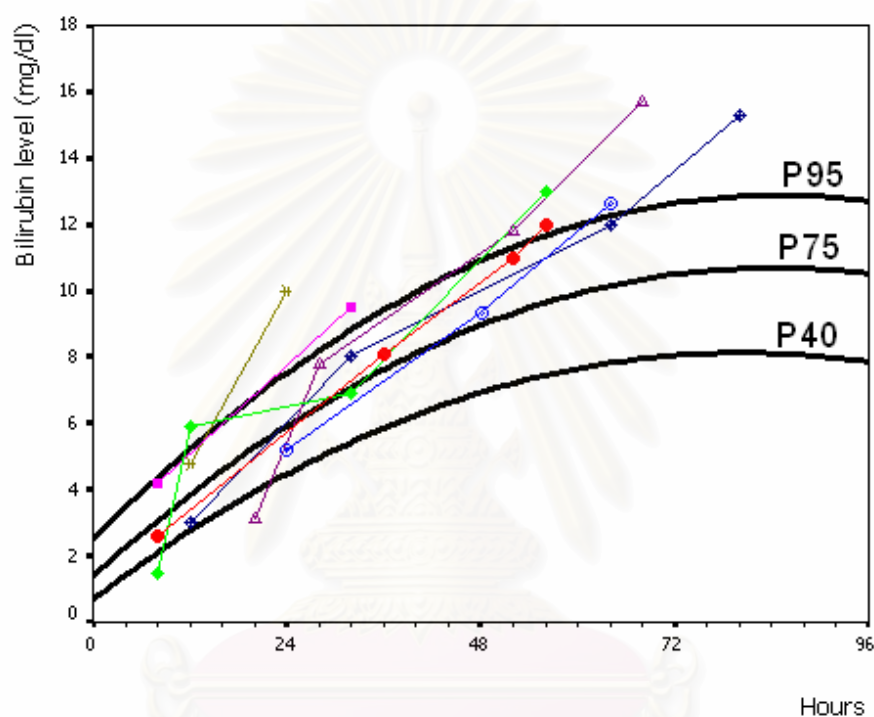
จากตารางที่ 8 เมื่อนำปัจจัยเสี่ยงต่างๆได้แก่ ภาวะที่ทารกมีเลือดกลุ่มเอหรือบีที่คลอดจากมารดาในกลุ่มเลือดโอ (ABO incompatibility), ภาวะบกพร่องของเอนไซม์ จี6พีดี, ความเข้มข้นของโลหิต มาวิเคราะห์รวมกันโดยวิธี Binary logistic regression ยังคงพบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กลุ่ม ABO incompatibility กับการเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติเปรียบเทียบกับ nomogram ของเด็กไทย(7)

รูปที่ 5 กราฟแสดง ระดับบิลิรูบินในกลุ่ม ABO incompatibility ที่เกิดภาวะตัวเหลืองกับ nomogram ของเด็กไทย(7)

Hour-specific transcutaneous bilirubin and ABO incompatibility



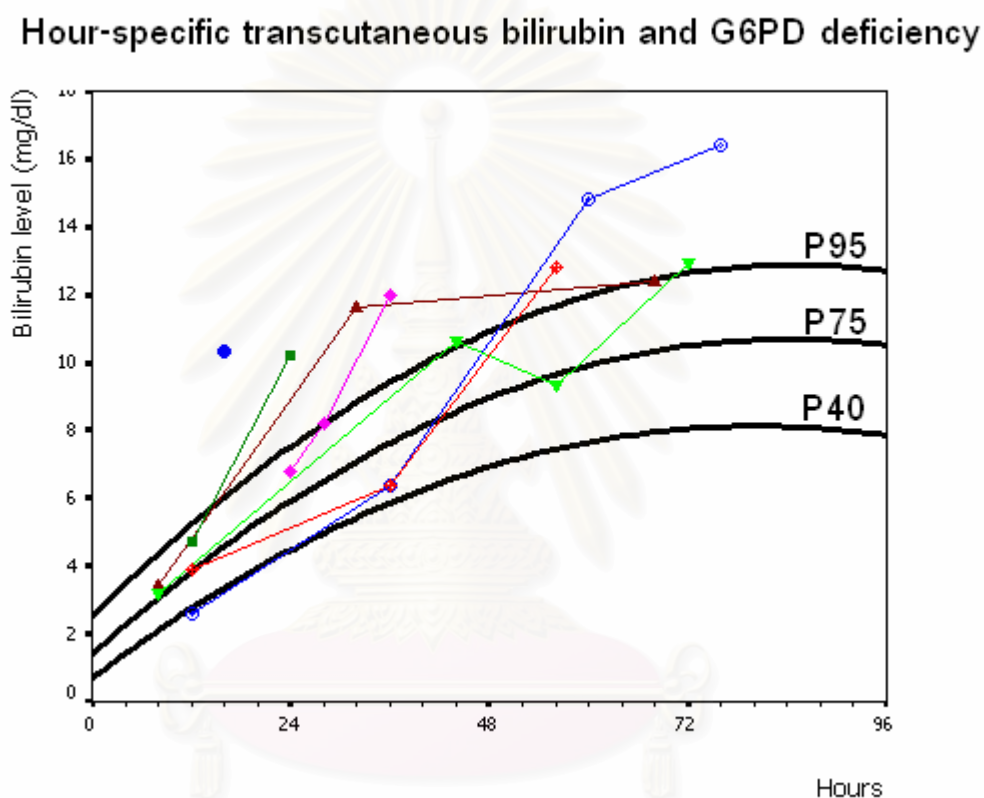
จากกลุ่ม ABO incompatibility ทั้งหมด 51 ราย นำมาลงผลในกราฟ nomogram ของเด็กไทย(7) พบว่า มีทั้งหมด 7 รายที่มีระดับบิลิรูบินสูงมากกว่าเปอร์เซ็นต์ที่ 95 (significant jaundice, high risk zone) และเป็นกลุ่มเดียวกับทารกที่มีภาวะตัวเหลืองที่ต้องได้รับการรักษา และมีภาวะ ABO incompatibility

เมื่อพิจารณาเวลาที่เริ่มมีภาวะตัวเหลืองพบว่า มีจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 28.6) ที่มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติใน 36 ชั่วโมงแรก และจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 71.4) มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติเมื่ออายุ 48-72 ชั่วโมง

แต่เมื่อนำมาพิจารณาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิดภาวะตัวเหลือง (relative risk of significant jaundice) 2.086 เท่าของทารกปกติ โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ (95% confidence interval) อยู่ระหว่าง 0.930 ถึง 4.680 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี (G6PD deficiency)และการเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติ
เปรียบเทียบกับ nomogramของเด็กไทย(7)

รูปที่ 6 กราฟแสดง ระดับบิลิรูบินในภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี (G6PD deficiency) ที่เกิดภาวะตัวเหลืองกับ nomogramของเด็กไทย(7)



จากภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี ทั้งหมด 34 ราย นำมาลงผลในกราฟ nomogram ของเด็กไทย(7) พบว่า มีทั้งหมด 7 รายที่มีระดับบิลิรูบินสูงมากกว่าเปอร์เซ็นต์ที่ 95 (significant jaundice, high risk zone) ในขณะที่ทางคลินิกมีเพียง 5 รายเท่านั้นที่มีภาวะตัวเหลืองที่ต้องได้รับการรักษา (clinical significant) (และทั้ง 7 รายมีภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี)

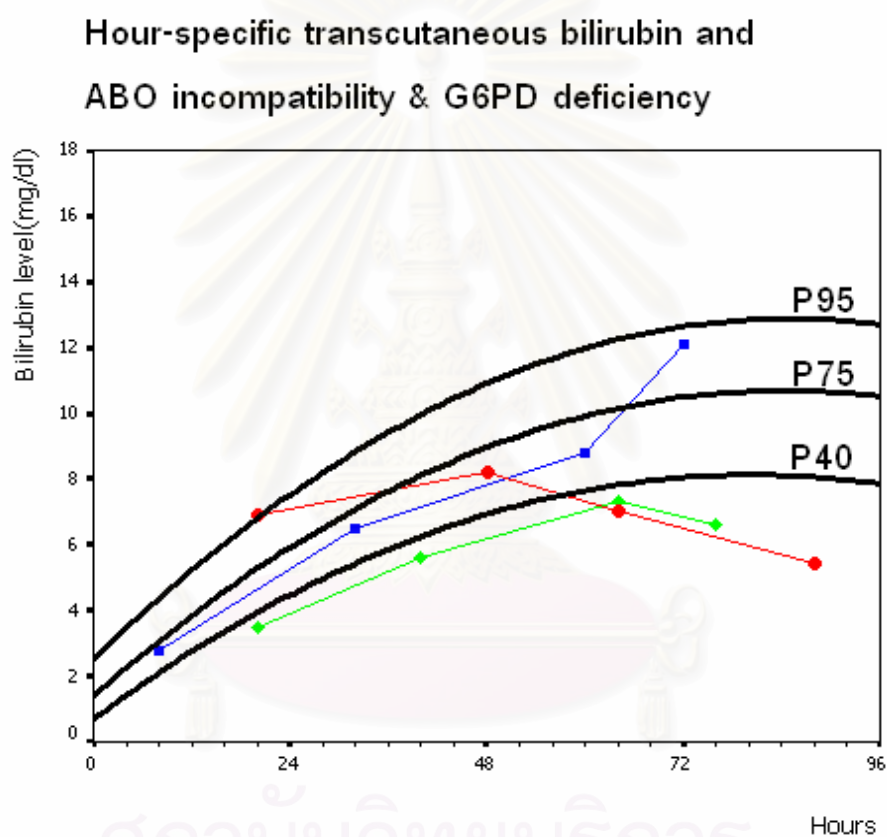
เมื่อพิจารณาเวลาที่เริ่มมีภาวะตัวเหลืองพบว่า มีจำนวน 2 ราย(ร้อยละ 28.6)ที่มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติใน 24 ชั่วโมงแรก มีจำนวน 1 รายมีภาวะตัวเหลืองผิดปกติเมื่ออายุ 24-36 ชั่วโมง และส่วนใหญ่(จำนวน 4 ราย)(ร้อยละ 57.1) มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติเมื่ออายุ 36-72 ชั่วโมง

ดังนั้นทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดีมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติเป็น (relative risk ของ significant jaundice) 3.129 เท่าของทารกปกติ โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95

เปอร์เซ็นต์ (95% confidence interval) อยู่ระหว่าง 1.428 ถึง 6.857 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ดังกล่าวมีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปที่ 7

กราฟแสดง ระดับบิลิรูบินในกลุ่มที่มีทั้งภาวะ ABO incompatibility และภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี(G6PD deficiency) กับ nomogram ของเด็กไทย(7)



จากรูปที่ 7 ทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดีและมีเลือดกลุ่มเอหรือบีที่คลอดจากมารดา กลุ่มเลือดโอ (G6PD deficiency & ABO incompatibility) ทั้งหมด 3 ราย ไม่พบภาวะเหลืองผิดปกติ(significant jaundice)

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และ ข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่า อายุครรภ์ของมารดาในกลุ่มที่ศึกษาอยู่ระหว่าง 37-42 สัปดาห์ ความชุกของภาวะมารดากลุ่มเลือดโอและให้กำเนิดทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี (ABO incompatibility) 13.78% ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นๆ(2, 4) และความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี 9.44% เป็นเพศชาย 12.8%, และเพศหญิง 7.7% ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (12) (11% ในเพศชาย, 5.6%ในเพศหญิง)

ในกลุ่มทารกที่เกิดภาวะเหลืองและต้องให้การรักษา เทียบกับกลุ่มทารกที่ไม่เกิดภาวะเหลืองผิดปกติ พบว่าลักษณะประชากรในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ (ความเข้มข้นของโลหิต, อายุครรภ์, จำนวนของการตั้งครรภ์, จำนวนของการมีบุตร, apgar scores ที่ 1 นาที และที่ 5 นาที, วิธีการให้นมบุตร และอัตราส่วนของเพศหญิงและเพศชาย)

สาเหตุการคลอดโดยวิธี Caesarian section พบว่ามากกว่าร้อยละ 90 ผ่าตัดคลอดโดย elective caesarian section ซึ่งได้แก่ cephalopelvic disproportion (CPD), previous caesarian section, breech presentation, twins, unfavorable cervix, transverse lie presentation เป็นต้น ในกลุ่มทารกที่เกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติ พบว่าสาเหตุการคลอดโดยวิธี Caesarian section เป็น elective case มากกว่า 95 % และไม่มีรายใดที่มารดาได้รับยาก่อนคลอด

อุบัติการณ์เกิดภาวะเหลืองผิดปกติในระดับที่ต้องให้การรักษาร้อยละ 8 (32 รายในทารกทั้งหมด 392 ราย) โดยได้รับการรักษาด้วยแสงบำบัดทั้งหมดและไม่มีคนใดที่ต้องได้รับการเปลี่ยนถ่ายโลหิต ในจำนวนนี้เกิดในทารกที่มีเลือดกลุ่มเอหรือบีที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ (ABO incompatibility) เพียงอย่างเดียว ร้อยละ 13.7, ทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดีเพียงอย่างเดียว ร้อยละ 14.7 และกลุ่มทารกปกติที่ไม่พบภาวะ ABO incompatibility หรือ ภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี ร้อยละ 6.6

กลุ่มทารกมีเลือดกลุ่มเอหรือบีที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ (ABO incompatibility) ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเกิดภาวะเหลืองผิดปกติเป็น (relative risk ของclinical significant jaundice) 2.086 เท่าของทารกกลุ่มทารกปกติ โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ (95%

confidence interval) อยู่ระหว่าง 0.930 ถึง 4.680 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

กลุ่มทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี มีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเกิดภาวะเหลืองผิดปกติเป็น (relative risk ของ clinical significant jaundice) 2.235 เท่าของทารกปกติ โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ (95% confidence interval) อยู่ระหว่าง 0.896 ถึง 5.573 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดีและมีเลือดกลุ่มเอหรือบีที่คลอจากมารดาในกลุ่มเลือดโอ (G6PD deficiency & ABO incompatibility) ทั้งหมด 3 ราย ซึ่งไม่พบภาวะเหลืองผิดปกติในระดับที่ต้องให้การรักษาเลย

เมื่อใช้การวิเคราะห์ข้อมูลโดย Binary logistic regression ระหว่างกลุ่มที่ทารกมีภาวะเลือดกลุ่มเอหรือบีที่คลอจากมารดาในกลุ่มเลือดโอ (ABO), กลุ่มที่มีภาวะบกพร่องของเอนไซม์ จี6พีดีและความเข้มข้นของโลหิต พบว่าค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเกิดภาวะเหลืองผิดปกติไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการบันทึกในกราฟ nomogram ของเด็กไทย(7) พบว่า กลุ่ม ABO incompatibility ที่มีระดับบิลิรูบินสูงมากกว่าเปอร์เซ็นต์ที่ 95 (significant jaundice, high risk zone) เป็นกลุ่มเดียวกับที่มีภาวะตัวเหลืองที่ต้องได้รับการรักษา (clinical significant jaundice) ร้อยละ 28.6 มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติใน 36 ชั่วโมงแรก และร้อยละ 71.4 มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติเมื่ออายุ 48-72 ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของประพุทธ ศิริบุญและคณะ(4) ซึ่งพบว่าเพียงร้อยละ 34.25 เท่านั้นที่มีการเกิดภาวะตัวเหลืองหลังจากอายุมากกว่า 48 ชั่วโมง, ร้อยละ 10.96 เกิดภาวะตัวเหลืองเกิดภายใน 12 ชั่วโมงแรก, ร้อยละ 23.29 เกิดภาวะตัวเหลืองเมื่อ 12-24 ชั่วโมง และร้อยละ 31.51 เกิดภาวะตัวเหลืองเมื่ออายุ 24-48 ชั่วโมง

จากการบันทึกในกราฟ nomogram ของเด็กไทย(7) พบว่า ภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี ร้อยละ 20.5 ที่มีระดับบิลิรูบินสูงมากกว่าเปอร์เซ็นต์ที่ 95 (significant jaundice, high risk zone) มากกว่าภาวะตัวเหลืองที่ต้องได้รับการรักษาจริง (clinical significant) ซึ่งมีร้อยละ 14.7 ร้อยละ 28.6 มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติใน 24 ชั่วโมงแรก, ร้อยละ 14.3 มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติเมื่ออายุ 24-36 ชั่วโมง และร้อยละ 57.1 มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติเมื่ออายุ 36-72 ชั่วโมง ทารกที่มีภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดีมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเหลืองผิดปกติ (relative risk ของ significant jaundice) 3.129 เท่าของทารกปกติ โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ (95% confidence interval) อยู่ระหว่าง 1.428 ถึง 6.857 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษาภาวะตัวเหลืองผิวดำในเด็กทารกแรกเกิดไทย เป็นเรื่องที่ควรทำการศึกษา เนื่องจากสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะตัวเหลืองผิวดำของแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างกัน

ในอดีตการศึกษาระดับบิลิรูบินอย่างต่อเนื่องมีข้อจำกัด เนื่องจากวิธีการตรวจวัดระดับบิลิรูบินต้องใช้วิธีเจาะเลือด จึงมีรายงานการศึกษาระดับบิลิรูบินในเด็กทารกในเชิงที่เป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) น้อย แต่ในปัจจุบันมีวิธีการวัดที่สะดวกและไม่ทำให้ทารกเกิดความเจ็บปวด โดยการใช้เครื่องมือวัดบิลิรูบินผ่านทางผิวหนัง (Transcutaneous bilirubinometer) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ได้รับการทดสอบแล้วว่า เมื่อใช้วัดเด็กทารกเชื้อชาติต่างๆ มีความน่าเชื่อถือสูงเพราะใช้วิธี multi-wavelength spectral reflectance ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับวิธี HPLC (gold standard) พบว่ามีค่า correlation=0.929(14)

การวิจัยนี้ได้ใช้ transcutaneous bilirubinometer วัดระดับบิลิรูบินหลายๆครั้งต่อเนื่องกัน โดยไม่ทำให้ทารกต้องเจ็บตัวและเสียเลือดบ่อยๆ ทั้งยังเป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ได้ ถ้าสังเกตว่าเด็กคนใดตัวเหลืองมากหรือระดับTcB อยู่ในระดับสูง จึงจะทำการตรวจระดับบิลิรูบินด้วยวิธีมาตรฐาน คือ เจาะเลือดจากสันเท้าเพื่อตรวจด้วยวิธี microbilirubin

การวิจัยนี้ทำในทารกคลอดโดยวิธีผ่าตัดทุกราย ซึ่งยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนว่าการผ่าตัดคลอดกับการคลอดโดยปกติทำให้เกิดภาวะตัวเหลืองไม่เท่ากัน และในกลุ่มทารกที่เกิดภาวะตัวเหลืองผิวดำ พบว่าสาเหตุการคลอดโดยวิธี Caesarian section เป็น elective case มากกว่า 95 % และไม่มีรายใดที่มารดาได้รับยาก่อนคลอด(24) ผู้วิจัยจึงถือว่าสามารถนำไปใช้ได้กับประชากรทั่วไปได้ และการวิจัยนี้จำเป็นต้องศึกษาใช้เวลาหลายวัน การเลือกประชากรกลุ่มนี้จึงสามารถทำได้สะดวกและทำได้ง่ายมากขึ้น

ในการศึกษานี้ผู้วิจัยได้ใช้วิธีสุ่มตัวอย่าง โดยใช้วิธีสะดวกของผู้เก็บตัวอย่างเลือดจากรก (convenient sampling) เนื่องจากต้องอาศัยบุคลากรทางการแพทย์ เช่น พยาบาล เก็บเลือดให้ซึ่งไม่มีอคติเกิดขึ้นในการศึกษานี้ เนื่องจากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ข้อมูลพื้นฐานของทารกทั้ง 2 กลุ่ม (กลุ่มที่เกิดภาวะเหลือง กับกลุ่มปกติ) มีความคล้ายคลึงกัน เนื่องจากเครื่องมือวัดบิลิรูบินผ่านทางผิวหนัง (Transcutaneous bilirubinometer) มีปัญหาขัดข้องขณะทำการวิจัยและไม่สามารถแก้ไขได้ จึงทำให้ประชากรที่ใช้ในการศึกษาคั้งนี้น้อยกว่าที่ได้ตั้งเป้าไว้ (600 ราย) จึงได้จำนวนที่ศึกษาจริงเพียง 420 ราย

ข้อจำกัดในการศึกษาครั้งนี้ การเก็บตัวอย่างเลือดพบว่ามีปัญหาเลือดแข็งตัวก่อนที่จะผสมกับน้ำยา ทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ข้อมูลเหล่านี้ได้ สาเหตุเกิดจากการเก็บตัวอย่างเลือดต้องอาศัยความร่วมมือจากบุคลากรทางการแพทย์ อาจเกิดความผิดพลาดในขั้นตอนของการเก็บได้ ทำให้ต้องตัดข้อมูลของประชากรเหล่านี้ทั้งหมด 38 ราย

ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าเมื่อใช้การวิเคราะห์ข้อมูลโดย Binary logistic regression พบว่าการที่ทารกมีภาวะเลือดกลุ่มเอหรือบีที่คลออดจากมารดากลุ่มเลือดโอ (ABO incompatibility), ภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk of clinical significant jaundice) ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เหตุเพราะเนื่องจากประชากรที่นำมาศึกษา เป็นทารกที่คลอดด้วยการผ่าตัดทุกราย (caesarian section) และทุกรายได้รับนมทั้งนมมารดาและนมผสม ซึ่งต่างกับประชากรที่ใช้ในการศึกษาจากการศึกษาอื่นๆ ร่วมกับระดับบิลิรูบินที่ใช้ในการตัดสินว่าทารกเข้าสู่ภาวะเหลืองผิดปกติ เป็นเกณฑ์ที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ และการศึกษาก่อนหน้านี้ไม่ได้ทำการวัดระดับบิลิรูบินเป็นชั่วโมงที่แน่นอนเช่นเดียวกับการวิจัยนี้เช่นกัน และจำนวนทารกที่มีภาวะ ABO incompatibility และภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดีมีจำนวนน้อย

ภาวะหมู่เลือดของแม่และของลูกไม่เข้ากัน (ABO incompatibility) มีค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเกิดภาวะเหลืองผิดปกติเป็น (relative risk ของ clinical significant jaundice) 2.086 เท่าของทารกกลุ่มทารกปกติ ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีค่าน้อยกว่าการศึกษาอื่นๆ เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้ตรวจ Direct coomb's test ในเลือดจากรกหรือเลือดของทารก หรือตรวจระดับแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอหรือบีในเลือดของทารกและในมารดา ดังนั้นกลุ่มที่ทำการศึกษาอาจจะมีระดับแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอหรือบีในเลือดน้อย จึงทำให้เกิดภาวะเหลืองน้อยกว่าได้

ภาวะบกพร่องของเอนไซม์จี6พีดี เป็นสาเหตุที่สำคัญในการเกิดตัวเหลืองในเด็กทารกจากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ความชุกของภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี 9.44% เป็นเพศชาย 12.8%, และเพศหญิง 7.7% ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้(12) (11%เป็นเพศชาย และ 5.6%เป็นเพศหญิง) และ14.7% ของทารกที่มีภาวะบกพร่องของเอนไซม์จี6พีดี จะมีภาวะตัวเหลืองผิดปกติที่ต้องรับการรักษา ซึ่งต่างกับการศึกษาของวรวรรณ ต้นไพจิตรและคณะ(13) พบว่าเด็กที่มีภาวะบกพร่องของเอนไซม์ จี6พีดี 25% จะมีภาวะตัวเหลืองผิดปกติ เหตุเพราะการศึกษานี้เป็นการติดตามระดับบิลิรูบินในระยะเวลาที่จำกัด (4วัน) ไม่ได้มีการติดตามภาวะตัวเหลืองผิดปกติในวันหลังๆ ซึ่งอาจจะทำให้ได้ข้อมูลที่น้อยกว่าความเป็นจริง ร่วมกับประชากรที่ใช้ศึกษามีจำนวน

น้อยและมีความแตกต่างกับการศึกษาอื่นๆ และไม่ได้มีการศึกษาการพ่วงของเอนไซม์จี6พีดีระดับต่างๆ มีผลต่อภาวะตัวเหลืองของทารกแตกต่างกันอย่างไร

จากการบันทึกในกราฟ nomogram ของเด็กไทย(7) พบว่า ภาวะพ่วงเอนไซม์จี6พีดีร้อยละ 20.5 (จำนวน 7 ราย) มีระดับบิลิรูบินสูงมากกว่าเปอร์เซ็นต์ที่ 95 (significant jaundice, high risk zone) ในขณะที่ทางคลินิกมีเพียงร้อยละ 14.7 เท่านั้น (จำนวน 5 ราย) ที่มีภาวะตัวเหลืองที่ต้องได้รับการรักษาจริง (clinical significant) และมีความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเกิดภาวะเหลืองผิดปกติ (relative risk of significant jaundice) 3.129 เท่าของทารกปกติ โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ (95% confidence interval) อยู่ระหว่าง 1.428 ถึง 6.857 มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเกิดภาวะเหลืองที่ต้องให้การรักษาเป็น (relative risk of clinical significant jaundice) 2.235 เท่าของทารกปกติ โดยมีค่าความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ (95% confidence interval) อยู่ระหว่าง 0.896 ถึง 5.573 ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากระดับบิลิรูบินที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นระดับ TcB มีค่าแตกต่างจาก TsB ซึ่งขึ้นกับค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ 0.87-0.92 (22, 23) ดังนั้นในกรณีที่สูงสัยะภาวะเหลือง (ระดับบิลิรูบินสูงมากกว่าเปอร์เซ็นต์ที่ 95) ควรเจาะเลือดดูค่าบิลิรูบินในซีรัมด้วย

ทารกที่มีภาวะพ่วงเอนไซม์จี6พีดีและมีเลือดกลุ่มเอหรือบีที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ (G6PD deficiency & ABO incompatibility) ทั้งหมด 3 ราย ซึ่งไม่พบภาวะเหลืองผิดปกติในระดับที่ต้องการการรักษาเลย เนื่องจากจำนวนน้อยมากทำให้การแปลผลเป็นไปได้ยาก คงจำเป็นต้องศึกษาในกลุ่มประชากรที่มากกว่านี้

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาระดับบิลิรูบินของภาวะพ่วงของเอนไซม์ จี6พีดีเป็นระยะยาว เพื่อได้ทราบอัตราการขึ้นของระดับบิลิรูบินและอัตราการเกิดภาวะเหลืองผิดปกติอย่างแน่นอน ร่วมกับศึกษาว่าการพ่วงของเอนไซม์จี6พีดีระดับต่างๆ มีผลต่อภาวะตัวเหลืองของทารกแตกต่างกันอย่างไร

รายการอ้างอิง

1. Maisels MJ. Jaundice. In Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn, pp. 639-725. Philadelphia: JB Lippincott, 1994.
2. ไชยะ วิสุทธีรัตนมณี. การรักษาภาวะตัวเหลืองในเด็กทารกแรกเกิดด้วย intensified phototherapy เปรียบเทียบกับ conventional phototherapy. วิทยานิพนธ์ปริญญา มหาบัณฑิต, สาขากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2542
3. Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics 103 (1999): 6-14.
4. Siripoonya P, Tejavej A, Hathirat P, and Israngkura Na Ayuthya P. Late onset of hyperbilirubinemia in ABO incompatibility. Mod Med Asia 12 (1976): 8-9.
5. Penn AA, Enzmann DR, Hahn Js and Stevenson DK. Kernicterus in full term infant. Pediatrics 93 (1994): 1003-6.
6. MacDonald MG. Hidden risk:early discharge and bilirubin toxicity due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Pediatrics 96 (1995): 734-8.
7. รพีพรรณ หาญสืบสาย. การศึกษาค้นหาความสัมพันธ์ของระดับบิลิรูบินและการพยากรณ์ภาวะตัวเหลืองผิดปกติในทารกแรกเกิดไทย. วิทยานิพนธ์ปริญญา มหาบัณฑิต, สาขากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, (ม.ป.ป.).
8. หน่วยทารกแรกเกิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. Clinical practice guideline เรื่องภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด พ.ศ.2545 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. กรุงเทพมหานคร: โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, 2545.
9. Miller DR, Baehner RL. Hemolytic anemias. In Miller DR, Baehner RL, eds. Blood disease of infancy and childhood, pp. 241-265. St. Louis: Mosby, 1995.
10. อัมไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์. Hemolytic disease of the newborn. ใน พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์, อัมไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา บรรณาธิการ. โลหิตวิทยาในเด็ก, หน้า 105-106 . กรุงเทพฯ: ชัยเจริญ, 2540.
11. Oski FA, Naiman JL. Erythroblastosis fetalis. In Hematologic problems in newborn, pp. 283-346. Philadelphia: W.B. Saunder, 1982.

12. Sanpavat S, Nuchprayoon I, Kittikahayawong A, Ungbumnet W. The value of methemoglobin reduction test as a screening test for cord blood glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. J Med Assoc Thai 84 (2001): s91-s98.
13. Tanphaichitr VS, Pung-amritt P, Yodthongs, Soongswang J, Mahasandana C, and Suvatte V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the newborn: Its prevalence and relation to neonatal jaundice. Southeast Asian J Trop Med Hyg 26 (1995): 137-141.
14. Bhutani VK, Gourley GR, Adler S, Kreamer B, Dalin C, Johnson L. Noninvasive measurement of total serum bilirubin in a multiracial pre-discharge newborn population to assess the risk of severe hyperbilirubinemia. Pediatrics 106 (2000): E17.
15. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Blood 84 (1994): 3613-36.
16. เกรียงศักดิ์ จีระแพทย์. ความพิการทางสมองจากภาวะตัวเหลือง. ใน เกรียงศักดิ์ จีระแพทย์ (บรรณาธิการ), 32 ปัญหาในทารกแรกเกิด การป้องกันและการดูแล, หน้า19-20. กรุงเทพฯ: บริษัทไวกอท-เอเยอร์สท์(ประเทศไทย) จำกัด, 2542.
17. Kraner LI. Advancement of dermal icterus in the jaundice newborn. Am J Dis Child 98 (1969): 454-460.
18. Knudsen A. The influence of the basal yellow colour of the skin at birth on later jaundice meter readings in mature newborn infants. Acta Paediatr 81 (1992): 494-497.
19. Onks D, Silverman L, Robertson. Effect of melanin, oxyhemoglobin and bilirubin on transcutaneous bilirubinometry. Acta Paediatr 82 (1993): 19-21.
20. Brown L, Arnole L, Charsha D. Transcutaneous bilirubinometer : An instrument of clinical research. Nursing Res 39 (1990): 241-243.
21. วิบูลย์ กาญจนพัฒน์กุล, ศิริลักษณ์ วัฒนอมพิชัย. ประสิทธิภาพของเครื่องวัดค่าบิลิรูบินทางผิวหนัง. Thai Pediatric Journal 8 (2001): 7-11.
22. Bhutani V, Johnson LH, Gourley G. Transcutaneous measurement of Total serum Bilirubin by Multi-wave length Spectral Reflectance. Clinical perspectives in Transcutaneous Bilirubin Measurement 1999; pp.19-20.

23. Nakamura N, Yamauchi Y, Nakamura K, Kobata M, Iwamoto A. The effectiveness of new skin bilirubin density meter. Clinical perspectives in Transcutaneous Bilirubin Measurement 1999; pp.10-11.
24. Phuaphadit W, Chaturachinda K, Auntlamai S. Risk factor for neonatal hyperbilirubinemia. J Med Asso Thai 76(1993): 424-428.



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 เด็กทารกอายุใดจะมีตัวเหลืองเกินปกติในสัปดาห์แรก แต่ยังไม่มีความชัดเจนในเด็กไทยที่จะบ่งชี้ว่าระดับบิลิรูบินเท่าไรในวันแรกจะทำให้เหลืองเกินปกติจึงต้องให้การรักษาในภายหลัง โครงการวิจัยนี้คณะแพทย์ผู้ทำการวิจัยต้องการวัดระดับบิลิรูบินตั้งแต่วันแรกของชีวิต โดยไม่ต้องเจาะเลือดเด็กไปตรวจ วันละครั้งเป็นเวลา 4 วัน เพื่อสร้างเป็นฐานข้อมูลสำหรับเด็กไทย และทำการเก็บโลหิตจากรกหลังจากที่เด็กคลอดแล้ว ไปตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาภาวะที่อาจทำให้เด็กเหลืองผิดปกติ

ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับ

เด็กทารกที่ได้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการเฝ้าระวังภาวะตัวเหลือง โดยการตรวจวัดระดับบิลิรูบินโดยไม่ต้องเจาะเลือด และได้รับการตรวจเลือดจากรกเพื่อทราบกลุ่มเลือดของเด็ก และระดับเอนไซม์ G6PD โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติม หากเด็กมีภาวะตัวเหลืองเกินปกติจะไม่ต้องเจาะเลือดตรวจสาเหตุเหล่านี้จากตัวเด็ก และได้รับการรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์สำหรับเด็กแรกเกิด

ทางเลือกอื่น

เด็กทารกที่มีได้เข้าร่วมโครงการวิจัย จะไม่ได้เก็บเลือดจากรกไว้ และไม่ได้รับการตรวจวัดบิลิรูบินทุกวัน จะยังได้รับการดูแลตามมาตรฐานการดูแลทารกแรกเกิด คือเมื่อสงสัยว่าตัวเหลืองเกินปกติจึงจะได้รับการเจาะเลือดตรวจบิลิรูบินและการตรวจหาสาเหตุของภาวะตัวเหลือง รวมทั้งการรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์สำหรับเด็กแรกเกิด

ความเสี่ยงของการเข้าร่วมโครงการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ไม่มีการเจาะเลือดจากเด็ก การวัดระดับบิลิรูบินทำโดยเครื่องมือที่วัดทางผิวหนังจึงไม่มีผลเสียใดๆ กับเด็ก อย่างไรก็ตามหากพบว่าทารกมีตัวเหลืองเกินปกติ ก็จะได้รับ การเจาะเลือดที่สันเท้าเพื่อตรวจระดับบิลิรูบินเพื่อยืนยันผล และทำให้การรักษาตามมาตรฐานของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

เรื่อง ปัจจัยเสี่ยงของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดไทย

ชื่อมารดาของทารก.....

นามสกุลมารดาของทารก.....

H.N.....Wrist tag No.

คำยินยอมของมารดาหรือผู้ปกครองของทารก

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของเอกสารคำชี้แจงโครงการวิจัย ครบถ้วนแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะให้แพทย์ทำการตรวจโลหิตจากรกและวัดระดับบิลิรูบินเป็นเวลา 4 วัน โดยไม่มีการเจาะเลือดด้วยความสมัครใจโดยไม่มีการบังคับ หรือ ให้อามิสสินจ้างใดๆ

ข้าพเจ้ามีสิทธิบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยจะ ถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะเปิดเผยได้ในรูปผลสรุปในทางวิชาการเท่านั้น

วันที่.....

ผู้ปกครอง/ผู้อุปการะโดยชอบด้วยกฎหมาย.....

(.....)

ชื่อพยาน.....

(.....)

แพทย์ผู้ทำการวิจัย.....

(.....)

ภาคผนวก ข



With BiliChek, you can measure and monitor a newborn's bilirubin levels accurately and painlessly. The easy to read digital display (left) gives you a reading in a few seconds – not hours.

BiliCals™ automatically calibrate the BiliChek for each measurement.

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



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

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวชุตินา สมรรถคณี เกิดวันที่ 30 ตุลาคม พ.ศ.2518 ที่จังหวัดสงขลา สำเร็จ การศึกษาระดับปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1) จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2542 หลังจากนั้นเข้ารับราชการเป็นแพทย์ใช้ทุนที่ โรงพยาบาลสงขลา เป็นเวลา 1 ปี โรงพยาบาลปากพะยูน จังหวัดพัทลุง เป็นระยะเวลา 1 ปี และ โรงพยาบาลสะเดา จังหวัดสงขลา เป็นระยะเวลา 1 ปี และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตร มหาบัณฑิต สาขากุมารเวชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2547 ปัจจุบันเป็น แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย