



ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติในทารกแรกเกิด (Neonatal Hyperbilirubinemia) เป็นปัญหาทางการแพทย์ที่พบได้บ่อย มีความแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ สำหรับประเทศไทย พบอุบัติการณ์ร้อยละ 30^{1,2} เด็กเกิดครบกำหนดปกติจะมีระดับบิลิรูบินสูงสุด เมื่ออายุประมาณ 3-4 วัน และระดับสูงสุดมักไม่เกิน 12 มก./ดล.³ และเด็กชาวเอเชียมักมีระดับบิลิรูบินสูงกว่าทารกเชื้อชาติยุโรปและอเมริกา ระดับบิลิรูบินยิ่งสูงยิ่งทำให้ตัวเหลืองมากขึ้น และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษทางสมอง (Kernicterus) เนื่องจากบิลิรูบินที่สูงมาก ๆ จะเป็นพิษต่อสมอง ซึ่งส่งผลให้เกิดทุพพลภาพ ปัญญาอ่อน และการสูญเสียอวัยวะอื่น ๆ ตามมา ดังนั้นการเฝ้าระวังในทารกแรกเกิดที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงรุนแรงและการให้การรักษาโดยการส่องไฟ (Phototherapy) ตั้งแต่เนิ่น ๆ จะช่วยลดอุบัติการณ์นี้ได้

จากการศึกษาของ นายแพทย์ประพุก ศิริบุญ¹ ในทารกแรกเกิดไทย 6,839 ราย พบอุบัติการณ์ของภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ (Hyperbilirubinemia) ร้อยละ 30.7 ซึ่งเกิดจาก ABO incompatibility ร้อยละ 3.5 แม้ว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติ เนื่องจากภาวะ ABO incompatibility พบน้อย แต่ความรุนแรงของภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติจากสาเหตุนี้เป็นสิ่งที่คาดเดาได้ยาก แม้ว่าส่วนใหญ่ภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติจะเกิดแค่เล็กน้อยถึงปานกลาง แต่ถ้าขาดการวินิจฉัย และเฝ้าระวังให้การรักษาดังแต่เนิ่น ๆ ก็อาจทำให้ภาวะระดับบิลิรูบินสูงรุนแรงจนต้องทำการเปลี่ยนถ่ายเลือดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะการพิษในสมอง (Kernicterus) ซึ่งอาจเกิดตามมาได้ สิ่งนี้สร้างความลำบากในแก่แพทย์ผู้ดูแลทารกแรกเกิดในกรณีที่ต้องจำหน่ายกลับบ้านเร็ว ซึ่งอาจส่งผลให้พลาดการวินิจฉัยเด็กที่อาจเกิดภาวะบิลิรูบินสูงรุนแรงได้ และเนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีตัวชี้วัดใดมาทำนายได้ว่าทารกรายใดที่จะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงรุนแรง จึงเป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้ผู้ทำวิจัยสนใจจะศึกษาว่าจะมีปัจจัยใด เช่น ระดับของแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอบีโอในมารดา ระดับความเข้มข้นของฮีโมโกลบิน การตรวจพบ Direct Coombs Test (DCT) ในเลือดจากรกให้ผลบวก จะสามารถนำมาใช้ทำนายการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ (Pathologic hyperbilirubinemia) ในทารกที่เป็น ABO incompatibility ได้หรือไม่ ซึ่งเป็นการศึกษาที่ยังไม่เคยทำในประเทศไทย

เด็กที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดเอโอ ร้อยละ 15 เกิดภาวะ ABO incompatibility⁴ บางรายงานพบอุบัติการณ์อาจสูงถึง 20-70% ขึ้นกับเชื้อชาติ ตลอดจนเทคนิคทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัย⁴⁻¹⁰ มีเพียง 3% ที่มีอาการ และ 0.1% ที่ต้องการการรักษา

Heire HE และคณะ¹¹ รายงานผลการศึกษา ซึ่งพบว่าเด็กที่เกิดจากมารดากลุ่มเลือดเอ เลี้ยงต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ และต้องการการรักษามากกว่าเด็กที่เกิดจากมารดากลุ่มเลือดเอ 2 เท่า และเสี่ยงต่อการถูกนำไปทำการถ่ายเปลี่ยนเลือด (Exchange Transfusion) 5-10 เท่า นอกจากนี้ยังพบว่า ภาวะ ABO incompatibility เป็นสาเหตุที่ทำให้เด็กทารกต้องได้รับการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายเลือด (Exchange Transfusion) มากที่สุด

คนไทยร้อยละ 39.9 มีกลุ่มเลือดโอ ดังนั้นทารกจำนวนไม่น้อยจึงเสี่ยงต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ และทารกกลุ่มเลือดเอและบี ที่เกิดจากมารดากลุ่มเลือดเอ (ABO incompatibility) จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงรุนแรง (Severe Hyperbilirubinemia) และการรักษาด้วยวิธีการเปลี่ยนถ่ายเลือดมากขึ้น

เมตาบอลิซึมของบิลิรูบิน

บิลิรูบินเกิดจากการสลายตัวของฮีม (heme) ซึ่งได้จากการสลายตัวของเม็ดเลือดแดง, ไมโอโกลบิน (myoglobin) บิลิรูบินที่ได้อยู่ในรูปของ unconjugated bilirubin ซึ่งละลายได้ดีในไขมันและเป็นพิษต่อเนื้อสมอง ในภาวะปกติบิลิรูบินจะจับตัวกับอัลบูมินจะถูกดึงเข้าเซลล์ตับ และถูกเปลี่ยนเป็น conjugated bilirubin โดยเอนไซม์ UDP-glucuronyl transferase แล้วจึงถูกขับออกทางท่อน้ำดีเข้าสู่ลำไส้ ต่อมาถูกเปลี่ยนเป็น urobilinogen และ stercobilinogen โดยแบคทีเรียในลำไส้ และถูกขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ ส่วนน้อยคือ urobilinogen ถูกขับออกทางปัสสาวะ บางส่วนของ conjugated bilirubin ในลำไส้ ถูกเปลี่ยนเป็น unconjugated bilirubin โดยเอนไซม์ในลำไส้ไหลเวียนกลับสู่กระแสเลือดและตับใหม่ เรียกว่า enterohepatic circulation ขณะที่ทารกยังอยู่ในครรภ์ บิลิรูบินที่สร้างขึ้นจะผ่านรกเข้าสู่กระแสเลือดมารดาและขับออกจากร่างกายโดยการทำงานของตับมารดา

พยาธิกำเนิดโรค

โดยทั่วไป เมื่อเกิดการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง (hemolysis)¹² มีผลให้เกิด

1. ความเข้มข้นของฮีโมโกลบินลดลงอย่างรวดเร็วโดยไม่พบภาวะเสียเลือดที่ใด
2. มีการเพิ่มของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (reticulocyte)
3. เสมียร์เลือด (peripheral blood smear) ผิดปกติ
4. พบฮีโมโกลบินในปัสสาวะ (hemoglobinuria)
5. มีการเพิ่มขึ้นของระดับบิลิรูบิน (hyperbilirubinemia)

ระดับบิลิรูบินที่เกิดขึ้นเนื่องจากการแตกของเม็ดเลือดแดงในระหว่างที่ทารกอยู่ในครรภ์จะถูกกำจัดออกโดยผ่านทางรก ต่อมาเมื่อทารกคลอดสายสะดือถูกตัด การกำจัดบิลิรูบิน

จึงต้องอาศัยตับซึ่งมักจะยังทำงานได้ไม่ดีในช่วงแรกเกิด ทารกจึงแสดงอาการของภาวะบิลิรูบินสูงให้เห็นตั้งแต่ 48 ชั่วโมงแรก โดยความรุนแรงของภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติและซีด ขึ้นกับความรุนแรงของการเกิดทำลายเม็ดเลือดแดง

ABO incompatibility เป็นภาวะที่มีการแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง โดยเป็นกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันวิทยา² ซึ่งส่วนใหญ่เกือบทั้งหมดเกิดในทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ^{2,4} ไม่ค่อยพบในทารกที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดเอหรือบี สาเหตุเนื่องจากมารดากลุ่มเลือดโอมีแอนติบอดีต่อแอนติเจนเอ, บี ในรูปของ IgG เป็นส่วนใหญ่ซึ่งสามารถผ่านรกได้ ในขณะที่มารดากลุ่มเลือดเอและบี มีแอนติบอดีต่อหมู่เลือดส่วนใหญ่เป็น IgM ซึ่งไม่สามารถผ่านรกจึงไม่ค่อยเกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงทารก โดยทั่วไปผู้หญิงกลุ่มเลือดโอจะมีแอนติบอดีชนิดเอหรือบี ในร่างกายเป็นปกติจำนวนหนึ่ง ซึ่งเป็นการตอบสนองต่อแอนติเจนชนิดเอหรือบี ที่มีอยู่ในธรรมชาติ เช่น อาหาร เชื้อโรค แอนติบอดีเหล่านี้จะผ่านรกมาจับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดงทารก เกิดเป็นแอนติเจน-แอนติบอดี อิมมูนคอมเพล็กซ์ ซึ่งจะเกิดการทำลายเม็ดเลือดแดงที่ม้ามตามมา

แอนติบอดีเอหรือบี ที่ผ่านรกมายังทารก ส่วนหนึ่งจะจับกับแอนติเจนเอหรือบี ที่อยู่บนเนื้อเยื่อชนิดอื่นของทารก¹³ การตรวจ Direct Coombs Test (DCT) เป็นการตรวจหาแอนติบอดีที่จับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดง การตรวจดังกล่าวปัจจุบันใช้เป็นการทดสอบหนึ่งในการวินิจฉัยภาวะ ABO incompatibility และการตรวจหาแอนติบอดีที่จับกับแอนติเจนบนผิวเม็ดเลือดแดง โดยนำเม็ดเลือดแดงเหล่านั้นมาทำการปั่นแยกเอาแอนติบอดีให้หลุดออกมาเสียก่อนนำมาทำการตรวจ เรียกว่า Elution test และการตรวจหาแอนติบอดีที่ลอยอิสระในพลาสมา เรียกว่า Indirect Coombs Test (ICT) เป็นการทดสอบที่มักใช้ในการตรวจหาแอนติบอดีที่ลอยอิสระในเลือดมารดา

การแตกทำลายเม็ดเลือดแดงในเด็กทารกที่เป็น ABO incompatibility พบว่าไม่ค่อยรุนแรง เนื่องจากแอนติเจนที่อยู่บนผิวเม็ดเลือดแดง มีจำนวนน้อยและอยู่ห่าง ๆ กัน และส่วนใหญ่แอนติบอดีเอบีโอ ชนิด IgM ไม่ค่อยผ่านรก ส่วนแอนติบอดีเอบีโอ ชนิด IgG ที่ผ่านมา มักไปจับกับแอนติเจนเอ, บี ที่เนื้อเยื่ออื่นเสียมากกว่า จึงเกิดปฏิกิริยาทางอิมมูนน้อย และ DCT จึงให้ผลบวกไม่มาก (weakly positive)¹³

การวินิจฉัยโรค ABO incompatibility มักอาศัยอาการทางคลินิก คือมีอาการของภาวะบิลิรูบินสูง (เหลือง) เร็วภายใน 24-48 ชม.แรก ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อไปนี้⁴

1. ตรวจพบเม็ดเลือดแดงกลมเล็ก (spherocyte) ในเสมียร์เลือด (peripheral smear)
2. ตรวจพบ DCT ในเลือดจากรก ให้ผลบวก
3. ตรวจพบแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอหรือบี อิสระ ในทารก 2-3 วันแรกให้ผลบวก
4. ตรวจพบแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอหรือบี ชนิด IgG ในมารดาให้ผลบวกสูง

อย่างไรก็ตาม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้ บางครั้งมีความไวต่ำ เช่น 25% ของทารกที่มีกลุ่มเลือดเข้าได้กับ ABO incompatibility ที่ตรวจพบ DCT ในเลือดจากรกให้ผลบวก ซึ่งเพียงจำนวนน้อยที่มีอาการเหลือง¹³ (ขึ้นกับเทคนิควิธีของแต่ละห้องปฏิบัติการ) ดังนั้นการวินิจฉัยโรค ABO incompatibility จึงค่อนข้างยาก¹⁴ และมักทำได้ด้วยการตัดสาเหตุอื่นของภาวะตัวเหลืองออก และสนับสนุนด้วยผลการตรวจทางคลินิกและห้องปฏิบัติการดังกล่าว ซึ่งในการศึกษานี้ถือว่าภาวะระดับบิลิรูบินที่สูงผิดปกติมีสาเหตุจากภาวะ ABO incompatibility เมื่อมารดามีกลุ่มเลือดโอ ทารกกกลุ่มเลือดเอหรือบี และมีอาการของระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ (เหลือง) ภายใน 48 ชม.แรก ร่วมกับการตัดสาเหตุอื่นของการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติภายใน 48 ชม.แรกออก เช่น ภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี, ภาวะติดเชื้, ขาดออกซิเจน และมีก้อนเลือด (Cephalhematoma) การรักษา¹⁴ ส่วนใหญ่ใช้แสงบำบัดอย่างเดียวก็พอ มีทารกส่วนน้อยที่เริ่มให้แสงบำบัดช้า หรือมีความเจ็บป่วยอื่นร่วม ซึ่งเป็นผลให้ระดับบิลิรูบินมากกว่า 20 มก./ดล. จึงต้องทำการถ่ายเปลี่ยนเลือด

ปัจจุบันยังไม่มีผลทางห้องปฏิบัติการใดสามารถทำนายการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติในทารกเหล่านี้ การตรวจ DCT ก็พบว่ามีความไวต่ำ ปัจจุบันจึงอาศัยการสังเกตอาการของเด็กทารกที่มีปัจจัยเสี่ยง โดยบุคลากรทางสาธารณสุขทุกวันในช่วง 3-4 วันแรก ทำให้แพทย์ผู้ดูแลลำบากใจในกรณีต้องตัดสินใจจำหน่ายทารกเหล่านี้กลับบ้านก่อนอายุ 3-4 วัน เพราะอาจมีผลให้ทารกเหล่านี้ไม่ได้รับการวินิจฉัยแต่เนิ่น ๆ และกลับมาพบแพทย์เมื่อเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงรุนแรงไปแล้ว และเสี่ยงต่อการต้องทำการถ่ายเปลี่ยนเลือดและการเกิดการพิการในสมอง (kernicterus) มากขึ้น

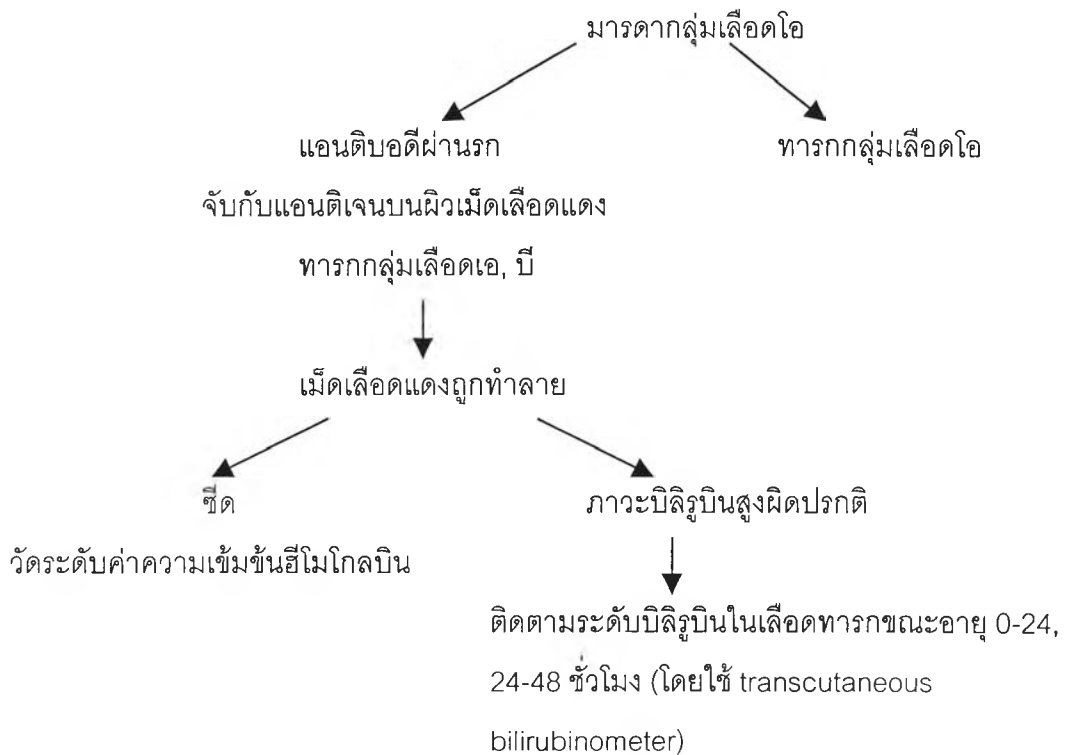
ด้วยเหตุผลนี้จึงควรมีการศึกษาเพื่อหาทางทำนายโอกาสการเกิดภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติ ในทารกที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ เพื่อเป็นแนวทางในการดูแลทารกเหล่านี้ให้ดียิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (Relative Risk) ของปัจจัยดังต่อไปนี้ ต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ ในทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่เกิดจากมารดากลุ่มเลือดโอ

- ระดับแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอบีโอ ในมารดากลุ่มเลือดโอ
- DCT ในเลือดจากรก
- ค่าความเข้มข้นฮีโมโกลบินในเลือดจากรก

ขอบเขตของการวิจัย



ข้อตกลงเบื้องต้น

ABO incompatibility ในการศึกษาครั้งนี้หมายถึง ภาวะที่ทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ซึ่งคลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ มีภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ เกิดขึ้นภายในอายุ 48 ชม. และตรวจไม่พบสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกตินี้ได้ เช่น ภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี, ภาวะติดเชื้อ, ขาดออกซิเจน, Rh incompatibility และ Cephalhematoma

ภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติ ในการศึกษาครั้งนี้หมายถึง ภาวะที่มีระดับบิลิรูบินขณะอายุ 0-24 ชม. และ 24-48 ชม. มากกว่า 7 มก./ดล. และ 12 มก./ดล. ตามลำดับ ซึ่งวัดโดยวิธีผ่านทางผิวหนัง transcutaneous bilirubinometer (ค่าบิลิรูบินที่กำหนดประยุกต์จากระดับบิลิรูบินที่สูงกว่า 95 percentile ของระดับบิลิรูบินของเด็กปกติ ในกราฟความสัมพันธ์ระหว่างระดับซีรัม

บิลิรูบิน (มก./ดล.) กับอายุเป็นชั่วโมงจาก Bhutani VK, Johnson L, Sivieri EM. Predictive ability of a pre-discharge hour specific SB for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near term newborns pediatrics ¹⁵ 1999 และระดับบิลิรูบินที่ผิดปกติ¹⁶)

ข้อจำกัดของการวิจัย

1. ประชากรศึกษาที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือก (จำนวนตัวอย่าง) อาจมีน้อยเนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดโรคนี้น้อย และทำการศึกษาในระยะเวลาที่จำกัด
2. ผลการศึกษานำไปใช้ได้กับทารกแรกเกิดไทยเท่านั้น เนื่องจากอาจมีปัจจัยของเชื้อชาติที่ทำให้เกิดความรุนแรงของภาวะเหลือง และภาวะชืดต่างกัน
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น เทคนิคการตรวจวัดค่าความเข้มข้นฮีโมโกลบิน และฮีมาโตคริต เทคนิคในการตรวจ DCT การวัดระดับแอนติบอดีเอบีโอ ที่ตรวจโดยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาจแตกต่างจากที่อื่น ดังนั้นค่าที่ได้จากการวัดและการวินิจฉัยภาวะ ABO incompatibility จึงอาจคลาดเคลื่อนได้ ถ้ามีการศึกษาซ้ำโดยใช้เทคนิคทางห้องปฏิบัติการที่ไม่เหมือนกันกับเทคนิคในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

Neonatal sepsis / ภาวะติดเชื้อ

ในการศึกษานี้ หมายถึง ทารกที่มีผลเพาะเชื้อในเลือดพบแบคทีเรีย หรือมีลักษณะทางคลินิก (clinical syndrome) เข้าได้กับอาการของการติดเชื้อในกระแสเลือด เช่น ซึม, ไม่ดูดนม, อุณหภูมิร่างกายต่ำกว่าปกติ และไม่สามารถอธิบายสาเหตุของความผิดปกติได้ด้วยเหตุผลอื่น นอกจากการติดเชื้อ

Birth asphyxia / ภาวะขาดออกซิเจนปริกำเนิด

ในการศึกษานี้ หมายถึง ทารกที่เกิดภาวะขาดออกซิเจนในระยะปริกำเนิด และวินิจฉัยได้จากการที่แสดงอาการผิดปกติของระบบประสาท เช่น ชัก ซึม ความตึงตัวของกล้ามเนื้อผิดปกติ หรือแสดงอาการผิดปกติร่วมของหลายระบบ เช่น ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบทางเดินอาหาร ระบบการหายใจ หรือมีคะแนน APGAR ขณะอายุ 1 หรือ 5 หรือ 10 นาที ต่ำกว่า 4 คะแนน หรือมีผลเลือดที่แสดงถึงภาวะความเป็นกรด (metabolic acidosis)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทำให้ทราบโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติของเด็กทารกที่คลอดจากมารดาในกลุ่มเลือดโอ และเป็นแนวทางในการให้การดูแลทารกเหล่านี้ให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น และช่วยในการตัดสินใจของแพทย์ในกรณีไม่สามารถรับทารกแรกเกิดที่มีปัจจัยเสี่ยงไว้สังเกตอาการของภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติในโรงพยาบาลจนครบ 4 วันได้ ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่มียกระดับบิลิรูบินสูงสุดในช่วงทารกแรกเกิด

ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

	2544						2545		
	ม.ค.	มี.ค.	พ.ค.	ก.ค.	ก.ย.	พ.ย.	ม.ค.	มี.ค.	พ.ค.
	ก.พ.	เม.ย.	มิ.ย.	ธ.ค.	ต.ค.	ธ.ค.	ก.พ.	เม.ย.	มิ.ย.
พบอาจารย์ที่ปรึกษา	→								
เขียนเสนอ proposal	→								
เขียน full paper	—	→							
เก็บข้อมูล					—	→			
วิเคราะห์ข้อมูล					—	—	→		
เขียนรายงาน					—	—	—	→	