

ผลการใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิด อายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง ของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

ลิวลักษณ์ กาญจนบัณฑิต พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์, ว.ว. กุมารเวชศาสตร์ทารกแรกเกิดและปริกำเนิด*
พยนต์ บุญญฤทธิพงษ์ พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์, อ.ว. เวชศาสตร์ครอบครัว*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินผลว่าการใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง ของวิทยาลัยแพทยศาสตร์-
กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล มีผลต่อการรักษาต่างจากก่อนใช้แนวทางการรักษาฯ อย่างไร

รูปแบบการวิจัย: Retrospective cohort study

กลุ่มตัวอย่าง: ทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่แข็งแรงดีจำนวน 150 ราย แต่มีปัญหาตัวเหลืองและได้รับการรักษาภาวะเหลือง
ด้วยการส่องไฟ (phototherapy) โดยเลือกกลุ่มตัวอย่างเป็นกลุ่มก่อนและหลังการใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์
 ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง กลุ่มละ 75 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย: รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในของกลุ่มตัวอย่างเพื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ

ตัววัดที่สำคัญ: ระยะเวลารักษาในโรงพยาบาล อัตราการเปลี่ยนถ่ายเลือด อัตราการส่องไฟรักษาซ้ำ อัตราการกลับบ้านนอนโรงพยาบาล
ด้วยปัญหาตัวเหลือง และค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา

ผลการวิจัย: การรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองตามแนวทางการรักษาฯ ช่วยลดระยะเวลาของการส่องไฟลง
10.1 ชั่วโมง (p-value < 0.001) เทียบกับทารกที่ได้รับการรักษาก่อนใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มี
ภาวะเหลือง และลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลลง 19.2 ชั่วโมง (p-value < 0.001) สำหรับค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา อัตราการ
ส่องไฟรักษาซ้ำและอัตราการกลับบ้านนอนโรงพยาบาลด้วยปัญหาตัวเหลืองไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มี
ทารก รายใดได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือด

สรุป: แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง ช่วยลดระยะเวลาของการส่องไฟ และลดระยะเวลาการอยู่
โรงพยาบาล

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

Abstract

Outcomes of BMA Medical College and Vajira Hospital Clinical Practice Guideline for Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infants \geq 35 Weeks Gestation

Siwiluck Kanchanabat MD

Payon Boonyarittipong MD

Department of Pediatrics, BMA Medical College and Vajira Hospital

Objective: To evaluate the outcomes of Bangkok Metropolitan Administration Medical College and Vajira Hospital clinical practice guideline for management of hyperbilirubinemia in the newborn infants \geq 35 weeks of gestation.

Study design: Retrospective cohort study.

Subjects: The total of 150 healthy newborn infants \geq 35 weeks of gestation with hyperbilirubinemia treated by phototherapy were included in this study. Seventy five newborn infants were treated “before” and 75 “after” the use of the clinical practice guideline.

Methods: Data from medical records of the enrolled subjects were recorded and analyzed.

Main outcome measures: Length of hospital stay, total blood exchange transfusion rate, re-phototherapy rate, readmission rate for hyperbilirubinemia and medical cost.

Results: Management according to the clinical practice guideline significantly reduced the duration of phototherapy 10.1 hours (p-value $<$ 0.001) and reduced length of hospital stay 19.2 hours (p-value $<$ 0.001). There were no difference in medical cost, re-phototherapy rate and readmission rate for hyperbilirubinemia. No infant received total blood exchange transfusion.

Conclusion: The BMA Medical College and Vajira Hospital clinical practice guideline for management of hyperbilirubinemia in the newborn infants \geq 35 weeks gestation reduced duration of phototherapy and length of hospital stay.

Key words: clinical practice guideline, hyperbilirubinemia, newborn infants

บทนำ

ภาวะเหลืองเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในทารกแรกเกิด ซึ่งส่วนใหญ่สามารถสังเกตพบภาวะเหลืองได้ในทารกที่มีค่าบิลิรูบินในซีรัมสูงกว่า 5 มก./ดล.¹ มีปัจจัยหลายปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะเหลืองในทารกแรกเกิด และทำให้ในทารกปกติมีค่าบิลิรูบินสูงกว่าในผู้ใหญ่ ไม่ว่าจะเป็นปัจจัยทางด้านสรีรวิทยา ได้แก่ การทำลายเม็ดเลือดแดงมากกว่าซึ่งส่งผลให้ระดับบิลิรูบินในเลือดสูงขึ้น ความสามารถที่จำกัดในการขจัดบิลิรูบินของตับและลำไส้ในทารก² รวมทั้งปัจจัยทางด้านพันธุกรรมและเชื้อชาติ โดยเฉพาะชาวเอเชียและชาวพื้นเมืองอเมริกา พบว่าทารกแรกเกิดจะมีระดับบิลิรูบินที่สูงกว่าทารกขาวผิวขาว³⁻⁵

ประมาณ 2 ใน 3 ของทารกแรกเกิดมีอาการตัวเหลืองที่มองเห็นได้ในวันที่ 2-3 ของชีวิต^{3,4} ดังนั้นทารกแรกเกิดจำนวนมากจึงมีอาการตัวเหลืองซึ่งเป็นไปตามสรีรวิทยาของทารกแรกเกิด (physiologic jaundice) คือค่าบิลิรูบินอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่มีทารกส่วนหนึ่งซึ่งตัวเหลืองมากผิดปกติ (pathologic jaundice) เนื่องจากสาเหตุต่าง ๆ เมื่อระดับบิลิรูบินสูงมากถึงระดับหนึ่งอาจส่งผลให้ทารกมีความพิการทางสมองแบบถาวร (kernicterus) เนื่องจากบิลิรูบินไปสะสมในเนื้อสมอง⁶ ดังนั้นการติดตามอาการตัวเหลืองของทารก เพื่อการวินิจฉัยแยกภาวะเหลืองปกติออกจากภาวะผิดปกติจึงมีความสำคัญ เพื่อจะได้รับให้การรักษาเป็นการช่วยลดระดับบิลิรูบินในร่างกายและช่วยป้องกันไม่ให้เกิดความพิการทางสมองแบบถาวร

ปัจจุบันมีการพัฒนาหาทางป้องกันทารกตัวเหลืองไม่ให้เกิดความพิการทางสมอง ส่งผลให้อุบัติการณ์ของการเกิด kernicterus ลดลงไปมาก อย่างไรก็ตามยังคงพบภาวะนี้เป็นระยะ เนื่องจากแนวโน้มในปัจจุบันต้องการลดระยะเวลาในการดูแลมารดาและทารกหลังคลอดในโรงพยาบาล ทำให้ทารกบางรายเกิดภาวะเหลืองที่บ้านและไม่ได้มีการติดตามระดับบิลิรูบินในเลือด ทารกดังกล่าวจึงมีโอกาสเหลืองมากผิดปกติและเสี่ยงต่อการเกิด kernicterus⁷

สำหรับการดูแลทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลืองของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลที่ผ่านมา ปฏิบัติตามแนวทางของ American Academy of Pediatrics 1994⁸ ซึ่งกำหนดแนวทางการปฏิบัติไม่ชัดเจน การพิจารณาให้การรักษาทารกจะพิจารณาจากค่าบิลิรูบินของทารกในแต่ละช่วงอายุ เช่น จะให้การรักษาทัวเหลืองเมื่อ ทารกที่อายุ ≤ 48 ชั่วโมงมีระดับบิลิรูบิน ≥ 12 มก./ดล. ทารกที่อายุ 49-72 ชั่วโมงมีระดับบิลิรูบิน ≥ 15 มก./ดล. และทารกที่อายุ ≥ 72 ชั่วโมงมีระดับบิลิรูบิน ≥ 17 มก./ดล. และไม่มีกรจำแนกทารกเป็นกลุ่มเสี่ยง ส่วนการ

ติดตามค่าบิลิรูบิน การพิจารณาหยุดให้การส่องไฟรักษา รวมทั้งการนัดทารกเพื่อติดตามภาวะเหลือง ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลและท่าน ในปี ค.ศ. 2004 American Academy of Pediatrics ได้กำหนดแนวทางในการดูแลรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง⁹ โดยกำหนดเกณฑ์ในการส่องไฟรักษาและการเปลี่ยนถ่ายเลือดสำหรับทารกตามอายุเป็นชั่วโมง โดยกำหนดรูปแบบเป็นกราฟ นอกจากนี้ยังมีการจำแนกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มเสี่ยง ทำให้มีแนวทางในการพิจารณาติดตามระดับบิลิรูบินได้ละเอียดมากขึ้น

หน่วยทารกแรกเกิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ได้เห็นความสำคัญในการดูแลรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลืองดังกล่าว จึงได้กำหนดแนวทางในการดูแลรักษาทารกในกลุ่มนี้ ซึ่งได้นำแนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองของ American Academy of Pediatrics Guidelines 2004 มาปรับใช้ โดยเพิ่มเติมเกณฑ์ในเรื่องการติดตามค่าบิลิรูบิน การพิจารณาหยุดให้การส่องไฟรักษา และการนัดทารกติดตามภาวะเหลืองภายหลังให้กลับบ้าน เพื่อความสะดวกของแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ในการให้การดูแลรักษาทารกกลุ่มนี้ให้สอดคล้องและดำเนินไปในแนวทางเดียวกัน ซึ่งแนวทางใหม่นี้เริ่มใช้เมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2551

ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยมุ่งเน้นไปที่การประเมินผลของการนำแนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองมาใช้ โดยจะศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลืองก่อนและหลังการนำแนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองมาใช้ เพื่อนำไปปรับปรุงพัฒนาคุณภาพ และประสิทธิภาพในการดูแลทารกแรกเกิดที่มีปัญหาตัวเหลือง

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

Retrospective cohort study

กลุ่มตัวอย่าง

ทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลือง ที่ได้รับการรักษา ระหว่าง 1 มิถุนายน ถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2551 สำหรับกลุ่มก่อนใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง และในช่วง 1 ตุลาคม ถึง 30 พฤศจิกายน พ.ศ. 2551 สำหรับกลุ่ม

หลังใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง

เกณฑ์การคัดเข้า

1. ทารกแรกเกิด อายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์
2. ทารกแข็งแรงดีแต่มีภาวะเหลือง
3. ทารกได้รับการรักษาภาวะเหลือง ด้วยการส่องไฟ

(phototherapy)

เกณฑ์การคัดออก

ทารกแรกเกิดที่มีความเจ็บป่วยอื่น ๆ ร่วมด้วยจนต้องได้รับการดูแลรักษาเพิ่มเติมที่หอทารกเกิดก่อนกำหนดหรือหออภิบาลทารกแรกเกิด เช่น ปัญหารุนแรงทางระบบทางเดินหายใจ (severe respiratory distress) ปัญหาติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis)

ขนาดตัวอย่าง

ผู้วิจัยได้ทำการศึกษานำร่อง จากทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองและได้รับการรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล โดยศึกษาในกลุ่มก่อนและหลังใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองกลุ่มละ 25 ราย พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยในการดูแลรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลืองในโรงพยาบาลก่อนและหลังใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองเท่ากับ 5.5 วัน (SD = 2.1) และ 4 วัน (SD = 4.0) ตามลำดับ

คำนวณหา pooled variance (δ^2)

$$\delta^2 = \frac{(n_1 - 1)SD_1^2 + (n_2 - 1)SD_2^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)}$$

$$= \frac{(24)(2.1)^2 + (24)(4)^2}{48} = 10.2$$

$\delta = 3.2$

คำนวณหาจำนวนกลุ่มตัวอย่างเพื่อการศึกษาวิจัย โดยใช้สูตรการคำนวณ

$$N = \frac{2[(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})SD]^2}{d^2}$$

$\alpha = 0.05, Z_{0.025} = 1.96$

$\beta = 0.2, Z_{0.2} = 0.84$

SD (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) = 3.2

d = ค่าผลต่างระหว่างระยะเวลาเฉลี่ยในการดูแลรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลืองในโรงพยาบาลก่อนและหลังใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง มีค่าเท่ากับ $5.5 - 4 = 1.5$ วัน

$$\text{ดังนั้น } n = \frac{2[(1.96 + 0.84) 3.2]^2}{1.5^2} = 71.4$$

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ข้อมูลต่าง ๆ อาจจะไม่ครบถ้วน จึงคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อไว้ที่ร้อยละ 5 ดังนั้นจะต้องทำการศึกษาในทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลืองในโรงพยาบาลก่อนและหลังใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองกลุ่มละ 75 ราย คิดรวมจำนวนทารกที่ต้องทำการศึกษาวิจัยทั้งสิ้น 150 ราย

นิยามตัวแปร

อายุครรภ์ ประเมินโดยใช้ การนับวันจากประจำเดือนครั้งสุดท้ายของมารดา หรือผลตรวจอัลตราซาวด์ระหว่างตั้งครรภ์ หรือจากการประเมินทารกแรกเกิดโดยใช้ Ballard scores อย่างไม่อย่างหนึ่ง ขึ้นกับดุลยพินิจของกุมารแพทย์

Jaundice หรือ ภาวะเหลือง คือ การสังเกตพบว่าผิวหนังของทารกมีสีเหลือง โดยทารกจะเริ่มเหลืองจากผิวหนังบริเวณใบหน้าลงมาถึงบริเวณลำตัวและแขนขา

Hemolytic jaundice คือ ภาวะเหลืองที่เกิดจากการแตกตัวของเม็ดเลือดแดง เช่น Rh incompatibility, ABO incompatibility, minor blood group incompatibility

Non-hemolytic jaundice คือ ภาวะเหลืองที่เกิดจากภาวะอื่นที่ไม่ใช่การแตกตัวของเม็ดเลือดแดง เช่น ภาวะเหลืองจากกินนมแม่ไม่พอ (breastfeeding jaundice) ภาวะเลือดข้น (polycythemia) เลือดคั่งนอกหลอดเลือด (blood extravasation) และภาวะเหลืองโดยไม่ทราบสาเหตุ (unspecified cause)

Phototherapy คือ การส่องไฟรักษาภาวะเหลือง แบ่งเป็น

1. single phototherapy คือการส่องไฟรักษาโดยใช้หลอดไฟฟลูออเรสเซนต์ทั้งหมด 6 หลอด เรียงเป็นแถวตามแนวนอน ส่องที่ด้านบนของทารก โดยประกอบด้วยหลอดไฟฟลูออเรสเซนต์สีน้ำเงินเข้ม ยี่ห้อโตชิบา รุ่น FL18w/T8/DB จำนวน 4 หลอดและหลอดไฟฟลูออเรสเซนต์สีขาว ยี่ห้อโตชิบา รุ่น FL18w/T8/D จำนวน 2 หลอด

2. double phototherapy คือการส่องไฟรักษาโดยใช้หลอดไฟฟลูออเรสเซนต์ทั้งหมด 12 หลอด เรียงเป็นแถวตามแนวนอน โดยหลอดไฟที่ใช้เหมือน single phototherapy แต่ใช้ 2 ชุด ชุดหนึ่งส่องที่ด้านบนของทารก และอีกชุดหนึ่งส่องด้านล่างของทารก

การส่องไฟแบบ double phototherapy จะพิจารณาใช้ในกรณีทารกมีระดับบิลิรูบินสูงมากจนใกล้ถึงระดับที่ต้องเปลี่ยนถ่ายเลือด หรือในรายที่ใช้ single phototherapy แล้วไม่ค่อยได้ผล

แต่ทั้งนี้ก็จะพิจารณาใช้เมื่อไรขึ้นกับดุลยพินิจของกุมารแพทย์

ก่อนนำอุปกรณ์มาใช้จะทำการตรวจวัดความเข้มแสงของเครื่อง (ใช้เครื่องวัดพลังงานแสง Joey Dosimeter®, The Wallaby Phototherapy System, PA, ประเทศสหรัฐอเมริกา) ซึ่งเครื่องที่นำมาส่องไฟต้องมีความเข้มแสงมากกว่าหรือเท่ากับ 30 ไมโครวัตต์/ตร.ซม./นาโนเมตร

วิธีดำเนินการวิจัย

หลังจากได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานครแล้ว ได้รวบรวมข้อมูลทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟ จากเวชระเบียนผู้ป่วยใน โดยเลือกทารกที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ ข้อมูลที่ทำการเก็บรวบรวม คือ อายุครรภ์ เพศ น้ำหนักแรกเกิด น้ำหนักก่อนกลับบ้าน ระดับบิลิรูบินที่ตรวจครั้งแรก ระดับบิลิรูบินสูงสุด ระดับบิลิรูบินก่อนกลับบ้าน อายุของทารกที่ตรวจบิลิรูบินครั้งแรก อายุของทารกที่ตรวจพบค่าบิลิรูบินสูงสุด สาเหตุของภาวะเหลือง วิธีการรักษา ระยะเวลาในการรักษา ค่าใช้จ่ายในการรักษา และการกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลซ้ำด้วยภาวะเหลือง

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 11 โดยข้อมูลเชิงปริมาณนำเสนอโดยใช้ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มใช้ unpaired t-test ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพนำเสนอเป็นค่าความถี่และร้อยละ การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มใช้ chi-square test หรือ Fisher's exact test ผลการทดสอบจะถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า p-value < 0.05

ผลการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้ศึกษาทารกทั้งหมด 150 ราย เป็นทารกที่อยู่ในกลุ่มก่อนและหลังใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองกลุ่มละ 75 ราย

ทารกทั้งสองกลุ่ม มี เพศ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด ค่าบิลิรูบินที่ตรวจครั้งแรก ค่าบิลิรูบินสูงสุด อายุที่ตรวจบิลิรูบินครั้งแรก อายุที่พบค่าบิลิรูบินสูงสุดและสาเหตุที่ทำให้ทารกเกิดภาวะเหลืองไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของทารก 2 กลุ่มที่ได้รับการรักษาภาวะเหลืองก่อนและหลังใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง

ข้อมูลพื้นฐาน	ช่วงเวลา ก่อนหรือหลังการใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิด อายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง (ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)		p-value
	ก่อน (n = 75)	หลัง (n = 75)	
เพศชาย [จำนวน (ร้อยละ)]	46 (61.3)	39 (52.0)	0.323
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	38.4 ± 1.4	37.9 ± 1.4	0.062
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม)	3,109.2 ± 384.6	3,049.1 ± 424.9	0.365
ค่าบิลิรูบินครั้งแรก (มก./ดล.)	12.5 ± 2.7	12.0 ± 3.1	0.330
อายุที่ตรวจค่าบิลิรูบินครั้งแรก (ชั่วโมง)	53.5 ± 17.7	49.5 ± 16.4	0.149
ค่าบิลิรูบินสูงสุด (มก./ดล.)	13.7 ± 1.9	13.6 ± 2.2	0.654
อายุที่พบค่าบิลิรูบินสูงสุด (ชั่วโมง)	64.7 ± 19.6	61.1 ± 16.1	0.215
สาเหตุของภาวะตัวเหลือง [จำนวน (ร้อยละ)]			0.357
- Hemolytic jaundice	3 (4.0)	6 (8.0)	
- G6PD deficiency	9 (12.0)	7 (9.3)	
- Non-hemolytic jaundice	63 (84.0)	62 (82.7)	

ตารางที่ 2 การรักษาและผลการรักษาทารกที่มีภาวะเหลืองเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่รักษาก่อนและหลังใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง

การรักษาและผลการรักษา	ช่วงเวลาก่อนหรือหลังการใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)		p-value
	ก่อน (n = 75)	หลัง (n = 75)	
Double phototherapy [จำนวน (ร้อยละ)]	3 (4.0)	6 (8.0)	0.494
ระยะเวลาส่องไฟรักษา (ชั่วโมง)	50.4 \pm 12.3	40.3 \pm 14.9	< 0.001*
การส่องไฟรักษาซ้ำ [จำนวน (ร้อยละ)]	0 (0)	1 (1.3)	0.316
ระยะเวลารักษาในโรงพยาบาล (วัน)	5.1 \pm 1.1	4.3 \pm 0.9	< 0.001*
น้ำหนักก่อนกลับบ้าน (กรัม)	3,002 \pm 386.1	2,925 \pm 418.1	0.244
ค่าบิลิรูบินก่อนกลับบ้าน (มก./ดล.)	8.6 \pm 2.0	9.3 \pm 2.0	0.031*
ค่ารักษา (บาท)	3,179.7 \pm 742.0	3,054.0 \pm 837.5	0.336
การกลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลซ้ำ [จำนวน (ร้อยละ)]	2 (2.7)	4 (5.3)	0.681

* มีนัยสำคัญทางสถิติ p-value < 0.05

เมื่อเปรียบเทียบการรักษาและผลการรักษาระหว่างกลุ่มที่รักษาก่อนและหลังใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลือง ดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่า ค่าบิลิรูบินก่อนกลับบ้านในกลุ่มหลังใช้แนวทางการรักษา สูงกว่ากลุ่มก่อนใช้แนวทางการรักษา เฉลี่ย 0.7 มก./ดล. (p-value = 0.031) ระยะเวลาในการส่องไฟรักษาและระยะเวลาในการรักษาที่โรงพยาบาลของกลุ่มหลังใช้แนวทางการรักษา น้อยกว่ากลุ่มก่อนใช้แนวทางการรักษา 10.1 ชั่วโมง และ 19.2 ชั่วโมง ตามลำดับ (p-value < 0.001)

สำหรับน้ำหนักก่อนกลับบ้าน ชนิดของการส่องไฟ การส่องไฟรักษาซ้ำ ค่ารักษาและการกลับเข้าอนโรงพยาบาลซ้ำด้วยภาวะเหลือง ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่มีทารกรายใดในการศึกษาครั้งนี้ต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีเปลี่ยนถ่ายเลือด

ทารกที่ได้รับการส่องไฟรักษาซ้ำในช่วงที่อยู่โรงพยาบาลมี 1 ราย ซึ่งอยู่ในกลุ่มหลังใช้แนวทางการรักษา สาเหตุของภาวะเหลืองในทารกรายนี้เกิดจากภาวะ G6PD deficiency พบภาวะเหลืองเมื่ออายุ 70 ชั่วโมงวัดระดับบิลิรูบินได้ 15.4 มก./ดล. ส่องไฟรักษานาน 24 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบินลดลงต่ำกว่าเกณฑ์ส่องไฟ

แต่เมื่อติดตามค่าบิลิรูบินภายหลังหยุดส่องไฟรักษาประมาณ 24 ชั่วโมง พบว่าระดับบิลิรูบินสูงขึ้นเป็น 16.5 มก./ดล. จึงให้การส่องไฟรักษาซ้ำประมาณ 72 ชั่วโมง ระดับบิลิรูบินก่อนกลับบ้านลดเหลือ 11.5 มก./ดล. เมื่อติดตามภายหลังกลับบ้าน 1 สัปดาห์ทารกายนี้นายจากภาวะตัวเหลืองแล้ว

ในส่วนของทารกที่กลับเข้าอนโรงพยาบาลด้วยภาวะเหลืองมีจำนวนทั้งหมด 6 ราย โดยทารกทุกรายได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟรักษาเพียงอย่างเดียว ทารกดังกล่าวนี้อยู่ในกลุ่มก่อนใช้แนวทางการรักษา จำนวน 2 ราย อายุเฉลี่ยในวันที่กลับเข้ารับการรักษาใหม่ 10.5 \pm 6.4 วัน ค่าบิลิรูบินเฉลี่ยที่ต้องกลับเข้ารับการรักษา 17.3 \pm 1.0 มก./ดล. ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลครั้งที่ 2 เฉลี่ย 2.0 \pm 0 วัน และสาเหตุที่กลับเข้ารับการรักษาเกิดจาก breast milk jaundice 1 ราย breastfeeding jaundice 1 ราย ส่วนในกลุ่มหลังใช้แนวทางการรักษา มีจำนวน 4 ราย อายุเฉลี่ยในวันที่กลับเข้ารับการรักษาใหม่ 8.0 \pm 2.2 วัน ค่าบิลิรูบินเฉลี่ยที่ต้องกลับเข้ารับการรักษา 18.0 \pm 2.9 มก./ดล. ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลครั้งที่ 2 เฉลี่ย 2.5 \pm 0.6 วัน และสาเหตุที่กลับเข้ารับการรักษาเกิดจาก breast milk jaundice 2 ราย breastfeeding jaundice 2 ราย

วิจารณ์

หน่วยทารกแรกเกิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ได้นำแนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองของ American Academy of Pediatrics Guidelines 2004 มาปรับใช้ในการดูแลรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลือง โดยเพิ่มเติมในเรื่องเกณฑ์ในการติดตามค่าบิลิรูบิน การพิจารณาหยุดให้การส่องไฟรักษา และการนัดทารกติดตามภาวะเหลืองภายหลังให้กลับบ้าน

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าแนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองช่วงระยะเวลาในการส่องไฟรักษา และระยะเวลาในการอยู่โรงพยาบาลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 10.1 และ 19.2 ชั่วโมงตามลำดับ แต่จากการเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายในการรักษากลับพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากในการคิดค่าบริการรักษาทารกที่มีภาวะเหลืองของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลนั้น คิดแบบเหมาจ่าย อย่างไรก็ตามการที่สามารถลดระยะเวลาในการส่องไฟรักษาและระยะเวลาในการอยู่โรงพยาบาลนับเป็นการช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลไม่ว่าจะเป็นลดการเสื่อมของอุปกรณ์ ลดค่าไฟฟ้า และลดภาระงานของบุคลากรทางการแพทย์ นอกจากนี้ยังเป็นการลดค่าใช้จ่ายทางครอบครัวของผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นค่าเดินทางและค่าอาหารของผู้ปกครองหรือญาติที่ต้องใช้จ่ายในระหว่างที่ผู้ป่วยต้องอยู่รักษาตัวที่โรงพยาบาล

การศึกษานี้ยังพบว่า ค่าเฉลี่ยของบิลิรูบินก่อนกลับบ้านของกลุ่มหลังใช้แนวทางการรักษา มีค่าสูงกว่ากลุ่มก่อนใช้แนวทางการรักษา 0.7 มก./ดล. สาเหตุดังกล่าวน่าจะเนื่องมาจากแนวทางการรักษา มีการกำหนดเกณฑ์ในการติดตามระดับบิลิรูบิน และเกณฑ์ในการหยุดส่องไฟไว้ชัดเจน เมื่อเทียบกับก่อนใช้แนวทางการรักษา ที่การติดตามระดับบิลิรูบินและการหยุดส่องไฟจะขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลแต่ละท่าน อย่างไรก็ตามความแตกต่างของค่าบิลิรูบินก่อนกลับบ้านที่พบดังกล่าวนี้มีความแตกต่างกันทางคลินิกน้อยมาก และจากการศึกษาครั้งนี้ก็พบว่าอัตราการส่องไฟรักษาซ้ำ และอัตรากลับบ้านนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะเหลืองไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ทารก 1 รายที่ได้รับการส่องไฟรักษาซ้ำนั้น พบว่าสาเหตุของภาวะเหลืองเกิดจากภาวะ G6PD deficiency ซึ่งภาวะดังกล่าวนี้มักทำให้ทารกตัวเหลืองและต้องส่องไฟรักษานาน เนื่องจากเม็ดเลือดแดงถูกทำลายทำให้ระดับบิลิรูบินในเลือดสูงขึ้น ในกรณีของทารกรายนี้เป็นไปได้ว่าการส่องไฟรักษาในครั้งแรกใช้เวลาสั้นไป แม้ว่าทารกจะตอบสนองกับการส่องไฟรักษาได้ดี แต่กลไกการสร้างสาร

บิลิรูบินในร่างกายยังสูง ทำให้ภายหลังหยุดส่องไฟแล้วระดับบิลิรูบินกลับสูงขึ้นใหม่

จากการศึกษาของมนูธรรมและคณะ¹⁰ ในทารกที่ได้รับการส่องไฟรักษาภาวะเหลืองที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลในปี พ.ศ. 2549 พบว่าอุบัติการณ์ของการเพิ่มขึ้นของสารบิลิรูบินหลังหยุดส่องไฟในทารกแรกเกิดครบกำหนดเท่ากับร้อยละ 4.9 โดยอายุเมื่อเริ่มส่องไฟครั้งแรกที่น้อยกว่า 48 ชั่วโมงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเพิ่มขึ้นของสารบิลิรูบินหลังหยุดส่องไฟในทารกแรกเกิดครบกำหนด ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้พบอุบัติการณ์ของการเพิ่มขึ้นของสารบิลิรูบินหลังหยุดส่องไฟต่ำกว่า (ร้อยละ 0.7) เป็นไปได้ว่าสาเหตุที่พบอุบัติการณ์ลดลงเนื่องจากการปรับปรุงประสิทธิภาพของไฟที่ใช้รักษาของหน่วยงาน ภายหลังจากการศึกษาของพยนต์และคณะ¹¹ ในช่วงระหว่างเดือนกันยายน-พฤศจิกายน พ.ศ. 2549 พบว่าการใช้แสงไฟที่ให้พลังงานแสงอย่างน้อย 30 ไมโครวัตต์/ตร.ซม./นาโนเมตร ในการรักษาทารกที่มีภาวะเหลืองจะมีประสิทธิภาพในการลดระดับบิลิรูบินในเลือดได้ดีกว่าใช้แสงไฟที่ให้พลังงานระหว่าง 12-15 ไมโครวัตต์/ตร.ซม./นาโนเมตร (แบบเดิมที่ใช้) หลังจากช่วงเวลานั้นทางหน่วยงานได้ทำการปรับให้ระดับแสงไฟของเครื่องทุกเครื่อง ≥ 30 ไมโครวัตต์/ตร.ซม./นาโนเมตร สำหรับในส่วนปัจจัยเสี่ยงของการเพิ่มขึ้นของสารบิลิรูบินหลังหยุดส่องไฟที่พบในการศึกษาของมนูธรรมและคณะนั้น เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่พบมีจำนวนน้อย (10 ราย) อาจทำให้ยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด แต่อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ของทารกที่ต้องส่องไฟรักษาซ้ำยังคงอยู่ในระดับต่ำ หากพบปัญหามากขึ้นเมื่อติดตามทารกในกลุ่มนี้ต่อไป คงต้องทำการศึกษาและปรับปรุงแนวทางการดูแลทารกในกลุ่มนี้อีกครั้ง

กรณีของทารกจำนวน 6 ราย (ร้อยละ 4) ที่ต้องกลับเข้านอนโรงพยาบาลด้วยปัญหาตัวเหลืองใหม่นั้นพบว่าสาเหตุที่ทำให้ทารกต้องกลับเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลส่วนใหญ่เกิดจาก breastfeeding jaundice ซึ่งเป็นภาวะเหลืองจากการที่ทารกได้รับนมแม่ไม่พอ ภาวะนี้สามารถให้การช่วยเหลือแก่มารดาและทารกได้โดยการสนับสนุนให้ทารกได้รับนมมารดาหลังคลอดโดยเร็วที่สุดและบ่อยครั้งเท่าที่ทารกต้องการ หากไม่มีข้อห้ามใด ๆ ร่วมกับมีการประเมินวิธีการให้นมแก่ทารกในช่วงหลังคลอด โดยเฉพาะทารกที่น้ำหนักน้อย หรือในรายที่มารดามีปัญหาในการให้นมบุตร และมีการนัดติดตามประเมินมารดาและทารกอย่างใกล้ชิด สำหรับสาเหตุอีกประการของการกลับเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล คือ breast milk jaundice ซึ่งเป็นภาวะเหลืองจากสารบางอย่างในนมแม่ไปยับยั้งการขับบิลิรูบิน มักจะเริ่มพบได้ในช่วงปลายสัปดาห์แรก ซึ่งไม่สามารถทำนายได้ว่าจะเกิดขึ้นกับทารกรายใด ดังนั้นการใช้แนวทาง

การรักษาฯ ไม่น่าจะมีส่วนสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะนี้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้กลุ่มตัวอย่างได้ไม่เพียงพอสำหรับการสรุปภาพรวมของสาเหตุของการกลับเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยได้ เพื่อให้การดูแลทารกแรกเกิดที่มีภาวะเหลืองสมบูรณ์มากขึ้น ควรมีการศึกษาติดตามในกลุ่มทารกตัวเหลืองที่ได้รับการดูแลและให้กลับบ้านไปแล้ว เช่น ศึกษาปัจจัยที่ทำให้ทารกกลุ่มนี้ต้องกลับเข้ารับการรักษาใหม่ เพื่อนำมาปรับปรุงแนวทางการดูแลรักษาทารกที่มีปัญหาตัวเหลืองเพิ่มเติม

ปัจจุบันแต่ละสถาบัน แต่ละประเทศมีแนวทางการรักษาทารกตัวเหลืองแตกต่างกันขึ้นกับบริบท และปัจจัยอื่น ๆ ที่แตกต่างกันของแต่ละแห่ง เช่น ความสามารถในการส่งตรวจ ความแตกต่างของเทคนิคและอุปกรณ์ ความแตกต่างของผู้ป่วยและข้อจำกัดของบุคลากร อย่างไรก็ตามแต่ละแห่งก็มีการนำเอาแนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองของ American Academy of Pediatrics Guidelines 2004 ไปปรับใช้ ดังเช่นการศึกษา Newman และคณะ¹² ทำการประเมินประสิทธิภาพของการส่องไฟร่วมกับใช้แนวทางดังกล่าวนี้ Kaplan และคณะ¹³ เองได้แนะนำเรื่องการนำแนวทางดังกล่าวไปปรับให้เหมาะสมกับบริบทของแต่ละแห่ง

หน่วยทารกแรกเกิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ได้เห็นความสำคัญในจุดนี้ จึงมีการพัฒนา ประเมินและปรับปรุงแนวทางการดูแลทารกในกลุ่มนี้เป็นระยะ เนื่องจากภาวะเหลืองยังคงพบได้มาก หากสามารถหาแนวทางการดูแลที่เหมาะสมก็จะก่อให้เกิดประโยชน์อย่างมากต่อทารกไทย เป็นการลดอุบัติการณ์ความพิการทางสมองอย่างถาวร ลดความวิตกกังวลของบิดามารดาและผู้ปกครอง รวมถึงช่วยประหยัดงบประมาณของประเทศ

สรุป

การศึกษานี้พบว่าแนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลช่วยลดระยะเวลาในการส่องไฟรักษา และลดระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนอัตราการกลับมาส่องไฟซ้ำและอัตรากลับเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลซ้ำด้วยภาวะเหลืองไม่แตกต่างจากก่อนใช้แนวทางการรักษาฯ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบทารกภายใต้ได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือดในการศึกษานี้

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนส่งเสริมวิจัยทางแพทย วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ขอขอบคุณ คณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานคร ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย ขอขอบคุณหัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์ และผู้อำนวยการวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ที่อนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัยฉบับนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Davidson LT, Merritt KK, Weech AA. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Am J Dis Child* 1941; 61: 958-80.
2. Wong RJ, Stevenson DK, Ahlfors CE, Vreman HJ. Neonatal jaundice: bilirubin physiology and clinical chemistry. *NeoReviews* 2007; 8: e58-67.
3. Camilia R, Cloherty MP, Cloherty JP. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editors. *Manual of neonatal care*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 185-221.
4. Maisels MJ. Jaundice. In: MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MK, editors. *Avery's neonatology pathophysiology and management of the newborn*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 768-846.
5. Keren R, Bhutani VK. Predischarge risk assessment for severe neonatal hyperbilirubinemia. *NeoReviews* 2007; 8: e68-76.
6. Ip S, Chung M, Kulig J, O'Brien R, Sege R, Glick S, et al. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2004; 114: e130-53.
7. Brown AK. Kernicterus: past, present and future. *NeoReviews* 2003; 4: e33-40.

8. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 1994; 94: 558-65.
9. American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114: 297-316.
10. มนุชรรม มานวรงค์ชัย, อาริยา สงวนวงษ์ทอง, พยงค์ บุญญฤทธิพงษ์, กรรณิการ์ บุรณวนิช, สิริลักษณ์ กาญจนบัตร, วิปร วิประกษิต. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเพิ่มขึ้นของสารบิลิรูบินหลังหยุดส่องไฟในทารกแรกเกิด. *เวชเวชสาร* 2550; 51: 25-31.
11. พยงค์ บุญญฤทธิพงษ์, วิชดา บุญเลื่อง, สุภาพรรณ ตันตราชีวรร. ประสิทธิภาพของการส่องไฟแบบเขมในทารกแรกเกิดตัวเหลือง. *เวชเวชสาร* 2550; 51: 1-8.
12. Newman TB, Kuzniewicz MW, Liljestrand P, Wi S, McCulloch C, Escobar GJ. Numbers needed to treat with phototherapy according to American Academy of Pediatrics guidelines. *Pediatrics* 2009; 123: 1352-9.
13. Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. *J Perinatol* 2008; 28: 389-97.