

การทำนายภาวะตัวเหลืองของทารกคลอดครบกำหนด

โดยใช้ค่าบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือ

สิวลักษณ์ กาญจนบัตร พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์, ว.ว. กุมารเวชศาสตร์ทารกแรกเกิดและปรีกำเนิด*

พนนต์ บุญญฤทธิพงษ์ พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์, อ.ว. เวชศาสตร์ครอบครัว*

อรญา เกียรติหิรัญ พย.บ.**

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการใช้ค่าบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกคลอดครบกำหนด

รูปแบบการวิจัย: การวิจัยเชิงพรรณนา เพื่อการวินิจฉัยโรค

กลุ่มตัวอย่าง: ทารกแรกเกิดคลอดครบกำหนดที่แข็งแรงดี ที่คลอดที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลในช่วงเดือนสิงหาคม ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2552 จำนวน 289 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย: เก็บตัวอย่างเลือดจากสายสะดือภายหลังจากทารกคลอด เพื่อวัดระดับบิลิรูบินประเมินและติดตามอาการเหลืองของทารกในแต่ละราย โดยทำการติดตามในช่วงเวลาที่ทารกอยู่ในโรงพยาบาล ทำการรวบรวมบันทึกข้อมูลของทารก ลงในแบบบันทึกข้อมูลเพื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ

ตัววัดที่สำคัญ: ความไว ความจำเพาะ ค่าในการทำนายผลผิดปกติ และค่าในการทำนายผลปกติ

ผลการวิจัย: ทารก 48 ราย (ร้อยละ 16.6) มีภาวะตัวเหลือง ซึ่งทุกรายได้รับการรักษาโดยการส่องไฟ พบว่าทารกในกลุ่มที่มีภาวะตัวเหลืองมีระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะตัวเหลืองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.7 ± 0.9 มก./ดล. และ 1.3 ± 0.7 มก./ดล. ตามลำดับ) ระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือที่เหมาะสมในการทำนายภาวะตัวเหลืองคือค่า ≥ 2.3 มก./ดล. โดยมีค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 25.0 ค่าในการทำนายผลปกติร้อยละ 84.3 ค่าความไวร้อยละ 14.6 และความจำเพาะร้อยละ 91.3

สรุป: ทารกที่มีภาวะตัวเหลืองมีระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือสูงกว่าทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง ค่าบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดืออาจช่วยในการทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดครบกำหนดได้

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

** ฝ่ายการพยาบาล วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

Abstract

Prediction of Hyperbilirubinemia in Term Newborns by Umbilical Cord Blood Bilirubin

Siwiluck Kanchanabat MD*

Payon Boonyarittipong MD*

Oraya Kreinghirun BNS**

* Department of Pediatrics, BMA Medical College and Vajira Hospital

** Department of Nursing, BMA Medical College and Vajira Hospital

Objective: To evaluate the predictive value of umbilical cord blood bilirubin for subsequent hyperbilirubinemia in term newborns.

Study design: Descriptive study (diagnostic test).

Subjects: Two hundred and eighty nine healthy term newborns, who were born in BMA Medical College and Vajira Hospital during August to October 2009.

Methods: Umbilical cord blood samplings were collected immediately after birth in all subjects. Cord blood bilirubin level was measured. The subjects were evaluated and followed for jaundice during admission. Data were recorded in the recording form for statistical analysis.

Main outcome measures: sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value.

Results: There were 48 jaundiced neonates (16.6%), all of whom were treated by phototherapy. In the jaundiced group, umbilical cord blood bilirubin levels was significantly higher than the level of the non-jaundiced group (1.7 ± 0.9 mg/dL and 1.3 ± 0.7 mg/dL.) The optimum cut off level for prediction of neonatal jaundice using umbilical cord blood bilirubin was ≥ 2.3 mg/dL, which has a positive predictive value of 25.0%, negative predictive value of 84.3%, sensitivity of 14.6% and specificity of 91.3%.

Conclusion: Jaundiced neonates had higher umbilical cord blood bilirubin levels than non-jaundiced neonates. Umbilical cord blood bilirubin level may be useful in predicting subsequent jaundice in term newborns.

Keywords: prediction, hyperbilirubinemia, umbilical cord blood bilirubin

บทนำ

ความจำเป็นทางสังคมและเศรษฐกิจในปัจจุบัน ทำให้แนวโน้มของการดูแลมารดาและทารกหลังคลอดในโรงพยาบาลใช้เวลาสั้นลง ส่งผลให้การกลับเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลของทารกแรกเกิดเนื่องจากปัญหาตัวเหลืองพบได้มากขึ้น จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าทารกที่อยู่ในโรงพยาบาลน้อยกว่าหรือเท่ากับ 72 ชั่วโมงมีความเสี่ยงในการกลับเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยปัญหาตัวเหลืองสูงกว่าทารกที่อยู่ในโรงพยาบาลนานกว่า 72 ชั่วโมง¹⁻⁵ นอกจากนี้การที่ทารกอยู่ในโรงพยาบาลในระยะเวลาสั้นยังส่งผลให้เสี่ยงต่อการเกิดความพิการทางสมองแบบถาวร (kernicterus)⁶ เนื่องจากทารกบางรายมีระดับบิลิรูบินในเลือดสูงมากขึ้นภายหลังกลับจากโรงพยาบาล ดังตัวอย่างจากประเทศอเมริกา พบว่าในระหว่าง ค.ศ. 1991-1995 มีรายงาน (reported cases) ทารกจำนวน 22 รายที่กลับบ้านภายใน 48 ชั่วโมงหลังคลอดเกิดภาวะ kernicterus⁷ สำหรับประเทศไทยปัจจุบันยังพบภาวะ kernicterus เป็นระยะ⁸ แม้ว่าจะไม่ทราบอุบัติการณ์แน่ชัด เนื่องจากปัญหาการรายงานโรคยังไม่เป็นระบบ

ปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมให้เกิดความสำเร็จในการป้องกันและรักษาภาวะตัวเหลืองของทารกแรกเกิด คือ ความสามารถในการตรวจพบและติดตามภาวะตัวเหลืองในทารก รวมไปถึงการให้การรักษาโดยเร็วเพื่อป้องกันไม่ให้อัตราบิลิรูบินในเลือดสูงมากขึ้นเกินไป อย่างไรก็ตามปัจจัยดังกล่าวมานี้ปฏิบัติได้ยากเมื่อต้องใช้ระยะเวลาที่จำกัดในการดูแลทารก เนื่องจากภาวะตัวเหลืองในทารกบางรายไม่ปรากฏในระยะ 2-3 วันแรก⁹ และความชำนาญของบุคลากรทางการแพทย์ที่มีผลต่อความไวในการตรวจพบภาวะตัวเหลืองในทารก¹⁰ จึงเป็นการยากที่จะคาดเดาว่าทารกชายใดจะเกิดภาวะตัวเหลืองรุนแรงมากขึ้นในภายหลัง

เนื่องจากข้อจำกัดข้างต้นจึงมีผู้พยายามศึกษาถึงวิธีที่จะช่วยทำนายว่าทารกชายใดที่มีโอกาสเกิดภาวะตัวเหลืองรุนแรง (severe hyperbilirubinemia) ซึ่งจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะ kernicterus เพื่อจะได้ประเมินและติดตามทารกชายนั้นให้ใกล้ชิดขึ้น โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาได้มีการวัดค่า end-tidal carbon monoxide ร่วมกับวัดค่าบิลิรูบินที่อายุ 30 ± 6 ชั่วโมง เพื่อทำนายภาวะ hyperbilirubinemia ของทารกในช่วงอายุ 7 วันแรกของชีวิต¹¹ นอกจากนี้ยังมีการวัดระดับบิลิรูบินในเลือดของทารกที่อายุ 6 ชั่วโมง¹² และที่อายุ 1 วัน¹³ รวมทั้งการใช้ระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือ¹⁴⁻¹⁷ มาใช้ในการทำนายภาวะ hyperbilirubinemia ของทารกอีกด้วย

จากการรวบรวมข้อมูลของภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล พบว่าในระยะเวลา 5 ปีที่ผ่านมา มีทารกประมาณร้อยละ 20-35 ที่มีปัญหาตัวเหลืองจนต้องได้รับการส่องไฟรักษา ซึ่งในปัจจุบันภาควิชาฯ ยังไม่มีเครื่องมือที่ใช้ในการช่วยทำนายหรือคัดกรองเพื่อหาทารกกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ hyperbilirubinemia เช่น เครื่องวัดค่า end-tidal carbon monoxide ส่วนการที่จะนำทารกแรกเกิดทุกรายมาเจาะเลือดเพื่อตรวจหาระดับบิลิรูบินในเลือดที่อายุ 6 ชั่วโมง หรือที่อายุ 1 วัน ขณะที่ยังตรวจไม่พบภาวะตัวเหลืองในทารกนั้น ทำให้ทารกได้รับความเจ็บปวด และเพิ่มภาระงานแก่บุคลากรผู้ดูแลสำหรับการศึกษาโดยอาศัยค่าบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือมาช่วยในการทำนายภาวะ hyperbilirubinemia แม้ว่ามีผู้ทำการศึกษามาบ้างแล้วแต่การศึกษาส่วนใหญ่ก็ทำในประเทศแถบตะวันตก¹⁴⁻¹⁷ มีน้อยการศึกษาที่ทำในแถบเอเชีย¹⁸ ซึ่งจากการศึกษาดังกล่าวพบว่าทารกที่มีปัญหาตัวเหลืองมีระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือสูงกว่าทารกที่ไม่มีปัญหาตัวเหลือง อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาหาระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือทารกในประเทศไทย ซึ่งค่าบิลิรูบินนั้นมีความแตกต่างกันไปในแต่ละเชื้อชาติ โดยพบว่าทารกแรกเกิดชาวเอเชียและชนพื้นเมืองอเมริกาจะมีระดับบิลิรูบินที่สูงกว่าทารกที่เป็นชนผิวขาว^{19,20} ดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะนำเอาค่าที่ได้ดังกล่าวมาใช้ในการประเมินในทารกไทย

การศึกษาค้นนี้ต้องการหาระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือในทารกไทย และต้องการศึกษาเพิ่มเติมว่าค่าที่ได้นั้นสามารถนำมาใช้ในการทำนายภาวะ hyperbilirubinemia ที่จำเป็นต้องได้รับการส่องไฟรักษาได้หรือไม่ เพื่อประโยชน์ในการติดตามและประเมินภาวะตัวเหลืองในทารกกลุ่มเสี่ยงอย่างใกล้ชิด จะได้ให้การวินิจฉัยและรักษาได้รวดเร็วขึ้น เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะ kernicterus ในทารก

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรค

กลุ่มตัวอย่าง

ทารกแรกเกิดคลอดครบกำหนดที่คลอดที่วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลในช่วงเดือนสิงหาคม ถึงเดือนตุลาคม พ.ศ. 2552

เกณฑ์การคัดเข้า

ทารกแรกเกิดคลอดครบกำหนดที่แข็งแรงดี

เกณฑ์การคัดออก

1. ทารกแรกเกิดที่มีความเจ็บป่วยอื่น ๆ รุนแรงร่วมด้วยจนต้องได้รับการดูแลรักษาเพิ่มเติมที่หอทารกเกิดก่อนกำหนดหรือหออภิบาลทารกแรกเกิด เช่น ปัญหาทางระบบทางเดินหายใจ (severe respiratory distress) ปัญหาติดเชื้อในกระแสโลหิต
2. ทารกที่น้ำหนักแรกเกิดน้อยกว่า 2,500 กรัม
3. ทารกที่ Apgar scores ต่ำกว่า 7 ที่อายุ 1 หรือ 5 นาที
4. ทารกที่มารดาได้รับยารักษาภาวะ hypothyroidism

ขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาก่อนหน้าถึงความสัมพันธ์ระหว่างค่าบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือกับการเกิดภาวะ hyperbilirubinemia ในทารกแรกเกิด พบว่าทารกที่มีค่าบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือ ≥ 2 มก./100 มล. (≥ 35 ไมโครโมล/ลิตร) มีโอกาสพบภาวะตัวเหลืองจนต้องได้รับการส่องไฟรักษามากกว่าทารกที่มีค่าบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือ < 2 มก./100 มล. โดยมีค่าในการทำนายผลผิดพลาด (positive predictive value) ร้อยละ 45.7 และความไว (sensitivity) ร้อยละ 68.3¹⁸ ซึ่งนำค่าที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้มาใช้ในการคำนวณหาปริมาณกลุ่มตัวอย่างในการทำการศึกษาวิจัยนี้คำนวณจากสูตร

$$N = \frac{Z^2 \alpha/2 pq}{d^2} \text{ เมื่อ}$$

$$\alpha = 0.05 \text{ (2-sided), } Z_{0.025} = 1.96$$

$$p = \text{ค่าในการทำนายผลผิดพลาดของการศึกษา} = 0.46$$

$$q = 1-p$$

$$d = \text{ช่วงกว้างของความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้คือ ร้อยละ 10}$$

$$\text{ดังนั้น } N = \frac{1.96^2 \times 0.46 \times 0.54}{(0.1)^2} = 95.4$$

N = 96 ราย หมายถึงต้องศึกษาทารกที่มีปัญหาตัวเหลืองจนต้องส่องไฟรักษาจำนวน 96 ราย ซึ่งในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลนั้น พบว่าทารกประมาณร้อยละ 35 ที่มีปัญหาตัวเหลืองจนต้องได้รับการส่องไฟรักษา ดังนั้นจะต้องศึกษาค่าบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือจากทารกทั้งสิ้น 275 ราย และได้คำนวณขนาดตัวอย่างเมื่อไว้ร้อยละ 10 เพราะอาจจะมีการสูญเสียกลุ่มตัวอย่างไประหว่างการทำการศึกษาวิจัย เช่น ทารกเกิดเจ็บป่วยภายหลัง ดังนั้นจะต้องใช้ขนาดตัวอย่างทั้งหมด 303 ราย

นิยามตัวแปร

ทารกคลอดครบกำหนด คือ ทารกแรกเกิดที่มีอายุครรภ์มากกว่าหรือเท่ากับ 37 สัปดาห์ โดยการประเมินของสูติแพทย์จากประจำเดือนครั้งสุดท้าย หรือจากการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูง

ภาวะ hyperbilirubinemia คือ ภาวะที่ทารกมีระดับบิลิรูบินในเลือดสูงจนต้องให้การรักษาด้วยการส่องไฟ หรือเปลี่ยนถ่ายเลือด

Breastfeeding jaundice คือ ภาวะตัวเหลืองซึ่งเกิดจากทารกได้รับนมแม่ไม่เพียงพอ ทำให้บิลิรูบินในทางเดินอาหารซึมกลับเข้าสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้น

Apgar score²¹ คือ คะแนนที่ใช้ประเมินอาการของทารกแรกเกิด ซึ่งประเมินจากอัตราการเต้นของหัวใจ การหายใจ ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ การตอบสนองต่อสายยางกระตุ้นที่จมูก และสีของทารกมีคะแนนรวมตั้งแต่ 0-10 โดยจะประเมินที่อายุ 1 และ 5 นาที ถ้าคะแนนที่ได้ยังไม่ถึง 7 จะมีการประเมินต่อไปทุก 5 นาที จนถึงนาทีที่ 20

วิธีดำเนินการวิจัย

หลังจากได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของกรุงเทพมหานคร ผู้วิจัยเชิญมารดาที่เจ็บครรภ์และมาคลอดและประเมินว่าจะคลอดทารกครบกำหนดและมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยต้องได้รับการยินยอมจากบิดาและมารดาทารกก่อนเข้าร่วมโครงการ จากนั้นทำการเก็บตัวอย่างเลือดจากสายสะดือในส่วนที่ติดกับรกทันทีหลังจากทารกคลอดและหลังตัดสายสะดือ โดยเก็บตัวอย่างเลือดประมาณ 0.2 ซีซี ใส่ในหลอดสำหรับปั่นหาความเข้มข้นของเลือด (hematocrit tube) เพื่อวัดระดับความเข้มข้นของเลือด (hematocrit) โดยใช้เครื่องปั่นหาความเข้มข้นของเลือด รุ่น HMC-GM 430B และวัดระดับบิลิรูบิน โดยใช้เครื่องวัดระดับไมโครบิลิรูบินในเลือดสำหรับทารกแรกเกิด รุ่น BR-400 OPTIMA

จากนั้นประเมินและติดตามภาวะตัวเหลืองของทารกแต่ละราย โดยทำการติดตามในช่วงเวลาที่ทารกอยู่รักษาในโรงพยาบาล หากทารกพบว่ามีภาวะตัวเหลืองก็ให้การดูแลรักษาทารกตามแนวทางการรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลือง ของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล²² หากทารกสุขภาพแข็งแรงดีก็ให้การดูแลทารกตามแนวทางการดูแลทารกหลังคลอดทั่วไป

บันทึกข้อมูลของทารก ได้แก่ อายุครรภ์ วิธีคลอด Apgar score ที่ อายุ 1 และ 5 นาที เพศ น้ำหนักแรกเกิด และระดับบิลิรูบินก่อนกลับบ้านของทารก สำหรับทารกที่มีปัญหาตัวเหลือง

จะเก็บข้อมูลเกี่ยวกับภาวะตัวเหลืองได้แก่ วิธีการรักษา สาเหตุของภาวะตัวเหลือง ระดับbilirubinก่อนทำการรักษา และระดับbilirubinสูงสุด

บันทึกข้อมูลของมารดา ได้แก่ อายุ หมู่เลือด โรคประจำตัว และยาที่เกี่ยวข้องกับโรคประจำตัวที่มารดาได้รับก่อนคลอด

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

นำข้อมูลที่ได้นำวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 11.5 ข้อมูลเชิงคุณภาพ นำเสนอเป็นค่าความถี่และร้อยละ การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มใช้ chi-square test หรือ Fisher's exact test ส่วนข้อมูลเชิงปริมาณนำเสนอโดยใช้ค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มใช้ unpaired t-test กำหนดค่า p-value < 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

การหาระดับbilirubinในเลือดจากสายสะดือที่เหมาะสมสำหรับการวินิจฉัยภาวะตัวเหลืองที่ต้องรักษาจะใช้ Receiver Operating Characteristic curve (ROC curve) รวมทั้งวิเคราะห์ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ค่าในการทำนายผลผิดปกติ (positive predictive value, PPV) ค่าในการทำนายผลปกติ (negative predictive value, NPV) และพื้นที่ใต้กราฟ (area under curve, AUC)

ผลการวิจัย

การศึกษาครั้งนี้มีทารกเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 310 ราย มีทารก 18 ราย เจ็บป่วยด้วยภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต ทารก 3 ราย มีปัญหาหลอดเก็บเลือดจากสายสะดือแตก จึงไม่มีผลระดับbilirubinในเลือดจากสายสะดือ ดังนั้นจึงเลือกกลุ่มตัวอย่างที่อยู่ในการศึกษาครั้งนี้ 289 ราย และมีทารกเพียง 48 ราย (ร้อยละ 16.6) ที่มีปัญหาตัวเหลือง มารดาของทารกมีอายุเฉลี่ย 26.7 ± 6.3 ปี โรคประจำตัวของมารดาที่พบมากที่สุด คือ ภาวะซีดจำนวน 36 ราย (ร้อยละ 12.5) รองลงไป คือ ภาวะความดันเลือดสูง จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 2.1) ที่เหลือคือ เบาหวานจากการตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus class A1) ธาลัสซีเมีย คอพอก (goiter) และพาหะไวรัสตับอักเสบบี อย่างละ 1 ราย (ร้อยละ 0.3) ทารกมีอายุครรภ์เมื่อคลอดเฉลี่ย 38.5 ± 1.1 สัปดาห์ คลอดปกติ 228 ราย (ร้อยละ 78.9) คลอดโดยการผ่าตัด 51 ราย (ร้อยละ 17.6) คลอดโดยใช้เครื่องช่วยดูดสุญญากาศ (vacuum extraction) 10 ราย (ร้อยละ 3.5) ไม่มีทารกรายใดที่คลอดด้วยวิธี

ใช้คีมช่วย (forceps extraction)

จากการเปรียบเทียบทารกที่มีภาวะตัวเหลืองที่ต้องให้การรักษา และทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง พบว่าทารกในกลุ่มที่มีภาวะตัวเหลือง มีอายุครรภ์เมื่อคลอด น้ำหนักแรกคลอด ความเข้มข้นของเลือดจากสายสะดือ และอายุของมารดา ไม่ต่างจากทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง นอกจากนี้เพศของทารก หมู่เลือด และโรคประจำตัวของมารดาก็ไม่สัมพันธ์กับการมี หรือไม่มีภาวะตัวเหลืองของทารก แต่ในกลุ่มที่มีภาวะตัวเหลืองจะมีค่า Apgar score ที่นาทีที่ 1 และ 5 ต่ำกว่า และระดับbilirubinในเลือดจากสายสะดือ มีค่าสูงกว่าทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลืองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าทารกที่คลอดด้วยวิธีใช้เครื่องช่วยดูดสุญญากาศร้อยละ 50 เกิดภาวะตัวเหลือง ซึ่งสูงกว่าทารกที่คลอดปกติ และผ่าตัดคลอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ในทารก 48 ราย ที่มีภาวะตัวเหลือง พบว่าภาวะตัวเหลืองจะเกิดที่อายุประมาณ 2-3 วัน (อายุเฉลี่ยที่พบภาวะตัวเหลืองคือ 56.1 ± 14.6 ชม.) โดยระดับbilirubinสูงสุดของทารกมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 13.9 ± 2.0 มก./ดล. ทารกทุกรายได้รับการส่องไฟรักษา โดยมีระยะเวลาการส่องไฟเฉลี่ยที่ 46.5 ± 38.4 ชม. และสาเหตุที่ทำให้ทารกมีภาวะตัวเหลืองร้อยละ 58.3 ยังระบุสาเหตุไม่ได้ (unspecified cause) และในทารกที่ทราบสาเหตุเกิดภาวะตัวเหลืองจาก ABO incompatibility, breastfeeding jaundice และ G6PD deficiency ตามลำดับ ดังตารางที่ 2

เมื่อนำระดับbilirubinในเลือดจากสายสะดือมาใช้เพื่อทำนายการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดโดยใช้ Receiver Operating Characteristic curve ดังรูปที่ 1 พบว่าระดับbilirubinในเลือดจากสายสะดือที่เหมาะสมในการทำนายภาวะตัวเหลืองคือค่า 1.2 มก./ดล.

จากตารางที่ 3 พบว่าระดับbilirubinในเลือดจากสายสะดือที่ค่าตั้งแต่ 2.3 มก./ดล. มีค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 25.0 และค่าในการทำนายผลปกติร้อยละ 84.3 กล่าวคือทารกที่มีระดับbilirubinในเลือดจากสายสะดือตั้งแต่ 2.3 มก./ดล. มีโอกาสที่จะเกิดภาวะตัวเหลืองร้อยละ 25.0 และถ้าทารกรายใดที่มีระดับbilirubinในเลือดจากสายสะดือน้อยกว่า 2.3 มก./ดล. มีโอกาสที่จะไม่เกิดภาวะตัวเหลืองร้อยละ 84.3 ซึ่งระดับbilirubinในเลือดจากสายสะดือที่ได้ดังกล่าวนี้มีค่าความไวและความจำเพาะร้อยละ 14.6 และ 91.3 ตามลำดับ และมีค่า AUC 0.738 ขณะเดียวกันที่ระดับbilirubinในเลือดจากสายสะดือที่ค่าตั้งแต่ 1.2 มก./ดล. มีค่าความไวร้อยละ 83.3 ค่าความจำเพาะร้อยละ 41.1 ค่าในการทำนายผลผิดปกติ และค่าในการทำนายผลปกติร้อยละ 22.0 และ 92.5 ตามลำดับ และมีค่า AUC 0.556

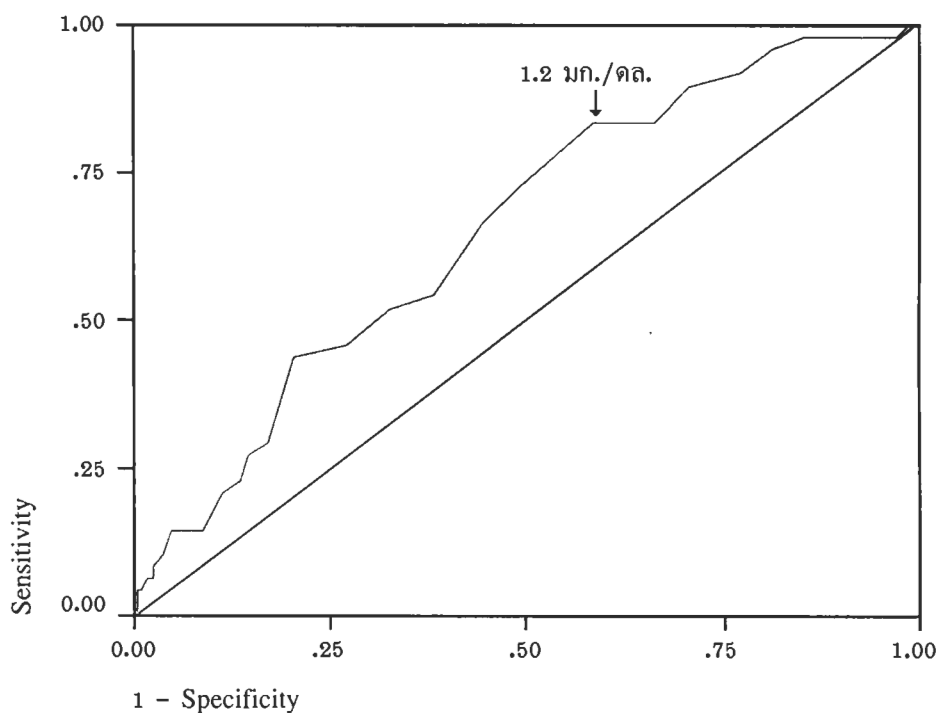
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของทารกที่ไม่มีและมีภาวะตัวเหลือง (n = 289)

ข้อมูลพื้นฐาน	ไม่มีภาวะตัวเหลือง (n = 241)	มีภาวะตัวเหลือง (n = 48)	p-value
	ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	
เพศ [จำนวน (ร้อยละ)]			0.528
ชาย (n = 142)	116 (81.7)	26 (18.3)	
หญิง (n = 147)	125 (85.0)	22 (15.0)	
อายุครรภ์เมื่อคลอด (สัปดาห์)	38.6 $\pm$ 1.1	38.5 $\pm$ 1.2	0.887
น้ำหนักแรกคลอด (กรัม)	3,113.3 $\pm$ 336.9	3,211.7 $\pm$ 357.5	0.084
อายุมารดา (ปี)	26.5 $\pm$ 6.4	27.8 $\pm$ 6.0	0.214
โรคประจำตัวของมารดา [จำนวน (ร้อยละ)]			0.289
มี (n = 46)	36 (78.3)	10 (21.7)	
ไม่มี (n = 243)	205 (84.4)	38 (15.6)	
หมู่เลือด ABO ของมารดา [จำนวน (ร้อยละ)]			0.558
หมู่ A (n = 61)	54 (88.5)	7 (11.5)	
หมู่ B (n = 96)	80 (83.3)	16 (16.7)	
หมู่ O (n = 111)	89 (80.2)	22 (19.8)	
หมู่ AB (n = 21)	18 (85.7)	3 (14.3)	
ค่า Apgar score ที่ 1 นาที	9.2 $\pm$ 0.6	9.0 $\pm$ 0.7	0.037*
ค่า Apgar score ที่ 5 นาที	10.0 $\pm$ 0	9.9 $\pm$ 0.1	0.025*
วิธีการคลอด [จำนวน (ร้อยละ)]			0.004*
คลอดปกติ (n = 228)	189 (82.9)	39 (17.1)	
คลอดโดยใช้เครื่องสุญญากาศดูด (n = 10)	5 (50.0)	5 (50.0)	
คลอดโดยการผ่าตัด (n = 51)	47 (92.2)	4 (7.8)	
ความเข้มข้นของเลือดจากสายสะดือ (ร้อยละ)	46.7 $\pm$ 5.6	47.0 $\pm$ 6.8	0.774
ระดับบิลิรูบินจากสายสะดือ (มก./ดล.)	1.3 $\pm$ 0.7	1.7 $\pm$ 0.9	0.004*
ระดับบิลิรูบินก่อนกลับบ้าน (มก./ดล.)	8.5 $\pm$ 2.1	8.9 $\pm$ 2.0	0.129

* p-value < 0.05

ตารางที่ 2 ข้อมูลของทารกที่มีภาวะตัวเหลืองที่ได้รับการส่องไฟรักษา (n = 48)

	ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	ค่าต่ำสุด - ค่าสูงสุด
อายุที่พบว่ามีภาวะตัวเหลือง (ชม.)	56.1 $\pm$ 14.6	21-87
ระดับบิลิรูบินที่เริ่มให้การส่องไฟรักษา (มก./ดล.)	13.6 $\pm$ 2.0	9-21.1
อายุที่พบระดับบิลิรูบินสูงสุด (ชม.)	60.9 $\pm$ 14.7	30-120
ระดับบิลิรูบินสูงสุด (มก./ดล.)	13.9 $\pm$ 2.0	10-21.1
ระยะเวลาในการส่องไฟรักษา (ชม.)	46.5 $\pm$ 38.4	5-264
สาเหตุของภาวะตัวเหลือง [จำนวน (ร้อยละ)]		
ABO incompatibility	8 (16.7)	
G6PD deficiency	4 (8.3)	
Breastfeeding jaundice	5 (10.4)	
Blood extravasation	2 (4.2)	
Unspecified	28 (58.3)	
Unspecified hemolysis	1 (2.1)	



รูปที่ 1 Receiver Operating Characteristic curve (ROC curve)
ของระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือในการทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกที่ต้องรักษา

ตารางที่ 3 ค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ค่าในการทำนายผลผิดปกติ (PPV) ค่าในการทำนายผลปกติ (NPV) และพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ที่ระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือต่าง ๆ กัน

ระดับบิลิรูบินในเลือด จากสายสะดือ (มก./ดล.)	ความไว*	ความจำเพาะ*	ค่าในการทำนาย ผลผิดปกติ*	ค่าในการทำนาย ผลปกติ*	AUC
≥ 1.0	89.6	29.0	20.1	93.3	0.589
≥ 1.1	83.3	33.2	19.9	90.9	0.608
≥ 1.2	83.3	41.1	22.0	92.5	0.556
≥ 1.3	72.9	50.2	22.6	90.3	0.555
≥ 1.4	66.7	55.2	22.9	89.3	0.559
≥ 1.5	54.2	61.4	21.8	87.1	0.618
≥ 1.6	52.1	67.2	24.0	87.6	0.576
≥ 1.7	45.8	72.6	25.0	87.1	0.574
≥ 1.8	43.8	79.7	30.0	87.7	0.454
≥ 1.9	29.2	83.0	25.4	85.5	0.571
≥ 2.0	27.1	85.5	27.1	85.5	0.542
≥ 2.1	22.9	86.3	25.0	84.9	0.613
≥ 2.2	20.8	88.8	27.0	84.9	0.591
≥ 2.3	14.6	91.3	25.0	84.3	0.738
≥ 2.4	14.6	93.8	31.8	84.6	0.633
≥ 2.5	14.6	95.4	38.9	84.9	0.500
≥ 2.6	14.6	95.4	38.9	84.9	0.500
≥ 2.7	10.4	96.3	35.7	84.4	0.589
≥ 2.8	8.3	97.5	40.0	84.2	0.542
≥ 2.9	8.3	97.5	40.0	84.2	0.542
≥ 3.0	6.3	97.5	33.3	83.9	0.722

* แสดงข้อมูลในรูปร้อยละ

AUC = area under curve

เมื่อพิจารณาจาก ROC curve ร่วมกับตารางที่ 3 พบว่าระดับของบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือที่ควรใช้ในการทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด คือที่ระดับ ≥ 2.3 มก./ดล.

วิจารณ์

ภาวะตัวเหลืองอย่างรุนแรง และภาวะ kernicterus นั้นมีโอกาสดังกล่าวได้ในทารกคลอดครบกำหนดบางรายที่มีสุขภาพแข็งแรงดี โดยทารกเหล่านั้นอาจไม่มีสัญญาณใด ๆ เลยในการที่จะ

ช่วยเตือนให้แพทย์ผู้ดูแลทราบล่วงหน้าได้ ดังนั้นการหาแนวทางในการทำนายโอกาสเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแต่ละรายจะมีส่วนช่วยในการเฝ้าระวังและติดตามทารกเหล่านั้น ได้ใกล้ชิดขึ้น จะเป็นการช่วยลดอุบัติการณ์และการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะตัวเหลืองรุนแรงได้

ปัจจุบันมีการศึกษาเพื่อหาวิธีการหรือเครื่องมือที่ใช้ในการทำนายโอกาสเกิดภาวะตัวเหลืองในทารก ได้แก่ การศึกษาของ Stevenson และคณะ¹¹ ได้ใช้ค่า end-tidal carbon monoxide ร่วมกับค่าบิลิรูบิน ที่อายุ 30 ± 6 ชั่วโมง ในการทำนายการเกิดภาวะ hyperbilirubinemia ของทารกในช่วงอายุ 7 วันแรกของชีวิต โดยมี

ทารกเข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้ 1,370 ราย ผลการศึกษาพบว่าระดับ end-tidal carbon monoxide และระดับบิลิรูบินที่ 30 ชั่วโมง ในทารกที่มีภาวะตัวเหลืองสูงกว่าทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง เมื่อใช้ เฉพาะค่า end-tidal carbon monoxide ที่สูงกว่าค่าเฉลี่ยในทารกทั่วไปทำนายภาวะ hyperbilirubinemia ในทารกพบว่าค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 13 ค่าในการทำนายผลปกติร้อยละ 95.8 หากใช้เพียงค่าบิลิรูบินที่สูงกว่า 75 เปอร์เซนต์ไทล์ ทำนายภาวะ hyperbilirubinemia ในทารก พบว่าค่าในการทำนายผลผิดปกติ ร้อยละ 16.7 ค่าในการทำนายผลปกติร้อยละ 98.1 แต่หากใช้ ร่วมกันทั้งสองอย่างพบว่าค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 6.4 และค่าในการทำนายผลปกติร้อยละ 99 นอกจากนี้ยังมีการศึกษา โดยใช้ค่าบิลิรูบินของทารกที่อายุต่าง ๆ หลังคลอด ได้แก่ การศึกษา ของ Sarici และคณะ¹² ใช้บิลิรูบินที่อายุ 6 ชั่วโมงหลังคลอดเพื่อ ทำนายการเกิดภาวะ hyperbilirubinemia และ severe ABO hemolytic disease ในทารกครบกำหนดที่ผลเลือดเป็น ABO incompatibility จำนวน 136 ราย พบว่าระดับบิลิรูบิน ≥ 6 มก./ดล. ที่อายุ 6 ชั่วโมงช่วยในการทำนายภาวะ hyperbilirubinemia โดยมีค่าความไวร้อยละ 100 ค่าความจำเพาะร้อยละ 91.5 ค่าในการทำนายผลปกติร้อยละ 100 และค่าในการทำนายผล ผิดปกติร้อยละ 35.5 การศึกษาของ Alpay และคณะ¹³ ใช้บิลิรูบิน ที่อายุ 1 วันหลังคลอดเพื่อทำนายภาวะ hyperbilirubinemia ใน ทารกคลอดครบกำหนด จำนวน 498 ราย พบว่า ระดับบิลิรูบิน ≥ 6 มก./ดล. ที่อายุ 1 วัน ช่วยในการทำนายภาวะ hyperbilirubinemia โดยมีค่าความไวร้อยละ 90 ความจำเพาะร้อยละ 65.3 ค่าในการทำนายผลปกติร้อยละ 97.9 และค่าในการทำนายผล ผิดปกติร้อยละ 26.2

สำหรับการศึกษานี้ได้เลือกใช้ระดับบิลิรูบินในเลือดจาก สายสะดือเพื่อทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด เนื่องจากเป็น วิธีที่ทำได้ง่ายโดยไม่ทำให้ทารกเจ็บ และใช้เครื่องตรวจวัดระดับ บิลิรูบินที่มีอยู่เดิมไม่ต้องมีเครื่องมือที่พิเศษเพิ่มเติม ซึ่งจากการศึกษา ครั้งนี้พบว่าทารกที่มีภาวะตัวเหลืองที่ต้องให้การรักษามีระดับ บิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือสูงกว่าทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.7 ± 0.9 มก./ดล. และ 1.3 ± 0.7 มก./ดล. ตามลำดับ) ซึ่งพบว่าได้ค่าไปในแนวทางเดียวกับการศึกษา ของ Bernaldo และคณะ¹⁰ จากประเทศบราซิล ที่พบว่าทารก ที่มีภาวะตัวเหลืองมีระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือ (1.90 ± 0.4 มก./ดล.) สูงกว่าทารกที่ไม่มีภาวะที่มีภาวะตัวเหลืองอย่างมีนัย- สำคัญทางสถิติ (1.52 ± 0.49 มก./ดล.)

การศึกษานี้ยังพบว่าทารกที่คลอดด้วยวิธีใช้เครื่องดูดสุญญากาศร้อยละ 50 เกิดภาวะตัวเหลือง เป็นไปได้ว่าการคลอดด้วยวิธีนี้

ทารกมีโอกาสเกิดภาวะบาดเจ็บจากการคลอดมากกว่าการคลอดด้วย วิธีคลอดปกติและโดยการผ่าตัด (สาเหตุของการเกิดภาวะตัวเหลือง 1 ราย เกิดจาก cephalhematoma, 4 รายเกิดจาก unspecified causes) ในขณะที่การศึกษาของ Sarici และคณะ¹² ที่ศึกษาเรื่อง การใช้ระดับบิลิรูบินในเลือดของทารกที่อายุ 6 ชั่วโมง เพื่อทำนาย ภาวะตัวเหลืองและการเกิด severe ABO hemolytic disease (ศึกษาในทารกที่มีอายุครรภ์ 35-42 สัปดาห์) และการศึกษาของ Alpay และคณะ¹³ ที่ศึกษาเรื่องการใช้ระดับบิลิรูบินในเลือดของ ทารกที่อายุ 1 วันทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกคลอดครบกำหนด (ศึกษาในทารกที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 38 สัปดาห์ขึ้นไป) พบว่าวิธี การคลอดไม่มีผลต่อการเกิดภาวะตัวเหลือง ซึ่งอาจจะเนื่องจาก 2 การศึกษานี้ได้วิเคราะห์ข้อมูลโดยแยกวิธีการคลอดออกเป็นคลอด ทางช่องคลอดและคลอดโดยการผ่าตัดเท่านั้น โดยไม่มีข้อมูล การคลอดด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ

ในการศึกษานี้ที่พบว่าทารกในกลุ่มที่มีภาวะตัวเหลืองมีค่า Apgar score ที่นาที่ที่ 1 และ 5 ต่ำกว่าทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ไม่แตกต่างกันทางคลินิก เนื่องจาก คะแนน Apgar เฉลี่ยใน 2 กลุ่มต่างกันน้อยมาก และทารกทั้งหมด ที่เข้าในการศึกษาครั้งนี้เป็นทารกที่มีสุขภาพด้านอื่น ๆ ดี ยกเว้น บางรายที่มีภาวะตัวเหลือง สำหรับสาเหตุที่ทำให้ทารกมีภาวะ ตัวเหลืองร้อยละ 58.3 ยังระบุไม่ได้ และในทารกที่ทราบสาเหตุ เกิดภาวะตัวเหลืองจาก ABO incompatibility, breastfeeding jaundice และ G6PD deficiency ซึ่งผลที่ได้ใกล้เคียงกับ การศึกษาก่อนหน้านี้ของสิวลักษณ์และคณะ²²

จากการศึกษาครั้งนี้ เมื่อนำระดับบิลิรูบินในเลือดจากสาย สะดือมาใช้เพื่อทำนายการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด พบว่า ระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือที่เหมาะสมในการทำนายภาวะ ตัวเหลืองโดยเป็นจุดที่มีค่า AUC (area under curve) สูงที่สุด คือค่า ≥ 2.3 มก./ดล. โดยมีค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 25.0 ค่าในการทำนายผลปกติร้อยละ 84.3 ค่าความไวและความ จำเพาะร้อยละ 14.6 และ 91.3 ตามลำดับ และมีค่า AUC 0.738 ซึ่งในการศึกษาของ Knudsen¹⁴ จากประเทศเดนมาร์ก ในปี ค.ศ. 1989 ก็พบว่าที่ระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือ > 40 ไมโครโมล/ลิตร (ประมาณ 2.3 มก./ดล.) มีทารกร้อยละ 57 ได้รับการส่องไฟรักษา แต่ที่ระดับ ≤ 40 ไมโครโมล/ลิตร มีทารก เพียงร้อยละ 9 ได้รับการส่องไฟรักษา นอกจากนี้มีการศึกษาอื่น ๆ ที่ใช้ระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือที่ระดับแตกต่างกัน ในการทำนายการเกิดภาวะตัวเหลืองของทารกแรกเกิด ได้แก่ การศึกษาของ Sun และคณะ¹⁸ จากประเทศจีน ใช้ค่าที่ 35 ไมโครโมล/ลิตร (2 มก./ดล.) ในการทำนายภาวะตัวเหลืองใน

ตารางที่ 3 ค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ค่าในการทำนายผลผิดปกติ (PPV) ค่าในการทำนายผลปกติ (NPV) และพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ที่ระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือต่าง ๆ กัน

ระดับบิลิรูบินในเลือด จากสายสะดือ (มก./ดล.)	ความไว*	ความจำเพาะ*	ค่าในการทำนาย ผลผิดปกติ*	ค่าในการทำนาย ผลปกติ*	AUC
≥ 1.0	89.6	29.0	20.1	93.3	0.589
≥ 1.1	83.3	33.2	19.9	90.9	0.608
≥ 1.2	83.3	41.1	22.0	92.5	0.556
≥ 1.3	72.9	50.2	22.6	90.3	0.555
≥ 1.4	66.7	55.2	22.9	89.3	0.559
≥ 1.5	54.2	61.4	21.8	87.1	0.618
≥ 1.6	52.1	67.2	24.0	87.6	0.576
≥ 1.7	45.8	72.6	25.0	87.1	0.574
≥ 1.8	43.8	79.7	30.0	87.7	0.454
≥ 1.9	29.2	83.0	25.4	85.5	0.571
≥ 2.0	27.1	85.5	27.1	85.5	0.542
≥ 2.1	22.9	86.3	25.0	84.9	0.613
≥ 2.2	20.8	88.8	27.0	84.9	0.591
≥ 2.3	14.6	91.3	25.0	84.3	0.738
≥ 2.4	14.6	93.8	31.8	84.6	0.633
≥ 2.5	14.6	95.4	38.9	84.9	0.500
≥ 2.6	14.6	95.4	38.9	84.9	0.500
≥ 2.7	10.4	96.3	35.7	84.4	0.589
≥ 2.8	8.3	97.5	40.0	84.2	0.542
≥ 2.9	8.3	97.5	40.0	84.2	0.542
≥ 3.0	6.3	97.5	33.3	83.9	0.722

* แสดงข้อมูลในรูปร้อยละ

AUC = area under curve

เมื่อพิจารณาจาก ROC curve ร่วมกับตารางที่ 3 พบว่าระดับของบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือที่ควรใช้ในการทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด คือที่ระดับ ≥ 2.3 มก./ดล.

วิจารณ์

ภาวะตัวเหลืองอย่างรุนแรง และภาวะ kernicterus นั้นมีโอกาสดังกล่าวได้ในการคลอดบุตรกำหนดบางรายที่มีสุขภาพแข็งแรงดี โดยทารกเหล่านั้นอาจไม่มีสัญญาณใด ๆ เลยในการที่จะ

ช่วยเตือนให้แพทย์ผู้ดูแลทราบล่วงหน้าได้ ดังนั้นการหาแนวทางในการทำนายโอกาสเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแต่ละรายจะมีส่วนช่วยในการเฝ้าระวังและติดตามทารกเหล่านั้น ได้ใกล้ชิดขึ้น จะเป็นการช่วยลดอุบัติเหตุและการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะตัวเหลืองรุนแรงได้

ปัจจุบันมีการศึกษาเพื่อหาวิธีการหรือเครื่องมือที่ใช้ในการทำนายโอกาสเกิดภาวะตัวเหลืองในทารก ได้แก่ การศึกษาของ Stevenson และคณะ¹¹ ได้ใช้ค่า end-tidal carbon monoxide ร่วมกับค่าบิลิรูบิน ที่อายุ 30 ± 6 ชั่วโมง ในการทำนายการเกิดภาวะ hyperbilirubinemia ของทารกในช่วงอายุ 7 วันแรกของชีวิต โดยมี

ทารกเข้าร่วมในการศึกษาครั้งนี้ 1,370 ราย ผลการศึกษาพบว่าระดับ end-tidal carbon monoxide และระดับบิลิรูบินที่ 30 ชั่วโมง ในทารกที่มีภาวะตัวเหลืองสูงกว่าทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง เมื่อใช้ เฉพาะค่า end-tidal carbon monoxide ที่สูงกว่าค่าเฉลี่ยในทารกทั่วไปทำนายภาวะ hyperbilirubinemia ในทารกพบว่ามีความสามารถในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 13 ค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 95.8 หากใช้เพียงค่าบิลิรูบินที่สูงกว่า 75 เปอร์เซ็นต์ไทล์ ทำนายภาวะ hyperbilirubinemia ในทารก พบว่าค่าในการทำนายผลผิดปกติ ร้อยละ 16.7 ค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 98.1 แต่หากใช้ ร่วมกันทั้งสองอย่างพบว่ามีความสามารถในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 6.4 และค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 99 นอกจากนี้ยังมีการศึกษา โดยใช้ค่าบิลิรูบินของทารกที่อายุต่าง ๆ หลังคลอด ได้แก่ การศึกษา ของ Sarici และคณะ¹² ใช้บิลิรูบินที่อายุ 6 ชั่วโมงหลังคลอดเพื่อ ทำนายการเกิดภาวะ hyperbilirubinemia และ severe ABO hemolytic disease ในทารกครบกำหนดที่ผลเลือดเป็น ABO incompatibility จำนวน 136 ราย พบว่าระดับบิลิรูบิน ≥ 6 มก./ดล. ที่อายุ 6 ชั่วโมงช่วยในการทำนายภาวะ hyperbilirubinemia โดยมีค่าความไวร้อยละ 100 ค่าความจำเพาะร้อยละ 91.5 ค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 100 และค่าในการทำนายผล ผิดปกติร้อยละ 85.5 การศึกษาของ Alpay และคณะ¹³ ใช้บิลิรูบิน ที่อายุ 1 วันหลังคลอดเพื่อทำนายภาวะ hyperbilirubinemia ใน ทารกคลอดครบกำหนด จำนวน 498 ราย พบว่า ระดับบิลิรูบิน ≥ 6 มก./ดล. ที่อายุ 1 วัน ช่วยในการทำนายภาวะ hyperbilirubinemia โดยมีค่าความไวร้อยละ 90 ความจำเพาะร้อยละ 65.3 ค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 97.9 และค่าในการทำนายผล ผิดปกติร้อยละ 26.2

สำหรับการศึกษานี้ได้เลือกใช้ระดับบิลิรูบินในเลือดจาก สายสะดือเพื่อทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด เนื่องจากเป็น วิธีที่ทำได้ง่ายโดยไม่ทำให้ทารกเจ็บ และใช้เครื่องตรวจวัดระดับ บิลิรูบินที่มีอยู่เดิมไม่ต้องมีเครื่องมือที่พิเศษเพิ่มเติม ซึ่งจากการศึกษา ครั้งนี้พบว่าทารกที่มีภาวะตัวเหลืองที่ต้องให้การรักษามีระดับ บิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือสูงกว่าทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.7 ± 0.9 มก./ดล. และ 1.3 ± 0.7 มก./ดล. ตามลำดับ) ซึ่งพบว่าได้ค่าไปในแนวทางเดียวกับการศึกษา ของ Bernaldo และคณะ¹⁰ จากประเทศบราซิล ที่พบว่าทารก ที่มีภาวะตัวเหลืองมีระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือ (1.90 ± 0.4 มก./ดล.) สูงกว่าทารกที่ไม่มีภาวะที่มีภาวะตัวเหลืองอย่างมีนัย- สำคัญทางสถิติ (1.52 ± 0.49 มก./ดล.)

การศึกษานี้ยังพบว่าทารกที่คลอดด้วยวิธีใช้เครื่องดูดสุญญากาศร้อยละ 50 เกิดภาวะตัวเหลือง เป็นไปได้ว่าการคลอดด้วยวิธีนี้

ทารกมีโอกาสเกิดภาวะบาดเจ็บจากการคลอดมากกว่าการคลอดด้วย วิธีคลอดปกติและโดยการผ่าตัด (สาเหตุของการเกิดภาวะตัวเหลือง 1 ราย เกิดจาก cephalhematoma, 4 รายเกิดจาก unspecified causes) ในขณะที่การศึกษาของ Sarici และคณะ¹² ที่ศึกษาเรื่อง การใช้ระดับบิลิรูบินในเลือดของทารกที่อายุ 6 ชั่วโมง เพื่อทำนาย ภาวะตัวเหลืองและการเกิด severe ABO hemolytic disease (ศึกษาในทารกที่มีอายุครรภ์ 35-42 สัปดาห์) และการศึกษาของ Alpay และคณะ¹³ ที่ศึกษาเรื่องการใช้ระดับบิลิรูบินในเลือดของ ทารกที่อายุ 1 วันทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกคลอดครบกำหนด (ศึกษาในทารกที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 38 สัปดาห์ขึ้นไป) พบว่าวิธี การคลอดไม่มีผลต่อการเกิดภาวะตัวเหลือง ซึ่งอาจจะเนื่องจาก 2 การศึกษานี้ได้วิเคราะห์ข้อมูลโดยแยกวิธีการคลอดออกเป็นคลอด ทางช่องคลอดและคลอดโดยการผ่าตัดเท่านั้น โดยไม่มีข้อมูล การคลอดด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ

ในการศึกษานี้ที่พบว่าทารกในกลุ่มที่มีภาวะตัวเหลืองมีค่า Apgar score ที่นาที่ที่ 1 และ 5 ต่ำกว่าทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ไม่แตกต่างกันทางคลินิก เนื่องจาก คะแนน Apgar เฉลี่ยใน 2 กลุ่มต่างกันน้อยมาก และทารกทั้งหมด ที่เข้าในการศึกษานี้เป็นทารกที่มีสุขภาพด้านอื่น ๆ ดี ยกเว้น บางรายที่มีภาวะตัวเหลือง สำหรับสาเหตุที่ทำให้ทารกมีภาวะ ตัวเหลืองร้อยละ 58.3 ยังระบุไม่ได้ และในทารกที่ทราบสาเหตุ เกิดภาวะตัวเหลืองจาก ABO incompatibility, breastfeeding jaundice และ G6PD deficiency ซึ่งผลที่ได้ใกล้เคียงกับ การศึกษาก่อนหน้านี้ของสิวลักษณ์และคณะ²²

จากการศึกษาครั้งนี้ เมื่อนำระดับบิลิรูบินในเลือดจากสาย สะดือมาใช้เพื่อทำนายการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด พบว่า ระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือที่เหมาะสมในการทำนายภาวะ ตัวเหลืองโดยเป็นจุดที่มีค่า AUC (area under curve) สูงที่สุด คือค่า ≥ 2.3 มก./ดล. โดยมีค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 25.0 ค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 84.3 ค่าความไวและความ จำเพาะร้อยละ 14.6 และ 91.3 ตามลำดับ และมีค่า AUC 0.738 ซึ่งในการศึกษาของ Knudsen¹⁴ จากประเทศเดนมาร์ก ในปี ค.ศ. 1989 ก็พบว่าที่ระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือ > 40 ไมโครโมล/ลิตร (ประมาณ 2.3 มก./ดล.) มีทารกร้อยละ 57 ได้รับการส่องไฟรักษา แต่ที่ระดับ ≤ 40 ไมโครโมล/ลิตร มีทารก เพียงร้อยละ 9 ได้รับการส่องไฟรักษา นอกจากนี้มีการศึกษาอื่น ๆ ที่ใช้ระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือที่ระดับแตกต่างกัน ในการทำนายการเกิดภาวะตัวเหลืองของทารกแรกเกิด ได้แก่ การศึกษาของ Sun และคณะ¹⁸ จากประเทศจีน ใช้ค่าที่ 35 ไมโครโมล/ลิตร (2 มก./ดล.) ในการทำนายภาวะตัวเหลืองใน

ทารกแรกเกิดครบกำหนด ซึ่งมีค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 45.7 ความไวร้อยละ 68.3 แต่ทารกทุกรายไม่จำเป็นต้องได้รับการส่องไฟ บางรายก็ทำการติดตามภาวะตัวเหลืองเท่านั้น ในการศึกษาของ Knupfer และคณะ¹⁷ จากประเทศเยอรมนี ใช้ค่าที่ 30 ไมโครโมล/ลิตร (1.76 มก./ดล.) ในการทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกที่อายุครรภ์ ≥ 34 สัปดาห์ พบว่าค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 99.1 ความไวร้อยละ 90 ซึ่งทารกที่มีภาวะตัวเหลืองทุกรายได้รับการส่องไฟ

เห็นได้ว่าระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือที่ใช้ในการทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดในแต่ละการศึกษามีค่าแตกต่างกัน และค่าในการทำนายผลก็แตกต่างกันไป ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากแนวทางในการดูแลรักษาทารกที่มีภาวะตัวเหลืองแตกต่างกัน เกณฑ์ในการพิจารณาให้การส่องไฟรักษาที่ระดับบิลิรูบินแตกต่างกัน ทารกที่ศึกษามีอายุครรภ์ และเชื้อชาติแตกต่างกัน แต่ผลของทฤษฎีการศึกษามีความสอดคล้องตรงกันคือ ทารกที่มีภาวะตัวเหลืองจะมีระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือสูงกว่าทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง

ในการศึกษาครั้งนี้เมื่อนำระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือมาทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดโดยสร้างกราฟ ROC curve ดังรูปที่ 1 พบว่าพื้นที่ใต้กราฟมากกว่า 0.5 แต่ไม่เข้าใกล้ 1 แสดงว่าสามารถใช้ค่าบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือมาทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดได้ แต่เป็นเครื่องมือที่ยังไม่เหมาะสมเท่าที่ควร และเมื่อพิจารณาจากค่า AUC ดังแสดงในตารางที่ 3 พบว่าที่ระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือ ≥ 2.3 มก./ดล. มีค่า AUC มากที่สุด คือ 0.738 ซึ่งมีค่าความจำเพาะสูง แต่ความไวน้อย ดังนั้นหากจะนำผลการศึกษาที่ได้ครั้งนี้ไปใช้ประโยชน์ด้านคลินิก ควรทำการศึกษาเพิ่มเติม เช่น ใช้ระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือร่วมกับเครื่องมืออื่น ๆ เช่น เครื่องวัดระดับบิลิรูบินทางผิวหนัง (transcutaneous bilirubinometer) เพื่อติดตามระดับบิลิรูบินของทารกในช่วงวันแรก ๆ อาจช่วยเพิ่มความไวในการทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดได้มากขึ้น ซึ่งจะช่วยให้ทารกกลุ่มที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองรุนแรงได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด และช่วยลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาได้

สรุป

การศึกษานี้พบว่า ทารกที่มีภาวะตัวเหลืองมีระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือสูงกว่าทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง และค่าบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือที่เหมาะสมในการทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดครบกำหนด คือ ≥ 2.3 มก./ดล. โดยมีค่าในการทำ

ทำนายผลผิดปกติร้อยละ 25.0 ค่าในการทำนายผลผิดปกติร้อยละ 84.3 และความไวร้อยละ 14.6 อย่างไรก็ตามผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้มีค่าความไวค่อนข้างน้อย ดังนั้นเพื่อให้เกิดประโยชน์ในทางคลินิกหากจะนำระดับบิลิรูบินในเลือดจากสายสะดือไปใช้ในการทำนายภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงการใช้ร่วมกับวิธีอื่น ๆ เช่น การติดตามระดับบิลิรูบินทางผิวหนังของทารกในวันแรก ๆ เป็นต้น

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนส่งเสริมวิจัยทางแพทย วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ขอขอบคุณคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยในคนของ กรุงเทพมหานครที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย ขอขอบคุณหัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์ และผู้อำนวยการวิทยาลัยแพทยศาสตร์ กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ที่อนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัยฉบับนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics* 1998; 101: 995-8.
2. Lee KS, Perlman M, Ballantyne M, Elliott I, To T. Association between duration of neonatal hospital stay and readmission rate. *J Pediatr* 1995; 127: 758-66.
3. Soskolne EL, Schumacher R, Fyock C, Young ML, Schork A. The effect of early discharge and other factors on readmission rates of newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 373-9.
4. Liu LL, Clemens CJ, Shay DK, Davis RL, Novack AH. The safety of newborn early discharge: the Washington State experience. *JAMA* 1997; 278: 293-8.
5. Grupp-Phelan J, Taylor JA, Liu LL, Davis RL. Early newborn hospital discharge and readmission for mild and severe jaundice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 1283-8.

6. Bhutani VK, Johnson LH. Kernicterus: lessons for the future from a current tragedy. *NeoReviews* 2003; 4: e30-2.
7. Catz C, Hanson JW, Simpson L, Yaffe SJ. Summary of workshop: early discharge and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995; 96(4 Pt 1): 743-5.
8. Jirapaet K. Thai healthy newborns have a higher risk. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 1314-8.
9. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995; 96(4 Pt 1): 730-3.
10. Maisels MJ. Transcutaneous bilirubinometry. *Neoreviews* 2005; 7: e217-25.
11. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108: 31-9.
12. Sarici SU, Yurdakök M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics* 2002; 109: e53.
13. Alpay F, Sarici SU, Tosuncuk HD, Serdar MA, Inanç N, Gökçay E. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000; 106: e16.
14. Knudsen A. Prediction of the development of neonatal jaundice by increased umbilical cord blood bilirubin. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 217-21.
15. Rataj J, Kornacka M, Korman E. Usefulness of measuring bilirubin levels in cord blood for predicting hyperbilirubinemia in newborns. *Ginek Pol* 1994; 65: 276-80. (abstract)
16. Bernaldo AJ, Segre CA. Bilirubin dosage in cord blood: could it predict neonatal hyperbilirubinemia? *Sao Paulo Med J* 2004; 122: 99-103.
17. Knüpfer M, Pulzer F, Gebauer C, Robel-Tillig E, Vogtmann C. Predictive value of umbilical cord blood bilirubin for postnatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr* 2005; 94: 581-7.
18. Sun G, Wang YL, Liang JF, Du LZ. Predictive value of umbilical cord blood bilirubin level for subsequent neonatal jaundice. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2007; 45: 848-52. (abstract)
19. 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.
20. 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.
21. ประพุทธ ศิริบุญย์. การดูแลทารกแรกเกิด. ใน: วันดี วราวิทย์, ประพุทธ ศิริบุญย์, สุรางค์ เจียมจรรยา, บรรณาธิการ. *ตำรากุมารเวชศาสตร์ เล่ม 2*. กรุงเทพฯ: โฮลิสติก พับลิชชิง จำกัด; 2540. หน้า 15-8.
22. สิวลิักษณ์ กาญจนบัตร, พยงค์ บุญญฤทธิ์พงษ์. ผลการใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล. *วชิรเวชสาร* 2552; 53: 233-41.

6. Bhutani VK, Johnson LH. Kernicterus: lessons for the future from a current tragedy. *NeoReviews* 2003; 4: e30-2.
7. Catz C, Hanson JW, Simpson L, Yaffe SJ. Summary of workshop: early discharge and neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1995; 96(4 Pt 1): 743-5.
8. Jirapaet K. Thai healthy newborns have a higher risk. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 1314-8.
9. Maisels MJ, Newman TB. Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995; 96(4 Pt 1): 730-3.
10. Maisels MJ. Transcutaneous bilirubinometry. *Neoreviews* 2005; 7: e217-25.
11. Stevenson DK, Fanaroff AA, Maisels MJ, Young BW, Wong RJ, Vreman HJ, et al. Prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term infants. *Pediatrics* 2001; 108: 31-9.
12. Sarici SU, Yurdakök M, Serdar MA, Oran O, Erdem G, Tekinalp G, et al. An early (sixth-hour) serum bilirubin measurement is useful in predicting the development of significant hyperbilirubinemia and severe ABO hemolytic disease in a selective high-risk population of newborns with ABO incompatibility. *Pediatrics* 2002; 109: e53.
13. Alpay F, Sarici SU, Tosuncuk HD, Serdar MA, Inang N, Gökçay E. The value of first-day bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy term newborns. *Pediatrics* 2000; 106: e16.
14. Knudsen A. Prediction of the development of neonatal jaundice by increased umbilical cord blood bilirubin. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 217-21.
15. Rataj J, Kornacka M, Korman E. Usefulness of measuring bilirubin levels in cord blood for predicting hyperbilirubinemia in newborns. *Ginek Pol* 1994; 65: 276-80. (abstract)
16. Bernaldo AJ, Segre CA. Bilirubin dosage in cord blood: could it predict neonatal hyperbilirubinemia? *Sao Paulo Med J* 2004; 122: 99-103.
17. Knüpfer M, Pulzer F, Gebauer C, Robel-Tillig E, Vogtmann C. Predictive value of umbilical cord blood bilirubin for postnatal hyperbilirubinaemia. *Acta Paediatr* 2005; 94: 581-7.
18. Sun G, Wang YL, Liang JF, Du LZ. Predictive value of umbilical cord blood bilirubin level for subsequent neonatal jaundice. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2007; 45: 848-52. (abstract)
19. 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.
20. 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.
21. ประพุทธ ศิริปัญญ์. การดูแลทารกแรกเกิด. ใน: วันดี วราวิทย์, ประพุทธ ศิริปัญญ์, สุรางค์ เจียมจรรยา, บรรณาธิการ. *ตำรากุมารเวชศาสตร์ เล่ม 2*. กรุงเทพฯ: โอเอสดีค พับลิชชิง จำกัด; 2540. หน้า 15-8.
22. สวัสดิ์กษณ์ กาญจนบัตร, พยงค์ บุญญฤทธิ์พงษ์. ผลการใช้แนวทางการรักษาทารกแรกเกิดอายุครรภ์ ≥ 35 สัปดาห์ที่มีภาวะเหลืองของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล. *วชิรเวชสาร* 2552; 53: 233-41.