

การประเมินแนวปฏิบัติในการประเมินภาวะตัวเหลือง
ในทารกแรกเกิดที่โรงพยาบาลคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี
Evaluation of Guideline for Assessment of
Jaundice in Newborns at Khlong Luang Hospital,
Pathum Thani Province

สุชีรา แก้วประไพ*

หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาพยาบาลคลินิกและการจัดการ คณะเทคนิคการแพทย์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

สุทธิพรรณ กิจเจริญ และจิราพร สิทธิถาวร

กลุ่มวิชาจุลทรรศน์คลินิก สายวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40002

Sucheera Kaewprapai*

Master of Science in Clinical Pathology and Management, Faculty of Associated Medical Sciences,
Khon Kaen University, Nai Muang, Muang, Khon Kaen 40002

Suttiphan Kitcharoen and Jiraporn Sithithaworn

Department of Clinical Microscopy, School of Medical Technology, Faculty of Associated Medical
Sciences, Khon Kaen University, Nai Muang, Muang, Khon Kaen 40002

บทคัดย่อ

ภาวะตัวเหลืองเป็นปัญหาที่พบบ่อยในทารกแรกเกิด และจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยอย่างรวดเร็ว เพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดอาการอย่างถาวร โรงพยาบาลคลองหลวงได้ปรับแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังและวินิจฉัยภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด และได้นำมาใช้ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2556 การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสำรวจหาปัจจัยเสี่ยงของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด และประเมินแนวปฏิบัติใหม่ที่น่ามาใช้ โดยศึกษาในทารกแรกเกิดที่คลอดระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2556 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2557 จำนวน 100 ราย (ชาย 53 ราย และหญิง 47 ราย) พบว่าทุกรายมีภาวะตัวเหลือง (ค่าไมโครบิลิรูบิน > 5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ซึ่งเป็นภาวะตัวเหลืองผิดปกติร้อยละ 25 ส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุของภาวะตัวเหลือง คิดเป็นร้อยละ 50 ส่วนที่ทราบสาเหตุ คือ หนองเลือดของมารดาและลูกไม่เข้ากัน และภาวะเม็ดเลือดแดงแตกมากกว่าปกติ ซึ่งพบร้อยละ 10 และ 9 ตามลำดับ การนำแนวปฏิบัติใหม่มาใช้ช่วยให้สามารถระบุสาเหตุของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดได้เพิ่มมากขึ้น โดยภาวะตัวเหลืองที่ไม่ทราบสาเหตุ

ลดลงจากร้อยละ 84.1 เป็นร้อยละ 50 แต่มีผลให้ค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเฉลี่ยต่อรายเพิ่มสูงขึ้นประมาณ 8 เท่า ดังนั้นจึงเสนอแนวปฏิบัติเพื่อเฝ้าระวังและวินิจฉัยภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดที่ได้ปรับเพื่อให้มีค่าใช้จ่ายเหมาะสมและสามารถตรวจพบทารกแรกเกิดที่เสี่ยงต่อภาวะตัวเหลืองรุนแรงได้อย่างรวดเร็ว โดยใช้บิลิรูบินโนโมแกรมที่จำเพาะในแต่ละชั่วโมงเพื่อกำหนดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองรุนแรง

คำสำคัญ : ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด; ไมโครบิลิรูบิน; สมองพิการจากบิลิรูบิน

Abstract

Jaundice is a common problem in newborns, requiring prompt diagnosis and proper treatment to avoid irreversible bilirubin-induced brain damage. The guideline for monitoring and diagnosis of neonatal jaundice has been revised for early detection of newborns with hyperbilirubinemia and implemented at Khlong Luang Hospital since October 2013. The aims of present study were to investigate the risk factors associated with neonatal jaundice and evaluate the revised guideline for monitoring and diagnosis of neonatal jaundice. One hundred infants (53 males and 47 females) who were born between October 2013 and February 2014 were enrolled in the study. All infants had jaundice (microbilirubin > 5 mg/dL) and 25 % of them were pathological jaundice. The cause of jaundice could not be identified in 50 % of infants whereas the common causes of jaundice were ABO incompatibility and hemolysis, accounted for 10 and 9 %, respectively. Implementation of the revised guideline for monitoring and diagnosis of neonatal jaundice could reduce the number of cases with unknown cause of jaundice from 84.1 to 50 % but the cost of laboratory investigation/case was increased approximately 8 times. We have revised and proposed the new guideline for monitoring and diagnosis of neonatal jaundice which is a cost-effective protocol and facilitated early detection of newborns at risk for severe neonatal jaundice. An hour-specific bilirubin nomogram is also used for designation of risk for severe hyperbilirubinemia.

Keywords: neonatal hyperbilirubinemia; microbilirubin; bilirubin encephalopathy

1. บทนำ

ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด (neonatal jaundice) เป็นภาวะที่พบได้ถึงร้อยละ 60 ของทารกคลอดครบกำหนดและร้อยละ 80 ของทารกคลอดก่อนกำหนด เกิดจากมีระดับบิลิรูบิน (bilirubin) ในเลือดสูงกว่า 5 mg/dL ภาวะตัวเหลืองปกติจากสรีรภาพเรียกว่า physiological jaundice ระดับบิลิรูบินสูงขึ้น

ในเวลา 3-4 วันหลังคลอด โดยอาจสูงถึง 8 mg/dL และค่อย ๆ ลดลง ซึ่งไม่ก่อให้เกิดอันตรายและหายเองภายในเวลา 10-14 วัน แต่ในทารกแรกเกิดบางรายอาจมีภาวะตัวเหลืองรุนแรง เป็นภาวะตัวเหลืองที่ผิดปกติจากพยาธิสภาพ เรียกว่า pathological jaundice [1-3] การเพิ่มขึ้นของบิลิรูบินอย่างรวดเร็วหลังคลอด ถ้าเป็นบิลิรูบินชนิด conjugated bilirubin

(CB) สูงมาก อาจทำให้เกิดตับแข็ง (cirrhosis) ภาวะความดันสูงในระบบหลอดเลือดดำของตับ (portal hypertension) ถ้าเป็นบิลิรูบินชนิด unconjugated bilirubin (UCB) สูงมาก บิลิรูบินอาจผ่านแนวกันสมอง (blood brain barrier) เข้าไปสะสมในเนื้อสมอง โดยเฉพาะบริเวณ basal ganglia ทำให้เกิดอาการทางคลินิกซึ่งเป็นผลจากบิลิรูบินทำลายสมองที่เรียกว่า Kernicterus หรือ bilirubin encephalopathy และถ้าบิลิรูบินสูงเกิน 20 mg/dL (severe hyperbilirubinemia) อาจมีผลต่อการได้ยินของทารก [4-5] การเกิดอาการ Kernicterus จะสัมพันธ์กับระดับ unconjugated bilirubin ในเลือด ทารกแรกคลอดครบกำหนดที่มีระดับ unconjugated bilirubin อยู่ระหว่าง 20-25 mg/dL หรือสูงกว่า ทำให้เกิดอาการทางสมองได้ ในขณะที่ทารกแรกคลอดก่อนกำหนด โดยเฉพาะกลุ่มที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม หรือมีอาการส่งเสริมอื่น ๆ เช่น การขาดออกซิเจนอย่างรุนแรง การติดเชื้อ พบว่าระดับ unconjugated bilirubin เพียง 10-15 mg/dL ก็ทำให้เกิดอาการ Kernicterus ปัจจัยที่มีความสำคัญกับการเกิดความผิดปกติของระบบประสาท คือ ระดับของบิลิรูบินในเลือดและระยะเวลาของภาวะตัวเหลือง [6] ในปัจจุบันแนวทางการดูแลมารดาและทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลใช้เวลาไม่น้อยกว่า 72 ชั่วโมง ส่งผลให้การกลับเข้ามารักษาตัวในโรงพยาบาลของทารกแรกเกิดด้วยปัญหาตัวเหลืองสูงกว่าทารกที่อยู่ในโรงพยาบาลมากกว่า 72 ชั่วโมง [7-10] การติดตามอาการตัวเหลืองของทารกเพื่อการวินิจฉัยแยกภาวะตัวเหลืองปกติออกจากภาวะตัวเหลืองผิดปกติจึงมีความสำคัญอย่างมาก ปัจจัยที่ช่วยส่งเสริมให้เกิดความสำเร็จ คือ ความสามารถในการตรวจพบและติดตามภาวะตัวเหลืองในทารก รวมทั้งการให้การรักษาโดยเร็ว เพื่อช่วยลดระดับบิลิรูบินในร่างกายไม่ให้สูงมากจนเกินไป

และช่วยป้องกันไม่ให้เกิดความพิการทางสมองแบบถาวร [11-12] ก่อนหน้านี้นี้ได้มีการเปรียบเทียบความถูกต้องของการเลือกกลยุทธ์ที่ใช้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองรุนแรง โดยการเลือกใช้กลยุทธ์การประเมินความเสี่ยง 3 อย่าง [13] ได้แก่ (1) ค่าบิลิรูบินก่อนกลับบ้าน (ก่อน 52 ชั่วโมง) หรือ (2) ปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก หรือ (3) ใช้ร่วมกันระหว่างค่าบิลิรูบินก่อนกลับบ้านกับปัจจัยเสี่ยงทางคลินิก สรุปได้ว่าค่าบิลิรูบินก่อนกลับบ้านและอายุครรภ์ เป็นวิธีประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดที่ง่ายและมีความถูกต้องแม่นยำ

ข้อมูลปี พ.ศ. 2555 โรงพยาบาลคลองหลวงมีจำนวนทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองคิดเป็นร้อยละ 52.5 นับว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนของทารกแรกเกิดที่พบมากเป็นอันดับหนึ่ง 1 และมีทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองรุนแรง ต้องส่งต่อไปรับการรักษาด้วยการส่องไฟและเปลี่ยนถ่ายเลือดคิดเป็นร้อยละ 7.7 เนื่องจากโรงพยาบาลคลองหลวงไม่มีกุมารแพทย์อยู่ประจำ ทำให้มีความหลากหลายในการเฝ้าระวังและวินิจฉัยภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด ซึ่งมักขึ้นกับการพิจารณาของแพทย์แต่ละท่าน โดยแนวปฏิบัติเดิมที่กำหนดไว้ในการประเมินภาวะตัวเหลือง คือ การตรวจ microbilirubin (MB) และ hematocrit (Hct) ให้ทารกแรกเกิดทุกราย จากการดำเนินการที่ผ่านมาพบว่า การตรวจ MB และ Hct ดำเนินการตรวจได้ไม่ครบทุกราย ทำให้ต้องมีการนัดตรวจติดตามภาวะตัวเหลืองภายหลัง ในปีงบประมาณ 2557 โรงพยาบาลคลองหลวง โดยคณะกรรมการสหวิชาชีพของโรงพยาบาล ได้ร่วมกันปรับแนวปฏิบัติในการดูแลทารกแรกเกิด โดยทารกแรกเกิดทุกรายเมื่ออายุครบ 48 ชั่วโมง และทารกแรกเกิดที่กลับบ้านก่อน 48 ชั่วโมง จะต้องได้รับการประเมินภาวะตัวเหลือง โดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC, ABO

grouping, Rh typing, reticulocyte count, Coombs' test, G6PD, MB ร่วมกับ thyroid screening ซึ่งจะช่วยทำให้สามารถประเมิน วินิจฉัย และ ค้นหาสาเหตุของภาวะตัวเหลืองได้พร้อมกัน

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด รวมทั้ง ประเมินแนวปฏิบัติที่นำมาใช้ใหม่ เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการประเมินภาวะตัวตามแนวปฏิบัติใหม่ และปรับปรุงให้เหมาะสมเพื่อนำมาใช้ในการบริการ การเฝ้าระวังและการวินิจฉัยภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด ของโรงพยาบาลคลองหลวง

2. วิธีการศึกษา

2.1 แนวปฏิบัติในการประเมินภาวะตัวเหลือง

2.1.1 แนวปฏิบัติเดิม กำหนดให้มีการ ประเมินภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดทุกราย โดยการตรวจ MB และ Hct เมื่อทารกอายุครบ 48 ชั่วโมง ก่อนจำหน่ายกลับบ้าน หรือทันทีที่พบว่าทารกมีอาการ ตัวเหลืองที่มองเห็นด้วยตาเปล่าก่อน 48 ชั่วโมง หรือ หากจำหน่ายทารกกลับบ้านก่อนอายุ 48 ชั่วโมง ให้นัด ประเมินภาวะตัวเหลืองเมื่ออายุ 48 ชั่วโมง หรือเมื่อ อายุ 4 วัน หรือตามความเหมาะสม

2.1.2 แนวปฏิบัติใหม่ กำหนดให้มีการ ประเมินภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดทุกราย ตาม standing order ประกอบด้วย การตรวจ MB, CBC, ABO grouping, Rh typing, reticulocyte count, Coombs' test และ G6PD เมื่อทารกอายุครบ 48 ชั่วโมงก่อนจำหน่ายกลับบ้าน หรือทันทีที่พบว่าทารกมี อาการตัวเหลืองที่มองเห็นด้วยตาเปล่าก่อน 48 ชั่วโมง หรือหากจำเป็นต้องจำหน่ายทารกกลับบ้านก่อนอายุ 48 ชั่วโมง ต้องมีการประเมินภาวะตัวเหลืองก่อน จำหน่ายกลับบ้าน

2.2 การเก็บข้อมูล

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) เมื่อได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัย ขอนแก่น (HE572097) ได้ดำเนินการเก็บข้อมูลทั่วไป และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของทารกแรกเกิด ที่คลอดในโรงพยาบาลคลองหลวงทุกราย และของ มารดา จากเวชระเบียนผู้ป่วยและจากระบบ hospital information system (HIS) การเก็บข้อมูลแบ่งเป็น 2 ชุด คือ ก่อนใช้แนวทางปฏิบัติใหม่ เก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 พฤษภาคม 2556 ถึง 30 กันยายน 2556 เพื่อใช้ เปรียบเทียบกับข้อมูลเมื่อใช้แนวปฏิบัติใหม่ และหลัง ใช้แนวทางปฏิบัติใหม่ เก็บข้อมูลตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2556 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2557 โดยมีเกณฑ์ในการ คัดเลือกตัวอย่าง ดังนี้

2.2.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าสู่การศึกษา ได้แก่ทารกแรกเกิดทุกรายที่คลอดมีชีวิตในโรงพยาบาล คลองหลวง จังหวัดปทุมธานี

2.2.2 เกณฑ์การไม่คัดเลือกเข้าสู่การศึกษา ได้แก่ ทารกแรกเกิดที่ต้องส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาล อื่นและไม่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือมารดามา คลอดโดยที่ไม่มีประวัติการฝากครรภ์ที่โรงพยาบาล คลองหลวง

2.3 เกณฑ์การวินิจฉัยแยกภาวะตัวเหลือง

การแยกภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด เป็นภาวะตัวเหลืองปกติ (physiological jaundice) และภาวะตัวเหลืองผิดปกติ (pathological jaundice) ใช้เกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งจาก 3 ข้อ [4] ดังนี้

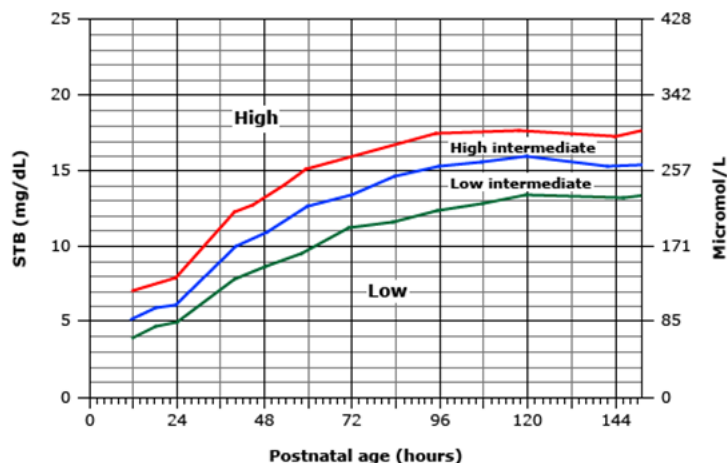
(1) พบภาวะตัวเหลือง (MB > 5 mg/dL) ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอด

(2) พบค่า MB > 12 mg/dL ในทารก คลอดครบกำหนด เมื่ออายุมากกว่า 24 ชั่วโมง

(3) พบค่า MB > 15 mg/dL ในทารก คลอดก่อนกำหนด เมื่ออายุมากกว่า 24 ชั่วโมง

และได้ประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะตัวเหลืองรุนแรง โดยนำค่า MB ที่ตรวจวัดได้ ไปจุดลงบน bilirubin nomogram ตามอายุของทารก

เมื่อเจาะตรวจ MB เทียบเป็นระดับต่างๆ ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 bilirubin nomogram [12]

2.4 เกณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับสาเหตุของภาวะตัวเหลือง

Preterm: ทารกคลอดเมื่ออายุครรภ์ < 37 สัปดาห์ [14]

Low birth weight: น้ำหนักแรกคลอด < 2,500 g [14]

Hemolysis: reticulocyte count > 4.5% [15]

Polycythemia: Hct > 65 % [16]

Sepsis: ใช้เกณฑ์ 2 ใน 3 ของ Infant SIRS criteria [17] ประกอบด้วย

(1) อุณหภูมิร่างกายวัดทางก้น > 38.5 °C หรือ < 36 °C

(2) อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) > mean + 2 SD ของแต่ละช่วงอายุ

(3) อัตราการหายใจ (respiratory rate) > mean + 2 SD ของแต่ละช่วงอายุ

(4) จำนวนเม็ดเลือดขาว > 12,000 cells/ μ l หรือ < 4000 cells/ μ l หรือ พบ young forms neutrophil >10 %

2.5 ขอบเขตการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยใช้ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างที่เป็นทารกแรกเกิดทุกรายที่คลอดมีชีวิตในโรงพยาบาลคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี และไม่ได้ส่งต่อไปรักษายังโรงพยาบาลอื่น รวมทั้งข้อมูลของมารดาที่มาคลอด โดยมีประวัติการฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลคลองหลวง

2.6 การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์ข้อมูลเป็นร้อยละ ใช้ Fisher's exact test ในการวิเคราะห์ข้อมูลที่ตัวแปรเป็นตัวแปรแจกนับ (category variable) และใช้ Mann-Whitney U test ในการวิเคราะห์ข้อมูลที่ตัวแปรเป็นตัวแปรต่อเนื่อง(interval variable) และเป็นอิสระต่อกัน

3. ผลการศึกษา

การเก็บข้อมูลทารกแรกเกิดที่คลอดมีชีวิตทุกรายหลังเริ่มใช้แนวปฏิบัติใหม่ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2556 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2557 มีทารกที่คลอดมีชีวิตทั้งหมด 118 ราย คัดออกจากการศึกษาทั้งหมด 18 ราย เป็นการคัดออกเนื่องจากมารดาไม่มีประวัติการฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลคลองหลวงจำนวน 6 ราย ทำให้ขาดข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และทารกจำนวน 12 ราย ถูกส่งตัวไปรักษาต่อยังโรงพยาบาลอื่น เป็นการส่งต่อเพื่อเปลี่ยนถ่ายเลือดจำนวน 2 ราย และอีก 10 ราย มีอาการเจ็บป่วยรุนแรงที่ทางโรงพยาบาลไม่สามารถให้การดูแลรักษาได้ ซึ่งทารกทั้ง 12 ราย นี้ ไม่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ คงเหลือทารกแรกเกิดที่คัดเข้าสู่การศึกษาจำนวน 100 ราย เป็นเพศชาย 53 ราย และหญิง 47 ราย พบว่าทุกรายมีภาวะตัวเหลือง ($MB > 5$ mg/dL) ซึ่งเป็นภาวะตัวเหลืองปกติ 75 ราย และภาวะตัวเหลืองผิดปกติ 25 ราย โดยพบภาวะตัวเหลืองใน 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอด 6 ราย พบทารกคลอดครบ

กำหนดมีค่า $MB > 12$ mg/dL จำนวน 18 ราย และพบทารกคลอดก่อนกำหนดมีค่า $MB > 15$ mg/dL จำนวน 1 ราย พบภาวะตัวเหลืองที่ทำให้สาเหตุไม่ได้มากที่สุด ร้อยละ 50 รองลงมาคือ ABO incompatibility และ hemolysis พบร้อยละ 10 และ 9 ตามลำดับ ทารกแรกเกิดกลุ่มที่มีภาวะตัวเหลืองปกติ ส่วนใหญ่พบภาวะตัวเหลืองครั้งแรกที่อายุ 24-48 ชั่วโมง คือ 49 ราย คิดเป็นร้อยละ 65 ในทารกแรกเกิดกลุ่มที่มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติพบภาวะตัวเหลืองที่อายุ 24-48 ชั่วโมง มากที่สุด คือ 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 40 รองลงมาคืออายุ 49-72 ชั่วโมง จำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 36 และพบภาวะตัวเหลืองตั้งแต่อายุน้อยกว่า 24 ชั่วโมง จำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 24 ในจำนวน 6 รายนี้ มีเพียง 3 ราย ที่ทราบสาเหตุที่ทำให้มีภาวะตัวเหลืองเร็ว (อายุน้อยกว่า 24 ชั่วโมง) คือ ABO incompatibility, hemolysis และ G6PD deficiency ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะตัวเหลืองปกติ (physiological jaundice) และภาวะตัวเหลืองผิดปกติ (pathological jaundice) แยกตามเวลาที่พบภาวะตัวเหลืองครั้งแรก

Causes	Onset of jaundice (hrs.)								
	Physiological jaundice (n= 75)				Pathological jaundice (n=25)				Grand total (n=100)
	<24	24-48	49-72	Total	<24	24-48	49-72	Total	
Unknown, n	-	26	17	43	3	1	3	7	50
ABO incompatible, n	-	4	2	6	1	2	1	4	10
Hemolysis, n	-	3	1	4	1	2	2	5	9
Low birth weight, n	-	3	3	6	-	1	-	1	7
Sepsis, n	-	3	1	4	-	2	1	3	7
Preterm, n	-	4	1	5	-	-	1	1	6
G6PD deficiency, n	-	3	1	4	1	-	-	1	5
Polycythemia, n	-	-	-	-	-	1	1	2	2
Cephalohematoma, n	-	1	-	1	-	1	-	1	2
Preterm & Low birth weight, n	-	2	-	2	-	-	-	-	2
Total, n (%)	-	49 (65) ^a	26 (35) ^a	75 (100) ^a	6 (24) ^b	10 (40) ^b	9 (36) ^b	25 (100) ^b	100 (100)

^aphysiological jaundice, ^bpathological jaundice

การประเมินภาวะตัวเหลืองด้วยสายตา (extent of jaundice) ทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองปกติมองเห็นตัวเหลืองอยู่ในระดับ 3 มากที่สุด (ร้อยละ 48) รองลงมาเป็นระดับ 2, 4 และ 1 (ร้อยละ 26.7, 13.3 และ 12.0 ตามลำดับ) ส่วนทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติมองเห็นตัวเหลืองในระดับ 4 มากที่สุด (ร้อยละ 48) รองลงมาเป็นระดับ 5 (ร้อยละ 36) และระดับ 3 และ 2 เท่ากัน (ร้อยละ 8) ค่า bilirubin nomogram ของทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองปกติ อยู่ใน low risk zone มากที่สุด (ร้อยละ 48) และอยู่ใน low intermediate risk zone มาก

เป็นอันดับที่ 2 (ร้อยละ 36) ส่วนทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติอยู่ใน high intermediate risk zone มากที่สุด (ร้อยละ 48) และ low intermediate risk zone มากเป็นอันดับที่ 2 (ร้อยละ 36) เมื่อเปรียบเทียบการกระจายตัวของจำนวนทารกที่มีภาวะตัวเหลืองระดับต่างๆ ด้วยการประเมินภาวะตัวเหลืองด้วยสายตา และ bilirubin nomogram ระหว่างกลุ่มที่มีภาวะตัวเหลืองปกติและภาวะตัวเหลืองผิดปกติ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่าไมโครบิลิรูบินและการตรวจพบภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดที่คลอดระหว่าง 1 ตุลาคม 2556 - 28 กุมภาพันธ์ 2557

Characteristics	Physiological jaundice (n=75)	Pathological jaundice (n=25)	P value
Microbilirubin, (mg/dL)*	8.9 ± 1.7	12.9 ± 2.1	< 0.0001 ^a
Extent of Jaundice, n (%)			< 0.0001 ^b
- 0	0	0	
- 1	9 (12.0)	0	
- 2	20 (26.7)	2 (8)	
- 3	36 (48.0)	2 (8)	
- 4	10 (13.3)	12 (48)	
- 5	0	9 (36)	
Bilirubin nomogram, n (%)			< 0.0001 ^b
- Low risk	36 (48.0)	1 (4)	
- Low intermediate risk	27 (36.0)	9 (36)	
- High intermediate risk	7 (9.3)	12 (48)	
- High risk	5 (6.7)	3 (12)	

*ข้อมูลนำเสนอเป็นค่า mean ± SD, ^aMann-Whitney U test, ^bFisher's exact test

เมื่อเปรียบเทียบการใช้แนวปฏิบัติใหม่กับแนวปฏิบัติเดิม โดยการเก็บข้อมูลของทารกแรกเกิดก่อนใช้แนวปฏิบัติใหม่ ตั้งแต่ 1 พฤษภาคม ถึง 30 กันยายน

2556 จำนวน 100 ราย คัดออกจากการศึกษาจำนวน 12 ราย เนื่องจากไม่มีข้อมูลผลการตรวจ MB ในทารกแรกเกิด 88 ราย ที่มีค่า MB พบว่าทุกรายมีภาวะตัว

เหลือง (ค่า MB > 5 mg/dL) เป็นภาวะตัวเหลืองปกติ 80 ราย และภาวะตัวเหลืองผิดปกติ 8 ราย (ตารางที่ 3) พบว่าการใช้แนวปฏิบัติใหม่ ทำให้ทารกทุกรายได้รับการตรวจประเมินภาวะตัวเหลือง และสามารถระบุสาเหตุของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดได้เพิ่มขึ้น โดยภาวะตัวเหลืองที่ไม่ทราบสาเหตุลดลงจากร้อยละ 84.1 เป็นร้อยละ 50 (ตารางที่ 3) แต่มีรายการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มขึ้นเป็นการตรวจ MB, CBC, reticulocyte count, G6PD, ABO grouping, Rh typing และ Coombs' test ซึ่งแนวปฏิบัติเดิมกำหนดเพียง MB และ Hct เมื่อเปรียบเทียบค่าใช้จ่าย

ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามแนวปฏิบัติเดิมมีราคาเพียง 20 บาท/ราย กรณีที่ตรวจพบภาวะตัวเหลืองจะมีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของภาวะตัวเหลือง ได้แก่ ABO grouping, Rh typing, Coombs' test และ G6PD ทำให้ค่าใช้จ่ายรวมของแนวปฏิบัติเดิมคิดเป็น 2,270 บาท เมื่อคิดเป็นค่าใช้จ่ายเฉลี่ยต่อราย (2,270/88) ได้เท่ากับ 25.8 บาท แต่แนวปฏิบัติใหม่มีค่าใช้จ่ายสูงถึง 210 บาท/ราย ดังนั้นค่าใช้จ่ายต่อรายจึงเพิ่มขึ้นประมาณ 8 เท่า (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 ข้อมูลสาเหตุภาวะตัวเหลืองของทารกแรกเกิดก่อนและหลังการใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังและวินิจฉัยทารกตัวเหลืองโรงพยาบาลคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี

Causes	ก่อนใช้			หลังใช้		
	Physiological jaundice (n=80)	Pathological jaundice (n=8)	Total n (%)	Physiological jaundice (n=75)	Pathological jaundice (n=25)	Total n (%)
Unknown, n (%)	70 (87.5)	4 (50)	74 (84.1)	43 (57.4)	7 (28)	50 (50)
ABO incompatible, n (%)	0	0	1 (1.1)	6 (8.0)	4 (16)	10 (10)
Hemolysis, n (%)	0	0	0	4 (5.3)	5 (20)	9 (9)
Low birth weight, n (%)	2 (2.5)	2 (25)	4 (4.6)	6 (8.0)	1 (4)	7 (7)
Sepsis, n (%)	0	0	0	4 (5.3)	3 (12)	7 (7)
Preterm, n (%)	6 (7.5)	0	6 (6.9)	5 (6.7)	1 (4)	6 (6)
G6PD deficiency, n (%)	0	1 (12.5)	1 (1.1)	4 (5.3)	1 (4)	5 (5)
Polycythemia, n (%)	1 (1.25)	0	0	0	2 (8)	2 (2)
Cephalohematoma, n (%)	0	0	1 (1.1)	1 (1.3)	1 (4)	2 (2)
Preterm & Low birth weight, n (%)	1 (1.25)	1 (12.5)	1 (1.1)	2 (2.7)	0	2 (2)
Total (%)	80 (100)	8 (100)	88 (100)	75 (100)	25 (100)	100 (100)

4. วิจัยรณ์

การศึกษาค้นนี้พบว่าทารกแรกเกิดทุกรายมีภาวะตัวเหลือง ซึ่งส่วนใหญ่เป็นภาวะตัวเหลืองปกติ มีเพียงร้อยละ 25 เท่านั้นที่เป็นภาวะตัวเหลืองผิดปกติ

การพบว่าทารกทุกรายมีภาวะตัวเหลืองนั้น เนื่องจากการตรวจ MB ทุกราย แตกต่างจากการรายงานการศึกษานอื่น ๆ ที่มักจะรายงานเฉพาะภาวะตัวเหลืองผิดปกติ หากมีการตรวจ MB ทุกรายอาจได้ผลที่คล้าย

ตารางที่ 4 ค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามแนวปฏิบัติเดิมและแนวปฏิบัติใหม่

Laboratory investigate	ราคาต่อหน่วย (บาท)	แนวปฏิบัติเดิม*		แนวปฏิบัติใหม่*	
		จำนวน (ราย)	รวม (บาท)	จำนวน (ราย)	รวม (บาท)
Microbilirubin	10	88	880	100	1000
Hematocrit	10	86	860	0**	0**
CBC	30	0	0	100	3000
ABO grouping	10	7	70	100	1000
Rh typing	10	6	60	100	1000
G6PD	50	5	250	100	5000
Coombs' test	50	3	150	100	5000
Reticulocyte count	50	0	0	100	5000
Total (บาท)		2,270		21,000	

*ค่าใช้จ่ายต่อรายแนวทางการปฏิบัติเดิม 20 บาท แนวทางการปฏิบัติใหม่ 210 บาท

**ค่าใช้จ่ายรวมอยู่ในการตรวจ CBC แล้ว

กัน สำหรับสาเหตุของภาวะตัวเหลืองนั้น พบว่าเป็นภาวะตัวเหลืองที่ไม่ทราบสาเหตุมากถึงร้อยละ 50 ผลการศึกษาที่ได้นี้สอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ ในประเทศไทยที่รายงานภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดโดยไม่ทราบสาเหตุไว้ตั้งแต่ร้อยละ 36.4 [18], 37.96 [19], 54.4 [20], 59.2 [21] และ 70.3 [22] ในกรณีที่ทราบสาเหตุพบว่า ABO incompatibility เป็นสาเหตุอันดับหนึ่ง ทั้งในทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองปกติและผิดปกติ โดยพบรวมทั้งหมดร้อยละ 10 คล้ายกับรายงานของ พรสวรรค์ [6] ที่พบว่า ABO incompatibility เป็นสาเหตุของภาวะตัวเหลืองรุนแรงมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 30 การศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ [18] ก็พบว่า ABO incompatibility เป็นสาเหตุของภาวะตัวเหลืองรุนแรงที่ต้องรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายเลือดมากที่สุด (ร้อยละ 21.3) และการศึกษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า [19] พบว่าสาเหตุของภาวะตัวเหลืองผิดปกติ เกิดจาก ABO incompatibility มากที่สุดเช่นกัน (ร้อยละ 7.84) นอกจากนี้

การศึกษาที่ประเทศแคนาดา [23] พบว่า ABO incompatibility เป็นสาเหตุของภาวะตัวเหลืองรุนแรงมากที่สุดเช่นกัน โดยพบมากถึงร้อยละ 51.6 (48 ราย ใน 93 ราย) ในจำนวนนี้เป็นทารกที่เกิดจากมารดาที่มีเลือดหมู่โอ คิดเป็นร้อยละ 66.7 สำหรับการศึกษครั้งนี้พบ ABO incompatibility จำนวนทั้งหมด 10 ราย และมี 7 ราย (คิดเป็นร้อยละ 70) เกิดจากมารดาที่มีเลือดหมู่โอ ดังนั้นในกรณีที่มารดามีเลือดหมู่โอจึงควรมีการเฝ้าระวังภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดอย่างใกล้ชิด เนื่องจากมีโอกาสเกิดภาวะตัวเหลืองผิดปกติได้มากกว่ามารดาที่เลือดหมู่อื่น ๆ และจากข้อมูลเวลาที่ตรวจพบภาวะตัวเหลืองครั้งแรกของตัวอย่างในกลุ่มที่เกิดภาวะตัวเหลืองจาก ABO incompatibility นั้น พบว่ามีทารก 1 ราย ที่เกิดภาวะตัวเหลืองภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอด ดังนั้นควรเริ่มเฝ้าระวังภาวะตัวเหลืองภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอด เนื่องจากทารกกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะตัวเหลืองรุนแรง [4,24] สาเหตุของภาวะตัว

เหลืองที่พบมากเป็นอันดับที่สองในการศึกษาค้างนี้ คือ hemolysis พบร้อยละ 9 และอันดับที่สาม คือ low birth weight และ sepsis พบร้อยละ 7 เท่ากัน การวินิจฉัย hemolysis และ sepsis นี้แพทย์เป็นผู้ให้การวินิจฉัย โดยผู้ทำการศึกษาเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของทารกแรกเกิด ซึ่งมีข้อจำกัด คือ โรงพยาบาลไม่มีกุมารแพทย์ประจำ ดังนั้นแพทย์ผู้ให้การวินิจฉัยจึงเป็นแพทย์เวรประจำวันนั้น ๆ นอกจากนี้โรงพยาบาลยังมิได้มีการกำหนดเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะดังกล่าวไว้เป็นลายลักษณ์ การวินิจฉัยจึงเป็นไปตามเกณฑ์อ้างอิงที่แพทย์แต่ละท่านถือปฏิบัติ จากการตรวจสอบข้อมูลของทารกที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามี hemolysis ทั้ง 9 ราย พบว่าหากใช้เกณฑ์การวินิจฉัย ได้แก่ มีอาการตัวเหลือง ค่า reticulocyte count สูงกว่าปกติ และค่า Hct ต่ำกว่าปกติ [15] จะมีเพียงรายเดียว ที่เข้าเกณฑ์ทั้ง 3 ข้อ รายอื่น ๆ พบว่ามีค่า reticulocyte count สูงกว่าค่าอ้างอิงที่ใช้ คือ 4.5 % เพียงอย่างเดียว ในกลุ่มนี้มีบางรายที่ค่า MCV ต่ำกว่าปกติ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากมีฮีโมโกลินต่ำ [25] สำหรับการวินิจฉัย sepsis นั้นอาศัยประวัติการคลอด ผลการตรวจร่างกายและอาการทางคลินิกของมารดาและทารก ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ คือ การเพาะเชื้อจากเลือด สารคัดหลั่ง ปัสสาวะ หรือน้ำไขสันหลัง ซึ่งโรงพยาบาลคลองหลวงยังไม่ได้เปิดบริการ การตรวจพื้นฐานที่ช่วยบ่งชี้ sepsis ได้ในเบื้องต้น คือ CBC ทารกแรกเกิดที่มี sepsis จำนวน WBC อาจอยู่ในเกณฑ์ปกติในการตรวจครั้งแรก หากตรวจซ้ำใน 12 ชั่วโมงต่อมา อาจมีจำนวน WBC สูงขึ้น ($>12,000/\mu\text{l}$) หรือต่ำลง ($<5,000/\mu\text{l}$) จำนวน absolute neutrophil อาจสูงหรือต่ำ แต่ immature neutrophil จะสูงขึ้น ทำให้ immature neutrophil : total neutrophil (I:T) ratio > 0.2 นอกจากนี้จำนวนเกล็ด

เลือดมักลดลงน้อยกว่า $150,000/\mu\text{l}$ [26] งานวิจัยนี้ได้ตรวจสอบข้อมูลของทารกที่ได้รับการวินิจฉัย sepsis ทั้ง 7 ราย พบว่า ค่า WBC อยู่ในเกณฑ์ปกติทุกราย มี 5 ราย จาก 7 ราย ที่ค่า I:T > 0.2 ส่วนอีก 2 รายที่เหลือมีค่า 0.18 และ 0.19 และทุกรายมีจำนวนเกล็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งหากมีประวัติและผลการตรวจร่างกายของทารกแรกเกิดและมารดาสนับสนุน เช่น ทารกมีอาการ fetal distress, fetal tachycardia มีอุณหภูมิร่างกายไม่คงที่ มีทั้งอุณหภูมิต่ำ-มีไข้ ชีพจรกวน ไม่ดูดนม และอาการอื่น ๆ ขึ้นกับสาเหตุของ sepsis มารดามีไข้ หรือ chorioamnionitis หรือมีน้ำคร่ำเดินก่อนคลอดนานเกิน 18 ชั่วโมง จะช่วยในการวินิจฉัย sepsis ได้มากขึ้น [26,27] ดังนั้นจึงควรมีการกำหนดแนวปฏิบัติและเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ hemolysis และ sepsis ไว้เป็นลายลักษณ์ เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ได้ถือปฏิบัติเป็นแนวทางเดียวกัน ซึ่งจะส่งผลให้การดูแลรักษาทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

การใช้แนวปฏิบัติใหม่ในการเฝ้าระวังและวินิจฉัยทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลือง ทำให้ทารกทุกรายได้รับการตรวจประเมินภาวะตัวเหลือง และสามารถระบุสาเหตุของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดได้มากกว่าก่อนการใช้แนวปฏิบัติใหม่ รวมทั้งมีทารกแรกเกิดได้รับการรักษาภาวะตัวเหลืองด้วยการส่องไฟเพิ่มมากขึ้น แต่ส่งผลให้ค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อรายเพิ่มสูงขึ้นกว่าเดิมประมาณ 8 เท่า ผู้ทำการศึกษาจึงได้เสนอแนวปฏิบัติที่ปรับเปลี่ยนอีกครั้ง เพื่อให้สามารถเฝ้าระวังและวินิจฉัยทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองได้อย่างมีประสิทธิภาพและมีค่าใช้จ่ายที่เหมาะสม โดยปรับจากแนวปฏิบัติของ American Academy of Pediatrics [4] โดยให้มีการประเมินภาวะตัวเหลืองด้วยสายตาเริ่มตั้งแต่ 6-12 ชั่วโมงหลังคลอด หากสังเกตเห็นอาการตัวเหลืองจึง

เจาะเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการ (รูปที่ 2) ควบคู่กับการนำ bilirubin nomogram [28] มาใช้ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองรุนแรง (ตารางที่ 5) โดยนำค่า MB ที่วัดได้มาใส่ใน bilirubin nomogram ตามอายุทารกแรกเกิดเมื่อตรวจค่า MB และจัดแบ่งกลุ่มออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ low risk, low intermediate risk, high intermediate risk และ high risk เพื่อเป็นแนวทางในการจำหน่ายและนัดติดตาม ในรายที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองรุนแรง ควรเจาะเลือดตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อสาเหตุและให้การรักษาที่เหมาะสม ซึ่งจะสามารถลดค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการของรายที่ไม่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะตัวเหลืองรุนแรงลงได้ แนวปฏิบัติที่ปรับเปลี่ยนนี้ได้ปรับให้เหมาะสมกับโรงพยาบาลคลองหลวง ซึ่งเป็นโรงพยาบาลชุมชนที่ไม่มีกุมารแพทย์

ประจำ เพื่อให้สามารถค้นพบทารกที่มีอาการตัวเหลืองได้อย่างรวดเร็วจึงเริ่มการสังเกตอาการตัวเหลืองตั้งแต่ 6-12 ชั่วโมงหลังคลอด ทั้งนี้เพื่อส่งต่อไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลแม่ข่ายได้โดยเร็ว เมื่อเปรียบเทียบกับแนวปฏิบัติในการดูแลทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองของภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล [29] แนวปฏิบัติที่ปรับเปลี่ยนนี้จะไม่มีการแยกปฏิบัติระหว่างทารกคลอดก่อนกำหนด (preterm infant) และคลอดครบกำหนด (term infant) รวมทั้งเกณฑ์ที่ใช้เพื่อแยกระหว่างภาวะตัวเหลืองปกติและตัวเหลืองผิดปกติ ได้ใช้เกณฑ์ของโรงพยาบาลแม่ข่าย คือ ทารกคลอดครบกำหนดใช้ค่า MB > 12 mg/dL และทารกคลอดก่อนกำหนด ใช้ค่า MB > 15 mg/dL ทั้งนี้เพื่อเพิ่มความสะดวกในการนำไปปฏิบัติสำหรับโรงพยาบาลชุมชนที่มีบุคลากรทางแพทย์จำนวนไม่มาก

ตารางที่ 5 Guideline for discharge and follow up

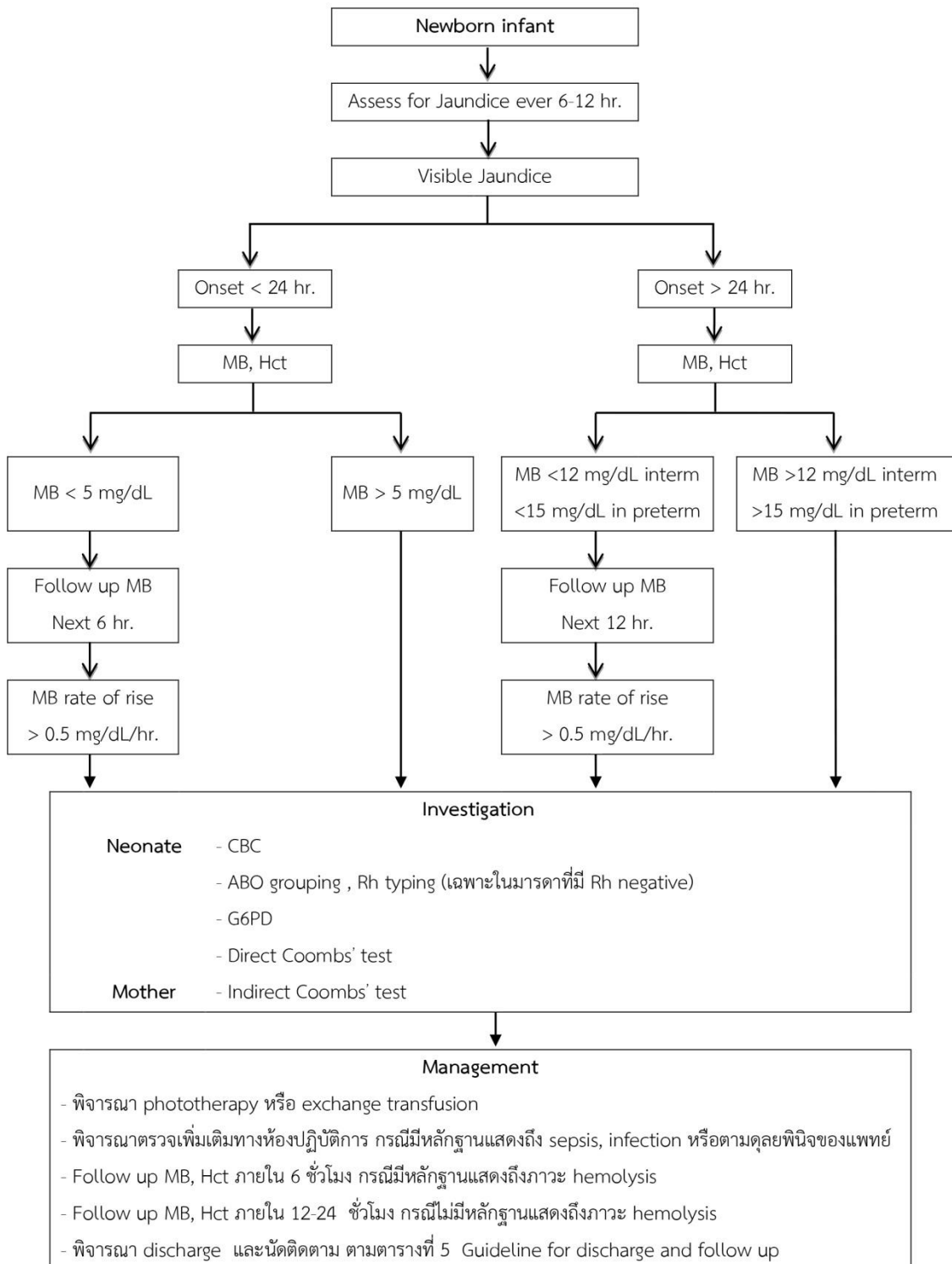
MB in bilirubin nomogram	Monitor MB (hrs.)	Follow up
Low risk (zone 1)	-	- ให้กลับบ้าน นัดตามปกติ
Low intermediate risk (zone 2)	- ใน 12-24 (1 ครั้ง)	- หากกลับบ้านภายใน 72 ชม. ให้นัด ใน 120 ชม. - หากไม่ข้าม zone 3 ให้กลับบ้าน นัด OPD ใน 96-120 ชม.
High intermediate risk (zone 3)	- ใน 8-12 (2 ครั้ง)	- หากไม่ข้าม zone 4 ให้กลับบ้าน นัด OPD ใน 48-72 ชม.
High risk (zone 4)	- ใน 6-8 จนกว่าไม่อยู่ใน zone 4 และไม่ได้รับการส่องไฟ	- นัด OPD ใน 24-48 ชม.

ปรับปรุงจากแนวปฏิบัติของ American Academy of Pediatrics [4]

5. สรุปผลการศึกษา

การใช้แนวปฏิบัติใหม่ในการเฝ้าระวังและวินิจฉัยทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลือง ของโรงพยาบาลคลองหลวง ช่วยให้สามารถระบุสาเหตุของภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดได้มากกว่าแนวปฏิบัติ

เดิม แต่ทำให้ค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่อรายเพิ่มสูงขึ้นกว่าเดิมประมาณ 8 เท่า งานวิจัยนี้จึงได้เสนอแนวปฏิบัติที่ปรับเปลี่ยนเพื่อลดค่าใช้จ่ายลง แต่ยังคงมีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยภาวะตัวเหลืองทารกแรกเกิดได้อย่างรวดเร็ว



รูปที่ 2 แนวทางปฏิบัติในการเฝ้าระวังและวินิจฉัยภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดโรงพยาบาลคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี (ปรับปรุงจากแนวปฏิบัติของ American Academy of Pediatrics [4])

6. กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้บางส่วนได้รับการสนับสนุนจากคณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

7. รายการอ้างอิง

- [1] Piazza, A.J. and Stoll, B.J., 2007, Jaundice and Hyperbilirubinemia in the Newborn, pp. 756-766, In Kliegman, R.M., Pehrman, R.E., Jhonson, H.B. and Stanton, B.F. (Eds.), Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Ed., W.B. Saunder, Philadelphia.
- [2] พิมพ์รัตน์ ไทยธรรมยานนท์, 2545, ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด, น. 96-106, ใน พิมพ์รัตน์ ไทยธรรมยานนท์ (บรรณาธิการ), การดูแลทารกแรกเกิด, ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, กรุงเทพฯ.
- [3] อุไรวรรณ โชติเกียรติ, 2549, Neonatal hyperbilirubinemia, น.59-64, ใน ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช, ชัยสิทธิ์ แสงทวีสิน, สมจิต ศรีอุดมขจร และสมใจ กาญจนางค์กุล (บรรณาธิการ), ปัญหาโรคเด็กที่พบบ่อย, สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี, นนทบุรี.
- [4] American Academy of Pediatrics, 2004, Subcommittee on hyperbilirubinemia, clinical practice guideline: Management of hyperbilirubinemia in newborn infant 35 or more weeks of gestation, Pediatrics 114: 297-316.
- [5] วราภรณ์ แสงทวีสิน, 2548, Best practice in neonatal jaundice, น. 229-242, ใน สรยุทธ สุภาพรรณชาติ (บรรณาธิการ), Best Practice in Neonatal Care, บริษัทนาเพรส จำกัด, กรุงเทพฯ.
- [6] พรสวรรค์ เจียประเสริฐ, 2552, สาเหตุ ปัจจัยเสี่ยง และผลการรักษาของทารกแรกเกิดที่มีตัวเหลืองรุนแรงซึ่งได้รับการเปลี่ยนถ่ายเลือด, พุทธชินราชวารสาร 26(3): 229-242.
- [7] Maisels, M.J. and Kring, E.A., 1998, Length of stay jaundice and hospital readmission, Pediatrics 101: 995-998.
- [8] Lee, K.S., Perlaman, M., Ballantyne, M., Elliott, I. and To, T., 1995, Association between duration of neonatal hospital stay and readmission rate, J. Pediatr. 127: 758-766.
- [9] Soskolne, E.L., Schumacher, R., Fyock, C., Young, M.L. and Schork, A., 1996, The effect of early discharge and other factors on readmission rates of newborns, Arch. Pediatric. Adolesc. Med. 150: 373-379.
- [10] Grupp-Phelan, J., Taylor, J.A., Liu, L.L. and Davis, R.L., 1999, Early newborn hospital discharge and readmission for mild and severe jaundice, Arch. Pediatric. Adolesc. Med. 153: 1283-1288.
- [11] MacDonald, M.G., 1995, Hidden risks: Early discharge and bilirubin toxicity due to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, Pediatrics 96: 734-738.
- [12] Bhutani, V.K., Johnson, L. and Sivieri, E.M., 1999, Predictive ability of a predischage hour-specific bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns,

- Pediatrics 103: 6-14.
- [13] Keren, R., Luan, X., Friedman, S., Saddlemire, S., Cnaan, A. and Bhutani, V.K., 2008, A comparison of alternative risk-assessment strategies for predicting significant neonatal hyperbilirubinemia in term and near-term infants, Pediatrics 121: e170, DOI: 10.1542/peds.2006-3499.
- [14] แพรวพรรณ นุชกัฏฐิ, 2533, ทารกเกิดก่อนกำหนดและน้ำหนักตัวน้อย (Preterm, Low Birth Weight Neonatal), น. 92-98, ใน สาริตโหดระกิตย, ประพุทธ ศิริบุญย และอนันต์ เตชะเวช (บรรณาธิการ), ปัญหาที่พบบ่อยในทารกแรกเกิด การดูแลรักษา, ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพฯ.
- [15] วิบูลย์ กาญจนพัฒน์กุล, 2554, Neonatal Jaundice, น. 441-446, ใน ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช, สมใจ กาญจนพงศ์กุล และศิริลักษณ์ เจนนุวัตร (บรรณาธิการ), Pocket Book of Pediatrics, สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี, นนทบุรี.
- [16] Rosenkrantz, T.S., 2003, Polycythemia and hyperviscosity in the newborn, Semin. Thromb. Hemost. 29: 515-527.
- [17] Goldstein, B., Giroir, B. and Randolph, A., 2005, International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics, Pediatr. Crit. Care Med. 6: 2-8.
- [18] Sanpavat, S., 2005, Exchange transfusion and its morbidity in ten-year period at King Chulalongkorn Hospital, J. Med. Assoc. Thai 88: 588-592.
- [19] เกศสิริ กรสิทธิกุล, แสงแข ชำนาญวนกิจ และปริยาพันธ์ แสงอรุณ, 2551, ผลของการใช้แนวทางปฏิบัติในการดูแลรักษาทารกที่มีภาวะตัวเหลืองต่ออัตราการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาล ภาวะตัวเหลืองอย่างรุนแรงและค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาล, เวชสารแพทยทหารบก 61: 185-192.
- [20] ไชยะ วิสุทธธีรตันมณี, 2551, ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Intensified Phototherapy เปรียบเทียบกับ Conventional Phototherapy ในการรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองโรงพยาบาลภูเขียว, ขอนแก่นเวชสาร 32: 49-61.
- [21] วราภรณ์ วิสุทธธีรตันมณี, 2547, การรักษาภาวะตัวเหลืองในเด็กทารกแรกเกิดด้วย Intensified Phototherapy เปรียบเทียบกับ Conventional Phototherapy, ขอนแก่นเวชสาร 28: 151-164.
- [22] Prachukthum, S., Nunnarumit, P., Pienvichit, P., Chuansumrit, A., Songdej, D., Kajanachumpol, S., et al, 2009, Genetic polymorphisms in Thai neonates with hyperbilirubinemia, Acta Paediatr. 98: 1106-1110.
- [23] Sgro, M., Campbell, D. and Shah, V., 2006, Incidence and causes of severe neonatal hyperbilirubinemia in Canada, CMAJ 12: 587-590.
- [24] American Academy of Pediatrics Steering Committee on Quality Improvement and Management, 2004, Classification of recommendations for clinical practice

- guideline, Pediatrics 114: 874-877.
- [25] Srivorakun, H., Fucharoen, G., Changtrakul, Y., Komwilaisak, P. and Fucharoen, S., 2011, Thalassemia and hemoglobinopathies in Southeast Asian newborns: Diagnostic assessment using capillary electrophoresis system, Clin. Biochem. 44: 406-411.
- [26] กรรณิการ์ วงศ์ภาวิทย์ และจันทนา พันธุ์บุรณะ, 2540, การติดเชื้อในทารกแรกเกิด, น. 313-325, ใน กฤษณา เฟื่องสา และสุกัญญา ทักษพันธุ์ (บรรณาธิการ), คู่มือทารกแรกเกิด, หน่วยเวช นิทัศน์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, ขอนแก่น.
- [27] วิบูลย์ กาญจนพัฒน์กุล, 2549, Neonatal Sepsis, น. 385-391, ใน ศรีศุภลักษณ์ สิงคาล วนิชม, ชัยสิทธิ์ แสงทวีสิน, สมจิต ศรีอุดมขจร และสมใจ กาญจนางศ์กุลม (บรรณาธิการ), ปัญหาโรคเด็กที่พบบ่อย, สำนักพิมพ์กรุงเทพเวช สาร, กรุงเทพฯ.
- [28] Bhutani, V.K., Johnson, L. and Sivieri, E.M., 1999, Predictive ability of a predischarge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns, Pediatrics 103: 6-14.
- [29] Kramer, L.I., 1969, Advancement of dermal icterus in the jaundice newborn, Amer. J. Dis. Child 118: 454-458.