

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

1. ทารกที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ ถ้ามีกลุ่มเลือดเอหรือบี เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเหลืองผิวดำ 5.76 เท่า เมื่อเทียบกับทารกที่มีกลุ่มเลือดโอ
2. ถ้าทารกมีกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่มีระดับฮีโมโกลบินในเลือดจากรก  $< 15$  กรัม/ดล. เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเหลืองเพิ่มขึ้นอีก 2.97 เท่า
3. ทารกที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ ที่มีระดับแอนติบอดีต่อกลุ่มเลือดเอหรือบี  $\geq 1:64$  มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเหลืองผิวดำ
4. Direct Coombs Test (DCT) มีความไวต่ำในการวินิจฉัยภาวะบิลิรูบินผิวดำใน ABO incompatibility

#### อภิปรายผลการวิจัย

1. การศึกษาภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิวดำ (ภาวะตัวเหลือง) ในเด็กทารกแรกเกิดไทย เป็นเรื่องที่ต้องทำการศึกษา เนื่องจากสาเหตุและอัตราการเกิดภาวะบิลิรูบินสูงผิวดำของแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างกัน ในอดีตการศึกษาระดับบิลิรูบินที่ปกติมีข้อจำกัด เนื่องจากวิธีการตรวจวัดระดับบิลิรูบินต้องใช้วิธีเจาะเลือด จึงมีรายงานการศึกษาระดับบิลิรูบินในเด็กทารกในเชิงที่เป็นการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) มีน้อย แต่ในปัจจุบันมีวิธีการวัดที่สะดวกและไม่ทำให้ทารกเกิดความเจ็บปวดในการวัด คือการใช้เครื่องมือวัดผ่านผิวหนัง (Transcutaneous bilirubinometer) ซึ่งเป็นเครื่องมือที่ได้รับการทดสอบแล้วว่า เมื่อใช้วัดเด็กทารกเชื้อชาติต่าง ๆ <sup>32</sup> มีความน่าเชื่อถือสูงเพราะใช้วิธี multiwavelength spectral reflectance ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับวิธี HPLC (gold standard) พบว่ามีค่า correlation = 0.929 <sup>30</sup> แต่เมื่อทารกได้ผ่านการส่องไฟ ค่าระดับบิลิรูบินที่วัดได้จากเครื่องมือชนิดนี้จะไม่แม่นยำ ซึ่งในการศึกษานี้ ผู้วิจัยจะไม่ใช้เครื่องมือวัดบิลิรูบินผ่านทางผิวหนัง ทำการวัดระดับบิลิรูบินในทารกที่ผ่านการส่องไฟ

2. ผู้วิจัยใช้ระดับบิลิรูบินของทารกขณะอายุ 0-24 ชม. ที่มากกว่า 7 มก/ดล. และขณะอายุ 24-48 ชม. ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 12 มก/ดล. เป็นระดับที่สูงผิวดำ ซึ่งเป็นการอ้างอิงระดับบิลิรูบินที่ได้จากการศึกษาทารกเชื้อชาติอื่น เนื่องจากระดับบิลิรูบินที่ปกติของทารกแต่ละเชื้อชาติมีความแตกต่างกัน ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับระดับบิลิรูบินที่ปกติของทารกแรกเกิด

ไทย ดังนั้นในอนาคตควรมีการศึกษาหาระดับบิลิรูบินที่ปกติของทารกแรกเกิดไทย เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานใช้กับทารกแรกเกิดเชื้อชาติไทย

3. การตัดสินใจให้การรักษาในทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลือง ขึ้นกับแพทย์ผู้ดูแลทารกขณะนั้น โดยแพทย์เหล่านั้นจะไม่ได้รับข้อมูลจากทางคณะผู้ทำวิจัยก่อนการตัดสินใจให้การรักษา แต่เมื่อแพทย์ผู้ดูแลได้ตัดสินใจให้การรักษาและขอทราบข้อมูล ทางคณะผู้ทำวิจัยจึงจะเปิดเผยข้อมูลให้ทราบ เพื่อเป็นประโยชน์ในการรักษาทารกที่มีภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ

4. ในการศึกษาใช้วิธีการสุ่มตัวอย่าง โดยใช้วิธีสะดวกของผู้เก็บตัวอย่างเลือดจากรก (convenient sampling) เนื่องจากต้องอาศัยบุคลากรทางการแพทย์ เช่น พยาบาล, นิสิตแพทย์ เก็บเลือดให้ ซึ่งไม่น่าจะมีอคติเกิดขึ้นในการศึกษานี้ เนื่องจากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ข้อมูลพื้นฐานของทารกทั้ง 2 กลุ่ม (กลุ่มเลือดโอ และกลุ่มเลือดเอหรือบี) มีความคล้ายคลึงกัน เช่น น้ำหนักแรกคลอดไม่แตกต่างกัน อุบัติการณ์การเกิดภาวะพร่องเอนไซม์จี6พีดี ในทารกแต่ละกลุ่มเท่ากัน (ร้อยละ 11) อัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงคล้ายคลึงกัน (0.8-1) อายุครรภ์เฉลี่ยมีความคล้ายคลึงกัน (37.5, 38.5 สัปดาห์)

5. การศึกษาครั้งนี้ได้ติดตามทารกจนถึงอายุ 48 ชม. เท่านั้น เนื่องจากมารดาที่มากลอดจะอยู่โรงพยาบาลประมาณ 48 ชม. หลังคลอด จึงไม่สามารถติดตามระดับบิลิรูบินในทารกที่มีอายุมากกว่า 48 ชม. ได้ ดังนั้นอาจมีทารกบางรายที่มีระดับบิลิรูบินสูงขึ้นขณะอายุ 48-72 ชม. ซึ่งการศึกษานี้ไม่สามารถครอบคลุมถึงระดับบิลิรูบินที่สูงผิดปกติของทารกที่มีอายุ > 48 ชม. ได้

6. ในการศึกษาในทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ 35 ราย พบภาวะเหลืองผิดปกติ 13 ราย (ร้อยละ 37) ซึ่งสูงกว่าการศึกษาของ P. Han และคณะ<sup>10</sup> ที่ศึกษาการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติของทารกกลุ่มนี้ในประเทศสิงคโปร์ 251 ราย ซึ่งพบว่าภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ 51 ราย (ร้อยละ 20.3) และมีเพียง 7 ราย (ร้อยละ 13.7 ของทารกที่มีภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ) ที่ต้องการการรักษา เนื่องจาก 5 ราย มีภาวะระดับบิลิรูบินสูงเร็ว อีก 2 ราย มีระดับบิลิรูบินสูงมากเนื่องจากไม่ได้ให้การรักษาดังแต่เนิ่น ๆ แต่ในการศึกษานี้ทารกที่ระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ 13 ราย มี 12 ราย (ร้อยละ 92.3 ของทารกที่มีภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ) ต้องการการรักษาโดยการส่องไฟภายใน 48 ชม. จึงไม่มีทารกรายใดถูกนำไปทำการถ่ายเปลี่ยนเลือด (Exchange – transfusion) เมื่อวิเคราะห์ร่วมกับข้อมูลที่ได้จากการศึกษาของ นพ. ประพุทธ ศิริบูรณ์ และคณะ<sup>1</sup> ที่ทำการศึกษาที่รพ.รามาธิบดี พบว่าร้อยละ 33 ของทารกกลุ่มนี้มีภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ (> 13.5 กรัม/ดล.) หลังอายุ 48 ชม. และร้อยละ 10 หลังอายุ 72 ชม. ดังนั้น ในการศึกษาถ้าติดตามวัดบิลิรูบินในทารกกลุ่มนี้นานกว่า 72 ชม. น่าจะพบ

อุบัติการณ์การเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติมากกว่าร้อยละ 37 และเนื่องจากร้อยละ 92 (12/13) ของทารกกลุ่มนี้ที่มีระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ มีระดับบิลิรูบินขณะอายุ 24-48 ชม. สูงในระดับที่ต้องการการรักษาด้วยการส่องไฟใน 48 ชม. ดังนั้นจึงมีอาจกล่าวได้ว่า การเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติในทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่คลอดจากมารดาไทยกลุ่มเลือดโอ มักเป็นภาวะระดับบิลิรูบินสูงที่ไม่รุนแรง ดังนั้นการเข้าสู่ระบบการเร่งรัดการจำหน่ายทารกกลับบ้าน (Early discharge programme) เช่น ในประเทศที่พัฒนาแล้ว ในประเทศไทยยังต้องกระทำด้วยความระมัดระวังในทารกกลุ่มนี้ ซึ่งถ้าจำเป็นต้องจำหน่ายกลับบ้านเร็ว การวัดระดับฮีโมโกลบินในเลือดจากรกน่าจะมีประโยชน์ในการช่วยการตัดสินใจของแพทย์

ถ้ากำหนดให้ ABO Hemolytic Disease of the Newborn (ABO HDN) หมายถึง ภาวะที่ตรวจพบกลุ่มเลือดที่เข้าได้กับ ABO incompatibility ร่วมกับการเกิดภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติภายใน 48 ชม. และตรวจพบ Direct Coombs Test (DCT) ในเลือดจากรกให้ผลบวก จากการศึกษาที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ ABO HDN ร้อยละ 7 ของมารดากลุ่มเลือดโอ เปรียบเทียบกับการศึกษาของ P. Han และคณะ<sup>10</sup> พบอุบัติการณ์ ABO HDN ร้อยละ 3.7 ของมารดากลุ่มเลือดโอ

7. การศึกษาที่พบว่าระดับบิลิรูบินของทารกกลุ่มเลือดโอ ขณะอายุ 0-24, 24-48 ชม. มีความแตกต่างจากทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่มีฮีโมโกลบินในเลือดจากรก < 15 กรัม/ดล. อย่างมีนัยสำคัญ ( $P = 0.000877$  และ  $0.000285$  ตามลำดับ) แต่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่มีฮีโมโกลบินในเลือดจากรก  $\geq 15$  กรัม/ดล. กลับพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร่วมกับผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่มีฮีโมโกลบินในเลือดจากรก < 15 กรัม/ดล. เสี่ยงต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงรุนแรงมากกว่าทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่มีฮีโมโกลบินในเลือดจากรก  $\geq 15$  กรัม/ดล. ถึง 2.97 เท่า น่าจะแสดงให้เห็นว่า ความรุนแรงของการเกิดภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติ ขึ้นกับความรุนแรงของการเกิดภาวะการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) แต่ปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของการเกิดการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) เช่น IgG subclass, Monocyte - Macrophage system ยังต้องการการศึกษาเพื่อให้เข้าใจถึงกลไกที่แท้จริงในการเกิดภาวะการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolysis) ต่อไป<sup>10</sup>

8. ทารกกลุ่มเลือดโอ ที่มีฮีโมโกลบินในเลือดจากรก < 15 กรัม/ดล. ไม่พบว่าเสี่ยงต่อการเกิดภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติมากขึ้น เมื่อเทียบกับทารกกลุ่มเลือดโอ ที่มีฮีโมโกลบินในเลือดจากรก  $\geq 15$  กรัม/ดล. แต่ทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ และมีฮีโมโกลบินในเลือดจากรก < 15 กรัม/ดล. เสี่ยงต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติมากกว่าทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ และมีฮีโมโกลบินในเลือดจากรก  $\geq 15$

กรัม/ดล. น่าจะสรุปได้ว่า การตรวจพบภาวะซีด (ฮีโมโกลบินในเลือดจากรก < 15 กรัม/ดล.) ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติ แต่การตรวจพบภาวะซีดร่วมกับมีลักษณะของ ABO incompatibility (ทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี มารดากลุ่มเลือดโอ) จึงจะทำให้ทารกเสี่ยงต่อการเกิดภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติ

9. จากการศึกษาที่ทารกที่คลอดจากมารดาที่มีระดับแอนติบอดี  $\geq 1:64$  จึงจะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเหลืองผิดปกติ แต่ทารกที่คลอดจากมารดาที่มีระดับแอนติบอดีสูง พบว่าไม่ได้ทำให้ทารกเหล่านั้นเสี่ยงต่อการเกิดภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติมากขึ้น เช่น ทารกที่คลอดจากมารดาที่มีระดับแอนติบอดี 1:256 ไม่ได้เสี่ยงต่อการเกิดภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติกว่าทารกที่คลอดจากมารดาที่มีแอนติบอดี 1:128 ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Kumari ในประเทศอินเดีย<sup>20</sup> และ P. Han ในสิงคโปร์<sup>10</sup> โดยได้อธิบายไว้ว่า ปัจจัยอื่นที่มีผลต่อความรุนแรงของการเกิดภาวะการแตกทำลายเม็ดเลือดแดง เช่น subclass IgG อาจมีบทบาทต่อความรุนแรงของการทำลายเม็ดเลือดแดงมากกว่าระดับแอนติบอดีในมารดา ซึ่งต้องการการศึกษาต่อไป

10. จากจำนวนทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ ทั้งหมด 35 ราย ตรวจ DCT ในเลือดจากรกจำนวน 26 ราย 9 ราย ไม่ได้ตรวจเนื่องจากตัวอย่างเลือดเก็บไว้นานกว่า 48 ชั่วโมง ผลการตรวจจึงเชื่อถือไม่ได้ และเนื่องจากจำนวนที่ศึกษาน้อยมาก คือ 26 ราย จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า ทารกกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ และมี DCT ในเลือดจากรกให้ผลบวก เสี่ยงต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติมากกว่าทารกที่มี DCT ในเลือดจากรกให้ผลลบหรือไม่ เนื่องจากจำนวนตัวอย่างมีน้อย แต่ถ้าทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่ใหญ่กว่านี้อาจพบว่า DCT ในเลือดจากรกที่ให้ผลบวก อาจช่วยทำนายการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติในทารกกลุ่มนี้ได้บ้างแต่ไม่แน่ชัด และในทางปฏิบัติการเป็นไปได้อย่าง

11. ในการศึกษาที่พบว่าค่าความไว และความจำเพาะ ของการตรวจพบ DCT ในเลือดจากรกให้ผลบวกต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติของทารกกลุ่มเลือดเอหรือบี ที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือดโอ = 36% และ 86% ตามลำดับ ซึ่งพบว่าใกล้เคียงกับการศึกษาของ P. Han และคณะ<sup>10</sup> ในประเทศสิงคโปร์ ซึ่งพบว่าค่าความไว และความจำเพาะ ของการตรวจพบ DCT ในเลือดจากรกให้ผลบวกต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติ ร้อยละ 45 และร้อยละ 87 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าการใช้ DCT ในการคัดกรองทารกที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติเนื่องจาก ABO incompatibility จึงไม่น่าเป็นวิธีที่ดีนัก

ข้อผิดพลาดที่อาจพบได้ในการศึกษานี้ได้แก่

1. อคติที่เกิดจากการวัดระดับบิลิรูบิน ถ้าผู้วัดทราบผลเลือด ได้แก้ไขโดยไม่ให้ผู้วัดทราบผลเลือดล่วงหน้าก่อนทำการวัด
2. ในการศึกษาครั้งนี้ ไม่ได้แยกการตรวจชนิดของแอนติบอดีในมารดาว่าเป็น IgG หรือ IgM ซึ่งการแยกตรวจเฉพาะชนิด IgG จะเป็นการสะท้อนให้เห็นถึงระดับแอนติบอดีที่แท้จริงที่ผ่านสายสะดือไปยังทารก ได้ดีกว่า
3. ในการศึกษา นี้ นอกจากกลุ่มเลือดระบบเอบีโอ และ อาร์ เอช (ดี) แอนติเจนแล้ว ผู้วิจัยไม่ได้ตรวจหมู่เลือดอื่น เช่น อาร์ เอช (อี), อาร์ เอช (ซี) แอนติเจน ซึ่งอาจพบว่าเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะเหลืองในทารกแรกเกิดได้ เนื่องจาก anti E., anti C อาจพบได้ในหญิงตั้งครรภ์ที่ถูกกระตุ้นให้สร้างแอนติบอดีจากบุตรรายแรก หรือจากการเคยได้รับเลือดมาก่อน แต่เนื่องจากภาวะ Rh-E, Rh-C incompatibility พบอุบัติการณ์น้อย เพียงร้อยละ 0.0005 – 0.08<sup>12,33</sup> ของหญิงตั้งครรภ์ ผู้วิจัยจึงเชื่อว่าการไม่ได้ตรวจหา minor blood group อื่น จะไม่ทำให้การสรุปผลของงานวิจัยนี้ผิดพลาด และการตรวจ minor blood group เช่น อาร์ เอช (อี), อาร์ เอช (ซี) แอนติเจน น่าจะมีความสำคัญกรณีที่ทารกมีภาวะบิลิรูบินสูงผิดปกติ, DCT ให้ผลบวก และตรวจไม่พบภาวะ ABO incompatibility
4. ในการศึกษา นี้ ทารกที่ตรวจพบ DCT ในเลือดจากรกให้ผลบวก ผู้วิจัยไม่ได้ทำการตรวจ Elution test เพื่อยืนยันว่า DCT ที่ให้ผลบวกนั้นเกิดจาก ABO incompatibility จริง ดังนั้นการสรุปว่า DCT ที่ให้ผลบวกนั้นเกิดจากภาวะ ABO incompatibility อาจคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริงได้ แต่เนื่องจากการศึกษาของ พิมลพรรณ รัตนศิริวานิช และคณะ<sup>33</sup> ในปี 2540 ศึกษาสาเหตุของ DCT ในเลือดจากรก เด็กไทย 2,100 ราย พบ 33 ราย มี DCT ให้ผลบวก โดยพบว่า 32 ราย (ร้อยละ 97) เกิดจาก ABO incompatibility และอีก 1 ราย (ร้อยละ 3) เกิดจาก Rh-E incompatibility ซึ่งทารกและมารดามีเลือดกลุ่มโอ ทั้งคู่ ดังนั้นผู้วิจัยจึงเชื่อว่าโอกาสที่ DCT ในเลือดจากรก (ของทารกกลุ่มเลือดเอ หรือ บี ที่คลอดจากมารดากลุ่มเลือด โอ) ซึ่งให้ผลบวกจะมีสาเหตุจาก minor blood group incompatibility เช่น Rh-E incompatibility น่าจะน้อยมาก ไม่น่าจะทำให้การสรุปผลที่ได้ผิดพลาดไปจากความเป็นจริง

### ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษาครั้งนี้จำนวนตัวอย่างมีขนาดเล็ก ด้วยข้อจำกัดของเวลาที่ใช้ในการศึกษา และความผิดพลาดในด้านปฏิบัติระหว่างเก็บตัวอย่างเลือด เช่น เก็บเลือดใน EDTA tube แต่ไม่ได้เขย่า ทำให้เลือดแข็งตัว ตรวจ CBC ไม่ได้ จำนวนเลือดน้อยไปไม่พอตรวจ ซึ่งได้แก้ไขข้อผิดพลาดนี้โดยได้ชี้แจงแก่เจ้าหน้าที่ที่เก็บเลือด และพยายามให้ผิดพลาดน้อยที่สุด เพื่อให้ได้จำนวนตัวอย่างมากที่สุด
2. เนื่องจากการเก็บข้อมูลต้องอาศัยการทำงานร่วมกันหลาย ๆ ฝ่าย เช่น ห้องคลอด เจ้าหน้าที่เก็บเลือดส่งห้องปฏิบัติการ แพทย์ที่เก็บข้อมูล แพทย์ที่เจาะเลือดมารดา ดังนั้นควรวางแผนการเก็บข้อมูลให้รัดกุมเป็นขั้นตอน ป้องกันการสูญเสียตัวอย่างเลือดโดยไม่จำเป็น เช่น หลอด CBC มีก้อนเลือดแข็ง เลือดไม่พอตรวจ ตัวอย่างเลือดค้างนานเกิน 48 ชม. ทำให้จำนวนตัวอย่างมีน้อยและสรุปผลการศึกษาไม่ได้