นิพนธ์ต้นฉบับ

Comparison of phototherapy rates and clinical outcomes between 2022 and 2004 American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia

Yada Suphasit

Department of Pediatrics, Sukhothai Hospital

Received July 14, 2024 Revised September 12, 2024 Accepted September 27, 2024

Abstract

Background: The American Academy of Pediatrics (AAP) has revised new guidelines for managing hyperbilirubinemia in infants of 35 or more weeks of gestation (AAP 2022), which adjust treatment criteria by raising the bilirubin threshold, as no evidence of neurotoxicity was found at lower bilirubin levels. This change may reduce the need for phototherapy and allow infants to be discharged earlier to home and family.

Objective: To compare the rate of phototherapy, duration of phototherapy, length of hospital stay, age, and bilirubin levels at the start of treatment, as well as the readmission rate for hyperbilirubinemia in infants, using the clinical practice guidelines from AAP 2022 and AAP 2004.

Methods: This study used an interrupted time series quasi-experimental design, including infants of 35 or more weeks of gestation born between November and December 2023 under the AAP 2004 guidelines (control group) and between February and April 2024 under the AAP 2022 guidelines (intervention group) at Sukhothai Hospital, Thailand. Statistical analyses included t-tests and exact probability tests.

Results: A total of 290 infants were included, with 145 infants in the intervention group and 145 infants in the control group. No significant difference was found in the rate of phototherapy (20.7% vs. 23.5%, p=0.336), the duration of phototherapy (30 hours, p=0.927), or the length of hospital stay (4 days, p=0.324) between the two groups. However, infants in the intervention group were older at treatment initiation (110.0 ± 46.66 hours vs. 80.9 ± 29.12 hours, p=0.003), had higher bilirubin levels (18.5 ± 2.98 mg/dL vs. 16.9 ± 1.82 mg/dL, p=0.011), and had a higher rate of readmission for jaundice (53.3% vs. 26.5%, p=0.026) compared to infants in the control group.

Conclusion: The AAP 2022 guidelines did not reduce the rate or duration of phototherapy, or the length of hospital stay for infants with hyperbilirubinemia, compared to the AAP 2004 guidelines. Infants under the AAP 2022 guidelines were older at treatment initiation, had higher bilirubin levels, and were

readmitted more frequently. Post-discharge follow-up is important, as some infants may require readmission due to higher bilirubin levels.

Keywords: Hyperbilirubinemia, Neonatal Jaundice, Phototherapy, American Academy of Pediatrics 2022 (AAP 2022)

การศึกษาเปรียบเทียบอัตราการส่องไฟและผลการรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดระหว่างแนวทางปฏิบัติทางคลินิกของสมาคมกุมารแพทย์แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 2022 กับปี ค.ศ. 2004

ญดา ศุภสิทธิ์

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสุโขทัย

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: สมาคมกุมารแพทย์แห่งอเมริกาได้ออกแนวทางการดูแลรักษาทารกที่มีภาวะตัวเหลืองฉบับใหม่ (AAP 2022) ซึ่งปรับเกณฑ์ในการรักษาโดยเพิ่มระดับบิลิรูบินสูงขึ้น เนื่องจากระดับเดิมไม่พบภาวะพิษต่อระบบประสาท และเพื่อลดการส่องไฟ เพื่อให้ทารกกลับบ้านและอยู่กับครอบครัวได้เร็วขึ้น

วัตถุประสงค์:.เพื่อศึกษาผลของการใช้แนวทางปฏิบัติทางคลินิกของ AAP 2022 ต่ออัตราการส่องไฟ ระยะเวลาการส่องไฟ จำนวนวันนอนโรงพยาบาล ระดับบิลิรูบินและอายุทารกเมื่อเริ่มให้การรักษา อัตราการกลับมารักษาซ้ำในทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลือง โดยเทียบกับ AAP 2004

วิธีการศึกษา: เป็นการวิจัยแบบกึ่งทดลอง รูปแบบ interrupted time study ศึกษาในทารกแรกเกิดอายุครรภ์ตั้งแต่ 35 สัปดาห์ขึ้นไปในโรงพยาบาลสุโขทัย โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังเป็น 2 กลุ่มโดยทารกที่เกิดในเดือนพฤศจิกายนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2566 ใช้แนวทางของ AAP 2004 เป็นกลุ่มควบคุม และทารกที่เกิดในเดือนกุมภาพันธ์ถึงเดือนเมษายน พ.ศ.2567 ใช้แนวทางของ AAP 2022 เป็นกลุ่มทดลอง สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล ได้แก่ t-test และ exact probability test

ผลการศึกษา: จำนวนทารก 290 ราย แบ่งเป็นกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม กลุ่มละ 145 ราย พบว่าอัตราการส่องไฟไม่ต่างกัน (ร้อยละ 20.7 และร้อยละ 23.5, p= 0.336) ระยะเวลาการส่องไฟ 30 ชั่วโมง (p= 0.927) และจำนวนวันนอนโรงพยาบาล 4 วัน (p=0.324) เท่ากัน แต่ในกลุ่มทดลองทารกมีอายุที่เริ่มรักษามากกว่า (110.0 ± 46.66 ชั่วโมงและ 80.9 ± 29.12 ชั่วโมง, p=0.003) มีค่าระดับบิลิรูบินสูงกว่า (18.5 ± 2.98 mg/dL และ 16.9 ± 1.82 mg/dL, p=0.011) และมีอัตราการกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำเพื่อรักษาภาวะตัวเหลืองมากกว่าในกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 53.3 และร้อยละ 26.5, p=0.026)

สรุป: แนวทางการดูแลรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองของ AAP 2022 ไม่ได้ช่วยลดอัตราการส่องไฟ ระยะเวลาการส่องไฟหรือจำนวนวันนอนโรงพยาบาล โดยทารกจะมีอายุและค่าระดับบิลิรูบินสูงกว่าและอัตราการกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำมากกว่าทารกที่ใช้แนวทางของ AAP 2004 ดังนั้นจึงต้องเน้นการนัดติดตามทารกหลังจากกลับบ้าน เพราะอาจจะมีระดับบิลิรูบินที่สูงขึ้นจนถึงเกณฑ์ที่ต้องกลับมารักษาได้

คำสำคัญ: ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด, การส่องไฟ, แนวทางปฏิบัติทางคลินิกของสมาคมกุมารแพทย์แห่งอเมริกาปี 2022

บทนำ

สมาคมกุมารแพทย์แห่งอเมริกา หรือ American Academy of Pediatrics (AAP) ได้ปรับปรุงแนวทางการดูแลภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดอายุครรภ์ตั้งแต่ 35 สัปดาห์ขึ้นไปในปี พ.ศ. 2565 แทนฉบับเดิมของปี พ.ศ. 2547 ซึ่งแนวทางปฏิบัติฉบับใหม่ (AAP 2022) ได้มีการปรับเปลี่ยนเกณฑ์ของระดับบิลิรูบินในการส่องไฟสูงขึ้นกว่าเกณฑ์ในแนวทางปฏิบัติฉบับเดิม (AAP 2004) เนื่องจากไม่พบภาวะพิษต่อระบบประสาทหากค่าบิลิรูบินไม่มากจนเกินเกณฑ์การเปลี่ยนถ่ายเลือดของแนวทางของ AAP 2004 โดยเกณฑ์การส่องไฟพิจารณาจากอายุครรภ์ อายุชั่วโมงหลังเกิดที่ตรวจระดับบิลิรูบิน (total serum bilirubin, TSB) และประเมิน hyperbilirubinemia neurotoxicity risk factors เพื่อเลือกใช้กราฟเกณฑ์รักษา และมุ่งเน้นการติดตามทารกหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาลแล้ว โดยพิจารณาจำนวนวันนัดจากความห่างของค่า TSB กับเกณฑ์ส่องไฟ และปัจจัยเสี่ยงต่อระดับบิลิรูบินที่สูง หากช่วงที่นัดติดตาม พบว่าทารกมีภาวะตัวเหลืองมากขึ้นจนถึงเกณฑ์ที่ต้องส่องไฟ จึงจะให้นอนโรงพยาบาลอีกครั้งเพื่อให้การรักษา[1-5]

อุบัติการณ์ทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองของโรงพยาบาลสุโขทัย จากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง 3 ปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2564 ถึงปี พ.ศ. 2566 เท่ากับร้อยละ 15.5, 13.4, และ 18.9 ตามลำดับ (โดยใช้แนวทางเดิม AAP 2004 ในการดูแล) ใกล้เคียงกับโรงพยาบาลปทุมธานีและโรงพยาบาลภูเขียวเฉลิมพระเกียรติ จ.ชัยภูมิ มีอุบัติการณ์ภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดร้อยละ 12.2 และ 15.6 ตามลำดับ[6-8] โดยทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองในโรงพยาบาลสุโขทัย มีจำนวนวันนอนโรงพยาบาลโดยเฉลี่ย 4-6 วัน (ในรายที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง วันนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 2-3 วัน) และอุบัติการณ์ของทารกตัวเหลืองที่กลับมารักษาซ้ำด้วยภาวะตัวเหลืองภายใน 7 วันหลังจำหน่ายเมื่อแรกเกิดที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ร้อยละ 5.4 และโรงพยาบาลท่าตูม จังหวัดสุรินทร์ พบร้อยละ 13.45 [9-10]

ในปี พ.ศ. 2567 กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสุโขทัย ได้เริ่มนำแนวทางของ AAP 2022 มาใช้ในการดูแลรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลือง ผู้วิจัยจึงมีความสนใจในการศึกษาผลของการใช้แนวทางปฏิบัติของ AAP 2022 ว่าทารกที่มีภาวะตัวเหลืองต้องได้รับการรักษาเพิ่มขึ้นหรือลดลง อัตราการกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำด้วยภาวะตัวเหลืองเป็นอย่างไร โดยเปรียบเทียบกับข้อมูลการดูแลรักษาทารกตามแนวทางปฏิบัติของ AAP 2004 ในอดีตก่อนการนำแนวทางใหม่มาใช้ เพื่อนำผลมาปรับปรุงพัฒนาแนวทางการดูแลรักษา และติดตามทารกที่มีภาวะตัวเหลืองให้มีประสิทธิภาพ และป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อทารก

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการส่องไฟของทารกที่มีภาวะตัวเหลืองที่ได้รับการดูแลรักษาตามแนวปฏิบัติทางคลินิกของ AAP 2022 กับ AAP 2004 ในทารกแรกเกิดที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 35 สัปดาห์ขึ้นไป
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาภาวะตัวเหลืองระหว่างการรักษาตามแนวปฏิบัติทางคลินิกของ AAP 2022 กับ AAP 2004 ในทารกแรกเกิดที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 35 สัปดาห์ขึ้นไป ได้แก่ ระยะเวลาการส่องไฟ (ชั่วโมง) จำนวนวันนอนโรงพยาบาล อัตราการกลับมารักษาซ้ำด้วยภาวะตัวเหลือง อายุทารก (ชั่วโมง) ที่เริ่มให้การรักษา และค่าระดับบิลิรูบิน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) เมื่อเริ่มให้การรักษา

นิยามศัพท์เฉพาะ

ทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติ หมายถึง ทารกแรกเกิดที่มีสารบิลิรูบินในเลือดในปริมาณที่สูงกว่าปกติ ทำให้ผิวหนังและตาขาวของเด็กเป็นสีเหลือง โดยมีค่าระดับบิลิรูบินสูงกว่าหรือเท่ากับค่าระดับบิลิรูบินในกราฟตามอายุ (ชั่วโมง) และอายุครรภ์ (สัปดาห์) ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่ต้องได้รับการรักษา

ค่าระดับบิลิรูบิน หมายถึง ค่าระดับบิลิรูบินที่ตรวจจากในเลือด (total serum bilirubin, TSB) หน่วยเป็นมิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

อัตราการส่องไฟ หมายถึง ร้อยละของจำนวนทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองผิดปกติที่ได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟต่อจำนวนทารกแรกเกิดทั้งหมดในช่วงที่ใช้แนวทางปฏิบัติทางคลินิกฉบับเดียวกัน

ระยะเวลาการส่องไฟ หมายถึง ระยะเวลา (ชั่วโมง) ที่นับเริ่มการส่องไฟจนถึงสิ้นสุดการส่องไฟโดยนับรวมชั่วโมงทุกครั้งที่มานอนโรงพยาบาล

จำนวนวันนอนโรงพยาบาลรวม หมายถึง จำนวนวัน (วัน) ของการนอนรักษาในโรงพยาบาลนับตั้งแต่เวลาที่รับเข้ารักษาจนถึงเวลาที่จำหน่าย โดยนับรวมการนอนตั้งแต่แรกเกิดและการนอนโรงพยาบาลซ้ำด้วยเรื่องภาวะตัวเหลืองที่ต้องมารักษา

การกลับมารักษาซ้ำ (readmission) หมายถึง การที่ทารกแรกเกิดต้องมานอนโรงพยาบาลซ้ำด้วยภาวะตัวเหลืองที่ค่าบิลิรูบินถึงระดับที่ต้องรักษา โดยนับการนอนโรงพยาบาลในช่วงแรกเกิดเป็นครั้งที่ 1 หากต้องมานอนโรงพยาบาลซ้ำด้วยภาวะตัวเหลืองในครั้งต่อไปจึงนับเป็นการกลับมารักษาซ้ำ

การส่องไฟ (phototherapy) หมายถึง การรักษาภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดที่มีระดับบิลิรูบินสูงผิดปกติโดยการใช้เครื่องส่องไฟแสงสีฟ้า (LED) ความเข้มแสง 30 ไมโครวัตต์/ตารางเมตร/นาโนเมตร ($\mu W/m^2/nm$) ระยะห่างจากทารก 15-20 เซนติเมตร ส่องไปที่ผิวของทารกแรกเกิดที่ถอดเสื้อผ้า แต่ใส่แผ่นฟิล์มปิดตาเพื่อป้องกันแสงกระทบจอประสาทตา

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยกึ่งทดลอง โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่มใน 2 ช่วงเวลาที่มีการนำแนวทางใหม่ AAP 2022 มาใช้ในโรงพยาบาลสุโขทัยตั้งแต่ต้นปี พ.ศ. 2567 แทนแนวทางเดิม AAP 2004 ซึ่งถือปฏิบัติมาก่อน เพื่อเปรียบเทียบข้อมูลผลการดูแลรักษาทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองจาก 2 แนวทางปฏิบัติดังกล่าว (Retrospective Interrupted time design, quasi-experimental research, retrospective data collection, cohort 2 groups : AAP 2004 group and AAP 2022 group)

โดยเก็บข้อมูลในกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มทดลอง เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังในทารกแรกเกิดอายุครรภ์ตั้งแต่ 35 สัปดาห์ขึ้นไปที่ใช้แนวทางปฏิบัติทางคลินิกของ AAP 2022 ในช่วงเดือนกุมภาพันธ์ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2567

2. กลุ่มควบคุม เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังในทารกแรกเกิดอายุครรภ์ตั้งแต่ 35 สัปดาห์ขึ้นไปที่ใช้แนวทางปฏิบัติทางคลินิกของ AAP 2004 ในช่วงเดือนพฤศจิกายนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2566

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา คือ ทารกแรกเกิดที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 35 สัปดาห์ขึ้นไปที่เกิดในโรงพยาบาลสุโขทัย ช่วงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2566 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2567

เกณฑ์การคัดเข้าของกลุ่มตัวอย่าง

1. ทารกแรกเกิดที่อายุครรภ์อย่างน้อย 35 สัปดาห์

2. ทารกแรกเกิดที่มาติดตามการรักษาได้ต่อเนื่องและสามารถเก็บข้อมูลได้ครบถ้วน

เกณฑ์การคัดออกของกลุ่มตัวอย่าง

1. ทารกแรกเกิดที่มีภาวะวิกฤตที่ต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกวิกฤต (NICU) ซึ่งต้องนอนโรงพยาบาลนานด้วยภาวะเจ็บป่วยอื่น ๆ

2. ทารกแรกเกิดที่ขอไปติดตามหลังคลอดที่โรงพยาบาลชุมชนใกล้บ้าน

ขนาดกลุ่มตัวอย่าง การคำนวณกลุ่มตัวอย่างจากโปรแกรม Stata® 16.1

โดยการเก็บข้อมูล Pilot study ที่โรงพยาบาลสุโขทัย จำนวนทารกแรกเกิดที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 35 สัปดาห์ขึ้นไป 30 ราย เป็นทารกเกิดในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2566 (ทารกใช้แนวทางของ AAP 2004) จำนวน 15 ราย และทารกเกิดในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2567 (ทารกใช้แนวทางของ AAP 2022) จำนวน 15 ราย พบว่าทารกแรกเกิดที่ต้องกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำในแนวทาง AAP 2022 ร้อยละ 20 (3 รายใน 15 ราย) และทารกที่ใช้แนวทาง AAP 2004 ร้อยละ 6 (1 รายใน 15 ราย) โดยประมาณการศึกษาแบบไม่ด้อยกว่า (Non inferiority study) power 80% และ alpha error 0.05 ต้องใช้จำนวนทารกแรกเกิดที่ใช้แนวทางแบบใหม่ (AAP 2022) 143 รายและแนวทางแบบเดิม (AAP 2004) 143 ราย รวมขนาดตัวอย่างทั้งสิ้น 286 ราย

การเก็บรวบรวมข้อมูล เมื่อโครงการวิจัยได้รับการรับรองจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์แล้วจึงขออนุญาตผู้อำนวยการโรงพยาบาลสุโขทัย ขอเก็บข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียน โดยสืบค้นเลขที่โรงพยาบาลของทารกแรกเกิดทุกรายที่เกิดในช่วงเดือนพฤศจิกายนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2566 และช่วงเดือนกุมภาพันธ์ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2567 แล้วจึงคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออก โดยคัดเลือกผู้ป่วยทุกรายเรียงตามลำดับเลขที่โรงพยาบาลจนได้จำนวนผู้ป่วยครบตามขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณไว้ (ไม่ได้ทำ sample matching ระหว่าง 2 กลุ่ม)

ข้อมูลที่เก็บรวบรวมได้แก่

1. ข้อมูลมารดา เช่น อายุมารดา จำนวนการตั้งครรภ์ อายุครรภ์ที่คลอด (สัปดาห์) โรคประจำตัวของมารดา ภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมในการตั้งครรภ์ครั้งนี้ วิธีการคลอด ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น หมู่เลือด (ABO, Rh) ค่าฮีมาโตคริต (Hematocrit, Hct) ผลการตรวจคัดกรองโรคธาลัสซีเมีย ผลตรวจโรคติดเชื้อต่าง ๆ (anti-HIV, anti-HBs, HBsAg, VDRL)

2. ข้อมูลทารก ได้แก่ เพศ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกเกิด (กรัม) อายุ (ชั่วโมง) ที่ตรวจพบภาวะตัวเหลือง ร้อยละของน้ำหนักทารกที่ลดลงจากแรกเกิด (ในวันที่ตรวจพบภาวะตัวเหลือง) ค่าระดับบิลลิรูบินที่เริ่มให้การส่องไฟ ค่าระดับบิลลิรูบินที่หยุดให้การส่องไฟ จำนวนชั่วโมงที่ให้การรักษาด้วยการส่องไฟ ประเภทของการส่องไฟรักษา (single or intensive phototherapy) จำนวนวันนอนโรงพยาบาล ค่าระดับบิลลิรูบินเมื่อติดตามนัดที่อายุ 7-10 วัน ประวัติครอบครัวที่มีภาวะตัวเหลืองที่ต้องได้รับการรักษา ประวัติโรคเลือดในครอบครัว ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ หมู่เลือด (ABO, Rh) ค่าฮีมาโตคริต (Hematocrit, Hct) ลักษณะของเม็ดเลือดแดง (RBC morphology) CBC, G6PD, DAT, Reticulocyte count ชนิดของนมที่รับประทาน จำนวนครั้งของการถ่ายอุจจาระและปัสสาวะต่อวัน

สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูลการวิจัย

ลักษณะข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างใช้สถิติ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การเปรียบเทียบข้อมูล 2 กลุ่ม ใช้สถิติ t-test และ exact probability test และกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Stata® 16.1

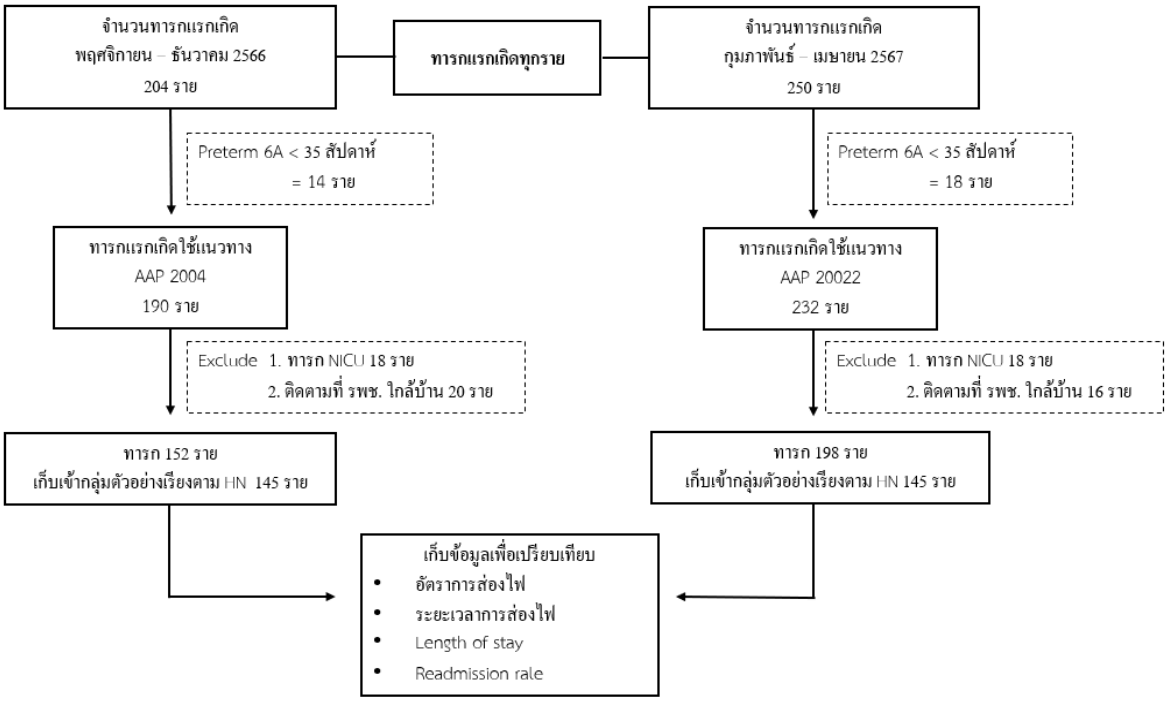
หลักจริยธรรมการทำวิจัยในมนุษย์

งานวิจัยผ่านการประเมินและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดสุโขทัย ประเทศไทย เอกสารรับรองโครงการวิจัยเลขที่ IRB No. 49/2024

ผลการศึกษา

ทารกแรกเกิดที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 35 สัปดาห์ขึ้นไปที่คัดเข้าทำการศึกษาจำนวน 290 ราย โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ทารกที่ได้รับการดูแลด้วยแนวทางของ AAP 2004 (กลุ่มควบคุม) จำนวน 145 ราย และทารกที่ได้รับการดูแลด้วยแนวทางของ AAP 2022 (กลุ่มทดลอง) จำนวน 145 ราย (รูปที่ 1)

ลักษณะทั่วไปของทารกทั้ง 2 กลุ่ม มีความคล้ายคลึงกันทั้งข้อมูลของทารกและข้อมูลของมารดา ได้แก่ ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุครรภ์เฉลี่ย 38 สัปดาห์ ทารกส่วนใหญ่รับประทานนมแม่อย่างเดียว อุบัติการณ์ของการมีพังผืดใต้ลิ้นไม่ต่างกัน น้ำหนักแรกเกิด ค่าฮีมาโตคริต (hematocrit, Hct) เท่า ๆ กัน ทารกส่วนใหญ่ไม่มี neurological risk factor อายุเฉลี่ยของมารดา 28 ปี ส่วนใหญ่ตั้งครรภ์หลายครั้ง (multipara) และผ่าตัดคลอด ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าฮีมาโตคริต (hematocrit, Hct) serology ไม่แตกต่างกัน และมีจำนวนมารดาที่เป็นเบาหวานขณะตั้งครรภ์ไม่ต่างกัน (ตารางที่ 1)



รูปที่ 1 Study flow chart ของผู้ป่วยในการศึกษา

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (baseline characteristics)

ลักษณะที่ศึกษา	AAP 2004 (n = 145)	AAP 2022 (n = 145)	p value
ข้อมูลทารก			
เพศ ชาย N (%)	76 (52.4)	76 (52.4)	0.547
อายุครรภ์ (สัปดาห์) mean (SD)	38.1 (1.06)	38.0 (1.01)	0.396
น้ำหนักแรกเกิด (กรัม) mean (SD)	3064 (419.96)	3051 (379.32)	0.787
ชนิดของนม N (%)			0.113
นมแม่	100 (69.0)	97 (66.9)	
นมผสม	1 (0.7)	7 (4.8)	
นมแม่ร่วมกับนมผสม	44 (30.3)	41 (28.3)	
ภาวะพังผืดใต้ลิ้น N (%)			0.074
ไม่มี	127 (87.6)	117 (80.7)	
มี	18 (12.4)	28 (19.3)	
Hct (เจาะพร้อม TSB แรก), mean (SD)	49.8 (5.67)	50.1 (5.57)	0.699
Neurological risk factor N (%)			0.312
มี	20 (13.8)	24 (16.6)	
ไม่มี	125 (86.2)	121 (83.5)	
ทารกที่มีภาวะตัวเหลือง N (%)	34 (23.5)	30 (20.7)	0.336
ทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง N (%)	111 (76.6)	115 (79.3)	
ข้อมูลมารดา			
อายุมารดา (ปี) mean (SD)	28.0 (6.39)	28.4 (6.43)	0.654
จำนวนครั้งของการตั้งครรภ์ N (%)			
-Multipara	92 (63.5)	93 (64.1)	0.500
ประเภทการคลอด N (%)			
-ผ่าตัดคลอด	99 (68.3)	98 (67.6)	0.500
ผล serology N (%)			
-negative all	139 (95.9)	137 (94.5)	0.733
-positive (แยกตามตัว)			
antiHIV,	1 (0.7)	2 (1.4)	
HBsAg,	1 (0.7)	0	
VDRL	4 (2.8)	6 (4.1)	

ข้อมูลมารดา (ต่อ)			
Hct (ในช่วงไตรมาสที่3) mean (SD)	36.2 (2.52)	36.4 (3.13)	0.536
ABO Blood group, N (%)			0.679
A	27 (18.6)	30 (20.7)	
B	60 (41.4)	58 (4.0)	
AB	13 (9.0)	8 (5.5)	
O	45 (31.0)	49 (33.8)	
maternal GDM, N (%)	13 (9.0)	16 (11.0)	0.348
ประวัติบุตรคนก่อนตัวเหลือง N (%)			
ไม่มี	143 (98.6)	141 (97.2)	0.342
มี	2 (1.4)	4 (2.8)	

Hct, hematocrit; TSB, total serum bilirubin; GDM, gestational diabetic mellitus

ตารางที่ 2 ผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical characteristics) ทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลือง (64 ราย)

ลักษณะที่ศึกษา	**AAP 2004 (n=34) 23.5%**	**AAP 2022 (n= 30) 20.7%**	**p value**
ทารกที่ได้รับการส่องไฟ N (%)	34 (100)	30 (100)	0.336
ทารกที่เปลี่ยนถ่ายเลือด N	0	0	0
GA (week) N			0.947
35	4	2	
36	3	3	
37	3	5	
38	15	13	
> 38	9	7	
จำนวนครั้งของการส่องไฟ N (%)			0.285
1 ครั้ง	31 (91.2)	25 (83.3)	
2 ครั้ง (Rebound)	3 (8.8)	5 (16.7)	
ช่วงที่ทารกมีภาวะตัวเหลือง N (%)			0.026
First admission	25 (73.5)	14 (46.7)	
Re-admit	9 (26.5)	16 (53.3)	

ลักษณะที่ศึกษา	AAP 2004 (n=34) 23.5%	AAP 2022 (n= 30) 20.7%	p value
อายุทารกเมื่อเริ่มรักษาด้วยการส่องไฟ (ชั่วโมง) mean (SD)	80.9 (29.12)	110.0 (46.66)	0.003
Min-max	46-142	44-210	
TSB เมื่อเริ่มรักษาด้วยการส่องไฟ (mg/dL), mean (SD)	16.9 (1.82)	18.5 (2.98)	0.011
Min-max	13.0 - 20.9	11.7 - 24.5	
ร้อยละของน้ำหนักที่ลดลงเมื่อตรวจพบภาวะตัวเหลืองที่ต้องรักษา mean (SD)	6.5 (2.63)	7.4 (2.47)	0.192
จำนวนวันนอน รพ. รวม(วัน) mean (SD)	4.1 (0.65)	4.3 (1.24)	0.324
ระยะเวลาการส่องไฟ (ชั่วโมง) mean (SD)	30.6 (9.86)	30.9 (16.38)	0.927
ชนิดไฟที่ให้การรักษา N (%)			0.001
-single photoRx	16 (47.1)	3 (10.0)	
-double/intensive photoRx	18 (53.0)	27 (90.0)	
TSB เมื่อหยุดส่องไฟ (mg/dL), mean (SD)	12.2 (1.71)	11.8 (2.19)	0.442
TSB ในการนัดครั้งสุดท้าย (หลังหยุดส่องไฟ) (mg/dL), mean (SD)	10.6 (1.80)	12.5 (2.05)	<0.001
อายุของทารก (วัน) ที่นัดติดตามครั้งสุดท้าย mean (SD)	6.4 (1.02)	7.6 (1.91)	0.004
จำนวนทารกที่น้ำหนักเพิ่มขึ้นเมื่อติดตามครั้งสุดท้าย N (%)			0.501
Gain birth weight	25 (73.5)	23 (76.6)	
Not gain	9 (26.5)	7 (23.3)	
Neurological Risk factor N (%)			0.519
มี	15 (44.1)	14 (46.7)	
ไม่มี	19 (55.9)	16 (53.3)	

ลักษณะที่ศึกษา	AAP 2004 (n=34) 23.5%	AAP 2022 (n= 30) 20.7%	p value
สาเหตุของภาวะตัวเหลือง N (%)			0.279
-ABO incompatibility	8 (23.5)	9 (30.0)	
-G6PD deficiency	8 (23.5)	3 (10.0)	
-Breast feeding jaundice	16 (47.1)	17 (56.7)	
-Breast milk jaundice	0	0	
-Infection/sepsis	0	0	
-unknown cause (inconclusive)	2 (5.9)	0	
-ทารกมี cephalhematoma/ subgaleal hematoma	0	1 (3.3)	
Hct (%) mean (SD)	50.8 (5.79)	49.3 (5.25)	0.296
Blood group (ABO), N (%)			0.340
A	10 (29.4)	6 (20.0)	
B	12 (35.3)	10 (33.3)	
AB	5 (14.7)	2 (6.7)	
O	7 (20.6)	12 (40.0)	

GA, gestational age; TSB, total serum bilirubin; min, minimum; max, maximum; photoRx, phototherapy

จากทารกทั้งหมดที่ทำการศึกษาพบทารกที่มีภาวะตัวเหลืองที่ต้องได้รับการรักษาจำนวน 64 ราย เป็นทารกในกลุ่มทดลอง จำนวน 30 ราย และทารกในกลุ่มควบคุม จำนวน 34 ราย โดยทั้ง 64 รายได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟ (ไม่มีทารกคนใดที่ต้องเปลี่ยนถ่ายเลือด) ดังนั้นอัตราการส่องไฟในทารกที่ใช้แนวทางของ AAP 2022 เท่ากับร้อยละ 20.7 (30 ราย ใน 145 ราย) และอัตราการส่องไฟในทารกที่ใช้แนวทางของ AAP 2004 เท่ากับร้อยละ 23.5 (34 ราย ใน 145 ราย) ซึ่งไม่แตกต่างกันในทางสถิติ (p=0.336) (ตารางที่1) ทารกส่วนใหญ่ทั้ง 2 แนวทางมีภาวะตัวเหลืองที่ต้องได้รับการส่องไฟจำนวน 1 ครั้ง (กลุ่มทดลอง ร้อยละ 83.3 และ กลุ่มควบคุม ร้อยละ 91.2, p=0.285) มีจำนวนน้อยที่เกิดภาวะ rebound hyperbilirubinemia และสาเหตุของภาวะตัวเหลืองส่วนใหญ่เกิดจาก breast feeding jaundice (กลุ่มทดลอง ร้อยละ 56.7 และ กลุ่มควบคุม ร้อยละ 47.1 , p=0.279) (ตารางที่ 2)

อายุเฉลี่ยของทารกที่มีภาวะตัวเหลืองเมื่อเริ่มรักษาในทารกในกลุ่มทดลอง จะมีอายุเฉลี่ย 110.0 (± 29.12) ชั่วโมง (อายุมากสุด 210 ชั่วโมง) มากกว่าทารกในกลุ่มควบคุม ซึ่งอายุเฉลี่ย 80.9 (± 46.66) ชั่วโมง (p=0.003) และมีค่าระดับบิลิรูบินเมื่อเริ่มรักษาที่สูงกว่า โดย กลุ่มทดลอง มีค่าระดับบิลิรูบินเฉลี่ยเท่ากับ 18.5 (± 2.98) mg/dL และมีค่าสูงที่สุดเท่ากับ 24.5 mg/dL ส่วน กลุ่มควบคุม มีค่าระดับบิลิรูบินเฉลี่ยเท่ากับ 16.9

(± 1.82) mg/dL และมีค่าสูงที่สุดเท่ากับ 20.9 mg/dL (p=0.011) ช่วงที่ตรวจพบภาวะตัวเหลืองในทารกในกลุ่มทดลอง จะพบภาวะตัวเหลืองหลังจากทารกกลับบ้านและต้องกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำ (ร้อยละ 53.3) มากกว่าในช่วงที่นอนแรกเกิด (ร้อยละ 46.7) แต่ทารกในกลุ่มควบคุม ส่วนใหญ่มีภาวะตัวเหลืองในการนอนโรงพยาบาลช่วงแรกเกิด ร้อยละ 73.5 (p=0.026)

ทั้งนี้ทารกที่มีภาวะตัวเหลืองที่ใช้แนวทางการรักษาทั้ง 2 แนวทาง มีจำนวนวันนอนโรงพยาบาลรวมเฉลี่ย 4 วันไม่ต่างกัน (กลุ่มทดลอง เฉลี่ย 4.1 ± 0.65 วันและ กลุ่มควบคุม เฉลี่ย 4.3 ± 1.24 วัน, p=0.324) และจำนวนชั่วโมงในการส่องไฟประมาณ 30 ชั่วโมงเท่ากัน (กลุ่มทดลอง เฉลี่ย 30.9 ± 16.38 ชั่วโมงและ กลุ่มควบคุม เฉลี่ย 30.6 ±9.86 ชั่วโมง, p=0.927) โดยชนิดของไฟที่ใช้รักษาเป็นไฟ LED แต่ในแนวทาง AAP 2022 มักจะใช้ไฟแบบ intensive มากกว่า และใช้ double phototherapy ในหลายรายที่ค่าระดับบิลิรูบินมากกว่า 20 mg/dL (การใช้ไฟ intensive/double phototherapy กลุ่มทดลอง ร้อยละ 90 ส่วนกลุ่มควบคุม ร้อยละ 52.9, p=0.001)

เมื่อทารกตัวเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วยการส่องไฟกลับบ้าน การนัดกลับมาติดตามจนมีค่าระดับบิลิรูบินลดลง พบว่าทารกในกลุ่มทดลอง จะต้องนัดติดตามทารกถึงอายุ 7-8 วัน (เฉลี่ย 7.6 ± 1.91 วัน) ในขณะที่ทารกในกลุ่มควบคุมจะนัดทารกถึงอายุ 6-7 วัน (เฉลี่ย 6.4 ± 1.02 วัน) (p=0.004) ซึ่งแสดงว่าทารกในกลุ่มทดลองจะต้องนัดติดตามนานกว่า จึงจะผ่านพ้นภาวะตัวเหลือง และในการนัดครั้งสุดท้ายทารกส่วนใหญ่จะมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นจนเท่ากับหรือมากกว่าน้ำหนักแรกเกิด (กลุ่มทดลอง ร้อยละ 76.7 และกลุ่มควบคุม ร้อยละ 73.5, p=0.501) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ทางคลินิก (clinical characteristics) ทารกที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง (226 ราย)

ลักษณะที่ศึกษา	**AAP 2004 (n= 111) 76.6%**	**AAP 2022 (n= 115) 79.3%**	**p value**
TSB at discharge (mg/dL), mean (SD)	10.9 (2.09)	11.0 (2.33)	0.617
เกณฑ์ photo – TSB at discharge (mg/dL), mean (SD)	5.5 (2.11)	6.8 (2.29)	<0.001
อายุที่กลับบ้าน(ชั่วโมง), mean (SD)	61.7 (9.65)	64.4 (11.68)	0.055
อายุของทารก (วัน) ที่นัดติดตามครั้งสุดท้าย mean (SD)	5.7 (0.72)	6.4 (0.92)	<0.001
TcB at last follow up (mg/dL), mean (SD)	9.6 (3.04)	11.8 (3.02)	<0.001
เกณฑ์ photo – TcB at last follow up (mg/dL), mean (SD)	11.7 (10.25)	9.1 (3.12)	0.009
ร้อยละของน้ำหนักที่ลดลงก่อนกลับบ้าน mean (SD)	5.9 (2.15)	5.9 (2.50)	0.828

ลักษณะที่ศึกษา	AAP 2004 (n= 111) 76.6%	AAP 2022 (n= 115) 79.3%	p value
จำนวนทารกที่น้ำหนักเพิ่มขึ้นเมื่อติดตามครั้งสุดท้าย N (%)			0.257
Gain birth weight	90 (81.1)	98 (85.2)	
Not gain	21 (18.9)	17 (14.8)	

TSB, total serum bilirubin; TcB, transcutaneous bilirubin

ส่วนทารก 226 รายที่ไม่มีภาวะตัวเหลือง ได้กลับบ้านที่อายุ 61-64 ชั่วโมง (p=0.055) และมีค่าระดับบิลิรูบินในวันที่กลับบ้านไม่แตกต่างกันทั้ง 2 แนวทาง ทารกในกลุ่มควบคุม มี TSB 10.9 (± 2.09) mg/dL และทารกในกลุ่มทดลอง มี TSB 11.0 (± 2.33) mg/dL (p=0.617) และร้อยละของน้ำหนักที่ลดลงจากแรกเกิดใกล้เคียงกัน ประมาณร้อยละ 5.9 (ตารางที่ 3) ซึ่งน้ำหนักลดน้อยกว่าในกลุ่มทารกที่มีภาวะตัวเหลือง (ร้อยละ 6.5-7.4) (ตารางที่ 2) ในช่วงการนัดติดตามครั้งสุดท้ายทารกในกลุ่มทดลอง อายุที่ต้องนัดติดตาม 6-7 วัน (6.4 ± 0.9) มากกว่าทารกในกลุ่มควบคุมซึ่งมีอายุ 5-6 วัน (5.7 ± 0.72) (p<0.001) ค่าบิลิรูบินในการนัดครั้งสุดท้ายในทารกกลุ่มทดลอง จะสูงกว่าทารกในกลุ่มควบคุม (TcB 11.8 ± 3.02 mg/dL และ 9.6 ± 3.04 mg/dL, p<0.001) อย่างไรก็ตามระดับค่าบิลิรูบินนี้ห่างจากเกณฑ์ส่องไฟมากขึ้น (เกณฑ์ส่องไฟ- TcB at follow up > 7) โอกาสน้อยที่จะกลับมาเกิดภาวะตัวเหลือง (ตารางที่ 3)

อภิปรายผลการศึกษา

จากผลการศึกษานี้อัตราการส่องไฟของทารกแรกเกิดที่ใช้แนวทางของ AAP 2022 (ร้อยละ 20.7) ไม่ต่างจากทารกแรกเกิดที่ใช้แนวทางของ AAP 2004 (ร้อยละ 23.5) จำนวนวันนอนโรงพยาบาลรวม (4 วัน)ไม่ต่างกัน แต่แนวทางของ AAP 2022 ทารกต้องกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำหลังจากกลับบ้านไปแล้วมากกว่าในแนวทางของ AAP 2004 ซึ่งต่างจากผลการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ทารกแรกเกิดมากกว่า 22,000 คนจาก 8 โรงพยาบาล พบว่าอัตราการส่องไฟลดลงจากร้อยละ 3.9 (ทารกใช้แนวทางของ AAP2004) เป็นร้อยละ 2.1 (ทารกใช้แนวทางของ AAP 2022) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.01) ไม่เพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำ และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเพิ่มขึ้นเพียง 1 ชั่วโมง[11] และการศึกษาการใช้แนวทางของ Northern California Neonatal Consortium เปรียบเทียบการใช้แนวทางของ AAP 2004 ในทารก 6,173 คน พบว่าอัตราการส่องไฟลดลงจากร้อยละ 6.4 เป็นร้อยละ 4.1 โดยไม่พบความแตกต่างจากระดับบิลิรูบินที่สูงมากกว่า 25 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จำนวนการเปลี่ยนถ่ายเลือด หรืออัตราการนอนโรงพยาบาลซ้ำด้วยการส่องไฟ[12] ผลการศึกษานี้ต่างจาก 2 การศึกษาข้างต้นคาดว่าน่าจะเกิดจากกลุ่มตัวอย่างน้อยกว่าและระยะเวลาในการศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลน้อยกว่า หากใช้เวลาในการศึกษามากกว่านี้ เพื่อให้ได้ขนาดตัวอย่างปริมาณมาก น่าจึงทำให้เห็นความแตกต่างของทั้งสองแนวทางปฏิบัติได้

อายุทารกเมื่อเริ่มรักษาด้วยการส่องไฟในทารกที่ใช้แนวทางของ AAP 2022 เฉลี่ยที่อายุ 4-5 วัน (110.0 ชั่วโมง) อายุมากสุดคือ 8 วัน (210 ชั่วโมง) ซึ่งมากกว่าในแนวทางของ AAP 2004 เฉลี่ยที่อายุ 3-4 วัน (80.9 ชั่วโมง) แสดงว่าทารกที่ใช้แนวทางของ AAP 2022 เริ่มให้การรักษาล่าช้ากว่า ซึ่งเป็นช่วงที่ทารกกลับบ้านแล้ว และนัดมาตรวจติดตามพบว่ามีภาวะตัวเหลืองมากขึ้นและต้องกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำ โดยมีค่าระดับ บิลิรูบินที่เริ่มรักษาสูงกว่า และหลายรายต้องเข้าสู่การยกระดับการรักษา อาจสร้างความวิตกกังวลให้ผู้ปกครองได้ แม้ว่าเมื่อได้รับการส่องไฟแล้วระยะเวลาการส่องไฟ จำนวนวันนอนโรงพยาบาล ไม่ต่างจากเดิม อาจเนื่องมาจากการใช้ชนิดของไฟแบบ intensive หรือ double phototherapy ค่าระดับบิลิรูบินจึงลดลงเร็ว

บทสรุป

อัตราการส่องไฟ ระยะเวลาการส่องไฟ และจำนวนวันนอนโรงพยาบาลในทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองที่ใช้แนวทางของ AAP 2022 ไม่ต่างจากการใช้แนวทางของ AAP 2004 แต่ทารกที่ตรวจพบภาวะตัวเหลืองที่ต้องเริ่มรักษาจะมีอายุและระดับบิลิรูบินที่มากกว่า จึงมีอัตราการกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำเพื่อรักษาสูงกว่า ดังนั้นจึงต้องเน้นการนัดติดตามทารกหลังจากกลับบ้านตามคำแนะนำการนัดในแนวทางของ AAP 2022 ซึ่งจากการศึกษานี้ทารกโดยเฉพาะในช่วงอายุ 4-5 วัน จะมีระดับบิลิรูบินที่สูงขึ้นจนถึงเกณฑ์ที่ต้องรักษาได้

ข้อเสนอแนะและข้อจำกัดของการศึกษา

เมื่อนำแนวทางของ AAP 2022 มาใช้จำเป็นต้องศึกษาแนวทางให้ละเอียด ประเมิน neurological risk factors ทุกรายเพื่อเลือกใช้กราฟเกณฑ์ในการรักษาให้เหมาะสมกับทารกแต่ละราย และหากทารกได้กลับบ้าน ควรประเมิน hyperbilirubinemia risk factors ทุกครั้งเพื่อประกอบการพิจารณาระยะเวลาในการนัดติดตามทารก หรือพิจารณาให้การรักษาก่อนหากมีความจำเป็น เช่น ผู้ปกครองไม่สะดวกพามาตามนัด บ้านอยู่ไกล เป็นต้น กระตุ้นการกินนมแม่ และใช้กลวิธีต่าง ๆ เพื่อเพิ่มปริมาณน้ำนมแม่ และอาจชะลอการจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลหากทารกน้ำหนักลดลงจากแรกเกิดมากจนเกินไป

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย ระยะเวลาในการศึกษาสั้น หากเปรียบเทียบข้อมูลระยะยาว (2-3 ปี) อาจทำให้เห็นความแตกต่างของหลายตัวแปรที่ทำการศึกษา และวิธีการศึกษาข้อมูลย้อนหลังทำให้เก็บข้อมูลได้ไม่ครบถ้วนในกลุ่มตัวอย่างบางราย ทำให้ถูกคัดออกจากการศึกษา

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ศ.ดร.นพ ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ และเจ้าหน้าที่หน่วยระบาดวิทยาคลินิกและสถิติศาสตร์คลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ผศ.พญ.ชมพูนุท บุญโสภา กุมารแพทย์ทารกแรก

เกิดและปริกำเนิด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร พยาบาลที่ดูแลทารกแรกเกิด คลินิกนมแม่ และเจ้าหน้าที่เวชสถิติ กลุ่มงานสารสนเทศทางการแพทย์ โรงพยาบาลสุโขทัย

เอกสารอ้างอิง

1. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al. Clinical practice guideline revision: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2022;150(3):e2022058859.
2. American Academy of Pediatrics subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. . Pediatrics. 2004;114(1):297-316.
3. อนุชา ธาตรีมนตรีชัย. แนวทางการดูแลภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดอายุครรภ์อย่างน้อย 35 สัปดาห์ การป้องกัน การประเมินและการติดตามภาวะตัวเหลือง.ใน: สันติ ปุณณะหิตานนท์, บรรณาธิการ. Practice updates in neonatology. กรุงเทพฯ: บริษัท อินเตอร์พริ้นท์ ซัพพลาย (ประเทศไทย) จำกัด, 2566:193-204.
4. อัญชลี ลิ้มรังสิกุล. แนวทางการดูแลภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดอายุครรภ์อย่างน้อย 35 สัปดาห์ การรักษาภาวะตัวเหลืองและการติดตามเมื่อทารกกลับบ้าน.ใน: สันติ ปุณณะหิตานนท์, บรรณาธิการ. Practice updates in neonatology. กรุงเทพฯ: บริษัท อินเตอร์พริ้นท์ ซัพพลาย (ประเทศไทย) จำกัด, 2566:205-24.
5. วีณา จีระแพทย์. บทบาทพยาบาลในการบ่งชี้ ติดตาม และเพิ่มประสิทธิภาพการส่องไฟเพื่อจัดการภาวะบิลิรูบินในเลือดสูงในทารกแรกเกิด. ใน: สันติ ปุณณะหิตานนท์, บรรณาธิการ. Practice updates in neonatology. กรุงเทพฯ: บริษัท อินเตอร์พริ้นท์ ซัพพลาย (ประเทศไทย) จำกัด, 2566:225-44.
6. วรรณพร วาณิชยเศรษฐกุล. ความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดคลอดครบกำหนดในโรงพยาบาลปทุมธานี. วารสารแพทย์เขต 4-5. 2565;41:633-44.
7. จิรกิติ วงศ์เนตร. การศึกษาอุบัติการณ์และสาเหตุการเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลภูเขียวเฉลิมพระเกียรติ จังหวัดชัยภูมิ. ชัยภูมิเวชสาร. 2564;41:85-93.
8. จิรกิติ วงศ์เนตร. การศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิดภายหลังการใช้ Phukieo Breast Milk protocol ในโรงพยาบาลภูเขียวเฉลิมพระเกียรติ จังหวัดชัยภูมิ. ชัยภูมิเวชสาร. 2562;39:5-13.

9. กรรณิการ์ บูรณวนิช, และนันท์ธรา จักรธรานนท์. อุบัติการณ์และปัจจัยของการกลับเข้ารับการรักษาซ้ำด้วยภาวะตัวเหลืองในทารกแรกเกิด. วชิรเวชสารและวารสารเวชศาสตร์เขตเมือง. 2565;66:237-44.
10. นงค์นุช สุขยานุดิษฐ. ความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการรักษาด้วยการส่องไฟซ้ำในทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลืองในโรงพยาบาลท่าตูม จังหวัดสุรินทร์. สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 6 จังหวัดขอนแก่น. 2556;20:19-30.
11. Sarathy L, Chou JH, Romano Clarke G, Darci KA, Lerou PH. Bilirubin measurement and phototherapy use after the AAP 2022 newborn hyperbilirubinemia guideline. Pediatrics. 2024;153(4):e2023063323.
12. Cahill C, Jegatheesan P, Song D, Cortes M, Adams MM, Narasimhan SR, et al. Implementing higher phototherapy thresholds for jaundice in healthy infants 35 plus weeks. Hospital pediatrics. 2023;13(9):857–64.