Relationship Between Stool Color and Serum Direct Bilirubin in Children with Biliary Atresia

Nattida Vantok*, Anchana Thuamphoemphol*, Narttiya Janson*, Nutnicha Suksamanapun**

**Department of Nursing, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand, ** Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand.*

Siriraj Medical Bulletin 2024;17(4):281-290

ABSTRACT

Objective: Stool color inspection is a simple tool for monitoring outcomes of biliary atresia (BA). Aim of this study was to identify a correlation between stool color and serum direct bilirubin (DB) among BA and evaluate agreement of color inspection between groups of medical providers.

Materials and Methods: Prospective data collection was performed in 110 BA patients who admitted in Division of Pediatric Surgery for various conditions. Stool color card was created using standard CMYK system and was arranged as level of yellow color composition. Stool inspection was calibrated using stool color card and was performed when blood test for DB was ordered. Data analysis was performed using Spearman's correlation coefficient, Fisher's Exact test, Diagnostic test, AUROC and Cohen's weighted kappa.

Results: The overall correlation between intensity of yellow color in stool and DB was statistically significant inverse ($r = -0.31$, $p<0.05$). When the intensity of yellow color was graded as level 1-5, there was statistically different between groups in term of detection of abnormal DB (p-value = 0.006). Five levels of intensity were grouped to find the best cut-point for abnormal DB. Children who had stool color level 1-4 could predict abnormal DB as sensitivity as 72%, specificity as 71% and AUROC as 0.73. There was almost agreement of color inspection of the same specimen between group of doctors(D), nurse(N) and practical nurse (PN).

Conclusion: Stool color card could be used as a standardized tool to assess among healthcare providers. Stool color inspection and calibrated with stool color card could be applied as a screening tool for abnormal serum DB. Patients who had stool color level 1-4 should be further assessed the blood test for liver function.

Keywords: Biliary atresia; stool color; stool color card, cholangitis

Correspondence to: Nutnicha Suksamanapun
Email: nutnicha.suk@mahidol.edu
Received: 30 January 2024
Revised: 26 June 2024
Accepted: 3 July 2024
https://dx.doi.org/10.33192/smb.v17i4.267540

ความสัมพันธ์ระหว่างสีอุจจาระกับระดับ Serum Direct Bilirubin ในผู้ป่วยเด็กโรคทางเดินน้ำดีตีบตัน

ณัฐธิดา หวั่นท๊อก*, อัญชนา ท้วมเพิ่มผล,* นาถติญา จันทร์สน*, ณัฐณิชา สุขสมานพันธ์**

*ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10700 ประเทศไทย, **สาขาวิชากุมารศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร 10700 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: การตรวจสีอุจจาระเป็นการติดตามการรักษาในผู้ป่วยเด็กโรค Biliary Atresia (BA) ที่เหมาะสม วัตถุประสงค์ของงานวิจัยคือหาความสัมพันธ์ของสีเหลืองในอุจจาระและระดับ Serum direct bilirubin (DB) ในผู้ป่วยเด็กโรค BA และเพื่อประเมินความสอดคล้องในการประเมินสีอุจจาระระหว่างบุคลากรทางการแพทย์

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาไปข้างหน้าในกลุ่มผู้ป่วยเด็กโรค BA ณ หอผู้ป่วยศัลยกรรมเด็กของโรงพยาบาลระดับตติยภูมิแห่งหนึ่ง จำนวน 110 ราย แถบสี Stool color card (SCC) ได้ถูกออกแบบและจัดเรียงตามลำดับสีเหลืองโดยอิงตามมาตรฐาน CMYK color model สีอุจจาระผู้ป่วยถูกประเมินโดยเทียบกับ SCC เมื่อมีคำสั่งตรวจ DB วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Spearman's correlation coefficient, Fisher's Exact test, Diagnostic test, AUROC และ Cohen's weighted kappa

ผลการศึกษา: สีอุจจาระมีความสัมพันธ์ทางลบกับระดับ DB อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = -0.31$, $p<0.05$) เมื่อแยกระดับความเข้มสีเหลืองเป็น 5 ระดับ พบว่าระดับความเข้มสีมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กับระดับ DB >2 mg/dL (p - value = 0.006) โดยความเข้มสีตั้งแต่ระดับ 1-4 สามารถใช้เป็นค่า Cut-point ที่ดี มีค่าความถูกต้องร้อยละ 72 ค่าความไวร้อยละ 71 และมี AUROC เท่ากับ 0.73 การประเมินสีอุจจาระระหว่างทีมแพทย์ พยาบาล และผู้ช่วยพยาบาล โดยใช้ SCC เป็นเครื่องมือพบว่ามีความเห็นสอดคล้องกันที่ระดับดี

สรุป: บุคลากรทางการแพทย์ในทีมสามารถใช้ SCC เป็นเครื่องมือในการประเมินสีอุจจาระแทนการเก็บอุจจาระได้ นอกจากนี้ SCC เป็นเครื่องมือเพื่อการคัดกรองภาวะเหลืองในผู้ป่วยเด็กโรค BA ได้ดี ผู้ป่วยที่มีสีอุจจาระในระดับ 1-4 ควรได้รับการแนะนำให้ตรวจ DB

คำสำคัญ: โรคทางเดินน้ำดีอุดตัน; สีอุจจาระ; Stool color card; ทางเดินน้ำดีอักเสบ

บทนำ

โรค Biliary Atresia (BA) หรือโรคทางเดินน้ำดีอุดตัน เป็นภาวะที่มีทางเดินน้ำดีภายนอกหรือมีการตีบตันในทารกแรกเกิดทำให้มีภาวะดีซ่านจากการอุดกั้นการไหลของน้ำดี ส่งผลให้อุจจาระสีซีดขาวและตับแข็งในเวลาต่อมา พบได้ประมาณ 0.4-2 คน ต่อ 10,000[1-4] ของทารกแรกเกิด ซึ่งหากไม่ได้รับการรักษาจะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็งและเสียชีวิต การรักษาที่เป็นมาตรฐานปัจจุบันคือ Kasai's operation ซึ่งหากผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดในเวลาที่เหมาะสมจะสามารถชะลอการเกิดภาวะตับแข็งได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยอาจจะมีภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น ภาวะน้ำดีหยุดไหล ทางเดินน้ำดีอักเสบ (cholangitis) หากไม่ตอบสนองต่อการรักษา จะนำไปสู่ภาวะตับแข็งในระยะเวลาไม่นาน ในที่สุดผู้ป่วยอาจต้องได้รับการเปลี่ยนตับ[4]

การประเมินค่า Serum total bilirubin (TB) และ serum direct bilirubin (DB) ในเลือดเป็นหนึ่งในค่ามาตรฐานที่ใช้ประเมินภาวะ Jaundice ในผู้ป่วย BA มีรายงานการใช้ค่า TB เพื่อประเมินผลลัพธ์ของการผ่าตัด Kasai's operation โดยหากค่า TB มีค่า ≥ 2 mg/dL ผู้ป่วยมักมีแนวโน้มการดำเนินโรคที่ไม่ดี[4, 5] นอกจากนี้ serum bilirubin ที่สูงขึ้น ร่วมกับอุจจาระสีซีด ยังเป็นเกณฑ์ในการวินิจฉัย ทางเดินน้ำดีอักเสบ[6] ซึ่งต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน

การดูสีอุจจาระควบคู่ไปกับการเจาะเลือดเพื่อดู Serum bilirubin จึงเป็นเวชปฏิบัติที่ควรทำในการดูแลผู้ป่วยเด็กกลุ่มนี้ โดยทั่วไปสีเหลืองของอุจจาระเกิดจากสาร Stercobilin ซึ่งเปลี่ยนแปลงมาจาก conjugated bilirubin ในน้ำดีที่หลั่งลงมาในทางเดินอาหาร[7, 8] หากผู้ป่วยมีปัญหาการ Conjugated ไม่ดีหรือหลั่ง Conjugated bilirubin ลงมาในทางเดินอาหารน้อยลงทำให้สาร Stercobilin ในอุจจาระมีปริมาณลดลงด้วย สีเหลืองน้ำตาลในอุจจาระจึงลดลง จากกลไกที่กล่าวมาการประเมินดูสีเหลืองของอุจจาระจึงอาจจะสามารถบอกถึงระดับ DB ที่สูงขึ้นได้ อย่างไรก็ตามกระบวนการเปลี่ยนจาก Bile acid จนกระทั่งกลายเป็น Sterco-

bilin ประกอบด้วยหลายขั้นตอน มีความสัมพันธ์กับปัจจัยต่าง ๆ เช่น Lipid metabolism, gut microbiota ซึ่งยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจน[7] และส่วนประกอบของสีอุจจาระอาจจะมีสารสีอื่นแตกต่างตามอาหารที่รับประทาน จากการทบทวนวรรณกรรมจึงยังไม่พบหลักฐานที่ชัดเจนที่สามารถสรุปถึงความสัมพันธ์ของสีอุจจาระและ DB ได้

ปัจจุบันมีการใช้ Stool color card ในบางประเทศ ในแง่ของการคัดกรองหาภาวะ BA ซึ่งทำให้ผู้ปกครองและทีมแพทย์สามารถประเมินความผิดปกติของสีอุจจาระและมีความตระหนักในการส่งผู้ป่วยเด็กไปรักษาต่อได้อย่างเหมาะสม[9-12] อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลที่มีเป็นการศึกษาการใช้ Stool color card เป็นเครื่องมือเพื่อการคัดกรองโรค BA ยังไม่พบหลักฐานการนำมาใช้เพื่อการติดตาม DB ในระยะหลังการผ่าตัด

ทั้งนี้เพื่อให้สามารถจัดแยกสีเหลืองในอุจจาระให้เป็นระเบียบแบบแผน ผู้วิจัยจึงจัดทำ Stool color card ตามหลักการของ CMYK system[13] ซึ่งเป็นมาตรฐานทั่วไปที่ใช้ในการพิมพ์สื่อสิ่งพิมพ์ต่าง ๆ ประกอบด้วยสีหลัก 4 สี คือ ฟ้าอมเขียว (Cyan) แดงอมม่วง (Magenta) เหลือง (Yellow) ดำ (black-Key) จึงทำให้สามารถจัดเรียง Stool color card ได้ตามระดับความเข้มของสีเหลืองเป็นหลัก เมื่อผสมสีที่เหลือเข้าไปจึงทำให้มีตัวอย่างสีที่หลากหลายเข้าได้กับสีอุจจาระในความเป็นจริงมากขึ้น เมื่อสามารถแยกแยะระดับความเข้มของสีเหลืองในอุจจาระได้จากการเทียบกับ Stool color card จึงอาจจะหาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มของสีเหลืองในอุจจาระกับค่า DB ได้และอาจจะทำให้ลดความถี่ในการเจาะเลือดผู้ป่วยเด็กให้น้อยลง

ในเวชปฏิบัติของหน่วยกุมารศัลยศาสตร์โรงพยาบาลศิริราช แพทย์สั่งเจาะเลือดเพื่อดูค่า Serum bilirubin เฉลี่ยสัปดาห์ละ 1 ครั้งประกอบกับตรวจดูสีอุจจาระของผู้ป่วยเด็กในระหว่างสัปดาห์ แต่เนื่องจากผู้ป่วยเด็กถ่ายอุจจาระไม่ตรงกับเวลาแพทย์ตรวจเยี่ยมและไม่มีเครื่องมือวัดความเข้มของสีเหลืองที่เป็นมาตรฐาน พยาบาลจึงต้องเก็บอุจจาระใส่ขวดพลาสติกเพื่อให้แพทย์ตรวจดู จากข้อมูลหอผู้ป่วย 72 ปี ชั้น 8 ตะวันออก พบผู้ป่วยเด็กโรค BA ที่ได้รับการผ่าตัด Kasai's Operation กลับมารักษาด้วยข้อบ่งชี้ต่าง ๆ ทั้งสิ้น 66 ครั้งต่อปี เฉลี่ย 5 รายต่อเดือน มีจำนวนวันนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 14 วันต่อราย การเก็บอุจจาระทำในผู้ป่วยเกือบทุกราย บางวันมีการเก็บอุจจาระถึง 10 ครั้ง ส่งผลให้มีขวดอุจจาระที่รอการตรวจจำนวนมาก และไม่ถูกสุขลักษณะด้านสิ่งแวดล้อม

การทบทวนวรรณกรรมพบมีการนำ Stool color card มาพัฒนาต่อเป็นแอพลิเคชั่น เพื่อบอกลักษณะของ Acholic stool ใช้ในการคัดกรองโรค BA[14] เนื่องจากปัจจุบันมีการใช้โทรศัพท์มือถือเพื่อถ่ายภาพอย่างแพร่หลาย การถ่ายภาพอุจจาระผู้ป่วยเพื่อให้แพทย์ดูอาจเป็นทางเลือกหนึ่ง แต่เนื่องจากข้อจำกัดเรื่องความละเอียดของกล้อง การปรับแต่งแสงหรือสีต่าง ๆ ในโปรแกรมกล้องโทรศัพท์มือถือแต่ละชนิด อาจจะทำให้สีเหลืองที่ได้มีความคลาดเคลื่อนไป การเทียบสีของอุจจาระ กับ Stool color card ที่มีมาตรฐานและเป็นแบบแผน จึงยังเป็นทางเลือกที่ดี เนื่องจากทำได้ง่าย ไม่ซับซ้อน ราคาย่อมเยาและไม่ต้องใช้อุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ที่พิเศษ

กล่าวโดยสรุป จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมา พบว่ามีการใช้การดูสีอุจจาระโดยมี Stool color card เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยเด็กโรค BA แต่ยังไม่มีการศึกษาการดูสีอุจจาระผู้ป่วยเด็กโรค BA เพื่อใช้ในการติดตามหลังการผ่าตัด ดังนั้นผู้วิจัยมีความสนใจที่ที่จะศึกษาความสัมพันธ์ของการดูสีอุจจาระและค่า DB ในผู้ป่วยเด็กโรค BA โดยมีการออกแบบ Stool color card ให้มีระเบียบและละเอียดมากขึ้น เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้ไปพัฒนาคุณภาพการพยาบาลผู้ป่วยเด็กโรคทางเดินน้ำดีตีบตันต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อหาความสัมพันธ์ของสีอุจจาระกับระดับ DB ในผู้ป่วยเด็กโรค BA ที่ได้รับการผ่าตัด Kasai's Operation
2. เพื่อหาสีอุจจาระที่สัมพันธ์กับค่า DB ≥ 2 mg/dL
3. เพื่อประเมินความสอดคล้องในการประเมินสีอุจจาระระหว่างบุคลากรทางการแพทย์ โดยใช้ Stool color card เป็นสื่อกลาง

วิธีการศึกษา

การศึกษาแบบไปข้างหน้า คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างโดยสุ่มแบบเจาะจง ใช้จำนวนทั้งหมด 110 ตัวอย่าง โดยเก็บข้อมูลระหว่างกันยายน พ.ศ.2561 - ธันวาคม พ.ศ.2562 โดยมี Inclusion criteria คือผู้ป่วยเด็ก อายุ 0-15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยโรค BA และได้รับการผ่าตัด Kasai's Operation โดยผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ณ หอผู้ป่วย 72 ปี ชั้น 8 ตะวันออกด้วยข้อบ่งชี้ต่าง ๆ และมีการเจาะเลือดเพื่อหาค่า DB อยู่ในแผนการรักษา งานวิจัยนี้มี Exclusion criteria คือผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการทำ Liver transplantation

ก่อนการเก็บข้อมูล

ก่อนการเก็บข้อมูล มีการเตรียมเครื่องมือ (stool color card) และผู้เก็บข้อมูลดังนี้

1. จัดทำ Stool color card โดยใช้หลักการ CMYK system[13] เริ่มต้นโดยการจัด แถบระดับสีเหลือง (Y) โดยกำหนดสัดส่วนร้อยละของความเข้มสีเหลืองเป็น 20, 40, 60, 80, 100 เพื่อได้ระดับความเข้มของสีเหลือง 1-5 ตามลำดับ จากนั้นผู้วิจัยได้พิจารณาตัวอย่างสีอุจจาระของเด็กทั่วไป ว่าประกอบด้วยสัดส่วนสีที่เหลือ (C, M, K) เป็นสัดส่วนอย่างไร เมื่อได้สัดส่วนที่ต้องการจำนวน

10 ตัวอย่าง (A-J) จึงได้ผสมสัดส่วนสีดังกล่าวเข้ากับสีเหลือง (Y) ตามสัดส่วนที่ได้ตั้งไว้ ตัวอย่างสีในแต่ละตัวอักษรจึงมีสัดส่วนสี C, M, K ที่เท่ากันแตกต่างมีเพียงสี Y ที่เรียงตามตัวเลขที่กล่าวไว้ในเบื้องต้น ผู้วิจัยได้จัดพิมพ์ Stool color card ทั้งหมดในครั้งเดียว (ภาพที่ 1) จากนั้นตัดตามแนวนอนและยึดแถบสีทั้ง 5 แถวด้วยหมุดเพื่อให้แถบสีทั้ง 5 แถบสามารถคลี่ได้ เพื่อความสะดวกในการเทียบกับสีอุจจาระ

2. จัดอบรม ชี้แจงวิธีเก็บข้อมูลพร้อมทั้งสาธิตการใช้ Stool color card แก่อาจารย์สาขาวิชากุมารศัลยศาสตร์ แพทย์ประจำบ้าน พยาบาล และผู้ช่วยพยาบาล หอผู้ป่วย 72 ปีชั้น 8 ตะวันออก เมื่อสิ้นสุดการอบรมมีการประเมินโดยมีตัวอย่างภาพอุจจาระจำนวน 10 ภาพซึ่งสร้างสีโดยใช้ CMYK system เช่นกัน ผู้ที่สามารถเข้าร่วมการเก็บข้อมูลงานวิจัยนี้ได้จะต้องตอบได้ถูกต้อง ≥ ร้อยละ 70.0 หากไม่ผ่านเกณฑ์ให้ผู้เก็บข้อมูลทำข้อสอบซ้ำได้ 2 ครั้ง หากครบ 3 ครั้งแล้วยังไม่ผ่านเกณฑ์จะไม่สามารถเข้าร่วมการเก็บข้อมูลได้

ขณะดำเนินการวิจัย

ขณะดำเนินการวิจัย มีขั้นตอนดังนี้

1. งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ภายใต้การดำเนินการโดยหน่วยพัฒนางานประจำสู่งานวิจัย รหัสโครงการวิจัย (IO) R016135030

2. พยาบาลประจำหอผู้ป่วยเป็นผู้ดำเนินการขอความยินยอมจากผู้ปกครอง พร้อมทั้งแนบเอกสารชี้แจงผู้ปกครองและผู้ป่วยเด็กที่เข้าร่วมงานวิจัย

3. เมื่อมีคำสั่งการรักษาให้เจาะเลือดเพื่อหาระดับ DB เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์คัดเข้า หากผู้ป่วยถ่ายอุจจาระในช่วงเวลาก่อนและหลังการเจาะเลือด 12 ชั่วโมง (รวม 24 ชั่วโมง) อุจจาระดังกล่าวในครั้งที่ใกล้เคียงกับเวลาเจาะเลือดที่สุดถูกประเมินโดยแพทย์ พยาบาล และผู้ช่วยพยาบาล ที่ขึ้นปฏิบัติงานในเวลานั้น ๆ หากผู้ประเมินติดภารกิจสามารถเก็บอุจจาระใส่ถุงพลาสติกรอได้ไม่เกิน 12 ชั่วโมงนับจากเวลาที่เก็บอุจจาระ บุคลากรทางการแพทย์ดังกล่าวจะไม่ทราบค่า DB มาก่อนและไม่สามารถทราบการประเมินของเพื่อนร่วมงานได้

4. Stool color card ถูกจัดเก็บไว้ในลิ้นชักบริเวณ Counter ให้การรักษาเสมอ

5. ผู้ประเมินทำการดูสีอุจจาระในบริเวณที่มีแสงสว่างเพียงพอ โดยได้กำหนดบริเวณสำหรับการดูสีอุจจาระไว้บริเวณหนึ่งในหอผู้ป่วยที่มีการเปิดไฟแสงขาวตลอดเวลา

6. ผู้ประเมินต้องเริ่มตรวจจากแถบสีระดับที่ 1 ก่อนจนกระทั่งพบช่องสีที่เข้าได้กับอุจจาระมากที่สุด โดยเทียบเคียงสีอุจจาระให้ใกล้เคียงกับรหัสใน Stool color card จากนั้นบันทึกในแบบบันทึกที่กำหนดไว้

ภาพที่ 1 Stool color card เรียงระดับความเข้มของสีเหลืองโดยใช้หลักการ CMYK system

ที่มา: ประดินันท์ ชัยวรพร และผู้วิจัย สาขาวิชากุมารศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

7. ผู้วิจัยหลักเป็นผู้รวบรวมผลประเมินและค่า DB ของผู้ป่วย เพื่อกรอกในแบบบันทึกอีกส่วน

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 และวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ ดังนี้

1. ใช้โปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ PASW Statistic for Windows 18 (Chicago: SPSS Inc) ข้อมูลเชิงคุณภาพโดยใช้ร้อยละ (percentage)

2. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Spearman's correlation co-efficient, Fisher's Exact test, diagnostic test นำเสนอค่าความไว(Sensitivity), ความจำเพาะ (Specificity), ค่าการคาดหมายที่เป็นบวก (Positive predictive value; PPV), ค่าการคาดหมายที่เป็นลบ (Negative predictive value; NPV), ความถูกต้อง (Accuracy) และ AUROC

3. วิเคราะห์ความสอดคล้องในการประเมินสีอุจจาระระหว่างบุคลากรทางการแพทย์โดยใช้ Stool color card เป็นสื่อกลาง โดยใช้สถิติ Cohen's weighted kappa

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูล ในผู้ป่วยเด็กโรค BA ที่ได้รับการผ่าตัด Kasai's operation มีอายุ 0-15 ปี ซึ่งมารับการรักษาที่หอผู้ป่วย 72 ปี ชั้น 8 ตะวันออกด้วยข้อบ่งชี้ต่าง ๆ ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา จำนวน 110 ตัวอย่างพบว่ามีลักษณะประชากร ดังนี้

ประชากรเป็นเพศชาย 52 คน (ร้อยละ 47.3) มีอายุเฉลี่ย 2.1 เดือน ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่มทารกแรกเกิด (ร้อยละ 56.4) จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มอายุและข้อบ่งชี้ในการรับเป็นผู้ป่วย (ตารางที่ 1) ข้อบ่งชี้ที่พบบ่อย ได้แก่ cholangitis และ post-operative Kasai's operation ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า DB > 2 mg/dl คิดเป็นร้อยละ 81.8 ของกลุ่มประชากร

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเด็กโรค Biliary Atresia ที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ (N=110)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	52	47.3
หญิง	58	52.7
อายุ (เฉลี่ย)		
Infant (< 1ปี)	62	56.4
Toddler (1-3 ปี)	26	23.6
Preschool age (3-6 ปี)	15	13.6
School age (6-12 ปี)	1	0.9
Adolescent (>12 ปี)	6	5.4
ได้รับการผ่าตัด Kasai's operation		
< 60 วัน	32	29.1
> 60 วัน	78	70.9
ข้อบ่งชี้ในการรับผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยใน		
Cholangitis	39	35.5
Esophagogastroduodenoscopy (EGD)	16	14.5
ปรับยา Antibiotic	4	3.6
Kasai's operation	31	28.2
Redo Kasai's operation	14	12.7

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
อื่น ๆ	6	5.5
ระดับ DB		
< 2 mg/dL	20	18.2
> 2 mg/dL	90	81.8

ที่มา: ผู้วิจัย สาขาวิชากุมารศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ตารางที่ 2 แสดง Mean, Median, Range of DB โดยจำแนกตามระดับความเข้มของสีเหลือง

ระดับความเข้มสีเหลือง	ความเข้มสีเหลือง (CMYK)	จำนวน (N)	Mean of DB (mg/dL)	Median of DB (mg/dL)	Range of DB (mg/dL)	DB < 2 mg/dL	DB > 2 mg/dL	P-value
1	20	9	7.6	7.0	4.7-12.5	0 (0 %)	9 (10 %)	
2	40	16	5.5	5.1	1.4-10.4	2 (10 %)	14 (15.6 %)	
3	60	18	9.2	7.7	0.8-19.2	1 (5 %)	17 (18.9 %)	0.006*
4	80	26	6.3	4.9	0.1-22.5	2 (10 %)	24 (26.7 %)	
5	100	41	5.1	2.9	0.1-25.1	15 (75 %)	26 (28.9 %)	
Total			110			20 (100%)	90 (100%)	

*ความสัมพันธ์ของ ระดับความเข้มสีเหลืองและค่า DB ≥ 2 mg/dL (p=0.006)
ที่มา: ผู้วิจัย สาขาวิชากุมารศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ตารางที่ 3 แสดง Sensitivity, Specificity, Accuracy ของระดับความเข้มของสีเหลืองในระดับต่าง ๆ กับ DB > 2 mg/dL

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (95% CI)
ระดับความเข้มสีเหลือง = 1	10	100	100	20	26 (18, 36)
ระดับความเข้มสีเหลือง < 2	25	90	92	21	37 (28, 47)
ระดับความเข้มสีเหลือง < 3	44	85	93	25	52 (42, 61)
ระดับความเข้มสีเหลือง < 4*	71	75	93	37	72 (62, 80)

*ค่า cutoff ของระดับสีเหลืองที่สัมพันธ์กับ DB > 2 mg/dL คือ ตั้งแต่ระดับ 4 ลงมา
ที่มา: คณะผู้วิจัย สาขาวิชากุมารศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

เมื่อได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับความเข้มของสีเหลืองในอุจจาระกับระดับ Serum direct bilirubin ในผู้ป่วยเด็กโรค BA โดยใช้สถิติ Spearman's correlation coefficient พบว่าสีอุจาระมีความสัมพันธ์ทางลบกับระดับ Serum direct bilirubin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = -0.311$, $p<0.05$)

เมื่อแบ่งกลุ่มตัวอย่างอุจจาระตามระดับความเข้มสีเหลืองเป็น 5 ระดับตามความเข้มของสีเหลือง ค่าเฉลี่ยของ serum direct bilirubin, DB < 2 mg/dL, DB > 2 mg/dL ของแต่ละระดับ (ตารางที่ 2) เมื่อหาความสัมพันธ์ของ ระดับความเข้มสีเหลืองและค่า DB ≥ 2 mg/dL โดยใช้สถิติ Fisher's Exact test พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.006) เมื่อนำค่าระดับความเข้มสีเหลืองและค่า DB ≥ 2 mg/dL เพื่อหาความสัมพันธ์และแสดงเป็น ROC curve พบว่าได้ area under curve = 0.73 (ภาพที่ 2) นอกจากนี้ยังมีข้อสังเกตว่าผู้ป่วยเด็กที่มีความเข้มสีเหลืองในอุจจาระในระดับที่ 1 ทุกคนมีค่า DB > 2 mg/dL ซึ่งเป็นภาวะ Jaundice

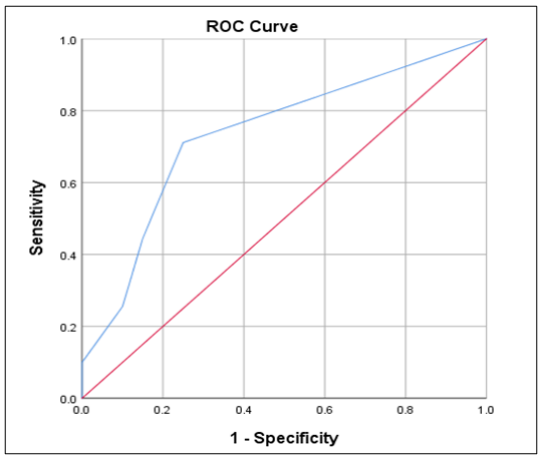
เมื่อแบ่งกลุ่มตัวอย่างอีกครั้ง โดยนำกลุ่มตัวอย่างที่มีสีอุจจาระที่มีระดับความเข้มสีเหลืองใกล้เคียงกันนำมารวมกัน เพื่อเปรียบเทียบหา ค่า Cutoff ของระดับสีที่มีความสัมพันธ์กับ DB > 2 mg/dL พบว่า กลุ่มที่รวมระดับความเข้มสีเหลืองที่ 1-4 (ค่า cutoff ระดับสีเหลืองตั้งแต่ระดับ 4 ลงมา) มีค่าความไว (sensitivity) และความถูกต้อง (accuracy) สูงที่สุด โดยค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 71.0 และ 75.0 ค่าความถูกต้อง (accuracy) ของการทำนายร้อยละ 72.0 ที่ (95% CI: 62, 80) (ตารางที่ 3)

ความสอดคล้องในการประเมินสีอุจจาระระหว่างบุคลากรทางการแพทย์โดยใช้ Stool color card เป็นสื่อกลาง (ตารางที่ 4) พบว่าพยาบาลและผู้ช่วยพยาบาล แพทย์และพยาบาล แพทย์และผู้ช่วยพยาบาล มีความเห็นสอดคล้องกันระดับดี Weight Kappa Value = 0.835, 0.783 และ 0.733 ที่ (95%CI: 0.772-0.898, 0.720-0.847, 0.653-0.814)

อภิปรายผล

จากที่กล่าวมาข้างต้น การดูสีอุจจาระมีความสำคัญในเวชปฏิบัติการดูแลผู้ป่วย BA ในแง่การประเมินว่ามีการไหลของน้ำดีลงมาสู่ทางเดินอาหาร การดูสีอุจจาระจึงเป็นการตรวจร่างกายเบื้องต้นที่ทำได้ง่ายและนำไปสู่การสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ เช่น Cholangitis[4,6], Bile flow cessation[4] เป็นต้น

การประเมินลักษณะซีดของอุจจาระมีโอกาสเกิดความคลาดเคลื่อนได้ เนื่องจากต้องใช้ประสบการณ์ของผู้ประเมิน จากรายงานการวิจัยที่ผ่านมา พบว่าการใช้ Stool color card ใน



ภาพที่ 2 AUROC เมื่อใช้ระดับความเข้มของสีเหลืองในอุจจาระในการแยกแยะผู้ป่วยเด็กที่มีค่า DB > 2 mg/dL
ที่มา: ผู้วิจัย สาขาวิชากุมารศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ตารางที่ 4 ความสอดคล้องในการประเมินสีอุจจาระระหว่างบุคลากรทางการแพทย์

บุคลากรทางการแพทย์	Weight Kappa Value	Standard Error	95% CI
แพทย์ VS พยาบาล	0.783	.003	0.720 - 0.847
แพทย์ VS ผู้ช่วยพยาบาล	0.733	.004	0.653 - 0.814
พยาบาล VS ผู้ช่วยพยาบาล	0.835	.003	0.772 - 0.898

ที่มา: ผู้วิจัย สาขาวิชากุมารศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

การคัดกรองโรค BA เบื้องต้น ในทารกอายุ 1-2 เดือน พบว่าช่วยให้บุคลากรทางการแพทย์เกิดความตระหนักและนำไปสู่การวินิจฉัยโรค BA[9-12] ดังนั้นงานวิจัยครั้งนี้จึงศึกษาการใช้ stool color card เพื่อติดตามดูผลการรักษาผู้ป่วย BA ผู้วิจัยได้จัดทำ Stool color card ขึ้นมาโดยอิงตามการผสมสีโดยใช้หลัก CMYK-based[13] ตามที่กล่าวมาข้างต้นเพื่อลดความคลาดเคลื่อนในการดูสีอุจจาระและการสื่อสาร การที่เครื่องมือ Stool color card มีตัวอย่างสีที่หลากหลาย ทำให้การเทียบเคียงระดับสีเหลืองในอุจจาระทำได้โดยแม่นยำมากขึ้น จากผลการอบรมก่อนการเก็บข้อมูลพบว่าผู้เข้าร่วมกระบวนการวิจัยสามารถทำการตรวจสีอุจจาระโดยใช้ Stool color card ได้ผลผ่านการสอบในครั้งแรก มากกว่าร้อยละ 70 แสดงถึงความเรียบง่ายของ Stool color card ทั้งในแง่รูปแบบและกระบวนการใช้งาน แต่อาจจะจำเป็นต้องได้รับการฝึกฝนในระยะเริ่มต้นอยู่บ้าง อย่างไรก็ตามผู้วิจัยไม่ได้เก็บข้อมูลที่เป็นปัจจัยส่วนตัวของผู้ประเมินสีอุจจาระ เช่น อายุ ความผิดปกติทางสายตา อายุการทำงานและประสบการณ์ของบุคลากร ในการนำ Stool color card ไปใช้จริงจึงอาจจะต้องคำนึงถึงปัจจัยเหล่านี้ ผู้วิจัยแนะนำให้ควรมีการสอนสาธิตและมีการทดสอบการเทียบสีเหมือนที่ได้ทำในงานวิจัยนี้ด้วย

ผู้วิจัยเลือกการจัดรูปแบบ Stool color card ในรูปแบบกระดาษเนื่องจากมีสะดวกในการเก็บรักษา น้ำหนักเบา พกพาง่าย ราคาย่อมเยา โดยเริ่มการพิมพ์ให้เป็นมาตรฐานเดียวกันในงานวิจัยนี้กล่าวคือ จัดทำ Stool color cardโดยใช้ CMYK system พิมพ์บนกระดาษชนิดเดียวกัน พิมพ์ให้ครบตามจำนวนที่ต้องการในครั้งเดียวกัน อย่างไรก็ดีลักษณะวัสดุที่เป็นกระดาษ ทำให้มีความคลาดเคลื่อนของสีเมื่อเวลาผ่านไปหรือถูกแสงเป็นเวลานานหรือเปียกน้ำ ดังนั้นในระหว่างดำเนินการวิจัย ทีมวิจัยได้เก็บ Stool color card ไว้ในลิ้นชักทึบตลอดเวลา และทำการเปลี่ยนเมื่อ Stool color card เปียกน้ำ ในอนาคตหากมีการให้ Stool color card แก่ผู้ปกครองทีมผู้รักษาอาจจะต้องมีการนำ Stool color card กลับมาตรวจสอบเป็นระยะ ๆ

ผลการวิจัยพบความสัมพันธ์ของระดับความเข้มสีเหลืองในอุจจาระแปรผกผันกับ DB อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลโดยภาพรวมเป็นในทิศทางเดียวกับการใช้ Stool color card เพื่อการคัดกรองหาภาวะ BA จากหลายๆประเทศ[9-12] โดยการศึกษาดังกล่าวมักเปรียบเทียบความเข้มของสีเหลืองกับการวินิจฉัย BAซึ่งมักมีค่า DB อยู่ในระดับสูงอยู่แล้ว แต่ไม่ทราบความสัมพันธ์กับค่า DB ที่แน่ชัด มีการศึกษาจากสาขาวิชากุมารศัลยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์[15] เปรียบเทียบการวิเคราะห์สีอุจจาระกับค่า Total bilirubin ในอุจจาระ (fecal-TB) พบว่าระดับความเข้มสีที่ต่ำ (ซีด) มีความสัมพันธ์กับระดับ TB ในอุจจาระ (fecal-TB) ที่ต่ำ และการใช้การวิเคราะห์แสงสีจากภาพดิจิทัลผ่าน RBG-system ให้ความแม่นยำในการคัดกรองมากกว่าการตรวจโดยใช้ Stool color card[9] ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษานี้ที่ใช้เครื่องมือเพื่อวิเคราะห์สีที่มีความละเอียด มีตัวอย่างสีหลากหลาย แต่เป็นแบบแผน ไม่ว่าจะเป็นการใช้ CMYK-based หรือ RBG-based เครื่องมือเหล่านี้ทำให้สามารถเห็นแนวโน้มความสัมพันธ์ของสีอุจจาระกับค่า Bilirubin ได้ ซึ่งในการศึกษานี้ใช้ค่า Serum direct bilirubin ในการศึกษาจากมหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ใช้ค่า Fecal total bilirubin ทั้งนี้การจะนำระบบใดมาใช้เพื่อการวิเคราะห์แยกสีจึงขึ้นกับบริบทของลักษณะการใช้งาน ในการศึกษานี้เลือกใช้ CMYK-based เนื่องจากต้องการออกแบบ Stool color card และพิมพ์ออกมาให้เป็นมาตรฐาน ในขณะที่ RBG-based เหมาะกับการใช้ในอุปกรณ์ดิจิทัลต่าง ๆ เช่นภาพถ่ายดิจิทัล จอแสดงภาพดิจิทัล เป็นต้น

เมื่อแบ่งกลุ่มตามระดับความเข้มสีเหลืองในอุจจาระ พบว่าหากใช้ระดับความเข้มสีเหลือง ตั้งแต่ระดับ 1 ถึงระดับ 4 เป็นเกณฑ์ที่แสดงถึงสีอุจจาระที่ผิดปกติ พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ DB ที่ ≥ 2 mg/dL โดยมีค่า Sensitivity, Specificity และ Accuracy อยู่ในระดับเหมาะสม นอกจากนี้หากใช้ระดับความเข้มสีเหลืองระดับ 1 เป็นเกณฑ์ พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ DB ที่ ≥ 2 mg/dL โดยมีค่า Specificity 100% และ Positive predictive value 100% จากที่กล่าวมา Stool color card จึงเป็นเครื่องมือที่เหมาะสมสำหรับการคัดกรองเพื่อ Early detection ภาวะที่มี Serum bilirubin สูงขึ้นในผู้ป่วย BA เช่น Cholangitis และ Bile flow cessation ผู้วิจัยสนับสนุนการใช้เกณฑ์ที่ระดับ 1-4 หากผู้ป่วยเด็กมีสีอุจจาระเข้าได้กับระดับความเข้มของสีเหลือง 1-4 ควรพิจารณาเจาะเลือดเพื่อดูค่า DB เป็นลำดับถัดไป

ผลการวิจัยนี้ แสดงความสัมพันธ์ของสีอุจจาระกับระดับ serum direct bilirubin ได้ในภาพรวม แต่ไม่สามารถระบุค่า Serum direct bilirubin ของผู้ป่วยได้โดยตรง เนื่องจากปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่

1. ปัจจัยเรื่องอาหารและยา[16, 17] ที่ผู้ป่วยรับประทานเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลทำให้สีอุจจาระเปลี่ยนไป อย่างไรก็ตามถึงแม้จะเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของสีอุจจาระในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 1 ปี (ร้อยละ 56.4) ที่มักจะรับประทานเฉพาะนมและอาหารปั่น ก็ไม่พบความสัมพันธ์กับระดับ Serum bilirubin แต่อย่างใด

2. ปัจจัยเกี่ยวกับตัวโรค BA ในผู้ป่วยเด็กที่มีการตอบสนองต่อการผ่าตัดไม่ดี ทำให้เกิดภาวะตับแข็งและมีระดับ Serum bilirubin และค่าการทำงานของตับชนิดอื่น ๆ สูงขึ้น ดังนั้นถึงแม้จะมีน้ำดีไหลลงสู่ทางเดินอาหาร สีเหลืองในอุจจาระจึงไม่สอดคล้องกับระดับ DB อย่างตรงไปตรงมา[4] ซึ่งสอดคล้องกับกลุ่มประชากรในงานวิจัยนี้ เนื่องจากผู้วิจัยได้ดำเนินงานวิจัยที่หอผู้ป่วย ประชากรของงานวิจัยจึงมักเป็นผู้ป่วยเด็กที่การทำงานของตับไม่ค่อยดีหรือมีภาวะ

แทรกซ้อนของโรค BA ผู้วิจัยได้พยายามในการปรับปัจจัยต่าง ๆ โดยการแบ่งกลุ่มประชากรในรูปแบบต่าง ๆ แล้วแต่ไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์ของสีอุจจาระและ DB ได้อย่างเฉพาะเจาะจง

การใช้ Stool color card ที่เป็นมาตรฐานและเป็นที่ยอมรับในทีมผู้ให้การรักษา นำไปสู่การพัฒนาระดับคุณภาพการรักษาผู้ป่วย BA ได้ การศึกษานี้จึงศึกษาความสอดคล้องของการประเมินสีอุจจาระระหว่างบุคลากรทางการแพทย์ในทีมเดียวกัน โดยใช้ Stool color card เป็นสื่อกลาง พบว่า แพทย์ พยาบาล และผู้ช่วยพยาบาล มีระดับการประเมินสีอุจจาระสอดคล้องกันในระดับดี สามารถนำ Stool color card ไปใช้ในการประเมินลักษณะสีของอุจจาระได้อย่างรวดเร็วแทนการใช้ภาชนะสำหรับเก็บอุจจาระในผู้ป่วยเด็กโรค BA ที่ได้รับการผ่าตัด Kasai's operation ได้ โดยปัจจุบันหอผู้ป่วยได้ยกเลิกการใช้ภาชนะสำหรับเก็บอุจจาระเพื่อให้แพทย์ประเมินลักษณะสีของอุจจาระ ซึ่งเป็นการช่วยลดปริมาณขยะพลาสติกและขยะติดเชื้อ อีกทั้งการใช้ Stool color care ช่วยลดภาระงาน เพิ่มความพึงพอใจของผู้ดูแล พยาบาล ผู้ช่วยพยาบาล นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มความตระหนักต่อสีอุจจาระที่ผิดปกติ ทำให้เกิดการสื่อสารในระหว่างทีมแพทย์และพยาบาล นำไปสู่การดูแลผู้ป่วยเด็กที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น

จากที่กล่าวมาข้างต้น Stool color card เป็นเครื่องมือที่ใช้ง่าย มีประสิทธิภาพในแง่การสื่อสาร และสามารถบอกถึงค่า Serum bilirubin ที่ผิดปกติได้ นอกจากนี้สามารถลดภาระงานประจำ ลดความผิดพลาดในการสื่อสาร และลดปริมาณขยะพลาสติก มีความเหมาะสมที่หอผู้ป่วยต่างๆที่มีการดูแลผู้ป่วยเด็กโรค BA จะนำไปใช้เพื่อเพิ่มระดับคุณภาพการดูแลผู้ป่วย นอกจากนี้ผู้วิจัยมีแผนการพัฒนาระดับคุณภาพการพยาบาลในหอผู้ป่วยในแง่การให้ความรู้แก่ผู้ดูแลผู้ป่วยโรค BA แบบองค์รวม[18] นอกจากรายละเอียดเรื่องโรคที่ผู้ป่วยเป็น การปฏิบัติตัว สุขอนามัยต่างๆแล้ว การให้ความรู้เรื่องการใช้ Stool color card แก่ผู้ดูแลเพื่อใช้ประเมินลักษณะสีอุจจาระอาจจะมีบทบาทในการ Early detection ภาวะแทรกซ้อนได้ดี ทำให้ผู้ป่วยเด็กกลับมารับการรักษาที่โรงพยาบาลได้เร็วขึ้น

สรุป

การพิจารณาสีอุจจาระของผู้ป่วยเด็ก BA โดยเทียบกับ Stool color card สามารถคัดกรองภาวะเหลืองในผู้ป่วยเด็ก BAได้เป็นอย่างดี โดยหากสีอุจจาระอยู่ในระดับ 1-4 ควรพิจารณาตรวจระดับ Serum direct bilirubin เพื่อวางแผนการรักษาต่อไป นอกจากนี้การใช้ Stool color card สามารถลดความผิดพลาดในการสื่อสารระหว่างทีม และลดปริมาณขยะพลาสติกได้อีกด้วย ดังนั้นจึงมีข้อเสนอแนะให้ใช้ Stool color card ในหอผู้ป่วยที่ดูแลผู้ป่วยเด็ก BA เพื่อพัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยเด็กโรค BA และควรส่งเสริมให้มีการใช้ Stool color card แก่ผู้ปกครองผู้ป่วยเด็กโรค BA เพื่อร่วมประเมินและเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นเมื่อจำหน่ายกลับบ้าน

จากผลงานวิจัยดังที่กล่าวมาสนับสนุนประโยชน์ของ Stool color card ที่จัดเรียงอย่างเป็นระเบียบแบบแผนตามหลักการของ CMYK system ในการศึกษาถัดไปแนะนำการเปลี่ยนค่าสีของ Stool color card ชุดนี้ให้เป็น RBG system และกำหนดค่าตัวแปรต่าง ๆ ให้เหมาะสม เพื่อนำไปประยุกต์ทำแอปพลิเคชันสำหรับใช้ในอุปกรณ์ดิจิทัลต่าง ๆ เพื่อเป็นทางเลือกในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณหัวหน้าสาขากุมารศัลยศาสตร์และคณาจารย์ แพทย์ พยาบาล ผู้ช่วยพยาบาล และผู้เกี่ยวข้องที่สนับสนุนในการเก็บข้อมูลในการวิจัย งานวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนพัฒนาการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล บริหารจัดการโดยหน่วยพัฒนางานประจำสู่งานวิจัย รหัสโครงการวิจัย (IO) R016135030

เอกสารอ้างอิง

1. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. Lancet. 2009;374(9702):1704-13.

2. Hopkins PC, Yazigi N, Nylund CM. Incidence of Biliary Atresia and Timing of Hepatoportoenterostomy in the United States. J Pediatr. 2017;187:253-7.

3. Lee KJ, Kim JW, Moon JS, Ko JS. Epidemiology of Biliary Atresia in Korea. J Korean Med Sci. 2017;32(4):656-60.

4. Joel Cazares BU, and Atsuyuki Yamataka. Biliary atreia. In: George W. Holcomb III JPM, editor. Holcomb and Ashcraft's pediatric surgery. 7th ed. 2020. p. 679-91.

5. Shneider BL, Magee JC, Karpen SJ, Rand EB, Narkewicz MR, Bass LM, et al. Total Serum Bilirubin within 3 Months of Hepatoportoenterostomy Predicts Short-Term Outcomes in Biliary Atresia. J Pediatr. 2016;170:211-7. e1-2.

6. Calinescu AM, Madadi-Sanjani O, Mack C, Schreiber RA, Superina R, Kelly D, et al. Cholangitis Definition and Treatment after Kasai Hepatoportoenterostomy for Biliary Atresia: A Delphi Process and International Expert Panel. J Clin Med. 2022;11(3).

7. Vitek L, Majer F, Muchova L, Zelenka J, Jiraskova A, Branny P, et al. Identification of bilirubin reduction products formed by Clostridium perfringens isolated from human neonatal fecal flora. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2006;833(2):149-57.

8. Hamoud AR, Weaver L, Stec DE, Hinds TD, Jr. Bilirubin in the Liver-Gut Signaling Axis. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(3):140-50.

9. Chen SM, Chang MH, Du JC, Lin CC, Chen AC, Lee HC, et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. Pediatrics. 2006;117(4):1147-54.

10. Gu YH, Matsui A. Long-term native liver survival in infants with biliary atresia and use of a stool color card: Case-control study. Pediatr Int. 2017;59(11):1189-93.

11. Morinville V, Ahmed N, Ibberson C, Kovacs L, Kaczorowski J, Bryan S, et al. Home-Based Screening for Biliary Atresia Using Infant Stool Color Cards in Canada: Quebec Feasibility Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(4):536-41.

12. Witt M, Lindeboom J, Wijnja C, Kesler A, Keyzer-Dekker CM, Verkade HJ, et al. Early Detection of Neonatal Cholestasis: Inadequate Assessment of Stool Color by Parents and Primary Healthcare Doctors. Eur J Pediatr Surg. 2016;26(1):67-73.

13. Westland S, Cheung V. CMYK systems. Handbook of Visual Display Technology. 2016.

14. Hoshino E, Hayashi K, Suzuki M, Obatake M, Urayama KY, Nakano S, et al. An iPhone application using a novel stool color detection algorithm for biliary atresia screening. Pediatr Surg Int. 2017;33(10):1115-21.

15. Parinyanut P, Bandisak T, Chiengkriwate P, Tanthanuch S, Sangkhathat S. Digital camera image analysis of faeces in detection of cholestatic jaundice in infants. Afr J Paediatr Surg. 2016;13(3):131-5.

16. Graves R, Weaver SP. Cefdinir-associated "bloody stools" in an infant. J Am Board Fam Med. 2008;21(3):246-8.

17. Lancaster J, Sylvia LM, Schainker E. Nonbloody, red stools from coadministration of cefdinir and iron-supplemented infant formulas. Pharmacotherapy. 2008;28(5):678-81.

18. MacDonald CA. Biliary atresia. J Pediatr Nurs. 1991;6(6):374-83.