

ผลจากการใช้เครื่องมือในการคำนวณความน่าจะเป็นของการเกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด

ระยะแรกในทารกแรกเกิด (Neonatal early onset sepsis calculator)

ต่อการให้ยาปฏิชีวนะ ในโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา

Impact of neonatal early onset sepsis calculator on antibiotic used

within Phaholpolpayuhasena hospital.

พิมลวรรณ โกศลรัตนพร

Pimonwan Kosonrattanapohn,M.D.

หน่วยงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา

pimonwankos@gmail.com

บทคัดย่อ

ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (Neonatal sepsis) เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของทารกในประเทศไทย และแนวทางการดูแลรักษาทารกที่สงสัยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดตอนต้น (early onset neonatal) ที่ใช้ในปัจจุบันทำให้ทารกกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อหลายคนต้องได้รับการรักษา จึงได้มีการพัฒนาเครื่องมือที่ทำให้การวินิจฉัยแม่นยำมากขึ้นมาใช้ในทารกแรกเกิดที่อายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ขึ้นไป (Neonatal early onset sepsis calculator) เพื่อให้ทารกกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อไม่ต้องได้รับการรักษา

วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาว่าการใช้ Neonatal early onset sepsis calculator ประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดของทารกแรกเกิดอายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ขึ้นไป จะสามารถลดการให้ยาปฏิชีวนะลงได้เมื่อเปรียบเทียบกับ CDC recommendation ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

วิธีการศึกษา ศึกษาแบบย้อนหลังในทารกแรกเกิดอายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ขึ้นไปทุกรายที่เกิด ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2562 -31 มกราคม 2562 ในโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนา ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Neonatal sepsis, Risk for neonatal sepsis, presumed neonatal sepsis และได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 72 ชั่วโมงหลังเกิดเปรียบเทียบอัตราการใช้ยาปฏิชีวนะ และการตรวจเพาะเชื้อในเลือด ระหว่างแนวทางการรักษาของ CDC กับ Neonatal early onset sepsis calculator โดยใช้ McNemar's test กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติคือ $P < 0.05$

ผลการศึกษาทารกจำนวน 198 คน ส่วนใหญ่เป็นทารกคลอดครบกำหนด มีค่ามัธยฐานน้ำหนักแรกเกิด 2802 กรัม ทารก 171 คน ร้อยละ 86.4 ได้รับยาปฏิชีวนะมากกว่า 5 วัน ค่ามัธยฐาน

หลักการและเหตุผล

ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดในทารกแรกเกิด เป็นสาเหตุสำคัญของการตายและภาวะแทรกซ้อนในทารกแรกเกิด และเป็นสาเหตุการตายของทารกอายุน้อยกว่า 1 เดือนในประเทศไทย ประมาณร้อยละ 10.8 จากรายงานขององค์กร UNICEF ในปี 2016[1] ซึ่งแบ่งเป็นการติดเชื้อในระยะแรก (Early onset neonatal sepsis) และระยะหลัง (Late onset neonatal sepsis) โดยแบ่งตามอายุของทารกที่เกิดการติดเชื้อ การติดเชื้อในระยะแรก (Early onset neonatal sepsis) หมายถึงการติดเชื้อก่อนอายุ 72 ชั่วโมง ซึ่งมักจะเกิดจากการติดเชื้อผ่านทางรก และผ่านทางช่องคลอดของมารดา โดยเชื้อที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ คือ Group B streptococci (GBS) และ Escherichia coli[2]

การวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดอาจเกิดความล่าช้าเนื่องจากว่าอาการแสดงรวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ค่อยเฉพาะเจาะจง จึงได้มีการใช้แนวทางปฏิบัติของ Center for disease control and prevention (CDC) ในการป้องกันการติดเชื้อ group B streptococcus (GBS) ในทารกแรกเกิดโดยการให้ยาปฏิชีวนะในมารดาที่มีข้อบ่งชี้เช่นคลอดก่อนกำหนด มีการอักเสบของรกและถุงน้ำคร่ำ (chorioamnionitis) และมีน้ำเดินก่อนคลอดเป็นเวลานาน[2,3]ทำให้อุบัติการณ์การเกิดภาวะ EOS ลดลง ซึ่งในประเทศที่พัฒนาแล้วลดลง ร้อยละ 50-80 ปัจจุบันอุบัติการณ์ในประเทศสหรัฐอเมริกาเป็น 0.5-1 รายต่อการเกิดมีชีวิตเนื่องจากแนวทางปฏิบัตินี้

ทำให้มีเริ่มการรักษาเร็วขึ้นในกลุ่มทารกที่ติดเชื้อในกระแสเลือด แต่ก็มีทารกปริมาณมาก(15-20%) ได้รับการตรวจเพิ่มเติม และมีจำนวน 5-8%[4,5]ต้องได้รับยาปฏิชีวนะซึ่งผลของการใช้ยาปฏิชีวนะมากเกินไปเพิ่มโอกาสในการที่ทารกแรกเกิดจะได้รับผลข้างเคียงจากยา เกิดภาวะดื้อยา เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อรา (Invasive candidiasis) ถ้าได้เน่า necrotizing enterocolitis[6,7] และเพิ่มโอกาสการเกิดโรคมะเร็ง หอบหืด โรคอ้วน ในวัยเด็ก นอกจากนี้ การที่ทารกต้องได้รับการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม และต้องได้รับการรักษาจะต้องถูกแยกจากมารดาที่นอนตักหลังคลอดมาที่ตึกเด็ก ซึ่งอาจจะทำให้ทารกได้นมแม่ช้า เพิ่มความเครียดในมารดาเพิ่มวันนอนโรงพยาบาลทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา[8,9]

จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นทำให้มีการทำการศึกษาเพิ่มมากขึ้นเพื่อหาเครื่องมือในการหาทารกกลุ่มที่จำเป็นจะต้องได้รับการรักษาจริง โดย Puopolo และคณะได้ทำแบบประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดในระยะต้นที่เรียกว่า Neonatal Early- Onset sepsis calculator สำหรับใช้ในทารกที่เกิดอายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ขึ้นไป ประเมินความเสี่ยงจากปัจจัยด้านมารดาและอาการของทารก ซึ่งการประเมินนี้สามารถทำออนไลน์ได้ผ่านเว็บไซต์ <http://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org>[10,11]

จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาซึ่งทำในกลุ่ม

เป็น Neonatal sepsis, Risk for neonatal sepsis, presumed neonatal sepsis ทารกที่จะถูกคัดออกจากงานวิจัยคือ ทารกที่ไม่ได้เกิดที่โรงพยาบาลพหุผลพหุเหสนาได้รับยาปฏิชีวนะหลังอายุ 72 ชั่วโมงได้รับยาปฏิชีวนะที่ไม่ใช่ ampicillin, gentamicin, cefotaxime และ ทารกที่ได้รับการวินิจฉัยโรคทางพันธุกรรม โครโมโซมผิดปกติ มีความพิการหลายระบบแต่กำเนิด

การเก็บข้อมูลและการวิเคราะห์

ข้อมูลทางสถิติ

ระบุตัวทารกที่เข้าเกณฑ์การวิจัย จากนั้นเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ โดยแบ่งเป็น

1. ข้อมูลด้านมารดา

- 1.1 อุณหภูมิสูงสุดก่อนคลอด
- 1.2 ระยะเวลาให้น้ำเดินก่อนคลอด
- 1.3 การติดเชื้อ Group B streptococci (GBS)(GBS status)
- 1.4 การได้รับยาปฏิชีวนะก่อนคลอด ชนิดและเวลาที่ได้รับก่อนคลอด
- 1.5 ภาวะติดเชื้อหรือการอักเสบที่ถุงน้ำคร่ำ (Maternal chorioamnionitis)

2. ข้อมูลด้านทารก

- 2.1 อายุครรภ์ (Gestational age)
- 2.2 น้ำหนักแรกเกิด (Body birth weight)
- 2.3 ผลเลือด complete blood count (CBC)
- 2.4 ผลเพาะเชื้อในเลือด
- 2.5 การให้ยาปฏิชีวนะแก่ทารก โดยเก็บข้อมูลชนิดของยา และระยะเวลาการให้ยาแต่ละชนิด

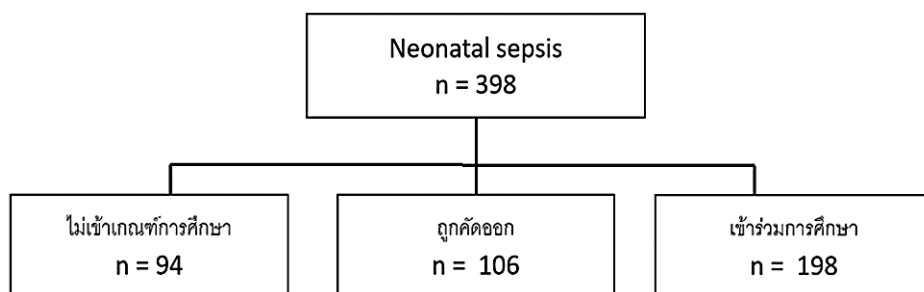
2.6 การรอดชีวิต

2.7 อาการและอาการแสดง ที่บ่งบอกความรุนแรงของโรค แล้วจำแนกทารกเป็นกลุ่มตามคำแนะนำของ Neonatal Early onset sepsis calculator ซึ่งแบ่งเป็น 3 กลุ่มดังนี้

2.7.1 ทารกป่วยหนัก

(Clinical illness)

- หลังจากย้ายออกจากห้องคลอดแล้วยังต้องได้รับการใส่อุปกรณ์ช่วยหายใจ (Persistent need for NCPAP / HFNC / mechanical ventilation outside of the delivery room)
- มีความผิดปกติของสัญญาณชีพจนต้องได้รับยาเพิ่มความดัน (Hemodynamic instability requiring vasoactive drugs)
- มีภาวะสมองทำงานผิดปกติหลังเกิด (Neonatal encephalopathy / Perinatal depression)
 - ชัก (Seizure)
 - Apgar Score นาทีที่ 5 < 5
- ต้องได้รับออกซิเจนมากกว่า 2 ชั่วโมงเพื่อรักษาระดับออกซิเจนในเลือด (Need for supplemental O₂ > 2 hours to maintain oxygen saturations > 90% (outside of the delivery room))



ข้อมูลไม่ครบ จึงมีทารกจำนวน 198 คน (ร้อยละ 65.4) เข้าร่วมการศึกษา (รูปที่ 1)

รูปที่ 1 จำนวนทารกที่เข้าเกณฑ์การศึกษา

จากการศึกษาพบว่ามารดาส่วนใหญ่คลอดครบกำหนดจำนวน 130 คน คิดเป็นร้อยละ 65.7 อุณหภูมิกายสูงสุดของมารดาในช่วงรอคลอด 37.1 องศาเซลเซียส มีน้ำเดินก่อนคลอดหรือถุงน้ำคร่ำแตกก่อนคลอดประมาณ 8.3 ชั่วโมง มีมารดาจำนวน 6 คนได้รับการวินิจฉัยว่ามีการอักเสบติดเชื้อที่ถุงน้ำคร่ำ (maternal chorioamnionitis) คิดเป็นร้อยละ 3

ได้รับยาปฏิชีวนะก่อนคลอดมากกว่า 4 ชั่วโมง 32 คน คิดเป็นร้อยละ 16.2 นอกจากนี้มารดาทุกคนไม่ได้รับการตรวจประเมินการติดเชื้อแบคทีเรีย Group B streptococcus (GBS status) ทารกมีน้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ยประมาณ 2802 กรัม ส่วนใหญ่ไม่มีภาวะขาดออกซิเจนแรกเกิด และค่ามัธยฐานของจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดคือ 17891 ตัว (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของมารดาและทารก

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน (198 คน)
อายุครรภ์	
- 34-36 ⁺ 6 สัปดาห์	68 (34.3)
- 37 สัปดาห์ขึ้นไป	130 (65.7)
อุณหภูมิกายสูงสุดของมารดา, องศาเซลเซียส	37.1 (0.6)
ระยะเวลาถุงน้ำคร่ำแตกก่อนคลอด, ชั่วโมง	8.3 (22.2)
มารดาติดเชื้อถุงน้ำคร่ำ (Maternal chorioamnionitis)	6(3.0)
มารดาได้ยาปฏิชีวนะ มากกว่า 4 ชั่วโมงก่อนคลอด	32 (16.2)
น้ำหนักแรกเกิด, กรัม	2802(574)
Apgar score นาทีที่ 1 (range)	9 (1-10)
Apgar score นาทีที่ 5 (range)	10 (1-10)
จำนวนเม็ดเลือดขาวของทารก, ตัวยาปฏิชีวนะที่ได้รับ	17891(6965)
Ampicillin และ gentamicin	190 (95.9)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบจำนวนทารกที่ต้องตรวจ blood culture ตาม CDC guideline และ Neonatal sepsis calculator

		Neonatal sepsis calculator		
		Take hemoculture	watchful	Total
CDC/AAP	Take blood culture	109	71	180 (90.9)
	Watchful	0	18	18 (9.1)
	Total	109 (55.1)	89 (44.9)	198

P-value <0.0001, odd ratio and 95% CI cannot be calculated

ตารางที่ 4เปรียบเทียบจำนวนทารกที่ต้องได้ยาปฏิชีวนะตาม CDC guideline และ Neonatal sepsis Calculator

		Neonatal sepsis calculator		
		Start ATB	watchful	Total
CDC/AAP	Start ATB	92	77	169 (85.4)
	Watchful	1	28	29 (14.6)
	Total	93 (47)	105 (53)	198

P-value <0.0001, odd ratio 0.013 and 95% CI 0-0.075

อภิปรายผล

จากการศึกษาข้อมูลทั่วไปของเด็กทารก
กลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแส
เลือดตั้งแต่แรกเกิดและได้รับยาปฏิชีวนะ
ส่วนใหญ่เป็นทารกคลอดครบกำหนด
น้ำหนักตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติ คะแนน Apgar
ดีทั้งนาທີที่ 1 และ 5 ซึ่งไม่แตกต่างกับกลุ่ม
ประชากรของการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ของ
Warren และคณะ[13] แต่ที่มีความแตกต่างกัน
คือ จำนวนมารดาที่สงสัยภาวะติดเชื้อใน
ถุงน้ำคร่ำอุณหภูมิกายสูงสุดของมารดา
ระยะเวลาที่ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนคลอด และ

การตรวจหาเชื้อ group B streptococcus ในช่องคลอดมารดา (GBS status) ที่การศึกษา ก่อนหน้าพบว่าอุณหภูมิกายสูงสุดเฉลี่ย มากกว่า 38 องศาเซลเซียส ระยะเวลาที่ อุณหภูมิร่างกายต่ำกว่า 38 องศาเซลเซียส แรกก่อนคลอด ประมาณ 18 ชั่วโมง แต่จากข้อมูลในการศึกษานี้ อุณหภูมิกาย สูงสุดของมารดาเฉลี่ยคือ 37.1 องศาเซลเซียส ระยะเวลาที่อุณหภูมิลดต่ำกว่า 38 องศาเซลเซียส และไม่ทราบ GBS status ของมารดา ซึ่งการ ที่ไม่ทราบ GBS status ของมารดานั้นอาจจะ ทำให้ต้องคิดว่ามารดามี positive GBS status ไปก่อนและเลือกที่จะให้ยาปฏิชีวนะกับ

ทหารบกแรกเกิด

นอกจากนี้ยังพบว่าทารกที่คลอดที่โรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนามีอัตราการเพาะเชื้อขึ้นในเลือด(positive blood culture) ถึง ร้อยละ 4.5 มากกว่างานวิจัยของ Warren และคณะที่พบว่ามียอัตราการเพาะเชื้อขึ้นในเลือด (positive blood culture) เพียงร้อยละ 0.4 และคิดว่าไม่ใช่เชื้อมาก่อนโรค แต่อย่างก็ ตามมีทารกที่ได้รับยาปฏิชีวนะมากกว่า 5 วัน ที่ผลเพาะเชื้อในเลือดไม่ขึ้นอีก 7 ราย คิดเป็น ร้อยละ 3.4

เมื่อทำการคำนวณความเสี่ยงโดยใช้ Neonatal early onset sepsis calculator ก็พบว่าประชากรที่ศึกษามีความเสี่ยงในการเกิด early onset sepsis ถึง 6.44 คนต่อทารกเกิดมีชีพ 1000 รายมากกว่าในการศึกษาก่อนหน้าที่มีความเสี่ยง 1.58 คนต่อทารกเกิดมีชีพ 1000 ราย[13]ซึ่งเป็นเพราะการศึกษาก่อนหน้ารายงานการคำนวณความเสี่ยงจากประวัติของมารดาเท่านั้นยังไม่รวมส่วนที่ประเมินอาการของทารก จึงอาจทำให้ความเสี่ยงที่คำนวณได้น้อยกว่า

แต่จากการหาความสัมพันธ์ทางสถิติพบว่าการใช้ Neonatal early onset sepsis calculator นั้นช่วยลดอัตราการตรวจเพิ่มเติมการให้ยาปฏิชีวนะในทารกแรกเกิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Warren และคณะ, Kuzniewicz และคณะ, Strunk และคณะ ซึ่งการศึกษาของ Kuzniewicz และคณะ, Strunk และคณะ เป็นการศึกษแบบไปข้างหน้าและมีกลุ่มประชากรที่ศึกษาปริมาณมาก และมีการศึกษาที่แสดงถึงความปลอดภัยของ Neonatal early onset sepsis calculator[12,14]

Neonatal early onset sepsis calculator
เป็นเครื่องมือที่ช่วยให้เลือกทารกที่ต้องได้รับการ
การตรวจเพิ่มเติมและต้องให้ยาปฏิชีวนะได้
อย่างเหมาะสมมากขึ้น ซึ่งอาจจะนำมาซึ่ง
การลดวันนอนโรงพยาบาล ลดค่าใช้จ่ายของ
โรงพยาบาล ลดความเครียดของพ่อแม่ที่เกิด
จากการที่ลูกต้องนอนโรงพยาบาลนาน

ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังซึ่งอาจทำให้ขาดข้อมูลที่สำคัญบางอย่าง เช่น การติดตามผู้ป่วยจนถึงวันกลับบ้าน ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล และการกลับมานอนโรงพยาบาลซ้ำหลังจากกลับบ้าน และขนาดของประชากรที่ศึกษาก็มีปริมาณน้อยจึงควรทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า และใช้กลุ่มประชากรมากขึ้น เพื่อศึกษาเพิ่มเติมว่าถ้าหากนำ Neonatal early onset sepsis calculator มาใช้จริงใน โรงพยาบาลพลพลพยุหเสนา จะช่วยลดการให้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็นและมีความปลอดภัยกับทารกแรกเกิด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ แพทย์หญิงพรสวรรค์
อัครวิจิตรและการและแพทย์หญิงชุดิมากรณสุดี
หัวหน้าแผนกกุมารเวชกรรม ที่อนุญาตให้ทำ
การศึกษาวิจัย และจัดทำวิทยานิพนธ์ตลอดจน
ตรวจสอบแก้ไขวิทยานิพนธ์ขอขอบคุณ
แพทย์หญิงวิเศษลักษณ์ ศรีสุริยธาดา
กุมารแพทย์ โรงพยาบาลเถิน จังหวัดลำปาง ผู้ให้
คำปรึกษาทางด้านสถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

