

## ย่อวารสาร

# รายนามผู้ย่อ ปณทาร์ย์ ต่ายทรัพย์, กมัธร เทียนทอง

## Delayed Cord Clamping in Very Preterm Infants Reduces the Incidence of Intraventricular Hemorrhage and Late-Onset Sepsis : A randomized, Controlled Trial

Judith S.M, Betty R.V, Margaret M. McGrath, James F. P, Michael W. and William Oh

*Pediatrics* 2006;117;1235-1242.

### บทนำ

ในปัจจุบันนี้ การตัดสายสะดือทารกที่น้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน มักนิยมตัดในทันทีที่ทารกคลอดออกมา ได้มีการทำวิจัยแบบ Randomized Controlled Trial ซึ่งผลการวิจัยยืนยันว่าการตัดสายสะดือช้าลงเป็น 30-45 วินาทีหลังคลอด ไม่เป็นอันตรายต่อทารก และยังมีประโยชน์ในแง่ การเพิ่มความดันโลหิต เพิ่ม Hematocrit เพิ่มปริมาณ oxygen เพิ่มจำนวนเม็ดเลือดแดง ลดจำนวนวันที่ทารกต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ลดอัตราการ transfusion และลดอัตราการเกิด intraventricular hemorrhage (IVH)

ในการศึกษาค้นคว้าก่อนหน้านี้ ยังพบว่า มี Suspected necrotizing enterocolitis (SNEC) น้อยลง แต่มีข้อจำกัดอยู่ที่ขนาดกลุ่มตัวอย่างมีน้อย มีการกำหนดนิยามตัวแปรไม่แน่นอน และขาดการตรวจติดตามในระยะ 6 สัปดาห์หลังคลอด จึงเกิดสมมุติฐานว่าการตัดสายสะดือทารกช้าลง ทำให้มีเลือดไปเลี้ยงทารกมากขึ้น น่าจะช่วยลดอัตราการเกิด bronchopulmonary dysplasia (BPD) ได้

### วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบ อุบัติการณ์การเกิด BPD ในทารก ที่อายุครรภ์น้อยกว่า 32 สัปดาห์ ในรายที่ตัดสายสะดือในทันที Intermediate Cord Clamping (ICC) เทียบกับกลุ่มที่ตัดสายสะดือช้า Delayed Cord Clamping (DCC)

นอกจากนี้ การวิจัยนี้ยังออกแบบมาเพื่อให้สามารถวัดค่าตัวแปรอย่างอื่นได้อีก เช่น Late-onset sepsis (LOS), IVH, และ Retinopathy of Prematurity (ROP)

### วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นแบบ Randomized, controlled trial ทำการศึกษาในช่วง เดือนสิงหาคม 2003 ถึง เดือนธันวาคม 2004 ที่ Women and Infants Hospital of Rhode Island

ตัวแปรหลักคือ BPD และตัวแปรรองลงมาคือ SNEC, IVH, LOS, และ ROP

ประชากรที่ศึกษาคือ มารดาทุกคนมีอายุครรภ์อยู่ระหว่าง 24 ถึง 31.6 สัปดาห์ มีอาการเจ็บครรภ์ก่อนกำหนด และมาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลก่อนคลอดอย่างน้อย 2 ชั่วโมง

### คุณสมบัติของผู้เข้าร่วมในการทดลอง

มีอายุครรภ์ 24 ถึง 31.6 สัปดาห์ โดยนับจากประจำเดือนครั้งสุดท้าย หรือจากการทำ ultrasonography ในการตั้งครรภ์ช่วงแรกๆ

**คุณสมบัติที่ใช้ในการคัดออกจากการทดลอง** คือ ทารกมี Major congenital anomalies ครรภ์แฝด มารดามีการเจ็บป่วยที่รุนแรง รกเกาะต่ำหรือลอกตัว ก่อนกำหนด

### กระบวนการทดลอง

สุ่มผู้ป่วยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มคือ ICC และ DCC เมื่อมารดามาที่โรงพยาบาลเพื่อคลอดบุตร ทีมงานจะเริ่มจับเวลาเมื่อทารกโผล่พ้นช่องคลอดหรือจากมดลูกในกรณีผ่าตัด สำหรับรายที่อยู่ในกลุ่ม ICC สูติแพทย์จะทำการตัดสายสะดือ ภายใน 10 วินาที ส่วนในกลุ่ม DCC สูติแพทย์จะทำการตัดสายสะดือ ในช่วง 30-45 วินาที และวางทารกลงต่ำกว่าช่องคลอด หรือต่ำกว่ารอยแผลผ่าตัดในรายที่ผ่าตัดคลอดบุตร และส่งต่อให้กุมารแพทย์ดูแลรวมรวมข้อมูลเกี่ยวกับการคลอด และการดูแลเด็กหลังคลอด นำมาวิเคราะห์

### ผลการศึกษาวิจัย

มีมารดา / ทารกเข้าร่วมการวิจัย 72 คู่ อายุครรภ์เฉลี่ย 28.2 สัปดาห์ และ 28.3 สัปดาห์ ในกลุ่ม ICC และ DCC ตามลำดับ ไม่พบมีความแตกต่างกันในการเกิด BPD และ SNEC แต่พบว่าแตกต่างกันในการเกิด IVH

พบว่าทารกในกลุ่ม DCC ที่มี IVH มีจำนวนน้อยกว่า (พบเพียง 2 รายในทารก 23 รายเพศชาย) ส่วนในกลุ่ม ICC พบมี IVH 8 รายในจำนวนทารก 19 ราย จากการทดลองนี้ ได้มีการเปรียบเทียบทารกที่มี IVH (n=18) กับทารกที่ไม่มีภาวะ IVH (n=54) พบว่าทารกที่มี IVH จะมีระยะเวลาดั้งแต่คลอดจนถึงตัดสายสะดือสั้นกว่า (13 และ 22 วินาที; p = 0.04) และพบ IVH ก่อนข้างน้อยในกลุ่มทารกที่ผ่าตัดคลอด ( 3[17%] และ 15[48%]; p= 0.03) จากการทดลองนี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง IVH และ Sepsis

พบว่าทารกในกลุ่ม DCC มีการติดเชื้อในกระแสโลหิตน้อยกว่า (DCC =3% กับ ICC = 22%; p= 0.03) มีทารก 6 รายที่ติดเชื้อในกระแสโลหิต ในช่วงอายุ

24-27 สัปดาห์, ในขณะที่ทารก 3 รายที่ติดเชื้อในกระแสโลหิตมีอายุ 28-31 สัปดาห์ ทารกที่ติดเชื้อในกระแสโลหิตมีระดับ hematocrit ต่ำกว่าในขณะแรกคลอด ( $48 \pm 6\%$  และ  $42 \pm 5\%$  ; p = 0.03)

จากการวิจัยพบว่าอัตราการเกิด IVH ในกลุ่ม ICC สูงกว่า DCC เป็น 3 เท่า ( Odds ratio = 3.5, 95% CI 1.1-11.1) ในขณะที่อัตราการเกิด LOS ในกลุ่ม DCC มีน้อยกว่า ICC ( OR = 0.10, 95% CI : 0.01-0.84)

### บทสรุป

ทารกในกลุ่ม DCC มีอัตราการเกิด BPD ไม่แตกต่างกับกลุ่ม ICC และพบว่า การ Delayed Cord Clamping ทำให้ลดอุบัติการณ์การเกิด IVH และ LOS โดยเฉพาะในทารกเพศชาย

### ทฤษฎี

ทฤษฎีบทสำหรับการทดลองครั้งนี้มีอยู่ว่า การตัดสายสะดือทารกช้าลงทำให้มีเลือดไปเลี้ยงทารกมากขึ้น ซึ่งในทารกคลอดก่อนกำหนดจะมีปริมาณเลือดในตัวค่อนข้างน้อย ดังนั้นหากตัดสายสะดือในทันทีอาจจะทำให้ทารกมีปริมาณเลือดไปเลี้ยงร่างกายไม่เพียงพอได้ การตัดสายสะดือช้าลงสามารถเพิ่มปริมาณเลือดที่เหลือออกจากหัวใจไปยังปอดจาก 8% เป็น 45% ซึ่งทำให้ทารกได้รับเลือดอย่างพอเพียง หากสายสะดือถูกตัดก่อนที่ทารกจะได้รับเลือดพอเพียง จะทำให้เลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอ ร่างกายจะดึงเอาเลือดจากหลอดเลือดฝอยไปใช้เพื่อให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองเพิ่มขึ้น จึงเกิดภาวะ hypoperfusion ตามมา ถ้าหากทารกมีสภาวะการไหลเวียนโลหิตไม่คงที่อาจจะทำให้มีภาวะแทรกซ้อนคือสมองระบบกระเพาะอาหารและลำไส้ ตลอดจนถึงปอด ขาดเลือดไปเลี้ยงได้ การตัดสายสะดือในทันทีไม่ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำหรือ ลดระดับ hematocrit ในทารก เนื่องจากร่างกายของทารกจะเพิ่มแรงต้านทานในเส้นเลือดเพื่อให้ความดันโลหิตคงที่

ส่วนการเกิด Late-onset-Sepsis (LOS) นั้น คาดว่าเป็นผลสืบเนื่องมาจากการขาดเลือดที่อยู่ในสาย

สเต็มเซลล์ที่มี primitive hematopoietic progenitor cells ที่ช่วยสร้างภูมิคุ้มกันให้แก่ทารก โดยเฉพาะในทารกที่คลอดก่อนกำหนด (อายุครรภ์ 24-31 สัปดาห์) จะมี primitive hematopoietic progenitor cells ในความเข้มข้นสูงที่สุด เมื่อขาด progenitor cells เหล่านี้ คอยสร้างภูมิคุ้มกันให้ทารก ทารกจึงมีโอกาสติดเชื้อในกระแสเลือดง่ายขึ้น

### ปัทมาภรณ์ ต่ายทรัพย์ พ.บ.

กลุ่มงานสูติศาสตร์-นรีเวชกรรม  
โรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี

ระยะเวลาของการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ group B Streptococcus ในผู้ป่วยที่มีน้ำเดินก่อนการตั้งครรภ์ครบกำหนด และยังไม่เจ็บครรภ์

**Duration of antimicrobial prophylaxis for group B Streptococcus in patients with preterm premature rupture of membranes who are not in labour**

Alvarez JR, Williams SF, Ganesh VL, Apuzzio JJ.  
*Am J of Obstet Gynecol 2007;197:390.e1-390.e4*

### บทนำ

ปัจจุบันการติดเชื้อ Group B streptococcus (GBS) ยังคงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรงในทารกแรกเกิด ทั้งๆ ที่มีการป้องกันการติดเชื้อชนิดนี้อย่างดี

GBS พบได้ประมาณ 10-30% ของหญิงตั้งครรภ์ โดยสามารถติดต่อไปยังบุตรได้ทั้งติดต่อโดยตรงขณะคลอด หรือ ภายหลังจากการมีน้ำเดิน ซึ่งการติดเชื้อในทารกอาจเกิดในระยะ 5 วันแรกหลังคลอดจนถึงหลังจาก 1 สัปดาห์แรกเกิด (Late onset disease)

น้ำเดินก่อนการตั้งครรภ์ครบกำหนด หมายถึง มีน้ำเดินก่อนการตั้งครรภ์ครบ 37 สัปดาห์ พบได้ประมาณ

ร้อยละ 25 ของภาวะน้ำเดินทั้งหมด และเป็นสาเหตุถึงร้อยละ 40 ของการคลอดก่อนกำหนด หลายการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่าง เด็กแรกเกิดที่มีน้ำหนักตัวน้อย ภูมิต้านทานก่อนคลอดต่ำ และการติดเชื้อ GBS ในระยะแรก

CDC แนะนำการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS ในผู้ป่วยที่มีน้ำคร่ำแตกก่อนคลอด ครบกำหนด โดยการให้ penicillin ทางหลอดเลือดดำอย่างน้อย 48 ชั่วโมง

สมมติฐานของการศึกษาคาดว่า GBS สามารถถูกกำจัดจากระบบสืบพันธุ์ส่วนล่างภายใน 3 วันหลังจากการให้ยาปฏิชีวนะ การศึกษาจะทำการเพาะเชื้อจากระบบสืบพันธุ์ส่วนล่างทุกวัน

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาว่าต้องใช้เวลานานเท่าใดในการกำจัดเชื้อ GBS ออกจากระบบสืบพันธุ์ส่วนล่างของสตรีตั้งครรภ์ที่มีน้ำเดิน ก่อนการตั้งครรภ์ครบกำหนด

### วิธีการวิจัย

เป็นการศึกษา Cohort study แบบย้อนหลัง โดยรวบรวมข้อมูลจากผู้หญิงที่มาด้วยน้ำเดินก่อนการเจ็บครรภ์ที่มารับการรักษาในแผนกสูติศาสตร์-นรีเวชกรรม โรงเรียนแพทย์ นิวเจอร์ซีย์ University Hospital ตั้งแต่วันที่ 1 มค. 2000 -31 มค. 2005

ผู้ป่วยที่ให้ประวัติมีน้ำไหลจากช่องคลอดจะได้รับการตรวจโดยการใส่เครื่องมือทางช่องคลอด นำน้ำจากช่องคลอดไปทดสอบ Fern test และทดสอบด้วยกระดาษ Nitrazine test

ผู้ป่วยที่มีน้ำเดินก่อนกำหนดแต่มีอายุครรภ์มากกว่า 34 สัปดาห์ จะให้คลอดส่วนผู้ป่วยที่มีน้ำเดินก่อนกำหนดแต่มีอายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ ที่ไม่มีภาวะติดเชื้อ เด็กไม่มีภาวะเครียด (distress) ไม่เจ็บครรภ์ จะให้นอนโรงพยาบาลเพื่อรักษาแบบเฝ้าดูใกล้ชิด ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการเก็บส่งตรวจจากช่องคลอดและทวารหนัก เพาะเชื้อ GBS ทุกวัน และได้รับ penicillin ทางหลอดเลือดดำจนกว่าสิ่งส่งตรวจทางช่องคลอดจะตรวจ

ไม่พบเชื้อ GBS 3 วันติดต่อกัน ผู้ป่วยที่คัดออกจากการศึกษานี้คือไม่ได้รับการเก็บสิ่งส่งตรวจในวันแรกของการนอนโรงพยาบาล หรือมีการเจ็บครรภ์คลอดภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากนอนโรงพยาบาล

ผู้ป่วยทุกคนที่นอนโรงพยาบาลจะได้รับยาสเตียรอยด์ก่อนคลอดซึ่งอาจเป็น dexamethasone 6 mg IM q 12 hr \*4 doses หรือ Betamethasone 12.5 mg IM q 24 hr \*2 doses ส่วนยาปฏิชีวนะแนะนำให้ใช้ penicillin G เป็นยาตัวแรก ซึ่งใช้ 5 mu IV loading dose แล้วตามด้วย 2.5 mu IV q 4hr จนกว่าผลเพาะเชื้อทางช่องคลอดจะไม่ขึ้นติดต่อกัน 3 วัน ในผู้ป่วยที่แพ้ penicillin จะได้รับ clindamycin 900 mg IV loading dose แล้วตามด้วย 900 mg IV q 8 hr แต่ใน CDC แนะนำว่าผู้ป่วยที่แพ้ penicillin ควรได้ vancomycin 1 gm IV q 12 hr

นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกคนยังได้รับการตรวจติดตามสุขภาพทารกในครรภ์อย่างใกล้ชิดด้วยวิธี NST ทุกวัน และ biophysical profiles อาทิตย์ละ 2 วัน ร่วมกับดูอาการของการติดเชื้อโดยตรวจติดตามจำนวนเม็ดเลือดขาวอาทิตย์ละ 2 วัน ผู้ป่วยจะได้รับการคลอดเมื่อผลการตรวจติดตามสุขภาพทารกในครรภ์ไม่ดี หรือมีอาการของการติดเชื้อในโพรงมดลูก นอกจากนี้ยังมีการส่งรกไปตรวจพยาธิวิทยา เพื่อเปรียบเทียบ การติดเชื้อในโพรงมดลูกและ ผลชิ้นเนื้อ

### ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยที่มีน้ำเดินก่อนกำหนดที่มีอายุครรภ์ น้อยกว่า 34 สัปดาห์ 214 คน แต่มีผู้ป่วยจำนวน 45 คน ที่ไม่สามารถเข้าร่วมในการศึกษานี้ (23 คนเจ็บครรภ์ และ 22คน ไม่ได้เก็บสิ่งส่งตรวจ) ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยทั้งหมด 169 คนเข้าร่วมการศึกษานี้ พบมี GBS ในช่องคลอด 33 คน (ร้อยละ 19.5) ไม่มี GBS ในช่องคลอด 136 คน (ร้อยละ 80.5) ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยตั้งครรภ์แฝด 3 คน ดังนั้นรวมมีทารกที่เกิดจากแม่ไม่มี GBS มีจำนวน 140 คน และแม่ที่มี GBS มีจำนวน 35 คน

ในผู้ป่วยที่มี GBS ในช่องคลอด การเพาะเชื้อ

ในช่องคลอดจะตรวจไม่พบเชื้อในวันแรก 29 คน (ร้อยละ 88) วันที่ 2 มี 32 คน (ร้อยละ 97) ในวันที่ 3 ตรวจไม่พบเชื้อเลย (ร้อยละ 100) ในกลุ่มผู้ป่วย 33 คนที่มี GBS ในช่องคลอดได้รับยา penicillin 31 คน อีก 2 คนได้รับ clindamycin

ในผู้ป่วยที่ไม่มี GBS ในช่องคลอดในวันที่ให้นอนโรงพยาบาล ในวันที่ 1 พบว่ามีผู้ป่วย 2 คนตรวจพบว่ามี GBS ซึ่งผู้ป่วยทั้งคู่ได้รับการตรวจเพาะเชื้อในช่องคลอดนับจาก วันที่ 1 เป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน แต่ไม่มีผู้ป่วยที่ไม่มี GBS ในวันที่ให้นอนโรงพยาบาลตรวจพบว่ามี GBS ในวันที่ 2 ขึ้นไป

ในผู้ป่วยที่มี GBS ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อในโพรงมดลูก 7 คน (ร้อยละ 21.2) และวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อในโพรงมดลูกโดยการตรวจรกทางพยาธิวิทยาจาก 11 คน (ร้อยละ 33.3) ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่มี GBS ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อในโพรงมดลูก 14 คน (ร้อยละ 10.3) และวินิจฉัยว่าเป็นมีการติดเชื้อในโพรงมดลูกโดยการตรวจรกทางพยาธิวิทยา 48 คน (ร้อยละ 35.3)

ทารกที่เกิดจากมารดามีถุงน้ำแตกก่อนครรรภ์ ครบกำหนดตรวจพบว่ามีแบคทีเรียในกระแสเลือด 19 คนจาก 175 คน (ร้อยละ 10.9) ซึ่งอุบัติการณ์ของทารกที่เกิดจากมารดาที่มี GBS ในช่องคลอดตรวจพบว่ามีแบคทีเรียในกระแสเลือดมี 3 คนจาก 35 คน (ร้อยละ 8.6) และ 16คนจาก 140 คน (ร้อยละ 11.4) ในผู้ป่วยที่ไม่มี GBS

จากการศึกษานี้ไม่พบว่ามี การติดเชื้อ GBS ในกระแสเลือดของทารก แต่ พบว่ามี การติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือดซึ่งเกิดจากเชื้อ staphylococci ในทารก 19 คน

ส่วนการติดเชื้ออื่นๆ เกิดจาก Streptococcus species (n=1), Enterobacter aerogenes (n = 1), Proteus mirabilis (n=1), Escherichia coli (n=1), Actinobacter baumannii/haemolyticus (n= 1), Candida albicans (n = 1), C tropicalis (n=1), และ Enterococcus faecalis (n= 2)

## บทวิจารณ์

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่สนับสนุนชัดเจนถึงระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS ในผู้ป่วยที่มีน้ำเดินก่อนการตั้งครรภ์ครบกำหนด

ในการศึกษานี้พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการติดเชื้อในกระแสเลือดระหว่างแม่ที่มีการติดเชื้อ GBS และแม่ที่ไม่มีการติดเชื้อ GBS และไม่พบว่ามีทารกที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดในแม่ที่มีการติดเชื้อ GBS

พบว่ามีทารก 2 คนที่ติดเชื้อ *S. hominis* ซึ่งร้อยละ 100 ติดต่อ penicillin, oxacillin, and erythromycin; ร้อยละ 95.2 ติดต่อ gentamicin and clindamycin

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *E. coli* จากทางเดินปัสสาวะ 1142 คน พบว่ามีการติดต่อ ampicillin ร้อยละ 37.7

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง และจำนวนประชากรของมารดาที่ติดเชื้อ GBS น้อยเกินไป กล่าวคือต้องการประชากรถึง 6271 คน (คำนวณจากอุบัติการณ์การติดเชื้อในทารกแรกเกิดร้อยละ 0.5) แต่อย่างไรก็ตามควรจะมีการศึกษากันต่อไป

กมัยธร เทียนทอง พ.บ.

กลุ่มงานสูติศาสตร์-นรีเวชกรรม  
โรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี