นิพนธ์ต้นฉบับ

การติดเชื้อของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว

ภคินี ภัทรกุล พ.บ.*

Abstract **Neonatal sepsis in Sakaeo Crown Prince Hospital**

Pakinee Patarakul M.D.*

* Department of Pediatrics, Sakaeo Crown Prince Hospital, Sakaeo Province, Thailand

J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2008;25:(Suppl):108s–118s.

Objectives : **To analyze the culture–proven neonatal sepsis with regard to the incidence, mortality rate, clinical manifestations, risk factors, causative bacterial organisms and their antimicrobial susceptibility patterns.**

Method : **A retrospective review was conducted on data from the medical charts of all neonates, who had culture–proven sepsis and were admitted to either neonatal or intensive care unit from April 2005 to December 2007. The patients were divided into early–onset (EOS) and late–onset (LOS) groups, with clinical sepsis occurring within the first 3 days of life and after the third day of life respectively.**

Result : **Of 7065 live–born neonates, 27 had culture–proven sepsis, giving the incidence of 3.8 per 1000 live births. The common clinical manifestations, in order of decreasing frequency, were hyperthermia (70.4 percent), lethargy (44.4 percent), jaundice (44.4 percent), and respiratory distress (37 percent). When compared with the EOS, LOS was more likely to occur in VLBW neonates (40.0 percent vs 5.9 percent; p = 0.047), developed more hyperglycemic (50.0 percent vs 5.9 percent; p = 0.015) and thrombocytopenic (80.0 percent vs 11.8 percent, p = 0.001) episodes. The significant risk factors related to sepsis were preterm (51.9 percent), mother receiving steroid before delivery (37.0 percent), and VLBW neonate (18.5 percent). The frequent organisms isolated in EOS were Streptococcus viridans (23.5 percent) and Escherichia coli (17.6 percent), but as for LOS, they were Klebsiella pneumoniae (54.5 percent) and Citrobacter freundii (18.3 percent). Streptococcus viridans were 100 percent sensitive to penicillin and 3rd generation cephalosporin. Staphylococcal aureus were also 100 percent sensitive to oxacillin. So were gram–negative organisms to amikacin and meropenam. The mortality rate was 0.56 per 1000 live births.**

* กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว จังหวัดสระแก้ว

Conclusion : In individual institute, early detection of sepsis in neonates having risk factors, together with knowing beforehand the predominant causative organisms and their antimicrobial susceptibility patterns are of great value in the reduction of morbidity and mortality, especially in preterms and VLBW neonates.

บทนำ

การติดเชื้อ เป็นสาเหตุสำคัญของการตายและความพิการในทารกแรกเกิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศกำลังพัฒนา อุบัติการณ์การติดเชื้อของทารกแรกเกิดประมาณ 1 – 8 ราย ต่อ 1000 ทารกแรกเกิดมีชีพ[1,2] และอัตราตายสูงถึงร้อยละ 13–25 ทารกมีโอกาสติดเชื้อได้ง่ายและรุนแรงกว่าเด็กในวัยอื่น โดยเฉพาะในกลุ่มทารกเกิดก่อนกำหนด น้ำหนักตัวน้อย การติดเชื้อในทารกแรกเกิด หมายถึงทารกมีอาการของการติดเชื้อ ร่วมกับตรวจพบเชื้อในกระแสเลือด ในช่วงเดือนแรกของชีวิต[1,2] แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ early onset sepsis และ late onset sepsis ทั้งสองกลุ่มนี้ มีความแตกต่างกันทั้งเชื้อที่เป็นสาเหตุ ปัจจัยเสี่ยง พยาธิกำเนิด อาการแสดง กระบวนการวินิจฉัย การดูแลรักษา อัตราตายและการป้องกัน

early onset sepsis คือการติดเชื้อที่ตรวจพบภายใน 72 ชั่วโมงหลังเกิดส่วนใหญ่จะมีอาการแสดงที่ค่อนข้างรุนแรงและรวดเร็ว มีอัตราการตายสูง late onset sepsis คือการติดเชื้อที่ตรวจพบภายหลัง 72 ชั่วโมงหลังเกิดไปแล้วส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง และรวดเร็วเหมือน early onset sepsis อัตราการตายต่ำกว่า ซึ่งการวินิจฉัยแยกโรคทำได้ยากเนื่องจากอาการและอาการแสดงไม่มีลักษณะจำเพาะ[3,4] อาจมีหรือไม่มีรอยโรคของการติดเชื้อ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง เช่น เชื้อที่เป็นสาเหตุ พยาธิสภาพ ความรุนแรง ระยะเวลาของการเกิดโรค ฯ

การวินิจฉัยการติดเชื้อในทารกแรกเกิด ที่เป็นมาตรฐานคือการเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวก แต่ในการรักษาไม่สามารถรอผลการเพาะเชื้อได้ เพราะการเพาะเชื้อต้องใช้เวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง จนถึง 7 วัน ดังนั้นเมื่อสงสัยมีการติดเชื้อในทารกแรกเกิด ควรให้การรักษาทันที เมื่อทราบผลเพาะเชื้อแน่นอนแล้ว จึงพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะตาม sensitivity ต่อไป

จังหวัดสระแก้ว เป็นจังหวัดนำร่อง ของกระทรวงสาธารณสุข และโครงการโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ (International Emerging Infection Program; IEIP) ในการจัดระบบเฝ้าระวังเชิงรุก เพื่อค้นหาอุบัติการณ์โดยอิงฐานประชากรของผู้ป่วยโรคปอดบวม ตั้งแต่เดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2545 และในเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2548 ได้เริ่มโครงการเฝ้าระวังโรคปอดบวมเพื่อตรวจหาเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคปอดบวมในจังหวัดสระแก้ว (Global Alliance for Vaccine and Immunization;GAVI Project) โดยการสนับสนุนจากโครงการ Pneumo ADIP แห่ง มหาวิทยาลัย Johns Hopkins และกองทุน GAVI เพื่อเพิ่มขีดความสามารถของห้องปฏิบัติการทางจุลชีววิทยาของโรงพยาบาลในจังหวัดสระแก้วให้มีประสิทธิภาพและได้มาตรฐาน ในการหาเชื้อจากการเพาะเชื้อในเลือดและรูปแบบของการดื้อต่อยาปฏิชีวนะ ทำให้โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว ใช้ข้อมูลดังกล่าวเป็นส่วนหนึ่งของข้อมูลพื้นฐานในการปรับแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยได้ถูกต้องและเหมาะสมยิ่งขึ้น ซึ่งรวมทั้งผู้ป่วยเด็ก และทารกแรกเกิดที่สงสัยว่ามีการติดเชื้อด้วย

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อของทารกแรกเกิด ในโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว ตั้งแต่ เดือน เมษายน พ.ศ. 2548 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2550

2. เพื่อศึกษาอาการและอาการแสดงทางคลินิก ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ และอัตราตาย จากการติดเชื้อของทารกแรกเกิด

3. เพื่อศึกษาชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่ก่อโรค และความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะในทารกแรกเกิดที่ติดเชื้อ

วิธีดำเนินการ

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของทารกแรกเกิดที่มีผลการเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวกที่คลอดในโรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว ตั้งแต่ เดือนเมษายน พ.ศ.2548 ถึง เดือน ธันวาคม พ.ศ.2550 ข้อมูลประวัติของมารดาและการคลอด รวบรวมจากใบสรุปย่อคลอดของกลุ่มงานสูติ – นรีเวชกรรม

นิยาม ที่ใช้ในการศึกษา ครั้งนี้มีดังนี้

Neonatal sepsis หมายถึงการติดเชื้อในทารกแรกเกิด อายุ 0–30 วัน ซึ่งมีอาการของการติดเชื้อร่วมกับผลการเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวก การวินิจฉัยการติดเชื้อ coagulase negative Staphylococcus (CONS) ปรับปรุงจากเกณฑ์การวินิจฉัยของ Centers for Disease Control and Prevention[5] แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยการติดเชื้อ CONS

Sepsis caused by a commensal specie required isolation of the organism from a blood culture and both criteria below to be fulfilled :

1. At least 2 of these 6 symptoms documented at the time the blood culture was taken:
   a. Apnea
   b. Bradycardia
   c. Core temperature > 38.0. c (hyperthermia)
   d. Core temperature < 36.5. c (hypothermia)
   e. Serum glucose > 140 mg / dL (hyperglycemia)
   f. Serum glucose < 140 mg / dL (hypoglycemia)
2. Either 1 of the following 2 :
   a. Another blood culture positive for the same organism taken within 24 h of the first
   b. A central access device in the place before symptoms developed, followed by treatment with an appropriate antistaphylococcal antibiotic for > 120 h

Early onset sepsis หมายถึง การติดเชื้อในทารกแรกเกิดที่ผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวกเมื่ออายุ 0–3 วัน
Late onset sepsis หมายถึง การติดเชื้อในทารกแรกเกิดที่ผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวกภายหลังอายุ 3 วัน

อาการ อาการแสดงทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น :

อาการของการติดเชื้อในทารกแรกเกิด จะถือว่าเป็นอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อ เมื่อเป็นอาการที่เกิดขึ้นใหม่หรือเปลี่ยนแปลงเลวลงจากเดิมขณะที่การติดเชื้อ

– ไข้ (hyperthermia) : core temperature > 38 ° c

– ตัวเย็น (hypothermia) : core temperature < 36.5 ° c

– ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง(hyperglycemia) : Blood glucose จาก dextrostrix > 140 mg / dLโดยไม่ใช่จากการเพิ่มglucose infusion rate หรือได้รับนมเพิ่มขึ้น

– ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ(hypoglycemia) : Blood glucose จาก dextrostrix < 40 mg / dl โดยไม่ใช่จากการลด glucose infusion rate หรือได้รับนมลดลง

ปัจจัยเสี่ยง

- Preterm หมายถึง ทารกแรกเกิดที่อายุครรภ์ < 37 สัปดาห์ จากการประเมินด้วย Ballard's score

- Very low birth weight (VLBW) หมายถึง ทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่า 1,500 กรัม

- มารดามีไข้ : ไข้ก่อนคลอด > 38 ° c

- Prolonged rupture of membranes (PROM) : มีการแตกของถุงน้ำ ≥ 24 ชม. ก่อนคลอด

- Central lineได้แก่ umbilical venous และ / หรือ umbilical arterial catheters จะต้องใส่ก่อนการติดเชื้อ และยังอยู่ในตำแหน่งเดิม ขณะที่ผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวก

- Sepsis - Related Death การตายจากการติดเชื้อของทารกแรกเกิด จะถือเป็นสาเหตุการตายจากการติดเชื้อ เมื่อทารกเสียชีวิตภายใน 7 วัน ที่ผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวก หรืออาการ และอาการแสดงทางคลินิกบ่งว่าเป็นสาเหตุตายโดยตรงจากการติดเชื้อ

การเพาะเชื้อในเลือด

- การเก็บตัวอย่างเลือด จากทารกที่สงสัยติดเชื้อ จะส่งวิเคราะห์ ณ ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว โดย ใส่ในขวดอาหารเลี้ยงเชื้อ BacT/ALERT PF และวิเคราะห์โดย comercial automated blood culture system

- Antibiotic susceptibility โดย disk - diffusion ตามแนวทางของ Clinical and Laboratory Standards Institute (Wayne, Pensylvania, USA; M 100 - S 16, January 2006)

สถิติ

- ใช้สถิติแบบพรรณา วิเคราะห์โดยแสดงในรูปของการแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

- ใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ โดยใช้ chi's - sguare และFisher's exact test ในUnivariate analysis โดย p - value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญ ทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากการศึกษา โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ในทารกแรกเกิด 0 ถึง 30 วัน ซึ่งเข้ารับการรักษา ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด และหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว และตรวจพบผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวก ตั้งแต่เดือน เมษายน พ.ศ. 2548 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2550 พบมีการติดเชื้อในเลือดของทารกแรกเกิด ทั้งสิ้น 27 ราย จากทารกที่สงสัยการติดเชื้อทั้งสิ้น 525 สิ่งส่งตรวจ คิดเป็นอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในทารกแรกเกิด 3.8 ต่อ 1000 ทารกเกิดมีชีพ เป็นทารกที่รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU) 6 ราย (ร้อยละ 22.2)โดยเป็น early onset sepsis 2 ราย และ late onset sepsis 4 ราย

1. ลักษณะประชากร

จากการศึกษาพบว่า อายุครรภ์เฉลี่ยของทารก (Mean ± SD) 35.5 ± 4.9 สัปดาห์ น้ำหนักเฉลี่ย 2411.9 ± 859.8 กรัม โดยเป็นเพศชาย 15 ราย เพศหญิง 12 ราย คิดเป็นอัตราส่วน ชาย : หญิง เท่ากับ 1.25 : 1 เวลาของการติดเชื้อ เฉลี่ย (Median) ที่อายุ 2 วัน(range 0-23 วัน) เป็น early onset sepsis 17 ราย (ร้อยละ 63.0) อายุครรภ์ เฉลี่ย 37.0 ± 3.9 สัปดาห์ น้ำหนักเฉลี่ย 2641.8 ± 787.4 กรัม และ late onset sepsis 10 ราย (ร้อยละ 37.0) อายุครรภ์ เฉลี่ย 33.0 ± 5.4 สัปดาห์ น้ำหนักเฉลี่ย 2021.0 ± 874.0 กรัม แสดงข้อมูลประชากรดังตารางที่ 2

2. อาการและอาการแสดงทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

จากการศึกษานี้อาการและอาการแสดงทางคลินิกที่พบมากที่สุดคือไข้ 19 ราย (ร้อยละ 70 .4) รองลงมา คือ ซึมและ ตัวเหลือง อย่างละ 12 ราย (ร้อยละ 44.4) หอบ 10 ราย (ร้อยละ 37.0) โดย early onset sepsis พบอาการไข้ มากที่สุด 10 ราย (ร้อยละ 58.8) รองลงมาคือ หอบ 8 ราย (ร้อยละ 47.1) ซึมและตัวเหลืองอย่างละ 7 ราย (ร้อยละ 41.2) ส่วน late onset sepsis พบอาการไข้มากที่สุด 9 ราย (ร้อยละ 90) รองลงมา คือ เกร็ดเลือดต่ำ 8 ราย (ร้อยละ 80) รองลงมาคือ

ตารางที่ 2 ข้อมูลประชากร

	เพศ		อายุครรภ์			น้ำหนักตัว		
	ชาย	หญิง	> 37 สัปดาห์	≥ 37 สัปดาห์	Mean ± SD	≤ 1500 กรัม	> 1500 กรัม	Mean ± SD
early onset n = 17	7	10	8	9	37.0±3.9	1	16	2641.8±787.4
late onset n = 10	8	2	6	4	33.0±5.4	4	6	2021.0±874.0
Total n = 27	**15**	**12**	**14**	**13**	**35.5±4.9**	**5**	**22**	**2411.9±859.8**
	p-value = 0.058		p-value = 0.420			p-value = 0.047		

อาการซึม ตัวเหลือง ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและน้ำตาลในเลือดต่ำ อย่างละ 5 ราย (ร้อยละ 50.0)

อาการและอาการแสดงทางคลินิกของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างทางสถิติ แต่ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นในการติดเชื้อของทารกแรกเกิดซึ่งพบใน late onset sepsis มากกว่า early onset sepsis อย่างมีนัยสำคัญ คือภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (ร้อยละ 50.0 เทียบกับร้อยละ 5.9; p 0.015) และ เกร็ดเลือดต่ำ (ร้อยละ 80.0 เทียบกับร้อยละ 11.8 ; p 0.001) แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงอาการแสดงทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นขณะมีการติดเชื้อของทารก

	early onset n = 17 (ร้อยละ)	late onset n = 10(ร้อยละ)	*p – value*
ไม่มีอาการแสดง	1 (5.9)	0	*0.630*
ไข้	10 (58.8)	9 (90.0)	*0.099*
ตัวเย็น	3 (17.6)	1 (10.0)	*0.523*
ซึม	7 (41.2)	5 (50.0)	*0.481*
Poor feeding	3 (17.6)	4 (40.0)	*0.204*
apnea	2 (11.8)	3 (30.0)	*0.249*
หอบ	8 (7.1)	2 (20.0)	*0.161*
ชัก	0	2 (20.0)	*0.128*

ตารางที่ 3 แสดงอาการแสดงทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นขณะมีการติดเชื้อของทารก (ต่อ)

	early onset n = 17 (ร้อยละ)	late onset n = 10(ร้อยละ)	*p – value*
ตัวเหลือง	7 (41.2)	5 (50.0)	*0.481*
น้ำตาลในเลือดต่ำ	5 (29.4)	2 (20.0)	*0.475*
น้ำตาลในเลือดสูง	1 (5.9)	5 (50.0)	*0.015**
shock	2 (11.8)	1 (10.0)	*0.697*
ANC < 1,000	2 (11.8)	1 (10.0)	*0.697*
thrombocytopenia	2 (11.8)	8 (80.0)	*0.01**

* p < 0.05 significant

3. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ กับการติดเชื้อของทารกแรกเกิด

จากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์มากที่สุด คือ ทารกเกิดก่อนกำหนด 14 ราย(ร้อยละ 51.9) รองลงมาคือมารดาได้รับ steriod ก่อนคลอด 10 ราย (ร้อยละ 37.0) VLBW 5 ราย (ร้อยละ 18.5) และใช้เครื่องช่วยหายใจ 4 ราย (ร้อยละ 14.8)ตามลำดับใน early onset sepsisพบทารกเกิดก่อนกำหนด 8 ราย(ร้อยละ 47.1) มารดาได้ steroid ก่อนคลอด 6 ราย (ร้อยละ 35.3) และมารดาได้ยาปฏิชีวนะก่อนคลอด 3 ราย (ร้อยละ 17.6) ส่วน late onset sepsis พบทารกเกิดก่อนกำหนด 6 ราย (ร้อยละ 60.0) VLBW และมารดาได้รับ steroid ก่อนคลอดอย่างละ 4 ราย (ร้อยละ 40.0) โดยพบว่า late onset sepsis เป็น VLBW มากกว่า early onset sepsis อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 40.0 เทียบกับร้อยละ 5.9 ; P 0.047) แสดงดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อของทารกแรกเกิด

	early onset n = 17 (ร้อยละ)	late onset n = 10(ร้อยละ)	*p – value*
PROM > 24 ชม.	1 (5.9)	0	0.630
มารดาได้steroid ก่อนคลอด	6 (35.3)	4 (40.0)	0.563
มารดาได้ยาปฏิชีวนะก่อนคลอด	3 (17.6)	0	0.232
preterm	8 (47.1)	6 (60.0)	0.402
VLBW	1 (5.9)	4 (40.0)	0.047*
APGAR < 6	0	1 (10.0)	0.370
ใส่สาย umbilical catheter	0	2 (20.0)	0.128
ใช้เครื่องช่วยหายใจ	1 (5.9)	3 (30.0)	0.128

* p< 0.05 significant

4. ผลการเพาะเชื้อในเลือด

จากผลการเพาะเชื้อแบคทีเรียในเลือด 525 สิ่งส่งตรวจ พบผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวก จากผู้ป่วย 27 ราย โดยทารก 1 ราย มีการติดเชื้อ 2 ชนิด (Escherichia coli และ Citrobacter freundii) ซึ่งอยู่ ในกลุ่ม late onset sepsis เชื้อที่เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งได้แก่ Klebsiella pneumoniae 6 ราย (ร้อยละ 22.2) รองลงมา คือ Streptococcus viridans 5 ราย (ร้อยละ 18.5) และ Escherichia coli 4 ราย (ร้อยละ 14.8) ตามลำดับ โดย eary onset sepsis เชื้อที่เป็นสาเหตุมากที่สุดคือ Streptococcus viridans 4 ราย (ร้อยละ 23.5) รองลงมาคือ Escherichia coli 3 ราย (ร้อยละ 17.6) ส่วน late onset sepsis เชื้อที่เป็นสาเหตุมากที่สุด คือ Klebsiella pneumoniae 6 ราย (ร้อยละ 54.5) แสดงดังตารางที่ 5

5. ผลการศึกษาความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรีย

ในกลุ่มแบคทีเรียแกรมบวก ซึ่งพบ Streptococcus viridans มากที่สุด พบว่ายังมีความไวต่อ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillin และ 3rd generation cephalosporin group เช่น cefotaxime ถึงร้อยละ 100 ส่วน Staphylococcus aureus มีความไวต่อยาปฏิชีวนะ oxacillin ร้อยละ 100 เชื้อทั้งสองตัว มีความไวต่อยาปฏิชีวนะ vancomycin ร้อยละ 100 เช่นกัน แสดงดังตารางที่ 6

ตารางที่ 5 แสดงผลการเพาะเชื้อในเลือดของทารกแรกเกิดที่มีการติดเชื้อ

แบคทีเรีย	early onset n = 17	late onset n = 10	Total n = 27 (ร้อยละ)
Gram positive bacteria			
Steptococcus viridans	4	1	5 (8.8)
Staphylococcus aureus	1	–	1 (3.7)
Micrococcus spp.	1	–	1 (3.7)
Gram + bacilli	1	–	1 (3.7)
Gram + cocci in pair	1	–	1 (3.7)
Gram + cocci in cluster	1	–	1 (3.7)
Gram negative bacteria			
Klebsiella pneumoniae	–	6	6 (22.2)
Escherichia coli	3	1	4 (14.8)
Citrobacter freundii	–	2	2 (7.4)
Acinetobacter spp.	1	1	2 (7.4)
Haemophilus influenzae	1	–	1 (3.7)
Haemophilus parainfluenzae	1	–	1 (3.7)
pauainfluenzae	1	–	1 (3.7)
Pseudomonas spp.	1	–	1 (3.7)
Unidentified organism			

ตารางที่ 6 แสดงความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียกรัมบวก

organism	% sensitivity to antimicrobial													
	penicillin	amoxicillin/cla	oxacillin	cefazolin	cefotaxime	erythromycin	trimetho/sulfa	tetracycline	chlorampenical	ciprofloxacin	clindamycin	fosfomycin	fusidic acid	vancomycin
Streptococcus viridans	100	*	*	*	100	100	*	100	100	100	100	*	*	100
Streptococcus aures	25.0	57.1	100	100	*	100	100	*	*	*	100	100	100	100
Micrococcus spp.	*	100	*	80.0	*	*	80.0	*	*	*	*	80.0	*	*

ในกลุ่มแบคทีเรียแกรมลบ ซึ่งพบมากที่สุด คือ Klebsiella pneumoniae มีความไวต่อยาปฏิชีวนะ กลุ่ม aminoglycoside เช่น gentamicin ร้อยละ 66.7 amikacin ร้อยละ 100 นอกจากนี้ยังมีความไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม 3 rd generation cephalosporin group เช่น cefotaxime และ ceftazidime ร้อยละ 85.7 ส่วน Escherichia coli พบว่ามีความไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycoside เช่น gentamicin ร้อยละ 80 amikacin ร้อยละ 100 และยังความไวต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม 3rd generation cephalosporin group เช่น cefotaxime และ ceftazidime ร้อยละ 100 เชื้อทั้งสองตัวยังมีความไวต่อ meropenem ร้อยละ 100 แสดงดังตารางที่7

ตารางที่ 7 แสดงความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อแบคทีเรียกรัมลบ

organism	% sentivity to antimicrobial													
	ampicillin	amoxicillin/clau	cephalothin	cefotaxime	ceftazidime	cefuroxime	cefoperazone/SU	ciprofloxacin	Norfioxacin	trimetho/sufa	chloramphenicall	gentamicin	amikacin	meropenem
Escherichia coli	60	100	*	100	100	*	*	100	100	60	*	80	100	100
Klebsiella pneumoniae	0	71.4	*	85.7	85.7	*	*	*	66.7	71.4	*	66.7	100	100
Pseodomonas spp.	100	100	*	*	*	*	100	100	*	100	*	100	100	100
Haemophilus influenzae	100	100	*	100	*	100	*	*	*	*	50	*	*	*
Acinetobacter spp.	33.3	66.7	*	83.3	71.4	*	100	85.7	100	57.1	*	*	100	100
Citrobacter freundii	50	50	*	100	100	*	*	100	100	100	*	100	100	100

6. outcome

การติดเชื้อของทารกแรกเกิด 27 ราย เสียชีวิต 4 ราย (ร้อยละ 14.8) คิดเป็นอัตราตาย 0.56 ต่อ 1000ทารกเกิดมีชีพ หรือร้อยละ 14.8 ของการติดเชื้อ โดยเป็น early onset sepsis 3 ราย (ร้อยละ 75) และ late onset sepsis 1 ราย (ร้อยละ 25) ซึ่งไม่มีความแตกต่างทางสถิติ

วิจารณ์

จากการศึกษานี้ อุบัติการณ์การติดเชื้อของทารกแรกเกิด โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว เท่ากับ 3.8 ต่อ 1000 ทารกเกิดมีชีพ ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานอื่น[1,2] โดยพบอัตราตาย 0.56 ต่อ 1,000 ทารกเกิดมีชีพหรือร้อยละ 14.8 ของการติดเชื้อ อัตราตายไม่สูงมาก น่าจะเป็นเพราะ ลักษณะประชากร อายุครรภ์และน้ำหนักเฉลี่ยของการศึกษานี้สูงกว่ารายงานอื่น (อายุครรภ์เฉลี่ย 35.5 ± 4.9 สัปดาห์ และน้ำหนักเฉลี่ย 2411.9±859.8 กรัม) ส่วนสาเหตุการตายของ VLBW ในโรงพยาบาลสมเด็จ–พระยุพราชสระแก้ว เกิดจากสาเหตุอื่นก่อนจะมีการติดเชื้อ เช่น birth asphyxia, severe respiratory distress syndrome, congenital anomaly เป็นต้น

มาตรฐานการวินิจฉัยการติดเชื้อของทารกแรกเกิด คือการตรวจพบเชื้อจากการเพาะเชื้อในเลือด แต่ Sherman และคณะ[6] พบว่าประมาณร้อยละ 50 ของทารกที่วินิจฉัยปอดอักเสบแต่กำเนิด (congenital bacterial pneumonia) ที่มีอาการชัดเจน และเพาะเชื้อขึ้นจากเสมหะในหลอดคอ ภายในอายุ 12 ชม. ผลเพาะเชื้อในเลือดไม่ขึ้นเชื้อ ดังนั้นผลการเพาะเชื้อในเลือดเพียงอย่างเดียว จึงไม่เพียงพอในการวินิจฉัยการติดเชื้อของทารกแรกเกิด จำเป็นต้องอาศัยผลตรวจทางคลินิก และผลเพาะเชื้อ จากส่วนอื่น ๆ ของร่างกายร่วมด้วย อาการและอาการแสดงทางคลินิก ที่พบมากที่สุด คือ ไข้ รองลงมาคือซึมและตัวเหลืองทั้งใน early และ late onset sepsis ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ Voora และคณะ[7] พบว่าร้อยละ10ของทารกครบกำหนดที่มีไข้สูงกว่า 37.7° C ในช่วงอายุ 4 วันแรก มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อแบคทีเรียที่พบจากการติดเชื้อในเลือด ส่วนไข้ในทารกก่อนกำหนด ไม่น่าเชื่อถือนัก เนื่องจากมีผลกระทบจากสิ่งแวดล้อม เช่น ตู้อบ การส่องไฟ อุณหภูมิต่ำทั้งที่ได้รับอุณภูมิจากสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสมแล้ว การใช้อาการและอาการแสดงเพียงอย่างเดียวโดยเฉพาะอาการไข้ในทารกเกิดก่อนกำหนด อาจไม่ได้แสดงถึงการติดเชื้อในทารกแรกเกิด ถึงแม้จะเป็นอาการที่พบมากที่สุด จำเป็นต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่น ๆ ด้วย

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อของทารกแรกเกิดที่พบมากที่สุด คือ ทารกเกิดก่อนกำหนด มารดาได้ steroid ก่อนคลอด และ VLBWตามลำดับ ทั้งในกลุ่ม early และ late onset sepsis โดยพบว่าในกลุ่ม late onset sepsis พบ VLBW มีการติดเชื้อมากกว่ากลุ่ม early onset sepsis อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกับทุกรายงาน ทารกเกิดก่อนกำหนดและ VLBW มีผิวหนังบอบบาง ระบบภูมิต้านทานของร่างกายยังพัฒนาไม่สมบูรณ์ และการดูแลรักษาต้องใช้อุปกรณ์ทางการแพทย์ชนิดต่าง ๆ จำนวนมาก ความก้าวหน้าทาง เทคโนโลยี ทารกมีโอกาสรอดชีวิตมากขึ้น ทำให้อยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น และมีภาวะทุพโภชนาการร่วมด้วยทำให้เพิ่มโอกาสของการติดเชื้อในโรงพยาบาลสูงขึ้น แต่มารดาได้ steroid ก่อนคลอดน่าจะไม่ใช่ปัจจัยโดยตรงที่ทำให้เกิดติดเชื้อ แต่สัมพันธ์กับทารกเกิดก่อนกำหนดและ VLBW เพื่อลดอัตราการเกิด Respiratory distress syndrome ในทารกนั้นมากกว่า Vermillion และคณะ[8] รายงานเฉพาะการใช้ multiple course steroid จึงจะมีผลต่อการเกิด early onset sepsis และการตายของทารก แต่ในโรง–พยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว ใช้เพียง single course steroid

ข้อสังเกตในการศึกษานี้พบภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และเกร็ดเลือดต่ำในกลุ่ม late onset sepsis มากกว่าในกลุ่ม early onset sepsis อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามข้อมูลในกลุ่มตัวอย่างอาจน้อยเกินไปควรมีการศึกษาเพิ่มเติม

เชื้อแบคทีเรียที่พบจากการเพาะเชื้อในเลือดจากการศึกษานี้พบ Klebsiella pneumoniae สูงสุด ซึ่ง

พบในกลุ่ม late onset sepsis ทั้งหมด เนื่องจากการให้ยาปฏิชีวนะ ในทารกที่สงสัยการติดเชื้ออย่างรวดเร็ว ทำให้เพิ่มการ colonization ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ bacilli ที่เป็นเชื้อในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้น เช่น Klebsiella pneumoniae, Enterobacter, Citrobactor และ Escherichia coli ฯ ส่วนเชื้อที่พบในกลุ่ม early onset sepsis มีทั้งเชื้อแบคทีเรีย แกรมบวกและแกรมลบ โดยเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่พบมากที่สุดคือ Streptococcus viridans และเชื้อแบคทีเรีย แกรมลบที่พบมากที่สุดคือ Escherichia coli ส่วน group B streptococcus (GBS) เป็นสาเหตุสำคัญของ early onset sepsis ในต่างประเทศนั้นไม่พบในการศึกษานี้ ปัจจุบันแนวโน้มของ GBS ในต่างประเทศก็ลดลงอย่างมากเนื่องจากมีการใช้ยาปฏิชีวนะ เพื่อป้องกันเชื้อ GBS ในระหว่างการคลอด รายงานของ Bizzarro M J. และ คณะ[9] มหาวิทยาลัยเยล ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลัง รายงานการติดเชื้อในทารกแรกเกิดตั้งแต่ปี พ.ศ. 2471-2546 ใช้เวลาศึกษานานถึง 75 ปี พบ GBS ใน early onset sepsis คงที่ประมาณ 1-3 ราย ต่อปีในช่วง 5 ปีสุดท้ายของการศึกษา ซึ่งอาจเป็นเพราะขนาดตัวอย่างน้อย และ/หรือได้ยาปฏิชีวนะป้องกันในระหว่างคลอด โดยไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อกลุ่มที่ไม่ใช่ GBS มากขึ้น แต่ที่พบแตกต่างอย่างชัดเจนโดยเฉพาะตั้งแต่ปี พ.ศ. 2522 เป็นต้นมา คือการเพิ่มขึ้นอย่างมากของเชื้อ coagulase negative Streptococcus (CONS) ซึ่งพบถึงร้อยละ 44 ของการติดเชื้อที่พบใน NICU สัมพันธ์กับ late neonatal sepsis ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้พบการติดเชื้อ CONS ได้แก่ ทารกเกิดก่อนกำหนด การใส่สายสวนในเส้นเลือดเป็นเวลานาน และการใช้เครื่องช่วยหายใจ การให้ intralipid ทางเส้นเลือดและระยะเวลาที่ต้องให้อาหารทางเส้นเลือดของทารกแรกเกิด การศึกษานี้ตรวจพบเชื้อ CONS ทั้งหมด 21 สิ่ง ส่งตรวจ ให้การวินิจฉัยว่าเป็นการปนเปื้อน(contamination)ไม่ใช่เป็นการติดเชื้อ ถึงแม้ว่าจะมีอาการตามเกณฑ์การวินิจฉัย แต่ส่วนใหญ่ทารกไม่ได้ใส่สายสวนในเส้นเลือดและ/หรือไม่พบเชื้อจากการตรวจเพาะเชื้อในเลือดซ้ำ แสดงถึงเทคนิคในการเก็บตัวอย่างเลือด ยังไม่ชำนาญพอในช่วงแรก จากข้อมูลพบว่าใน 2 ปีแรก พบการปนเปื้อนเชื้อ CONS 20 สิ่งส่งตรวจ และในปี พ.ศ.2550 พบเพียง 1 สิ่งส่งตรวจเท่านั้น

ความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะ พบว่าในกลุ่ม early onset sepsis ซึ่งพบเชื้อ Streptococcus viridans และ Escherichia coli มากที่สุดนั้น ยังมีความไวต่อยาปฏิชีวนะ ในกลุ่ม penicillin และ aminoglycoside ทั้ง gentamicin และ amikacin มากกว่าร้อยละ 80 และไวต่อยาปฏิชีวนะในกลุ่มที่ 3rd generation cephalosporin ร้อยละ 100 ดังนั้น empirical antibiotic ในกลุ่มที่สงสัย early onset sepsis ก็ยังสามารถใช้ penicilillin หรือ ampicillin ร่วมกับ gentamicin ได้ ในกลุ่ม late onset sepsis ซึ่งพบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ bacilli โดยเป็นเชื้อ Klebsiella pneumoniae มากที่สุดนั้น จากศึกษานี้ไม่พบเป็นเชื้อดื้อยา กลุ่ม Extended spectrum beta - lactomase (ESBL) แต่เนื่องจาก late onset sepsis เป็นการติดเชื้อในโรงพยาบาล โอกาสจะเป็นเชื้อดื้อยาก็สูงขึ้นด้วยดังนั้นการพิจารณาให้ empirical antibiotic คงต้องดูปัจจัยเสี่ยง ความรุนแรงของการติดเชื้อ รวมทั้งระบาดวิทยาของการติดเชื้อในหอผู้ป่วยและ ICU ขณะนั้นร่วมด้วย Klebsiella pneumoniae ยังมีความไวต่อยาปฏิชีวนะ amikacin ร้อยละ 100 ส่วน gentamicin มีความไวเพียงร้อยละ 66.67 และเชื้อแบคทีเรียแกรมลบทั้งกลุ่มมีความไวต่อ meropenem ร้อยละ 100 แต่ควรใช้เมื่อจำเป็นและมีข้อบ่งชี้ที่เหมาะสมเท่านั้น และกลุ่มearly onset sepsis อัตราตายสูงกว่า late onset sepsis แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 17.6 เทียบกับร้อยละ 10.0) เนื่องจากขนาดตัวอย่างยังน้อย คงต้องมีการเก็บข้อมูลต่อไป ปัจจุบันมีการวินิจฉัยการติดเชื้อของทารกแรกเกิดที่ทันสมัยได้ผลถูกต้องแม่นยำมากขึ้น เช่น CRP, immunoassay, cytokines, PCR microarray analysis[10,11] เป็นต้น แต่ยังเป็นวิธีที่ค่าใช้จ่ายสูงและต้องอาศัย ความชำนาญเฉพาะยังอยู่ในงานวิจัยไม่สามารถนำมาใช้ในทางปฏิบัติได้ การตรวจเพาะเชื้อในเลือดจึงยังเป็น วิธีมาตรฐานที่ใช้ใน

การวินิจฉัยการติดเชื้อของทารกแรกเกิด การจะได้ผลเพาะเชื้อในเลือดที่มีประสิทธิภาพและน่าเชื่อถือขึ้นอยู่กับการเตรียมผิวหนังที่เหมาะสม ปริมาณเลือดที่นำไปเพาะเชื้อ เทคนิคการเพาะเชื้อ และระยะเวลาของการเพาะเชื้อ

สรุป

ปัจจุบันอุบัติการณ์การติดเชื้อของทารกแรกเกิดและการเกิดเชื้อดื้อยาสูงขึ้นโดยเฉพาะในทารกเกิดก่อนกำหนดน้ำหนักตัวน้อย ดังนั้นแต่ละโรงพยาบาล จึงควรมีการศึกษาและรวบรวมข้อมูลเชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่พบบ่อยและความไวต่อยาปฏิชีวนะ เพื่อนำความรู้เชิงประจักษ์มาใช้ในการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาและ การเลือกใช้ยาได้อย่างถูกต้องเหมาะสมกับกลุ่มผู้ป่วยในพื้นที่ ทั้งนี้เพื่อลดภาวะแทรกซ้อน ความพิการและอัตราตายในทารกได้อย่างมีประสิทธิภาพ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนายแพทย์พีระ อารีรัตน์ นายแพทย์สาธารณสุขจังหวัดสระแก้ว ที่อนุญาติให้ใช้ข้อมูลในงานวิจัยและคุณพศวัต จรเกตุ หัวหน้าห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาโครงการ IEIP ที่ให้ข้อมูลทางจุลชีววิทยาที่ใช้ในงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Schelonka RL, Freij BJ, McCracken GH. Jr.Bacterial and Fungal Infections. In : Macdonald MG, Seshia MMK, MullettMD. Avery's Neonatology : Pathophysiology & Management of the Newborn. 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005:1235–64.
2. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE,comps. Neonatology : Management, Procedures, On–call Problems, Diseases and drugs. 5th ed.USA : Mc Graw–Hill Companies, 2004:434–68.
3. วราภรณ์ แสงทวีสิน. Condition Mimicking Sepsis. ใน : สรายุทธ สุภาพรรณชาติ,บรรณาธิการ. Essential Neonatal Problem. กรุงเทพฯ : ธนาเพรส, 2549:28–49.
4. Stroll BJ. Pathogenesis and Epidemiology. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. 17th ed.Nelson Textbook of Pediatrics. USA.Saunders, 2004:623–40.
5. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Haran TC, Hughes JM.CDC definitions for nosocomial infections,1988. Am J Infect Control. 1988;16: 128–40.
6. Sherman MP, Goetzman BW, Ahlfos CE, et al.Tracheal aspiration and its clinical correarates in the diagnosis of congenital pneumonia. Pediatrics 1980;65:258–63.
7. พิมลรัตน์ ไทยธรรมยานนท์. การดูแลทารกแรกเกิด. กรุงเทพฯ : ชัยเจริญ, 2544:80–7.
8. Vermillion S, Soper D,Newman R. Neonatal sepsis and death after multiple courses of antenatal betamethasone therapy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:810–4.
9. Matthew JB, Craig R, Robert S, Baltimore GG. Seventy–Five years of Neonatal Sepsis at Yale. J. American Pediatrics. 2005;116: 595–602.
10. Chiesa C, Panero A,Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico. Diagnosis of Neonatal Sepsis : A clinical and Laboratory Challenge.Clinical Chemistry 2004;50:279–87.
11. Shiqiang S, Guoxian C, Yidong W, Lizhong D, Zhengyan Z. Rapid Diagnosis of Bacterial Sepsis with PCR Amplification and Microarray Hybridization in 16S rRNA Gene. Pediatric Research. 2005;58:143–8.