



บทความวิจัย

Research Article

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะสงสัยติดเชื้อระยะแรกในทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลปราสาท

ปิยดา พรหม* พ.บ. วว. กุมารเวชศาสตร์

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลปราสาท จังหวัดสุรินทร์

วันรับบทความ: 1 พฤษภาคม 2564

วันแก้ไขบทความ: 1 ธันวาคม 2564

วันตอบรับบทความ: 2 ธันวาคม 2564

บทคัดย่อ

บทนำ: การติดเชื้อระยะแรกในทารกแรกเกิด เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความพิการและเสียชีวิตในทารก จึงจำเป็นต้องวินิจฉัยภาวะนี้ให้ได้ตั้งแต่แรกเริ่ม เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง โดยการประเมินความเสี่ยงและค้นหาทารกกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อระยะแรก

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะสงสัยติดเชื้อระยะแรกในทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลปราสาท ตั้งแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2562 ถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2563

วิธีดำเนินการวิจัย: ศึกษาย้อนหลัง เก็บข้อมูลทารกสงสัยติดเชื้อระยะแรก 71 ราย และทารกไม่พบการติดเชื้อระยะแรก 710 ราย โดยเก็บข้อมูลปัจจัยเสี่ยง อาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ

ผลการวิจัย: อุบัติการณ์ของภาวะสงสัยติดเชื้อระยะแรกในทารกแรกเกิด คือ 39.9 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย ทารกที่สงสัยติดเชื้อระยะแรกจะแสดงอาการใน 24 ชั่วโมงแรกหลังคลอด (ค่ามัธยฐาน 6 ชั่วโมง) อาการทางคลินิกที่พบมากที่สุด คือ หายใจลำบาก (ร้อยละ 79.1) น้ำตาลในเลือดต่ำ (ร้อยละ 38.9) ตัวเหลือง (ร้อยละ 36.1) กินนมได้ไม่ดี (ร้อยละ 25) และเขียว (ร้อยละ 12.5) ผลเพาะเชื้อในกระแสเลือดของทารกสงสัยติดเชื้อเป็นลบทุกราย ได้วิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการติดเชื้อโดยใช้ multiple logistic regression ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับภาวะสงสัยติดเชื้อระยะแรกในทารกแรกเกิด คือ ทารกคลอดก่อนกำหนด (OR: 4.83, 95% CI: 2.20-10.61) ทารกน้ำหนักตัวน้อย (OR: 10.98, 95% CI: 5.77-20.89) ภาวะขาดออกซิเจนของทารกแรกเกิด (OR: 7.52, 95% CI: 2.32-24.33) มารดาติดเชื้อในอุ้งน้ำคร่ำ (adj OR: 20.58, 95% CI: 2.97-142.73) มารดาน้ำเดินก่อนเจ็บครรภ์คลอดนานมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ชั่วโมง (adj OR: 3.56, 95% CI: 1.53-8.31) มารดามีไข้ก่อนคลอดมากกว่าหรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียส (adj OR: 3.01, 95% CI: 1.06-13.49) มารดามีตกขาวผิดปกติขณะตั้งครรภ์ (adj OR: 1.98, 95% CI: 1.11-3.55) และการคลอดด้วยเครื่องสูญญากาศ (adj OR: 4.80, 95% CI: 1.53-15.10)



บทความวิจัย

Research Article

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะสงสัยติดเชื้อระยะแรกในทารกแรกเกิด ของโรงพยาบาลปราสาท

ปิยดา พรหม* พ.บ. วว. กุมารเวชศาสตร์

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลปราสาท จังหวัดสุรินทร์

บทคัดย่อ (ต่อ)

วันรับบทความ: 1 พฤษภาคม 2564

วันแก้ไขบทความ: 1 ธันวาคม 2564

วันตอบรับบทความ: 2 ธันวาคม 2564

สรุป: เป้าหมายในการประเมินการติดเชื้อระยะแรกในทารกแรกเกิด คือ การค้นหาทารกกลุ่มเสี่ยง โดยพิจารณาจากความเสี่ยงช่วงปริกำเนิด ได้แก่ ประวัติของทารก เช่น ทารกคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักตัวน้อย ทารกขาดออกซิเจนแรกเกิด ประวัติของมารดา เช่น การตกขาวผิดปกติขณะตั้งครรภ์ การเจ็บป่วยของมารดาก่อนคลอด เช่น มารดามีไข้ การติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ น้ำเดินก่อนคลอด วิธีการคลอด อาการทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

คำสำคัญ: ภาวะสงสัยติดเชื้อระยะแรก ทารกแรกเกิด อุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง



บทความวิจัย

Research Article

Incidence and risk factors of suspected early-onset neonatal sepsis in Prasat Hospital

Piyada Pornmai MD* Dip, Thai Board of Pediatrics

*Pediatric unit, Prasat hospital, Surin Thailand

Abstract

Received: May 1, 2021

Revised: December 1, 2021

Accepted: December 2, 2021

Introduction: Early-onset neonatal sepsis (EOS) is the commonest cause of neonatal morbidity and mortality. Early diagnosis of neonatal sepsis is essential to prevent severe complications. Risk factors of EOS have been defined, to identify and evaluate infants at risk for EOS.

Objective: To determine the incidence and risk factors of suspected EOS in infants born at Prasat hospital from April 1, 2019 to March 31, 2020.

Materials and Methods: A case-control study was conducted at Prasat hospital. Data were derived from the medical records of 71 suspected sepsis cases and 710 non-sepsis controls. Perinatal risk factors, clinical manifestations, laboratory results, and antibiotics treatment were reviewed.

Results: The incidence of suspected EOS was 39.9 per 1,000 live births. Infants with suspected EOS were admitted in the first 24 hours of their life (median age of onset: 6 hours). The common clinical manifestations were respiratory distress (79.1%), hypoglycemia (38.9%), hyperbilirubinemia (36.1%), feeding problem (25%) and cyanosis (12.5%). No infant had positive blood culture or proven infection. Multiple logistic regression analysis showed that prematurity (OR: 4.83, 95% CI: 2.20-10.61), low birth weight (OR: 10.98, 95% CI: 5.77-20.89), birth asphyxia (OR: 7.52, 95% CI: 2.32-24.33), maternal chorioamnionitis (adj OR: 20.58, 95% CI: 2.97-142.73), premature rupture of membrane ≥ 18 hours (adj OR: 3.56, 95% CI: 1.53-8.31), maternal fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (adj OR: 3.01, 95% CI: 1.06-13.49), abnormal vaginal discharge during pregnancy (adj OR: 1.98, 95% CI: 1.11-3.55), and vacuum extraction (adj OR: 4.80, 95% CI: 1.53-15.10) were risk factors associated with suspected EOS.



บทความวิจัย

Research Article

Incidence and risk factors of suspected early-onset neonatal sepsis in Prasat Hospital

Piyada Pornmai MD* Dip, Thai Board of Pediatrics

*Pediatric unit, Prasat hospital, Surin Thailand

Abstract (Cont.)

Received: May 1, 2021

Revised: December 1, 2021

Accepted: December 2, 2021

Conclusions: The goal of clinical assessment in EOS is to identify high-risk newborns, considered by: (I) perinatal risk factors; neonatal history (prematurity, low birth weight, birth asphyxia), maternal history (abnormal vaginal discharge during pregnancy), maternal disease (fever, chorioamnionitis, premature rupture of membrane), mode of delivery, (II) clinical status of the newborn, and (III) laboratory results.

Key words: suspected early-onset sepsis, neonate, incidence, risk factors

บทนำ

ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดระยะแรกเป็นสาเหตุการเสียชีวิต และความพิการในทารกแรกเกิดที่พบบ่อย โดยเฉพาะกลุ่มทารกน้ำหนักตัวน้อย^{1,2} ภาวะติดเชื้อระยะแรกในทารก (early-onset neonatal sepsis: EOS) คือ การติดเชื้อในทารกที่เกิดภายใน 72 ชั่วโมงแรกหลังคลอด โดยพบเชื้อแบคทีเรียในเลือด และ/หรือพบเชื้อแบคทีเรียในน้ำไขสันหลัง³ เชื้อสำคัญที่เป็นสาเหตุของ EOS คือ Group B Streptococcus (GBS) โดยพบอุบัติการณ์ของ EOS ในสหรัฐอเมริกา 0.3-2.4 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย¹ ส่วนการศึกษาในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของ EOS ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 13 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย⁴ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาและเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลอุ้มทอง จังหวัดสุพรรณบุรี โรงพยาบาลพังงา โรงพยาบาลสุวรรณภูมิ จังหวัดร้อยเอ็ด และโรงพยาบาลประโคนชัย จังหวัดบุรีรัมย์ พบอุบัติการณ์ของ EOS 14.5-20.9, 37, 52.6 และ 55.8 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย ตามลำดับ^{5, 6, 7, 8}

ภายหลัง American Academy of Pediatrics (AAP) และ Centers for Disease and Prevention (CDC) ได้ออกแนวทางป้องกันการติดเชื้อ GBS ในมารดา และทารกในปี พ.ศ. 2535 และล่าสุดในปี พ.ศ. 2554 ส่งผลให้อุบัติการณ์ติดเชื้อในทารกลดลงเหลือ 0.1 - 1.4 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ ซึ่งหญิงตั้งครรภ์ต้องได้รับยาปฏิชีวนะ เพื่อป้องกันการติดเชื้อ GBS (intrapartum antibiotic prophylaxis: IAP) มี 4 ข้อ ได้แก่ 1) ผลเพาะเชื้อจากช่องคลอดหรือทวารหนักขึ้น GBS ที่อายุครรภ์ 35 - 37 สัปดาห์ 2) กรณีไม่ทราบสถานะติดเชื้อ GBS แต่มีปัจจัยเสี่ยงได้แก่ คลอดก่อน

กำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนเจ็บครรภ์คลอด (premature rupture of membrane: PROM) นานมากกว่า หรือเท่ากับ 18 ชั่วโมง มารดามีไข้มากกว่า 38 °C หรือมารดามีน้ำคร่ำติดเชื้อ (chorioamnionitis) 3) ติดเชื้อ GBS ทางเดินปัสสาวะ และ 4) เคยมีประวัติคลอดทารกติดเชื้อ GBS⁹ ปัจจุบันการรักษาทารกที่อาจมี (suspected) หรือมี (proven) ภาวะ EOS ใช้การประเมินปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ร่วมกับอาการทางคลินิกของทารกเป็นหลัก¹⁰

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ปัจจัยเสี่ยงสำคัญของมารดาที่ทำให้ทารกมีโอกาสติดเชื้อมากขึ้น ได้แก่ การมีน้ำเดินก่อนเจ็บครรภ์คลอดนานกว่า หรือเท่ากับ 18 ชั่วโมง และมารดามีไข้มากกว่า หรือเท่ากับ 38 °C^{11, 12, 13} ทั้งนี้จากการศึกษาเพิ่มเติมยังพบว่า หากมารดามีไข้ช่วงระยะเจ็บครรภ์คลอด นอกจากส่งผลเพิ่มการติดเชื้อในกระแสเลือดของทารกแล้ว ยังเพิ่มอัตราการตายในทารกแรกเกิดอีกด้วย^{14, 15}

Chan GJ, et al.¹⁶ ทำการศึกษา พบว่า มารดาที่มีการติดเชื้อขณะตั้งครรภ์ (mothers with lab-confirmed infection) เช่น พบการติดเชื้อแบคทีเรียในเลือด การติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ และการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด EOS ในทารกถึง 6.6 เท่า (95% CI: 3.9-11.2) ส่วนกลุ่มทารกที่มารดาตรวจพบแบคทีเรียในช่องคลอด โดยที่ไม่มีอาการทางคลินิกของการติดเชื้อ (mothers with colonization) จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด EOS ถึง 9.4 เท่า (95% CI: 3.1-28.5) เมื่อทำการศึกษากลุ่มทารกที่คลอดจากมารดาที่มีภูมิต้านทานน้ำเดินก่อนเจ็บครรภ์คลอดนานกว่า หรือเท่ากับ 18 ชั่วโมง และทารกคลอดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า

37 สัปดาห์ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด EOS 2.3 เท่า (95% CI: 1.0-5.4)

นอกจากนั้น ยังมีการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของทารกที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในช่วงแรกเกิด ได้แก่ ทารกคลอดก่อนกำหนด ทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่า 2,500 กรัม¹¹ ทารกคลอดด้วยเครื่องสูญญากาศ¹⁷ ภาวะขาดออกซิเจนแรกเกิด^{5, 18, 19} และการที่ทารกได้รับสารอาหารจากหลอดเลือดดำ²⁰

ทั้งนี้ ภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด ยังคงเป็นปัญหาสำคัญในการวินิจฉัย เนื่องจากทารกที่มีภาวะติดเชื้อมักแสดงอาการไม่จำเพาะ อาจมีอาการน้อยหรือไม่มีอาการ จนถึงรุนแรงเสียชีวิตได้ และยังสามารถพบอาการได้ทุกระบบ นอกจากนี้วิธีมาตรฐานในการการวินิจฉัยการติดเชื้อ ได้แก่ การเพาะเชื้อในเลือด หรือในน้ำไขสันหลังให้ผลบวกค่อนข้างต่ำ ผลลบสูง²¹ ดังเช่น การศึกษาของ Jemsirisakpong W, et al.²² ได้ทำการศึกษาอุบัติการณ์ติดเชื้อในกระแสเลือดของทารกที่คลอดก่อนกำหนดช่วง 7 วันแรก หลังคลอด ในโรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี พบว่า อุบัติการณ์การติดเชื้อในทารกที่คลอดก่อนกำหนดในช่วง 7 วันแรกหลังคลอด คือ ร้อยละ 14.1 และร้อยละ 90 ของทารกที่มีอาการของการติดเชื้อในกระแสเลือด ตรวจไม่พบเชื้อ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า⁴ พบภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิดอายุน้อยกว่า หรือเท่ากับ 72 ชั่วโมง จำนวน 125 ราย ไม่พบผลบวกในการเพาะเชื้อจากเลือด 136 ครั้ง และจากน้ำไขสันหลัง 10 ครั้ง ดังนั้น การวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด จึงมักอาศัยอาการทางคลินิก ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ รวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น หากสงสัยว่า อาจมี

การติดเชื้อจึงให้การรักษาทันที โดยไม่ได้รอผลการเพาะเชื้อในเลือด

การวินิจฉัย EOS ในการศึกษานี้ได้นิยามตาม WHO review 2016²³ คือ ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดของทารก หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีผลเพาะเชื้อจากเลือด หรือน้ำไขสันหลังเป็นผลบวก และ/หรือมีอาการทางคลินิก อย่างน้อย 2 ข้อ ร่วมกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ อย่างน้อย 2 ข้อ ดังต่อไปนี้

อาการทางคลินิก

1. core temperature มากกว่า 38.5 °C หรือน้อยกว่า 36 °C และ/หรือ temperature instability
2. cardiovascular instability คือ
 - tachycardia (mean heart rate มากกว่า 2 เท่าของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าปกติตามอายุ)
 - bradycardia (mean heart rate น้อยกว่า percentile ที่ 10 ของค่าปกติตามอายุ)
 - heart rate เพิ่มขึ้นนานมากกว่า 30 นาทีถึง 4 ชั่วโมง โดยหาสาเหตุไม่ได้
 - urine output < 1 ml/kg/hr
 - hypotension (mean arterial pressure น้อยกว่า percentile ที่ 5 ของค่าปกติตามอายุ)
 - mottled skin
3. skin/subcutaneous พบ petechial rash หรือ sclerema
4. respiratory instability คือ มี apnea หรือ tachypnea (respiratory rate > 60/min) หรือมีการใช้ออกซิเจนมากขึ้น หรือใช้เครื่องช่วยหายใจ
5. gastrointestinal signs พบ feeding intolerance poor sucking abdominal distension
6. non-specific signs เช่น irritability lethargy hypotonia

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. white blood cells (WBC) count : < 4,000 cells/mm³ หรือ > 20,000 cells/mm³
2. platelet count < 100,000 cells/mm³
3. glucose intolerance อย่างน้อย 2 ครั้ง คือ hyperglycemia (blood glucose > 180 mg/dL) หรือ hypoglycemia (blood glucose < 45 mg/dL)

จากสถิติการติดเชื้อในกระแสเลือดของทารกแรกเกิด ในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลปราสาท นับตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2558-2561 พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อเพิ่มสูงขึ้น จาก ร้อยละ 3.9 เป็นร้อยละ 13.6 ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาทารกกลุ่มดังกล่าว

วัตถุประสงค์

เพื่อหาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในทารกแรกเกิดระยะแรก ทั้งนี้ยังศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในทารก เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาประยุกต์ใช้ในการวางแผนแนวทางการวินิจฉัย การรักษา เพื่อลดอัตราการป่วย และอัตราการตายของทารกแรกเกิดที่มีภาวะติดเชื้อ

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective case control study ในทารกแรกเกิดอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 72 ชั่วโมง ที่คลอดในโรงพยาบาล ในระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2562 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2563 ที่ได้รับความยินยอมจากผู้ปกครอง เริ่มเก็บข้อมูลพื้นฐานของมารดา และทารกตั้งแต่แรกเกิดในหอผู้ป่วยคลอด หอผู้ป่วยหลังคลอด และหอผู้ป่วยทารกแรกเกิด ของโรงพยาบาลปราสาท โดยเก็บข้อมูลทารกที่เข้าเกณฑ์การศึกษา บันทึกตามแบบ

บันทึกที่สร้างขึ้น (case record form) เก็บข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียน โครงการวิจัยได้ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลปราสาท (หมายเลขรับรองการวิจัยในมนุษย์เลขที่ PSH REC AF05-09/01.0)

แบบบันทึกข้อมูล (case record form) ประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐานของมารดา ข้อมูลพื้นฐานของทารก และข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงที่สนใจศึกษา

เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria)

1. ทารกเกิดมีชีพอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 72 ชั่วโมง
2. ผู้ปกครองยินยอมให้เข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

1. ทารกคลอดก่อนถึงโรงพยาบาล
2. ผู้ป่วยที่เก็บข้อมูลการศึกษาไม่ครบ

การคำนวณ sample size

$p_1 = P(\text{exposure/case}) = 0.060$ จากข้อมูลของโรงพยาบาลประโคนชัย พบทารกที่มีภาวะติดเชื้อแรกเกิด 107 ราย จากทารกที่คลอดในโรงพยาบาลรวม 1,919 ราย

$p_2 = P(\text{exposure/control}) = 0.558$ จากอุบัติการณ์ภาวะติดเชื้อแรกเกิดของโรงพยาบาลประโคนชัย คือ 55.8 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย

$$r = 5 \text{ (Ratio (case: control))}$$

$$\text{Alpha} = 0.05, Z(0.975) = 1.959964$$

$$\text{Beta} = 0.20, Z(0.800) = 0.841621$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 p_2 r}{1 + r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}, r = \frac{n_{\text{control}}}{n_{\text{case}}}$$

$$p_1 = \frac{p_2 OR}{1 + p_2 (OR - 1)}$$

$$n_{\text{case}} = \left[\frac{z_{1-\alpha/2} \sqrt{\bar{p} \bar{q} (1 + 1/r)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2 = 10$$

$r = 5$ ดังนั้น ต้องเก็บข้อมูลจำนวน case 10 ราย และ control 50 ราย เป็นอย่างน้อยจึงจะแสดงนัยสำคัญทางสถิติ

ทารกที่เข้าเกณฑ์การศึกษา จะได้รับการประเมิน และตรวจร่างกาย ตามแนวทางการดูแลทารกที่สงสัยภาวะติดเชื้อ ติดตามอาการทางคลินิก ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การเพาะเชื้อจากเลือด การตรวจนับเม็ดเลือดขาว และปริมาณเกล็ดเลือดอย่างเหมาะสม และพิจารณารักษาด้วยยาปฏิชีวนะ

นิยามผู้ป่วย

1. กลุ่มทารกติดเชื้อในกระแสเลือดระยะแรก คือ กลุ่มทารกแรกเกิดที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อภายใน 72 ชั่วโมงแรกหลังคลอดตาม WHO review 2016²³ จากการวินิจฉัยดังกล่าวสามารถแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

- ผู้ป่วยสงสัยติดเชื้อในกระแสเลือด (suspected neonatal sepsis) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดโดยพิจารณาจากอาการทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นตาม WHO review 2016²³ และผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลลบ

- ผู้ป่วยยืนยันติดเชื้อในกระแสเลือดจริง (proven neonatal sepsis) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด และผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวก

2. กลุ่มทารกไม่ติดเชื้อ คือ กลุ่มทารกที่ไม่มีหลักฐานการติดเชื้อในกระแสเลือด และไม่มีอาการทางคลินิกที่เข้าได้กับการติดเชื้อตาม WHO review 2016²³

นิยามศัพท์

- prematurity คือ ทารกที่คลอดก่อนกำหนดอายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์

- very low birth weight (VLBW) คือ ทารกน้ำหนักตัวตั้งแต่ 1,000 - 1,499 กรัม

- low birth weight (LBW) คือ ทารกน้ำหนักตัวตั้งแต่ 1,500 กรัม - 2,499 กรัม

- normal birth weight คือ ทารกน้ำหนักตัวตั้งแต่ 2,500 กรัม - 3,999 กรัม

- excessive birth weight คือ ทารกน้ำหนักตั้งแต่ 4,000 กรัมขึ้นไป

- birth asphyxia คือ คะแนน APGAR นาทีที่ 5 น้อยกว่า 7

- abnormal vaginal discharge คือ ตกขาวที่มีลักษณะเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม เช่น สี กลิ่น ปริมาณ เป็นต้น

วิเคราะห์ข้อมูลโดยข้อมูลพื้นฐานของทารกและมารดา นำเสนอข้อมูลเป็นร้อยละ (percent) ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation: SD) และค่ามัธยฐาน (median) แสดงความสัมพันธ์ของปัจจัยด้วยค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (odds ratio: OR) ด้วยการวิเคราะห์แบบ multiple logistic regression การประมาณค่าขอบเขตความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval: 95% CI) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 ($p = 0.05$)

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของทารกสงสัยติดเชื้อ

ในช่วงที่ทำการศึกษามีทารกคลอดในโรงพยาบาลปราสาททั้งหมด 1,752 ราย วินิจฉัยทารกสงสัยติดเชื้อในกระแสเลือดระยะแรก จำนวน

71 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ EOS 39.9 ต่อ 1,000 ทารก
เกิดมีชีพ เป็นทารกเพศชาย 36 ราย คิดเป็นอัตราส่วน
ชาย : หญิง เท่ากับ 1 : 1 ส่วนใหญ่เป็นทารกคลอด
ครบกำหนด 61 ราย คิดเป็นร้อยละ 85.9 อายุครรภ์
เฉลี่ย 37.1 ± 1.9 สัปดาห์ น้ำหนักแรกเกิดเฉลี่ย
 2977.4 ± 533.4 กรัม โดยเป็นทารก LBW 11 ราย
คิดเป็นร้อยละ 15.4 และน้ำหนักมากกว่า หรือเท่ากับ

2,500 กรัม 60 ราย ร้อยละ 84.6 ทารกส่วนใหญ่
คลอดปกติทางช่องคลอด 43 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.6
รองลงมา คือ การผ่าตัดคลอด 22 ราย คิดเป็น
ร้อยละ 31 และคลอดโดยใช้เครื่องสุญญากาศ 6 ราย
คิดเป็นร้อยละ 8.4 ทารกมีคะแนน APGAR ที่ 5 นาที
น้อยกว่า 7 คะแนน 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.6
ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของทารกที่คลอดในโรงพยาบาลปราสาท

	suspected neonatal sepsis (n=71)	no sepsis (n=710)
sex		
male	36 (50.7%)	375 (52.8%)
birth weight (g)		
very low birth weight	-	-
low birth weight	11 (15.4%)	34 (4.7%)
normal birth weight	59 (83.1%)	668 (94.1%)
excessive birth weight	1 (1.5%)	8 (1.2%)
mean $\pm$ SD	2,977.4 $\pm$ 533.4	3,092.2 $\pm$ 380.7
gestational age (weeks)		
prematurity	10 (14.1%)	23 (3.2%)
term	61 (85.9%)	687 (96.8%)
mean $\pm$ SD	37.1 $\pm$ 1.9	39.2 $\pm$ 1.9
delivery mode		
normal delivery	43 (60.6%)	518 (73%)
vacuum extraction	6 (8.4%)	15 (2.1%)
forceps extraction	-	-
cesarean section	22 (31%)	177 (24.9%)
APGAR at 5 minute		
birth asphyxia	4 (5.6%)	8 (1.1%)

ข้อมูลพื้นฐานของมารดาทารกสงสัยติดเชื้อ
อายุมารดาเฉลี่ย 26.7 ± 6.2 ปี ส่วนใหญ่
มารดามีอายุในช่วง 20 - 35 ปี คิดเป็นร้อยละ 78.9

จำนวนการฝากครรภ์เฉลี่ย 10.2 ± 3.5 ครั้ง พบ
ภาวะแทรกซ้อนทางสูติกรรมของมารดา ได้แก่
gestational diabetes 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.5

pregnancy induced hypertension 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.3 และ chronic hypertension 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.4 มารดามีภาวะติดเชื้อระหว่างตั้งครรภ์ ได้แก่ abnormal vaginal discharge 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.1 ติดเชื้อทางเดินหายใจ 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.3 ติดเชื้อทางเดินอาหาร 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.9 และติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ 3 ราย

คิดเป็นร้อยละ 4.1 มารดาได้รับยาปฏิชีวนะก่อนคลอด 41 ราย คิดเป็นร้อยละ 57.7 เปรียบเทียบกับกลุ่มมารดาทารกไม่ติดเชื้อ ได้รับยาปฏิชีวนะ 188 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.4 โดยยาที่กลุ่มมารดาทารกไม่ติดเชื้อได้รับส่วนใหญ่คือ cefazolin ข้อบ่งชี้ที่ได้รับ คือ ให้ก่อนผ่าตัดคลอด ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานมารดาของทารกที่คลอดในโรงพยาบาลปราสาท

	suspected neonatal sepsis (n=71)	no sepsis (n=710)
maternal age range (years)		
< 20	8 (11.3%)	115 (16.2%)
20-35	56 (78.9%)	527 (74.2%)
>35	7 (9.8%)	68 (9.6%)
mean $\pm$ SD	26.7 $\pm$ 6.2	25.9 $\pm$ 7.7
gravida		
mean $\pm$ SD	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1
parity		
mean $\pm$ SD	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1
number of ANC		
mean $\pm$ SD	10.2 $\pm$ 3.5	9.7 $\pm$ 4.9
obstetric complications		
pre-eclampsia	-	8 (1.1%)
pregnancy induced hypertension	6 (8.3%)	23 (3.2%)
chronic hypertension	1 (1.4%)	6 (0.8%)
gestational diabetes	9 (12.5%)	54 (7.5%)
chorioamnionitis	5 (6.9%)	2 (0.3%)
maternal fever $\geq$ 38 °C	6 (8.3%)	5 (0.7%)
PROM $\geq$ 18 hr	5 (6.9%)	16 (2.2%)
infection during pregnancy		
urinary tract infection	3 (4.1%)	39 (5.5%)
gastrointestinal infection	5 (6.9%)	66 (9.3%)
abnormal vaginal discharge	26 (36.1%)	158 (22.2%)
respiratory tract infection	6 (8.3%)	84 (11.8%)

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานมารดาของทารกที่คลอดในโรงพยาบาลปราสาท (ต่อ)

	suspected neonatal sepsis (n=71)	no sepsis (n=710)
maternal drug administration		
steroid	-	-
antibiotic		
ampicillin	18 (25%)	26 (3.7%)
cefazolin	19 (26.4%)	154 (21.7%)
ceftriaxone	1 (1.4%)	1 (0.1%)
clindamycin	2 (2.8%)	4 (0.6%)
other	1 (1.4%)	3 (0.4%)

อาการและอาการแสดงของทารกสงสัยติดเชื้อ จากมากไปน้อย ได้แก่ หายใจลำบาก น้ำตาลในเลือดต่ำ
 อาการและอาการแสดงของทารกที่สงสัย ภาวะเหลือง กินนมได้ไม่ดี เจ็บว มีไข้ และซึมลง
 ภาวะติดเชื้อพบได้ทุกระบบ อาการที่พบบ่อยเรียง ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงอาการและอาการแสดงของทารกสงสัยติดเชื้อ

	suspected neonatal sepsis (n=71)	no sepsis (n=711)
onset of symptoms (hr.)		
median	6.1 ± 13.3	-
abnormal temperature		
hyperthermia	8 (11.1%)	2 (0.3%)
hypothermia	3 (4.2%)	2 (0.3%)
abnormal respiration		
apnea	2 (2.78%)	-
respiratory distress	57 (79.1%)	16 (2.2%)
abnormal cardiovascular		
cyanosis	9 (12.5%)	1 (0.1%)
hypotension/poor perfusion	4 (5.6%)	-
abnormal gastrointestinal		
feeding problems	18 (25%)	12 (1.7%)
abdominal distension	1 (1.4%)	1 (0.1%)
abnormal neurology		
lethargy/decrease activity	7 (9.7%)	1 (0.1%)
seizure	3 (4.2%)	-
hypoglycemia	28 (38.9%)	45 (6.3%)
hyperbilirubinemia	26 (36.1%)	50 (7%)

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของทารกสงสัยติดเชื้อ ส่วนใหญ่พบจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง ($>20,000$ cells/mm³) แต่ตรวจพบเกร็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่พบภาวะติดเชื้อที่มีผลเพาะเชื้อในเลือดในน้ำไขสันหลัง หรือในปัสสาวะ ที่ให้ผลเป็นบวก ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของทารกแรกเกิด

	suspected neonatal sepsis (n=71)	no sepsis (n=710)
white blood cell count (cells/mm ³)		
ไม่ได้ตรวจ	-	581 (81.8%)
< 5,000	3 (4.2%)	1 (0.8%)
5,000 - 20,000	19 (26.7%)	101 (78.3%)
>20,000	49 (69.1%)	27 (20.9%)
platelet (cells/mm ³)		
ไม่ได้ตรวจ	-	581 (81.8%)
< 150,000	5 (7%)	1 (0.8%)
$\geq 150,000$	66 (93%)	128 (99.2%)
blood culture		
ไม่ได้ตรวจ	-	674 (94.8%)
no growth	71 (100%)	36 (100%)
growth	-	-
cerebrospinal fluid culture		
ไม่ได้ตรวจ	65 (91.5%)	710 (100%)
no growth	6 (100%)	-
growth	-	-
urine culture		
ไม่ได้ตรวจ	69 (97.2%)	710 (100%)
no growth	2 (100%)	-
growth	-	-

การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่ทารกได้รับ
ทารกแรกเกิดที่สงสัยภาวะติดเชื้อ ได้รับ
การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะหลัก คือ ampicillin และ gentamicin เป็นสูตรยาแรกทุกราย ยาทางเลือกที่
ทารกได้รับเพิ่มเติม คือ cefotaxime และ amikacin โดยพบการใช้ยาปฏิชีวนะ cefotaxime ร่วมกับ ampicillin ในทารกที่มีภาวะ hypotension impaired peripheral perfusion จำนวน 4 ราย ในทารกอาการ

สงสัย meningitis 1 ราย และพบการเปลี่ยนยาปฏิชีวนะจาก ampicillin ร่วมกับ gentamicin เป็น cefotaxime ร่วมกับ amikacin 2 ราย เนื่องจากทารก

อาการแย่ลงในช่วง 48 - 72 ชั่วโมงหลังการรักษา ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงการรักษาที่ทารกได้รับ

	suspected neonatal sepsis (n=71)	no sepsis (n=710)
antibiotic administration duration (days)		
mean $\pm$ SD	7.4 $\pm$ 2.5	-
ampicillin	71 (100%)	-
gentamicin	71 (100 %)	-
cefotaxime	6 (8.5%)	-
amikacin	2 (2.8%)	-
cloxacillin	-	-
meropenem	-	-
total parenteral nutrition	-	-
proton pump inhibitor	-	-
H2 receptor antagonist	8 (11.3%)	-
mechanical ventilator	-	-
central line catheter (UVC/UAC)	-	-

วิจารณ์

อุบัติการณ์การเกิด EOS ของทารกคลอดในโรงพยาบาลปราสาท คือ 39.9 ต่อทารกเกิดมีชีพ 1,000 ราย สาเหตุที่ทำให้อุบัติการณ์การเกิด EOS ในการศึกษาที่สูงเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น^{4, 5, 20} แต่ใกล้เคียงกับการศึกษาในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนา^{24,25} อาจเนื่องจากการเป็นอุบัติการณ์ที่ใช้ลักษณะอาการทางคลินิกเป็นหลักในการวินิจฉัย (clinical suspected neonatal sepsis) เมื่อติดตามผลเพาะเชื้อในเลือด และน้ำไขสันหลังภายหลัง ไม่พบผลบวกจากการเพาะเชื้อ (no proven neonatal sepsis) สาเหตุสำคัญอาจเกิดจากมารดาส่วนใหญ่ได้รับยาปฏิชีวนะก่อนคลอด

ถึงร้อยละ 57.7 จึงทำให้ผลเพาะเชื้อเป็นลบได้ รวมทั้งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การเพาะเชื้อแบคทีเรียในเลือดทารกมีความไวค่อนข้างต่ำ คือ ร้อยละ 50-80 และผลลบสูง^{1, 26, 27} ดังนั้น ในทารกที่สงสัยอย่างมากว่ามีการติดเชื้อระยะแรก แม้ผลเพาะเชื้อในเลือดเป็นลบ ยังมีจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะนานอย่างน้อย 7 - 10 วัน²⁸

จากการศึกษาครั้งนี้พบปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อของทารกแรกเกิด ได้แก่ low birth weight prematurity และ birth asphyxia ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^{5, 18, 19, 29, 30} แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของการติดเชื้อระยะแรกกับทารกเพศชาย³¹ ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 Factors associated early-onset neonatal sepsis by multiple logistic regression analysis

risk factors	OR	95% CI	p-value
male	1.05	0.64, 1.70	0.854
low birth weight	10.98	5.77, 20.89	<0.001
prematurity	4.83	2.20, 10.61	<0.001
birth asphyxia	7.52	2.32, 24.33	0.001

เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์เพิ่มเติม โดยควบคุมตัวแปร เพศของทารก อายุครรภ์ และน้ำหนักแรกเกิด พบว่า มารดามีไข้ก่อนคลอด $\geq 38^{\circ}\text{C}$ น้ำเดินก่อนเจ็บครรภ์คลอดนาน ≥ 18 ชั่วโมง และ

มารดาติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ สัมพันธ์ต่อการติดเชื้อระยะแรกของทารก ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^{11, 12, 13, 16, 20} ดังตารางที่ 7.

ตารางที่ 7 Factors associated early-onset neonatal sepsis by multiple logistic regression analysis (adjusted odds ratio by sex, gestational age, and birth weight)

risk factors	adj OR	95% CI	p-value
maternal fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$	3.01	1.06, 13.49	0.008
PROM ≥ 18 hrs.	3.56	1.53, 8.31	0.003
chorioamnionitis	20.58	2.97, 142.73	0.002
abnormal vaginal discharge during pregnancy	1.98	1.11, 3.55	0.020
vacuum extraction	4.80	1.53, 15.10	0.007

จากการศึกษาพบว่า มารดาที่มีประวัติ abnormal vaginal discharge ขณะตั้งครรภ์ จะทำให้ทารกเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากกว่ามารดาที่ไม่มีภาวะดังกล่าว 1.98 เท่า ซึ่งมีแนวโน้มสอดคล้องกับการศึกษาของ Chan GJ, et al.¹⁶ ที่พบว่า ทารกคลอดจากมารดาที่ตรวจพบแบคทีเรียในช่องคลอด โดยที่ไม่มีอาการหรืออาการแสดงของการติดเชื้อ (mothers with colonization) จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด EOS 9.4 เท่า (95% CI: 3.1-28.5)

ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในทารกแรกเกิดที่พบเพิ่มเติม คือ การคลอดด้วยเครื่องสุญญากาศ ซึ่งผลการศึกษาสอดคล้องกับ โรม บัวทอง และคณะ¹⁷ แต่แตกต่างจากการศึกษาของ อรรถพร วิริยอุดมศิริ⁸ และ ศรัญญา ศรีจันทร์ทองศิริและคณะ²⁰ ที่ไม่พบความสัมพันธ์ของการติดเชื้อกับวิธีการคลอดของทารก โดยการศึกษาครั้งนี้ พบทารกสงสัยติดเชื้อที่คลอดด้วยเครื่องสุญญากาศมีจำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.4 โดยคลอดติดไหล่จำนวน 4 ราย ทารกมีคะแนน APGAR ที่ 5 นานน้อยกว่า 7 จำนวน

3 ราย ทารกแสดงอาการหายใจลำบากทุกราย หลังคลอด และมีทารก 2 ราย ได้รับบาดเจ็บจากการคลอด พบว่า มีเลือดออกที่เนื้อเยื่อใต้หนังศีรษะ (subgaleal hemorrhage) ร่วมด้วย จากข้อมูลดังกล่าว บ่งชี้ได้ว่า ทารกที่คลอดยาก และใช้สูติศาสตร์หัตถการช่วยคลอดด้วยเครื่องสุญญากาศ มีโอกาสเกิดการบาดเจ็บจากการคลอด และอาจพบภาวะขาดออกซิเจนแรกเกิดร่วมด้วย ทำให้มีปัจจัยส่งเสริมเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในช่วงแรกเกิดได้ จึงได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะตั้งแต่เริ่มต้น

จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของทารกติดเชื้อพบว่า ส่วนใหญ่พบจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง แต่ตรวจพบเกร็ดเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่พบภาวะติดเชื้อที่มีผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวก จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า จำนวนเม็ดเลือดขาวมีความจำเพาะต่ำ ในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด^{32,33} นอกจากนี้บางการศึกษามีการใช้ค่า C-reactive protein (CRP)³⁴ หรือค่า immature to total neutrophil ratio (I : T ratio)³⁵ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อในกระแสโลหิตของทารกแรกเกิด แต่ไม่ได้นำมาศึกษาในครั้งนี้

ข้อสรุป

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อในทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลปราสาท คือ 39.9 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย พบอุบัติการณ์ค่อนข้างสูง เนื่องจากเป็นอุบัติการณ์ที่ใช้ลักษณะอาการทางคลินิกเป็นหลักในการวินิจฉัย (clinical suspected neonatal sepsis) แต่ใกล้เคียงกับการศึกษากลุ่มประเทศกำลังพัฒนา ทารกสงสัยการติดเชื้อระยะแรกมักแสดงอาการทางระบบหายใจมากที่สุด รองลงมา คือ น้ำตาลในเลือดต่ำ

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ส่วนใหญ่พบจำนวนเม็ดเลือดขาวในเลือดสูง ไม่พบการติดเชื้อที่ผลเพาะเชื้อในเลือดให้ผลบวก (proven neonatal sepsis) จากการวิเคราะห์ด้วย multiple logistic regression พบว่า ปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการติดเชื้อระยะแรกในทารกแรกเกิด คือ ทารกคลอดก่อนกำหนด ทารกน้ำหนักตัวน้อย ภาวะขาดออกซิเจนแรกเกิด มารดามีไข้ก่อนคลอด $\geq 38^{\circ}\text{C}$ น้ำเดินก่อนเจ็บครรภ์คลอดนาน ≥ 18 ชั่วโมง มารดาติดเชื้อในถุงน้ำคร่ำ การคลอด vacuum extraction และ abnormal vaginal discharge ขณะตั้งครรภ์ ดังนั้นการให้การรักษาทารกที่อาจมี หรือมีการติดเชื้อแรกเกิด จึงพิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ร่วมกับอาการทางคลินิก และให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะทันที เพื่อลดภาวะแทรกซ้อน และอัตราการเสียชีวิตของทารกแรกเกิด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลปราสาท कुमारแพทย์ พยาบาลประจำหน่วยทารกแรกเกิด หอผู้ป่วยกุมารเวชกรรม และสูตินรีเวชกรรมทุกท่าน ที่รวบรวมข้อมูล เพื่อใช้ในการวิจัยให้ประสบผลสำเร็จ และขอขอบคุณนายวีระพงศ์ สีหาปัญญา ตำแหน่งนักกายภาพบำบัดชำนาญการ ที่ปรึกษาด้านการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics* 2011;127: 817-26.
2. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 937-41.
3. Edward MS. Postnatal bacterial infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Neonatal perinatal medicine, disease of the fetus and infant*. 9thed. St. Louis: Modby Elsevier; 2011. p. 793-830.
4. พรเพ็ญ มนตรีศิริตระกูล, แสงแข ขำนาญนกิจ, ปรีชาพันธ์ แสงอรุณ. อุบัติการณ์ของภาวะติดเชื้อในระยะหลังคลอด ลักษณะทางคลินิก และการรักษา ในทารกแรกเกิดที่คลอดในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า. *เวชสารทหารบก* 2547; 57: 237-44.
5. สุนันทา จินดารัตน์. ปัจจัยเสี่ยง อาการและอาการแสดงทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการรักษาภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิดที่คลอดในโรงพยาบาลอุ้มทอง จังหวัดสุพรรณบุรี. *วารสารสมาคมเวชศาสตร์ป้องกันแห่งประเทศไทย* 2558; 5: 28-41.
6. กณณิกา อยู่มั่น. ลักษณะการติดเชื้อในกระแสเลือดของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลพังงา. *วารสารวิชาการแพทย์เขต 11* 2564; 35: 1-15.
7. กิ่งกาญจน์ บุญพิมล. อุบัติการณ์ของภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด ลักษณะทางคลินิก และการรักษาในทารกที่คลอดในโรงพยาบาลสุพรรณภูมิ. *ยโสธรเวชสาร* 2558; 17: 79-87.
8. อรภัทร วิริยอุดมศิริ. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิดระยะแรกที่เกิดที่คลอดในโรงพยาบาลประโคนชัย จังหวัดบุรีรัมย์. *วารสารควบคุมโรค* 2015; 41: 219-26.
9. American Academy of Pediatrics. Group B Streptococcal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *2015 Red Book*. 30thed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 745-50.
10. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; Committee on fetus and newborn; committee on infectious diseases. Management of neonates born at ≥ 35 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018; 142: e20182894.
11. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999; 103: e77.
12. Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch Dis Child* 2009; 94: 674-80.
13. Oddie S, Embleton ND. Risk factor for early onset neonatal group B streptococcus sepsis: case-control study. *BMJ* 2002; 325: 308.

14. Petrova A, Demiss K, Rhoads GG, Smulian JC, Marcella S, Ananth CV. Association of maternal fever during labor with neonatal and infant morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 20-7.
15. Hornik CP, Forta P, Clarkc RH, Watt K, Benjamin DK Jr, Smith PB, et al. Early and late onset sepsis in very low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2012; 8: S69-74.
16. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013; 10: e1001502.
17. โรม บัวทอง, ลีกานต์ ขาวนวล, พัฒนศิริ สำราญทิศ, นิตยา มีเกรื่อรอด. ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในทารกแรกเกิด โรงพยาบาลกบไกรลาส จังหวัดสุโขทัย 1 ตุลาคม 2548-30 กันยายน 2549. รายงานการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยา ประจำปี 2551 ;30: 525-29.
18. Getabelew A, Aman M, Fantaye E, Yeheyis T. Prevalence of neonatal sepsis and associated factors among neonates in neonatal intensive care unit at selected government hospitals in Shashemene Town, Oromia Regional State, Ethiopia, 2017. *Int J Pediatr* 2018; 2018: 7801272.
19. Al- Matary A, Heena H, Alsarheed AS, Ouda W, Alshahrani DA, Wani TA, et al. Characteristics of neonatal sepsis at a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *J Infect Public Health* 2019; 12: 666-72.
20. ศรีัญญา ศรีจันทร์ทองศิริ, ไกลดา ศรีสิงห์, จินันท์ วีรกุล. ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสเลือดของทารกแรกเกิดในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนเรศวร. *วารสารสาธารณสุขศาสตร์* 2558; 45: 256-71.
21. Gerdes JS. Clinicopathologic approach diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol* 1991; 18: 361-81.
22. Jermisirisakpong W, Yathavisuthi P, Punavakul U. Incidence of early onset neonatal sepsis in preterm newborn and characteristic of maternal vaginal pathogen, Prapokkloa hospital. *J Prapokkloa Hosp Clin Med Educat Center* 2007; 24: 241-8.
23. Fuchs A, Bielicki J, Mathur S, Sharland M, Van Den Anker J. Antibiotic use for sepsis in neonate and children: 2016 evidence update. *WHO Reviews*. 2016.
24. Amare D, Mela M, Dessie G. Unfinishes agenda of the neonates in developing countries: magnitude of neonatal sepsis: systematic review and meta-analysis. *Heliyon* 2019; 5: e02519.
25. Ganatra HA, Zaidi AM. Neonatal infections in developing world. *Semin Perinatol* 2010; 34: 416-25.

26. Anwer SK, Mustafa S. Rapid identification of neonatal sepsis. *J Pak Med Assoc* 2000; 50: 94-8.
27. Gerdes JS, Polin R. Early diagnosis and treatment of neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 1998; 65: 63-78.
28. Simose KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 21-47.
29. Escobar GJ. The neonatal “sepsis work-up”: personal reflections on the development of an evidence- based approach toward newborn infections in a managed care organization. *Pediatrics* 1999; 103: 360-73.
30. Martius JA, Roos T, Gora B, Oehler MK, Schrod L, Padadopoulos T, et al. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. *Eur J Obstet Gynecol Biol* 1999; 85: 151-8.
31. Zamora-Castorena S, Murguia-de-Sierra MT. Five year experience with neonatal sepsis in a pediatric center. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 463-70.
32. Christensen RD, Rothstein G, Hill HR, Hall RT. Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 242-5.
33. Engle WD, Rosenfeld CR. Neutropenia in high-risk neonates. *J Pediatr* 1984; 105: 982-6.
34. Thatrimontrichai A. Neonatal sepsis in Thailand. *Folia Medica Indonesia*. 2018; 54: 306-10.
35. Erum S, Farhan S, Rashid NK, Muhammad AK. Immature to total neutrophil ratio as an early indicator of early neonatal sepsis. *Pak J Med Sci* 2019; 35: 241-6.