



## รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

เรื่อง การใช้ค่า C – reactive protein และค่าทาง  
hematological parameters

ในการตรวจคัดกรองการติดเชื้อในกระแสโลหิตของทารกแรกเกิด

Predictive Values of Serial C – reactive protein  
and hematological parameters in neonatal sepsis  
screening

โดย

นพ.ศุภวัชร บุญกษิต์เดช

ผศ.พญ.จันทนา พันธุ์บุรณะ

นพ.สมบูรณ์ จันทร์สกุลพร

พญ.นัญกานต์ วงศ์จิตร์รัตน์

ทุนวิจัย : เงินรายได้โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์ฯ สมเด็จพระเทพฯ คณะแพทยศาสตร์ มศว

ประจำปี 2549 เลขที่ 098

# Predictive Values of Serial C – reactive protein and haematological parameters in neonatal sepsis screening

Suppawat Boonkasidecha\*✉, Jantana Panburana\*, Somboon Chansakulporn\*

Nattakarn Wongjitrat\*, Chanapai Chaikulsil\*

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University\*\*

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Neonatal sepsis remains a major life-threatening condition despite advanced medical development. The definite diagnosis obtained by hemoculture is delayed and insensitive, posing difficulty in guiding antimicrobial treatment and duration which might lead to overutilization of antibiotics. In literature, serial C-reactive protein (CRP) is utilized in aiding diagnosis of neonatal sepsis with high sensitivity and specificity. Nevertheless, due to its high cost and laboratory unavailability, its use is limited to larger facilities.

**Aim:** To compare haematological parameters from complete blood count (Haematological scoring system; HSS) with serial CRP in screening for neonatal sepsis, which were confirmed by positive hemoculture.

**Material and Method:** A prospective cohort study of neonates aged from birth to 30 days old presenting with signs and symptoms of neonatal sepsis in both outpatient clinic and neonatal division of HRH Maha Chakri Sirindhorn Hospital, Department of Pediatrics, Srinakharinwirot University. Neonates were assigned to either sepsis group or normal group depending on hemoculture status. Haematological parameters and serial CRP (24 hours apart) were then analyzed using independent t-test and ROC curves. All statistical data were processed using SPSS.

**Results:** Of fifty-three neonates recruited into the study, 26(49%) were assigned to sepsis group and the remaining 27 (51%) were assigned to normal group. Baseline characteristics for the two groups were similar except for the higher amount of male participants in sepsis group (p-value 0.006). Most patients in sepsis group (7/26) demonstrated Staphylococcus CONS sepsis. The values of 1<sup>st</sup> CRP and 2<sup>nd</sup> CRP were significantly higher in sepsis group compared to normal group (p-value <0.001 and 0.003, respectively). Patients in sepsis group illustrated significantly lower absolute neutrophil counts and platelet counts along with higher I: T ratio, I: M ratio and band form. From ROC curves, at the cut-off points of 1<sup>st</sup> CRP  $\geq 1.9$  mg/L and 2<sup>nd</sup> CRP  $\geq 1.25$  mg/L, the sensitivity were as high as 92.6% and 96.3%, respectively, and the specificity were both at 100%. On the ROC curves of haematological parameters (HSS), HSS  $\geq 2$  showed sensitivity and specificity of 81.5% and 88.5%, respectively, whilst HSS  $\geq 3$  showed sensitivity and specificity of 70.4% and 100%, respectively.

**Conclusions:** Haematological parameters from complete blood count might be cheaper alternative in diagnosis of neonatal sepsis and initiation of antimicrobials compare to serial CRP, especially when HSS  $\geq 2$ . It would be safe to consider halting antimicrobial treatment in patients with serial CRP  $\leq 2$  mg/L (Negative predictive value 100%) with improved clinical signs and symptoms and negative hemoculture for 3 days. These safety profiles might help in reducing overutilization of antibiotics and development of new drug resistant organisms.

Key word : neonatal sepsis, neonatal infection, C – reactive protein (CRP)

# การใช้ค่า C-reactive protein และค่าทาง hematological parameters

ในการตรวจคัดกรองการติดเชื้อในกระแสโลหิตของทารกแรกเกิด

ศุภวัชร บุญกษิต์เดช✉, จันทนา พันธุ์บุรณะ\*, สมบูรณ์ จันท์สกุลพร\*,

นัฐกานต์ วงศ์จิตรรัตน์\*, ชนะภัย ไชยกุลศิลป์\*

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

## บทคัดย่อ

### บทนำ (Background)

การติดเชื้อในกระแสโลหิตของทารกแรกเกิดเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยและมีอัตราการตายสูง การเพาะเชื้อในกระแสเลือดต้องใช้เวลาอย่างน้อย 48 – 72 ชั่วโมง และยังให้ผลเพาะเชื้อเป็นบวกไม่ทุกรายที่มีการติดเชื้อ ขณะที่การวินิจฉัยโดยอาศัยอาการและอาการแสดงเพียงอย่างเดียว พบว่ามี low predictive value ต่ำเพียง 13-20 % เป็นผลให้มีการใช้ยาปฏิชีวนะแก่ทารกแรกเกิดเป็นจำนวนมากเพราะกังวลว่าอาจมีการติดเชื้อที่รุนแรง

การใช้ C-reactive protein (CRP) ในการทำนายการติดเชื้อในกระแสโลหิตของทารกแรกเกิดในต่างประเทศพบว่ามี ความไวและความจำเพาะสูงถึง 92 - 96% ในการทำนายภาวะติดเชื้อเมื่อเทียบกับการเพาะเชื้อในกระแสเลือด แม้ว่าการใช้ CRP มีความไวและความจำเพาะค่อนข้างสูงในการบอกถึงภาวะ sepsis แต่มีการใช้จำกัดเฉพาะโรงพยาบาลขนาดใหญ่และมีราคาแพง

### วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย (objective)

เพื่อประเมิน haematological parameters จาก completed blood count (CBC) ซึ่งทำให้สะดวกและมีราคาถูกลง ช่วยในการคัดกรองภาวะ neonatal sepsis โดยใช้ระบบ haematological scoring system (HSS) เปรียบเทียบกับค่า CRP โดยทำ blood culture เพื่อยืนยันภาวะ sepsis

### วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) โดยติดตามทารกตั้งแต่แรกเกิด จนถึงอายุ 30 วัน ที่สงสัยว่ามีภาวะติดเชื้อในหน่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยมีการบันทึกประวัติการคลอดผลการตรวจร่างกายและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ มีการเก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 2.5 ซีซี ภายใน 24 ชั่วโมงแรก ก่อนให้ยาปฏิชีวนะโดยเลือดที่ได้ทำการส่งตรวจเพาะเชื้อในกระแสเลือด, CBC, serial CRP 2 ครั้งห่างกัน 24 ชั่วโมง

### ผลการศึกษา

ทารกเข้าสู่อการศึกษาทั้งหมด 53 ราย มีผลการเพาะเชื้อในกระแสโลหิต 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 49 โดยกลุ่ม sepsis มีปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญคือเพศชาย พบว่า ชนิดของเชื้อที่พบมากที่สุดคือ *Staphylococcus coagulase negative* คิดเป็นร้อยละ 26 แต่พบว่าแบคทีเรียแกรมลบที่เพาะเชื้อขึ้นทุกชนิดรวมคิดเป็นร้อยละ 52 พบการติดเชื้อ Herpes virus 1 รายที่มีภาวะตับวายรุนแรง ค่า Cut-off point ที่เหมาะสมของ HSS คือ ค่าที่  $\geq 2$  ขณะที่ค่า Cut-off point ของ CRP ครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2 คือ  $\geq 1.90$  และ  $1.25$  mg/L ตามลำดับ ซึ่งมีความไว การจำเพาะภาวะ sepsis สูงถึง 92.6 และ 96.3% โดยมีความจำเพาะ 100% ขณะที่ค่า HSS ที่  $\geq 2$  มีความไว และความจำเพาะ 81.5 และ 88.5% ตามลำดับ และพบว่า parameter ใน CBC ที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม sepsis คือ ค่าเกล็ดเลือดที่  $< 150,000/\text{mm}^3$  ค่า Absolute neutrophil count ที่ผิดปกติ, ค่า I:T ratio ที่  $> 0.16$  และ I : M ratio ที่มากกว่า 0.25 ขณะที่ค่า negative predictive value (NPV) ของ CRP1 และ CRP2 มีค่าสูงถึง 92.9 และ 96.3% เมื่อเทียบกับค่า HSS  $\geq 2$  ที่มี NPV เพียง 82.1%

## บทสรุปและข้อเสนอนแนะ (Conclusion)

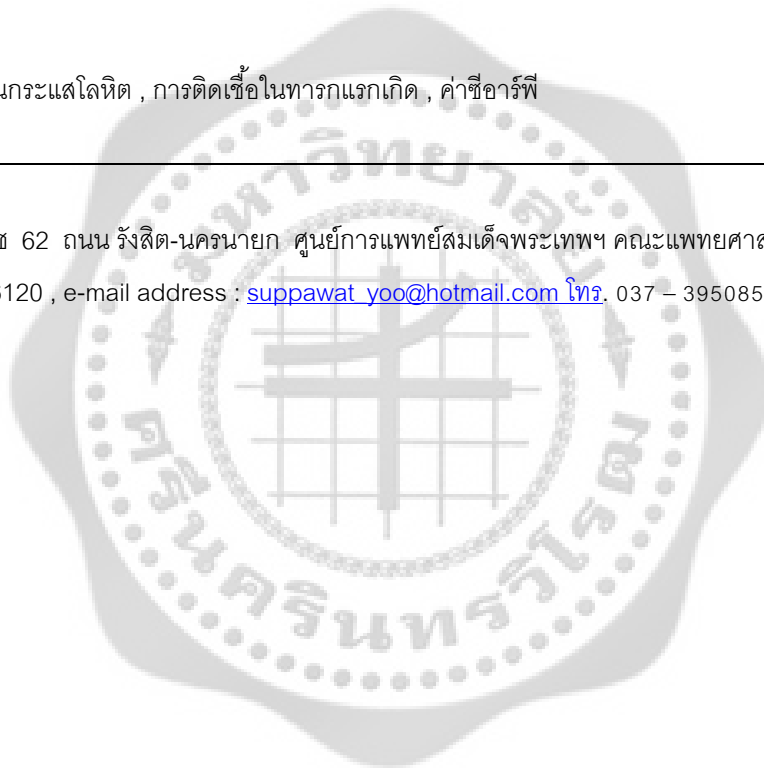
การใช้ haematological scoring system (HSS) จาก completed blood count (CBC) ที่สะดวกและมีราคาถูกกว่า สามารถช่วยในการคัดกรองภาวะ neonatal sepsis ได้หากมีความผิดปกติมากกว่าเท่ากับ 2 ค่าขึ้นไป จะมีความไวและความจำเพาะสูง 81.5% และ 88.5% สามารถใช้การคัดกรองภาวะติดเชื้อและพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะได้ แม้ว่าการใช้ C-reactive protein (CPR) จะมีความไวและความจำเพาะสูงกว่าเล็กน้อยก็ตาม

หากจะพิจารณาหยุดให้ยาควรใช้ค่า serial CRP ที่  $\leq 2$  mg/L จะมี NPV ที่สูงมากใกล้เคียง 100% และต้องเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีหลักฐานการติดเชื้อแล้วทั้งจากอาการและอาการแสดงดังนั้นการหยุดการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ หลังจากที่ยาปฏิชีวนะไม่มีอาการผิดปกติในกรณีที่ไม่มีพบเชื้อจากการเพาะเชื้อในเลือดหลัง 3 วันร่วมกับการพิจารณาค่า CRP ดังกล่าวนั้นจึงมีความปลอดภัยที่จะช่วยในการตัดสินใจในการหยุดรักษาด้วยยาปฏิชีวนะซึ่งเป็นผลดีของการลดการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็น , ลดโอกาสเกิดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลรวมถึงการลดค่าใช้จ่ายและระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล

**คำสำคัญ :** การติดเชื้อในกระแสโลหิต , การติดเชื้อในทารกแรกเกิด , ค่าซีอาร์พี



ศุภวัชร บุญกษิต์เดช 62 ถนน รังสิต-นครนายก ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพฯ คณะแพทยศาสตร์ มศว อ.องครักษ์  
จ.นครนายก 26120 , e-mail address : [suppawat\\_yoo@hotmail.com](mailto:suppawat_yoo@hotmail.com) โทร. 037 – 395085 ต่อ 10901



## บทนำ

การติดเชื้อในทารกแรกเกิดเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยและมีอัตราการตายสูง โดยเฉพาะการติดเชื้อในกระแสโลหิตจะเพิ่มอัตราการตายของทารกแรกเกิดก่อนกำหนดอย่างมีนัยสำคัญ การเพาะเชื้อในกระแสเลือดต้องใช้เวลาอย่างน้อย 48-72 ชั่วโมง และยังให้ผลเพาะเชื้อเป็นบวกไม่ทุกรายที่มีการติดเชื้อ ขณะที่การวินิจฉัยโดยอาศัยอาการและอาการแสดงเพียงอย่างเดียว พบว่ามี **low positive predictive value** ต่ำเพียง 13 – 20 %<sup>(1)</sup> เป็นผลให้มีการใช้ยาปฏิชีวนะแก่ทารกแรกเกิดเป็นจำนวนมากเพราะกังวลว่าอาจมีการติดเชื้อที่รุนแรง

จากการศึกษาของ Philip AG , Hewitt JR., et al. ในปี 1980 และ Gerdes JS , Polin RA., et al. ในปี 1987 พบว่า ในทารกแรกเกิดจำนวน 30 รายที่ได้รับยาปฏิชีวนะแบบ **empirical therapy** เพราะประเมินว่าอาจมีการติดเชื้อรุนแรงแต่พบว่ามีเพียง 1 รายที่มีการติดเชื้อที่แท้จริง อันเป็นผลให้มีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่เพิ่มสูงขึ้นและยังก่อให้เกิดเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรคที่ดื้อยาปฏิชีวนะหลายชนิดจำนวนมากในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดภาวะวิกฤติ ( Neonatal Intensive Care : NICU ) ซึ่งทำให้ต้องใช้อาปฏิชีวนะระดับสูงขึ้นไปอีก

ในต่างประเทศได้มีความพยายามจะค้นหาการตรวจคัดกรองที่มีความไวและความจำเพาะสูงเพื่อคัดแยกทารกที่มีการติดเชื้อจริงออกจากทารกปกติและพบว่าการใช้ค่า **Complete blood count ( CBC )** หรือ **Erythrocyte sedimentation rate ( ESR )** มีความไว ( **sensitivity** ) เพียง 42% ขณะที่มีความจำเพาะ ( **specificity** ) ต่ำ<sup>(2)</sup> **C – reactive protein ( CRP )** เป็น **acute phase reactant** สร้างจาก **hepatocyte** เมื่อมีการอักเสบหรือการติดเชื้อ หลังจากรับการติดเชื้อและ/หรือมีการอักเสบ การสร้าง **CRP** จะเพิ่มขึ้นภายในชั่วโมงแรกและขึ้นสูงสุดใน 24 – 28 ชั่วโมง<sup>(3)</sup> โดยมีค่าครึ่งชีวิตที่ 6 – 19 ชั่วโมง ค่าสูงสุดเมื่อมีการติดเชื้ออาจสูงถึง 100 เท่าของค่าปกติและจะลดลงอย่างรวดเร็ว หลังจากรับการติดเชื้อหรือการอักเสบนั้นลดลงหรือควบคุมได้แล้ว<sup>(4)</sup>

การใช้ **CRP** ในการทำนายการติดเชื้อในกระแสโลหิตของทารกแรกเกิดในต่างประเทศพบว่ามี ความไวและความจำเพาะในช่วง 75 – 85%<sup>(5,6)</sup> ขณะที่ Pourcyrous et al ได้ศึกษาในปี 1993 พบว่า **Serial CRP** มีความไวและความจำเพาะสูงถึง 92% ในการทำนายภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดจากแบคทีเรียแกรมลบ ( **gram negative sepsis** ) และจากการศึกษาของ Benit Z WE , Han MY และคณะในปี 1998 พบว่าค่า **Serial CRP** ทุก 24 ชั่วโมง 3 ครั้งต่อกัน มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัย **late onset sepsis** สูงถึง 96 และ 98% ตามลำดับ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาต่อมาโดย Manucha V, Rusia U, et al. ในปี 2002 พบว่าค่า **Hematologic parameters** จาก **Complete blood count** โดยการนับ **score** จาก **Total white blood count** , **Immature** ต่อ **Total neutrophil count** , **band form count** , **abnormal granule** และ **vacuolization** ของเม็ดเลือดขาวและ **platelet count** หากมีความผิดปกติมากกว่าเท่ากับ 3 ค่าขึ้นไป จะมีความไวสูงถึง 86% และมี **negative predictive value** สูงถึง 96% ในการทำนายภาวะติดเชื้อเมื่อเทียบกับการเพาะเชื้อในกระแสเลือด<sup>(7)</sup> แม้ว่าการใช้ **C-reactive**

protein (CRP) มีความไวและความจำเพาะค่อนข้างสูงในการบอกถึงภาวะ sepsis แต่มีการใช้จำกัด เฉพาะโรงพยาบาลขนาดใหญ่หรือในต่างประเทศและมีราคาแพง ดังนั้น การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อประเมิน hematological parameters จาก completed blood count (CBC) ที่สะดวกและมีราคาถูกกว่า เพื่อใช้ในการคัดกรองภาวะ neonatal sepsis โดยใช้ระบบ hematological scoring system (HSS) เปรียบเทียบกับค่า CRP โดยทำ blood culture เพื่อยืนยันภาวะ sepsis

### วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

เพื่อประเมิน haematological parameters จาก completed blood count (CBC) ช่วยในการคัดกรองภาวะ neonatal sepsis โดยใช้ระบบ haematological scoring system (HSS) เปรียบเทียบกับค่า CRP โดยทำ blood culture เพื่อยืนยันภาวะ sepsis

### วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) โดยติดตามทารกตั้งแต่แรกเกิด จนถึงอายุ 30 วัน เป็นจำนวนอย่างน้อย 40 ราย ที่มีอาการและอาการแสดงสงสัยว่ามีภาวะติดเชื้อ ทั้งห้องตรวจ ผู้ป่วยนอกและในหน่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ โดยมีการบันทึกประวัติการคลอดผลการตรวจร่างกายและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการโดยละเอียด มีการเก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 2.5 ซีซี ภายใน 24 ชั่วโมงแรก ก่อนให้ยาปฏิชีวนะโดยเลือดที่ได้ทำการส่งตรวจเพาะเชื้อในกระแสเลือด (blood culture), Complete blood count (CBC), serial C-reactive protein 2 ครั้งห่างกัน 24 ชั่วโมง โดยผ่านการเห็นชอบของคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลและขอความยินยอมจากบิดาหรือมารดาของทารกก่อนนำเข้าสู่การวิจัย

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรม SPSS โดยวิเคราะห์ข้อมูลต่างๆ เป็นร้อยละ พร้อมทั้งหาความสัมพันธ์ของข้อมูลที่ได้จากผลการตรวจเลือดคัดกรองที่ผิดปกติกับผลการเพาะเชื้อในกระแสโลหิต

คำนวณค่า sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) และ negative predictive value (NPV) สำหรับค่า CRP และ hematological parameters โดยใช้การคำนวณค่าทางสถิติ ( $P$ -values) จาก Student's paired  $t$ -pretest ส่วนระบบ haematological scoring system ใช้ค่าปกติที่กำหนดตามมาตรฐาน และการ scoring โดยให้ 1 แต้มในแต่ละ parameter ทั้ง 6 ประการ

## ผลการศึกษา

ทารกแรกเกิดที่เข้าสู่การศึกษาทั้งหมด 53 ราย ที่มีอาการและอาการแสดงสงสัยมีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดและได้รับยาปฏิชีวนะในการรักษาดังตารางที่ 1 โดยพบมีทารก 26 ราย จาก 53 ราย คิดเป็นร้อยละ 49 ที่มีผลการเพาะเชื้อขึ้นในกระแสเลือด ทารกทั้งหมดในกลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยอายุครรภ์  $34 \pm 3.4$  สัปดาห์, มีน้ำหนักแรกคลอดเฉลี่ย  $2077.3 \pm 859.7$  กรัม, อายุเฉลี่ยของทารกที่เข้าสู่การศึกษาคือ  $9.15 \pm 8.2$  วัน เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่มีผลการเพาะเชื้อขึ้นในกระแสเลือด **sepsis group** และกลุ่มที่ไม่มีผลการเพาะเชื้อขึ้นในกระแสเลือด **normal group** ดังตารางที่ 1 พบว่า ปัจจัยในกลุ่มทารกที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ เพศชาย คิดเป็นร้อยละ 63.9 ขณะที่ **normal group** มีเพศชายเพียงร้อยละ 36.1 ส่วนเช่น ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆเช่น อายุครรภ์ น้ำหนักแรกคลอด อายุ การผ่าตัดคลอด และการมีภาวะน้ำคร่ำแตกก่อนการคลอดเกิน 16 ชั่วโมง ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ศึกษา

Parameters	Normal Group N = 26 (Mean $\pm$ SD)	Sepsis Group N = 27 (Mean $\pm$ SD)	P-value
จำนวนทารก	26	27	-
เพศชาย (%)	13 (36.1)	23 (63.9)	0.006*
อายุครรภ์ (สัปดาห์)	$34 \pm 3.8$	$34 \pm 3.4$	0.970**
น้ำหนักแรกคลอด (กรัม)	$2,200.6 \pm 1,043.1$	$2,077.3 \pm 859.7$	0.640**
อายุ (วัน)	$10.5 \pm 8.1$	$9.15 \pm 8.2$	0.668**
การผ่าตัดคลอด (%)	12 (52.2)	11 (47.8)	0.691*
ภาวะน้ำคร่ำแตกก่อนคลอด(ชั่วโมง)	$8.6 \pm 2.1$	$12.5 \pm 8.1$	0.221*

\* Chi square test , \*\* Independent t test

จากตารางที่ 2 ชนิดของเชื้อที่พบในกลุ่ม sepsis พบว่าเชื้อ *Staphylococcus coagulase negative* เป็นเชื้อที่พบบ่อยที่สุดถึง 7 ราย จาก 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 26 ขณะที่เชื้อแบคทีเรียแกรมลบพบสูงถึง 14 ราย แยกเป็น *Klebsiella pneumoniae* พบมากที่สุด 4 ราย , *Enterobacter cloacae*, *E.coli* , *Acinitobacter Baumanii* และ *Pseudomonas aeruginosa* พบอย่างละ 2 รายในการศึกษาครั้งนี้ยังพบการติดเชื้อราและไวรัสในกระแสเลือดคือ *Candida albicans* และ Herpes simplex Virus (HSV) อีกด้วยในการศึกษาจากทารกทั้งหมด 53 ราย มีการเสียชีวิต 1 ราย คือทารกที่ติดเชื้อ HSV ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อนทางสมองรุนแรงและมีภาวะตับวายรุนแรงก่อนเสียชีวิต

ตารางที่ 2 แสดงผลการเพาะเชื้อในกระแสเลือดที่พบจากทารกกลุ่ม Sepsis

Causative Agents	จำนวนทารก
<i>Staphylococcus CONS</i>	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2
<i>Group B streptococcus</i>	2
<i>Enterobacter coli</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Candida albicans</i>	2
<i>Enterobacter faecii</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Herpes simplex</i>	1

ตารางที่ 3 แสดงผล 1<sup>st</sup> CRP, 2<sup>nd</sup> CRP และ HSS ของทารกกลุ่ม Normal กับกลุ่ม Sepsis

Parameters	Normal Group (Mean $\pm$ SD)	Sepsis Group (Mean $\pm$ SD)	P-value*
1 <sup>st</sup> CRP	0.52 $\pm$ 0.49	48.81 $\pm$ 51.43	< 0.001
2 <sup>nd</sup> CRP	0.19 $\pm$ 0.26	36.94 $\pm$ 45.44	0.0003
HSS	0.65 $\pm$ 0.69	2.85 $\pm$ 1.35	< 0.001

\* Independent t test

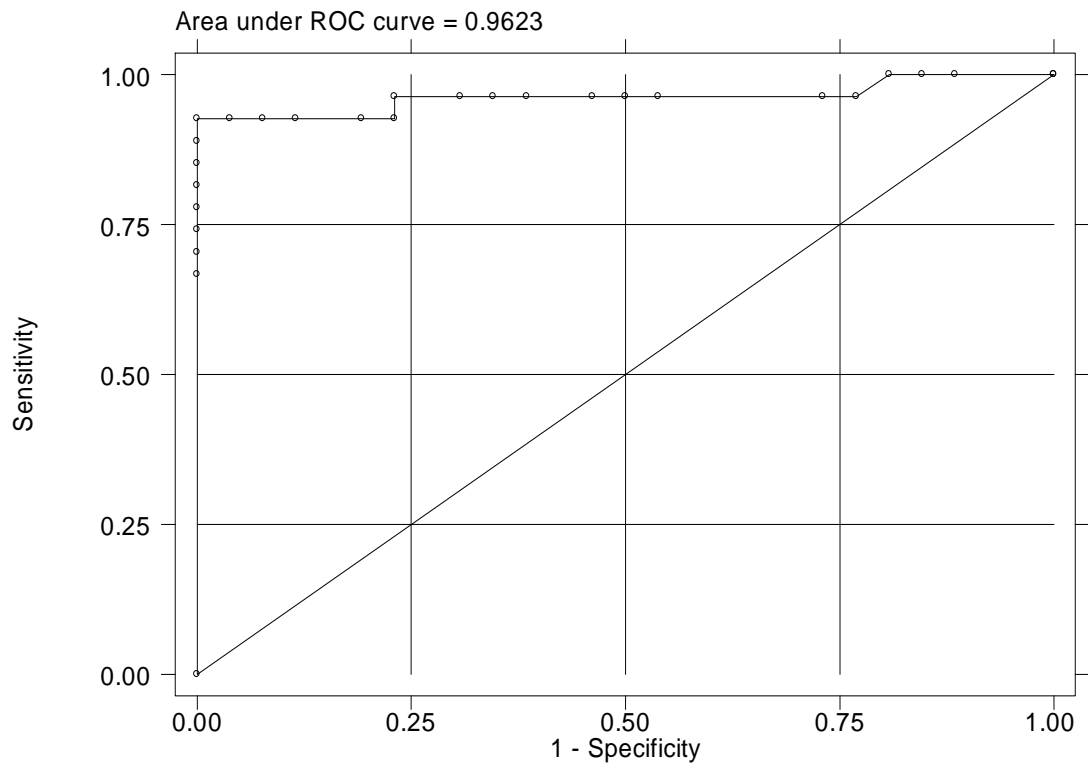
ตารางที่ 4 แสดงค่า Parameters ต่างๆใน CBC ของทารกกลุ่ม Normal และ Sepsis

Parameters	Normal Group	Sepsis Group	P-Value
Total WBC	15,151.81 $\pm$ 6,421.39	11,647.70 $\pm$ 7,117.52	0.066
Absolute Neutrophils	8,156.77 $\pm$ 4,678.55	4,991.59 $\pm$ 4,156.54	0.012
I:T ratio	0.07 $\pm$ 0.08	0.23 $\pm$ 0.14	< 0.001
I:M ratio	0.14 $\pm$ 0.14	0.26 $\pm$ 0.17	0.007
Band form (%)	0.35 $\pm$ 0.49	1.35 $\pm$ 1.60	0.004
Platelet counts	204,132.7 $\pm$ 79,694.54	142,231.5 $\pm$ 117,327.1	0.030

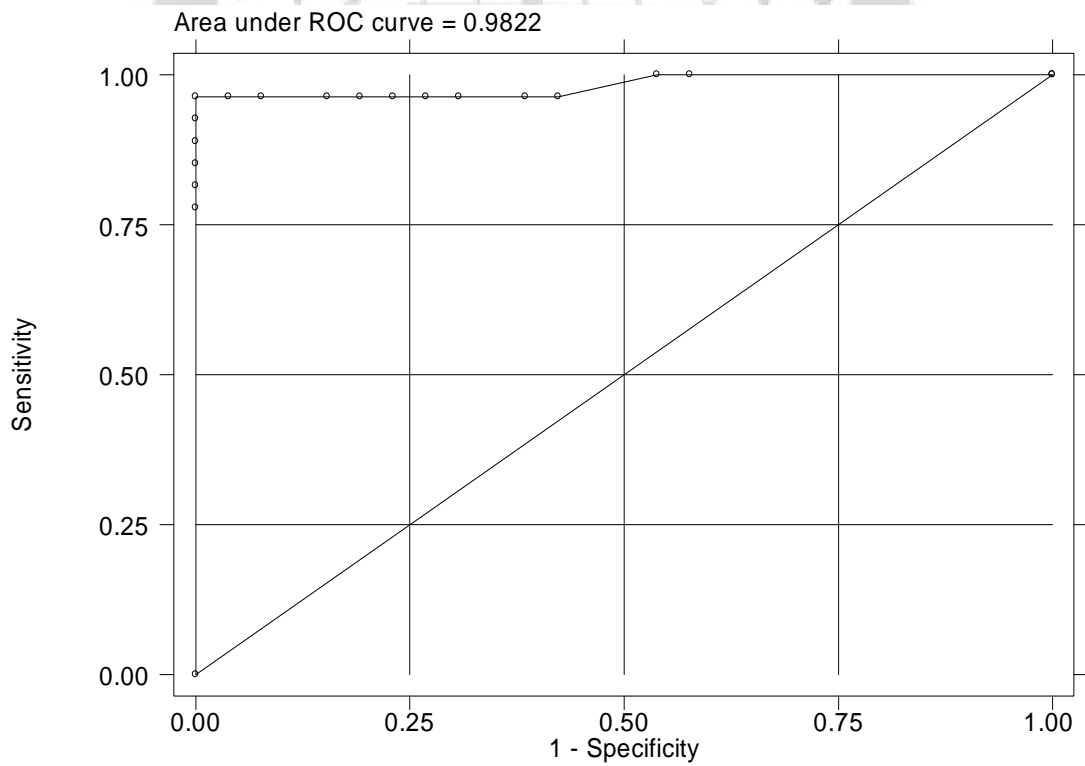
ตารางที่ 5 แสดงค่าความแม่นยำของ Parameters ต่างๆที่ใช้ทำนายภาวะ Sepsis

Parameters	Sensitivity (%)	Specificity (%)	NPV (%)	PPV (%)
1 <sup>st</sup> CRP $\geq$ 1.90*	92.6	100	92.9	100
2 <sup>nd</sup> CRP $\geq$ 1.25**	96.3	100	96.3	100
HSS $\geq$ 1	92.6	46.2	85.7	64.1
HSS $\geq$ 2	81.5	88.5	82.1	88
HSS $\geq$ 3	70.4	100	76.5	100
HSS $\geq$ 4	33.3	100	59.1	100
HSS $\geq$ 5	7.4	100	51	100
Platelets < 150,000	66.7	88.5	71.9	85.7

\* Cut-off point for CRP1  $\geq$  1.90 \*\* Cut-off point for CRP2  $\geq$  1.25



**Figure 1 Demonstration Cut-off point and area under ROC curve of CRP1**  
**Cut-off point for CRP1  $\geq$  1.90 mg/L**

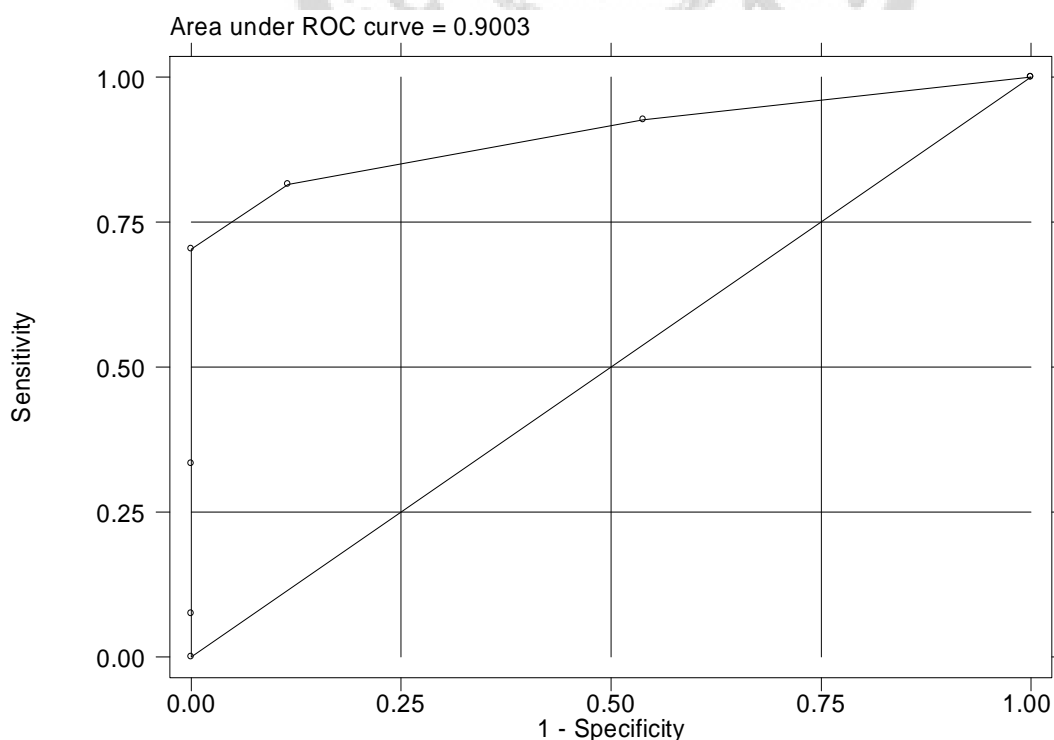


**Figure 2 Demonstration Cut-off point and area under ROC curve of CRP2  $\geq$  1.25 mg/L**

จากตารางที่ 3 เมื่อวิเคราะห์ผล CRP ครั้งที่ 1 และ 2 และค่า HSS ของกลุ่ม normal และกลุ่ม sepsis พบว่ากลุ่ม sepsis มีค่า CRP ครั้งที่ 1 และ 2 ที่สูงกว่ากลุ่ม normal อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ค่า HSS ของทั้ง 2 กลุ่มยังพบความแตกต่างในกลุ่ม sepsis คือมี absolute neutrophil count ต่ำกว่า, เกิดเลือดต่ำกว่าขณะที่ร้อยละของ band form, I:T และ I:M ratio ที่สูงกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่ม normal อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 4 แต่กลับพบว่าหากพิจารณาแต่ค่า total white blood cell count ประการเดียวพบว่าจะยังไม่มีมีความแตกต่างทางสถิติที่ชัดเจนนัก ( $P\text{-Value} = 0.066$ )

จากตารางที่ 5 และกราฟรูปที่ 1 และ 2 (ROC curve) เมื่อนำ parameters ต่าง ๆ ที่กำหนด มาคำนวณเพื่อแสดงความแม่นยำในการบอกถึงภาวะ neonatal sepsis ได้ด้วย sensitivity, specificity, negative predictive value (NNP) และ positive predictive value (PPV) พบว่าพบว่า CRP ครั้งที่ 2 มีความไว และความจำเพาะสูงที่สุดถึง 96.3% และ 100% ตามลำดับโดยเฉพาะมี NNP ที่สูงมากถึง 100% ขณะที่ CRP ครั้งที่ 1 มีความไว และความจำเพาะสูงถึง 92.6% และ 100% ตามลำดับโดยเฉพาะมี NNP ที่สูงมากถึง 100% เช่นเดียวกัน และจาก ROC curve Cut-off point สำหรับ CRP1 คือ  $\geq 1.90$  mg/L และ Cut-off point สำหรับ CRP2 คือ  $\geq 1.25$  mg/L

จากกราฟรูปที่ 3 (ROC curve) พบว่าค่า HSS ที่  $\geq 2$  มีความไว และความจำเพาะสูงถึง 81.5% และ 88.5% ตามลำดับขณะที่ค่า HSS ที่  $\geq 3$  แม้จะมีความจำเพาะสูงถึง 100% แต่มีความไวต่ำกว่าคือ 70.4% และจาก ROC curve Cut-off point สำหรับ HSS ที่  $\geq 2$  โดยมีพื้นที่ใต้กราฟมากที่สุดโดยยังมีค่า NNP ที่สูงถึง 82.1% ดังนั้นในภาพรวมจากการศึกษานี้การใช้ค่า HSS ที่  $\geq 2$  มีความไว และความจำเพาะสูงที่เหมาะสมกว่าค่า HSS ที่จุดตัดอื่นแต่ก็ยังมีมีความไว และความจำเพาะที่ต่ำกว่าการใช้ค่า CRP ครั้งที่ 1 และ 2 ในการบอกถึงภาวะ sepsis ในทารกแรกเกิด



### Figure 3 Demonstration area under ROC curve of HSS score and Cut-off point for HSS score $\geq 2$

#### บทวิจารณ์

ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับ diagnostic test ต่าง ๆ ที่จะช่วยในการแยกภาวะติดเชื้อออกจากภาวะไม่ติดเชื้อ ซึ่ง CRP เป็น acute phase protein ที่มีการศึกษากว้างขวางเนื่องจากเป็น acute phase reactant ตัวหนึ่งซึ่งจะเพิ่มขึ้นในภาวะinfection และ inflammation<sup>1,2,3</sup> และมีข้อดีคือ CRP สร้างจากตับและไม่ผ่านรกดังนั้นถ้ามีการเพิ่มของ CRP จึงเป็นของทารกเอง ซึ่งในกรณีที่ทารกได้รับยาปฏิชีวนะผ่านทางมารดาตั้งแต่ก่อนคลอด การใช้ CRP มาช่วยในการวินิจฉัยอาจมีประโยชน์<sup>4,5,6</sup> เนื่องจากการที่จะพบเชื้อในเลือดมีโอกาสน้อยจากผลการศึกษาในครั้งนี้ใช้กลุ่มประชากรทารกแรกเกิดครบกำหนดหรือก่อนกำหนดจากการศึกษาหลาย ๆ การศึกษาเกี่ยวกับ CRP และ neonatal sepsis<sup>7,8,9</sup> พบว่าค่า cut off point ที่ใช้มีหลายค่าได้แก่ 3 mg/L<sup>9</sup> , 5 mg/L<sup>10</sup> , 6 mg/L<sup>12</sup> , 9 mg/L<sup>15</sup> , และ 10 mg/L<sup>11,16,17,18</sup> ซึ่งจะพบว่าค่าที่นิยมใช้กันมากที่สุดคือ 10 mg/L ดังนั้นในการศึกษาที่ผ่านมาค่า cut off point มีแนวโน้มลดต่ำลง<sup>9,10</sup>

จากการศึกษานี้การคำนวณตาม ROC curve เพื่อหา cut off point ที่เหมาะสมพบว่า cut-off point สำหรับ CRP1 คือ  $\geq 1.90$  mg/L และ Cut-off point สำหรับ CRP2 คือ  $\geq 1.25$  mg/L ให้ค่า sensitivity แตกต่างกัน เล็กน้อยคือ 92.6% และ 96.3 % สำหรับ negative predictive value ของทั้งสองค่า Cut off point มีค่าแตกต่างกันเล็กน้อยคือ 92.9% และ 96.3 % ตรงกับหลายๆ การศึกษาในอดีตที่ CRP2 จะมีความไวมากกว่า CRP 1 โดยการใช้ค่า serial CRP ในการทำนายภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตในทารกแรกเกิด จึงควรใช้ค่า  $\leq 2$  mg/L ซึ่งถ้ามีการทำ serial CRP จะพบว่ามี Negative predictive value ที่สูงมากใกล้เคียง 100 % ดังนั้นในกลุ่ม ซึ่งมีค่า CRP  $\leq 2$  mg/L ทั้งสองค่าเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีหลักฐานการติดเชื้อดังนั้นการหยุดการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ หลัง 3-5 วัน ทารกไม่มีอาการผิดปกติที่จะแสดงว่ามีการติดเชื้อในกรณีที่ไม่มีเชื้อจากการเพาะเชื้อในเลือดหลัง 3 วันร่วมกับการพิจารณา ค่า CRP ดังกล่าวดังนั้นจึงมีความปลอดภัยที่จะใช้ช่วยในการตัดสินใจในการหยุดรักษาด้วยยาปฏิชีวนะโดยมีโอกาสมีผลพลาน้อยมาก ซึ่งคล้ายคลึงกับหลายการศึกษาที่พบว่ามีความปลอดภัย 99-100% ในการหยุดยาปฏิชีวนะถ้า CRP negative ทั้งสองค่า<sup>11,16,18</sup> แต่ทั้งนี้การเลือกใช้ค่า cut off point อาจต้องขึ้นอยู่กับชนิดและมาตรฐานในการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สถานพยาบาลนั้นๆอาจแตกต่างกันไป

จากการศึกษาของ Manucha V และคณะ ในปี 2002 ที่ศึกษาการใช้ค่า hematological parameters และ CRP ในการค้นหาภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตของทารกแรกเกิด ซึ่งพบว่าการใช้ hematological score หากมีค่า  $\geq 3$  มีค่า sensitivity 86% และค่า negative predictive value สูงถึง 96% เมื่อเทียบกับ CRP ที่ใช้ค่า cutoff point  $< 6$  mg/L ซึ่งมีค่า sensitivity เพียง 76% และค่า negative predictive value 96%<sup>13,14,15,16</sup> ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผลที่ได้แตกต่างออกไปคือ ค่า hematological parameters ต่าง ๆ เมื่อนำมาคิด score พบว่าใช้ค่า cut off point HSS  $\geq 2$  ในการบอกถึงภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด มีความไว และความจำเพาะสูงถึง 81.5 % และ 88.5 % ตามลำดับ

ขณะที่ค่า HSS ที่  $\geq 3$  แม้จะมีความจำเพาะสูงถึง 100 % แต่มีความไวต่ำกว่าคือ 70.4 % และค่า negative predictive value ของ HSS  $\geq 2$  ต่ำกว่า CRP 1 และ CRP2 คือ 82.1 % กับ 92.9 % และ 96.3 % ตามลำดับ แต่ก็ยังเหมาะสมกว่าการใช้ HSS  $\geq 3$  ในการพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะในทารกที่สงสัยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดเพราะมีความไวต่ำกว่าคือ 70.4 % ทำให้มีโอกาสพลาดที่จะไม่ได้ให้ยาปฏิชีวนะแก่ทารกที่มีการติดเชื้อจริงสูงถึงเกือบ 30 % ทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตกับทารกได้

ดังนั้นจากการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่า แม้ว่าการใช้ CRP ในการคัดกรองภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตของทารกแรกเกิดโดยเฉพาะ serial CRP อย่างน้อย 2 ครั้งจะดีกว่าการใช้ค่า hematological parameters score (HSS) แต่เมื่ออยู่ในสถานพยาบาลที่ไม่สามารถส่งตรวจได้การใช้ hematological parameters score (HSS)  $\geq 2$  จากการตรวจ complete blood count ที่ผิดปกติ  $\geq 2$  ค่ามีความเหมาะสมในการพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะในทารกที่สงสัยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดระหว่างที่รอผลเพาะเชื้อในกระแสเลือด

แต่อย่างไรก็ตามการพิจารณาหยุดให้ยาปฏิชีวนะจากการศึกษาในครั้งนี้นับสนับสนุนการใช้ serial CRP 2 ครั้งเป็น diagnostic test ที่น่าจะมีประโยชน์ในการนำมาใช้ช่วยตัดสินใจในการหยุดให้การรักษาด้วยยาปฏิชีวนะได้เร็วกว่าเดิมในทารกแรกเกิดโดยมีความปลอดภัยสูงถึงใกล้เคียง 100% คือ 92.9 และ 96.3 %ตามลำดับ ในขณะที่การใช้ HSS  $< 2$  ในกรณีการพิจารณาหยุดให้ยาปฏิชีวนะขณะที่ยังไม่ทราบผลเพาะเชื้อในกระแสเลือดอาจมีโอกาสพลาดสูงคงต้องเฝ้าระวังสังเกตอาการและอาการแสดงอย่างใกล้ชิดแต่หากสามารถส่งตรวจ CRP ได้ก็จะทำให้การหยุดการใช้ยามั่นใจและความปลอดภัยแก่ทารกมากขึ้นซึ่งเป็นผลดีของการลดการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็น, ลดโอกาสเกิดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล รวมถึงการลดค่าใช้จ่ายและระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลทำให้ทารกได้กลับไปอยู่กับมารดาได้เร็วขึ้นด้วยความปลอดภัย

### บทสรุปและข้อเสนอแนะ

การใช้ haematological parameters จาก completed blood count (CBC) ที่สะดวกและมีราคาถูกกว่าสามารถช่วยในการคัดกรองภาวะ neonatal sepsis ได้โดยใช้ระบบ haematological scoring system (HSS) เปรียบเทียบกับค่า CRP โดยทำ blood culture เพื่อยืนยันภาวะ sepsis หากมีความผิดปกติมากกว่าเท่ากับ 2 ค่าขึ้นไป จะมีความไวและความจำเพาะสูง 81.5 % และ 88.5 % สามารถใช้การคัดกรองภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตและพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะได้ แม้ว่าการใช้ C-reactive protein (CRP) จะมีความไวและความจำเพาะสูงกว่าเล็กน้อยก็ตาม

หากจะพิจารณาหยุดให้ยาควรใช้ค่า serial CRP ที่  $\leq 2$  mg/L จะมี Negative predictive value ที่สูงมากใกล้เคียง 100 % และต้องเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีหลักฐานการติดเชื้อแล้วทั้งจากอาการและอาการแสดงดังนั้นการหยุดการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ หลัง 3-5 วันที่ทารกไม่มีอาการผิดปกติที่จะแสดงว่ามีการติดเชื้อในกรณีที่ไม่พบเชื้อจากการเพาะเชื้อในเลือดหลัง 3 วันร่วมกับการพิจารณาค่า CRP ดังกล่าวดังนั้นจึงมีความปลอดภัยที่จะใช้ช่วยในการตัดสินใจในการหยุดรักษาด้วยยาปฏิชีวนะซึ่งเป็นผลดีของ

การลดการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็น, ลดโอกาสเกิดเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาล รวมถึงการลดค่าใช้จ่ายและระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล

#### เอกสารอ้างอิง (References)

1. Garner AM, Hodgman JE. Can fullterm and nearterm infants at risk for sepsis be managed safely without antibiotics. *J of Perinatol* 1999; 19: 589-92.
2. Picnichehero ME, Todd JK. Detection of neonatal bacteremia. *J Pediatr* 1979; 94: 958-60.
3. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al. Incidence, presenting features, risk factors and significant of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 593-8.
4. Silva OD, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 362-6.
5. Benitz WE, Han MY, Madan A, et al. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics* 1998; 102:4: e41.
6. Nuntnarumit P, Pinkaew O, Kitiwanawanich S. Predictive values of serial C-reactive protein in neonatal sepsis. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 (Suppl 4): S1151-S1158.
7. Bormela HN, Ballot DE, Corry BJ, et al. Use of C-reactive protein to guide duration of empiric antibiotic therapy in suspected early neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 531-5.
8. Jaswal RS, Kaushal RK, Goel A, et al. Role of C-reactive protein in deciding duration of antibiotic therapy in neonatal septicemia. *Indian Pediatrics* 2003, 40: 880-3.
9. Manucha V, Rusia U, Sikka M, et al. Hematologic parameters and C-reactive protein in the screening of neonatal sepsi. *J Pediatr Child Health* 2002; 38: 459-64.
10. Turner MA, Power S, Emmerson AJ. Gestational age and the C-reactive protein response. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F272-F273.

11. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, et al. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993; 92: 431-5.
12. Ehl S, Gering B, Bartmann P, et al. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics* 1997; 99: 216-21.
13. Franz AR, Steinbach G, Kron M, et al. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999; 104: 447-53.
14. Phillip AG, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to well-baby nursery. *Pediatrics* 2000; 106: e4.
15. Monroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, et al. The neonatal blood count in health and disease. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979; 95: 89-98.
16. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 735-47.

