

การใช้เครื่องคำนวณความเสี่ยงภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด (Neonatal Sepsis Calculator) เพื่อลดการใช้ยาปฏิชีวนะในทารกที่สงสัยติดเชื้อในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

Utilization of the Neonatal Sepsis Calculator to Reduce Antibiotic Use in Neonatal Sepsis at Sawanpracharak Hospital

วิวัฒน์ อุดมพงศ์ลักษณ์, พ.บ., ว.ว. กุมารเวชกรรม

Wipat Udompongkarakana, M.D., Dip. Thai Board of Pediatric

Abstract

Neonatal sepsis is a significant cause of morbidity and mortality in newborns and often leads to the overuse of antibiotics due to its nonspecific clinical presentation. The Neonatal Sepsis Calculator (NSC) is a tool designed to assess the risk of neonatal sepsis and reduce unnecessary antibiotic use. This study aims to evaluate the effectiveness of the NSC compared to the conventional diagnostic approach based on clinical history, physical examination, and laboratory findings, as recommended by the American Academy of Pediatrics (AAP) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reducing unnecessary antibiotic use in suspected neonatal sepsis cases can help mitigate antibiotic resistance, decrease complications, and alleviate the workload of healthcare providers. Additionally, separating mothers and newborns can hinder the establishment of early bonding, which is crucial for postnatal development. Implementing a structured approach to improve the quality of care for infants suspected of Early-Onset Neonatal Sepsis (EONS) can address these issues effectively.

วันที่รับ (received) 28 มีนาคม 2568

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 31 มีนาคม 2568

วันที่ตอบรับ (accepted) 31 มีนาคม 2568

Published online ahead of print 31 มีนาคม 2568

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์
Department of Pediatric, Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

Corresponding Author: วิวัฒน์ อุดมพงศ์ลักษณ์

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์

Email: wipat_udom@hotmail.com

doi:

Research Objectives: To compare clinical outcome of using diagnostic tools for appropriate management of suspected EONS vs conventional treatment.

Methods: This randomized prospective cohort study included neonates with a gestational age of ≥ 34 weeks suspected of EONS, admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) and pediatric ward 3 (Sick Newborn) at Sawanpracharak Hospital between January 4, 2023, and October 2, 2024. Data were collected prospectively, comparing two groups: one diagnosed using the NSC and the other using the conventional approach based on clinical history, physical examination, and laboratory findings. Data on antibiotic administration, duration of therapy, blood culture results (Hemo C/S), and clinical outcomes were analyzed using Chi-square tests, Fisher's exact tests, and logistic regression.

Results: Of the 219 enrolled patients, 10 were excluded due to shock, severe cyanosis, or cardiopulmonary abnormalities, 7 due to pneumothorax, and 3 due to genetic disorders, leaving 199 patients (107 males, 92 females) for analysis. The NSC group comprised 96 patients, while the conventional group included 103 patients. In the NSC group, 39 patients (40.6%) received initial antibiotics, and 12 (12.5%) received antibiotics after 72 hours. The average length of stay (LOS) was 6.33 days, with complications including respiratory failure (25 cases), pneumothorax (5 cases), necrotizing enterocolitis (8 cases), meningitis (1 case), and 1 death (68.9%, 16.4%, 10.7%, 4.1%, and 1.0%, respectively). In the conventional group, 69 patients (67.0%) received initial antibiotics, and 18 (17.5%) received antibiotics

after 72 hours. The average LOS was 8.28 days, with complications including respiratory failure (33 cases), pneumothorax (11 cases), necrotizing enterocolitis (14 cases), meningitis (3 cases), and 4 deaths (68.9%, 16.4%, 10.7%, 4.1%, and 3.9%, respectively). Statistical significant differences (p -value<0.01) were observed in favoring NSC group including % of initial antibiotic use, post-72-hour antibiotic administration, LOS, and complications .

Conclusion: EONS is a critical and common condition in neonates. The use of the NSC can improve accuracy, appropriateness of antibiotic therapy and clinical outcome in managing EONS.

Keywords: Early-Onset Neonatal Sepsis (EONS), Neonatal Sepsis Calculator, Antibiotics, Diagnosis, Complications, Mortality.

บทคัดย่อ

ภาวะติดเชื้อเป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของทารกแรกเกิด เนื่องจากอาการทางคลินิกไม่เฉพาะเจาะจงต่อการวินิจฉัยจึงมักนำไปสู่การให้ยาปฏิชีวนะเกินจำเป็น เนื่องจากอาการทางคลินิกไม่เฉพาะเจาะจง เครื่องคำนวณความเสี่ยงภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด (Neonatal Sepsis Calculator: NSC) เป็นเครื่องมือที่ช่วยประเมินความเสี่ยงและลดการให้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของ Neonatal Sepsis Calculator เทียบกับ การวินิจฉัยโดยใช้ประวัติ ตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการของกุมารแพทย์ที่ทำตามปกติตามคำแนะนำของ American Academy Of Pediatric และ Center Of Disease Control (CDC) การลดการให้ยาปฏิชีวนะในทารกที่สงสัยติดเชื้อโดยไม่จำเป็น จะช่วยทำให้ลดภาวะดื้อยาและลดภาวะแทรกซ้อนทั้งลดภาระงานของแพทย์และพยาบาลลง นอกจากนั้น การแยกกมารดาและทารกแรกเกิดยังอาจทำให้เป็นปัญหาในการสร้างสัมพันธสายใยรัก ซึ่งควรพัฒนาตั้งแต่ช่วงแรกหลังคลอด การประเมินความเสี่ยงทารกแรกเกิดที่สงสัย Early Onset Neonatal Sepsis อย่างเหมาะสม มีแบบแผน จะทำให้ปัญหาเหล่านี้ได้รับการแก้ไขต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย: เพื่อประสิทธิผลของเครื่องมือในการวินิจฉัยผู้ป่วยสงสัย Early Onset Neonatal Sepsis โดยเปรียบเทียบผลกับการรักษาตามแนวเวชปฏิบัติ เพื่อปรับปรุงการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยสงสัย Early Onset Neonatal Sepsis เพื่อลดเวลาอนรรพ. ค่าใช้จ่ายและทรัพยากรในการดูแลผู้ป่วยสงสัย Early Onset Neonatal Sepsis

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาในแบบ Randomized Prospective Cohort Study ในผู้ป่วยทารกแรกเกิดอายุครรภ์มากกว่าเท่ากับ 34 สัปดาห์ที่สงสัยว่ามีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด Early Onset Neonatal Sepsis (EONS) และได้ส่งมารับการรักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ (หอผู้ป่วย NICU และกุมารเวช 3 (Sick Newborn))ระหว่างวันที่ 4 มกราคม 2566 ถึง 2 ตุลาคม 2567 การเก็บข้อมูลจากการศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่มโดยเปรียบเทียบ ผู้ป่วย 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยโดยใช้ Neonatal Sepsis Calculator และกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยโดยใช้ประวัติ ตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการของกุมารแพทย์ เก็บข้อมูลการให้ยาปฏิชีวนะ ระยะเวลาให้ยา ผลการเพาะเชื้อ (Hemo C/S) และ ผลลัพธ์ของผู้ป่วย (Clinical Outcome) แปรผลโดยใช้สถิติ Chi-square test, Fisher exact test และ Logistic Regression

ผลการศึกษา: ระหว่าง 4 มกราคม 2566 ถึง 2 ตุลาคม 2567 มีผู้ป่วยที่เข้ามาอยู่ในการศึกษาจำนวน 219 คนถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากมีภาวะช็อค ตัวเขียวรุนแรง มีความผิดปกติของหัวใจและปอดจำนวน 10 คน มีลมรั่วในปอดแรกรับจำนวน 7 คน มีความผิดปกติทางพันธุกรรม จำนวน 3 คน เหลือผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษา 199 คน (เพศชาย 107 คน, หญิง 92 คน) ที่ได้รับความยินยอมจากผู้ปกครองเป็นลายลักษณ์อักษร โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยโดยใช้ Neonatal Sepsis Calculator (NSC) 96 คน และกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยโดยใช้ประวัติ ตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการของกุมารแพทย์ 103 คน ในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยโดยใช้ NSC ได้รับการให้ยาปฏิชีวนะแรกรับจำนวน 34 คน (ร้อยละ 35.42) ได้รับยาปฏิชีวนะภายหลังใน 72 ชั่วโมงหลังเกิดจำนวน 12 คน (ร้อยละ 12.5) ระยะเวลารักษาดำ (Length of stay) เฉลี่ย 6.33 วัน มีภาวะแทรกซ้อน Respiratory Failure 25 คน, Pneumothorax 5 คน, Necrotizing Enterocolitis 8 คน, Meningitis 1 คน และเสียชีวิต 1 คน (คิดเป็นร้อยละ 26.04, 5.21,8.33,1.04 และ 1.04 ตามลำดับ) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยโดยใช้ประวัติ ตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการของกุมารแพทย์ ให้ยาปฏิชีวนะแรกรับจำนวน 69 คน (ร้อยละ66.99) ได้รับยาปฏิชีวนะภายหลังใน 72 ชั่วโมง หลังเกิดจำนวน 18 คน (ร้อยละ 17.48) เสียชีวิต 4 คน (ร้อยละ3.88) ระยะเวลารักษาดำ (Length of stay) เฉลี่ย 8.28 วัน มีภาวะแทรกซ้อน Respiratory failure 33 คน, Pneumothorax 11 คน, Necrotizing Enterocolitis 1 คน. Meningitis 3 คน และเสียชีวิต 4 คน (คิดเป็นร้อยละ 32.04, 10.67, 0.97,2.91 ตามลำดับ) โดยที่การให้ยาปฏิชีวนะแรกรับ การรับยาปฏิชีวนะภายหลังใน 72 ชั่วโมงหลังเกิด ระยะเวลารักษาดำ ภาวะแทรกซ้อน Respiratory failure, Pneumothorax, Necrotizing Enterocolitis, Meningitis

และการเสียชีวิต มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value<0.01) ตามลำดับ

สรุป: ภาวะ Early Onset Neonatal Sepsis เป็นภาวะวิกฤติที่พบบ่อยและสำคัญในทารกแรกเกิด แต่การวินิจฉัยตั้งแต่แรกทำได้ยาก ทำให้มีการใช้ยาปฏิชีวนะที่มากเกินไปจนทำให้เกิดการดื้อยา ทารกต้องแยกจากมารดาเป็นเวลานาน เสียค่าใช้จ่ายโดยไม่จำเป็น ทั้งยังทำให้ทารกมีโอกาสติดเชื้อในโรงพยาบาลเพิ่มขึ้น เกิดภาวะแทรกซ้อนและเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้น การใช้เครื่องมือคือ Neonatal Sepsis Calculator จะทำให้การดูแลและให้ยาปฏิชีวนะได้ถูกต้องและเหมาะสมมากขึ้น

คำสำคัญ: Early Onset Neonatal Sepsis (EONS), Neonatal Sepsis Calculator, ยาปฏิชีวนะ (Antibiotics), การวินิจฉัย (Diagnosis), ภาวะแทรกซ้อน (Complications) และการเสียชีวิต

บทนำ

ภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด โดยเฉพาะการติดเชื้อในระยะ 72 ชั่วโมงแรก (Early-Onset Sepsis: EOS) จัดเป็นปัญหาสำคัญในการดูแลทารกแรกเกิด เนื่องจากเป็นโรคที่มีภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายที่สูง โดยพบอุบัติการณ์ของ EOS ในสหรัฐอเมริกา 0.3-2.4 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย ส่วนการศึกษาในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของ EOS ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 13 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 รายและข้อมูลจากโรงพยาบาลอุ้มผาง จังหวัดสุพรรณบุรี โรงพยาบาลพังงา โรงพยาบาลสุพรรณภูมิ จังหวัดร้อยเอ็ด และโรงพยาบาลประโคนชัย จังหวัดบุรีรัมย์ พบอุบัติการณ์ของ EOS 14.5-20.9, 37, 52.6 และ 55.8 ต่อทารกเกิดมีชีวิต 1,000 ราย ตามลำดับซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมาก เนื่องจากอาการทางคลินิกแรกเริ่มทารกแรกเกิดที่มีการติดเชื้อมักไม่ชัดเจน แม้ว่าจะใช้การซักประวัติ ตรวจร่างกาย ประเมินความเสี่ยงตามคำแนะนำของ American Academy of Pediatrics และ Center Of Diseases Control สหรัฐอเมริกา มาช่วยในการตัดสินใจ การรักษาทารกแรกเกิดที่ถูกระบุว่า EOS ส่วนใหญ่จึงมักได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมตั้งแต่แรกโดยไม่จำเป็น นำไปสู่การที่ผู้ป่วยทารกแรกเกิดต้องถูกแยกจากมารดา เสียโอกาสในการสร้างสายสัมพันธ์สายใยรักมารดาและทารก ระยะเวลาพักรักษาในโรงพยาบาลที่นานขึ้นโดยไม่จำเป็น เกิดผลข้างเคียงต่างๆ เช่น การดื้อยาต้านจุลชีพจากการเปลี่ยนแปลงของจุลชีพภายในร่างกายทารก การรับการรักษาที่ไม่จำเป็น ยังทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตามมาในภายหลัง เช่น Respiratory Failure, Pneumothorax, Necrotizing Enterocolitis, Meningitis และการเสียชีวิต รวมทั้งยังทำให้ค่าใช้จ่ายและภาระของบุคคลากรที่เพิ่มขึ้น Neonatal Sepsis Calculator (NSC) เป็นโปรแกรม

ซึ่งถูกพัฒนาโดยทีมแพทย์จาก Kaiser Permanente Northern California (KPNC) ซึ่งนำโดย Dr. Karen Puopolo และ Dr. Gabriel Escobar เพื่อช่วยประเมินความเสี่ยงของ Early-onset Sepsis (EOS) ในทารกแรกเกิดอายุ <72 ชั่วโมง ที่มีอายุครรภ์ ≥ 34 สัปดาห์ โดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลขนาดใหญ่ของ KPNC ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลของทารกหลายแสนคนในการนำมาพัฒนาเครื่องมือนี้เพื่อลดการใช้ยาปฏิชีวนะโดยไม่จำเป็น ในทารกที่มีความเสี่ยงต่ำ และช่วยให้แพทย์สามารถตัดสินใจได้แม่นยำขึ้น โดยใช้ปัจจัยทางคลินิกและประวัติของมารดาาร่วมกัน หลักการทำงานของ Neonatal Sepsis Calculator ในการคำนวณ Early Onset Neonatal Sepsis โดยพิจารณาจาก 2 ขั้นตอนหลัก

1. Pre-test probability

- คำนวณความเสี่ยงพื้นฐานของ EOS จาก อายุครรภ์, น้ำหนักแรกเกิด และปัจจัยของมารดา ได้แก่
 - ระดับของ Maternal GBS Status
 - การใช้ Intrapartum Antibiotic Prophylaxis (IAP)
 - อุณหภูมิของมารดาในช่วง Intrapartum
 - ระยะเวลาระหว่าง Rupture of Membranes (ROM)

และคลอด

2. Postnatal probability adjustment

- ประเมินอาการของทารกหลังคลอดเป็น 3 กลุ่ม
 1. Well-appearing neonates
 2. Equivocal (uncertain) symptoms
 3. Clinical illness (มีอาการชัดเจนของ sepsis)

วิธีการใช้ Neonatal Sepsis Calculator

1. คำนวณ Neonatal Sepsis Calculator โดยเข้าถึงได้โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายได้จาก <https://neonatalespsiscalculator.kaiserpermanente.org>
2. ป้อนข้อมูลของทารกและมารดา (ภาพ 1) ได้แก่
 - อายุครรภ์ (Gestational age, GA)
 - น้ำหนักแรกเกิด (Birth weight, BW)
 - GBS status ของมารดา (GBS positive, negative, unknown)
 - การให้ยาปฏิชีวนะระหว่างคลอด (IAP given or not)
 - อุณหภูมิสูงสุดของมารดาาระหว่างคลอด
 - ระยะเวลาระหว่าง Rupture of Membranes (ROM)
3. ระบบจะคำนวณค่า EOS risk per 1000 live births
4. เลือก อาการของทารกหลังคลอด เพื่อปรับค่าความเสี่ยง
5. เครื่องมือจะแนะนำแนวทางการดูแล เช่น
 - รักษาด้วยการสังเกตอาการและประเมินซ้ำ
 - ติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิด
 - ตรวจเลือดและพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ

รูปที่ 1 การให้ปัจจัยเพื่อคำนวณ Early-Onset Sepsis (EOS) Neonatal Sepsis Calculator แบบ Web-based accessibility

ตารางที่ 1 แนวทางปฏิบัติทางคลินิกตามระดับความเสี่ยง EOS⁹⁻¹⁰

EOS Risk (per 1000 live births)	แนวทางปฏิบัติ
<0.65 per 1000	ไม่มีความจำเป็นต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือให้ยาปฏิชีวนะ แนะนำให้ดูแลทารกในหอผู้ป่วยปกติ และสังเกตอาการตามปกติ
0.65-1.54 per 1000	ติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิด อาจพิจารณาตรวจ CBC-CRP หากมีอาการผิดปกติ อาจพิจารณาตรวจ CBC/CRP หากมีอาการผิดปกติ
≥1.54 per 1000	พิจารณาตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เช่น CBC, CRP และ Blood Culture พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ และพิจารณารับไว้ใน NICU หากทารกมีอาการทางคลินิกที่ชัดเจน

อย่างไรก็ตามการศึกษากการใช้ Neonatal Sepsis Calculator ในอดีตของไทยส่วนใหญ่มักเป็นการศึกษาแบบ Retrospective ซึ่งไม่สะท้อนการตัดสินใจในเวชปฏิบัติจริงและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น รวมทั้งความล่าช้าทางห้องปฏิบัติการ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผล Neonatal Sepsis Calculator หรือ NSC เพื่อประเมิน Early-onset Neonatal Sepsis ในผู้ป่วยทารกแรกเกิด โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ นำไปสู่การตัดสินใจให้ยาปฏิชีวนะและผลทางคลินิกของทารกแรกเกิด โดยการวิจัยนี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ เลขที่ COE.No.28/2568

วิธีการศึกษา

รูปแบบวิจัย เป็นวิจัยชนิด Prospective, Randomized Control Trial (RCT) Control Trial, Analyzer Single-blind เทียบระหว่างกลุ่มวิจัย (Intervention) ซึ่งใช้การประเมินความ

เสี่ยงด้วย Neonatal Sepsis Calculator ช่วยตัดสินใจวินิจฉัยและรักษา Early-onset Neonatal Sepsis และกลุ่มควบคุม (Control, Conventional Practice) ซึ่งใช้อาการทางคลินิกอย่างเดียว (Clinical-based, CB-group)

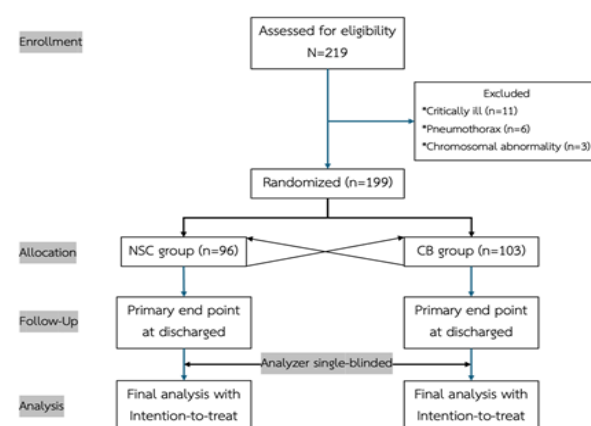
สถานที่วิจัย หอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต (NICU) และกุมารเวช 3 (Sick Newborn) โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ นครสวรรค์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ของเขตสุขภาพที่ 3 ขนาด 850 เตียง

กลุ่มตัวอย่าง ทารกแรกเกิดที่รับไว้ในหอผู้ป่วยจากการวินิจฉัยสงสัยภาวะ Sepsis โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Inclusion Criteria) ดังนี้

1. ทารกแรกเกิดจากอายุครรภ์ ≥ 34 สัปดาห์
2. ทารกแรกเกิดที่มีความเสี่ยงต่อภาวะ Early-Onset Sepsis ตามเกณฑ์ AAP และ CDC
3. ผู้ปกครองยินยอมให้เข้าร่วมการศึกษา และมีเกณฑ์คัดออกจากการวิจัย (Exclusion criteria) ดังนี้
 1. ทารกวิกฤตและต้องรับยาปฏิชีวนะเร่งด่วนโดยพิจารณาจากอาการทางคลินิก วินิจฉัยและตัดสินใจโดยกุมารแพทย์โดยไม่ใช้ NSC
 2. ทารกที่โครโมโซมผิดปกติหรือความพิการแต่กำเนิดรุนแรง
 3. ทารกที่ได้รับยาปฏิชีวนะก่อนเข้าร่วมการศึกษา
 4. ทารกที่ผู้ปกครองปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยทารกแรกเกิดที่เข้าเกณฑ์ได้รับการสุ่มสัดส่วน 1:1 โดยวิธี Simple Randomization ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ โดยกุมารแพทย์สามารถเปลี่ยนวิธีการวินิจฉัยไประหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มวิจัยได้ก่อนเริ่มให้ยาปฏิชีวนะเท่านั้น (Cross-over design) ดังภาพ 2

การเก็บข้อมูล ด้วยแบบบันทึกข้อมูลที่สร้างขึ้น (Case record form) แบ่งออกเป็น 3 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย, ส่วนที่ 2 การปฏิบัติตามคำแนะนำและให้ยาปฏิชีวนะและส่วนที่ 3 ผลทางคลินิก



รูปที่ 2 Study flow-diagram

การวิเคราะห์ข้อมูล ลักษณะทั่วไปทางคลินิกแสดงด้วยค่าร้อยละ, ค่าเฉลี่ย, มัธยฐานและฐานนิยม เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square test หรือ Student t-test โดยกำหนดค่าระดับนัยสำคัญที่ $p\text{-value} < 0.05$ โดยตัวอย่างที่ใช้ Cross-over Diagnostic Method ใช้การวิเคราะห์ด้วย Intention-to-treat (ITT)

ผลการศึกษา

ระหว่าง 4 มกราคม 2566 ถึง 2 ตุลาคม 2567 มีผู้ป่วยทารกแรกเกิดอายุครรภ์มากกว่าเท่ากับ 34 สัปดาห์ ที่สงสัย Early Neonatal Sepsis และส่งมารักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดวิกฤต (NICU) และ กุมารเวช 3 (Sick Newborn) ในการศึกษาทั้งสิ้น 219 คน ถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากมีภาวะช็อค เชื้อรุนแรง มีความผิดปกติของหัวใจและปอดจำนวน

11 คน มีลมรั่วในปอดแรกรับจำนวน 6 คน มีความผิดปกติทางพันธุกรรม จำนวน 3 คน เหลือผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาทั้งสิ้น 199 คน (เพศชาย 108 คน, หญิง 91 คน) ผู้ป่วยทั้งหมดถูกแบ่งแบบสุ่มสลับเป็นกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยโดยใช้ Neonatal Sepsis Calculator จำนวน 96 คนและกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยโดยใช้ประวัติ ตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการของกุมารแพทย์ 103 คน โดยทั้ง 2 กลุ่มไม่พบความแตกต่างที่ $p\text{-value} < 0.05$ ในเรื่องเพศ วิธีการคลอด ประวัติมารดาติดเชื้อ Group B Streptococcus และ APGAR Score ที่ 5 นาที แต่สิ่งที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญคือ อายุครรภ์ น้ำหนักแรกคลอด เวลาน้ำเดินก่อนคลอด อุณหภูมิสูงสุดของมารดา ก่อนคลอด ประวัติเวลาที่มารดาได้ยาปฏิชีวนะก่อนคลอดและ APGAR Score ที่ 1 นาที เป็นต้น (ตารางที่ 1 และ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปและความเสี่ยงเปรียบเทียบกลุ่ม Neonatal sepsis calculator (NSC group)และกลุ่มทารกแรกเกิดที่ให้การดูแลตาม AAP* และ CDC** guidelines (CB group)

	NSC group (n=96)	CB group (n=103)	p-value
เพศชาย	52	56	0.45
เพศหญิง	44	47	
อายุครรภ์			0.03
34-37 สัปดาห์	29	31	
37-40 สัปดาห์	42	45	
40-43 สัปดาห์	25	27	
น้ำหนักแรกคลอด			0.01
< 1500 กรัม	6	8	
1500 – 3000 กรัม	49	52	
>3000 กรัม	41	43	
วิธีการคลอด			0.21
Normal labor	58	60	
Cesarean	38	43	
เวลาน้ำเดินก่อนคลอด			0.005
< 12 ชั่วโมง	31	35	
12 -18 ชั่วโมง	49	52	
> 18 ชั่วโมง	16	16	
อุณหภูมิสูงสุดของมารดา ก่อนคลอด			0.001
37°C	29	31	
37 – 37.5 °C	58	62	
37.5 – 38.5 °C	5	6	
> 38.5 °C	4	4	

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปและความเสี่ยงเปรียบเทียบกลุ่ม Neonatal sepsis calculator (NSC group)และกลุ่มทารกแรกเกิดที่ให้การดูแลตาม AAP* และ CDC** guidelines (CB group) (ต่อ)

	NSC group (n=96)	CB group (n=103)	p-value
ประวัติมารดา Group B streptococcus positive	5	6	0.15
ประวัติมารดาได้รับยาปฏิชีวนะก่อนคลอด			0.04
<2 ชั่วโมง	9	14	
2-4 ชั่วโมง	14	18	
4-18 ชั่วโมง	10	12	
>18 ชั่วโมง	2	3	
ไม่ได้รับ	61	56	
APGAR score ทารกที่ 1 นาที			0.008
< 7	24	27	
7 - 10	72	76	
APGAR score ทารกที่ 5 นาที			0.12
< 7	12	14	
7 - 10	84	89	

* American Academy Of Pediatrics, ** Center of Diseases Control

การให้ยาปฏิชีวนะ

พบว่าทารกแรกเกิดที่อยู่ในกลุ่ม Neonatal Sepsis Calculator ได้รับยาปฏิชีวนะภายในช่วง 72 ชั่วโมงหลังคลอด น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยโดยใช้ประวัติตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยได้ร้อยละ 35.4 และร้อยละ 67.0 ตามลำดับ (p -value<0.01) อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีคะแนน

Neonatal Sepsis Calculator น้อย (Well Appearing) และได้รับคำแนะนำให้ดูแลตามปกติมีการได้รับยาปฏิชีวนะแรกเริ่ม 3 คน และภายในช่วง 72 ชั่วโมงหลังคลอดจำนวน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 6.25 ซึ่งเกิดจากการตัดสินใจให้ยาโดยแพทย์ที่ปฏิบัติงานนอกเวลาแม้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิก (ตาราง 3)

ตารางที่ 3 การให้ยาปฏิชีวนะ (ABO)

ตัวแปร	NSC group (n=96)	CB group (n=103)	p-value	OR	RR
ได้รับยาแรกเริ่ม	34 คน (35.4%)	69 คน (67.0%)	<0.001	0.28 (0.16–0.48)	0.53 (0.38–0.73)
ได้รับยาใน 72 ชม.	12 คน (12.5%)	18 คน (17.5%)	0.31	0.68 (0.31–1.47)	0.71 (0.36–1.42)

แปลผล พบ p -value <0.001 นั้นกลุ่ม EOS ลดการให้ยาปฏิชีวนะแรกเริ่มอย่างมีนัยสำคัญและ OR เป็น 0.28 มีโอกาสได้รับยาปฏิชีวนะแรกเริ่มในกลุ่ม EOS ต่ำกว่ากลุ่ม CB ที่ 72%

ผลลัพธ์ทางคลินิก

ระยะเวลาเฉลี่ยของการนอนโรงพยาบาล (Length Of Stay) ทารกแรกเกิดที่อยู่ในกลุ่ม Neonatal Sepsis Calculator แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ลดลงเป็น 6.33 วัน เทียบกับกลุ่ม CB ตามปกติ 8.28 วัน (p -value<0.01)

ตารางที่ 4 ระยะเวลาเฉลี่ยของการนอนโรงพยาบาล (Length Of Stay) และ hemoculture ระหว่างกลุ่ม

ตัวแปร	NSC group (n=96)	CB group (n=103)	p-value
LOS (วัน)	6.33 ± 4.5	8.28 ± 5.2	0.008

ผลเพาะเชื้อ (Hemoculture)

	NSC group (n=96)	CB group (n=103)	p-value	OR	RR
พบเชื้อ	20 (20.8%)	30 (29.1%)	0.17	0.64 (0.34–1.21)	0.71 (0.44–1.16)

แปลผล การพบเชื้อในเลือดจากผลการเพาะเชื้อนั้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญและโอกาสพบเชื้อในกลุ่ม NSC ต่ำกว่ากลุ่ม CB 36% (แต่ไม่มีนัยสำคัญ)

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่ Respiratory Failure, Pneumothorax, Necrotizing Enterocolitis, Meningitis

รวมทั้งอัตราตาย พบกลุ่ม NSC 26.04%, 5.21%, 8.33%, 1.04% และ 1.04% ตามลำดับ โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยโดยใช้ประวัติ ตรวจร่างกายและผลทางห้องปฏิบัติการตามปกติ 32.04%, 10.68%, 13.59%, 2.91% และ 3.88% ตามลำดับ (ตาราง 5)

ตารางที่ 5 ภาวะแทรกซ้อนและอัตราตาย

Complication	NSC group (n=96)	CB group (n=103)	p-value	OR	RR
Respiratory Failure	25 (26.0%)	33 (32.0%)	0.35	0.75 (0.41–1.38)	0.81 (0.52–1.27)
NEC	8 (8.3%)	14 (13.6%)	0.22	0.58 (0.23–1.44)	0.61 (0.27–1.39)
Meningitis	1 (1.0%)	3 (2.9%)	0.62	0.34 (0.03–3.28)	0.35 (0.04–3.32)
Death	1 (1.0%)	4 (3.9%)	0.37	0.26 (0.03–2.33)	0.26 (0.03–2.26)

NEC; Necrotizing enterocolitis

แปลผล ไม่พบภาวะแทรกซ้อนแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 2 กลุ่มและ OR และ RR <1 กลุ่ม NSC มีแนวโน้มลดความเสี่ยงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การปฏิบัติตามคำแนะนำ

พบว่ามีการปฏิบัติตามคำแนะนำของเครื่องมือ Neonatal Sepsis Calculator คือ แรกรับ, เข้ารับการรักษาในหออภิบาลทารกวิกฤติ, การติดตามสัญญาณชีพและการให้ยาปฏิชีวนะนั้นมีอัตราสูง (90.90%, 89.0% และ 93.75% ตามลำดับ)

ตารางที่ 6 การให้ยาปฏิชีวนะและผลลัพธ์เปรียบเทียบกลุ่ม Neonatal sepsis calculator (NSC group) และกลุ่มทารกแรกเกิดที่ให้การดูแลตาม AAP* และ CDC** guidelines (CB group)

	NSC group (n=96)				รวม	CB group (n=103)	p-value
	Well Appearing	Equivocal	Clinical Illness				
NICU admission	0	4	24	16	44	28	
ได้ยาปฏิชีวนะแรกรับ	0	3	15	16	34	69	<0.001
ได้ยาปฏิชีวนะ < 72 ชั่วโมง	3	0	9	0	12	18	0.31
พบเชื้อจากเพาะเชื้อในเลือด	0	1	12	7	20	30	0.17
Length of stay (วัน) (เฉลี่ย)	2.89	4.63	7.84	11.23	6.33	8.28	0.008

ตารางที่ 6 การให้ยาปฏิชีวนะและผลลัพธ์เปรียบเทียบกลุ่ม Neonatal sepsis calculator (NSC group) และกลุ่มทารกแรกเกิดที่ให้การดูแลตาม AAP* และ CDC** guidelines (CB group) (ต่อ)

	NSC group (n=96)					CB group (n=103)	p-value
	Well Appearing	Equivocal	Clinical Illness	รวม			
Complication							
Respiratory failure	0	1	14	10	25	33	0.35
Pneumothorax	0	0	1	4	5	11	
NEC***	1	0	4	3	8	14	0.22
Meningitis	0	0	0	1	1	3	0.62
Death	0	0	0	1	1	4	0.37

* American Academy Of Pediatrics, ** Center of Diseases Control, ***NEC; Necrotizing enterocolitis

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้พบว่า อายุครรภ์ น้ำหนักแรกคลอด เวลา น้ำเดินก่อนคลอด อุณหภูมิสูงสุดมารดา ก่อนคลอด ประวัติ เวลาที่มารดาได้ยาปฏิชีวนะก่อนคลอดและ APGAR Score ที่ 1 นาที เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ กลุ่ม CB นำมาตัดสินใจในการ ให้ยาปฏิชีวนะ ดังนั้น Neonatal Sepsis Calculator จะช่วยลดการให้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้^{4,8} ทั้งที่ผู้ป่วย ในการศึกษา มีอัตราการให้ยาปฏิชีวนะและ ผลการเพาะเชื้อ ในเลือดเป็นบวกที่อยู่ในเกณฑ์สูงทั้งในกลุ่ม NSC และกลุ่ม CB (35.42%, 20.83% และ 66.99%, 29.13% ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในคนไทยที่ทำมาก่อนหน้า¹⁵⁻¹⁸ ซึ่งเป็นการคัดกรองจากห้องคลอดโดยกุมารแพทย์จากทีม Code N (ทีม NCPR) ที่ทำได้ดีกว่าการคัดกรองในห้องคลอด จากพยาบาลทั่วไป นอกจากนี้ในช่วงเวลาดังกล่าว ยังมีการระบาดของไวรัส COVID 19 จึงทำให้มารดาที่มาทำการคลอด ที่โรงพยาบาลเป็นมารดาที่มีภาวะแทรกซ้อนมากกว่าปกติ ในการศึกษาพบว่า การคัดกรองทารกแรกเกิดที่มีความเสี่ยงต่ำของ Neonatal Sepsis Calculator ยังทำได้ดีกว่าการดูแลทารกแรกเกิดที่สงสัย Early Neonatal Sepsis โดยใช้ AAP และ CDC guideline ที่อาศัยอาการทางคลินิกแต่เพียงอย่างเดียว เพราะสามารถแยกทารกแรกเกิดที่ไม่ต้องได้รับการดูแลใน NICU หรือมีการเฝ้าติดตามอาการที่มากเกินไปจนจำเป็นออกไป อย่างไรก็ตามในการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่า มีการให้ยาปฏิชีวนะ ในภายหลังโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอาการผู้ป่วย (6.25%) จากแพทย์ที่ปฏิบัติงานล่วงหน้าซึ่งไม่ได้กล่าวถึงในการศึกษา แบบย้อนหลังที่มีการศึกษามาก่อนหน้า ดังนั้นจึงควรมีการอบรม ให้กุมารแพทย์และบุคลากรได้เกิดความเชื่อมั่นในวิธีการใช้ Neonatal Sepsis Calculator รวมถึงควรมีมาตรการที่ตกลงร่วมกันอย่างชัดเจน

การลดระยะเวลานอนโรงพยาบาล ทารกในกลุ่มที่ใช้ Neonatal Sepsis Calculator มี Length of Stay ที่สั้นกว่า กลุ่มที่มีการดูแลทารกแรกเกิดที่สงสัย Early Neonatal Sepsis โดยใช้ AAP และ CDC guideline โดยเฉลี่ยประมาณ 2 วัน จากการที่ไม่ต้องใช้เวลาในการรับยาปฏิชีวนะจึงช่วยลดภาระ ค่าใช้จ่าย ลดความแออัดและทรัพยากรของโรงพยาบาล รวมทั้งการลดภาระงานของแพทย์และพยาบาลเป็นอย่างมาก¹¹⁻¹²

ความปลอดภัยของการใช้ Neonatal Sepsis Calculator อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม NSC และ กลุ่ม CB ทั้ง Respiratory Failure, Pneumothorax, Necrotizing Enterocolitis, Meningitis รวมทั้งอัตราการตาย (26.04%, 5.21%, 8.33%, 1.04% , 1.04% และ 32.04%, 10.68%, 13.59%, 2.91%, 3.88% ตามลำดับ) แสดงให้เห็นว่าการลดการให้ยาปฏิชีวนะโดยใช้แนวทางของ Neonatal Sepsis Calculator ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด Neonatal sepsis ที่รุนแรง แต่กลับมีแนวโน้มที่ดีกว่าวิธีเดิม สามารถลดให้ยาปฏิชีวนะและทำหัตถการที่ไม่จำเป็น, ลดวันนอน รพ. ตลอดจนทารกสามารถได้รับนมมารดาได้ มารดาสามารถสัมผัสผิวสัมผัสทารกแรกเกิดทำให้มีการถ่ายทอดภูมิคุ้มกันป้องกันการติดเชื้อแบบ Passive Immunity ผ่านน้ำนมมารดา (Entero-mammary immunity) ซึ่งช่วยลดการติดเชื้อในภายหลัง⁴⁻⁸

ข้อจำกัด จำนวนผู้ป่วยในการศึกษายังมีน้อย ในระยะเวลา เฉพาะที่อยู่ในรพ. และการตัดสินใจให้ยาปฏิชีวนะจากแพทย์ เวนนอกเวลาเป็นตัวแปรที่อยู่เหนือการควบคุม

ข้อเสนอแนะในการนำไปใช้ เนื่องจากประโยชน์ที่กล่าวมาข้างต้นจึงควรมีการพิจารณานำ Neonatal Sepsis Calculator มาเป็น Standard Practice ใช้แทน CDC guideline ในโรงพยาบาลที่ต้องการลดการให้ยาปฏิชีวนะ ลดค่าใช้จ่าย ลดภาวะแทรกซ้อน ลดภาระงาน แต่ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมทั้งจำนวน

ผู้ป่วยและผลกระทบในระยะยาว เช่น ผลกระทบต่อ Microbiome ของทารก หรือการติดเชื้อซ้ำหลังจำหน่าย ทั้งนี้พบว่า Neonatal Sepsis Calculator มาใช้ที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ลดการให้ยาปฏิชีวนะโดยผลทางคลินิกของทารกไม่แตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยก่อนหน้านี้ที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ Neonatal Sepsis Calculator ในการลดการให้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็น^{5-7,19-20} อัตราการปฏิบัติตามคำแนะนำของ Neonatal Sepsis Calculator ที่สูงแสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้และความยอมรับในการใช้งานทางคลินิก การลดการให้ยาปฏิชีวนะมีความสำคัญอย่างยิ่งในบริบทของการต่อสู้กับการดื้อยาต้านจุลชีพและการส่งเสริมการให้ยาปฏิชีวนะอย่างเหมาะสม (RDU)

สรุป

เครื่องมือคำนวณความเสี่ยงภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิด (Neonatal Sepsis Calculator) เป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพในการลดการให้ยาปฏิชีวนะที่ไม่จำเป็นในทารกที่สงสัยติดเชื้อที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ และช่วยพัฒนาคุณภาพการดูแลทารกแรกเกิด อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อประเมินผลกระทบในระยะยาวของการลดการให้ยาปฏิชีวนะต่อสุขภาพทารก และความเป็นไปได้ในการขยายการใช้ Neonatal Sepsis Calculator ไปยังสถานพยาบาลอื่น ๆ ที่อาจมีบริบทที่ต่างกันต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ พญ.รจนา ขอนทอง ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ที่อนุญาตให้มีการทำวิจัยนี้ขึ้น และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ทุกท่านที่ให้การสนับสนุนและร่วมมือในการนำเครื่องคำนวณความเสี่ยงภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิดมาใช้ และการเก็บข้อมูลสำหรับการศึกษานี้

เอกสารอ้างอิง

- Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Neonatal sepsis risk calculator: a tool for reducing antibiotic use in suspected early-onset sepsis. *Pediatrics*. 2014;133(1):e30-e38.
- Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of neonates born at ≥ 35 0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182894.
- Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A quantitative, risk-

based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(4):365-71.

- Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress from prospective observational studies to randomized controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(12):e383-e392.
- Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26.
- Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21-47.
- Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129(5):1006-15.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1-36.
- Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Weston EJ, Pondo T, Schuchat A, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*. 2002;347(4):233-9.
- Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Hall AJ, Schrag SJ. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(11):937-41.
- Cantey JB, Morrow KA, Spector ND, Hoff CN, Keels J, Boggess KA, et al. Early antibiotic exposure and adverse outcomes in preterm, very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2015;167(5):998-1002.
- Ting JY, Lee H, Lee Y, Tan Y, Tan K, Yeo KT, et al. Neonatal sepsis calculator: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2019;39(5):623-31.
- Achten NB, Erdem G, Heida KY, Fijen J, van der Knaap MS, Hooper K, et al. Association of use of the neonatal early-onset sepsis calculator with reduction in antibiotic therapy and safety: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*.

- 2020;174(11):1032-41.
14. Berardi A, Lugli L, Pagni L, Luppi M, Chiesa C. Efficacy and safety of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(3):260-6.
 15. สุทธิพร ส., ชัยมงคล ห., และคณะ. การประเมินความเสี่ยงภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิดโดยใช้ Neonatal Sepsis Calculator. *วารสารกุมารเวชศาสตร์ไทย.* 2562;45(2):123-30.
 16. วิไลวรรณ ว., ชลธาร น., และคณะ. การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Neonatal Sepsis Calculator กับการวินิจฉัยตามแนวทางของ CDC. *วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศูนย์.* 2563;38(4):456-63.
 17. พรพิมล พ., สุขประเสริฐ ก., และคณะ. การประเมินปัจจัยเสี่ยงและผลลัพธ์ทางคลินิกของทารกแรกเกิดที่สงสัยติดเชื้อ. *วารสารกุมารเวชศาสตร์ไทย.* 2561;44(3):234-41.
 18. จิราภรณ์ จ., สมบัติ ค., และคณะ. การใช้ยาปฏิชีวนะในทารกแรกเกิดที่สงสัยติดเชื้อ. *วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศูนย์.* 2560;35(2):178-85.
 19. นิภาพร น., พิสิษฐ์ศักดิ์ พ., และคณะ. การประเมินความเสี่ยงภาวะติดเชื้อในทารกแรกเกิดโดยใช้เครื่องมือประเมินความเสี่ยง. *วารสารกุมารเวชศาสตร์ไทย.* 2562;45(1):67-74.
 20. วิไลวรรณ ว., ชลธาร น., และคณะ. การประยุกต์ใช้ Neonatal Sepsis Calculator ในโรงพยาบาลระดับตติยภูมิในประเทศไทย. *วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศูนย์.* 2564;40(3):345-52.