ซีรีแอกทีฟโปรตีนในทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะหายใจลำบาก

สงวนศักดิ์ ฤกษ์ศุภผล, พบ.*
มณจุฑา เรี่ยมรัตนากร, พบ.*
สืบศิริ ศรีวิชา, พบ.**

บทคัดย่อ ได้ทำการศึกษาค่าซีรีแอกทีฟโปรตีน ข้อมูลคลอด และปัจจัยเสี่ยงต่างๆ รวมทั้ง CBC ในกลุ่มทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะหายใจลำบาก 23 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะหายใจลำบาก 10 ราย ซึ่งคลอดในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล พบว่า ทารกที่มีภาวะหายใจลำบาก จะมีค่าซีรีแอกทีฟโปรตีนปกติ ใน 24 ชั่วโมงแรก (มัธยฐาน = 3.00 มก/ล) และจะสูงขึ้นเมื่ออายุได้ 24–48 ชั่วโมง (มัธยฐาน = 10.00 มก/ล) และไม่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ไม่มีภาวะหายใจลำบาก ในส่วนของข้อมูลทารก ปัจจัยเสี่ยงต่างๆ และ CBC พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม นอกจากนี้ความสัมพันธ์ระหว่างซีรีแอกทีฟโปรตีน กับข้อมูลคลอดและปัจจัยเสี่ยงยังพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอีกด้วย

Abstract **C-reactive protein in premature babies with respiratory distress syndrome.**

Sanguansak Rerksuppaphol, MD.*
Monjutha Reamruttanakorn, MD.*
Seubsiri Sriwicha, MD.**

The comparison of C-reactive protein level (CRP), birth data, risk factors and CBC between 23 premature babies with respiratory distress syndrome (RDS) and 10 cases without RDS who born in Bangkok Metopolitan Medical College and Vajira Hospital was studied. The CRP level of premature with RDS in 24 hour was in normal (median = 3.00 mg/L). The higher level of CRP occured at 24–48 hour (median = 10.00 mg/L). There are no significantly difference in CRP level, birth data, risk factor and CBC between premature with RDS and without RDS. Moreover, there are no correlation between CRP level and birth data as well as risk factors.

(MJS 2000 ; 7 : 125 – 129)

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University
** ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล
Department of Pediatrics, Bangkok Metopolitan Medical College and Vajira Hospital

บทนำ

C-reactive protein (CRP) เป็นสารที่ร่างกายสร้างขึ้นตอบสนองต่อการอักเสบ หรือมีการทำลายของเนื้อเยื่อ โดยค่าจะสูงขึ้นกว่าระดับปกติหลายร้อยเท่า[1] ค่าจะสูงขึ้นอย่างรวดเร็วใน 4-6 ชั่วโมง และเพิ่มเป็น 2 เท่าทุก 8 ชั่วโมง จนถึงระดับสูงสุดที่ 36 ชั่วโมง[1,2,3,4] ในทางกุมารเวชศาสตร์ได้มีการนำประโยชน์นี้มาใช้ในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาภาวะต่างๆ เช่น bacteremia, meningitis, pneumonia, pyelonephritis, osteomyelitis/septic arthritis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus เป็นต้น[5] ในทารกแรกเกิดได้มีการนำ CRP มาช่วยในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาภาวะติดเชื้อ (neonatal sepsis)[6,7,8,9] อย่างไรก็ตามการศึกษาค่า CRP ในทารกแรกเกิดภาวะอื่น เช่น ภาวะหายใจลำบากจากการเกิดก่อนกำหนด (respiratory distress syndrome, RDS), perinatal asphyxia, premature rupture of membrane ก็อาจมีผลต่อค่า CRP ได้ทั้งการเปลี่ยนแปลงที่สูงขึ้น[10,11,12,13,14] และค่าไม่ผิดปกติ[15,16] ซึ่งการที่ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่นอนอาจทำให้การแปลผลบางภาวะ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง RDS ที่อาการทางคลินิคแยกยากจากneonatal sepsis เป็นไปได้ยาก

การศึกษานี้เพื่อที่จะศึกษาความสัมพันธ์ของค่า CRP กับภาวะหายใจลำบากจากการเกิดก่อนกำหนด (RDS) และปัจจัยอื่นที่อาจมีความสัมพันธ์กับค่า CRP

ประชากรตัวอย่างและวิธีการวิจัย

ศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ในเด็กทารกเกิดก่อนกำหนด (ก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์) ที่คลอดในโรงพยาบาลวชิรพยาบาล และรับไว้รักษาในหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดก่อนกำหนด ที่เข้าร่วมโครงการจำนวน 33 คน ทำการตรวจร่างกายและหาปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดภาวะหายใจลำบากโดยกุมารแพทย์ เด็กที่มีความผิดปกติทางร่างกายที่สำคัญ (major anomaly) จะถูกตัดออกจากโครงการ จากนั้นจะเก็บตัวอย่างเลือดจากโลหิตดำส่งตรวจ complete blood count CBC) และหาค่า CRP จำนวน 2 ครั้ง ที่อายุใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดและ 24-48 ชั่วโมงหลังเกิด เด็กทุกคนที่มีการหายใจลำบากจะได้รับการเพาะเชื้อจากเลือด (hemo-culture) และเอกซเรย์ปอดเพื่อแยกภาวะการติดเชื้อ เด็กที่พบการติดเชื้อจะถูกตัดออกจากโครงการ การตรวจค่า CRP ใช้วิธี liquid phase immunoprecipitation assay (Orion Diagnostica Turbox ®CRP assay) โดยงานภูมิคุ้มกันวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพ-มหานครและวชิรพยาบาล ค่าปกติ 0-10 mg/L การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติ non parametric statistic ชนิด Mann-Whitney' U Test ในการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐาน รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการของเด็กทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีและไม่มีการหายใจลำบาก Fisher's Exact test เปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะหายใจลำบาก และ Multiple regression analysis ในการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่อค่า CRP โดยใช้โปรแกรม SPSS for window 9.0 กำหนดนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

ผลการวิจัย

ทารกเกิดก่อนกำหนดจำนวน 33 คนเข้าร่วมโครงการวิจัย เด็กที่มีภาวะหายใจลำบากจำนวน 23 คน (69.7%) เป็นเพศชาย 14 คน (60.9%) ทารกทุกคนไม่พบสาเหตุจากการติดเชื้อ และผลเอกซเรย์ปอดเข้าได้กับภาวะหายใจลำบากจากการเกิดก่อนกำหนด เด็กที่ไม่มีการหายใจลำบากจำนวน 10 คน (30.3%) เป็นเพศชาย 6 คน (60.0%) พบว่าทารกที่มีภาวะหายใจลำบากมีอายุครรภ์, น้ำหนักแรกเกิด น้อยกว่าทารกที่ไม่มีภาวะหายใจลำบากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P<0.05$ ส่วนความยาวแรกเกิด, เส้นรอบศีรษะ, สัญญาณชีพที่ 1 และ 5 นาที, ลำดับที่ของบุตร ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ผลการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่อาจมีต่อการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารกเกิดก่อนกำหนด ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับปัจจัยใด (ตารางที่ 2)

ผลการตรวจ CBC และค่า CRP ทั้ง 2 ครั้ง พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างทารกแรกเกิดที่มีและไม่มีภาวะหายใจลำบาก

ตารางที่ 1 ข้อมูลการเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะหายใจลำบาก เปรียบเทียบกับที่ไม่มีภาวะหายใจลำบาก

	Preterm with RDS Mean (SD)	Preterm without RDS Mean (SD)	P value
Male n (%)	14 (60.87)	6 (60.00)	1.00
Gestational age(week)	29.91 (2.56)	33.50 (2.17)	0.00*
Birth weight (g)	1476.96 (432.79)	1854.44 (323.77)	0.009*
Birth length (cm)	40.43 (4.25)	42.81 (2.67)	0.061
Occipito-frontal circumference (cm)	28.76 (2.49)	29.51 (1.38)	0.522
APGAR score at 1 minute	6.65 (2.50)	8.33 (1.22)	0.083
APGAR score at 5 minute	8.78 (1.88)	9.67 (0.71)	0.125
Birth order	1.87 (0.97)	2.00 (0.87)	0.593

* Statistical significant P<0.05

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหายใจลำบากในทารกเกิดก่อนกำหนด เปรียบเทียบกับที่ไม่มีภาวะหายใจลำบาก

	Preterm with RDS n (%)	Preterm without RDS n (%)	P value
Maternal fever	0 (0)	1 (10.00)	0.303
Premature rupture of membrane > 24 hr	8 (34.78)	2 (20.00)	0.682
Anti-partum hemorrhage	3 (13.04)	0 (0)	0.536
Pre-eclampsia	1 (4.35)	1 (10.00)	0.521
Subtemperature (< 36.5 °C)	11 (47.83)	1 (10.00)	0.054
Neonatal hypoglycemia (blood sugar < 40 mg%)	7 (30.43)	1 (10.00)	0.382

ตารางที่ 3 การตรวจcomplete blood count

	Preterm with RDS Mean (SD)	Preterm without RDS Mean (SD)	P value
Hemoglobin (g/dl)	14.55 (1.83)	14.34 (1.82)	0.982
Hematocrit (%)	43.34 (6.52)	43.13 (5.64)	0.928
White blood cell	10,312.17	14,425.00	0.231
(/ μl)	(4,438.83)	(9,175.08)	
Neutophil (%)	44.74 (16.73)	52.88 (18.56)	0.299
Platelet count	208,818.18	156,387.38	0.101
(/ μl)	(58,267.56)	(92,158.96)	

ตารางที่ 4 การตรวจหาค่า C-Reactive protein

	Preterm with RDS Median (range)	Preterm without RDS Median (range)	P value
CRP in 24 hr (mg/L)	3.00 (0-34)	3.50 (0-37)	0.945
CRP in 24-48 hr (mg/L)	10.00 (0-167)	4.00 (3-5)	0.737

ตารางที่ 5 ค่าสมการถดถอยพหุคูณระหว่าง CRP ใน 24 ชั่วโมงแรก กับปัจจัยต่างๆ

	t	Sig t
Respiratory distress syndrome	0.227	0.823
Birth weight	0.818	0.423
Gestational age	0.058	0.767
APGAR score at 1 minute	-0.311	0.759
APGAR score at 5 minute	-0.100	0.921
Premature rupture of membrane	0.512	0.615
Neonatal hypothermia	0.430	0.672

(ตารางที่ 3 และ 4)

พบว่าค่า CRP ใน 24 ชั่วโมงหลังเกิดที่มากกว่าค่าปกติ (0-10 mg/L) ในทารกที่มีภาวะหายใจลำบากมีจำนวน 3 คน (15.79%) และในทารกที่ไม่มีภาวะหายใจลำบากมีจำนวน 2 คน (20%) ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P=1.00) เมื่อตรวจที่ 24-48 ชั่วโมงหลังเกิด พบว่าในทารกที่มีภาวะหายใจลำบากมีค่า CRP อยู่ในระดับที่มากกว่าปกติจำนวน 9 คน (47.37%) และไม่พบค่า CRP ที่ผิดปกติในเด็กที่ไม่มีภาวะหายใจลำบาก

ตารางที่ 5 ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง CRP ใน 24 ชั่วโมงแรก กับปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่อค่า CRP พบว่า ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p<0.05$

วิจารณ์

ทารกเกิดก่อนกำหนดพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 10 ปัญหาที่สำคัญอย่างหนึ่งที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญ คือภาวะหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว (RDS) ซึ่งอุบัติการณ์จะแปรผกผันกับอายุครรภ์ โดยทารกที่อายุครรภ์ 30 สัปดาห์จะพบอุบัติการณ์ถึงร้อยละ 80 และอุบัติการณ์จะลดลงเหลือเพียงร้อยละ 20 ที่อายุครรภ์ 33-34 สัปดาห์[17] ซึ่งสัมพันธ์กับประชากรที่ศึกษาในครั้งนี้ ปัญหาที่สำคัญในการวินิจฉัยคือภาวะดังกล่าวจะแยกได้ยากจากภาวะอื่นที่ทำให้เกิดการหายใจลำบากในทารกแรกเกิดเช่นกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งปอดอักเสบจากการติดเชื้อได้มีการนำค่า CRP มาช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคการติดเชื้อ โดยพบว่าในทารกที่มีการติดเชื้อจะมีค่า CRP สูงขึ้น ส่วนทารกที่มีภาวะ RDS ค่า CRP จะไม่ผิดปกติ หรือถ้าสูงก็จะกลับมาปกติใน 24-48 ชั่วโมง[15,16] แต่จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าทารกเกิดก่อนกำหนดที่มีภาวะหายใจลำบากจะมีค่ามัธยฐาน CRP อยู่ในระดับปกติใน 24 ชั่วโมงแรก แต่ก็พบทารกร้อยละ 16 ที่มีค่า CRP สูง และเมื่อตรวจซ้ำที่ 24-48 ชั่วโมง พบว่าทารกที่มีค่าCRP สูงขึ้นมีถึงร้อยละ 47 ส่วนทารกที่ไม่มีภาวะหายใจลำบาก แม้ใน 24 ชั่วโมงแรกจะมีค่า CRP สูงขึ้นบ้าง แต่ทุกคนจะมีค่ากลับมาปกติที่ 24-48 ชั่วโมง ซึ่งการที่เป็นเช่นนี้อาจจะอธิบายจากพยาธิสภาพของภาวะหายใจลำบากจากการขาดสารลดแรงตึงผิว ทำให้ถุงลมแฟบลง (atelectasis) การแลกเปลี่ยนก๊าซที่ถุงลมลดลง เกิดการขาดอากาศ (hypoxia) และทำให้ความเป็นกรดในเลือดเพิ่มขึ้น (acidosis) ภาวะความเป็นกรดใน

กระแสเลือดทำให้มีการหดตัวของหลอดเลือด ทำให้เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อไม่เพียงพอ เกิดการทำลายของเนื้อเยื่อและเกิดไฟบรินตามมา[19] เมื่อมีการทำลายของเนื้อเยื่อก็จะมีการหลั่ง cytokines เช่น Interleukin-1, Tumor necrosis factor ซึ่งจะไปกระตุ้นการสร้าง acute phase protein ต่างๆ เช่น CRP จากเซลล์ตับ[2,18] ทำให้มีระดับที่สูงขึ้น ซึ่งการดำเนินโรคของ RDS จะเริ่มเกิดอาการใน 6 ชั่วโมง และความรุนแรงจะเพิ่มขึ้นจนสูงสุดใน 48-72 ชั่วโมง[19] การศึกษานี้แม้จะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากเป็นการศึกษานำร่อง ประชากรในแต่ละกลุ่มมีจำนวนน้อย ถ้ามีการเก็บจำนวนประชากรเพิ่มขึ้นก็อาจพบความแตกต่างที่ชัดเจนขึ้น ซึ่งจะนำไปสู่การศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ต่อไป เช่นความสัมพันธ์ของ CRP กับพยาธิสภาพ, การหายของภาวะ RDS เพื่อใช้ในการพยากรณ์โรค และประกอบการตัดสินใจในการรักษาผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของเวลาในการส่งตรวจค่า CRP ถ้าการส่งตรวจเมื่อทารกอายุมากขึ้นอาจทำให้การแปลผลเป็นไปด้วยความลำบาก อาจทำให้สับสนกับภาวะการติดเชื้อ ซึ่งในทางคลินิกแยกยากจาก RDS การศึกษานี้ไม่พบปัจจัยอื่นที่อาจมีผลร่วมทำให้ค่า CRP เปลี่ยนแปลง เช่นอายุครรภ์, น้ำหนักแรกเกิด, สัญญาณชีพแรกเกิด (APGAR score) ซึ่งบ่งถึงความรุนแรงของการขาดอากาศ, ภาวะน้ำเดินก่อนกำหนด ซึ่งคล้ายกับการศึกษาก่อนหน้านี้[15,16] อย่างไรก็ตามบางการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กัน ซึ่งความต่างเหล่านี้อาจเป็นผลจากความรุนแรงและเวลาของการตรวจ CRP ที่มีเวลาครึ่งชีวิตสั้น การศึกษาครั้งต่อไปควรศึกษาในประชากรกลุ่มใหญ่ขึ้นและนำภาวะต่างๆเหล่านี้ซึ่งอาจมีผลกระทบต่อค่า CRP มาพิจารณาด้วยทุกครั้ง

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หอผู้ป่วยทารกแรกเกิดก่อนกำหนดและป่วยหนัก และเจ้าหน้าที่งานภูมิคุ้มกันวิทยาวชิรพยาบาลทุกท่าน ที่อำนวยความสะดวกในงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Pepys MB. C-reactive protein fifty year on. Lancet 1981;1: 653-3.
2. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immunol Today 1994;15:81-8.
3. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. Pathology 1991; 23:118-24.
4. Gewurz H. Biology of C-reactive protein and the acute phase response. Hosp prect 1982; June: 67-81.
5. Jaye DL, Waites KB. Clinical applications of C-reactive protein in Pediatrics. Pediatr Infect Dis J 1997; 16:735-47.
6. Sabel KG, Wadsworth C. C-reactive protein (CRP) in early diagnosis of neonatal septicemia. Acta Paediatr Scand 1979; 68:825-31.
7. Adhikari M, Coovadia HM, Coovadia YM, Smit SY, Moosa A. Predictive value of C-reactive protein in neonatal septicemia. Ann Trop Paediatrics 1986;6:37-40.
8. Wagle S, Grauang A, Kohan R, Evans SF. C-reactive protein as a diagnostic tool of sepsis in very immature babies. J Paediatr Child Health 1994;30:40-4.
9. Chan DKL, Ho LY. Usefulness of C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis. Singapore Med J 1997;38:252-5.
10. Speer C, Bruns A, Gahr M. Sequential determination of CRP, alpha 1 antitrypsin and haptoglobin in neonatal septicemia. Acta Paediatr Scand 1983;72:679-83.
11. Forest JC, Lariviere F, Dolce P, Masson M, Nadeau L. C-reactive protein as biochemical indicator of bacterial infection in neonates. Clin Biochem 1986;19:192-4.
12. Hollody K, Bartanyai Z, Fedete M. Concentration of C-reactive protein in neonatal pathology. Orv Hetil 1989;130:1099-101.
13. SalzerHR, Genger H, Muhar U, Lischka A, Schatten C,Pollak A. C-reactive protein : an early marker of neonatal bacterial infection due to prolong rupture of amniotic membranes and/or amniotis. Acta Obstet Gynecol Scand 1987;66:365-7.
14. Ainbender E, Cabatu EE, Guzman DM, Sweet AY. Serum C-reactive protein and problems of newborn infants. J Pediatr 1982;101:438-40.
15. Dyck RF, Bingham W, Tan L, Rogers SL. Serum level of C-reactive protein in neonatal respiratory distress syndrome. Clin Pediatr 1984;23:381-3.
16. Van Meeteren NYNS, Rietveld A, Mootenaar AJ, Van Bel F Influence of perinatal conditions on C-reactive protein production. J Pediatr 1992;120:621-4.
17. Hodson WA, Guthrie RD. Hyaline membrane disease. In : Kelly VC, ed. Practical of Pediatrics. Philadelphia: Harper & Row Publishers, 1986; vol2: chap. 5.
18. Stuart J, Whicher JT. Test for detecting and monitoring the acute phase response. Arch Dis Child 1988;63:115-7.
19. Martin RJ, Fanaroff AA. The respiratory distress syndrome and its management. In : Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal perinatal medicine : Disease of the fetus and infant. 5th ed. St Louis: Mosby; 810-20.