



ภาวะใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดในคณะแพทยศาสตร์เวชพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

ทวิวงศ์ ต้นตราชีวิต พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์, อ.ว. กุมารเวชศาสตร์โรคติดเชื้อ¹

นิภารัตน์ นิมศิริ พ.บ., ว.ว. กุมารเวชศาสตร์^{1*}

¹ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์เวชพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: sixteenjune1985@gmail.com

Vajira Med J. 2019; 63(4) : 247-62

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2019.26>

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุก ชนิดของเชื้อแบคทีเรียและตำแหน่งของการติดเชื้อ ที่เป็นสาเหตุของใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาโรคมะเร็งในผู้ป่วยเด็ก

วิธีดำเนินการวิจัย: การศึกษาวิจัยย้อนหลังโดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 15 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำจากการได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาโรคมะเร็ง ที่เข้ารับการรักษาทันทีในหอผู้ป่วยใน ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์เวชพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2559

ผลการวิจัย: พบผู้ป่วย 40 ราย เป็นชาย 20 ราย (ร้อยละ 50) และหญิง 20 ราย (ร้อยละ 50) เป็นผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนมากที่สุด 18 ราย (ร้อยละ 45) รองลงมาเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ 15 ราย (ร้อยละ 37.5) มีภาวะใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำหลังได้ยาเคมีบำบัดรวมทั้งหมด 96 เหตุการณ์ ตรวจพบสาเหตุร้อยละ 54.2 โดยสาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ ปอดติดเชื้อร้อยละ 14.6 acute gastroenteritis ร้อยละ 12.5 ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะร้อยละ 10.4 เยื่อช่องปากและทางเดินอาหารอักเสบร้อยละ 9.4 ติดเชื้อในกระแสเลือดร้อยละ 9.4 พบความชุกของการติดเชื้อแบคทีเรียร้อยละ 27.1 เป็นแบคทีเรียแกรมลบ ร้อยละ 89.7 (*E. coli* ร้อยละ 34.6, *P. aeruginosa* ร้อยละ 19.2, *K. pneumoniae* ร้อยละ 15.4) แกรมบวก ร้อยละ 10.3 (*Enterococcus spp.* ร้อยละ 66.7 และ methicillin sensitive *S. aureus* ร้อยละ 33.3) ยาต้านจุลชีพที่ใช้เป็นขนานแรกมากที่สุดได้แก่ ceftazidime ร่วมกับ amikacin ร้อยละ 68.7 ต้องเปลี่ยนยาหลังได้รับยาต้านจุลชีพ 48 ชั่วโมง เนื่องจากอาการแพ้ร้อยละ 21 ยาต้านจุลชีพขนานถัดไปที่ใช้มากที่สุดได้แก่ meropenem ร้อยละ 31.2 vancomycin ร้อยละ 16.6 ต้องเพิ่มยา amphotericin B ร้อยละ 14.6 ผลการรักษาพบว่าหายป่วยร้อยละ 84.4 มีภาวะแทรกซ้อน ร้อยละ 10.4 พบผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 5.2 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ได้แก่ ระยะเวลาที่มีใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำนานเกิน 7 วัน (Adjusted OR 22.0; 95%CI: 2.3 – 211.7; p 0.007)

สรุป: พบแบคทีเรียเป็นสาเหตุของใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเด็กที่ได้รับยาเคมีบำบัดร้อยละ 27.1 เป็นแบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 89.7 (*E. coli*, *P. aeruginosa* และ *K. pneumoniae*) แกรมบวกร้อยละ 10.3 (*Enterococcus spp.* และ methicillin sensitive *S. aureus*) ตำแหน่งติดเชื้อที่พบบ่อย ได้แก่ ปอดอักเสบทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ เยื่อช่องปากและเยื่อทางเดินอาหาร และติดเชื้อในกระแสเลือด ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ได้แก่ ระยะเวลาที่มีใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำนานเกิน 7 วัน



Febrile Neutropenia in Pediatric Cancer Patients Receiving Chemotherapy at Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University

Taweewong Tantracheewathorn MD¹

Niparat Nimsiri MD^{1*}

¹ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author, e-mail address: sixteenjune1985@gmail.com

Vajira Med J. 2019; 63(4) : 247-62

<http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2019.26>

Abstract

Objective: To study the prevalence, type of bacteria and site of infection that cause febrile neutropenia in pediatric cancer patients receiving chemotherapy.

Methods: A retrospective study from medical record of patients under 15 years of age diagnosed with febrile neutropenia receiving chemotherapy and admitted at the Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University from January 1st, 2011 to September 30th, 2016.

Results: There were 40 patients with 96 episodes of febrile neutropenia, male 50% and female 50%. The predominant underlying malignancies were solid tumor 18 patients (45%) followed by acute lymphoblastic leukemia 15 patients (37.5%). Causes of febrile neutropenia were identified 54.2% (pneumonia 14.6%, acute gastroenteritis 12.5%, urinary tract infection 10.4%, mucositis 9.4%, bacteremia 9.4%). The prevalence of bacterial infection was 27.1%. The organisms were gram negative 89.7 % (*E. coli* 34.6 %, *P. aeruginosa* 19.2%, *K. pneumoniae* 15.4%) and gram positive 10.3% (*Enterococcus spp.* 66.7% and methicillin sensitive *S. aureus* 33.3%). The most common empirical antibiotics were ceftazidime plus amikacin (68.7%). The antibiotics were changed after treatment 48 hours because of clinical worsening 21%. The next antibiotics used were meropenem 31.2%, vancomycin 16.6% and add amphotericin B 14.6%. Treatment outcomes were recovery (84.4%), with complications (10.4%) and death (5.2%). The risk factors of death in this study was duration of febrile neutropenia more than 7 days (Adjusted OR 22.0; 95%CI: 2.3 – 211.7; p 0.007)

Conclusion: The prevalence of bacterial infection in febrile neutropenia was 27.1%. The organisms were gram negative 89.7 % (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) and gram positive 10.3% (*Enterococcus spp.* and methicillin sensitive *S. aureus*). The common sites of infection were pneumonia, gastroenteritis, urinary tract infection, mucositis and bloodstream infection. The risk factors of death was duration of febrile neutropenia more than 7 days.

Keywords: cancer, chemotherapy, children, febrile neutropenia

บทนำ

ผู้ป่วยมะเร็งเด็ก มีภูมิคุ้มกันต่ำ (immunocompromised host) ทั้งจากโรคมะเร็ง และจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งกดภูมิคุ้มกัน ภาวะใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยหลังได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยมักมีเพียงไข้ โดยไม่มีอาการและอาการแสดงอื่น หรือมีอาการไม่จำเพาะ ทำให้วินิจฉัยสาเหตุได้ยาก จึงเสี่ยงต่อการการเสียชีวิต มีการศึกษาพบอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อแบคทีเรียร้อยละ 3-10 จึงจำเป็นต้องให้ยาต้านจุลชีพรักษาก่อนทราบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ¹ ซึ่งการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพเริ่มต้นในการรักษาก่อนทราบผลเพาะเชื้อ จำเป็นต้องทราบตำแหน่งของการติดเชื้อและชนิดของเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ

การศึกษาภาวะใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดในอดีต ทราบตำแหน่งติดเชื้อเพียงร้อยละ 25-65 โดยพบความถี่ของตำแหน่งที่ติดเชื้อ ความชุกและชนิดของเชื้อก่อโรคแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา¹⁻¹² มีทั้งการศึกษาที่พบสาเหตุจากแบคทีเรียแกรมบวกมากกว่า^{1,3,7} การศึกษาที่พบแบคทีเรียแกรมลบมากกว่า^{5-6,9-12} และการศึกษาที่พบใกล้เคียงกัน^{2,4} บางการศึกษาพบสาเหตุจากเชื้อราสูงถึงร้อยละ 20-24.7^{3,9} ขณะที่บางการศึกษาพบเชื้อราเพียงร้อยละ 0.9-4.7^{2,10} นอกจากนี้จากการศึกษาแนวโน้มการติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งที่มีใช้ร่วมกับภาวะนิวโทรฟิลต่ำ โดย European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) และ International Antimicrobial Therapy Group (IATG)⁹ ในช่วงพ.ศ.2528-2543 พบเชื้อก่อโรคมียแนวโน้มเปลี่ยนแปลงไปจากอดีต คือ เดิมพบเชื้อแกรมลบเป็นสาเหตุมากกว่า แต่ในระยะหลังพบเชื้อ แกรมบวกเป็นสาเหตุมากกว่า เช่น *Staphylococcus spp.* ซึ่งมีความสำคัญต่อการเลือกให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมในการเริ่มต้นรักษาผู้ป่วย

มีการศึกษาพบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 7.5-27.7^{2,5,7,9,12} ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เสียชีวิตสูงขึ้น ได้แก่ การเพาะเชื้อในกระแสเลือดมีผลบวก ระยะเวลาที่มีใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำนานมากกว่า 7 วัน การกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง อายุน้อยกว่า 7 ปี ความจำเป็นที่จะต้องได้รับออกซิเจนทาง canula²

โดยพบว่าการให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁵

จากการทบทวนวรรณกรรมดังกล่าวข้างต้น¹⁻¹² พบว่าตำแหน่งของการติดเชื้อ และชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่พบเป็นสาเหตุของภาวะใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด มีความแตกต่างกันในแต่ละสถานพยาบาล จึงได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราชมาก่อน เพื่อเป็นประโยชน์ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

วัตถุประสงค์ของการทำวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก: เพื่อศึกษาความชุกและชนิดของแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุ ของภาวะใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็งและได้รับยาเคมีบำบัดในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

วัตถุประสงค์รอง: เพื่อศึกษาตำแหน่งของการติดเชื้อ อัตราการเสียชีวิต และปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคมะเร็งและได้รับยาเคมีบำบัดในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง

จำนวนประชากร

ผู้ป่วยที่มีภาวะใช้และนิวโทรฟิลในเลือดต่ำในมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ในหอผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2554 จนถึง กันยายน พ.ศ. 2559 โดยจะเริ่มนับเป็นจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมีภาวะใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ

เกณฑ์การคัดเข้า

1. อายุน้อยกว่า 15 ปี
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยใน คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช
3. มีภาวะไข้และนิวโทรฟิลในเลือดต่ำภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2559

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออก

ผู้ป่วยที่มีภาวะไข้วร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำโดยที่ไม่ได้เกิดจากการให้ยาเคมีบำบัด หรือมีเม็ดเลือดขาวต่ำก่อนให้ยาเคมีบำบัดและสาเหตุอื่นๆ

ขนาดตัวอย่าง

$$\text{สูตร } N = Z^2_{\alpha/2} P(1-P)/d^2$$

N = จำนวนเหตุการณ์ของภาวะไข้วร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำในมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดในหอผู้ป่วยกุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

$$Z_{\alpha/2} = 1.96 \text{ (เมื่อ } \alpha = 0.05)$$

P = ความชุกของของภาวะไข้วร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำในมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อแบคทีเรีย จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีค่าร้อยละ 22.7-65¹⁻¹²

d = ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้เท่ากับ 10% ($d=0.1$)

เมื่อแทนค่าสูตรโดยใช้ $P=0.5$ ซึ่งจะทำให้ได้ N ซึ่งสามารถตอบคำถามการวิจัยได้ในทุกความชุกของการทบทวนวรรณกรรม

$$N = (1.96)^2(0.5)(0.5)/(0.1)^2 = 96 \text{ เหตุการณ์}$$

นิยามตัวแปร

ภาวะไข้วร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ (febrile neutropenia) หมายถึง มีอุณหภูมิร่างกายวัดทางปากตั้งแต่ 38.3 °C ขึ้นไป (หรือตั้งแต่ 38 °C นานเกิน 1 ชั่วโมง) ร่วมกับ absolute neutrophil count (ANC) น้อยกว่า

500 เซลล์/มม.³ (หรือคาดว่าจะน้อยกว่า 500 เซลล์/มม.³ ภายใน 48 ชั่วโมง) เป็นผลจากการได้รับยาเคมีบำบัดในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ¹³⁻¹⁵

การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ¹⁶ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการบ่งบอกถึงการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะหรือมีไข้สูง ร่วมกับการผลเพาะเชื้อในปัสสาวะพบเชื้อ โดยปริมาณเชื้อขึ้นกับวิธีการเก็บที่แตกต่างกัน ดังนี้

- Suprapubic aspiration: เมื่อเพาะเชื้อได้ไม่ว่าปริมาณเท่าใดก็ตาม

- Urethral catheterization: เมื่อเพาะเชื้อได้มากกว่า 10⁴ CFU/mL

- Clean-catch, midstream void เมื่อเพาะเชื้อได้มากกว่า 10⁵ CFU/mL

การติดเชื้อในกระแสเลือด⁵ หมายถึง ภาวะร่างกายมีการติดเชื้อและมีอาการอักเสบ (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) ร่วมกับการผลเพาะเชื้อในเลือดมีผลบวก

ปอดอักเสบในโรงพยาบาล (Hospital-Acquired Pneumonia, HAP)¹⁷ หมายถึง ปอดอักเสบที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยหลังจากรับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาลตั้งแต่ 48 ชั่วโมงขึ้นไป

เยื่อช่องปาก/ทางเดินอาหารอักเสบ (Mucositis)¹⁸ หมายถึง อาการแดง/ลอกของเยื่อในช่องปากรวมถึงเยื่อทางเดินอาหารที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือฉายแสง

การเก็บรวบรวมข้อมูล

การศึกษานี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ผู้วิจัยได้ประสานงานหน่วยงานเวชสถิติของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช เพื่อขอรายชื่อและเวชระเบียนผู้ป่วยในของผู้ป่วยที่มีภาวะไข้วร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำที่รักษาในหอผู้ป่วยในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ตั้งแต่ 1 มกราคม 2554-30 กันยายน 2559 ผู้วิจัยเก็บข้อมูลประกอบด้วย อายุ เพศ โรคประจำตัว อาการและอาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษา ตำแหน่งของการติดเชื้อ เชื้อที่เป็นสาเหตุ อัตราการเสียชีวิต และปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต บันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลและคอมพิวเตอร์ เพื่อนำไปวิเคราะห์ทางสถิติ และสรุปผล

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 22.0 วิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น อายุ น้ำหนัก อุณหภูมิร่างกาย เป็นต้น นำเสนอโดยใช้ค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของแต่ละตัวแปรโดยใช้ unpaired t-test ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$ วิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ เช่น เพศ เชื้อที่เป็นสาเหตุ ตำแหน่งของการติดเชื้อ อัตราการเสียชีวิต เป็นต้น โดยนำเสนอเป็นจำนวนและร้อยละ ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร 2 กลุ่มโดยใช้ chi-square test ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$ วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตโดยใช้ univariable และ multivariable analysis นำเสนอโดย Odds Ratio และค่าความเชื่อมั่นที่ระดับ 95 (95% confident interval)

ผลการวิจัย

พบผู้ป่วย 40 ราย เป็นเพศชาย 20 ราย (ร้อยละ 50) เพศหญิง 20 ราย (ร้อยละ 50) มีโรคประจำตัว 6 ราย (ร้อยละ 15) เป็น down's syndrome 2 ราย (ร้อยละ 5) โรคความดันโลหิตสูง โรคลมชัก bronchiectasis และภาวะหนุ่มสาวก่อนวัยอย่างละ 1 ราย (รวมร้อยละ 10) พบผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนมากที่สุด 17 ราย (ร้อยละ 42.5) ได้แก่ neuroblastoma 4 ราย (ร้อยละ 10), hepatoblastoma 3 ราย (ร้อยละ 7.5), ewing sarcoma 2 ราย (ร้อยละ 5), germ cell tumor 2 ราย (ร้อยละ 5), osteosarcoma 2 ราย (ร้อยละ 5), medulloblastoma 2 ราย (ร้อยละ 5), อย่างละ 1 ราย ได้แก่ ganglioneuroblastoma, rhabdomyosarcoma (รวมร้อยละ 5) รองลงมาเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ 15 ราย (ร้อยละ 37.5) มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ 5 ราย (ร้อยละ 12.5) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง 2 ราย ได้แก่ hodgkin lymphoma 2 ราย (ร้อยละ 5) และพบผู้ป่วย 1 รายที่เป็นทั้ง burkitt lymphoma และ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดมัยอีลอยด์ (ร้อยละ 2.5)

พบการเกิดภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด 96 เหตุการณ์ (ตารางที่ 1) เกิดเหตุการณ์ขณะอายุน้อยกว่า 10 ปี 84 เหตุการณ์ (ร้อยละ 87.5) ไม่มีโรคประจำตัว 82 เหตุการณ์ (ร้อยละ 85.4) เป็นมะเร็งก้อน 39 เหตุการณ์ (ร้อยละ 40.7) มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟบลาสต์ 34 เหตุการณ์ (ร้อยละ 35.4) มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ 20 เหตุการณ์ (ร้อยละ 20.8) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง 3 เหตุการณ์ (ร้อยละ 3.1) สูตรของยาเคมีบำบัดที่พบบ่อยมากที่สุด ได้แก่ vincristine ร่วมกับ doxorubicin และ cyclophosphamide จำนวน 11 เหตุการณ์ (ร้อยละ 11.5) รองลงมาเป็น vincristine ร่วมกับ doxorubicin และ L-asparaginase 9 เหตุการณ์ (ร้อยละ 9.4) การเริ่มมีไข้หลังได้รับเคมีบำบัด 0-7 วัน 43 เหตุการณ์ (ร้อยละ 44.8) 8-14 วัน 45 เหตุการณ์ (ร้อยละ 46.9) พบผู้ป่วยรักษาในโรงพยาบาลนานเกิน 7 วัน 83 เหตุการณ์ (ร้อยละ 86.5) โดยนอนในโรงพยาบาลนานเกิน 30 วัน 27 เหตุการณ์ (ร้อยละ 28.1) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มียาไข้โดยไม่พบอาการจำเพาะ 38 เหตุการณ์ (ร้อยละ 39.6) อาการที่พบร่วมคืออาการไอ/น้ำมูก 18 เหตุการณ์ (ร้อยละ 18.7) ท้องเสียถ่ายเหลว 16 เหตุการณ์ (ร้อยละ 16.7) มีแผลในปาก/คอ/ทวารหนัก 14 เหตุการณ์ (ร้อยละ 16) ตรวจร่างกายผู้ป่วย พบอุณหภูมิร่างกายสูงสุดอยู่ในช่วง $38-39.5^{\circ}\text{C}$ 69 เหตุการณ์ (ร้อยละ 71.9) พบผู้ป่วยอุณหภูมิร่างกายมากกว่า 40°C 16 เหตุการณ์ (ร้อยละ 16.7) การตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติมากที่สุด 45 เหตุการณ์ (ร้อยละ 46.9) รองลงมาพบ mucositis 16 เหตุการณ์ (ร้อยละ 16.7) หายใจเร็ว 14 เหตุการณ์ (ร้อยละ 14.6) ขาดน้ำ 14 เหตุการณ์ (ร้อยละ 14.6) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 2 การตรวจจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Absolute Neutrophil Count; ANC) $0-100\text{ cells/mm}^3$ พบ 74 เหตุการณ์ (ร้อยละ 77.1), ANC $101-500\text{ cells/mm}^3$ พบ 17 เหตุการณ์ (ร้อยละ 17.7), ANC $501-1,000\text{ cells/mm}^3$ พบ 5 เหตุการณ์ (ร้อยละ 5.2) ระยะเวลาที่นิวโทรฟิลต่ำนาน 1-7 วัน 60 เหตุการณ์ (ร้อยละ 62.5) นาน 8-14 วัน 26 เหตุการณ์ (ร้อยละ 27.1) และนานเกิน 14 วัน 10 เหตุการณ์ (ร้อยละ 10.4)

ตารางที่ 1:

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

	จำนวนเหตุการณ์ (96)	ร้อยละ
เพศของผู้ป่วย		
Male	46	47.9
Female	50	52.1
ช่วงอายุของผู้ป่วย (ปี)		
0 ถึง 5	57	59.4
6 ถึง 10	27	28.1
11 ถึง 15	12	12.5
Underlying disease		
None	82	85.4
Hypertension	6	6.3
Down's syndrome	4	4.2
Epilepsy	2	2.1
ชนิดของมะเร็ง		
ALL	34	35.4
AML	20	20.8
Lymphoma	3	3.1
Solid tumor	39	40.7
ยาเคมีบำบัดที่ได้รับ		
Vincristine+Doxorubicin+Cyclophosphamide	11	11.5
Vincristine+Doxorubicin+L-asparaginase	9	9.4
Topotecan+Cyclophosphamide	6	6.3
Ifosfamide+Carboplatin+Etoposide	5	5.2
Cytarabine+Etoposide	5	5.2
Cytarabine	4	4.2
Vincristine+Methotrexate	4	4.2
เริ่มมีไข้หลังให้เคมีบำบัด (วัน)		
0 ถึง 7	43	44.8
8 ถึง 14	45	46.9
>14	8	8.3

ตารางที่ 2:

อาการแสดงและตรวจร่างกาย

	จำนวนเหตุการณ์ (96)	ร้อยละ
อาการแสดง		
ไม่พบอาการจำเพาะ	38	39.6
ไอ/น้ำมูก	18	18.7
ถ่ายเหลว	16	16.7
แผลในปาก/ลำคอ/ทวารหนัก	14	14.6
หายใจเร็ว	11	11.5
คลื่นไส้/อาเจียน	11	11.5
แผล ผื่น ตุ่มที่ผิวหนัง	7	7.3
ปวดท้อง	5	5.2
อุณหภูมิร่างกายสูงสุด (°C)		
38.0-39.0	54	56.3
39.1-40	26	27.1
>40.0	16	16.7
ตรวจร่างกาย		
ไม่พบสิ่งผิดปกติ	45	46.9
Mucositis	16	16.7
Tachypnea	14	14.6
Dehydration	14	14.6
Skin lesion	11	11.5
Cyanosis	6	6.3
Hepatomegaly	6	6.3
Splenomegaly	3	3.1
Perianal abscess	1	1
Other	8	8.3
• Seizure	3	3.1
• Hypotension	2	2.1
• Comatose	1	1
• Abscess at back	1	1
• Periorbital cellulitis	1	1

การหาสาเหตุของภาวะใช้ร่วมกับนิวโมฟิลในเลือดต่ำ ส่วนใหญ่ไม่พบสาเหตุ 44 เหตุการณ์ (ร้อยละ 45.8) พบเป็น ปอดติดเชื้อ 14 เหตุการณ์ (ร้อยละ 14.6) acute gastroenteritis 12 เหตุการณ์ (ร้อยละ 12.5) ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ 10 เหตุการณ์ (ร้อยละ 10.4) เยื่อช่องปาก/ทางเดินอาหารอักเสบ 9 เหตุการณ์ (ร้อยละ 9.4) ติดเชื้อในกระแสเลือด จำนวน 9 เหตุการณ์ (ร้อยละ 9.4) รายละเอียดแสดงใน ตารางที่ 3

การเพาะเชื้อจากตัวอย่างตรวจทั้งหมด 275 ตัวอย่าง พบเชื้อก่อโรค 33 ตัวอย่าง (ร้อยละ 12) ส่งเพาะเชื้อจากเลือด 96 ตัวอย่าง พบเชื้อก่อโรค 9 ตัวอย่าง (ร้อยละ 9.4) ส่งเพาะเชื้อ จากปัสสาวะ 96 ตัวอย่าง พบเชื้อก่อโรค 10 ตัวอย่าง (ร้อยละ 10.4) ส่งเพาะเชื้อจากเสมหะ 26 ตัวอย่าง พบเชื้อก่อโรค 6 ตัวอย่าง (ร้อยละ 23.1) ส่งเพาะเชื้อจากอุจจาระ 57 ตัวอย่าง พบเชื้อก่อโรค 8 ตัวอย่าง (ร้อยละ 14) จากผลเพาะเชื้อก่อโรค 33 ตัวอย่าง พบเชื้อแบคทีเรีย 26 ตัวอย่าง (ร้อยละ 78.8) เป็นแกรมลบ ร้อยละ 89.7 (*Escherichia coli* ร้อยละ 34.6,

Pseudomonas aeruginosa ร้อยละ 19.2, *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 15.4) แกรมบวก ร้อยละ 10.3 (*Enterococcus spp.* ร้อยละ 66.7, *Staphylococcus aureus* (methicillin sensitive) ร้อยละ 33.3) เชื้อราเป็น *Candida albican* 6 ตัวอย่าง (ร้อยละ 18) parasite เป็น *Blastocytis hominis* 1 ตัวอย่าง (ร้อยละ 3) พบความชุก ของการติดเชื้อแบคทีเรียในภาวะใช้ร่วมกับนิวโมฟิล ในเลือดต่ำในมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดร้อยละ 27.1 (แบคทีเรียแกรมลบ ร้อยละ 24.3, แกรมบวก ร้อยละ 2.8) พบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาโดยสร้าง expanded spectrum beta-lactamase (ESBL) 4 เหตุการณ์ (ร้อยละ 12.1) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 4 ผลการตรวจห้องปฏิบัติการอื่นที่เป็นผลบวก ได้แก่ serum galactomannan positive 2 ตัวอย่าง Influenza rapid test positive 2 ตัวอย่าง PCR for CMV positive 1 ตัวอย่าง PCR for herpes positive 1 ตัวอย่าง

ตารางที่ 3:

การวินิจฉัยสาเหตุของไข้

การวินิจฉัยโรค	จำนวนเหตุการณ์ (96)	ร้อยละ
ไม่ทราบสาเหตุ	44	45.8
Pneumonia	14	14.6
Acute gastroenteritis	12	12.5
Urinary tract infection	10	10.4
Mucositis	9	9.4
Septicemia	9	9.4
Oral candidiasis	3	3.1
Phlebitis	3	3.1
Influenza	2	2.1
Invasive aspergillosis	2	2.1
Periorbital cellulitis	1	1
Herpes zoster	1	1
CMV pneumonitis	1	1
Varicella encephalitis	1	1
Fournier's gangrene	1	1

ตารางที่ 4:

ชนิดของเชื้อและตำแหน่งที่พบเชื้อ

เชื้อก่อโรค* (ร้อยละ)	ผลการเพาะเชื้อ (n=33)			
	เลือด**	ปัสสาวะ	เสมหะ	อุจจาระ
Gram negative	11 (33.3)	6 (18.2)	5 (15.2)	4 (12.1)
<i>Escherichia coli</i>	3 (9.1)	5 (15.2)	1 (3)	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (6.1)	1 (3)	1 (3)	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (12.1)	0	1 (3)	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (3)	0	0	0
<i>Morganella morganii</i>	1 (3)	0	0	0
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	1 (3)	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	1 (3)	0
<i>Salmonella group B</i>	0	0	0	3 (9.1)
<i>Salmonella group C</i>	0	0	0	1 (3)
Gram positive	1 (3)	2 (6.1)	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin sensitive)	1 (3)	0	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1 (3)	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1 (3)	0	0
Fungus				
<i>Candida albican</i>	0	2 (6.1)	1 (3)	3 (9.1)
Parasite				
<i>Blastocytis hominis</i>	0	0	0	1 (3)

* พบเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพ: *E.coli* ESBL 1 เหตุการณ์ในผลเพาะเชื้อปัสสาวะ, *K. pneumoniae* ESBL 1 เหตุการณ์ในผลเพาะเชื้อในเลือดและ 1 เหตุการณ์ในผลเพาะเชื้อปัสสาวะ, *E. cloacae* ESBL 1 เหตุการณ์ ในผลเพาะเชื้อในเลือด

* พบเชื้อ 2 ชนิด 3 ตัวอย่าง: *K. pneumoniae* และ *E. coli*, *P. aeruginosa* และ *E. coli*, *P. aeruginosa* และ *S. aureus*

การรักษาพบว่ายาต้านจุลชีพที่ใช้เป็นตัวแรกมากที่สุด ได้แก่ ceftazidime ร่วมกับ amikacin 66 เหตุการณ์ (ร้อยละ 68.8) รองลงมาเป็น piperacillin/sulbactam ร่วมกับ amikacin 8 เหตุการณ์ (ร้อยละ 8.3) meropenem ร่วมกับ vancomycin 4 เหตุการณ์ (ร้อยละ 4.2) มีการเปลี่ยนยาต้านจุลชีพหลังจากผ่านไป 48 ชั่วโมงทั้งหมด 53 เหตุการณ์ (ร้อยละ 55.2) โดยเปลี่ยนเพราะอาการแย่ลง 20 เหตุการณ์ (ร้อยละ 20.8) การเปลี่ยนยาต้านจุลชีพให้ meropenem 30 เหตุการณ์ (ร้อยละ 31.3) vancomycin 16 เหตุการณ์ (ร้อยละ 16.7) ciprofloxacin 15 เหตุการณ์ (ร้อยละ 15.6) เพิ่มยา amphotericin B 14 เหตุการณ์ (ร้อยละ 14.6) (ตารางที่ 5) ได้รับ G-CSF ขณะรักษาทั้งหมด 58 เหตุการณ์ (ร้อยละ 60.4) โดยได้รับเป็นระยะเวลา 1-10 วัน 38 เหตุการณ์ (ร้อยละ 39.6) และมากกว่า 10 วัน 20 เหตุการณ์ (ร้อยละ 20.8)) ไม่ได้รับ G-CSF เหตุการณ์ 38 (ร้อยละ 39.6) ผลการรักษาพบว่าหายป่วย 81 เหตุการณ์ (ร้อยละ 84.4) มีภาวะแทรกซ้อน 10 เหตุการณ์ (ร้อยละ 10.4) ได้แก่ respiratory failure 4 เหตุการณ์, seizure 3 เหตุการณ์, cardiomyopathy 2 เหตุการณ์, pancreatitis 1 เหตุการณ์ พบผู้ป่วยเสียชีวิต 5 ราย (ร้อยละ 5.2) เป็นผู้ป่วย germ cell tumor 2 ราย neuroblastoma 2 ราย และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ 1 ราย เสียชีวิตจากปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาล 2 ราย ปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลร่วมกับติดเชื้อในกระแสเลือด 1 ราย ติดเชื้อในกระแสเลือด 1 ราย CMV pneumonitis ร่วมกับ acute respiratory distress syndrome (ARDS) และ tension pneumothorax 1 ราย

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ได้แก่ ระยะเวลาที่มีไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำนานมากกว่า 7 วัน (Adjusted OR 22.0; 95%CI: 2.3 – 211.7; p 0.007) (ตารางที่ 6)

วิจารณ์

พบสาเหตุของภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำร้อยละ 54.2 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Wangirapan A¹¹ และ El-Mahallawy H² ซึ่งพบสาเหตุร้อยละ 54.1 และ 58

ตามลำดับ แต่แตกต่างจากการศึกษาของ Cortés JA⁵ ซึ่งพบการติดเชื้อร้อยละ 65 และ Sanpakit K¹⁰ ซึ่งพบเพียงร้อยละ 25 ตำแหน่งติดเชื้อที่พบเรียงลำดับจากมากไปน้อยจากการศึกษานี้ ได้แก่ ปอดติดเชื้อ (ร้อยละ 14.6) ทางเดินอาหาร (ร้อยละ 12.5) ทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 10.4) mucositis (ร้อยละ 9.4) ติดเชื้อในกระแสเลือด (ร้อยละ 9.4) เมื่อเปรียบเทียบการศึกษาของ El-Mahallawy H² พบสาเหตุจากการติดเชื้อระบบทางเดินอาหารมากที่สุด (ร้อยละ 18) ทางเดินหายใจส่วนล่าง (ร้อยละ 13.3) ผิวหนัง (ร้อยละ 8) คออักเสบ (ร้อยละ 7) ติดเชื้อจากสายสวนหลอดเลือดดำ (ร้อยละ 6) และการศึกษาของ Cortés JA⁵ พบติดเชื้อในกระแสเลือด (ร้อยละ 27.7) ทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 19) ทางเดินอาหาร (ร้อยละ 19) ผิวหนัง (ร้อยละ 15) แผลในช่องปาก (ร้อยละ 12) การศึกษาของ Sanboonrat P และคณะ⁹ ที่โรงพยาบาลขอนแก่น พบการติดเชื้อที่ช่องปาก (ร้อยละ 29.2) ทางเดินหายใจ (ร้อยละ 24.5) กระแสเลือด (ร้อยละ 16.7) ทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 14.6) ผิวหนังและเนื้อเยื่อ (ร้อยละ 8.3) การศึกษาของ Sanpakit K¹⁰ ที่โรงพยาบาลศิริราช พบติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ 8.8) แผลในช่องปาก (ร้อยละ 4.7) ติดเชื้อในกระแสเลือด (ร้อยละ 4.1) เยื่ออักเสบ (ร้อยละ 3.4) ลำไส้อักเสบ (ร้อยละ 1.4) การศึกษา Wangirapan A¹¹ ที่มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบอาการทางระบบทางเดินหายใจส่วนบน (ร้อยละ 27.2) ระบบทางเดินอาหาร (ร้อยละ 13.8) ระบบผิวหนัง (ร้อยละ 7.9) รอยโรคในช่องปาก (ร้อยละ 5.9) ทางเดินหายใจส่วนล่าง (ร้อยละ 3.9) แม้โดยรวมตำแหน่งของการติดเชื้อในแต่ละการศึกษา^{2,5,9-11} จะเหมือนกัน แต่ตำแหน่งติดเชื้อที่เป็นสาเหตุมากที่สุด 5 อันดับแรกของแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน สิ่งสำคัญในการวินิจฉัยสาเหตุของไข้และดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ คือ การซักประวัติ ตรวจร่างกายโดยละเอียด ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเพื่อหาตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ หลังจากให้ยาต้านจุลชีพเบื้องต้น ต้องติดตามอาการและอาการแสดงอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ยังไม่ทราบสาเหตุของไข้และตำแหน่งของการติดเชื้อ

ตารางที่ 5:

การรักษา

	จำนวนเหตุการณ์ (96)	ร้อยละ
ยาฆ่าเชื้อที่ได้รับตัวแรก		
Ceftazidime+Amikacin	66	68.7
Piperacillin/sulbactam+Amikacin	8	8.3
Meropenem+Vancomycin	4	4.2
Meropenem+Amikacin	4	4.2
Piperacillin/sulbactam	2	2.1
Meropenem+Piperacillin/sulbactam	2	2.1
Piperacillin/sulbactam+Ciprofloxacin	2	2.1
Piperacillin/sulbactam+Fluconazole	2	2.1
Meropenem	2	2.1
Piperacillin/sulbactam+Acyclovir	1	1
Ceftazidime	1	1
Meropenem+Ciprofloxacin	1	1
Acyclovir+Ciprofloxacin+Cefazolin	1	1
มีการเปลี่ยนยาฆ่าเชื้อหลังจากรักษาไปแล้ว 48 ชั่วโมง		
ไม่เปลี่ยน	43	44.8
เปลี่ยน	53	55.2
- ใช้ไม่ลดลง	15	15.6
- อาการแย่ลง	20	20.8
- ปรับยาฆ่าเชื้อตามผลเพาะเชื้อ	11	11.5
- อาการดีขึ้น เปลี่ยนเป็นยากิน	7	7.3
ยาฆ่าเชื้อที่ได้รับตัวถัดไป		
Meropenem	30	31.2
Vancomycin	16	16.6
Ciprofloxacin	15	15.6
Amphotericin B	14	14.6
Amikacin	10	10.4
Piperacillin/sulbactam	10	10.4
Metronidazole	7	7.3
Fluconazole	5	5.2
Acyclovir	5	5.2
Sulperazone	3	3.1
Cotrimoxazole	3	3.1
Azithromycin	2	2.1
Oseltamivir	2	2.1
Oral antibiotics*	8	8.3

* ได้แก่ Amoxicillin/clavulanic, Ciprofloxacin, Cefspan, Cefdinir

ตารางที่ 6:

ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต

ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง	Outcome (เหตุการณ์)		Adj. Odd ratio	95%CI	P value
	ไม่เสียชีวิต (n=91)	เสียชีวิต (n=5)			
เพศ					
ชาย	44	2	1.4	0.2-8.8	0.962
หญิง	47	3			
ระยะเวลาที่มี Febrile neutropenia					
≤7 วัน	77	1	22.0	2.3-211.7	0.007*
>7 วัน	14	4			
ชนิดมะเร็ง					
Leukemia	53	1	5.6	0.6-51.9	0.123
Other	38	4			
การกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง					
มี	9	1	0.4	0.04-4.4	0.454
ไม่มี	82	4			
โรคประจำตัว					
มี	13	1	0.7	0.07-6.4	0.799
ไม่มี	78	4			
ผลเพาะเชื้อในเลือด					
ขึ้นเชื้อ	7	2	0.1	0.02-0.9	0.100
ไม่ขึ้นเชื้อ	84	3			
Absolute neutrophil count (cells/mm ³)					
≤100	70	4	0.8	0.09-7.9	0.847
>100	21	1			
Endotracheal tube					
ใช้	5	4	0.02	0.002-0.2	0.161
ไม่ใช้	86	1			
เปลี่ยนยาต้านจุลชีพหลัง 48 ชั่วโมง					
ใช่	48	5	0.9	0.8-1.0	0.110
ไม่ใช่	43	0			

*p < 0.05

การศึกษานี้พบความชุกของการติดเชื้อแบคทีเรีย ร้อยละ 27.1 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Lam JC⁴ และ การศึกษาของ Sanpakit K¹⁰ ซึ่งพบความชุกร้อยละ 22.7 และ 25 ตามลำดับ แต่น้อยกว่าการศึกษาของ Cortés JA⁵ ซึ่งพบถึงร้อยละ 65 และ Sanboonrat P และคณะ⁹ พบร้อยละ 36 การศึกษานี้พบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 89.7 แกรมบวก ร้อยละ 10.3 ใกล้เคียงกับการศึกษาของ ดวงพรและคณะ¹² ที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ซึ่งพบ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ร้อยละ 75.9 แบคทีเรียแกรมบวก ร้อยละ 17.2 และการศึกษาของ Sanboonrat P และคณะ⁹ ที่โรงพยาบาลขอนแก่น พบเชื้อแกรมลบร้อยละ 52 เชื้อแกรมบวก ร้อยละ 20 แตกต่างจากการศึกษาของ Cortés JA⁵ พบเชื้อ แกรมลบและแกรมบวกใกล้เคียงกัน (ร้อยละ 46.4 และ 38.4 ตามลำดับ) และการศึกษาของ Lam JC⁴ ซึ่งพบแบคทีเรีย แกรมบวกและแกรมลบเท่ากันที่ร้อยละ 36.4

แบคทีเรียแกรมลบที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ *E. coli* (ร้อยละ 34.6), *P. aeruginosa* (ร้อยละ 19.2), *K. pneumoniae* (ร้อยละ 15.4) ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Lam JC⁴ ที่พบ *E. coli* (ร้อยละ 16.1), *P. aeruginosa* (ร้อยละ 10.5), *K. pneumoniae* (ร้อยละ 6.4) และการศึกษาของ Cortés JA⁵ ที่พบ *E. coli* (ร้อยละ 46.1), *K. pneumoniae* (ร้อยละ 17.3), *P. aeruginosa* (ร้อยละ 9.6) แตกต่างจากการศึกษา Sanboonrat P และคณะ⁹ ที่พบ *A. baumannii* มากที่สุด (ร้อยละ 16), *E. coli* (ร้อยละ 12), *Klebsiella spp.* (ร้อยละ 12), *P. aeruginosa* (ร้อยละ 8) การศึกษานี้พบแบคทีเรีย แกรมบวก ได้แก่ *Enterococcus spp.* (ร้อยละ 66.7) และ methicillin sensitive *S. aureus* (ร้อยละ 33.3) ขณะที่ การศึกษาของ Sanboonrat P และคณะ⁹ พบ *Enterococcus spp.* (ร้อยละ 12) และ methicillin sensitive *S. aureus* (ร้อยละ 8) แตกต่างกับการศึกษาของ Lam JC⁴ ซึ่งพบ *S. aureus* (ร้อยละ 21.8), *Bacillus spp.* (ร้อยละ 6.4), coagulase-negative *Staphylococcus* (ร้อยละ 4.8) และ การศึกษาของ Cortés JA⁵ พบ *S. aureus* (ร้อยละ 20.9),

S. epidermidis (ร้อยละ 18.6), *Enterococcus faecalis* (ร้อยละ 16.2) เนื่องจากความชุกและชนิดของเชื้อแบคทีเรีย ก่อโรคที่พบในผู้ป่วยมะเร็งเด็กได้รับยาเคมีบำบัด ที่มีใช้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำ ในแต่ละสถานพยาบาลมีความแตกต่างกัน ชนิดของยาต้านจุลชีพเบื้องต้นในการรักษาก่อนทราบผล เพาะเชื้อในแต่ละสถานพยาบาลจึงแตกต่างกัน การทราบ ชนิดเชื้อก่อโรคและแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพ ของแต่ละสถานพยาบาล จึงมีประโยชน์ในการพิจารณาชนิด ของยาต้านจุลชีพในการเริ่มรักษาก่อนทราบผลเพาะเชื้อ

ยาต้านจุลชีพที่ใช้เริ่มต้นในการรักษามากที่สุด ในการศึกษานี้ ได้แก่ ceftazidime ร่วมกับ amikacin (ร้อยละ 68.7) พบว่าหลังจากเริ่มรักษาได้ 48 ชั่วโมง ต้องเปลี่ยนยาต้านจุลชีพเนื่องจากอาการแย่ลงถึงร้อยละ 21 โดยยาต้านจุลชีพขนานถัดไปที่ใช้มากที่สุดได้แก่ meropenem (ร้อยละ 31.2) และ vancomycin (ร้อยละ 16.6) ทั้งนี้เนื่องจาก ยา ceftazidime ร่วมกับ amikacin ออกฤทธิ์ไม่กว้างเพียงพอ ในการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุ โดยเฉพาะ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายขนานและแบคทีเรีย แกรมบวก ทั้งนี้แนวทางมาตรฐานการดูแลผู้ป่วยไข้ที่มีภาวะ นิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัด¹⁹⁻²¹ แนะนำในรายที่ อาการคงที่ให้เริ่มรักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อ *P. aeruginosa* ทางหลอดเลือดดำขนานใดขนานหนึ่งต่อไปนี้ ภายใน 2 ชั่วโมง ได้แก่ piperacillin-tazobactam หรือ cepharosporin (เช่น cefepime) หรือ carbapenem (เช่น meropenem หรือ imipenem-cilastatin) ในรายที่ อาการไม่คงที่หรือรุนแรงหรือสงสัยเชื้อดื้อยา ควรให้ยาที่มี ฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแกรมลบเพิ่มอีก 1 ขนานร่วมกับยาขนานแรก เช่น aminoglycosides หรือ ciprofloxacin เป็นต้น รวมทั้ง พิจารณาให้ยาที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแกรมบวกที่ดื้อยาด้วย โดยเฉพาะถ้ามี cellulitis, mucositis การติดเชื้อของ สายสวนหลอดเลือด หรือมีประวัติติดเชื้อกรัมบวกดื้อยา เช่น vancomycin เป็นต้น

การศึกษานี้ พบผู้ป่วยเสียชีวิต 5 เหตุการณ์ (ร้อยละ 5.2) ใกล้เกี่ยวกับการศึกษาของ El-Mahallawy H² และ Cortés JA⁵ ซึ่งพบอัตราเสียชีวิตร้อยละ 7.5 และ 7.7 ตามลำดับ ต่างจากการศึกษาของ Al-Mulla NA⁷ ที่พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 10.8 และการศึกษาของ Sanboonrat P และคณะ⁹ ที่พบอัตราการเสียชีวิตถึงร้อยละ 16.9 การศึกษานี้ พบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เสียชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระยะเวลาที่มีไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำนานมากกว่า 7 วัน (Adjusted OR 22.0; 95%CI: 2.3 – 211.7; p 0.007) ซึ่งเหมือนกับการศึกษาของ El-Mahallawy H² นอกจากนี้ มีการศึกษาพบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เสียชีวิต ได้แก่ การเพาะเชื้อในกระแสเลือดเป็นผลบวก การกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง อายุน้อยกว่า 7 ปี จำเป็นต้องได้รับออกซิเจน² และการให้ยาต้านจุลชีพไม่เหมาะสม⁵ แต่ไม่พบเป็นปัจจัยเสี่ยงในการศึกษา

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ

1. การศึกษานี้พบการติดเชื้อแบคทีเรียร้อยละ 27.1 เป็นแบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 89.7 (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*) และแกรมบวกร้อยละ 10.3 (*Enterococcus spp.* และ methicillin sensitive *S. aureus*) และพบอัตราติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาโดยสร้าง ESBL ร้อยละ 12.1 ดังนั้นการเริ่มต้นรักษาด้วย ceftazidime ร่วมกับ amikacin อาจไม่เพียงพอ เนื่องจากพบว่าต้องเปลี่ยนยาด้านจุลชีพหลังจากเริ่มรักษา 48 ชั่วโมงเนื่องจากอาการเลวลงถึงร้อยละ 21 โดยเปลี่ยนเป็น meropenem (ร้อยละ 31.2) และ vancomycin (ร้อยละ 16.6) การเริ่มรักษาด้วยยาด้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมแบคทีเรียแกรมลบดื้อยารวมทั้งแบคทีเรีย แกรมบวก เช่น piperacillin-tazobactam หรือ cefepime หรือ carbapenems ร่วมกับ aminoglycosides หรือ ciprofloxacin เป็นต้น ถ้ามี mucositis หรือการติดเชื้อของสายสวนหลอดเลือด หรือมีประวัติติดเชื้อกรั้มบวกดื้อยา ควรให้ vancomycin ร่วมด้วย

2. การศึกษานี้พบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 5.2 ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เสียชีวิต คือ ระยะเวลาที่มีไข้ร่วมกับนิวโทรฟิลต่ำนานมากกว่า 7 วัน ดังนั้น หากผู้ป่วยเด็กมะเร็ง

ที่ได้รับเคมีบำบัดมีใช้นานมากกว่า 7 วัน ให้รับมาโรงพยาบาล เพื่อรับการรักษาอย่างเหมาะสม และต้องติดตามการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิดและให้การรักษาอย่างทันท่วงที เพื่อลดผลแทรกซ้อนและการเสียชีวิตได้

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมการวิจัยและคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย คณะบดี คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล หัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์ ที่อนุญาตให้เสนอผลงานวิจัยนี้ นักสถิติ เจ้าหน้าที่ของศูนย์ส่งเสริมการวิจัย และพยาบาลประจำหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดถึงวิกฤต คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชิตราชมงคล ซึ่งมีส่วนสำคัญอย่างยิ่งที่ทำให้การวิจัยนี้สำเร็จลงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Ozdemir ZC, Koc A, Aycicek A. Microorganisms isolate from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Sanliurfa, Turkey. Turk J Pediatr. 2016;58:47-53.
2. El-Mahallawy, Hadir H, Abdel R. Chemotherapy induced febrile neutropenia and its association with nosocomial bacteremia: risk factor and prognosis. Bull High Inst Public Health. 2008; 38:818-34.
3. Aslan S, Citak EC, Yis R, Degirmenci S, Arman D. Bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility pattern of bloodstream infections in children with febrile neutropenia: Experience of single center in southeast of Turkey. Indian J Microbiol. 2012;52:203-8.

4. Lam JC, Chai JY, Wong YL, Tan NW, Ha CT, Chan MY, et al. Causative pathogens of febrile neutropenia in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Ann Acad Med Singapore*. 2015;44:530-4.
5. Cortés JA, Cuervo S, Gómez CA, Bermúdez D, Martínez T, Arroyo P. Febrile neutropenia in the tropics: A description of clinical and microbiological findings and their impact on inappropriate therapy currently used at an oncological reference center in Colombia. *Biomédica*. 2013;33:70-7.
6. Robles MA, Ojha RP, González M, Ojeda-Diezbarroso K, Dorantes-Acosta E, Jackson BE, et al. Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City. *Am J Infect Control*. 2014;42:1235-7.
7. Al-Mulla NA, Taj-aldeen SJ, Shafie SE, Janahi M, Al-Nasser AA, Chandra P. Bacterial bloodstream infections and antimicrobial susceptibility pattern in pediatric hematology/oncology patients after anticancer chemotherapy. *Infect Drug Resist*. 2014;7:289-99.
8. Viscoli C, Varnier O, Machett M. Infections in patients with febrile neutropenia: Epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005;40:S240-5.
9. Sanboonrat P, Chainansamit S, Sriraksa K. Febrile neutropenia in children with acute leukemia. *Khon Kaen Med J*. 2009;33:2-8.
10. Sanpakit K, Phuakpet K, Veerakul G, Narkbunnam N, Choekphaibulkit K. Evaluation of guideline for treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2005; 88: S124-34.
11. Wangirapan A, Natesirinilkul R, Thanarattanakorn P, Charoenkwan P. Bacteremia in oncologic pediatric patients with febrile neutropenia at Chiang Mai University Hospital between 2007 and 2009. *Chiang Mai Med J*. 2012;51:71-8.
12. Borisutbuathip D, Kongpanvijit O. Febrile neutropenia in acute leukemic patients receiving chemotherapy at Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University. *Vajira Med J*. 2014;58:21-32.
13. Downes KJ, Zaoutis TE, Shah SS. Guidelines for management of children with fever and neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013; 2:281-5.
14. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: Risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. 2004;100:228-37.
15. Oberoi S, Suthar R, Bansal D, Marwaha RK. Febrile neutropenia: Outline of management. *Indian J Pediatr*. 2013;80:138-43.
16. Expert Committee of Thai Pediatric Nephrology Association. Clinical practice guideline of urinary tract infection in children aged 2 months to 5 years. [cited 2017 Dec 1] Available from: <http://www.thaipediatrics.org/Media/media-20161208143440.pdf>.
17. Danchaivijitr S, Dhiraputra C, Santiprasitkul S, Judang T. Prevalence and impact of nosocomial infections in Thailand 2001. *J Med Assoc Thai*. 2005;88:S1-9.
18. Rajesh V, Stephen T, Douglas E. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Dent Clin North Am*. 2008;52:1-17.

19. Tantracheewathorn T. Infections in immunocompromised host. In: Watanaveeradej V, Chokephaibulkit K, eds. Update on pediatric infectious diseases 2017. Bangkok: Beyond Enterprise, Ltd; 2017. p.212-34.
20. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases society of America. Clin Infect Dis. 2011;52:e56-e93.
21. Fisher BT, Sung L. The febrile neutropenic patient. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SK, Steinbach WJ, Hotez PJ, eds. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. p.921-33.