

# ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในโรงพยาบาลศูนย์นครปฐม Febrile Neutropenia in Post-Chemotherapeutic Patients in Nakhonpathom Hospital

ศรุตฯ ฟักนวม พ.บ.,  
ว.ว. อายุรศาสตร์โรคเลือด  
กลุ่มงานอายุรกรรม  
โรงพยาบาลนครปฐม  
จังหวัดนครปฐม

Saruta Faknuam M.D.,  
Thai Board of Adult Hematology  
Division of Medicine  
Nakhonpathom Hospital  
Nakhon Pathom

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด อัตราการเสียชีวิตและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตจากภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด

**วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดที่มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 15 ปี ตั้งแต่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2561 โดยศึกษาอุบัติการณ์ อัตราการเสียชีวิตและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยทั้งสิ้น 188 ราย เป็นหญิงร้อยละ 60 มีอุบัติการณ์เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด ร้อยละ 3.5 มีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 18 จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต ได้แก่ ระดับ neutrophils ตั้งต้นที่ต่ำกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม. (OR 3.76, 95% CI 1.26-11.22  $p = .018$ ) ECOG score ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป (OR 3.59, 95% CI 1.22-10.58  $p = .02$ ) และระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มมีไข้จนกระทั่งได้รับยาต้านจุลชีพเกิน 4 ชั่วโมง (OR 16.16, 95% CI 3.48-74.99,  $p < .001$ ) อย่างไรก็ตามชนิดของมะเร็งไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต

**สรุป:** การศึกษานี้พบอุบัติการณ์เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดในอัตราส่วนที่ต่ำ แต่กลับพบว่ามีอัตราการเสียชีวิตที่สูง ดังนั้น การรักษาจึงต้องคำนึงถึงลักษณะทางกายภาพของผู้ป่วย ระดับ neutrophil และช่วงเวลาของการได้รับยาต้านจุลชีพตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มมีไข้

**คำสำคัญ :** ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มะเร็ง ยาเคมีบำบัด มะเร็งโลหิตวิทยา

วารสารแพทยเขต 4-5 2563 ; 39(1) : 25-34.

## Abstract

**Background :** Febrile neutropenia (FN) is a serious and potentially life-threatening condition that may develop in patients with cancer who receive myelosuppressive chemotherapy.

**Objectives :** This study aims to identify the incidence rate, mortality rate and factors associated mortality in FN patients.

**Methods :** Retrospective study was conducted at Nakhonpathom Hospital during January 1, 2014 and December 31, 2018. Eligible patients were adults, aged  $\geq 15$  years, who had FN due to chemotherapy. Baseline characteristics, site and type of infection were collected. Incidence and mortality of FN were studied. The factors associated mortality outcome were evaluated using multivariate logistic regression analysis.

**Results:** There were 188 patients and 60% were female. The incidence rate of FN in post-chemotherapeutic patients was 3.5% and mortality rate was 18%. Result of multivariate logistic regression analysis indicated that important factors associated with mortality outcome, including more than 4 hours before adequate antibiotic therapy (OR 16.16, 95%CI 3.48-74.99,  $p < .001$ ); absolute neutrophil count (ANC) less than 100 cells per microliter (OR 3.76, 95%CI 1.26-11.22,  $p = .018$ ); and ECOG score at least 3 (OR 3.59, 95%CI 1.22-10.58  $p = .020$ ). Type of cancer did not influence mortality outcome.

**Conclusions:** FN in adults results in significant mortality in hospitalized patients. Factors associated with increased mortality include time before adequate antibiotic therapy, ANC and ECOG score.

**Keywords :** febrile neutropenia, cancer, chemotherapy, hematologic malignancy

*Reg 4-5 Med J 2020 ; 39(1) : 25-34.*

## บทนำ

ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด เป็นภาวะที่พบได้บ่อยและนำมาซึ่งการสูญเสียทรัพยากรทางสาธารณสุขเป็นอย่างมาก ปัจจุบันมีการศึกษาในเรื่องดังกล่าวกันอย่างแพร่หลาย<sup>1,2</sup> พบว่าในปี 2557 เป็นต้นมาจนถึงปี 2559 มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลนครปฐมเพิ่มสูงขึ้นทุกปี อีกทั้งยังมีจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากภาวะดังกล่าวสูงขึ้นทุกปีเช่นกัน จึงได้มีการแก้ปัญหาเบื้องต้นด้วยการจัดทำห้องแยกโรคภูมิคุ้มกันต่ำขึ้นซึ่งจำเป็นต้องสูญเสียงบประมาณและรายได้จากห้องพิเศษของโรงพยาบาล ปัญหาและการแก้ไขภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

ภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดดังกล่าวนั้น ยังไม่เคยได้รับการประเมินผล ในแง่อัตราการเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิต รวมทั้งปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วย ในภาวะนี้ เพื่อเป็นการวางแผนแก้ไขปัญหาลและพัฒนาการดูแลผู้ป่วยต่อไป

ในปัจจุบันมีการใช้การประเมินความเสี่ยงโดยการทำนายโอกาสเกิด ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ภายหลังการได้รับเคมีบำบัดจาก The Multinational Association for Supportive Care in Cancer<sup>3</sup> แต่เนื่องจากการประเมินที่ใช้ปัจจัยหลายอย่างนำมาคิดคำนวณทำให้ความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้ในเวชปฏิบัติจริงนั้นลดลง

การศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัด และอัตราการเสียชีวิตจากภาวะดังกล่าวกับปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เพื่อมุ่งเน้นให้สามารถนำผลที่ได้ไปใช้ได้จริงในการดูแลผู้ป่วยในโรงพยาบาลนครปฐม

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด
2. เพื่อศึกษาอัตราการเสียชีวิตจากภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด
3. เพื่อศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิตจากภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด

### วิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาวิจัยย้อนหลังเชิงวิเคราะห์ (retrospective analytic study) กลุ่มตัวอย่างประชากรที่ใช้ในการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ คือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลนครปฐม ตั้งแต่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2561 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยคือแบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคล ลักษณะทางคลินิก ความรุนแรงของโรค ผลการรักษา และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ผลระดับเม็ดเลือดขาว ผลเพาะเชื้อ

การศึกษานี้ผ่านคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยเลขที่ 034/2519 (ขอวันที่ 1 สิงหาคม 2562)

### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย febrile neutropenia ตาม ICD10: D70 ที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน ในหอผู้ป่วยโรงพยาบาลนครปฐม

### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัย (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่ไม่ได้เกิดจากยาเคมีบำบัด

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม Stata version 14 โดยใช้ข้อมูลดังนี้

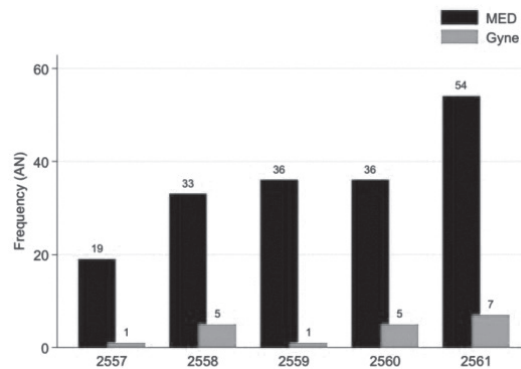
1. ข้อมูลทั่วไป อุบัติการณ์ของภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำคำนวณจากสัดส่วนของจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดต่อจำนวนผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีทั้งหมดในช่วงเวลา 5 ปี อัตราการเสียชีวิต วิเคราะห์ด้วยการแจกแจงความถี่และร้อยละ กราฟแท่งแสดงจำนวนครั้งของการนอนโรงพยาบาลและจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตในแต่ละปี
2. โดยนำมาวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้แก่ อายุ ช่วงเวลาที่ได้รับยาต้านจุลชีพหลังจากมีไข้ ชนิดของมะเร็ง ระดับเม็ดเลือดขาว ECOG group (Eastern Cooperative Oncology Group) ได้รับ GCSF (Granulocyte colony-stimulating factor) ตำแหน่งการติดเชื้อ BSI (bloodstream infection) pneumonia และการติดเชื้อกลุ่มที่ดื้อยา โดยใช้สถิติ simple logistic regression และ multiple logistic regression analysis โดยกำหนดให้  $p < .05$  เป็นค่าที่ถือว่ามีความสำคัญทางสถิติ

### ผลการศึกษา

การศึกษานี้ทำการเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2557 จนถึง 31 ธันวาคม 2561 รวมระยะเวลา 5 ปี โรงพยาบาลนครปฐมเก็บข้อมูลผลการสำรวจพบว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไข้จากภาวะเม็ดเลือด

ชาวตำภายหลังจากการได้ยาเคมีบำบัดในช่วงเวลาดังกล่าว ทั้งสิ้น 188 ราย เป็นชาย ร้อยละ 40 และหญิง ร้อยละ 60 และพบผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าวมากกว่า 1 ครั้ง จำนวน 8 รายจากผู้ป่วย 188 ราย เป็นชาย 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.3 เป็นหญิง 4 รายคิดเป็นร้อยละ 3.5 พบว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังจากการได้ยาเคมี

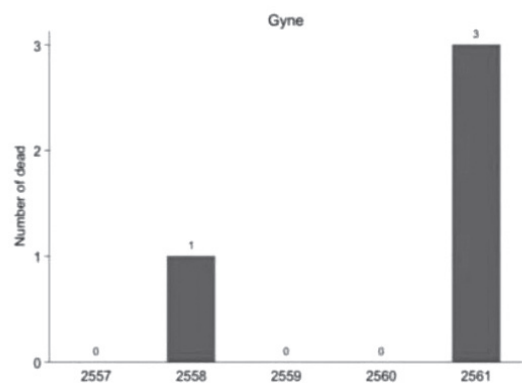
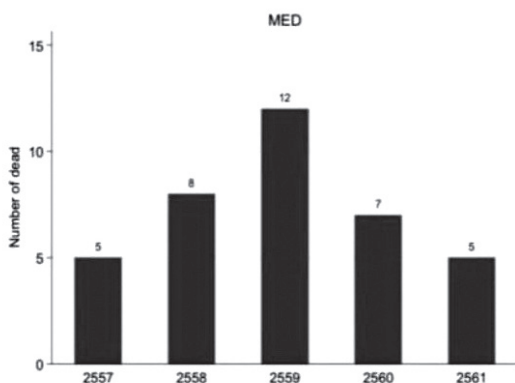
บำบัด นั้นได้รับการรักษาในโรงพยาบาลคือ อายุรกรรม 169 ครั้ง (ร้อยละ 90) และ นรีเวชกรรม 19 ครั้ง (ร้อยละ 10) มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ดังแสดงภาพที่ 1 พบว่าอัตราการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดเพิ่มมากขึ้นทุกปีตามลำดับ



ภาพที่ 1 แสดงจำนวนครั้งของการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้ยาเคมีบำบัดในแต่ละปี

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังจากการได้ยาเคมีบำบัด แบ่งตามกลุ่มอายุนั้นพบว่า อายุน้อยกว่า 40 ปี ร้อยละ 20.3 ตั้งแต่ 40 ถึง 60 ปี ร้อยละ 40.1 มากกว่า 60 ปี ร้อยละ 39.6 พบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยไข้

จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังจากการได้ยาเคมีบำบัดในแผนกอายุรกรรม และส่วนในแผนกนรีเวชกรรม ดังแสดงภาพที่ 2 พบอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นตามลำดับในช่วงปี 2557 ถึง 2559 และลดลงอย่างต่อเนื่องในช่วงปี 2559 ถึง 2561



ภาพที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังจากการได้ยาเคมีบำบัดในแผนกอายุรกรรมและนรีเวช

เพื่อศึกษาถึงความชุกของมะเร็งแต่ละชนิดที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ดังตารางแสดงเป็นร้อยละของผู้ป่วยที่เสียชีวิต ตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งแต่ละประเภทที่เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดกับจำนวนผู้ที่เสียชีวิตจากภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด

| Type of cancer                | จำนวนผู้ป่วย<br>(ร้อยละ) N=188 | จำนวนผู้เสียชีวิต<br>(ร้อยละ) |
|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| <b>Hematologic malignancy</b> |                                |                               |
| Acute leukemia                | 44 (23.4)                      | 11 (25.0)                     |
| Aggressive NHL                | 47 (25)                        | 8 (17.0)                      |
| Indolent NHL                  | 4 (2.1)                        | 1 (25.0)                      |
| Others                        | 2 (1.1)                        | 2 (100)                       |
| Chronic leukemia              | 1 (0.5)                        | 0                             |
| HD                            | 1 (0.5)                        | 0                             |
| <b>Solid cancer</b>           |                                |                               |
| Breast cancer                 | 31 (16.5)                      | 8 (25.8)                      |
| Gynecologic cancer            | 21 (11.2)                      | 4 (19.1)                      |
| Others                        | 15 (7.9)                       | 4 (26.7)                      |
| Colorectal cancer             | 13 (6.9)                       | 2 (15.4)                      |
| Lung cancer                   | 7 (3.7)                        | 0                             |
| Liver cancer                  | 2 (1.1)                        | 0                             |

การศึกษาอุบัติการณ์และอัตราการตายของภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยการเก็บข้อมูลรวมระยะเวลา 5 ปี ในโรงพยาบาลนครปฐมพบว่า มีอุบัติการณ์เกิด ร้อยละ 3.5 มีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 18

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มเสียชีวิตกับรอดชีวิตว่า มีความสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ ดังตารางที่ 2 พบว่า ระยะเวลาที่ได้รับยาด้านจุลชีพหลังจากมีอาการไข้เกิน

4 ชั่วโมงระดับเม็ดเลือดขาวที่ต่ำกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม. (absolute neutrophil count) performance status ตาม ECOG score ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป (คือ มีอาการเหนื่อยมากขึ้น ทำกิจวัตรประจำวันได้ แต่ไม่ทุกอย่าง ต้องพักระหว่างวันมากกว่าร้อยละ 50) นั้นสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบกลุ่มเสียชีวิตกับรอดชีวิตว่ามีความสัมพันธ์กับปัจจัยต่างๆ

| ปัจจัย                              | Univariable analysis |         | Multivariable analysis |         |
|-------------------------------------|----------------------|---------|------------------------|---------|
|                                     | OR (95% CI)          | p-value | aOR (95% CI)           | p-value |
| Age group (years), mean (SD)        |                      |         | NA                     |         |
| < 40                                | Reference            |         |                        |         |
| 40 – 60                             | 0.74 (0.26, 2.09)    | .568    |                        |         |
| > 60                                | 1.80 (0.69, 4.67)    | .229    |                        |         |
| ช่วงเวลาที่รับยาต้านจุลชีพหลังมีไข้ |                      |         |                        |         |
| น้อยกว่า 4 ชั่วโมง                  | Reference            |         | Reference              |         |
| มากกว่า 4 ชั่วโมง                   | 17.56 (4.03, 76.53)  | <.001   | 16.16 (3.48, 74.99)    | <.001   |
| Cancer type                         |                      |         | NA                     |         |
| Hemato                              | 1.15 (0.58, 2.30)    | .687    |                        |         |
| Solid CA                            | Reference            |         |                        |         |
| ระดับเม็ดเลือดขาว (ANC)             |                      |         |                        |         |
| <100                                | 2.03 (1.00-4.12)     | .051    | 3.76 (1.26-11.22)      | .018    |
| >100                                | Reference            |         | Reference              |         |
| ECOG group                          |                      |         |                        |         |
| 0/1                                 | Reference            |         | Reference              |         |
| 2/3                                 | 3.10 (1.45, 6.62)    | .003    | 3.59 (1.22, 10.58)     | .020    |
| ได้ GCSF                            | 0.50 (0.21, 1.16)    | .104    | 0.33 (0.10, 1.07)      | .065    |
| ตำแหน่งการติดเชื้อ, n (%)           |                      |         |                        |         |
| BSI                                 | 2.03 (0.94, 4.40)    | .071    | 0.95 (0.30, 3.04)      | .932    |
| Pneumonia                           | 3.38 (1.31, 8.69)    | .012    | 1.65 (0.34, 8.07)      | .535    |
| การติดเชื้อกลุ่มที่ดื้อยา, n (%)    | 4.29 (1.30, 14.09)   | .017    | 2.34 (0.32, 16.89)     | .399    |

ตารางที่ 3 แสดงผลชนิดของเชื้อและตำแหน่งติดเชื้อ

| Pathogen                            | Location                      |                               |                              |                              |                               |                               | Total |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
|                                     | BSI                           | UTI                           | Pneumonia                    | SSTI                         | GI                            | Unknown                       |       |
|                                     | N = 42<br>(19.3%)<br>(ร้อยละ) | N = 27<br>(12.4%)<br>(ร้อยละ) | N = 21<br>(9.6%)<br>(ร้อยละ) | N = 17<br>(7.8%)<br>(ร้อยละ) | N = 22<br>(10.1%)<br>(ร้อยละ) | N = 89<br>(40.8%)<br>(ร้อยละ) |       |
| Gram positive                       | 9(21.4) <sup>T</sup>          | 1(3.7) <sup>T</sup>           |                              |                              |                               |                               |       |
| Gram positive unspecified           | 1(2.4)                        |                               |                              |                              |                               |                               | 1     |
| <i>Staphylococcus aureus</i>        | 1(2.4)                        |                               |                              |                              |                               |                               | 1     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) | 2(4.8)                        |                               |                              |                              |                               |                               | 2     |
| <i>Enterococcus faecalis</i>        | 1(2.4)                        | 1(3.7)                        |                              |                              |                               |                               | 2     |

\*ผู้ป่วย 1 รายสามารถพบการติดเชื้อมากกว่า 1 ตำแหน่ง

T = total , MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ESBL = extended spectrum beta- lactamase

CRAB = carbapenam-resistant *Acinetobacter baumannii*, BSI = blood stream infection, UTI = urinary tract infection, SSTI = skin and soft tissue infection, GI = gastrointestinal tract infection

ตารางที่ 3 แสดงผลชนิดของเชื้อและตำแหน่งติดเชื้อ (ต่อ)

| Pathogen                              | Location                             |                                      |                                           |                                      |                                     |                                          | Total |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|-------|
|                                       | BSI<br>N = 42<br>(19.3%)<br>(ร้อยละ) | UTI<br>N = 27<br>(12.4%)<br>(ร้อยละ) | Pneumonia<br>N = 21<br>(9.6%)<br>(ร้อยละ) | SSTI<br>N = 17<br>(7.8%)<br>(ร้อยละ) | GI<br>N = 22<br>(10.1%)<br>(ร้อยละ) | Unknown<br>N = 89<br>(40.8%)<br>(ร้อยละ) |       |
| <i>Enterococcus spp.</i>              | 2(4.8)                               |                                      |                                           |                                      |                                     |                                          | 2     |
| <i>Streptococcus group D</i>          | 1(2.4)                               |                                      |                                           |                                      |                                     |                                          | 1     |
| Gram negative                         | 28(66.7) <sup>T</sup>                | 21(77.8) <sup>T</sup>                | 8(38) <sup>T</sup>                        | 2(11.7) <sup>T</sup>                 | 3(13.6) <sup>T</sup>                | 2(2.2) <sup>T</sup>                      |       |
| Gram negative unspecified             |                                      | 3(11.1)                              | 2(9.5)                                    |                                      |                                     |                                          | 5     |
| <i>Escherichia coli</i>               | 11(26.2)                             | 5(18.5)                              | 1(4.7)                                    |                                      |                                     |                                          | 17    |
| <i>Escherichia coli</i> (ESBL)        | 4(9.5)                               | 6(22.2)                              |                                           |                                      |                                     | 1(1.1)                                   | 11    |
| <i>Klebsiella pneumonia</i>           | 7(16.7)                              |                                      |                                           | 1(5.9)                               |                                     | 1(1.1)                                   | 9     |
| <i>Enterobacter cloacae</i>           |                                      | 1(3.7)                               |                                           |                                      |                                     |                                          | 1     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>         | 2(4.8)                               | 1(3.7)                               | 2(9.5)                                    |                                      | 1(4.5)                              |                                          | 6     |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>   |                                      | 1(3.7)                               | 1(4.7)                                    |                                      |                                     |                                          | 2     |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> (CRAB) | 1(2.4)                               | 1(3.7)                               | 1(4.7)                                    |                                      |                                     |                                          | 3     |
| <i>Proteus mirabilis</i>              |                                      | 1(3.7)                               |                                           |                                      |                                     |                                          | 1     |
| <i>Klebsiella pneumonia</i> (ESBL)    | 2(4.8)                               | 1(3.7)                               | 1(4.7)                                    |                                      |                                     |                                          | 4     |
| <i>Salmonella spp.</i>                |                                      |                                      |                                           | 1(5.9)                               | 2(9)                                |                                          | 3     |
| <i>Morganella morganii</i>            |                                      | 1(3.7)                               |                                           |                                      |                                     |                                          | 1     |
| <i>Shewanella spp.</i>                | 1(2.4)                               |                                      |                                           |                                      |                                     |                                          | 1     |
| Fungus                                |                                      | 3(11.1) <sup>T</sup>                 | 6(28.5) <sup>T</sup>                      | 1(5.9) <sup>T</sup>                  | 1(4.5) <sup>T</sup>                 | 2(2.2) <sup>T</sup>                      |       |
| <i>Aspergillus spp.</i>               |                                      | 1(3.7)                               | 4(19)                                     |                                      | 1(4.5)                              | 2(2.2)                                   | 6     |
| <i>Candida spp.</i>                   |                                      | 2(7.4)                               | 2(9.5)                                    | 1(5.9)                               |                                     |                                          | 4     |
| Unknown pathogen                      | 5(11.9) <sup>T</sup>                 | 2(7.4) <sup>T</sup>                  | 7(33.3) <sup>T</sup>                      | 14(82.4) <sup>T</sup>                | 18(81.8) <sup>T</sup>               | 85(95.5) <sup>T</sup>                    |       |

\*ผู้ป่วย 1 รายสามารถพบการติดเชื้อมากกว่า 1 ตำแหน่ง

T = total , MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ESBL = extended spectrum beta- lactamase

CRAB = carbapenam-resistant *Acinetobacter baumannii*, BSI = blood stream infection, UTI = urinary tract infection, SSTI = skin and soft tissue infection, GI = gastrointestinal tract infection

## วิจารณ์

ผลการศึกษาในโรงพยาบาลนครปฐมนั้นพบว่าอุบัติการณ์ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดที่เกิดขึ้นไม่ต่างจากที่เคยมีรายงานไว้ ค่าอยู่ที่ร้อยละ 2-16.8 (การศึกษาของ DE Castro Carpeno Spain<sup>4</sup> และ Weycker<sup>5</sup>) และมีแนวโน้มสูงเพิ่มมากขึ้นทุกปี

มีการศึกษาทั้งของไทยและต่างประเทศพบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังจากการได้ยาเคมีบำบัด ค่าอยู่ที่ร้อยละ 5, 14, 17.3 (การศึกษาของ de Naurois<sup>8</sup>, Chindaprasit<sup>6</sup>, Hosiriluck<sup>10</sup> ตามลำดับ) ผลการศึกษานี้จึงพบอัตราการเสียชีวิตสูงมากกว่าที่เคยมีรายงาน<sup>5</sup> หากแต่เมื่อดูอัตราการเสียชีวิต

ในแต่ละปีจะพบว่าแนวโน้มสูงขึ้นตั้งแต่ปี 2557 (ร้อยละ 26) แล้วสูงสุดในปี 2559 (ร้อยละ 33) จากนั้นมีแนวโน้มลดลงจนถึงปี 2561 (ร้อยละ 8) ซึ่งน่าจะเป็นผลจากในปี 2559 นั้นทางโรงพยาบาลได้เพิ่มมาตรการแยกห้องผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำขึ้น ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้ก็สอดคล้องคือ อัตราการเสียชีวิตนั้นลดลงตลอดตั้งแต่ปี 2559 เป็นต้นมา ทั้งที่อุบัติการณ์การเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำนั้นสูงขึ้น ส่วนปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตนั้น ได้แก่ ระดับ neutrophils ต่ำกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม. ECOG score ตั้งแต่ 3 ขึ้นไป ซึ่งใกล้เคียงกับที่เคยมีรายงานไว้จากต่างประเทศดังตารางที่ 3 ยกเว้นระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มมีไข้จนกระทั่งได้รับยาต้าน

จุลชีพเกิน 4 ซม. ซึ่งอาจจะไม่มีใครเคยศึกษามาก่อนนั้นพบว่า สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ เนื่องจากที่มีการศึกษามาก่อนนั้น ใช้ระยะเวลานานเป็นจำนวนวันก่อนได้ยาต้านจุลชีพ<sup>11</sup> ซึ่งอาจจะนานเกินไปจนไม่พบความแตกต่างทางสถิติ และ ที่การศึกษานี้เก็บข้อมูลเป็นระดับชั่วโมง เนื่องจากจะได้สอดคล้องกับแนวทางการรักษาภาวะการติดเชื้อแบคทีเรียในร่างกาย (sepsis) ได้แนะนำให้เริ่มยาปฏิชีวนะชนิดเข้าทางหลอดเลือดดำภายในระยะเวลาไม่เกิน 1 ชั่วโมง หากแต่การศึกษานี้เก็บข้อมูลที่น้อยกว่า 4 ชั่วโมง เนื่องจากมีผู้ป่วยน้อยรายมากที่มาถึงโรงพยาบาลภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากเริ่มมีไข้

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

| ผู้วิจัย                  | ประเทศที่วิจัย ปี ค.ศ. | ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต<br>ในภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ                                                         |
|---------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chindaprasit <sup>6</sup> | Thailand 2013          | Older age (>70 yr), acute leukemia, comorbidities, infection complications                                              |
| Kuderer <sup>7</sup>      | America 2006           | Patient characteristics, type of malignancy, comorbidities, infection complications                                     |
| Hosiriluck <sup>10</sup>  | America 2015           | ICU admission, abnormal liver enzymes Solid tumor; shock at presentation, corticosteroid therapy, advanced neoplasm     |
| Marin <sup>11</sup>       | Spain 2015             | Hematologic malignancy; ICU admission, advanced neoplasm, corticosteroid therapy, multidrug-resistant Gram-negative BSI |

ส่วนปัจจัยที่มีแนวโน้มสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตอีกอย่างคือ ระยะโรค หากแต่ไม่มีข้อมูลพอที่จะทดสอบให้ละเอียดมากขึ้น ส่วนภาวะปอดติดเชื้อ และการติดเชื้อดื้อยานั้นอาจจะมีส่วนต่อการเสียชีวิตหากมีข้อมูลมากพอ

ดังนั้นหากมีการเตรียมพร้อมผู้ป่วยที่ดีก่อนให้ยาเคมี การเฝ้าระวังการติดเชื้อและส่งเสริมความรู้ในการดูแลตัวเอง การรับมาโรงพยาบาล เมื่อรู้สึกว่ามีไข้ สิ่งเหล่านี้จะสามารถช่วยลดการเสียชีวิตจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังได้ยาเคมีบำบัดได้ดียิ่งขึ้นต่อไป

## สรุป

การศึกษานี้พบว่าลักษณะกายภาพของผู้ป่วยระดับ neutrophil และช่วงเวลาของการได้รับยาต้านจุลชีพตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มมีไข้ขึ้นสัมพันธ์กับการเสียชีวิต ดังนั้นการวางแผนดูแลผู้ป่วยภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดต้องคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว โดยเฉพาะอย่างยิ่งช่วงเวลาของการได้รับยาต้านจุลชีพนั้น หากเกิดเป็นแนวทางช่องทางด่วนให้ผู้ป่วยได้รับการรักษา ก็น่าจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. Clin Infect Dis 2005;40:S240-5.
2. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 Update of Recommendations for the use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. J Clin Oncol 2000;18:3558-85.
3. Klastersky J, Paesmans M, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000;18:3038-51.
4. DE Castro Carpeño J, Gascón-Vilaplana P, Tejerina AM, et al. Epidemiology and characteristics of febrile neutropenia in oncology patients from Spanish tertiary care hospitals: PINNACLE study. Mol Clin Oncol 2015;3(3):725-9.
5. Weycker D, Barron R, Kartashov A, et al. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. J Oncol Pharm Pract 2014;20(3):190-8. doi: 10.1177/1078155213492450.
6. Chindaprasirt J, Wanitpongpun C, Limpawattana P, et al. Mortality, Length of Stay, and Cost Associated with Hospitalized Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia. Asian Pacific J Cancer Prev 2013;14(2),1115-9.
7. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients. Cancer 2006;106(10):2258-66.
8. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v252-6. doi: 10.1093/annonc/mdq196.
9. Kawatkar AA, Farias AJ, Chao C, et al. Hospitalizations, outcomes, and management costs of febrile neutropenia in patients from a managed care population. Support Care Cancer. 2017;25(9):2787-95.
10. Hosiriluck N, Klomjit S, Rassameehiran S, et al. Prognostic factors for mortality with febrile neutropenia in hospitalized patients. SWRCCC 2015;3(9):3-13.
11. Marín M, Gudiol C, Ardanuy C, et al. Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumours with bloodstream infection. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 583-90

12. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, et al. Risk of Mortality in Patients With Cancer Who Experience Febrile Neutropenia. *Cancer* 2010;116(1):5555–63. doi: 10.1002/cncr.25332
13. Rasmy A. Amal A, Fotih S, et al. Febrile Neutropenia in Cancer Patient: Epidemiology, Microbiology, Pathophysiology and Management. *J Cancer PrevCurr Res* 2016, 5(3): 00165