

ความชุกของเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะไข้ร่วมกับระดับ เม็ดเลือดขาวต่ำหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลราชบุรี Prevalence of Pathogens in Pediatric Cancer Patients with Febrile Neutropenia Induced by Chemotherapy at Ratchaburi Hospital

ปรีวันท์ ศรีพัฒนธาดาสกุล พ.บ.,
วว. กุมารเวชศาสตร์โรคเลือด
กลุ่มงานกุมารเวชกรรม
โรงพยาบาลราชบุรี
จังหวัดราชบุรี

Pariwan Sripattanatadasakul M.D.,
Dip., Thai Board of Pediatrics Hematology/Oncology
Division of Pediatrics
Ratchaburi Hospital
Ratchaburi

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกของเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะไข้ร่วมกับระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia; FN) หลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลราชบุรี

วิธีการศึกษา: ศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่อายุน้อยกว่า 15 ปี และมีภาวะ FN หลังจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2561 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2565

ผลการศึกษา: พบผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง 92 คน และมีภาวะ FN จำนวน 195 เหตุการณ์ ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือด ร้อยละ 92.8 พบสาเหตุจากการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมากที่สุด ร้อยละ 22.5 รองลงมาเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด ร้อยละ 13.8 การติดเชื้อทางเดินหายใจ ร้อยละ 13.6 และการติดเชื้อทางเดินอาหาร ร้อยละ 11.8 จากการส่งเพาะเชื้อทั้งหมด 551 ตัวอย่าง พบเชื้อก่อโรค 220 ตัวอย่าง เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ร้อยละ 68.4 (*Escherichiae coli* ร้อยละ 24.5, *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 23.1, และ *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 11.9); แบคทีเรียแกรมบวก ร้อยละ 31.6 (*Enterococcus faecium* ร้อยละ 31.8, *Staphylococcus haemolyticus* ร้อยละ 19.7, coagulase negative staphylococci ร้อยละ 12.1); และพบเชื้อรา ร้อยละ 5 ผลการรักษาอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 12 และพบปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระยะเวลาไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำนานเกิน 7 วัน (OR 5.3, 95% CI: 1.5–18.4, p-value = .03); ใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ (OR 55.7, 95% CI: 6.9–452.5, p-value < .001); ใส่สายสวนปัสสาวะ (OR 9.5, 95% CI: 2.1–43.7, p-value = .004); ใส่ท่อช่วยหายใจ (OR 62.7, 95% CI: 13.8–285.4, p-value < .001); และเป็นผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง (OR 5.3, 95% CI: 1.5–18.4, p-value = .009)

สรุป: สาเหตุการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและมีภาวะ FN พบการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมากที่สุด รองลงมาเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด และการติดเชื้อทางเดินหายใจ ส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ได้แก่ ระยะเวลาใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำนานเกินกว่า 7 วัน ใส่สายสวนต่างๆ และเป็นผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง สามารถนำผลการศึกษามาปรับใช้ผู้ป่วยที่มีภาวะ FN ให้ได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ: ใช้และภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ มะเร็งในเด็ก เชื้อก่อโรค ยาเคมีบำบัด

วารสารแพทย์เขต 4-5 2567 ; 43(3) : 393-404.

Abstract

Objective: The aim was to determine the prevalence of pathogens in pediatric cancer patients with febrile neutropenia (FN) following chemotherapy at Ratchaburi Hospital from 2018 to 2022.

Methods: The study retrospectively performed chart reviews from medical records of pediatric cancer patients under 15 years old diagnosed with FN from January 2018 to December 2022.

Results: We identified 92 cancer patients with 195 FN episodes. FN in hematologic malignancies accounted for 92.8%. The most frequent infection sites were urinary tract (22.5%), bloodstream (13.8%), respiratory tract (13.6%), and gastrointestinal tract (11.8%). Of 551 culture samples, 220 were positive. Gram-negative bacteria were predominant (68.4%), with *Escherichia coli* (24.5%), *Klebsiella pneumoniae* (23.1%), and *Pseudomonas aeruginosa* (11.9%) being the most common. Gram-positive bacteria accounted for 31.6%, primarily *Enterococcus faecium* (31.8%), *Staphylococcus haemolyticus* (19.7%), and coagulase-negative staphylococci (12.1%). Fungal infections were found in 5% of cases. The mortality rate was 12%. Statistically significant risk factors of death included FN duration >7 days (OR 5.3, 95% CI: 1.5–18.4, p-value = .03); central venous catheter used (OR 55.7, 95% CI: 6.9–452.5, p-value < .001); urinary catheter used (OR 9.5, 95% CI: 2.1–43.7, p-value = .004); endotracheal intubation (OR 62.7, 95% CI: 13.8–285.4, p-value < .001); and high-risk patient status (OR 5.3, 95% CI: 1.5–18.4, p-value = .009).

Conclusion: Urinary tract infections were the most common cause of FN, followed by bloodstream and respiratory tract infections. Gram-negative bacteria were predominant. Mortality risk factors included prolonged FN, invasive devices used, and high-risk patient status. Thus the results can be useful for handling FN early and efficiently.

Keyword: febrile neutropenia, pediatric cancer, pathogens, chemotherapy

Received: Mar 30, 2024; Revised: May 12, 2024; Accepted: May 27, 2024

Reg 4-5 Med J 2024 ; 43(3) : 393-404.

บทนำ

ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia; FN) คือภาวะที่ผู้ป่วยมีไข้ (วัดอุณหภูมิทางปากได้สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 38.3 องศาเซลเซียส จำนวน 1 ครั้ง หรือมีไข้สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียส นานติดต่อกันมากกว่า 1 ชั่วโมง) ร่วมกับมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count; ANC) ต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (cell/mm^3) หรือต่ำกว่า 1,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และมีแนวโน้มจะลดต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ภายใน 48 ชั่วโมง^{1,2} ซึ่งภาวะนี้ถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เนื่องจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มี ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (ANC) ต่ำ นั้นอาจมีอาการแสดงที่ไม่ชัดเจน และอาจมีการดำเนินโรคที่เปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว ดังนั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องได้รับการประเมินและได้รับการรักษาที่เหมาะสมด้วยยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุม (broad-spectrum antibiotics) ตั้งแต่ระยะแรกของการวินิจฉัย แม้ว่ายังไม่ทราบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

ปัจจุบันการรักษาภาวะ FN ในเด็กของโรงพยาบาลราชบุรีได้ยึดตามแนวทางปฏิบัติการรักษาภาวะ FN ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง โรงพยาบาลราชบุรี ตั้งแต่พ.ศ. 2561 โดยอ้างอิงมาจากผลการศึกษาในโรงพยาบาลศิริราช^{3,4} พบว่าการติดเชื้อในกระแสเลือดเป็นหนึ่งในสาเหตุของภาวะไข้ และเชื้อก่อโรคเป็นได้ทั้งเชื้อแบคทีเรีย เชื้อไวรัส เชื้อรา หรือเชื้อโมโนนิวเคลียส โดยเชื้อที่พบบ่อยคือเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบ^{5,6} ภายหลังพบเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวกเพิ่มมากขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับการใส่สายสวนเข้าสู่ร่างกายที่มากขึ้น² การศึกษาที่ผ่านมาพบอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 7.5–7.7^{7,8} พบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ได้แก่ การมี FN นานมากกว่า 7 วัน⁷ ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง (high risk) และการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ (central line) มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่

รุนแรงมากกว่า^{9,10} พบว่าการให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้

จากผลการศึกษาข้างต้นพบว่า สาเหตุของการติดเชื้อและชนิดของเชื้อก่อโรคที่พบในผู้ป่วย FN มีความแตกต่างกันในแต่ละสถานพยาบาล จึงได้ทำการศึกษาความชุกของเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดแล้วมีภาวะ FN ในโรงพยาบาลราชบุรี เพื่อนำมาปรับใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย และปรับปรุงแนวทางปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะ FN ต่อไป

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก: เพื่อศึกษาความชุกของเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะ FN หลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลราชบุรี พ.ศ. 2561–2565

วัตถุประสงค์รอง: เพื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐาน ผลการรักษาภาวะแทรกซ้อน และปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิต

วิธีการศึกษา

ศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective chart review) โดยทบทวนข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปี หลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และมีภาวะ FN โดยใช้ ICD 10 คือ R509 (fever, unspecified) และ D70 (neutropenia) ตั้งแต่มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2565 เก็บข้อมูลผู้ป่วยหลังจากได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลราชบุรี หนังสือรับรองเลขที่ COA-RBHEC 014/65

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร

ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปี หลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ FN ในโรงพยาบาลราชบุรี ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2561 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2565

เกณฑ์การคัดออกผู้ร่วมวิจัย/อาสาสมัคร

ผู้ป่วย FN ที่ไม่ได้เกิดหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัด

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูล ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุด เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย สาเหตุของภาวะ FN ชนิดเชื้อก่อโรค และอัตราการเสียชีวิต ใช้สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ independent t test, Mann-Whitney U test, chi-square test, และ odds ratio เพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต

ผลการศึกษา

พบผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งอายุน้อยกว่า 15 ปี หลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลราชบุรี ตั้งแต่ พ.ศ. 2561–2565 จำนวน 92 คน มีภาวะ FN ในการนอนโรงพยาบาล 195 เหตุการณ์ ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือด (hematologic malignancy) 181 ครั้ง (ร้อยละ 92.8) และพบมากที่สุด

ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน ALL (acute lymphoblastic leukemia) 142 ครั้ง (ร้อยละ 72.8) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่มีภาวะ FN ดังแสดงในตารางที่ 1

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดมีค่าเฉลี่ยอุณหภูมิที่เริ่มวินิจฉัยภาวะ FN เท่ากับ 38.9 ± 0.7 องศาเซลเซียส มีค่ามัธยฐานระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (ANC) ขณะเริ่มวินิจฉัย FN เท่ากับ 71 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และมีค่ามัธยฐาน ANC หลังเริ่มรักษา 72 ชั่วโมง เท่ากับ 74.8 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร พบว่าระยะเวลาที่ ANC ต่ำกว่า 1,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดมีค่ามัธยฐาน 12 วัน (7, 18 วัน) นานกว่าผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นที่มีค่ามัธยฐาน 7 วัน (5, 14 วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = .007$) และระยะเวลารักษายังอยู่ในโรงพยาบาลนับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ FN ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดมีค่ามัธยฐาน 20 วัน (10, 31 วัน) นานกว่ามะเร็งชนิดอื่นที่มีค่ามัธยฐาน 9 วัน (6, 19 วัน) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = .019$) ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะ FN ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดและมะเร็งชนิดอื่น จาก 195 เหตุการณ์ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่มีภาวะ FN จากการนอนโรงพยาบาล 195 เหตุการณ์

ข้อมูล	จำนวนเหตุการณ์ (ร้อยละ)
เพศ	
ชาย	119 (61)
หญิง	76 (39)
ชนิดของโรคมะเร็ง	
กลุ่มมะเร็งเม็ดเลือด (hematologic malignancies)	181 (92.8)
ALL (acute lymphoblastic leukemia)	142 (72.8)
AML (acute myeloid leukemia)	29 (14.9)
Large cell lymphoma	2 (1)
Burkitt's lymphoma	5 (2.6)
Lymphoblastic lymphoma	3 (1.5)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่มีภาวะ FN จากการนอนโรงพยาบาล 195 เหตุการณ์ (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวนเหตุการณ์ (ร้อยละ)
กลุ่มมะเร็งชนิดอื่น (non-hematologic malignancies)	14 (7.2)
Brain tumors	1 (0.5)
Neuroblastoma	7 (3.6)
Medulloblastoma	4 (2)
Wilms tumor	2 (1)
ระยะของมะเร็งเม็ดเลือด (stage of hematologic malignancy)	
ระยะโรคสงบ (remission)	130 (66.7)
ระยะโรคยังไม่สงบ (non-remission)	65 (33.3)
ความรุนแรงของโรค (severity of disease)	
ไม่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (non-relapsed)	169 (86.7)
มีการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapsed/refractory)	26 (13.3)

ตารางที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับภาวะ FN ในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดและมะเร็งชนิดอื่น จากการนอนโรงพยาบาล 195 เหตุการณ์

ข้อมูล	มะเร็งเม็ดเลือด (n = 181)	มะเร็งชนิดอื่น (n = 14)	p-value
อายุ (ปี)	6.3 ± 3.9	6.5 ± 2.0	.846
อุณหภูมิที่เริ่มวินิจฉัย (องศาเซลเซียส)	38.9 ± 0.7	38.8 ± 0.8	.791
จำนวนเม็ดเลือดขาวขณะเริ่มวินิจฉัย (เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	71 (10, 395)	53.5 (10.08, 216)	.307
จำนวนเม็ดเลือดขาวที่ได้รับการตรวจซ้ำหลังรักษา 72 ชั่วโมง (เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร)	74.8 (9.6, 336)	71.6 (0, 639)	.813
ระยะเวลาของไข้ (วัน)	4 (2, 8)	3 (2, 4)	.083
ระยะเวลาที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 1,000 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร (วัน)	12 (7, 18)	7 (5, 14)	.007*
ระยะเวลานับจากวันสุดท้ายที่ได้รับยาเคมีบำบัดครั้งล่าสุด (วัน)	7 (3, 11)	8 (4, 9)	.802
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล (วัน)	20 (10, 31)	9 (6, 19)	.019*

การวินิจฉัยสาเหตุของภาวะ FN ใน 195 เหตุการณ์ พบการวินิจฉัย 346 ครั้ง สาเหตุเกิดจากการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมากที่สุด 78 ครั้ง (ร้อยละ 22.5) รองลงมาเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด 48 ครั้ง (ร้อยละ

13.8) การติดเชื้อทางเดินหายใจ 47 ครั้ง (ร้อยละ 13.6) และการติดเชื้อทางเดินอาหาร 41 ครั้ง (ร้อยละ 11.8) ตามลำดับ และตรวจไม่พบสาเหตุ 47 ครั้ง (ร้อยละ 13.6) การวินิจฉัยสาเหตุของภาวะ FN ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 การวินิจฉัยสาเหตุของภาวะ FN จากการวินิจฉัย 346 ครั้ง

การวินิจฉัยโรค	จำนวนการวินิจฉัย (ร้อยละ)
สามารถระบุได้	299 (86.4)
ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection)	78 (22.5)
ติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia)	48 (13.8)
ติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ (respiratory tract infection)	47 (13.6)
ติดเชื้อทางเดินอาหาร (gastroenteritis/diarrhea)	41 (11.8)
เยื่อช่องปากอักเสบ (mucositis)	34 (9.8)
ติดเชื้อราในปอด (pulmonary aspergillosis)	17 (4.9)
เชื้อราในปาก (oral candidiasis)	15 (4.3)
ติดเชื้อที่ชั้นใต้ผิวหนัง (cellulitis)	9 (2.6)
ติดเชื้อบริเวณที่ให้น้ำเกลือ (phlebitis)	6 (1.7)
Fournier gangrene	3 (0.9)
การติดเชื้อในตับ (liver micro-abscess)	1 (0.3)
ไม่สามารถระบุได้	47 (13.6)

* ในการนอนโรงพยาบาล 1 เหตุการณ์ ผู้ป่วยอาจมีการวินิจฉัยได้มากกว่า 1 การวินิจฉัย จึงทำให้จำนวนการวินิจฉัยมากกว่าจำนวนเหตุการณ์ที่นอนโรงพยาบาล

ผลการเพาะเชื้อจากตัวอย่างทั้งหมด 551 ตัวอย่าง พบเชื้อก่อโรค 220 ตัวอย่าง เป็นเชื้อก่อโรคจากเลือด 62 ตัวอย่าง (ร้อยละ 28.2), เชื้อก่อโรคจากปัสสาวะ 120 ตัวอย่าง (ร้อยละ 54.5), เชื้อก่อโรคจากอุจจาระ 5 ตัวอย่าง (ร้อยละ 2.3), และเชื้อก่อโรคจากเสมหะ 33 ตัวอย่าง (ร้อยละ 15) โดยส่วนใหญ่พบเชื้อแบคทีเรีย 209 ตัวอย่าง (ร้อยละ 95) เป็นแบคทีเรียแกรมลบมากที่สุด ร้อยละ 68.4 (*Escherichiae coli* ร้อยละ 24.5, *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 23.1,

และ *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 11.9); แบคทีเรียแกรมบวก ร้อยละ 31.6 (*Enterococcus faecium* ร้อยละ 31.8, *Staphylococcus haemolyticus* ร้อยละ 19.7, และ coagulase-negative staphylococci ร้อยละ 12.1); และพบเชื้อรา 11 ตัวอย่าง ร้อยละ 5 (*Trichosporon species* ร้อยละ 9.1, *Candida non albicans* ร้อยละ 45.5, และ *Candida albicans* ร้อยละ 45.5) กลุ่มเชื้อก่อโรคและตำแหน่งที่พบเชื้อก่อโรค ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 กลุ่มเชื้อก่อโรคและตำแหน่งที่พบเชื้อก่อโรคจาก 220 ตัวอย่าง

เชื้อก่อโรค (ร้อยละ)	จำนวนตัวอย่างผลการเพาะเชื้อ (ร้อยละ)			
	เลือด (n = 62)	ปัสสาวะ (n = 120)	อุจจาระ (n = 5)	เสมหะ (n = 33)
แบคทีเรียชนิดแกรมบวก	27 (12.3)	29 (13.2)	1 (0.5)	9 (4.6)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	8 (3.6)	1 (0.5)	0	4 (2.1)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	5 (2.3)	0	0	1 (0.5)
<i>Bacillus cereus</i>	2 (0.9)	0	0	0
<i>Streptococcus mitis</i>	2 (0.9)	0	0	0
<i>Micrococcus species</i>	2 (0.9)	0	0	0
Coagulase-negative staphylococci	2 (0.9)	5 (2.3)	0	1 (0.5)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA/MRSA)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
<i>Corynebacterium species</i>	1 (0.5)	3 (1.4)	0	1 (0.5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (0.5)	18 (8.2)	0	2 (1)
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	1 (0.5)	0	0	0
<i>Dermabacter hominis</i>	1 (0.5)	0	0	0
<i>Clostridium difficile</i>	0	0	1 (0.5)	0
แบคทีเรียชนิดแกรมลบ	34 (15.5)	84 (38.2)	4 (1.8)	21 (9.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (4.1)	17 (7.7)	0	7 (3.2)
<i>Escherichia coli</i>	7 (3.2)	28 (12.7)	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (1.8)	10 (4.5)	0	3 (1.4)
<i>Acinetobacter species</i>	3 (1.4)	3 (1.4)	0	4 (1.8)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR)	0	3 (1.4)	0	1 (0.5)
<i>Proteus mirabilis</i>	0	8 (3.6)	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	7 (3.2)	0	3 (1.4)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (0.9)	0	0	1 (0.5)
<i>Ochrobactrum anthropi</i>	2 (0.9)	0	0	1
<i>Moraxella species</i>	2 (0.9)	0	0	0
Non fermentative gram negative bacilli	1 (0.5)	2 (0.9)	0	0
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1 (0.5)	0	0	0
<i>Delftia acidovorans</i>	1 (0.5)	0	0	0

* ในภาณรอนรพยบาล 1 เหตุการณ์ อาจมีการตรวจเพาะเชื้อจากเลือด ทางเดินปัสสาวะ อุจจาระ ทางเดินหายใจหลายครั้ง จึงพบเชื้อก่อโรคมกกว่าจำนวนเหตุการณ์ที่นรพยบาล

ตารางที่ 4 กลุ่มเชื้อก่อโรคและตำแหน่งที่พบเชื้อก่อโรคจาก 220 ตัวอย่าง (ต่อ)

เชื้อก่อโรค (ร้อยละ)	จำนวนตัวอย่างผลการเพาะเชื้อ (ร้อยละ)			
	เลือด (n = 62)	ปัสสาวะ (n = 120)	อุจจาระ (n = 5)	เสมหะ (n = 33)
<i>Cryseobacterium hominis</i>	1 (0.5)	2 (0.9)	0	1 (0.5)
<i>Aeromonas veronii</i>	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0
<i>Achromobacter insolitus</i>	0	1 (0.5)	0	0
<i>Citrobacter</i> species	0	1 (0.5)	0	0
<i>Morganella morganii</i>	0	2 (0.9)	0	0
<i>Salmonella</i> group B	0	0	2 (0.9)	0
<i>Neisseria</i> species	0	0	0	1 (0.5)
เชื้อรา	1 (0.5)	7 (3.2)	0	3 (1.4)
<i>Trichosporon</i> species	1 (0.5)	0	0	0
<i>Candida non albicans</i>	0	4 (1.8)	0	1 (0.5)
<i>Candida albicans</i>	0	3 (1.4)	0	2 (0.9)

* ในกรณนอนโรงพยาบาล 1 เหตุการณ์ อาจมีการตรวจเพาะเชื้อจากเลือด ทางเดินปัสสาวะ อุจจาระ ทางเดินหายใจหลายครั้ง จึงพบเชื้อก่อโรคมากกว่าจำนวนเหตุการณ์ที่นอนโรงพยาบาล

จากผลการรักษาพบผู้เสียชีวิต 11 ราย มีอัตรา
การเสียชีวิต ร้อยละ 12 พบปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อ
การเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระยะเวลา
ใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำนานเกิน 7 วัน (OR 5.3, 95% CI:
1.5–18.4, p-value = .03); ใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่
(OR 55.7, 95% CI: 6.9–452.5, p-value < .001);

ใส่สายสวนปัสสาวะ (OR 9.5, 95% CI: 2.1–43.7,
p-value = .004); ใส่ท่อช่วยหายใจ (OR 62.7, 95%
CI: 13.8–285.4, p-value < .001); และเป็นผู้ป่วยกลุ่ม
ความเสี่ยงสูง (OR 5.3, 95% CI: 1.5–18.4, p-value =
.009) ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิต ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะ FN จากการนอนโรงพยาบาล 195 เหตุการณ์

ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง	ไม่เสียชีวิต (n = 184)	เสียชีวิต (n = 11)	OR (95% CI; p-value)
เพศ			
ชาย	113	6	1.3 (0.4–4.5; .651)
หญิง	71	5	

* กลุ่ม high risk คือ prolonged neutropenia >7 days; ANC <100; toxic appearance: hypotension, shock, tachypnea, hypoxia, mucositis, abdominal pain, nausea/vomiting, diarrhea, mental-status changes, intravascular catheter infection, new pulmonary infiltrate or hypoxemia; underlying disease: chronic lung disease, hepatic insufficiency (aminotransferase >5 times of normal values); or renal insufficiency (CrCl <30 mL/min)

* การใส่สายสวนต่างๆ ใน 1 เหตุการณ์ อาจมีการใส่สายสวนมากกว่า 1 ชนิด

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะ FN จากการนอนโรงพยาบาล 195 เหตุการณ์ (ต่อ)

ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง	ไม่เสียชีวิต (n = 184)	เสียชีวิต (n = 11)	OR (95% CI; p-value)
ชนิดมะเร็ง			
Hematologic malignancies	171	10	1.3 (0.2–11.1; .801)
Non-hematologic malignancies	13	1	
Severity of disease			
Non-relapsed cases	161	8	2.6 (0.7–10.6; .176)
Relapsed/refractory cases	23	3	
Risk group			
ความเสี่ยงต่ำ low risk	150	5	5.3 (1.5–18.4; .009*)
ความเสี่ยงสูง high risk	34	6	
ANC (cells/cubic millimeter)			
≤100	101	7	0.7 (0.2–2.4; .573)
>100	83	4	
ระยะเวลาของไข้ (วัน)			
≤7	141	5	5.3 (1.5–18.4; .03*)
>7	43	6	
ผลเพาะเชื้อในเลือด			
พบเชื้อ	42	5	
ไม่พบเชื้อ	142	6	2.8 (0.8–9.7; .10)
ใส่สายสวนต่างๆ			
สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่	28	10	55.7 (6.9–452.5; <.001*)
สายสวนปัสสาวะ	7	3	9.5 (2.1–43.7; .004)
ท่อช่วยหายใจ	5	7	62.7 (13.8–285.4; <.001*)

* กลุ่ม high risk คือ prolonged neutropenia >7 days; ANC <100; toxic appearance: hypotension, shock, tachypnea, hypoxia, mucositis, abdominal pain, nausea/vomiting, diarrhea, mental-status changes, intravascular catheter infection, new pulmonary infiltrate or hypoxemia; underlying disease: chronic lung disease, hepatic insufficiency (aminotransferase >5 times of normal values); or renal insufficiency (CrCl <30 mL/min)

* การใส่สายสวนต่างๆ ใน 1 เหตุการณ์ อาจมีการใส่สายสวนมากกว่า 1 ชนิด

วิจารณ์

จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะ FN หลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลราชบุรี ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดซึ่งมากกว่ามะเร็งชนิดอื่นถึง 10 เท่า การศึกษาของโรงพยาบาลศิริราชพบผู้ป่วยในกลุ่ม hematologic malignancy มากกว่า non-hematologic malignancy 3.5 เท่า³ ระยะเวลาของช่วงที่มีระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (ANC) ต่ำ และระยะเวลาขณะอยู่ในโรงพยาบาลนับจากวันที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ FN ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดนานกว่ามะเร็งชนิดอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตของโรงพยาบาลศิริราช⁴ ที่พบว่า กลุ่ม hematologic malignancy มีระยะเวลาของช่วงที่มี ANC ต่ำ ที่นานกว่าถึง 15 วัน จึงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากกว่า³

พบสาเหตุของภาวะ FN ร้อยละ 86.4 เป็นการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับของโรงพยาบาลศิริราช³ เนื่องจากมีการตรวจเพาะเชื้อในปัสสาวะทุกราย แม้ไม่พบเม็ดเลือดขาวในการตรวจปัสสาวะ จึงทำให้พบเชื้อในปัสสาวะมากขึ้น รองลงมาเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด และการติดเชื้อทางเดินหายใจ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบการติดเชื้อทางเดินหายใจมากที่สุด^{4,6} จะเห็นว่าสาเหตุของภาวะ FN แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้า ดังนั้นสิ่งสำคัญในการวินิจฉัยสาเหตุของไข้และการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะ FN คือการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเพื่อหาตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ หลังให้ยาต้านจุลชีพเบื้องต้นต้องติดตามอาการอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะผู้ที่ยังไม่ทราบสาเหตุของไข้และตำแหน่งการติดเชื้อ

พบเชื้อก่อโรคจากแบคทีเรียมากที่สุด 209 ตัวอย่าง (ร้อยละ 95) เป็นแบคทีเรียแกรมลบ (ร้อยละ 68.4) มากกว่าแบคทีเรียแกรมบวก (ร้อยละ 31.6)

สอดคล้องกับการศึกษาของโรงพยาบาลศิริราช³ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์⁵ และมหาวิทยาลัยเชียงใหม่⁶ โดยแบคทีเรียแกรมลบที่พบ ได้แก่ *Escherichiae coli* ร้อยละ 24.5, *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 23.1, และ *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 11.9 การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบ พบจากการเพาะเชื้อจากทางเดินปัสสาวะมากที่สุด รองลงมาเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด ดังนั้นจึงควรตรวจการเพาะเชื้อจากปัสสาวะเสมอ แม้ไม่มีเม็ดเลือดขาวออกมาในการตรวจปัสสาวะก็ตาม แต่ในขณะเดียวกันประเทศแถบตะวันตก พบการเปลี่ยนกลุ่มเชื้อก่อโรคไปเป็น gram positive bacteria เพิ่มขึ้น พบการติดเชื้อ *Streptococcus viridans* มากที่สุด² และเชื้อ *staphylococcus coagulase negative bacteria*¹¹ ซึ่งสัมพันธ์กับสายใส่สายหลอดเลือดดำใหญ่ (central line)⁹ จากการศึกษาพบแบคทีเรียแกรมบวก ร้อยละ 31.6 โดยแบคทีเรียแกรมบวกที่พบ ได้แก่ *Enterococcus faecium* ร้อยละ 31.8, *Staphylococcus haemolyticus* ร้อยละ 19.7, และ *coagulase-negative staphylococci* ร้อยละ 12.1 เนื่องจากปัจจุบันมีการใส่สายสวนต่างๆ มากขึ้น อาจทำให้มีการติดเชื้อในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น พบเชื้อรา 11 ตัวอย่าง ร้อยละ 5 (*Trichosporon species* ร้อยละ 9.1, *Candida non albicans* ร้อยละ 45.5, และ *Candida albicans* ร้อยละ 45.5) จะเห็นว่าความชุกและชนิดของเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่พบในผู้ป่วยที่มีภาวะ FN หลังได้รับยาเคมีบำบัดในแต่ละสถานพยาบาลมีความแตกต่างกัน การทราบชนิดของเชื้อก่อโรคและแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของแต่ละสถานพยาบาล จึงมีประโยชน์ในการพิจารณาชนิดของยาต้านจุลชีพในการเริ่มการรักษาก่อนทราบผลเพาะเชื้อ

จากผลการศึกษาพบผู้เสียชีวิต 11 ราย มีอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 12 ซึ่งมากกว่าการศึกษาที่ผ่านมา พบอัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 7.5–7.7^{7,8} และพบปัจจัย

เสี่ยงที่ทำให้เสียชีวิตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระยะเวลาใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำนานเกิน 7 วัน (OR 5.3, 95% CI: 1.5–18.4, p-value = .03); ใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ (OR 55.7, 95% CI: 6.9–452.5, p-value < .001); ใส่สายสวนปัสสาวะ (OR 9.5, 95% CI: 2.1–43.7, p-value = .004); ใส่ท่อช่วยหายใจ (OR 62.7, 95% CI: 13.8–285.4, p-value < .001); และเป็นผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง (OR 5.3, 95% CI: 1.5–18.4, p-value = .009) โดยสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาพบปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ได้แก่ การมี FN นานมากกว่า 7 วัน⁷ ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง และการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงมากกว่า^{9,10}

สรุป

สาเหตุการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและมีภาวะ FN พบการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะมากที่สุด รองลงมาเป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด และการติดเชื้อทางเดินหายใจ ดังนั้นหากผู้ป่วยมีภาวะ FN ควรตรวจเพาะเชื้อในปัสสาวะเสมอ แม้ว่าการตรวจปัสสาวะจะไม่พบเม็ดเลือดขาว โดยพบการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมากที่สุด รองลงมา เป็นแบคทีเรียแกรมบวก การทราบชนิดของเชื้อก่อโรค และแบบแผนความไวต่อยาต้านจุลชีพของแต่ละสถานพยาบาล จึงมีประโยชน์ในการพิจารณาชนิดของยาต้านจุลชีพในการเริ่มการรักษา ก่อนทราบผลเพาะเชื้อ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ได้แก่ ระยะเวลาใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำนานเกินกว่า 7 วัน ใส่สายสวนต่างๆ และเป็นผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูง ดังนั้นหากผู้ป่วยเด็กมะเร็งมีไข้หลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด นานมากกว่า 7 วัน ให้รีบมาโรงพยาบาลเพื่อให้ได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ และต้องติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิดเพื่อลดผลแทรกซ้อน และการเสียชีวิต

เอกสารอ้างอิง

1. 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(4):56–93. doi: 10.1093/cid/cir073.
2. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. J pediatr Hematol Oncol 2009;31(9):623–9. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b1edc6.
3. Sanpakit K, Phuakpet K, Veerakul G, et al. Evaluation of guideline for treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer at Siriraj Hospital. J Med Assoc Thai 2005;88(Suppl.8):124–34.
4. Vathana N, Thitipolpun S, Buaboonnam J, et al. Prevalence of pathogens in pediatric cancer patients with febrile neutropenia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2017;48(suppl2):151–60.
5. Roongpoovapatr P, Suankratay C. Causative Pathogens of Fever in Neutropenic Patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital. J Med Assoc Thai 2010;93(7):776–83.
6. Wangirapan A, Natesirinilkul R, Thanarat-tanakorn P, et al. Bacteremia in oncologic pediatric patients with Febrile neutropenia at Chiang Mai University Hospital between 2007 and 2009. BSCM 2012;51(3):71–8.

7. El-Mahallawy H, Hai RA. Chemotherapy induced febrile neutropenia and its association with nosocomial bacteremia: risk factor and prognosis. *J High Inst Public Health* 2008; 38(4):818–34. doi: 10.21608/JHIPH.2008.20975
8. Cortés JA, Cuervo S, Gómez CA, et al. 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(1):70–7. doi: 10.1590/S0120-41572013000100009.
9. Wicki S, Keisker A, Aebi C, et al. Risk prediction of fever in neutropenia in children with cancer: a step towards individually tailored supportive therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(6):778–83. doi: 10.1002/pbc.21726.
10. Techavichit P, Thangthong J, Anugulruengkitt S, et al. Predictive factors of severe adverse events in pediatric oncologic patients with febrile neutropenia. *Asian Pac J cancer Prev* 2020;21(12):3487–92. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.12.3487.
11. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, et al. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit* 2011;17(5):304–9. doi: 10.12659/msm.881773.