

ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนที่รับประทานยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลหนองคาย
กาญจนาภรณ์ ถกกลกิจสกุล, พ.บ., ว.ว. (อายุรศาสตร์), ว.ว.(อายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา) กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลหนองคาย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต (sepsis) เป็นปัญหาสำคัญของระบบสาธารณสุขและจังหวัดหนองคาย เป็นภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตสูงและใช้ทรัพยากรในการรักษาแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อในกระแสโลหิตและมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป งานวิจัยนี้ต้องการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนที่รับประทานยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลหนองคาย

วิธีการศึกษา ศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis) ในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนที่รับประทานยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลหนองคาย ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 30 เมษายน 2564 โดยนำข้อมูลพื้นฐานมาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่พบและไม่พบการติดเชื้อ เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนที่รับประทานยาเคมีบำบัด

ผลการศึกษา ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัย 342 ราย พบการติดเชื้อในกระแสโลหิต 61 ราย (ร้อยละ 17.8) การติดเชื้อที่พบมากที่สุดคือภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ (febrile neutropenia) จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 37.7) รองลงมาคือการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง 21 ราย (ร้อยละ 34.4) และการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ 6 ราย (ร้อยละ 9.8) โดยพบการติดเชื้อในกระแสโลหิตหลังการให้ยาเคมีบำบัดครั้งที่หนึ่งมากที่สุดคือ 17 ราย (ร้อยละ 27.9) ปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อการติดเชื้อในกระแสโลหิต ได้แก่ เพศชาย (OR 2.395, 95% CI 1.014-5.657, $p = 0.046$) ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันไม่เต็ม PS ECOG 2 (OR 2.186, 95% CI 1.016-4.704, $p = 0.046$) และการเกิดแผลในช่องปาก (OR 3.949, 95% CI 1.970-7.915, $p < 0.001$)

สรุปผล เพศชายความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันไม่เต็มและการเกิดแผลในช่องปากเป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนที่รับประทานยาเคมีบำบัด ซึ่งควรเฝ้าระวังและนำข้อมูลเหล่านี้ไปปรับปรุงแนวทางการรักษาผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ: ผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อน, ติดเชื้อในกระแสโลหิต, ปัจจัยเสี่ยง

Risk Factors of Sepsis in Patients with Solid Malignancies who receiving Cytotoxic Chemotherapy in Nongkhai Hospital

Kanchanapom Takonkitsakul, M.D., Diplomate Thai Board of Internal Medicine, Diplomate Thai Board of Medical Oncology

Abstract

Background: Sepsis is the major global healthcare problem that high morbidity and mortality rate. The in-hospital mortality rate attributed to sepsis in Nongkhai Hospital was 20%. Oncologic patients have a high incidence of sepsis, resulting from the immunodeficiency state. This study aimed to determine risk factors of sepsis inpatients with solid malignancies who receiving chemotherapy in Nongkhai Hospital.

Methods: Retrospective observational cohort study included all oncologic patients who received cytotoxic chemotherapy in Nongkhai Hospital, from January 2019 to April 2021. Clinical factors were collected and compared in subgroup patients with and without sepsis. Data was analyzed by using logistic regression analysis.

Results: Three hundred and forty-two patients were enrolled in this study (61 patients in sepsis group and 281 patients in non-sepsis group). Three most common types of sepsis were febrile neutropenia, pneumonia and urinary tract infection, 37.7%, 34.4% and 9.8% respectively. The rate of sepsis was highest after first cycle of chemotherapy (27.9%). Multivariate analysis revealed Male (OR 2.395, 95% CI 1.014-5.657, $p = 0.046$) poor performance status (ECOG 2) (OR 2.186, 95% CI 1.016-4.704, $p = 0.046$), and oral mucositis (OR 3.949, 95% CI 1.970-7.915, $p < 0.001$) were risk factors for occurrence of sepsis.

Conclusions: male, poor performance status and oral mucositis were associated with the development of sepsis in patients with solid malignancies who received chemotherapy in Nongkhai Hospital.

Key words: Oncologic patients, Solid malignancies, Sepsis, Risk Factors

บทนำ

ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต(sepsis) เป็นปัญหาสำคัญของระบบสาธารณสุขโลก ในปีค.ศ. 2017 รายงานพบผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิต 48.9 ล้านราย ส่งผลให้มีการเสียชีวิตมากถึง 11 ล้านราย¹ จากสถิติของประเทศไทย² ปีพ.ศ. 2563 ประชากรไทยมีภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต 220,074 รายและมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 24.42 ตามรายงานสถิติจังหวัดหนองคาย² พบว่าในปี พ.ศ. 2563 มีผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสโลหิต 993 ราย ถือเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นปัญหาอันดับ 1 ของกลุ่มงานอายุรกรรมเนื่องจากเป็นภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตสูง ใช้เวลาและทรัพยากรในการรักษาเป็นจำนวนมาก

ในปี ค.ศ.1991 สมาคม The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)³ ได้ให้คำนิยามของภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตคือ กลุ่มอาการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammatory response syndrome; SIRS) ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อ โดยมีอาการแสดงหรือค่าทางห้องปฏิบัติการ 2 ใน 4 ข้อ ดังต่อไปนี้ (1) อุณหภูมิร่างกาย <36 องศาเซลเซียส หรือ >38 องศาเซลเซียส (2) อัตราการเต้นของหัวใจ >90 ครั้งต่อนาที (3) อัตราหายใจ >20 ครั้งต่อนาที (4) เม็ดเลือดขาว <4,000 หรือ >12,000 หรือมี bands form >10% ต่อมาในปี ค.ศ.2016 Sepsis-3 committee³ ให้คำนิยามว่า ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตคือภาวะที่ร่างกายตอบสนองต่อการติดเชื้อจนทำให้มีอวัยวะทำงานผิดปกติ โดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงซึ่งอาจให้เกิดภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต⁴ ได้แก่ กลุ่มผู้สูงอายุ ทารกแรกเกิด หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวได้แก่ มะเร็ง ตับแข็ง โรคไต เอชไอวีโรคภูมิแพ้ตัวเอง

ตามรายงานของสถาบันมะเร็งแห่งชาติพบอัตราการเกิดโรคมะเร็งสูงขึ้นประมาณ 289 ต่อประชากรแสนราย⁵ และมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น ในปี 2563 จังหวัดหนองคายมีสถิติผู้ป่วยมะเร็งสะสม 1,635 ราย⁶ ผู้ป่วยโรคมะเร็งจัดอยู่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำจึงมีความเสี่ยงต่อภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตจากการศึกษาของ Marvelde, et al⁷ ในประเทศออสเตรเลียพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งภายใน 1 ปีร้อยละ 6.4 การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา⁸ พบร้อยละ

3.7 โดยปัจจัยเสี่ยงคือเพศชาย มะเร็งทางโลหิตวิทยา มะเร็งระยะแพร่กระจาย Crawford, et al⁹ ศึกษาพบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะ Febrile Neutropenia (FN) หรือภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำได้แก่อายุของผู้ป่วยมากกว่า 65 ปี โรคร่วม ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (Performance Status; PS) ชนิดและระยะของโรคมะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัด ขนาดของยาและจำนวนครั้งของการให้ยา นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น¹⁰⁻¹¹ ที่เกี่ยวข้องกับการรักษา เช่น ได้รับการผ่าตัดภายใน 1 เดือนการฉายแสงได้รับยาฆ่าเชื้อภายใน 1 เดือนได้รับยาสเตียรอยด์ภายใน 1 เดือน เป็นต้นในประเทศไทยการศึกษาของปิยะวดีและคณะ¹² พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด FN ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดมักเกิดในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตมากกว่ามะเร็งชนิดก้อน (oncologic malignancy) อภิขญาและคณะ¹³ พบว่าสูตรยาเคมีบำบัดแอนทราไซคลิน เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด FN ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่าผู้ป่วยมะเร็งมีหลายปัจจัยที่จะนำมาสู่การเกิดภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต ซึ่งการรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งต้องใช้ทรัพยากรในการรักษาที่มากและมีโอกาสเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป ในปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะ FN เป็นจำนวนหนึ่งแต่การศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนนั้นยังมีข้อมูลน้อย ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาหาปัจจัยของการติดเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลหนองคาย เพื่อนำไปปรับปรุงและพัฒนาแนวทางในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาปัจจัยพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลหนองคาย
2. เพื่อศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนที่ได้รับยาเคมีบำบัด

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยกลุ่มประชากรคือผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนที่ได้รับยาเคมีบำบัด กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลหนองคายตามรายชื่อใน

ทะเบียนมะเร็งโรงพยาบาลหนองคายระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2562 ถึง 30 เมษายน 2564 โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยโรงพยาบาลหนองคาย

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย คือ ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งชนิดก้อนโดยภาพวินิจฉัยรังสีและมีผลยืนยันทางพยาธิวิทยา ได้รับยาเคมีบำบัดที่ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำอย่างน้อย 1 ครั้งโดยต้องให้ที่ รพ.หนองคายและได้รับการตรวจติดตามอย่างน้อย 1 ครั้งหลังจากได้ยาเคมีบำบัดครั้งแรก

เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่ไม่ได้มารับการตรวจติดตามหลังจากครั้งแรกที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดจากโรงพยาบาลอื่น ผู้ป่วยที่ข้อมูลไม่ได้ครบถ้วน

เก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุเมื่อเริ่มวินิจฉัยมะเร็ง ส่วนสูง น้ำหนัก พื้นที่ผิวกาย (Body Surface Area; BSA) ดัชนีมวลกาย (Body Mass Index; BMI) ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (Performance Status; PS) โรคร่วม ประวัติการดื่มสุรา ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะใน 1 เดือนก่อนได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก ประวัติการได้รับยาสเตียรอยด์ใน 1 เดือนก่อนได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก ประวัติการได้รับการผ่าตัดใน 1 เดือนก่อนได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรก ชนิดของมะเร็ง ระยะของมะเร็ง สูตรยาเคมีบำบัด ผลวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการก่อนให้ยาเคมีบำบัดครั้งแรก ประวัติการได้รับการฉายแสงก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัดทุกครั้ง ประวัติการมีแผลในช่องปากทุกครั้งของการได้ยาเคมีบำบัด ประวัติการได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) ก่อนและหลังให้ยาเคมีบำบัดทุกครั้งโดยนำข้อมูลมาเปรียบเทียบกลุ่มที่พบและไม่พบการติดเชื้อในกระแสโลหิตเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการติดเชื้อ

ค่านิยมที่ใช้ในการวิจัยนี้

1. ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตใช้ตาม Sepsis-3 committee³ หมายถึงภาวะที่ร่างกายตอบสนองต่อการติดเชื้อจนทำให้มีอวัยวะทำงานผิดปกติ

2. ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (Performance Status; PS) ใช้ตามระดับมาตรฐานของ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ประเทศสหรัฐอเมริกา¹⁴

ได้แก่

ECOG 0 ความสามารถปกติ ออกแรงทำงานได้ปกติไม่มีข้อจำกัด

ECOG 1 ไม่สามารถทำกิจกรรมที่ออกแรงมากได้ แต่สามารถทำกิจวัตรประจำวันและงานเบาๆได้

ECOG 2 สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ทุกอย่าง แต่ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักบนเตียงหรือนั่งน้อยกว่าร้อยละ 50 ของเวลาที่ตื่น

ECOG 3 สามารถช่วยเหลือตัวเองได้บางส่วน แต่ไม่สามารถทำงานได้ ต้องพักบนเตียงหรือนั่งมากกว่าร้อยละ 50 ของเวลาที่ตื่น

ECOG 4 ไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้เลย ต้องนั่งหรือนอนบนเตียงตลอดเวลา

ECOG 5 เสียชีวิต

การให้ยาเคมีบำบัดจะพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันระดับ (PS) ECOG 0 – 2 ในงานวิจัยนี้ให้นิยามศัพท์ คำว่าความสามารถในชีวิตประจำวันไม่ดีคือระดับ PS ECOG 2 เมื่อเปรียบเทียบกับ PS ECOG 0 และ 1

3. สูตรยาเคมีบำบัดในงานวิจัยนี้ ได้แก่ Doxorubicin + Cyclophosphamide (AC), Doxorubicin + Cyclophosphamide follow by Paclitaxel (AC/PAC), Carboplatin + Paclitaxel (Cb/Pac), Paclitaxel, Oxaliplatin + 5FU + leucovorin (FOLFOX), 5FU + leucovorin (Mayo), Carboplatin+5FU (Cb/FU)

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงปริมาณแสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ย (Mean; \bar{X}) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation; SD) เปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติโดยใช้ Student's t-test ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงข้อมูลเป็นความถี่ จำนวน และร้อยละ เปรียบเทียบความแตกต่างทางสถิติโดยใช้ Chi-square

ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการติดเชื้อในกระแสโลหิตจะนำมาวิเคราะห์ด้วยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (Univariable logistic regression และ Multivariable logistic regression) ในลำดับการวิเคราะห์ก่อนอนุมานทางสถิติ กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ p -value < 0.05

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลหนองคาย เอกสารรับรองการวิจัยเลขที่โครงการวิจัย 25/2564

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก่อนที่รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลหนองคายอย่างน้อย 1 ครั้ง ตั้งแต่ 1 มกราคม 2562 ถึง 30 เมษายน 2564 จำนวน 367 ราย คัดออกตามเกณฑ์การวิจัย 25 ราย เหลือผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ 342 ราย พบการติดเชื้อในกระแสโลหิต 61 ราย (ร้อยละ 17.8) ไม่พบการติดเชื้อในกระแสโลหิต 281 ราย (ร้อยละ 82.2) ลักษณะปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 1

พบว่าลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของทั้ง 2 กลุ่ม ได้แก่ เพศ อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มวินิจฉัยโรคมะเร็ง ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน (PS) ดัชนีมวลกาย โรคไตเสื่อม การได้รับยาปฏิชีวนะก่อนให้ยาเคมีบำบัด ภายใน 1 เดือน ระยะของมะเร็ง ชนิดของมะเร็ง ค่า Glomerular filtration rate (GFR) ค่า Total bilirubin ค่า Albumin ปริมาณเม็ดเลือดขาวรวม ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล ค่าฮีโมโกลบิน การมีแผลในช่องปาก (oral mucositis) และการได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว G-CSF ซึ่งในงานวิจัยนี้พบว่าผู้ป่วยทั้ง 20 รายได้รับ G-CSF เป็นการรักษาหลังเกิดการติดเชื้อในกระแสโลหิตแล้วทุกราย จึงไม่น่าได้ปัจจัยการได้รับ G-CSF มาคิดหาปัจจัยเสี่ยงต่อ

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (N = 342)

ปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วย	ผู้ป่วยทั้งหมด	ไม่ติดเชื้อ	ติดเชื้อ	p-value
	n=342	n=281	n=61	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
I. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป				
เพศ				0.013
ชาย	153 (44.7)	117 (41.6)	36 (59.0)	
หญิง	189 (55.3)	164 (58.4)	25 (41.0)	
อายุ (ปี), \bar{X} (SD)	59.3 (11.2)	58.4 (11.1)	63.2 (10.9)	0.002
18 - 64	224 (65.5)	194 (69.0)	30 (49.2)	0.003
≥ 65	118 (34.5)	87 (31.0)	31 (50.8)	
BMI(kg/m ²), \bar{X} (SD)	22.1 (4.4)	22.3 (4.4)	21.0 (4.4)	0.042
BMI < 18.5	81 (23.7)	62 (22.0)	19 (31.1)	0.166
BMI 18.5 – 24.9	180 (52.6)	148 (52.7)	32 (52.5)	
BMI ≥ 25	81 (23.7)	71 (25.3)	10 (16.4)	
น้ำหนักตัว(kg), \bar{X} (SD)	55.8 (11.8)	56.3 (11.8)	53.5 (11.6)	0.090
BSA (m ²), \bar{X} (SD)	1.6 (0.2)	1.6 (0.2)	1.5 (0.2)	0.158
Performance Status (PS)				< 0.001
ECOG 0	148 (43.3)	136 (48.8)	12 (19.7)	
ECOG 1	133 (38.9)	109 (38.8)	24 (39.3)	
ECOG 2	61 (17.8)	36 (12.8)	25 (41.0)	
สูบบุหรี่	98 (28.7)	77 (27.4)	21 (34.4)	0.271
ดื่มสุรา	81 (23.7)	65 (23.1)	16 (26.2)	0.606

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (N = 342) (ต่อ)

ปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วย	ผู้ป่วยทั้งหมด	ไม่ติดเชื้อ	ติดเชื้อ	p-value
	n=342	n=281	n=61	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
I. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป (ต่อ)				
มีโรคร่วม	161 (47.1)	129 (49.5)	32 (52.5)	0.353
เบาหวาน	72 (21.1)	57 (20.3)	15 (24.6)	0.455
ความดันโลหิตสูง	102 (29.8)	79 (28.1)	23 (37.7)	0.138
โรคหลอดเลือดสมอง	10 (2.9)	7 (2.5)	3 (4.9)	0.393
โรคหลอดเลือดหัวใจ	7 (2.0)	7 (2.5)	0 (0.0)	0.360
โรคไตเสื่อม	13 (3.8)	6 (2.1)	7 (11.5)	0.003
โรคปอด	9 (2.6)	7 (2.5)	2 (3.3)	0.665
II. ข้อมูลเกี่ยวกับมะเร็งและการรักษา				
ได้รับยาปฏิชีวนะใน 1 เดือน ก่อนให้ยาเคมีบำบัด	59 (17.3)	41 (14.6)	18 (29.5)	0.005
ได้รับยาสเตียรอยด์ใน 1 เดือน ก่อนให้ยาเคมีบำบัด	21 (6.1)	14 (5.0)	7 (11.5)	0.074
ได้รับการผ่าตัดใน 1 เดือน ก่อนให้ยาเคมีบำบัด	103 (30.1)	87 (31.0)	16 (26.2)	0.465
ได้รับการฉายแสง	97 (28.4)	84 (29.9)	13 (21.3)	0.178
มีแผลในช่องปาก	72 (21.1)	43 (15.3)	29 (47.5)	<0.001
ได้รับยา G-CSF	20 (5.8)	0 (0.00)	20 (32.8)	<0.001
ระยะของมะเร็ง				0.002
1	2 (0.6)	2 (0.7)	0 (0.0)	
2	76 (22.2)	73 (26.0)	3 (4.9)	
3	78 (22.8)	64 (22.8)	14 (23.0)	
4 (แพร่กระจาย)	186 (54.4)	142 (50.5)	44 (72.1)	
ชนิดของมะเร็ง				0.012
Breast cancer	109 (31.9)	97 (34.5)	12 (19.7)	0.024
Lung cancer	82 (24.0)	64 (22.8)	18 (29.5)	0.264
Colorectal cancer	84 (24.6)	72 (25.6)	12 (19.7)	0.328
GI cancer (Non – colorectal)	37 (10.8)	24 (8.5)	13 (21.3)	0.004
Others	30 (8.8)	24 (8.5)	6 (9.8)	0.746
สูตรยาเคมีบำบัด				0.512
AC	53 (15.5)	45 (16.0)	8 (13.1)	0.437
AC/Pac	21 (6.1)	20 (7.1)	1 (1.6)	0.143
Cb/Pac	70 (20.5)	55 (19.6)	15 (24.6)	0.416
Paclitaxel	8 (2.3)	7 (2.5)	1 (1.6)	0.567
FOLFOX	62 (18.1)	51 (18.1)	11 (18.0)	0.965
Mayo	23 (6.7)	21 (7.5)	2 (3.3)	0.395
Cb/FU	28 (8.2)	21 (7.5)	7 (11.5)	0.305
Other	77 (22.5)	61 (21.7)	16 (26.2)	0.482

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (N = 342) (ต่อ)

ปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วย	ผู้ป่วยทั้งหมด	ไม่ติดเชื้อ	ติดเชื้อ	p-value
	n=342	n=281	n=61	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
III. ข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อ				
ประเภทของการติดเชื้อ				
Febrile neutropenia			23 (37.7)	
Pneumonia			21 (34.4)	
Urinary tract infection			6 (9.8)	
Skin infection			6 (9.8)	
Colitis			2 (3.3)	
Cholangitis			2 (3.3)	
Fever unknown origin			1 (1.6)	
พบการติดเชื้อหลังให้ยาเคมีบำบัดครั้งที่				
1			17 (27.9)	
2			9 (14.8)	
3			7 (11.5)	
4			15 (24.6)	
5			0 (0.0)	
6			8 (13.1)	
7			0 (0.0)	
8			3 (4.9)	
9			1 (1.6)	
10			0 (0.0)	
11			0 (0.0)	
12			1 (1.6)	
ผลเพาะเชื้อ (Hemoculture)				
<i>Escherichia coli</i>			6 (9.8)	
<i>Klebsiellapneumoniae</i>			4 (6.6)	
<i>Burkholderipseudomallei</i>			2 (3.3)	
<i>Moraxella catarrhalis</i>			2 (3.3)	
<i>Bacillus spp.</i>			2 (3.3)	
<i>Staphylococcus spp.</i>			1 (1.6)	
IV. ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ				
White Blood Count (WBC) (cell/mm ³) \bar{X} (SD)	8,972 (4,341.7)	8,705 (4,117.2)	10,202 (5,114.1)	0.035
WBC < 4,000	9 (2.6)	9 (3.2)	0 (0.0)	0.002
WBC 4,000 – 12,000	284 (83.0)	240 (85.4)	44 (72.1)	
WBC > 12,000	49 (14.3)	32 (11.4)	17 (27.9)	
Absolute Neutrophil Count (ANC) (cell/mm ³) \bar{X} (SD)	6,015 (3,945.1)	5,756 (3,597.1)	7,209 (5,129.1)	0.009
Lymphocyte count (cell/mm ³) \bar{X} (SD)	1,997 (848.9)	2,019 (811.9)	1,894 (1,003.0)	0.298

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (N = 342) (ต่อ)

ปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วย	ผู้ป่วยทั้งหมด	ไม่ติดเชื้อ	ติดเชื้อ	p-value
	n=342	n=281	n=61	
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
IV. ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ (ต่อ)				
Hemoglobin (Hb) (g/dL) \bar{X} (SD)	11.3 (1.8)	11.5 (1.7)	10.5 (1.9)	<0.001
Hb ≤ 10	80 (23.4)	53 (18.9)	27 (44.3)	<0.001
Hb > 10	262 (76.6)	228 (81.1)	34 (55.7)	
Platelet count (cell/mm ³) \bar{X} (SD)	341,385 (124,801.9)	340,049 (117,069.9)	347,539 (156,575.1)	0.725
GFR (mL/min) \bar{X} (SD)	87.9 (23.1)	89.5 (21.3)	80.5 (28.9)	0.020
GFR < 60	40 (11.7)	24 (8.5)	16 (26.2)	<0.001
GFR ≥ 60	302 (88.3)	257 (91.5)	45 (73.8)	
Creatinine (mg/dL) \bar{X} (SD)	0.9 (0.5)	0.8 (0.4)	1.0 (0.9)	0.059
Total Bilirubin (TB) (mg/dL) \bar{X} (SD)	0.6 (0.9)	0.5 (0.4)	1.0 (1.9)	0.077
TB 0 – 1.2	327 (95.6)	272 (96.8)	55 (90.2)	0.022
TB > 1.2	15 (4.4)	9 (3.2)	6 (9.8)	
Albumin (mg/dL) \bar{X} (SD)	3.7 (2.1)	3.8 (2.3)	3.2 (0.6)	0.052
< 3.5	109 (31.9)	73 (26.0)	36 (59.0)	<0.001
≥ 3.5	233 (68.1)	208 (74.0)	25 (41.0)	

การติดเชื้อที่พบมากที่สุด 3 อันดับแรกคือ FN 23 ราย รองลงมาเป็นติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง 21 ราย ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ 6 ราย ติดเชื้อระบบผิวหนัง 6 ราย ตามลำดับ โดยพบว่าผู้ป่วย 61 ราย มีผลเพาะเชื้อในกระแสโลหิตขึ้น 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 24.6 ซึ่งได้แก่ เชื้อ *Escherichia coli* 6 ราย, *Klebsiella pneumoniae* 4 ราย, *Burkholderiapseudomallei* 2 ราย, *Moraxella catarrhalis* 1 ราย, *Bacillus spp.* 1 ราย และ *Staphylococcus spp.* 1 ราย กลุ่มติดเชื้อ 61 ราย พบการติดเชื้อในกระแสโลหิตหลังการให้ยาเคมีบำบัดครั้งที่หนึ่งมากที่สุดคือ 17 ราย (ร้อยละ 27.9) รองลงมาคือ หลังครั้งที่สี่ 15 ราย (ร้อยละ 24.6) และหลังครั้งที่สอง 9 ราย (ร้อยละ 14.8)

จากข้อมูลลักษณะพื้นฐานข้างต้น จึงได้นำปัจจัยที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติมาวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสโลหิตของผู้ป่วย ด้วยวิธี Univariate analysis นำปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) มาวิเคราะห์ต่อด้วยวิธี Multivariate analysis โดยที่พบว่าผู้ป่วยทั้ง 20 รายที่ได้รับ G-CSF เป็นการรักษาหลังเกิดการติดเชื้อในกระแสโลหิตแล้วทุก

ราย จึงไม่ได้นำปัจจัยการได้รับ G-CSF มาคิดหาปัจจัยเสี่ยงต่อ ผลการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสโลหิตที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันไม่ดี (PS ECOG 2) OR 2.186 (95% CI 1.016-4.704, $p = 0.046$) เพศชาย OR 2.395 (95% CI 1.014-5.657, $p = 0.046$) และการมีแผลในช่องปาก OR 3.949 (95% CI 1.970-7.915, $p < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งโดยการวิเคราะห์แบบ Univariate analysis และ multivariate analysis logistic regression

ปัจจัยเสี่ยง	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
I. ข้อมูลทั่วไป				
เพศ:ชาย	2.018(1.150-3.543)	0.014	2.395 (1.014-5.657)	0.046
Age ≥ 65 years	2.304 (1.31-4.042)	0.004	1.633 (0.821-3.249)	0.162
BMI < 18.5kg/m ²	1.644 (0.891-3.033)	0.112		
BMI 18.5 – 24.9	0.976 (0.560-1.700)	0.931		
BMI ≥ 25	0.585 (0.282-1.215)	0.151		
Body weight (kg)	0.978 (0.954-1.003)	0.091		
BSA (m ²)	0.305 (0.058-1.589)	0.159		
PS				
ECOG 2 vs ECOG 0,1	4.726 (2.546-8.774)	<0.001	2.186 (1.016-4.704)	0.046
สูบบุหรี่	1.391 (0.771-2.508)	0.273		
ดื่มสุรา	1.182 (0.627-2.228)	0.606		
มีโรคร่วม				
เบาหวาน	1.281 (0.668-2.458)	0.455		
ความดันโลหิตสูง	1.548 (0.867-2.763)	0.140		
โรคหลอดเลือดสมอง	2.025 (0.508-8.063)	0.317		
โรคปอด	1.327 (0.269-6.549)	0.728		
โรคไต	5.941 (1.922-18.370)	0.002	2.179 (0.446-10.639)	0.336
II. มะเร็งและข้อมูลการรักษา				
ได้รับยาปฏิชีวนะใน 1 เดือน ก่อนให้ยาเคมีบำบัด	2.450 (1.289-4.657)	0.006	1.108 (0.493-2.487)	0.804
ได้รับยาสเตียรอยด์ใน 1 เดือน ก่อนให้ยาเคมีบำบัด	2.472 (0.953-6.413)	0.063		
ได้รับการผ่าตัดใน 1 เดือน ก่อนให้ยาเคมีบำบัด	0.793 (0.425-1.480)	0.466		
ได้รับการฉายแสง	0.635 (0.327-1.234)	0.180		
มีแผลในช่องปาก	5.016 (2.757-9.124)	<0.001	3.949 (1.970-7.915)	<0.001
มะเร็งระยะ 4 (แพร่กระจาย)	2.534 (1.381-4.647)	0.003	2.000 (0.883-4.531)	0.097
III. ชนิดมะเร็ง				
Breast cancer	0.465 (0.236-0.915)	0.027	2.906 (0.941-8.979)	0.064
Lung cancer	1.419 (0.766-2.630)	0.266		
Colon cancer	0.711 (0.358-1.411)	0.329		
GI cancer (Non- colorectal)	2.900 (1.381-6.091)	0.005	1.559 (0.593-4.097)	0.368
IV. ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ				
WBC > 12,000 cell/mm ³	3.006 (1.539-5.875)	0.001	1.330 (0.562-3.149)	0.516
Hb ≤ 10 g/dl	3.416 (1.899-6.144)	<0.001	2.017 (0.968-4.203)	0.061
GFR < 60ml/min	3.345 (1.670-6.701)	0.001	0.517 (0.190-1.407)	0.197
TB > 1.2 mg/dl	3.297 (1.128-9.639)	0.029	1.345 (0.330-5.484)	0.679
Albumin < 3.5 mg/dl	4.103 (2.307-7.297)	<0.001	1.865 (0.869-4.004)	0.110

อภิปรายผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนที่เข้ารับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลหนองคาย 342 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 44.7 อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มวินิจฉัยโรคมะเร็ง 59.3 ปี ครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเป็นมะเร็งระยะที่ 4 (ร้อยละ 54.4) พบอุบัติการณ์การติดเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อน 61 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.8⁷⁻⁸ ซึ่งมากกว่าที่พบในอเมริกาและออสเตรเลีย⁷⁻⁸ ซึ่งพบร้อยละ 3.7 และ 6.4 ตามลำดับอาจเป็นเพราะผู้ป่วยมีความรู้และความตระหนักในการดูแลตนเองน้อยและการเข้าถึงบริการทางการแพทย์ที่ด้อยกว่าต่างประเทศ ในส่วนของ Febrile neutropenia (FN) งานวิจัยนี้พบร้อยละ 6.7 (23 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 342 ราย) มากกว่าการศึกษาในประเทศสเปนของ DE Castro, et al¹⁵ ที่พบอุบัติการณ์ของ FN ร้อยละ 2 การศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่มักศึกษาการเกิดอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของ FN ซึ่งตามความเป็นจริงแล้ว FN เป็นเพียงส่วนหนึ่งของภาวะการติดเชื้อในกระแสโลหิตเท่านั้น

ข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อในกระแสโลหิตได้แก่ เพศชาย⁷⁻⁸, อายุมากกว่า 65 ปี⁹⁻¹⁰, ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวัน⁹⁻¹⁰, มะเร็งระยะแพร่กระจาย⁷⁻¹⁰, มะเร็งโลหิตวิทยา⁷⁻⁸, สูตริยาเคมีบำบัด⁹⁻¹⁰, การมีโรคร่วม⁹⁻¹⁰, การผ่าตัด¹⁰⁻¹¹, การฉายแสง¹⁰⁻¹¹ เป็นต้น แต่ในการศึกษาเหล่านี้มักรวมเอาผู้ป่วยโรคมะเร็งที่เป็นทั้งชนิดก้อนและมะเร็งทางโลหิตไว้ด้วยกัน ซึ่งมะเร็งทางโลหิตมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสโลหิตสูง ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยได้มุ่งเน้นหาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสโลหิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนเท่านั้น ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ Univariate analysis พบว่า เพศชาย อายุมากกว่า 65 ปี ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันไม่ดี (PS ECOG 2) โรคไตการได้รับยาปฏิชีวนะใน 1 เดือนก่อนให้ยาเคมีบำบัดการมีแผลในช่องปากมะเร็งระยะแพร่กระจายชนิดมะเร็งเต้านม มะเร็งทางเดินอาหาร ผลเลือดผิดปกติ ค่า GFR <60 ml/min, WBC >12,000, Hb ≤ 10 g/dl, Albumin <3.5 mg/dl, TB > 1.2 mg/dl มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสโลหิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับงานวิจัยอื่น⁷⁻¹⁰ แต่เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยวิธี Multivariate analysis พบว่าปัจจัยมีนัยสำคัญทาง

สถิติ ได้แก่ เพศชาย (OR 2.395, $p = 0.046$) ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันไม่ดี PS ECOG 2 (OR 2.186, $p = 0.046$) และการเกิดแผลในช่องปาก (OR 3.949, $p < 0.001$) เท่านั้น ส่วนอายุที่มากกว่า 65 ปี มะเร็งระยะแพร่กระจายมะเร็งเต้านม, Hb ≤ 10 g/dl นั้นมีแนวโน้มว่าอาจสัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสโลหิตแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ในส่วนของตำแหน่งของการติดเชื้อในงานวิจัยนี้พบการติดเชื้อ FN มากที่สุดตรงลงมาเป็นติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างและติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ ซึ่งคล้ายกับงานวิจัยของ Abou Dagher, et al¹⁶ ซึ่งทำวิจัยในเลบานอนพบว่าในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อในกระแสโลหิตจะพบสาเหตุของการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่างมากที่สุด รองลงมาคือติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะโดยเชื้อก่อโรคพบเชื้อ *Escherichia coli* มากที่สุด รองมาเป็น *Klebsiella pneumoniae* เช่นเดียวกับงานวิจัยนี้พบว่าร้อยละ 27.9 ของผู้ติดเชื้อนั้นเกิดการติดเชื้อในกระแสโลหิตหลังการให้ยาเคมีบำบัดครั้งที่หนึ่งเช่นเดียวกับงานวิจัยของ Marvelde, et al⁷ พบว่าภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตมักพบหลังการให้ยาเคมีบำบัดครั้งที่หนึ่งมากที่สุด

ข้อจำกัดของงานวิจัย ได้แก่ งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยที่ทำในโรงพยาบาลหนองคายซึ่งเป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด 350 เตียง ซึ่งมีข้อจำกัดในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิดก้อนบางชนิดที่ต้องอาศัยสหสาขาวิชาชีพร่วมดูแล เช่น โรคมะเร็งทางด้านหูคอจมูกที่ต้องอาศัยการฉายแสงร่วมกับยาเคมีบำบัดเนื่องจากไม่มีเครื่องฉายแสงมะเร็ง (ทางนรีเวช) เนื่องจากไม่มีแพทย์มะเร็งนรีเวช เป็นต้น ทำให้ข้อมูลมะเร็งชนิดก้อนของกลุ่มเหล่านี้ไม่ถูกรวมเข้ามาในการวิจัย การขาดความหลากหลายของชนิดมะเร็งและวิธีการรักษาอาจส่งผลให้ผลการวิจัยคลาดเคลื่อนได้นอกจากนี้ยังขาดข้อมูลของการรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต การปรับขนาดของยาเคมีบำบัดก่อนและหลังภาวะติดเชื้อ ซึ่งการศึกษาของ Crawford, et al⁹ พบว่าการลดขนาดของยาเคมีบำบัดลงหรือการเลื่อนระยะของการให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี จะช่วยให้ผู้ป่วยทนต่อการได้รับยาและอาจเกิดภาวะติดเชื้อลดลง

ข้อเสนอแนะ การทำวิจัยต่อไปควรศึกษาในกลุ่ม

ประชากรที่ครอบคลุมมะเร็งชนิดก้อนที่หลากหลายนมากขึ้น เนื่องจากวิธีการรักษาที่แตกต่างเช่น การฉายแสงร่วมกับยาเคมีบำบัด ย่อมส่งผลต่อการเกิดภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตมากน้อยต่างกันไป ควรเก็บข้อมูลของการรักษาภาวะติดเชื้อเพิ่มเติมรวมถึงผลลัพธ์ของการรักษา เพื่อนำไปพัฒนาแนวทางในการรักษาผู้ป่วย เช่น ปริมาณของสารน้ำยาปฏิชีวนะที่ได้รับ การเสียชีวิตของผู้ป่วย เป็นต้น

สรุปผลการวิจัย

ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสโลหิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดก้อนที่ได้รับยาเคมีบำบัดในโรงพยาบาลหนองคายได้แก่ ความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันไม่ดี เพศชายและการเกิดแผลในช่องปากส่วนอายุที่มากกว่า 65 ปี มะเร็งระยะแพร่กระจายมะเร็งเต้านม,ฮีโมโกลบิน ≤ 10 g/dl นั้นมีแนวโน้มว่าอาจสัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสโลหิตแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะถูกนำไปพัฒนาเพื่อเพิ่มศักยภาพในการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2020; 395: 200-211.
2. คลังข้อมูลสุขภาพกระทรวงสาธารณสุข. ข้อมูลเพื่อตอบสนอง service plan สาขาอายุรกรรมประจำปี 2563 [อินเทอร์เน็ต]. 2564 [เข้าถึงเมื่อ 1 ตุลาคม 2564]. เข้าถึงได้จาก: http://hdc2.cbo.moph.go.th/hdc/main/index_pk.php
3. Dugar S, Choudhary C, Duggal A, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleveland and Clinic Journal of Medicine* 2000; 87(1): 53-64.
4. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *British Medical Journal* 2016; 353: i1585.
5. Rojanamatin J, editor. *Cancer in Thailand*. Vol. X, 2016-2018. Bangkok; 2021. p.5-6.

6. ทะเบียนผู้ป่วยงานมะเร็งโรงพยาบาลหนองคาย. ข้อมูลเพื่อการตอบสนอง service plan สาขามะเร็งประจำปี 2563. 2563.

7. Marvelde LT, Whitfield A, Shepherd J, Read C, Milne RL, Whitfield K. Epidemiology of sepsis in cancer patients in Victoria, Australia: population-based study using linked data. *Epidemiology* 2020; 44: 53-58.

8. Van de Louw A, Cohrs A, Leslie D. Incidence of sepsis and associated mortality within the first year after cancer diagnosis in middle aged adult: A US population-based study. *PLoS ONE* 2020; 15(12): e0243449.

9. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004; 100: 228-37.

10. ปิยะดา สิริเดชไพบูลย์. *Manual of Clinical Oncology*. กรุงเทพฯ: หน่วยมะเร็งวิทยาภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2559. หน้า 166-167.

11. Family L, Li Y, Chen LH. Risk factors for febrile neutropenia in cancer patients treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology* 2016; 34(15): 6559.

12. ปิยะวดี เทพรัตน์, นงลักษณ์ คณิตทรัพย์. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำของผู้ป่วยมะเร็งหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด. *ธรรมศาสตร์เวชสาร* 2558; 15(2): 200-209.

13. อภิขญา ลือพีช, ขวัญจิต ด่านวิไล. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ได้รับยาเคมีบำบัดทางหลอดเลือดดำ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. *Thai journal of Pharmacy Practice* 2017; 9: 180-191.

14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.

15. DE Castro Carpeno J, Gascon-Vilaplana P, Tejerina AM, Anton-Torres A, Lopez-Lopez R, Barnadas-Molins A, et al. Epidemiology and characteristics of febrile neutropenia in oncology patients from Spanish tertiary care hospital: PINNACLE study. *Molecular and clinical oncology* 2015; 3(3): 725-729.

16. Abou Dagher G, El Khuri C, Chehadeh AA-H, Chami A, Bachir R, Zebian D, BouChebl R. Are patients with cancer with sepsis and bacteremia at a higher risk of mortality? A retrospective chart review of patients presenting to tertiary care centre in Lebanon. *BMJ Open* 2017; 7: e013502.