

นิพนธ์ต้นฉบับ

การติดเชื้อในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี: อุบัติการณ์ของการติดเชื้อ เชื้อก่อโรค และปัจจัยที่มีผลต่อผลการรักษา

ธีรพงษ์ ตั้งบวรวิรุณกุล*, พยุงศักดิ์ บุญโก้*, กิตติยา ศรีสมโภชน์*, ชุตติพันธุ์ พันธุ์ประทุม*,
นลินี ประกอบวณิชกุล*, วิน เตชะเคหะกิจ**

บทคัดย่อ

- บทนำ:** ภาวะที่มีไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวหลังจากได้รับยาเคมีบำบัด ซึ่งมีผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ ภาวะที่มีไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำนอกจากจะเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้อแล้ว ยังนำไปสู่การที่ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานานขึ้นและอัตราการทุพพลภาพและเสียชีวิตที่สูง การศึกษานี้ได้สำรวจสาเหตุและระบาดวิทยาของภาวะที่มีไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาว ตลอดจนปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลการรักษา ทั้งอาการที่เพิ่มขึ้นและการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี
- วิธีการศึกษา:** ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาโดยการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลังของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดที่มีอายุตั้งแต่ ๑๕ ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นภาวะที่มีไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ที่ได้รับการรักษาตัวเป็นผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีตั้งแต่วันที่ ๑ มกราคม พ.ศ. ๒๕๕๔ ถึง ๓๑ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๖ ข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะของผู้ป่วย ประวัติการรักษา ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษาที่ได้รับและอาการหลังจากได้รับการรักษาได้ถูกรวบรวมและวิเคราะห์ด้วยสถิติไคสแควร์ ที่คำนวณสำคัญทางสถิติแอลฟาเท่ากับ ๐.๐๕
- ผลการศึกษา:** พบว่ามีตัวอย่างผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวทั้งสิ้น ๒๐๔ ครั้งในผู้ป่วยจำนวน ๑๑๓ คน อายุเฉลี่ยของตัวอย่างเท่ากับ ๔๖.๗ ปี เป็นเพศชายร้อยละ ๕๔.๔ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด Acute myeloid leukemia เป็นมะเร็งชนิดที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มตัวอย่างถึงร้อยละ ๗๖ ระยะเวลาอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยอยู่ในช่วงตั้งแต่ ๑ ถึง ๕๑ วัน โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ ๑๗ วัน อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยอยู่ที่ร้อยละ ๑๙.๑ สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของภาวะที่มีไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำคือการติดเชื้อแบคทีเรีย (ร้อยละ ๙๓.๘) โดยร้อยละ ๘๑.๔ เกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เชื้อ *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., และ *Escherichia coli* เป็นเชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อยที่สุด ยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยที่สุดคือ Ceftazidime ร่วมกับ Amikacin โดยมีการตอบสนองต่อการรักษาอยู่ที่ร้อยละ ๔๓.๘ ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วย ได้แก่ การไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุม การพบเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุจากผลการเพาะเชื้อ และการที่เชื้อดื้อต่อยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุม
- วิจารณ์ และสรุปผลการศึกษา:** การตอบสนองของเชื้อที่เป็นสาเหตุต่อยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีภาวะที่มีไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเป็นปัจจัยสำคัญในการทำนายการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี งานวิจัยในอนาคตควรประเมินถึงแนวโน้มของการดื้อต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อก่อโรคร่วมกับผลลัพธ์ในการรักษาทางคลินิกต่อไป

คำสำคัญ: โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว, ผู้ใหญ่, ภาวะที่มีไข้จากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ, ยาปฏิชีวนะ

วันที่รับบทความ: ๒๑ ตุลาคม ๒๕๕๖

วันที่อนุญาตให้ตีพิมพ์: ๒๔ มกราคม ๒๕๕๘

* นักศึกษาแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี อำเภอเมือง จังหวัดสุราษฎร์ธานี

** โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี อำเภอเมือง จังหวัดสุราษฎร์ธานี

บทนำ

ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำลง ทำให้มีโอกาสเกิดการติดเชื้อในระบบต่างๆ ของร่างกายได้ง่ายขึ้น มีผลให้ผู้ป่วยต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนาน และมีโอกาสเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้น ซึ่งภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำนี้ยังสัมพันธ์กับค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลที่สูงอีกด้วย^๑ อาการของภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำจะมีความรุนแรงแปรผันตามจำนวนเม็ดเลือดขาวที่ลดลงและระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ^๒

จากการทบทวนวรรณกรรมที่ศึกษาถึงเชื้อที่เป็นสาเหตุของไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วย leukemia พบว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ที่ทำให้เกิดโรคติดเชื้อ^๓ อนันต์ธวัชธีร์ และคณะ^๔ ได้ศึกษาอุบัติการณ์และเชื้อที่เป็นสาเหตุของภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ เมื่อ พ.ศ. ๒๕๓๗ - ๒๕๓๘ พบมีผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำมารับบริการทั้งสิ้น ๘๘ ครั้ง จากผู้ป่วยทั้งหมด ๖๐ คน โดยพบในผู้ป่วย Hematologic malignancy มากถึงร้อยละ ๘๕ ตำแหน่งที่พบการติดเชื้อมากที่สุดคือที่ระบบทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ ๓๖) รองลงมาคือ เนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue) (ร้อยละ ๒๕) และในกระแสเลือด (ร้อยละ ๒๑) ตามลำดับ เชื้อก่อโรคที่พบส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรียรูปแท่งแกรมลบ (ร้อยละ ๗๘) เชื้อที่พบบ่อย ๓ อันดับแรก ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Pseudomonas aeruginosa* ตามลำดับ^๕ การศึกษาเกี่ยวกับเชื้อก่อโรคที่พบในผู้ป่วยไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำอีกการศึกษาหนึ่งที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปี พ.ศ. ๒๕๔๔ พบว่า ร้อยละ ๘๘.๘ ของผู้ป่วยไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นผู้ป่วย Hematologic malignancy และสาเหตุของโรคเกิดจากการติดเชื้อในกระแสเลือดมากที่สุด รองลงมาคือในระบบทางเดินปัสสาวะ และระบบทางเดินหายใจ ตามลำดับ การติดเชื้อที่พบส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (ร้อยละ ๗๘) เชื้อก่อโรคที่พบบ่อยคือ กลุ่มแบคทีเรียแกรมลบ (ร้อยละ ๖๓.๘) รองลงมาคือ กลุ่มแบคทีเรียแกรมบวก (ร้อยละ ๒๘.๘) และกลุ่มเชื้อรา (ร้อยละ ๖.๒) ซึ่งพบว่า *Escherichia coli* เป็นเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยที่สุด รองลงมาคือ *Klebsiella pneumoniae* และ Coagulase-negative staphylococcus ตามลำดับ^๖

การให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุม (Empirical antibiotic) ที่เหมาะสมกับเชื้อก่อโรคเป็นปัจจัยสำคัญในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ^๗ กระนั้นก็ตามชนิดและความถี่ของเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยในแต่ละท้องถิ่น อาจมีความแตกต่างกัน ตลอดจนถึงผลของควมไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อก่อโรคจากผลการเพาะเชื้อและการตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะยังอาจส่งผลต่อการรักษาของผู้ป่วย การทราบถึงข้อมูลของอุบัติการณ์ของเชื้อที่พบในผู้ป่วยโรค leukemia ที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด สามารถช่วยในการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วย เพื่อประโยชน์ในการลดอัตราการเสียชีวิตตลอดจนถึงค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลจากการใช้ยาปฏิชีวนะที่ไม่ตรงกับเชื้อในที่สุด

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทราบถึงชนิดและอุบัติการณ์ของเชื้อก่อโรคในผู้ป่วย leukemia ที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ รวมถึงความไวการตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะของผู้ป่วย ที่โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยทบทวนประวัติข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ที่มีอายุตั้งแต่ ๑๕ ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาตัวเป็นผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ตั้งแต่วันที่ ๑ มกราคม พ.ศ. ๒๕๕๔ ถึง ๓๑ พฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๕๖ โดยการค้นหาลำดับที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) กระทำโดยสืบค้นจากฐานข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาล โดยใช้รหัส ICD10 WHO ปี ค.ศ. ๒๐๑๐ ด้วยรหัส C91.0 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL), C91.1 (Chronic lymphoblastic leukemia, CLL), C92.0 (Acute myeloblastic leukemia, AML), C92.1 (Chronic myeloblastic leukemia, CML) และภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำด้วยรหัส D70 และ R509 โดยการวินิจฉัยไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำต้องเกิดขึ้นภายหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัด (post-chemotherapy) ตามรหัส Z511

หลังจากได้ข้อมูลผู้ป่วยตามรหัส ICD10 แล้ว ผู้วิจัยได้ทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยแต่ละรายโดยละเอียด เพื่อยืนยันความถูกต้องของประวัติและอาการแสดงเข้าได้กับตัวอย่างที่ต้องการศึกษา โดยนิยามของไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำหมายถึง ภาวะที่มีไข้ (febrile) ร่วมกับเม็ดเลือดขาว

นิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) โดยที่ febrile หมายถึงการที่อุณหภูมิของร่างกายวัดทางปากได้มากกว่า ๓๘.๓ องศาเซลเซียส หรือวัดได้เท่ากับ ๓๘.๐ องศาเซลเซียสและสูงเป็นเวลานานกว่า ๑ ชั่วโมง ในขณะที่ neutropenia หมายถึงจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophils รวมทั้ง band forms น้อยกว่า ๕๐๐ เซลล์ต่อลูกบาศก์เมตรหรือมีจำนวนอยู่ระหว่าง ๕๐๐ - ๑,๐๐๐ เซลล์ต่อลูกบาศก์เมตร แต่มีแนวโน้มจะลดจำนวนลงจนต่ำกว่า ๕๐๐ เซลล์ต่อลูกบาศก์เมตร^๗

หลังจากนั้นผู้วิจัยได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว (โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไตวายชนิดเรื้อรัง โรคตับ และโรคเอดส์) ข้อมูลเกี่ยวกับยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) ระยะเวลาอนโรงพยาบาล จำนวนเม็ดเลือดขาว สถานะก่อนออกจากโรงพยาบาล (Status discharge) ผลการตรวจเพาะเชื้อจากแหล่งต่างๆ ของร่างกายผู้ป่วย ได้แก่ เลือด เสมหะ ปัสสาวะ และหนอง ทั้งในส่วนของการที่พบและการตอบสนองต่อยาชนิดต่างๆ นอกจากนั้น ยังได้เก็บรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมที่ใช้ในการรักษาและผลการตอบสนอง (clinical response) ต่อยาในผู้ป่วยแต่ละราย โดยนิยามของ clinical response หรือการที่ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา Empirical antibiotic ที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่

การที่ผู้ป่วยมีไข้ลงภายใน ๗๒ ชั่วโมงภายหลังจากที่ได้รับยาปฏิชีวนะและสามารถหยุดใช้ Empirical antibiotic ได้โดยไม่ได้เปลี่ยนชนิดของยา

ข้อมูลที่ได้ถูกนำมาวิเคราะห์ แปลผล โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป เพื่อแสดงผลลัพธ์ในรูปแบบจำนวนร้อยละ และการวิเคราะห์เปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่าง clinical response กับผลการทดสอบความไวของยา และ Status discharge โดยใช้สถิติ Chi-square เพื่อเปรียบเทียบที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ แอลฟาเท่ากับ ๐.๐๕ โดยการศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

ผลการศึกษา

จากการทบทวนประวัติเวชระเบียน พบว่ามีผู้ป่วยดังกล่าวที่เข้ารับการรักษทั้งหมด ๒๐๔ ครั้ง จากจำนวนผู้ป่วย ๑๑๓ คน เป็นเพศชาย ๑๑๑ ครั้ง (ร้อยละ ๕๔.๔) และเพศหญิง ๙๓ ครั้ง (ร้อยละ ๔๕.๖) ชนิดของ leukemia ที่พบเป็นชนิด AML มากที่สุด (ร้อยละ ๗๖) โดยภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำนี้พบในผู้ป่วยหลังรักษาด้วยเคมีบำบัดครั้งแรกมากที่สุด (ร้อยละ ๕๒.๕) อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ขณะรักษาตัวในโรงพยาบาลอยู่ที่ร้อยละ ๑๙.๑ ดังแสดงในตารางที่ ๑

ตารางที่ ๑ ลักษณะของกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) ที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

	จำนวนทั้งหมด (N)	ร้อยละ
เพศ		
- ชาย	๑๑๑	๕๔.๔
- หญิง	๙๓	๔๕.๖
อายุ		
- Mean (S.D.)	๔๖.๖๗ (๑๙.๔๓)	
ประเภทโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (Leukemia type)		
- มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันแบบไมอีลอยด์ (acute myeloid leukemia หรือ AML)	๑๕๕	๗๖
- มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันแบบลิมโฟยด์ (acute lymphoid leukemia หรือ ALL)	๓๗	๑๘.๑
- มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบไมอีลอยด์ (chronic myeloid leukemia หรือ CML)	๑๑	๕.๔
- มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรังแบบลิมโฟยด์ (chronic lymphocytic leukemia หรือ CLL)	๑	๐.๕

ตารางที่ ๑ ลักษณะของกลุ่มประชากรผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) ที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี (ต่อ)

	จำนวนทั้งหมด (N)	ร้อยละ
Cycle of CMT		
- First CMT	๑๐๗	๕๒.๕
- Secondary CMT	๓๖	๑๗.๖
- Third CMT	๒๘	๑๓.๗
- > 3 cycles	๒๗	๑๓.๒
- Unknown	๖	๒.๙
โรคประจำตัว (Underlying disease)		
- โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus หรือ DM)	๒๖	๑๒.๗
- โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension หรือ HTN)	๓๔	๑๖.๗
- โรคตับ (Liver)	๑๒	๕.๙
- โรคไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease หรือ CKD)	๑๔	๖.๙
- โรคกลุ่มอาการภูมิคุ้มกันเสื่อม (Acquired immunodeficiency syndrome หรือ AIDS)	๔	๒.๐
Sources		
- เลือด	๕๐	๒๔.๕
- ปัสสาวะ	๒๖	๑๒.๗
- เสมหะ	๑๖	๗.๘

CMT = Chemotherapy treatment

สำหรับผลการส่งตรวจเพื่อเพาะเชื้อก่อโรคของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทั้งสิ้น ๒๐๕ ครั้ง พบตัวเชื้อก่อโรคจำนวนทั้งสิ้น ๙๗ ตัวอย่าง จากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทั้งหมด ๘๑ ครั้ง ตำแหน่งการติดเชื้อที่พบมากที่สุดคือ การติดเชื้อในกระแสเลือด (ร้อยละ ๕๑.๕) รองมาคือ การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (ร้อยละ ๒๖.๘) และการติดเชื้อทางเดินหายใจ

(ร้อยละ ๑๖.๔) ตามลำดับ โดยเชื้อแบคทีเรียเป็นเชื้อก่อโรคที่มากที่สุด (ร้อยละ ๙๓.๗) และพบว่า ร้อยละ ๘๑.๔ เป็นกลุ่มแบคทีเรียแกรมลบโดยพบเชื้อก่อโรคมากที่สุด ๔ อันดับแรก ได้แก่ *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. และ *Escherichia coli* ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ ๒

ตารางที่ ๒ ผลการเพาะเชื้อในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) ที่ภาวะไขกระดูกผิดปกติ

Source Pathogen	Blood	Urine	Sputum	Soft tissue	Stool	Total
Gram Negative						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	๑๔ (๒๘%)	๕ (๑๐%)	๔ (๒๕%)	-	-	๒๓
<i>Escherichia coli</i>	๖ (๑๒%)	๒ (๗.๖%)	-	๑ (๒.๕%)	-	๙
<i>Pseudomonas spp.</i>	๗ (๑๔%)	๔ (๑๕.๓%)	๑ (๖.๒๕%)	-	-	๑๒
<i>Acinetobacter spp.</i>	๔ (๘%)	๓ (๑๑.๕%)	๔ (๒๕%)	-	-	๑๑
<i>Enterobacter spp.</i>	๓ (๖%)	-	-	-	-	๓
<i>Enterococcus</i>	๔ (๘%)	๘ (๓๐.๗%)	๑ (๖.๒๕%)	๑ (๒.๕%)	-	๑๔
Others	-	๓ (๑๑.๕%)	๔ (๒๕%)	-	-	๗
Total						๗๙
						(๘๑.๕%)
Gram Positive						
<i>Staphylococcus spp.</i>	๔ (๘%)	๑ (๓.๘%)	-	๑ (๒.๕%)	-	๖
<i>Streptococcus spp.</i>	๓ (๖%)	-	-	-	-	๓
Others	๑ (๒%)	-	๒ (๑๒.๕%)	-	-	๓
Total						๑๒
						(๑๒.๓%)
Yeast						
Yeast with budding	๔ (๘%)	-	-	๑ (๒.๕%)	-	๕ (๕.๑%)
Parasite						
Entamoeba coli cyst	-	-	-	-	๑	๑ (๑.๐๓%)
Total	๕๐	๒๖	๑๖	๔	๑	๙๗
	(๕๑.๕%)	(๒๖.๘%)	(๑๖.๕%)	(๔.๑%)	(๑%)	(๑๐๐%)

ผลการศึกษา clinical response ของผู้ป่วยต่อการ
ใช้ยา Empirical antibiotic พบว่า Cefperazone/Salbactam
มีการตอบสนองดีที่สุด (ร้อยละ ๖๐) รองลงมาคือ Imipenem
(ร้อยละ ๕๗) ส่วนการใช้ Ceftazidime ร่วมกับ Amikacin

มีการใช้มากที่สุดจำนวน ๑๓๐ ครั้ง มีการตอบสนอง ๕๗ ครั้ง
(ร้อยละ ๔๓) และ Amikacin ไม่พบการตอบสนองต่อการ
ใช้ยา (ร้อยละ ๐) จากจำนวนการใช้ ๕ ครั้ง ดังตารางที่ ๓

ตารางที่ ๓ การตอบสนองของ Empirical antibiotic ที่ใช้ในการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

Regimen	N	Clinical response
Cefperazone/Salbactam	๑๐	๖ (๖๐%)
Imipenem	๒๑	๑๒ (๕๗%)
Ceftazidime	๑๔	๗ (๕๐%)
Ceftazidime plus Amikacin	๑๓๐	๕๗ (๔๓.๘%)
Piperacillin/Tazobactam	๗	๓ (๔๒.๘%)
Amikacin	๕	๐ (๐%)

ผลการทดสอบความไวของยาปฏิชีวนะ โดยเปรียบเทียบจากเชื้อก่อโรคที่พบมากที่สุด ๔ อันดับพบว่า Amikacin และ Imipenem มีความไวที่ติดต่อเชื้อส่วนใหญ่ ในขณะที่เชื้อ

Acinetobacter spp. มีความไวที่ต่ำมากในยาปฏิชีวนะหลายชนิด ดังตารางที่ ๔

ตารางที่ ๔ ผลความไวของยาปฏิชีวนะที่ได้จากผลการเพาะเชื้อ

Pathogen	Amikacin	Ceftazidime	Ceftriazone	Cefperazone/ Salbactam	Imipenem
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	(๑๘/๒๓) ๘๒%	(๗/๒๒) ๓๑%	(๗/๒๐) ๓๕%	(๑๐/๑๘) ๕๕%	(๑๘/๑๘) ๑๐๐%
<i>Pseudomonas</i> spp.	(๘/๑๑) ๘๑%	(๑๐/๑๑) ๙๐%	(๗/๑๐) ๗๐%	(๘/๑๐) ๘๐%	(๕/๖) ๘๓%
<i>Escherichia coli</i>	(๖/๗) ๘๖%	(๓/๗) ๔๒%	(๒/๗) ๒๘%	(๗/๗) ๑๐๐%	(๖/๖) ๑๐๐%
<i>Acinetobacter</i> spp.	(๒/๑๐) ๒๐%	(๒/๑๑) ๑๘%	(๓/๑๐) ๓๐%	(๓/๘) ๓๗%	(๑/๘) ๑๒%

* A/B: A = จำนวนผลเพาะเชื้อที่ไม่พบว่าติดต่อยาปฏิชีวนะ B = จำนวนผลเพาะเชื้อที่รายงานทั้งหมด

แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความไวของการตอบสนองของยาปฏิชีวนะที่ใช้จากผลเพาะเชื้อกับ clinical response ของผู้ป่วย ผลการศึกษาชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างผลของการเพาะเชื้อและการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วย โดยพบว่าผู้

ป่วยที่พบเชื้อก่อโรคจากผลการเพาะเชื้อที่ตอบสนองต่อยา Empirical antibiotic ที่ใช้ จะมีผลลัพธ์ในการรักษาดีกว่าในกลุ่มที่พบเชื้อที่ไม่ตอบสนองต่อยา ดังตารางที่ ๕

ตารางที่ ๕ ความสัมพันธ์ระหว่างความไวต่อ Empirical antibiotic กับผลการตอบสนองต่อการรักษา

Empirical antibiotic	Clinical response		Total % response	p-value
	Yes	No		
Sensitivity*	๒๓	๒๑	๕๒.๓%	๐.๐๐๔
Resistance	๑	๑๒	๗.๗%	
Total	๒๔	๓๓	๔๒.๑%	

* sensitivity คือ ยาที่ให้ต้องไม่พบการดื้อยาในเชื้อในทุก specimen ที่เพาะเชื้อขึ้น หากมีการใช้ยามากกว่าหนึ่งตัวจะต้องมีอย่างน้อยหนึ่งตัวที่ไม่พบการดื้อยาในเชื้อแต่ละตัวที่พบจากการเพาะเชื้อในผู้ป่วยคนหนึ่ง

แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยขณะนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (clinical non

response) (p-value < 0.0005) ความไวของเชื้อก่อโรคต่อยา Empirical antibiotic (p-value = 0.005) และการพบเชื้อในผลการเพาะเชื้อ (p-value < 0.0005) ดังตารางที่ ๖

ตารางที่ ๖ ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล

ปัจจัย	Status discharge		Total	% Total death	p-value
	Death	Alive			
Clinical response					
- response	๒	๙๓	๙๕	๒.๑%	< ๐.๐๐๐๕
- non response	๓๗	๗๑	๑๐๘	๓๔.๓%	
Total	๓๙	๑๖๔	๒๐๓*	๑๙%	
Empirical antibiotic					
- Sensitivity	๑๐	๓๔	๔๔	๒๒.๗%	๐.๐๑๕
- Resistance	๘	๕	๑๓	๖๑.๕%	
Total	๑๘	๓๙	๕๗	๓๑.๖%	
ผลการเพาะเชื้อ					
- ไม่พบเชื้อ	๑๒	๑๑๑	๑๒๓	๙.๘%	< ๐.๐๐๐๕
- พบเชื้อ	๒๗	๕๔	๘๑	๓๓.๓%	
Total	๓๙	๑๖๕	๒๐๔	๑๙%	

* จากกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทันที ๒๐๔ ครั้ง มี ๑ ครั้งที่ไม่ได้รับ Empirical antibiotic

วิจารณ์ และสรุปผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคเม็ดเลือดขาว (leukemia) ที่มีภาวะไขกระดูกอักเสบติดเชื้อได้ง่ายและพบได้ในตำแหน่งต่างๆ ของร่างกาย จากการศึกษาของปิทยา รุ่งภูวภัทร และชัชฌา สอนกระต่าย^๕ พบตำแหน่งที่พบเชื้อก่อโรคได้บ่อยที่สุดคือ การติดเชื้อในกระแสเลือด รองลงมาคือ การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษา ณ โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี พบว่ามีอุบัติการณ์การติดเชื้อในกระแสเลือดมากที่สุด ตามด้วยการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะและระบบทางเดินหายใจ ตามลำดับ สำหรับอุบัติการณ์ของชนิดเชื้อก่อโรคพบเชื้อส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียกลุ่มแกรมลบ มากถึงร้อยละ ๘๑.๔ โดยพบเชื้อก่อโรคมากที่สุด

๔ อันดับแรก ได้แก่ *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. และ *Escherichia coli* ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้^๖ ที่พบเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบโดยเชื้อที่พบบ่อย ๓ อันดับแรก ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* และ *Pseudomonas aeruginosa* สำหรับเชื้อ *Acinetobacter* spp. พบได้บ่อยขึ้นเมื่อเกิดการติดเชื้อในโรงพยาบาล และจากการศึกษาในครั้งนี้พบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ *Acinetobacter* spp. มากขึ้นเป็นอันดับสาม ซึ่งผลการศึกษาชี้ให้เห็นถึงแนวโน้มของการติดเชื้อชนิดนี้ที่อาจเพิ่มมากขึ้นในอนาคตจากการเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของเชื้อที่พบในผู้ป่วย leukemia ที่มีภาวะไขกระดูกอักเสบติดเชื้อส่วนใหญ่นี้กับประเทศไทยที่ผ่านมา ดังแสดงในตารางที่ ๗

ตารางที่ ๗ เปรียบเทียบอุบัติการณ์การติดเชื้อและชนิดของเชื้อก่อโรคของผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) ที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ปี พ.ศ. ๒๕๓๗ - ๒๕๓๘ ^๑	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ปี พ.ศ. ๒๕๔๕ ^๔	โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ปี พ.ศ. ๒๕๕๔ - ๒๕๕๖
ตำแหน่งของการติดเชื้อ		
๑. ระบบทางเดินปัสสาวะ	๑. กระแสเลือด	๑. กระแสเลือด
๒. เนื้อเยื่ออ่อน	๒. ระบบทางเดินปัสสาวะ	๒. ระบบทางเดินปัสสาวะ
๓. กระแสเลือด	๓. ระบบทางเดินหายใจ	๓. ระบบทางเดินหายใจ
ชนิดของเชื้อก่อโรค		
๑. <i>Escherichia coli</i> (ร้อยละ ๑๗.๙)	๑. <i>Escherichia coli</i> (ร้อยละ ๒๘)	๑. <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ร้อยละ ๒๓)
๒. <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ร้อยละ ๑๗.๙)	๒. <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ร้อยละ ๑๑.๗)	๒. <i>Pseudomonas</i> spp. (ร้อยละ ๑๒.๓)
๓. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ร้อยละ ๑๔.๙)	๓. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ร้อยละ ๗) and Coagulase-negative staphylococcus (ร้อยละ ๗)	๓. <i>Acinetobacter</i> spp. (ร้อยละ ๑๑.๓)
		๔. <i>Escherichia coli</i> (ร้อยละ ๙)

งานวิจัยในปี พ.ศ. ๒๕๔๖ - ๒๕๔๗^๕ พบว่า ยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยที่สุดคือ Ceftazidime และ Amikacin ยังคงเป็นยาที่เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่จากการศึกษาในครั้งนี้นพบว่าการใช้ Ceftazidime ร่วมกับ Amikacin มีการตอบสนองเพียง ๕๗ ครั้ง จากจำนวนการใช้ ๑๓๐ ครั้ง คิดเป็นร้อยละ ๔๓ งานวิจัยในอนาคตจึงควรศึกษา แนวโน้มการดื้อของยาปฏิชีวนะเพื่อประเมินถึงประสิทธิผลและความคุ้มค่าของการใช้สูตรยาปฏิชีวนะในปัจจุบัน เมื่อเทียบกับยาอื่นที่ได้ผลดีกว่าถึงแม้ว่าในปัจจุบันยังมีราคาแพง เช่น Cefperazone/Salbactam และ Imipenem

งานวิจัยนี้ชี้ให้เห็นถึงอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) ที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำที่สูงถึงร้อยละ ๑๙ ของผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวที่โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี การศึกษาวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเสียชีวิต ได้แก่ การพบเชื้อก่อโรคจากสิ่งส่งตรวจ การใช้ Empirical antibiotic ที่ไวต่อเชื้อ และการตอบสนองต่อการรักษา จากการทราบปัจจัยดังกล่าวสามารถนำไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย เช่น หากพบผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำควรมีการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติโดยทันที ตัวอย่างเช่น ให้มีการส่งผลการเพาะเชื้อในกระแสเลือดทุกราย เนื่องจากอุบัติการณ์การติดเชื้อในกระแสโลหิตมากที่สุด และควรส่งตรวจเพาะเชื้อจากตำแหน่งอื่นๆ ตามอาการที่สงสัย แต่เน้นๆ จากนั้นควรมีการรวบรวมผลการเพาะเชื้อและการ

ทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะเพื่อเก็บเป็นข้อมูลเชิงสถิติและสามารถนำไปใช้ในการเลือก Empirical antibiotic ที่มีความไวต่อเชื้อ และควรให้ความสำคัญต่อการตอบสนองของผู้ป่วย โดยมีการเลือกยาที่ High potency ในผู้ป่วยที่อาการการตอบสนอง (clinical response) ไม่ดีหรืออาจมีการพิจารณาใช้ Empirical antibiotic ที่ High potency ตั้งแต่ต้นในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงข้างต้น

ข้อจำกัดหนึ่งงานวิจัยชิ้นนี้ เกิดจากผลเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการมีการพบเชื้อก่อโรคไม่มากนัก และการรายงานผลการทดสอบความไวของยาต่อเชื้อก่อโรคไม่ครอบคลุมยาทุกชนิดส่งผลให้จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ติดเชื้อซึ่งใช้เป็นข้อมูลในการวิเคราะห์มีน้อยและอาจส่งผลให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการวิเคราะห์และแปลผลข้อมูลได้

ในการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยในโรงพยาบาลนั้น นอกเหนือจากปัจจัยเรื่องความไวต่อยาปฏิชีวนะที่ใช้ การพบเชื้อและการตอบสนองต่อการรักษาแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อการวิเคราะห์ที่ความล้มเหลวได้ (confounding) เช่น อายุ เพศ โรคประจำตัว ซึ่งการวิเคราะห์ดังกล่าวเกินขอบเขตของงานวิจัยชิ้นนี้ จึงเป็นโอกาสสำหรับงานวิจัยในอนาคตเพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยโดยนำเอาปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่อการเสียชีวิตมารวมวิเคราะห์ด้วย เพื่อลดความคลาดเคลื่อนของผลการศึกษาต่อไป

ข้อเสนอของงานวิจัยครั้งนี้ จากการพบอุบัติการณ์การติดเชื้อ *Acinetobacter* spp. ที่เพิ่มขึ้นและเป็นกลุ่ม Multiple drug resistance ผู้วิจัยจึงเห็นควรรให้มีการศึกษาเกี่ยวกับการติดเชื้อมีดังกล่าวกว่าเป็นเชื้อที่เกิดจาก community หรือ hospital acquire เพื่อที่จะได้มีการควบคุมการติดเชื้อให้มากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณฝ่ายงานเทคนิค ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ฝ่ายงานเวชระเบียนและสถิติ โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ที่ช่วยให้ข้อมูลการวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

๑. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106:2258-66.
๒. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
๓. Anunnatsiri S, Chansung K, Chetchotisakd P, Sirijerachai C. Febrile neutropenia: a retrospective study in Srinagarind hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 1998;15:115-22.
๔. ปิติญา รุ่งภูวภัทร, ชุชนา สวณกระต่าย. จุลชีพที่เป็นสาเหตุของไข้ในผู้ป่วยเม็ดเลือดขาวต่ำในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. *จดหมายเหตุทางแพทยแพทยสมาคมแห่งประเทศไทยในพระบรมราชูปถัมภ์* ๒๕๕๓;๘๓:๗๗๖-๘๓.
๕. Thida P, Onuma R, Supatsorn K, Wattanachi S. Febrile neutropenia at KhonKaen hospital: a retrospective study in KhonKaen hospital. *KhonKaen hospital Journal* 2006;30:111-21.
๖. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis* 2007;11:513-7.
๗. นงลักษณ์ คณิตทรัพย์. Febrile neutropenia. ใน: ญัฏฐิณี จรัสเจริญวิทยา, ปิยนุช คงทิม, พิมพ์ใจ อันทานนท์, ศานิต วิชานศวกุล, อติศวี ทัศนรงค์, พิระพงษ์ กิตติวรงค์. *ภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์. พิมพ์ครั้งที่ ๑. ปทุมธานี: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร; ๒๕๕๔. หน้า ๒๑๑-๘.*

Abstract

The infection of febrile neutropenia in leukemia at Suratthani hospital: incidence of infection, causative organism and factors associated with treatment outcomes

Teerapong Tangbovornveerakul*, Payoongsak Bunkoe*, Kitiya Srisompoch*,
Chuthiphun Phunprathum*, Nalinee Prakobwanichakul*, Win Techakehakij**

* Medical education center, Suratthani hospital

** Suratthani hospital, AmphurMuang, Suratthani

Corresponding author: Win Techakehakij Suratthani hospital, AmphurMuang, Suratthani, 84000, Thailand Email: drwin123@gmail.com

Tel: 077-272231 Ext. 2898

Introduction: Febrile neutropenia (FN) is a common complication found in leukemic patients after chemotherapy. Due to patients' lowered immunity, FN not only increases the risk of infection, but also leads to a prolonged hospital stay and high morbidity and mortality rates. This study explored the etiology and epidemiology of FN, along with factors associated with the treatment outcomes, clinical improvement or death, of the patients at Suratthani hospital.

Method: We retrospectively reviewed the medical records of post-chemotherapy leukemic patients aged 15 years old and over with a diagnosis of FN who were hospitalized at Suratthani hospital from 1 January 2011 to 31 May 2013. Data on patients' demographic characteristics, medical history, laboratory testing results, treatment, and clinical response were collected and analyzed using a Chi-square test, with a significance level of 0.05.

Result: A total number of 204 hospital admission episodes in 113 patients were identified. The mean age of samples was 46.7 years old, with 54.4% being male. Acute myeloid leukemia was found to be the most common leukemia (76%). The hospital stay ranged from 1 to 51 days, with a median of 17 days. The hospital mortality rate was 19.1%. The most common cause of FN was bacterial infection (93.8%), with 81.4% being gram-negative; *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., and *Escherichia coli* were the most frequently found organisms. The most frequently used antibiotics were Ceftazidime plus Amikacin, with a clinical response rate of 43.8%. Factors associated with the hospital mortality of the patients included clinical unresponsiveness to empirical antimicrobial therapy, positive organism finding from specimen culture results, and empirical antibiotic resistance.

Discussion and Conclusion: The response of causative pathogens to empirical antimicrobial therapy in post-chemotherapy patients with FN is crucial in predicting the hospital mortality at Suratthani hospital. Future research is recommended to further assess trends in antibiotic resistance, with clinical applications.

Key words: Leukemia, Adults, Febrile neutropenia, Antibiotic