

นิพนธ์ต้นฉบับ

ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำของผู้ป่วยหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

ธงชัย ลีลายุทธชัย และ นงลักษณ์ คณิตทรัพย์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทคัดย่อ : ความเป็นมา : ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดนำมาซึ่งการสูญเสียทรัพยากรทางสาธารณสุขเป็นอย่างมาก ปัจจุบันยังไม่มีการทำนายโอกาสการเกิดภาวะดังกล่าวที่ง่ายและสามารถนำไปใช้ได้จริงในชีวิตประจำวันในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติได้ **วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และลักษณะทางคลินิกของภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดในแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ **วิธีการศึกษา :** การเฝ้าสังเกตการณ์ชนิดไปข้างหน้าและย้อนหลังในช่วงเวลาหนึ่ง **ผลการศึกษา :** ในช่วงการศึกษา 18 เดือน (1 มกราคม 2551 ถึง 30 มิถุนายน 2552) พบว่ามีผู้ป่วยเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดทั้งสิ้น 35 ราย รวม 62 เหตุการณ์ โดยเฉลี่ย 2 รายต่อเดือนหรือประมาณ 3 เหตุการณ์ต่อเดือน ผู้ป่วยชายและหญิงจำนวนใกล้เคียงกัน (ชายร้อยละ 56 หญิงร้อยละ 44) ผู้ป่วยกลุ่มอายุ 41-50 ปี (ร้อยละ 26) และผู้ป่วยที่มี ECOG score เท่ากับ 0 (ร้อยละ 34) มีโอกาสการเกิดภาวะดังกล่าวได้มากที่สุดได้แก่ ผู้ป่วยมะเร็งที่พบภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำคือผู้ป่วย Acute Myeloid Leukemia (AML) (ร้อยละ 39) และ Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) (ร้อยละ 28) โดยผู้ป่วย AML เป็นผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากภาวะดังกล่าวมากที่สุด (ร้อยละ 43) พบว่าการใช้ G-CSF สัมพันธ์กับระยะเวลาของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำที่สั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.019$) เชื้อที่สามารถเพาะขึ้นในเลือดส่วนมากเป็นเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมลบ (ร้อยละ 25) ซึ่งเชื้อที่พบมากที่สุดเป็น *E. coli* และ *Klebsella spp.* การศึกษานี้พบว่าสามารถเพาะเชื้อแบคทีเรียชนิดแกรมบวกจากเลือดได้มากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ (ร้อยละ 8.3) **สรุป :** จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า การใช้ G-CSF อาจช่วยลดระยะเวลาการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำได้ นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่ออุบัติการณ์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่สามารถเพาะเชื้อขึ้นในเลือดเพิ่มมากขึ้นกว่าการศึกษาก่อนในประเทศไทย

Key Words : ● ไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ● เคมีบำบัด ● มะเร็ง

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2553;20:197-203.

บทนำ

ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด เป็นภาวะที่พบได้บ่อยและนำมาซึ่งการสูญเสียทรัพยากรทางสาธารณสุขเป็นอย่างมาก ปัจจุบันมีการศึกษาในเรื่องดังกล่าวกันอย่างแพร่หลายอันได้มาซึ่งแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาภาวะดังกล่าว¹⁻¹⁷

ในปัจจุบันมีการใช้การประเมินความเสี่ยงในการทำนายโอกาสเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับเคมีบำบัดจาก The Multinational Association for Supportive Care in Cancer⁹ แต่เนื่องจากการประเมินที่ใช้ปัจจัยหลายอย่างนำมาคิดคำนวณ

ทำให้ความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้ในเวชปฏิบัติจริงนั้นลดลง

การศึกษานี้มุ่งเน้นการพิจารณาปัจจัยเบื้องต้นที่อาจส่งผลกระทบต่อโอกาสเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์และอัตราการเสียชีวิตจากภาวะดังกล่าว เพื่อสามารถนำไปใช้ได้จริงในชีวิตประจำวันในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติได้

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบเก็บข้อมูลโดยการเฝ้าสังเกตการณ์ชนิดไปข้างหน้าและย้อนหลังในช่วงเวลาหนึ่ง (Prospective and retrospective observational study)

วัตถุประสงค์

1 ศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

ได้รับต้นฉบับ 29 กรกฎาคม 2553 ให้ลงตีพิมพ์ 11 สิงหาคม 2553

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.นงลักษณ์ คณิตทรัพย์ หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ จ.ปทุมธานี e-mail : nkanitsap@yahoo.com

2. เพื่อศึกษาถึงอัตราการเสียชีวิตจากภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ
3. ศึกษาปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระยะเวลาของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

วิธีการศึกษา

การคัดเลือกประชากรเข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัดบนหอผู้ป่วยในแผนกอายุรกรรมของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติทุกราย โดยมีเกณฑ์ของการรับเข้าในการศึกษาวิจัยดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยจากชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาหรือทางโลหิตวิทยา
2. ผู้ป่วยเคยได้รับยาหรืออยู่ในช่วงระหว่างรับยาเคมีบำบัด
3. ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์วินิจฉัยภาวะไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

การคัดเลือกประชากรออกจากการศึกษา

ผู้ป่วยที่ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบและผู้ป่วยที่ปฏิเสธความยินยอม ได้ถูกตัดออกจากประชากรที่ศึกษา

วิธีการศึกษาและเก็บข้อมูล

ทำการเก็บข้อมูลแบบสังเกตไปข้างหน้าและย้อนหลังโดยไม่เข้าไปมีส่วนเกี่ยวข้องกับการรักษาพยาบาลของแพทย์เจ้าของไข้ ร่วมกับการใช้วิธีสอบถามจากแพทย์ประจำหอผู้ป่วย ดุบันทึกเวชระเบียนเก็บบันทึกข้อมูลต่างๆ เกี่ยวกับผู้ป่วยที่เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำทุกรายภายหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดที่อยู่ในหอผู้ป่วยอายุรกรรม โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ เฉลิมพระเกียรติ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2551 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน 2552 โดยข้อมูลที่บันทึกได้แก่ อายุ เพศ ชนิดของมะเร็ง ชนิดของยาเคมีบำบัด ครั้งที่ของยาเคมีบำบัด ประวัติการเคยมีภาวะไข้ จากเม็ดเลือดขาวต่ำ การรักษาที่ผ่านมา การใช้ยากระตุ้นไขกระดูก รวมถึงระยะเวลาการใช้ยากระตุ้นไขกระดูกเพื่อสร้างเม็ดเลือดขาว ปริมาณความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดก่อนการให้ยากระตุ้น ไขกระดูกเพื่อสร้างเม็ดเลือดขาว การทำงานของไต ภาวะทุพโภชนาการ โดยวัดจากปริมาณ albumin ในเลือด ผลการเพาะเชื้อ จำนวนวันที่เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จะถูกวิเคราะห์โดยใช้สถิติประเภทพรรณนา โดยใช้ค่าร้อยละ การเปรียบเทียบค่าใน 2 กลุ่มข้อมูล (ในประชากรกลุ่มเดียวกัน) โดยใช้ Student's t-Test

ผลการวิจัย

การศึกษานี้ทำการเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2551 จนถึง 30 มิถุนายน 2552 รวมระยะเวลา 18 เดือน ณ หอผู้ป่วยในแผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ เก็บข้อมูลผลการสำรวจพบว่า ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังจาก การได้ยาเคมีบำบัดในช่วงเวลาดังกล่าวทั้งสิ้น 35 ราย เป็น ชาย 21 ราย (ร้อยละ 60) และหญิง 14 ราย (ร้อยละ 40) เนื่องจากมีผู้ป่วยบางรายเกิดไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังจากการได้ยา เคมีบำบัดซ้ำกัน 62 เหตุการณ์เป็นชาย 35 เหตุการณ์ (ร้อยละ 56.5) และ เพศหญิง 27 เหตุการณ์ (ร้อยละ 43.6)

ผู้ป่วยที่มีภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำแบ่งตามช่วงอายุ ดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี มีอัตราการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวมากที่สุดคือ 17 ราย (ร้อยละ 48.6) จากทั้งหมด 35 ราย ส่วนกลุ่มอายุน้อยกว่า 60 ปี จำนวน 20 ราย ได้แก่ ช่วงอายุ 41-50 ปีและ 51-60 ปี มีช่วงละ 6 ราย (ร้อยละ 51.4) ช่วงอายุ 18-30 ปี และช่วงอายุ 31-40 ปี มีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ช่วงอายุละ 4 ราย

การศึกษานี้พบว่าภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังจากได้ยาเคมีบำบัดพบในช่วงอายุ 41-50 ปี มากที่สุดร้อยละ 25.80 (16 เหตุการณ์) จากทั้งหมด 62 เหตุการณ์ ช่วงอายุ 61-70 ปี มีเหตุการณ์เกิดขึ้นทั้งสิ้น 11 เหตุการณ์ (ร้อยละ 17.7) ช่วงอายุ 51-60 กับช่วงอายุ 71-80 ปี มีเหตุการณ์เกิดขึ้นทั้งสิ้นช่วงอายุละ 10 รายเท่ากัน (ร้อยละ 16.1) ถัดไปเป็นช่วงอายุ 18-30 ปี มีเหตุการณ์เกิดขึ้นทั้งสิ้น 9 เหตุการณ์ (ร้อยละ 14.5) สุดท้ายคือช่วงอายุ 31-40 ปี มีทั้งสิ้น 6 เหตุการณ์ (ร้อยละ 9.7)

ผู้ป่วยเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัด แบ่ง performance status ตาม Eastern Cooperative Oncology Group score (ECOG score) พบผู้ป่วยที่มีลักษณะทางกายภาพ อยู่ใน ECOG = 0 (สบายดีแข็งแรงดีช่วยเหลือตนเอง

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยและจำนวนเหตุการณ์ที่เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำแยกตามอายุ

อายุ (ปี)	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	จำนวนเหตุการณ์ (ร้อยละ)
18-60	18 (51.4)	41 (66.1)
61-80	17 (48.6)	21 (33.9)

ได้ตามปกติ) มีโอกาสเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำมากที่สุดคือ 12 ราย (ร้อยละ 34.3) รองลงมาคือผู้ป่วยที่มี ECOG = 1 (มีข้อจำกัดทางกายภาพเพียงเล็กน้อย) จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 31.4) ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี ECOG = 4 (ต้องการความช่วยเหลือตลอดเวลา) ไม่มีผู้ป่วยเกิดภาวะดังกล่าว

ชนิดของมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ ภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด ในงานวิจัยนี้มากที่สุด ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute myeloid leukemia มีผู้ป่วยจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 40) รองลงมาคือมะเร็งของต่อมไทรอยด์ชนิด non-Hodgkin's lymphoma จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 28.6) ถัดไปคือมะเร็งของปอดชนิด non-small cell lung cancer จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 20) ถัดไปคือมะเร็งของเซลล์พลาสมา (Multiple myeloma) จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 5.7) สุกท้าย คือมะเร็งของต่อมไทรอยด์ชนิด Hodgkin's disease และ acute lymphoblastic leukemia ชนิดละ 1 ราย (ร้อยละ 2.9) ดังปรากฏในตารางที่ 2

ผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายหลังเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด มีจำนวนทั้งสิ้น 7 ราย (ร้อยละ 20) แบ่งเป็นเพศชาย 3 ราย (ร้อยละ 42.9) และเพศหญิง 4 ราย (ร้อยละ 57.1) โดยมีผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด acute myeloid leukemia เสียชีวิตมากที่สุดคือ 3 ราย (ร้อยละ 42.9) เป็นเพศชาย 2 ราย และเพศหญิง 1 ราย ผู้ป่วยที่เสียชีวิตได้รับการกระตุ้นไขกระดูก จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 57.1) และไม่ได้รับการกระตุ้น ไขกระดูกจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 42.9) ดังปรากฏในตารางที่ 3 และ 4

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่เคยเกิดภาวะดังกล่าวมาก่อนหน้ามีทั้งสิ้น 13 ราย (ร้อยละ 37.1) ส่วนผู้ป่วยบางรายไม่เกิดภาวะนี้ในการให้ยาเคมีบำบัดครั้งแรกแต่เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดตั้งแต่ครั้งที่สองเป็นต้นไป มีทั้งสิ้น 22 ราย (ร้อยละ 62.9) โดยมีผู้ป่วยจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 45.7) เกิดภาวะดังกล่าวหลังจากได้ยาเคมีบำบัด ตั้งแต่ครั้งแรก ดังปรากฏในตารางที่ 5

ในการรวบรวมข้อมูลครั้งนี้ได้พิจารณาปัจจัยเสี่ยงในการเกิด

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ แบ่งตามชนิดของมะเร็ง

ชนิดของมะเร็ง	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
Acute myeloid leukemia	14	40.0
Non-Hodgkin lymphoma	10	28.6
Non-small-cell lung cancer	7	20.0
Multiple myeloma	2	5.7
Acute lymphoblastic leukemia	1	2.9
Hodgkin's disease	1	2.9

ตารางที่ 3 จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายหลังจากการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ แบ่งตามชนิดของมะเร็ง

ชนิดของมะเร็ง	จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต (ราย)	ร้อยละ
Acute myeloid leukemia	3	42.9
Burkitt's lymphoma	1	14.3
Non-Hodgkin lymphoma	1	14.3
NK-T cell lymphoma	1	14.3
Multiple myeloma	1	14.3

ตารางที่ 4 จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายหลังจากการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำจำแนกตาม การได้รับยากระตุ้นหรือไม่ได้รับยากระตุ้นไขกระดูก

สภาวะ	จำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิต (ราย)	ร้อยละ
ได้รับการกระตุ้นไขกระดูก	4	57.1
ไม่ได้รับการกระตุ้นไขกระดูก	3	42.9

ตารางที่ 5 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ แบ่งตามการเคยหรือไม่เคย มีอุบัติการณ์ไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำมาก่อน

สภาวะ	จำนวนผู้ป่วยแยกตามเพศ	
	ชาย (ร้อยละ)	หญิง (ร้อยละ)
เคยเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำมาก่อน	6 (17.1)	7 (20.0)
ไม่เคยเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำมาก่อน	12 (34.3)	10 (28.6)
เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดเป็นครั้งแรก*	9 (56.3)	7 (43.8)

* จำนวนผู้ป่วยถูกแยกออกมาจากผู้ป่วยที่ไม่เคยเกิดไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำมาก่อน

ตารางที่ 6 แสดงจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามแหล่งที่พบการติดเชื้อร่วมกับภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

สภาวะ	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
Primary Bacteremia		
- Gram positive organism	6	8.3
- Gram negative organism	18	25.0
Pneumonia	7	9.7
Urinary-tract Infection	5	6.9
Gastrointestinal Infection	4	5.6
ตรวจไม่พบการติดเชื้อ	32	44.4

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้หรือไม่ได้ G-CSF เทียบกับระยะเวลาการเกิดไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ

จำนวนผู้ป่วย	ระยะเวลาการเกิดไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ (วัน)			ค่าเฉลี่ย (วัน)	P value *
	< 5	5-10	> 10		
ใช้ G-CSF	7	15	14	15.7	0.0186
ไม่ใช้ G-CSF	6	4	16	26.4	

* Significant at P value < 0.05

ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ พบว่ามีผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องโดยพิจารณาจากค่า serum creatinine ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.2 mg/dL มีผู้ป่วยจำนวน 13 รายที่มีการทำงานของไตที่บกพร่อง (ร้อยละ 37.1) ภาวะทุพโภชนาการพิจารณาจากค่า serum albumin ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 gm/dL การศึกษาพบในผู้ป่วยจำนวน 24 ราย มีภาวะทุพโภชนาการ (ร้อยละ 68.6)

การใช้ยากระตุ้นไขกระดูกเพื่อสร้างเม็ดเลือดขาว (Granulocyte colony stimulating factors, G-CSF) พบว่ามีการใช้ G-CSF ทั้งสิ้น 36 เหตุการณ์ (ร้อยละ 58.1) และไม่ได้ใช้ G-CSF 26 เหตุการณ์ (ร้อยละ 41.9)

ตำแหน่งหรือสาเหตุของการติดเชื้อซึ่งเป็นสาเหตุของไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภายหลังการได้ยาเคมีบำบัด แสดงในตารางที่ 6 พบว่ามีผู้ป่วยตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ 40 ตำแหน่ง (ร้อยละ 55.6) และไม่พบตำแหน่งที่มีการติดเชื้อหรือไม่สามารถตรวจหาตำแหน่งที่มีการติดเชื้อได้ 32 เหตุการณ์ (ร้อยละ 44.4) โดยตำแหน่งที่

พบว่ามี การติดเชื้อมากที่สุดได้แก่ การติดเชื้อในกระแสเลือด พบ 24 ครั้ง (ร้อยละ 33.3) ในจำนวนนี้เป็น การติดเชื้อแกรมลบ 18 ครั้ง (ร้อยละ 25) เป็น การติดเชื้อแกรมบวกอีก 6 ครั้ง (ร้อยละ 8.3) ถัดไปเป็น การติดเชื้อในปอดรวมทั้งสิ้น 7 ครั้ง (ร้อยละ 9.7) รองลงมาคือ การติดเชื้อที่ทางเดินปัสสาวะ 5 ครั้ง (ร้อยละ 6.9) และสุดท้ายเป็น การติดเชื้อทางเดินอาหารจำนวน 4 ครั้ง (ร้อยละ 5.6)

การศึกษานี้ได้เก็บข้อมูลเกี่ยวกับระยะเวลาการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ นับตั้งแต่เริ่มมีไข้ร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ไปจนถึงเวลาที่ปริมาณเม็ดเลือดขาวกลับเข้าสู่ภาวะปกติ ดังปรากฏในตารางที่ 7 นั้น พบว่าในกลุ่มของผู้ป่วยที่ใช้ G-CSF ทั้งสิ้น 36 เหตุการณ์นั้นระยะเวลาการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำมากที่สุดอยู่ที่ 5-10 วัน กล่าวคือ เกิดเหตุการณ์ทั้งสิ้น 15 เหตุการณ์ (ร้อยละ 41.7) ส่วนในกลุ่มที่ไม่มีการใช้ G-CSF จำนวน 26 เหตุการณ์นั้นพบว่าระยะเวลาที่เกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำนานกว่า 10 วัน มีทั้งสิ้น 16 เหตุการณ์ (ร้อยละ 61.5) เมื่อเปรียบเทียบระยะเวลา

ที่เม็ดเลือดขาวต่ำใน 2 กลุ่ม พบว่า จำนวนวันเฉลี่ยของระยะเวลาการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำในกลุ่มที่มีการใช้ G-CSF อยู่ที่ 15.8 วัน เทียบกับ 26.4 วัน ในกลุ่มที่ไม่ใช้ G-CSF และพบว่ามี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P value = 0.0186)

บทวิจารณ์

ภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัดและเป็นสาเหตุการตายอย่างหนึ่ง การศึกษานี้เก็บข้อมูลภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดที่แผนกอายุรกรรมโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ ซึ่งทำการเก็บข้อมูลทั้งมะเร็งทางโลหิตวิทยาและมะเร็งตามระบบ (Solid tumor) พบว่ามีอุบัติการณ์ในการเกิดภาวะดังกล่าวทั้งสิ้น 35 ราย จำนวน 62 เหตุการณ์ใน 18 เดือน (เฉลี่ยเดือนละ 2 ราย และ 3.4 เหตุการณ์ต่อเดือน) พบว่าการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ มีโอกาสสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวกับกลุ่มมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ดังเป็นที่ทราบกันดีว่าโอกาสการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำในมะเร็งทางโลหิตวิทยาจะพบมากกว่าในมะเร็งประเภทก้อน (Solid tumor)

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำกับปัจจัยต่างๆ พบว่าทั้ง อายุที่มากกว่า 60 ปี ECOG score

มากกว่า 2 serum creatinine ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.2 mg/dL serum albumin ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 gm/dL พบเป็นส่วนน้อยของผู้ป่วย

เชื้อที่พบเป็นสาเหตุของภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ จากการศึกษารังนี้พบว่าส่วนใหญ่ที่เพาะเชื้อได้ (ร้อยละ 25) เป็นเชื้อประเภทแบคทีเรียแกรมลบ โดยเชื้อที่พบบ่อยมากที่สุดได้แก่ *E. coli* และ *Klebsiella spp.* ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลในประเทศไทยที่ผ่านมา เช่นข้อมูลจากโรงพยาบาลพระมงกุฎและโรงพยาบาลศิริราชดังตารางที่ 8 พบว่าแบคทีเรียชนิดแกรมลบยังพบน้อยกว่าแบคทีเรียชนิดแกรมบวกโดยชนิดของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบนั้นมีความแตกต่างกันเล็กน้อย กล่าวคือ ในอดีตเชื้อที่พบบ่อยซึ่งสามารถเพาะเชื้อจากเลือดได้นั้น ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli* และ *Klebsiella spp.* ซึ่งเหมือนกับในการศึกษารังนี้แม้ว่าในการศึกษานี้พบว่าเชื้อ *E. coli* และ *Klebsiella spp.* จะพบได้มากกว่าก็ตาม นอกจากนั้นในการศึกษารังนี้ยังพบว่า อัตราการติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมบวกมากขึ้นกว่าที่ผ่านมา (ร้อยละ 8.3) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากลักษณะการติดเชื้อของผู้ป่วยเป็นการติดเชื้อที่ผิวหนังและการติดเชื้อสืบเนื่องจากการใส่สายสวนหลอดเลือดดำ (Catheter-related blood stream infection) ส่วนจำนวนแหล่งที่ตรวจพบที่มากกว่าจำนวนครั้งของอุบัติการณ์ของภาวะดังกล่าว

ตารางที่ 8 แสดงเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำ *

	Thammasat's	Siriraj's	Pramongkutklo's	Levine et.al.**
<i>Ps. Aeruginosa</i>	3	3	12	23
<i>E. coli</i>	6	2	16	8
<i>Klebsiella spp.</i>	6	1	6	7
<i>Nonfermentative GNB</i>	1	1	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	-	1	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1	3	-
<i>Aeromonas spp.</i>	1	1	2	-
<i>Salmonella gr.D</i>	-	1	2	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	2	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	-	-	1	-
<i>Bacillus cereus</i>	-	-	1	-
<i>Bacillus spp.</i>	-	-	1	-
<i>Staphylococci</i>	3	1	-	6
<i>Streptococci</i>	2	1	2	3
<i>Corynebacterium spp.</i>	-	-	-	2
<i>Candida albicans</i>	-	-	-	3

* ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 18

** เอกสารอ้างอิงหมายเลข 19

สามารถอธิบายได้ว่ามีผู้ป่วยบางรายมีการติดเชื้อมากกว่าหนึ่งแห่ง อาทิเช่น ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดได้มีการตรวจพบว่ามี การติดเชื้อในปอด (ซึ่งเป็นเชื้อชนิดเดียวกัน) รวมอยู่ด้วย

โอกาสการเสียชีวิตจากภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการ ได้รับยาเคมีบำบัด พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในเพศหญิงและชาย แต่ส่วนหนึ่งสาเหตุการเสียชีวิตอาจเกิดจากตัวโรคเอง ได้แก่ มะเร็ง เม็ดเลือดขาว (Acute myeloid leukemia)

การใช้ยากระตุ้นไขกระดูก (G-CSF) พบว่าไม่มีผลต่อการลด อัตราการเสียชีวิต แต่มีความสัมพันธ์กับการลดจำนวนวันที่เกิดภาวะ ไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดได้อย่างมีนัย สำคัญทางสถิติ (15.7 วัน เทียบกับ 26.4 วัน) ซึ่งสอดคล้องกับ การศึกษาของ Viscoli C. และคณะ⁷

สรุป

การศึกษาในโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติครั้งนี้ พบว่ามีอัตราการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำประมาณ 3.4 เหตุการณ์ต่อเดือน และพบว่าการใช้ G-CSF อาจมีส่วนช่วยลด ระยะเวลาการเกิดภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำได้อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ อีกทั้งยังพบว่าอัตราการเสียชีวิตจากภาวะดังกล่าว ร้อยละ 20 นอกจากนั้นในการศึกษานี้ยังพบว่า เชื้อแบคทีเรีย แกรมลบที่สามารถเพาะเชื้อขึ้นในเลือดของผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าว นั้น พบว่าเชื้อจำพวก *E. coli* และ *Klebsiella spp.* พบมากขึ้นเมื่อ เทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งเป็นเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* รวมถึงการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกในกระแสเลือดยังสามารถพบ ได้มากขึ้นกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้เช่นกัน การศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยง และผลการรักษาภาวะไข้จากเม็ดเลือดขาวต่ำหลังได้ยาเคมีบำบัด ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย ธรรมศาสตร์

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. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, p. 479-80.
3. Huges WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyer JD, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in

- neutropenic patients with unexplained fever: a statement by the Infectious Disease Society of America. *J Infect Dis* 1990;16:381.
4. Huges WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyer JD, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
 5. Paul M, Soares-Wieser K. β -lactam monotherapy versus β -lactam plus aminoglycoside therapy for fever with neutropenia; systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2003;326:1111.
 6. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:796-805.
 7. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40(suppl 4):S240-5.
 8. Castagnola E, Paola D, Giacchino R, Viscoli C. Clinical and laboratory features predicting a favorable outcome and allowing early discharge in cancer patients with low-risk febrile neutropenia: a literature review. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9:645-9.
 9. 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.
 10. Anunnatsiri S, Chansung K, Chetchotsakd P, Sirijerachai C. Febrile neutropenia: a retrospective study in Srinagarind hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 1998;15:115-22.
 11. Fumo P, Bucaneve G, Favero AD. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:231-42.
 12. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empiric treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5:431-9.
 13. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Preventing the Spread of Vancomycin Resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:1-13.
 14. Fredfield A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305-11.
 15. Kern WV, Cometta A, DeBock R. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999;341:312-8.
 16. Walsh TJ, Tepler H, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin

- B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004;351:1391-402.*
17. 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.*
18. Kanitsap N, Auewarakul C. Outcome of Febrile Neutropenia in Patients with Leukemia and Lymphoma in Siriraj Hospital. *Siriraj Hosp Gaz 1999;51:857-65.*
19. Levine AS, Schimpff SC, Graw RG Jr, et al. Hematologic malignancies and other marrow failure states: Progress in the management of complicating infections. *Semin Hematol 1974;11:141-202.*

Febrile Neutropenia in Post-Chemotherapeutic Patients in Medicine Department, Thammasat University Hospital

Thongchai Leelayuthachai, M.D. and Nonglak Kanitsap, M.D.

Division of Hematology, Department of Medicine, Thammasat University Hospital

Background : Febrile neutropenia is a common condition that occurs after chemotherapy. This situation consumes a lot of human and non-human resources. There are no simple and easy predictors for this situation in Thammasat University Hospital. **Objective :** To study the clinical characteristics of febrile neutropenia in post-chemotherapeutic patients in medicine department at Thammasat University Hospital **Study design :** Prospective and retrospective observational study. **Results :** From January 1, 2008 to June 30, 2009, there were 35 patients or 62 episodes of febrile neutropenia (approximately 2 patients or 3 episodes per month). Approximately half (56%) of them were male. The most common age group of patients was between 41-50 years (26%) and 34% of patients showed zero ECOG score. Among all cancers, acute myeloid leukemia (AML) and non-Hodgkin lymphoma (NHL) showed the highest incidence of febrile neutropenia. For all febrile neutropenic patients, AML patients had the highest in mortality rate (43%). The use of G-CSF was associated with the shorter duration of febrile neutropenia (p value = 0.0186). The major organisms showed in blood culture were gram-negative bacilli (25%) and the most common organisms were *Escherichia coli* and *Klebsella pneumoniae*. This study also found that there was a higher incidence of gram-positive which positive in blood culture compared to the previous study (8.3%). **Conclusion :** In this study, we found that the use of G-CSF might be able to reduce the duration of febrile neutropenia. We also found the higher incidence of gram-positive bacteremia compared with previous studies in Thailand.

Key Words : ● Febrile neutropenia ● Cancer ● Chemotherapy

J Hematol Transfus Med 2010;20:197-203.

