

## นิพนธ์ต้นฉบับ

# การติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ชาญชัย ไตรวารี อาคม สายแหว รชต ลำกุล และ กิตติ ต่อจรัส

หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

**บทคัดย่อ** Febrile neutropenia เป็นปัญหาสำคัญและพบได้บ่อยขึ้นในโรงพยาบาลที่มีการใช้ยาเคมีบำบัด รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดต่างๆ อัตราการเกิด febrile neutropenia แตกต่างกันไปในแต่ละสถาบันโดยทั่วไปร้อยละ 48-60 ของผู้ป่วยที่มีภาวะ neutropenia และมีไข้จะพบว่ามี occult infection อยู่เสมอ **วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาถึงชนิดของเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) **วิธีการศึกษา** เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (prospective descriptive study) โดยศึกษาในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าตั้งแต่ 1 สิงหาคม 2549 ถึง 31 ธันวาคม 2551 **ผลการศึกษา** ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 33 คน เกิด febrile neutropenia ทั้งหมด 60 ครั้ง (เป็นชายร้อยละ 66.7 เป็นหญิงร้อยละ 33.3) อายุเฉลี่ย (median age) 6.66 ปี (ตั้งแต่ 1-17 ปี) เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันมากที่สุดร้อยละ 88.4 ตำแหน่งของการติดเชื้อ ร้อยละ 18.9 ไม่สามารถหาตำแหน่งของการติดเชื้อได้ รองลงมาคือ Sepsis (ร้อยละ 17.8) Gastroenteritis (ร้อยละ 15.6) Pneumonia (ร้อยละ 10) และ Upper respiratory tract infection (ร้อยละ 10) โดยสามารถระบุเชื้อสาเหตุได้ร้อยละ 56.3 โดยพบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมากที่สุดร้อยละ 42.2 (พบเชื้อ Pseudomonas aeruginosa มากที่สุด รองลงมาเป็นเชื้อ Escherichia coli และ Salmonella) พบเชื้อก่อโรคแบคทีเรียแกรมบวกร้อยละ 26.7 (พบเชื้อ Staphylococcus coagulase-negative มากที่สุด) เชื้อราร้อยละ 17.8 และเชื้อไวรัสร้อยละ 13.3 พบผู้ป่วยที่มี bacteremia ร้อยละ 28.3 ผู้ป่วยที่มี bacteremia จะมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 29.4 และเกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมากที่สุดร้อยละ 80 **สรุป** ผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะ febrile neutropenia ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมากที่สุดรองลงมาเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกเชื้อราและเชื้อไวรัสตามลำดับ ผู้ป่วยที่มี bacteremia จะมีอัตราการตายสูงดังนั้นการดูแลป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วย febrile neutropenia การให้การรักษาอย่างเร่งด่วน และการให้ยาต้านการติดเชื้ออย่างเหมาะสม และตรงกับเชื้อที่เป็นสาเหตุจะช่วยลดการเกิด bacteremia และลดอัตราการตายในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะ febrile neutropenia ได้

### Key Words:

เวชสารแพทย์ทหารบก 2555;65:211-8.

### บทนำ

Febrile neutropenia เป็นปัญหาสำคัญและพบได้บ่อยขึ้นในโรงพยาบาลที่มีการใช้ยาเคมีบำบัด รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดต่างๆ อัตราการเกิด febrile neutropenia แตกต่างกันไปในแต่ละ

สถาบัน ซึ่งอาจเป็นผลสืบเนื่องจากหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ ชนิดของโรคมะเร็งที่ผู้ป่วยเป็นและชนิดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ<sup>1</sup> โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวร้อยละ 80 จะเกิดภาวะ febrile neutropenia อย่างน้อยหนึ่งครั้งในช่วงที่ได้รับการรักษา ทั้งนี้โดยทั่วไปร้อยละ 48-60 ของผู้ป่วยที่มี febrile neutropenia จะพบว่ามี occult infection อยู่เสมอ<sup>2-7</sup> ซึ่งในจำนวนนี้มีเพียงร้อยละ 50 เท่านั้นที่ตรวจพบเชื้อที่เป็นสาเหตุ และร้อยละ 16-20 ของผู้ป่วยที่มี จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil)

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 4 ตุลาคม 2554 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 18 ตุลาคม 2554

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.ท.ชาญชัย ไตรวารี หน่วยโลหิตวิทยา กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

น้อยกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม. จะมี bacteremia โดยจุดเริ่มต้นของการติดเชื้อส่วนใหญ่อยู่ที่ระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากยาด้านมะเร็งจะมีผลข้างเคียงไปทำลายเยื่อบุทางเดินอาหารทำให้เชื้อพวก opportunistic เกิดการ colonization ที่บริเวณเหล่านี้จนในที่สุดสามารถเข้าสู่ระบบกระแสโลหิตได้ทั้งนี้อัตราการตายของผู้ป่วยในระหว่างที่มี febrile neutropenia นั้นขึ้นอยู่กับชนิดของการติดเชื้อ<sup>9-12</sup> ซึ่งถ้าเป็นจากเชื้อ gram negative bacteremia จะพบอัตราการตายร้อยละ 10-30 ส่วนถ้าเป็นจาก gram positive bacteremia จะพบเพียงร้อยละ 2 เท่านั้น สำหรับการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยเหล่านี้ ส่วนใหญ่ broad-spectrum bactericidal antibiotics<sup>13,14</sup> โดยให้ทางหลอดเลือดดำในขนาดที่สูง สำหรับโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้ายังไม่เคยมีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของ febrile neutropenia และ organisms ที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะ febrile neutropenia มาก่อน ดังนั้นวัตถุประสงค์หลักของการวิจัยในครั้งนี้เพื่อศึกษาถึงชนิดของเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) และวัตถุประสงค์รองเพื่อประเมินผลการใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการตัดสินใจให้ยามาเชื่อในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ febrile neutropenia และนำข้อมูลพื้นฐานนี้เป็นแนวทางในการพัฒนาคุณภาพการรักษายาบาลหรือกำหนดเป็น protocol ที่เหมาะสมของโรงพยาบาลต่อไป

### วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบเชิงพรรณนา (prospective descriptive study) ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าตั้งแต่ 1 สิงหาคม 2549 ถึง 31 ธันวาคม 2551 โดยเก็บข้อมูลเกี่ยวกับ เพศ อายุ ระยะเวลาที่รับการรักษาในโรงพยาบาล การวินิจฉัยโรค ชนิดของโรคมะเร็งที่เป็น ระยะของการรักษาเมื่เริ่ม ผลการตรวจ complete blood count จำนวนนิวโทรฟิล จำนวนวันที่มีนิวโทรฟิลต่ำ ตำแหน่งของการติดเชื้อ ผลการเพาะเชื้อ ยาปฏิชีวนะที่ผู้ป่วยได้รับ และผลการรักษา โดยจำกัดความของคำว่าไข้ (fever) ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) และภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (bacteremia) ที่จะนำมาใช้ในการวิเคราะห์ประกอบด้วยข้อมูลต่อไปนี้<sup>2</sup>

คำจำกัดความ

#### 1. ไข้ (fever)

1.1 อุณหภูมิร่างกายวัดทางช่องปาก  $\geq 38.3$  องศาเซลเซียส (101 องศาฟาเรนไฮต์)

1.2 อุณหภูมิร่างกายวัดทางช่องปาก  $\geq 38.0$  องศาเซลเซียส (100.4 องศาฟาเรนไฮต์) เป็นเวลามากกว่า 1 ชั่วโมง

#### 2. ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia)

2.1 จำนวนนิวโทรฟิลในเลือด (absolute neutrophil counts) น้อยกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. หรือ

2.2 จำนวนนิวโทรฟิลในเลือดน้อยกว่า 1,000 เซลล์/ลบ.มม. และมีแนวโน้มว่าจะลดลงจนกระทั่งน้อยกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม.

#### 3. ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (bacteremia)

3.1 มีการพบเชื้อแบคทีเรียที่เป็นต้นเหตุในกระแสเลือดจากการนำเลือดผู้ป่วยมาเพาะเชื้อใน media

3.2 กรณีที่เป็นเชื้อ coagulase negative staphylococci ต้องพบเชื้อใน media อย่างน้อย 2 specimens

ทั้งนี้การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติจะเป็นการวิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนาที่มีการรายงานเป็นร้อยละโดยคิดเป็นความถี่ของเชื้อที่พบร้อยละการติดเชื้อในผู้ป่วยค่าเฉลี่ยของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (neutrophil) ร้อยละของการเกิด bacteremia เป็นต้น

การศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก ผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการศึกษาวิจัยจะได้รับการชี้แจงถึงวัตถุประสงค์ และขั้นตอนการศึกษาวิจัยโดยละเอียด และมีการขอความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรโดยไม่มีการบังคับ ทั้งนี้ผู้ป่วยมีสิทธิที่จะปฏิเสธหรือออกจากการศึกษาวิจัยได้ตลอดเวลาตามที่ผู้ป่วยต้องการ โดยจะไม่มีการติดต่อการรักษาประจำของผู้ป่วยแต่อย่างใด

### ผลการวิจัย

การศึกษาวิจัยครั้งนี้มีผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 33 รายแบ่งเป็นชาย 19 ราย และหญิง 14 ราย โดยทั้ง 33 รายนี้ รวมเกิดภาวะ febrile neutropenia ทั้งสิ้น 60 ครั้ง (episode) คิดเป็นชายร้อยละ 66.7 เป็นหญิงร้อยละ 33.3 ตามลำดับ อายุเฉลี่ย (median age) 6.7 ปี (ตั้งแต่ 1-17 ปี) ผู้ป่วยส่วนใหญ่อายุอยู่ระหว่าง 1-10 ปี (ร้อยละ 65) รองลงมาอายุมากกว่า 10 ปี (ร้อยละ 35) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันมากที่สุดร้อยละ 88.4 (ALL ร้อยละ 66.7, ANLL ร้อยละ 21.7) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง

ร้อยละ 3.3 และมะเร็งชนิดอื่นๆ ร้อยละ 8.3 ตามลำดับ

ผู้ป่วย febrile neutropenia ขณะที่ได้รับการรักษาส่วนใหญ่อยู่ในระยะสงบของโรค (ร้อยละ 63.3) มีผู้ป่วยที่มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง (relapse) ร้อยละ 31.7

จำนวนนิวโทรฟิลวันแรกส่วนใหญ่ต่ำกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม (ร้อยละ 83.3) จำนวนนิวโทรฟิลวันแรกเฉลี่ย (mean) 20.50 เซลล์/ลบ.มม จำนวนนิวโทรฟิลวันที่สามต่ำกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม คิดเป็นร้อยละ 58.3 และจำนวนนิวโทรฟิลวันที่สามต่ำกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม คิดเป็นร้อยละ 81.6 จำนวนนิวโทรฟิลวันที่สามเฉลี่ย (mean) 33.0 เซลล์/ลบ.มม ดังแสดงในตารางที่ 1

สำหรับตำแหน่งของการติดเชื้อพบว่าร้อยละ 19 ไม่สามารถหาตำแหน่งของการติดเชื้อได้ (unidentified) รองลงมาพบตำแหน่งของการติดเชื้อคือ bacteremia (ร้อยละ 18) gastroenteritis (ร้อยละ 16) pneumonia (ร้อยละ 10) และ upper respiratory tract infection (ร้อยละ 10) ตามลำดับ ทั้งนี้พบผู้ป่วยที่มี catheter related infection เพียงร้อยละ 2.2 ดังแสดงในรูปที่ 1

การศึกษารังนี้พบว่าเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในผู้ป่วย febrile neutropenia ร้อยละ 43.7 ไม่สามารถหาเชื้อก่อโรคได้และตรวจพบเชื้อก่อโรคได้ร้อยละ 56.3 โดยพบเป็นเชื้อก่อโรคแบคทีเรียแกรมลบมากที่สุดร้อยละ 42.2 (พบเชื้อ *Pseudomonasaeruginosa* มากที่สุด) พบเชื้อก่อโรคแบคทีเรียแกรมบวกร้อยละ 26.7 (พบเชื้อ *Staphylococcus coagulase-negative* มากที่สุด) นอกจากนี้ยังพบเชื้อก่อโรคที่เป็นเชื้อราร้อยละ 17.8 และพบเชื้อไวรัสร้อยละ 13.3 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

การพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะในครั้งแรกที่เกิด febrile neutropenia มีการให้ ceftazidime ร่วมกับ amikacin มากที่สุดร้อยละ 56.7 รองลงมาเป็นการให้ยาปฏิชีวนะแบบ monotherapy โดยให้ ceftriaxone เพียงตัวเดียว คิดเป็นร้อยละ 21.7 ดังแสดงในตารางที่ 3

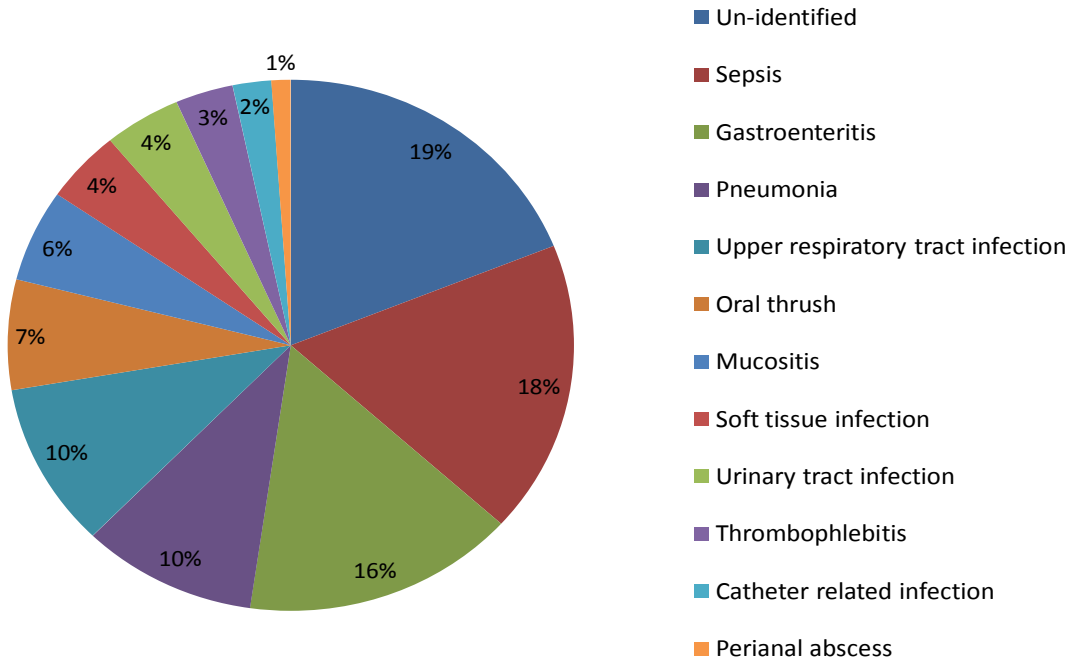
สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะ bacteremia จำนวน 16 ราย พบเชื้อก่อโรคแบคทีเรียแกรมลบ ร้อยละ 50 และพบเชื้อก่อโรคแบคทีเรียแกรมบวก ร้อยละ 50 ดังรายละเอียดตามรูปที่ 2 โดยการวิจัยครั้งนี้พบผู้ป่วยที่เสียชีวิต 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.18 (6/33 คน) ผู้ป่วย 5 ใน 6 รายเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตมากที่สุด โดยพบเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 80 ได้แก่ *Aeromonassobria*, *Escherichia coli*, และ *Klebsiella pneumoniae*

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

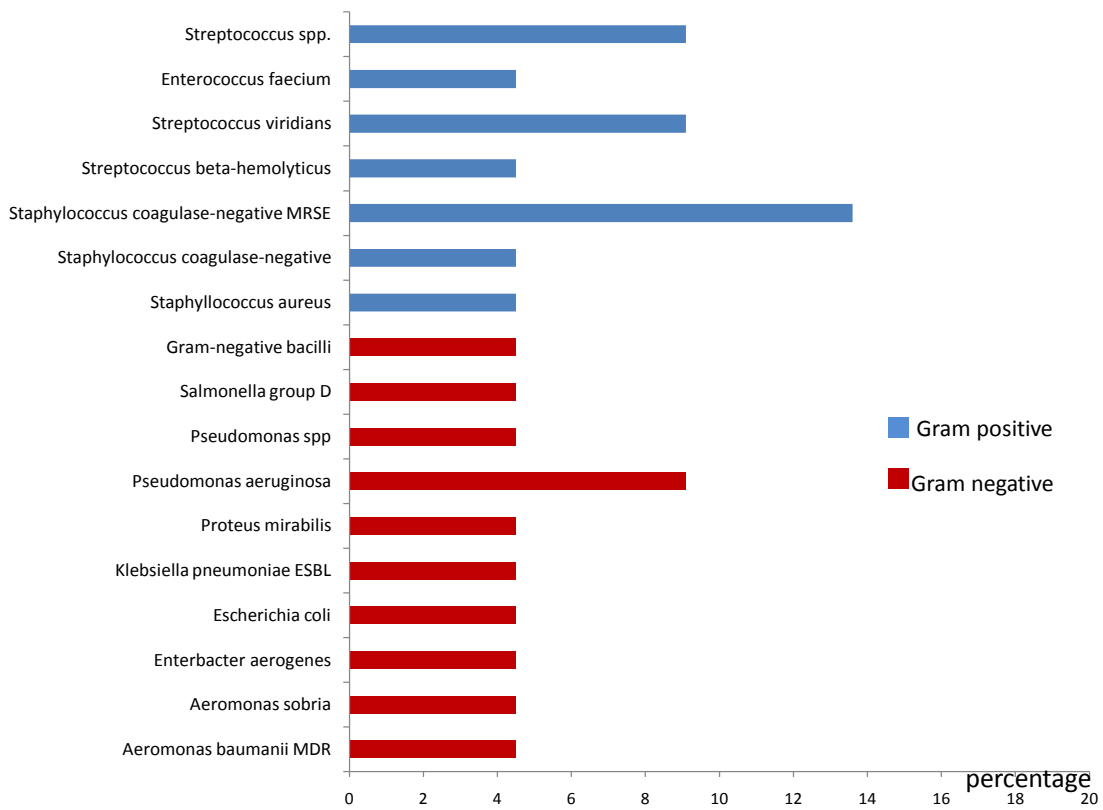
ข้อมูลทั่วไป	ความถี่	ร้อยละ
เพศ (ราย)		
ชาย	40	66.7
หญิง	20	33.3
อายุ (ปี)		
≤ 10	39	65.0
> 10	21	35.0
การวินิจฉัยโรค		
- Acute lymphoblastic leukemia	40	66.7
- Acute non-lymphoblastic leukemia	13	21.7
- Lymphoma	2	3.3
- Solid tumor	5	8.3
ระยะสงบของโรคมะเร็ง (stage of remission)		
- Remission	38	63.3
- Non-remission	22	36.7
ระยะกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง		
- Relapse	19	31.7
- Non-relapse	41	68.3
จำนวนนิวโทรฟิลวันแรก (cell/mm <sup>3</sup> )		
< 100	50	83.3
100-199	4	6.7
200-499	6	10.0
> 500	0	0
จำนวนนิวโทรฟิลวันที่สาม (cell/mm <sup>3</sup> )		
< 100	35	58.3
100-199	5	8.3
200-499	9	15.0
> 500	11	18.4
ระยะเวลาการให้ยาปฏิชีวนะ(วัน)		
< 10	21	35.0
≥ 10	39	65.0

### วิจารณ์

ภาวะ febrile neutropenia เป็นภาวะที่พบได้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว และมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการบำบัดรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ขณะรักษามะเร็งกลุ่มนี้ ซึ่งยาเคมีบำบัดจะมีผลในการกดไขกระดูก ภาวะ febrile neutropenia นั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดต่อการติดเชื้อ และผลจากการติดเชื้อทำให้เกิดพยาธิสภาพ ซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็ง ในบางครั้งใช้อาจเป็น



รูปที่ 1 ตำแหน่งของการติดเชื้อในผู้ป่วย febrile neutropenia



รูปที่ 2 ชนิดของแบคทีเรียในผู้ป่วย febrile neutropenia

ตารางที่ 2 แสดงเชื้อที่ก่อโรคในผู้ป่วย febrile neutropenia

เชื้อก่อโรค	ความถี่	ร้อยละ
Unidentified	35	43.75
Identified pathogens	45	56.25
Gram negative	19	42.2
- <i>Aeromonasbaumanii</i> MDR	1	2.2
- <i>Aeromonassobria</i>	1	2.2
- <i>Enterbacteraerogenes</i>	1	2.2
- <i>Escherichia coli</i>	2	4.4
- <i>Escherichia coli</i> ESBL	1	2.2
- Gram-negative bacilli (unidentified)	1	2.2
- <i>Klebsiellapneumoniae</i> ESBL	1	2.2
- <i>Mycoplama pneumoniae</i>	2	4.4
- <i>Proteus mirabilis</i>	1	2.2
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	8.9
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MDR	1	2.2
- <i>Pseudomonas spp.</i>	1	2.2
- <i>Salmonella group D</i>	1	2.2
- <i>Salmonella group E</i>	1	2.2
Gram positive	12	26.7
- <i>Enterococcus faecium</i>	2	4.4
- <i>Staphylococcus aureus</i>	1	2.2
- <i>Staphylococcus coagulase-negative</i>	1	2.2
- <i>Staphylococcus coagulase-negative</i> MRSE	3	6.7
- <i>Streptococcus beta-hemolyticus</i>	1	2.2
- <i>Streptococcus viridians</i>	2	4.4
- <i>Streptococcus spp.</i>	2	4.4
Virus	6	13.3
- <i>Herpes simplex</i>	5	11.1
- <i>Herpes zoster</i>	1	2.2
Fungus	8	17.8
- <i>Candida</i>	8	17.8

การนำของโรคมะเร็ง โดยเฉพาะมะเร็งเม็ดเลือดขาว โดยไม่มีการติดเชื้อ ร่วมด้วยก็ได้ จึงทำให้การวินิจฉัยสาเหตุของไข้ทำได้ยาก การตรวจร่างกายที่ละเอียด ร่วมกับมีอาการของไข้ ที่มีอาการหนาวสั่นร่วมด้วยชัดเจนส่วนใหญ่จะเป็นการติดเชื้อ หรือจากการตรวจพบ สิ่งผิดปกติอื่นๆ เช่น skin lesion การเปลี่ยนแปลงของความ รู้สึกตัว hypotension, increase fluid volume requirements, localized pain, oliguria, metabolic acidosis ซึ่งอาจจะเป็น เครื่องบ่งชี้ว่าไข้มาจากการติดเชื้อได้ เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของไข้มี ได้ตั้งแต่ แบคทีเรีย เชื้อราไวรัส ดังนั้นการทราบถึงเชื้อที่เป็นสาเหตุ ของไข้ จะนำไปสู่การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม และลดอัตรา

การเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้จากการศึกษา ผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน และมะเร็งอื่นๆแล้วเกิดภาวะ febrile neutropenia หลังจากให้ยา เคมีบำบัด ที่เข้ารับการรักษา ใน กองกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันมากที่สุดร้อยละ 88.4 ตำแหน่งของการติดเชื้อ ร้อยละ 18.9 ไม่สามารถหาตำแหน่งของ การติดเชื้อได้ รองลงมาพบตำแหน่งของการติดเชื้อคือ bacteremia (ร้อยละ 17.8) gastroenteritis (ร้อยละ 15.6) pneumonia (ร้อยละ 10.0) และ upper respiratory tract infection (ร้อยละ 10) มีผู้ป่วยที่มี catheter related infection ร้อยละ 2.2 การที่พบ

**ตารางที่ 3** การให้ยาปฏิชีวนะครั้งแรกเมื่อเกิด febrile neutropenia

ยาปฏิชีวนะ	ความถี่	ร้อยละ
Ceftriaxone	13	21.7
Cefepime	2	3.3
Sulperazone	1	1.7
Ceftazidime + amikacin	34	56.7
Ceftazidime + amikacin + acyclovir	1	1.7
Ceftazidime + amikacin + amphotericin B	1	1.7
Ceftazidime + amikacin + vancomycin	2	3.3
Cloxacillin + gentamicin	4	6.7
Imipenem + amikacin	1	1.6
Cefepime + amikacin + metronidazole	1	1.6

bacteremia ได้บ่อยน่าจะเกิดจากผู้ป่วยมี neutropenia เวลาติดเชื้อ จึงมีการตอบสนองต่อการติดเชื้อได้ไม่ดีทำให้ตำแหน่งของการติดเชื้อได้ยาก เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในผู้ป่วย febrile neutropenia ร้อยละ 43.8 ไม่สามารถหาเชื้อก่อโรคได้ และตรวจพบเชื้อก่อโรคได้ร้อยละ 56.2 พบเชื้อก่อโรคแบคทีเรียแกรมลบมากที่สุดร้อยละ 42.2 (พบเชื้อ *Pseudomonasaeruginosa* มากที่สุด รองลงมาเป็นเชื้อ *Escherichiacoli* และ *Salmonella*) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในสถาบันอื่นในประเทศไทย<sup>15-18</sup> ที่พบเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมากที่สุด แต่แตกต่างจากการศึกษาในต่างประเทศ<sup>20-24</sup> ที่พบเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกมากขึ้น จากการศึกษาที่พบเชื้อก่อโรคแบคทีเรียแกรมบวกร้อยละ 26.7 (พบเชื้อ *Staphylococcus coagulase-negative* มากที่สุด) นอกจากนี้ยังพบเชื้อก่อโรคที่เป็นเชื้อราร้อยละ 17.8 และพบเชื้อไวรัสร้อยละ 13.3

จากการศึกษาที่พบอัตราการการเกิด bacteremia ร้อยละ 28.3 ซึ่งสูงกว่าในต่างประเทศ<sup>19</sup> ที่พบเพียงร้อยละ 20 อาจเป็นจากการดูแลในแง่ของการป้องกันการติดเชื้อ การดูแลสุขอนามัยที่ยังไม่ดีพอของผู้ป่วย ในการศึกษาที่พบอัตราการตายในผู้ป่วย febrile neutropenia โดยรวมร้อยละ 10 โดยพบว่าผู้ป่วย febrile neutropenia ในรายที่มี bacteremia ร่วมด้วยจะมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 29.4 เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตพบเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมากที่สุดร้อยละ 80 เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบได้แก่ *Aeromonassobria*, *Escherichia coli* และ *Klebsiellapneumoniae*

ดังนั้นการดูแลป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วย febrile neutropenia การให้การรักษาอย่างเร่งด่วน และการให้ยาต้านการติดเชื้ออย่างเหมาะสม และตรงกับเชื้อที่เป็นสาเหตุจะช่วยลด การเกิด bacteremia และลดอัตราการตายในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะ febrile neutropenia ได้

### เอกสารอ้างอิง

1. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, et al. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000;37:351-60.
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
4. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893-900.
5. Donowitz GR. Infections in the neutropenic patient: an overview. In: Schechter GP, BroudyVC, Williams ME, eds. *Hematology 2001 American Society of Hematology Educational program book. Washington : Amgen Oncology, 2001:113-8.*
6. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective,

- multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J ClinOncol* 2001;19:3415-21.
7. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996;64:328-40.
  8. Blijlevens NM, Donnelly JP, de Pauw BE. Empirical therapy of febrile neutropenic patients with mucositis: challenge of risk-based therapy. *ClinMicrobiol Infect* 2001;7(Suppl 4):47-52.
  9. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996;77:791-8.
  10. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis* 1999;18:539-44.
  11. Muhlemann K, Wenger C, Zenhausem R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Leukemia* 2005;19:545-50.
  12. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, et al. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J ClinOncol* 2005;23:7958-66.
  13. Glauser M, Boogaerts M, Condonnier C, Palmblax J, martino P. Empiric therapy of bacterial infections in severe neutropenia. *ClinMicrobiol Infect* 1997;3(suppl 1):77-86.
  14. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986;80:13-20.
  15. Siriwan Wananukul, Issarang Nuchprayoon, Hathaipan Siripanich. Mucocutaneous Findings in Febrile Neutropenic Children with Acute Leukemias. *J Med Assoc Thai* 2005;88:817-23.
  16. Kleesabai Sanpakit, KamonPhuakpet, GavivannVeerakul, Evaluation of Guideline for Treatment of Febrile Neutropenia in Pediatric Cancer at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005;88:S124-34.
  17. นิภาวดี ชัยสุชสิทธิ์. Febrile neutropenia. *Thai J Pediatr* 1994;33(suppl):23.
  18. Anunnatsiri S, ChansungK, Chetchoisakol P, Sirijerachai C. Febrile neutropenia: a retrospective study in SrinagarindHospital. *Srinagarind Med J* 1997;12(suppl):26-7.
  19. Hsin-Pao Lai, Po-Ren Hsueh, Yee-Chun Chen, et al. Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan. *J MicrobiolImmunol Infect* 2003;36:197-202.
  20. Sigurdardottir K, Digranes A, Harthug S, et al. A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scand J Infect Dis* 2005;37:455-64.
  21. Karthaus M, Carratala J. Changes in the epidemiology of infections in patients with febrile neutropenia. *Wien Med Wochenschr* 2001;151:47-52.
  22. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;29:490-4.
  23. Oppenheim BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J AntimicrobChemother* 1998;41:7-11.
  24. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Granena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis* 1996;15:291-6.

## Febrile Neutropenia among Children with Cancer at Phramongkutklao Hospital

Chanchai Traivaree, Arkrom Saiwaew, Rachata Lumkul and Kittti Torcharus

Hematology Unit, Department of Pediatrics, Phramongkutklao Hospital

**Background:** Febrile neutropenia is a common complication in pediatric oncology. Different incidences of febrile neutropenia were reported in each institute, approximately 48-60 percent of febrile neutropenic patients have occult infections. **Objective:** To identify causative pathogens in childhood oncologic patients with febrile neutropenia at the Phramongkutklao Hospital. **Methodology:** A prospective descriptive study was carried out in less than 18-year-old oncologic patients presented with febrile neutropenia and were admitted at the Pediatric Department, Phramongkutklao Hospital from 1 August 2006 to 31 December 2008. **Results:** Thirty-three patients were studied, sixty episodes of febrile neutropenia were found (male, 66.7% and female, 33.3%), median age 6.66 years (age ranged 1-17 years). Their cancer diagnoses were acute leukemia (88.4%) and other cancers (11.6%). Source of infection included unidentified (18.9%), sepsis (17.8%), gastroenteritis (15.6%), pneumonia (10.0%), and upper respiratory tract infection (10%). Only 56.3% of patients had pathogens identified, gram negative bacteria 42.2% (the most common pathogen was *Pseudomonas aeruginosa*, followed by *Escherichia coli* and *Salmonella*), gram positive bacteria 26.7%, fungus 17.8%, and virus 13.3%. Bacteremia occurred in 28.3% and mortality was 29.4% (eighty percent from gram negative bacteremia). **Conclusion:** The most common pathogen in febrile neutropenic patients was gram negative bacteria and gram positive bacteria, fungus and virus, respectively. Since neutropenic patients with bacteremia had high mortality rate, prevention of infection, emergency management and proper antibiotics administration are essential to decrease risk of bacteremia and decrease mortality rate in those patients.

**Key Words:**

**RTA Med J 2012;65:211-8.**