

การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่อิลอยด์
ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อชักนำให้โรคสงบสมบูรณ์ที่โรงพยาบาลศิริราช

Early Febrile Neutropenia in Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Induction Remission
Chemotherapy at Siriraj Hospital

วันเพ็ญ เอื้อะเผ่าพันธ์ (Wanpen Earphaopun)* ชีระ ฤชตระกูล (Theera Ruchutrakool)**

กิตติพงษ์ หาญเจริญ (Kitiphong Harncharoen)*** สุกนธา สิริ (Sukhontha Siri)***

บทคัดย่อ

ไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นภาวะแทรกซ้อนภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดที่รุนแรงและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญ การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่อิลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อชักนำให้โรคสงบสมบูรณ์ ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2556 มีจำนวนทั้งหมด 112 ราย โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ 109 ราย (97.3%) ส่วนใหญ่พบในเพศหญิงคิดเป็น 56.9%(62ราย) ร้อยละ 78.9 ของผู้ป่วยมีการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว (เกิดภายในวันที่ 1-10 หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด) และร้อยละ 92.3 ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว คือ การไม่ได้รับ prophylactic ระดับอัลบูมินในกระแสเลือด < 4g/dl และฮีโมโกลบิน < 10g/dl โดยมีค่า P-value 0.002, 0.013 และ 0.046 ตามลำดับ

ABSTRACT

Febrile neutropenia (FN) is a serious complication after receiving chemotherapy(CMT) and causes of death is important. This cross-sectional study assessed incidence and factors associated with early FN in acute myeloid leukemia patients receiving induction remission CMT during 1st January 2007 to 1st July 2013. The sample included 112 patients. Data were collected from medical records. Found that the incidence of FN in 109 patients (97.3 %), mostly found in females was 56.9% (62 cases). 78.9% of the patients developed early FN (onset of FN in Day 1-10 after receiving CMT). 92.3% of the patients who died after receiving chemotherapy had early FN. The statistical significant risk factors associated with early FN patients included no prophylactic usage, serum albumin level < 4g/dl and hemoglobin < 10g/dl with the P-value of 0.002, 0.013 and 0.046, respectively.

คำสำคัญ: ไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

Key Words: Febrile neutropenia, Risk factors associated with febrile neutropenia

* นักศึกษา หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเอกโรคติดเชื้อและวิทยาการระบาด (สาขาระบาดวิทยา) คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

** ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

*** อาจารย์ ภาควิชาระบาดวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน ชนิดไมอีลอยด์(AML) เป็นโรคที่มีความรุนแรงและดำเนินโรคอย่างรวดเร็วต้องใช้เวลาเคมีบำบัดขนาดสูง เพื่อชักนำให้โรคสงบสมบูรณ์มุ่งหวังให้หายจากโรค ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและพบได้บ่อยภายหลังการรักษา คือ การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ทั้งนี้เนื่องมาจากยาเคมีบำบัดมีฤทธิ์ทำลายเซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือดในไขกระดูก ทำให้ไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการกำจัดเชื้อโรคมาต่อสู้กับเชื้อโรคได้ (อิสรารักษ์, 2547) (Wilkes, 2001) โดยพบว่าผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา หลังได้รับยาเคมีบำบัดมีการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ มากกว่า 80 % (Freifeld, Bow and Sepkowitz, 2011) และจากการศึกษาผู้ป่วยมะเร็งชนิดก่อนและมะเร็งทางโลหิตวิทยาในผู้ใหญ่ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เสียชีวิตภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด มีการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วกว่ากลุ่มที่ไม่เสียชีวิต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(8.5 วันและ 11 วัน; $P= 0.046$). (Huang, 2011)

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำหลายปัจจัย คือ เพศโดยพบว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงต่อการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้มากกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Lyman and Delgado, 2003) (Morrison, Picozzi and Scott, 2001) การมีโรคร่วม เช่น โรคตับ โรคไต และโรคหัวใจร่วมกับการเป็นมะเร็งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) และภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ตามมา (Morrison VA et al., 2004) และพบว่าผู้ป่วยมะเร็งโลหิตวิทยา ที่มีพื้นที่ร่างกาย (body surface area-BSA) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ตารางเมตร เป็นปัจจัยหนึ่งที่สามารถพยากรณ์การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Moreau, Klastersky and

Schwarzbold, 2009) เช่นเดียวกับที่ Lyman and Delgado (2003) ที่กล่าวว่าผู้ป่วย NHL ที่มีภาวะไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ 71% มี BSA น้อยกว่า 2 ตารางเมตร นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 กรัม/ดล. (Moreau, Klastersky and Schwarzbold, 2009), ระดับอัลบูมินในกระแสเลือด น้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล. (Lyman and Delgado, 2003) จำนวนนิวโทรฟิลล์ (absolute neutrophil count-ANC) น้อยกว่า 1.5×10^3 /ไมโครลิตร ก่อนการได้รับยาเคมีบำบัดมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Lyman and Delgado, 2003) และจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีสาเหตุมาจากเชื้อประจำถิ่นในร่างกาย เชื้อที่พบได้บ่อยคือ เชื้อ *E.coli* ในลำไส้ของมนุษย์ ซึ่งการได้รับยาเคมีบำบัดทำให้เซลล์เยื่อทางเดินอาหารลอกหลุดได้ง่ายกว่าปกติ (erosion) ซึ่งเป็นช่องทางที่เชื้อโรคจะเข้าสู่กระแสเลือด ทำให้เกิดการติดเชื้อและมีไข้ตามมา แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการขับถ่ายกับการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ แต่พบว่าอาการท้องผูกจะทำให้มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรียในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งทำให้เกิดปัญหาต่างๆตามมาได้ เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ การติดเชื้อในกระแสเลือด ทำให้ระยะวันนอนในโรงพยาบาลของผู้ป่วยมากขึ้น (Crighton and Puppione, 2001) และในปัจจุบันยังมีการใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ และมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อโดยพบว่า การติดเชื้อในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม Quinolone (เช่น ciprofloxacin, levofloxacin) น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาหรือกลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Nenova, Ananostev and Goranov, 2001) และผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดขาวในการป้องกันการติดเชื้อ (no G-CSF usage) มีความเสี่ยงต่อการมีไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Morrison, Picozzi and Scott, 2001) (Lyman et al., 2003)

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำทั้งหมดและการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว ในผู้ป่วย AML ที่ได้รับยาเคมีบำบัด เพื่อชักนำให้โรคสงบสมบูรณ์ในโรงพยาบาลศิริราช
2. เพื่อศึกษาลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (Patient characteristic) ที่เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด เพื่อชักนำให้โรคสงบสมบูรณ์ ในโรงพยาบาลศิริราช
3. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว ภายหลังการได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เพื่อชักนำให้โรคสงบสมบูรณ์ในโรงพยาบาลศิริราช

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (cross sectional study design) โดยศึกษาในผู้ป่วย AML ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อชักนำให้โรคสงบสมบูรณ์ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2556 โดยเริ่มเก็บข้อมูลเมื่อได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ของคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล รหัสโครงการ 314/2556(EC1) และอนุญาตให้ใช้ข้อมูลเพื่อการวิจัยในครั้งนี้ได้ กำหนดคุณสมบัติกลุ่มตัวอย่าง ดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย AML เป็นครั้งแรก ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หรือฉายแสงมาก่อน มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปีขึ้นไป และได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อชักนำให้โรคสงบสมบูรณ์ตามสูตรมาตรฐาน มี

เวชระเบียนทางการแพทย์และข้อมูลทางห้องปฏิบัติการต่างๆอยู่ในโรงพยาบาลศิริราช

เกณฑ์คัดออก

ผู้ป่วยที่ย้ายไปรักษาต่อที่อื่นระหว่างการรักษายังไม่เสร็จสิ้น ไม่สามารถให้ยาเคมีบำบัดได้ครบตามสูตร หรือเสียชีวิตในระหว่างการรักษาด้วยสาเหตุอื่นๆ ก่อนการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

ขนาดตัวอย่าง

ในการศึกษานี้มีการเลือกกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วย AML ที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเข้า เกณฑ์คัดออกทุกราย และเข้ารับการรักษาในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2556 ซึ่งมีทั้งหมด 112 ราย

แหล่งเก็บข้อมูล

หน่วยเวชระเบียน และระบบ Buddy Scan ของโรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีการ scan ข้อมูลของผู้ป่วยได้ตาม Hospital Number (HN) และ Admission Number (AN)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบบันทึกข้อมูลส่วนบุคคลเกี่ยวกับผู้ป่วย (Patient's characteristics) ได้แก่ เพศ, อายุ, พื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA), โรคร่วม (Comorbid conditions), ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ก่อนการได้รับยาเคมีบำบัด ได้แก่ ฮีโมโกลบิน, ANC, อัลบูมิน, สุขอนามัยการขับถ่ายในแต่ละวัน (ถ่าย/ไม่ถ่าย) ของผู้ป่วย การใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อ หรือยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด
 2. แบบบันทึก การเกิด/ไม่เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ สำหรับผู้ป่วยที่เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระหว่างวันที่ 1-10 หลังจากได้รับยาเคมีบำบัด กำหนดให้เป็นการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วและการเกิดไข ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำวันแรกหลังจากวันที่ 10 กำหนด ให้เป็นการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำช้า
- กำหนดให้ภาวะไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ คือ การมีไขที่เกิดร่วมกับภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ดังนี้

ไข คือ การวัดอุณหภูมิร่างกายได้มากกว่าหรือเท่ากับ 38.3 องศาเซลเซียส 1 ครั้ง หรือเท่ากับ 38 องศาเซลเซียสนาน มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ชั่วโมง 2 ครั้งติดกัน

เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) คือ จำนวนสัมบูรณ์ของนิวโทรฟิล (absolute neutrophil count-ANC) น้อยกว่า 500 /ไมโครลิตรหรือมีแนวโน้มว่าจะลดลงน้อยกว่า 500 /ไมโครลิตรในเวลาต่อมา

ขั้นตอนการเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยเข้าพบหัวหน้าแผนกโลหิตวิทยา และ หัวหน้าห้องเวชระเบียน เพื่อแนะนำตัวชี้แจงรายละเอียดเกี่ยวกับการเก็บข้อมูลและขอรายชื่อและ HN ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น AML ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2556 โดยค้นหาเวชระเบียนจากระบบ Buddy Scan ตามรายชื่อ และ HN

ตรวจสอบข้อมูลเบื้องต้นตามเกณฑ์การคัดเข้า และเกณฑ์การคัดออก กำหนดรหัสแทนการระบุชื่อนามสกุล หรือ HN ของผู้ป่วยดำเนินการเก็บรวบรวมข้อมูลตามแบบบันทึกด้านต่างๆ ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยกำหนดวันสุดท้ายของการติดตาม คือ วันที่ 30 นับจากการให้ยาเคมีบำบัดวันแรก หรือวันสุดท้ายก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล หรือวันสุดท้ายก่อนได้รับยาเคมีบำบัดครั้งต่อไป ซึ่งใช้ระยะเวลาในการเก็บข้อมูลทั้งสิ้นประมาณ 3 เดือนแล้วจึงนำข้อมูลที่ได้จากแบบบันทึกด้านต่างๆ มาลงบันทึกในคอมพิวเตอร์และวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการอธิบายข้อมูลส่วนบุคคล ลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง ดังนี้

ตัวแปรเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ โรคร่วม สุขอนามัยการขับถ่าย การใช้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อ หรือยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด เป็นข้อมูลเชิงนับ นำเสนอเป็น ความถี่และร้อยละ

ส่วนตัวแปรเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ, พื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA), ฮีโมโกลบิน, ANC, อัลบูมิน, นำเสนอด้วย ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ถ้าข้อมูล ไม่มีการแจกแจงแบบปกติ นำเสนอด้วย ค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด-สูงสุด

นำเสนออุบัติการณ์การเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว และอุบัติการณ์การเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำทั้งหมด ภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อชักนำให้โรคสงบเป็นจำนวนและร้อยละ

ใช้สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistic) ในการ วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ กับการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วกำหนดค่าความเชื่อมั่นของค่า Odds ratio ที่ 95% และค่านัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย AML ที่เข้ารับการ รักษาในโรงพยาบาลศิริราช ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2556 และเข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด จำนวนทั้งสิ้น 112 ราย เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำทั้งหมด 109 ราย (97.3%), 62 ราย (56.9%) เป็นเพศหญิง มีอายุตั้งแต่ 15-70 ปี อายุเฉลี่ยเท่ากับ 42.59

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทั่วไป ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ของผู้ป่วยที่เกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ

ลักษณะผู้ป่วย(Patient characteristic)	ผู้ป่วยที่เกิดไข้ในภาวะเม็ด เลือดขาวต่ำทั้งหมด (N=109)		ผู้ป่วยที่เกิดไข้ในภาวะ เม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว (N=86)		ผู้ป่วยที่เกิดไข้ในภาวะ เม็ดเลือดขาวต่ำช้า (N=23)		P-value
	No.	%	No.	%	No.	%	
เพศ							
ชาย	47	43.1	37	78.7	10	21.3	0.969
หญิง	62	56.9	49	79.0	13	21.0	
อายุ (ปี)							
15-40	49	45.0	36	73.5	13	26.5	0.437
41-60	50	45.9	42	84.0	8	16.0	
> 60	10	9.2	8	80.0	2	20.0	
BSA(m²)							
<2	102	93.6	82	80.4	20	19.6	0.125
≥ 2	7	6.4	4	57.1	3	42.9	
prophylactic usage							
No	92	84.4	78	84.8	14	15.2	0.002
Yes	17	15.6	8	47.1	9	52.9	
Hemoglobin(g/dl)							
<10	97	89.0	76	78.4	21	21.6	0.046
10- 11.9	9	8.3	9	100.0	0	0.0	
≥12	3	2.8	1	33.3	2	66.7	
ANC (cell/mm³)							
<1.5 x10 ³	43	40.6	37	86.0	6	14.0	0.211
≥ 1.5 x 10 ³	63	59.4	48	76.2	15	23.8	
Albumin (g/dl)							
<4	62	57.4	54	87.1	8	12.9	0.013
≥4	46	42.6	31	67.4	15	32.6	
สุขอนามัยการขับถ่าย							
ขับถ่ายอุจจาระไม่ทุกวัน	68	62.4	52	76.5	16	23.5	0.424
ขับถ่ายอุจจาระทุกวัน	41	37.6	34	82.9	7	17.1	
Death	13	11.9	12	92.3	1	7.7	0.293

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยและร้อยละของการเกิดไข้
ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในช่วงต่างๆภายหลัง
ได้รับยาเคมีบำบัด

วันที่เริ่มเกิดไข้ในภาวะ เม็ดเลือดขาวต่ำวันแรก	จำนวน(ราย)	ร้อยละ
วันที่ 2	9	8.3
วันที่ 3	19	17.4
วันที่ 4	3	2.8
วันที่ 5	8	7.3
วันที่ 6	8	7.3
วันที่ 7	13	11.9
วันที่ 8	6	5.5
วันที่ 9	10	9.2
วันที่ 10	10	9.2
วันที่ 11-24	22	21.1
รวม	109	100.0

±13.63 ปี ผู้ป่วย 37 ราย (33.9%) มีโรคร่วมโดยพบโรค
ความดันโลหิตสูง 14 ราย (12.8%) โรคเบาหวาน 4 ราย
(3.7%) ผู้ป่วยมีการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำครั้งแรก
ตั้งแต่วันที่ 2-24 ภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัด
(ตามตารางที่ 2) ซึ่งมีค่ามัธยฐานของการเกิดไข้ในภาวะ
เม็ดเลือดขาวต่ำครั้งแรกอยู่ที่วันที่ 7 ภายหลังการได้รับยา
เคมีบำบัด โดยพบว่าผู้ป่วยเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาว

ต่ำเร็ว(ภายใน 10 วันภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด) 78.9%
(86/109)

จากตารางที่1 พบว่าเพศหญิงมีการเกิดไข้ใน
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ มากกว่าเพศชาย และผู้ป่วยกลุ่มอายุ
15-60 ปี มีเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่า 60 ปี
แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของเพศและอายุกับการเกิดไข้ใน
ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วย
ที่มี BSA น้อยกว่า 2 ตารางเมตร มีการเกิดไข้ในภาวะเม็ด
เลือดขาวต่ำ 102 ราย(93.6%) ซึ่งผู้ป่วย 82 ราย (80.4%) มี
การเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว แต่พบว่าไม่มี
ความสัมพันธ์กับการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน สำหรับปัจจัยที่มี
ความสัมพันธ์กับการเกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่าง
มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การไม่ได้รับยาเพื่อป้องกัน
การติดเชื้อไม่ว่าจะเป็นยาต้านจุลชีพหรือยากระตุ้นการ
สร้างเม็ดเลือดขาว, อัลบูมินในกระแสเลือดที่น้อยกว่า 4
กรัม/ดล. และฮีโมโกลบินที่น้อยกว่า 10 กรัม/ดล. โดยมี
ค่า P-value 0.002, 0.013 และ 0.046 ตามลำดับ

ภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิต
13 ราย (คิดเป็นร้อยละ 11.6) ซึ่งทุกรายมีการเกิดไข้
ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำทั้งหมด มีการติดเชื้อในกระแส
เลือด 8 ราย (คิดเป็นร้อยละ 61.5) ติดเชื้อในกระแสเลือด
ร่วมกับมีเลือดออก 4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 30.8) มีผู้ป่วย
เพียง 1 ราย ที่เสียชีวิตจากเลือดออก (คิดเป็นร้อยละ 7.7)
โดยพบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิต 12 ราย มีการเกิดไข้ในภาวะ
เม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว (เกิดภายใน 10 วันภายหลังได้รับยา
เคมีบำบัด) โดยผู้ป่วยที่เกิดไข้ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว
และช้า มีระยะเวลาการรักษาอยู่ในโรงพยาบาลเฉลี่ยใกล้
เคียงกัน คือ 31.88 ±9.12วัน และ 33.04 ±6.02 ตามลำดับ

อภิปรายผล

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยAMLภายหลังได้รับ
ยาเคมีบำบัดเพื่อชักนำให้โรคสงบสมบูรณ์สู่ตรมาตรฐาน

(idarubicin 3 วัน ร่วมกับ cytosine arabinoside 7 วัน) เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำถึงร้อยละ 97.3 ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาหลังได้รับยาเคมีบำบัดมีการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่า 80 % (Freifeld, Bow and Sepkowitz, 2011) และพิจิตรา เล็กคำรงค์กุล (2552) กล่าวว่า การเกิดไข ในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่โอลลอคัยภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดครั้งแรกสูงถึงร้อยละ 92 และมีแนวโน้มลดลงในการให้ยาเคมีบำบัดครั้งหลังๆ ทั้งนี้เนื่องมาจากการรักษารั้งแรกนั้นเป็นการรักษาเพื่อชักนำให้โรคสงบและมีการใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน ซึ่งทำให้ไขกระดูกถูกกดการทำงานและปริมาณเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนมีจำนวนมากในครั้งแรกของการรักษา ทำให้เม็ดเลือดขาวตัวอ่อนมีน้อย ในการให้ยาเคมีบำบัดครั้งถัดไป มีปัญหาน้อยกว่าเนื่องจากเม็ดเลือดขาวตัวอ่อนลดลง มีเม็ดเลือดขาวตัวแก่มากขึ้น ทำให้ไม่มีภาวะดังกล่าว การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมีการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำครั้งแรกตั้งแต่วันที่ 2- 24 และส่วนใหญ่เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในวันที่ 7 ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด ทั้งนี้เนื่อง มาจากภายหลังให้ยาเคมีบำบัด ANC มักจะปกติอยู่ประมาณ 7 วัน แล้วจะลดจำนวนลงอย่างรวดเร็ว และมักจะอยู่ในระดับต่ำอีกประมาณ 7 วัน แล้วจึงเพิ่มจำนวนขึ้นภายใน 3 สัปดาห์ ภายหลังให้ยาเคมีบำบัด จากการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วร้อยละ 78.9 สอดคล้องกับการศึกษาของ Gee Chuan Wong ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา ที่ได้รับยาเคมีบำบัดมีการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดมากใน ช่วงวันที่ 1-7, 8-14 (คิดเป็นร้อยละ 32, 45) และลดลงในช่วงวันที่ 15-28 และหลังวันที่ 29 เป็นต้นไป (คิดเป็นร้อยละ 20 และ 3 ตามลำดับ) (Gee and Ban, 2008) ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในช่วง สัปดาห์ที่ 1 และ 2 มากกว่าช่วงอื่น

จากการศึกษานี้พบว่าเพศหญิงเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ 62 ราย (56.9%) ซึ่งมากกว่าเพศชาย สอดคล้องกับการศึกษาของจากศึกษาของ Lalami ซึ่งพบว่าเพศหญิงเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ร้อยละ 72 (Lalami et al., 2005) และการศึกษาของ Al-Ahwal (2005) พบว่า เพศหญิงเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ร้อยละ 67.2 และพิจิตรา เล็กคำรงค์กุล (2552) กล่าวว่า ผู้ป่วย AML ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในเพศหญิงร้อยละ 56 แต่มีผลการศึกษาที่ไม่สอดคล้องกับการศึกษาข้างต้น เช่น การศึกษาของ วราภรณ์ สุวรรณกุล และ สุจิตรา เขียวพฤษชัย (2545) ที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวและโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมีโอกาสเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำได้เท่าๆกันทั้งเพศหญิงและเพศชาย (ร้อยละ 50)

ผู้ป่วยที่เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำส่วนใหญ่มีอายุ 15-60 ปี (90%) อายุเฉลี่ยเท่ากับ 42.59 ± 13.63 ปี สอดคล้องกับหลายการศึกษา เช่น Al-Ahwal (2005) กล่าวว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมีอายุน้อยกว่า 50 ปีถึงร้อยละ 75 ของผู้ป่วยที่มีไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำทั้งหมด และพิจิตรา เล็กคำรงค์กุล (2552) กล่าวว่าผู้ป่วย AML ที่ได้รับยาเคมีบำบัดช่วงอายุ 30-49 ปีเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 44 ซึ่งมากกว่าช่วงอายุกลุ่มอื่น ทั้งนี้อาจเนื่องจากโรค AML เป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้ใหญ่ และในการศึกษานี้ผู้ป่วยมีอายุ 15-70 ปี มีเพียง 10 ราย (8.9%) ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะผู้ป่วยที่สูงอายุมักมีการปรับขนาดยาลง เช่น 2+5 regimen หรือได้รับการรักษาประคับประคอง ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้ถูกตัดออกจากการศึกษา

จากการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ กับการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วพบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาต้านจุลชีพหรือยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ 92 ราย (84.4%)(92/109)

ซึ่งเป็นเกิดขึ้นในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว 78 ราย (84.8%)(78/92) ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value 0.002) ยาต้านจุลชีพที่พบในการศึกษานี้ประกอบด้วย Acyclovir (2 ราย), Fluconazole (1 ราย), Ciprofloxacin (1 ราย), Clindamycin (1 ราย), Levofloxacin (7 ราย), Metronidazole (1 ราย), Variconazole (1 ราย) และยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดที่พบ คือ Neulastin (1 ราย), Neupogen (2 ราย) ซึ่ง Alexandre (2012) กล่าวถึงการใช้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด (colony-stimulating factor) ในการลดการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาเคมีบำบัดครั้งแรก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ G-CSF prophylaxis เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 6.3 และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ G-CSF prophylaxis เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 25 (RR=0.252, 95% CI 0.102-0.622)

ระดับอัลบูมินมีความสัมพันธ์กับการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ P-value = 0.013 โดยพบว่าระดับอัลบูมินที่ต่ำลงมีความเสี่ยงต่อการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วมากขึ้น คือผู้ป่วยที่ระดับอัลบูมินน้อยกว่า 4 กรัม/ดล.เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 57.4 และมีการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วเท่ากับ 86 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ระดับอัลบูมินมากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม/ดล.เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 46 ซึ่งเป็นการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วเท่ากับร้อยละ 67.4 สอดคล้องกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย NHL ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร CHOP หรือสูตรที่คล้ายกันเพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากภาวะไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินในกระแสเลือดน้อยกว่า 3.5 กรัม/ดล. มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำโดยมีค่า HR 1.34; 95% CI 1.01-1.78 (Lyman and Delgado, 2003)

ฮีโมโกลบินเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ P-value = 0.046 สอดคล้องกับที่ Moreau, Klastersky and Schwarzbold (2009) กล่าวว่าในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่รักษาเคมีบำบัดครั้งแรก และมีค่าฮีโมโกลบินที่น้อยกว่า 10 กรัม/ดล. และ 10-12 กรัม/ดล.มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวที่แตกต่างกัน โดยมีค่า OR เท่ากับ 8.22 (95% CI 3.16 – 21.43) และ OR เท่ากับ 8.20 (95% CI 3.34 – 20.13) ตามลำดับ

สำหรับค่า ANC ก่อนได้รับยาเคมีบำบัดพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาโดย Lyman and Delgado (2003) กล่าวว่าค่า ANC พื้นฐานของผู้ป่วย NHL ที่น้อยกว่า $1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำโดยมีค่า HR เท่ากับ 1.98; 95% CI 1.28-3.06 ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้ศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย AML เป็นครั้งแรก และยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อนจึงทำให้ไขกระดูกยังไม่ถูกกดการทำงาน จากยาเคมีบำบัดเพิ่มเติม ซึ่งพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มี ANC น้อยกว่า 1.5×10^3 /ไมโครลิตรมีการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำร้อยละ 40.6

ผู้ป่วยที่มีการขับถ่ายอุจจาระไม่ทุกวัน มีการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำมากกว่าผู้ป่วยที่มีการขับถ่ายอุจจาระทุกวัน ไม่ว่าจะเป็นการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็วหรือช้าก็ตาม โดยกลุ่มที่มีการขับถ่ายอุจจาระไม่ทุกวัน เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ 68 ราย (62.4%) และสำหรับผู้ที่มีการขับถ่ายอุจจาระทุกวัน เกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ จำนวน 41 ราย (37.6%) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ที่มีการขับถ่ายอุจจาระไม่ทุกวัน มีการสะสมของเชื้อแบคทีเรียในลำไส้ส่งผลให้มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรียในระบบทางเดินอาหารซึ่งทำ

ให้เกิดปัญหาต่างๆตามมาได้ เช่น การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ การติดเชื้อในกระแสเลือด (Asal, 2007) และการได้รับยาเคมีบำบัดมีผลต่อเซลล์เยื่อทางเดินอาหาร ตั้งแต่ในช่องปากจนถึงลำไส้ ทำให้เกิดแผล (ulceration) ทำให้อุจจาระซึ่งมีเชื้อ *E.coli* สัมผัสกับเยื่อบุลำไส้ที่เป็นแผลได้โดยตรงเป็นช่องทางที่เชื้อโรคจะเข้าสู่กระแสเลือด ทำให้เกิดการติดเชื้อและมีไข้ตามมา

จากการศึกษานี้ไม่สามารถประเมินภาวะโรคสงบได้ เนื่องจากการให้ยาเคมีบำบัดด้วยสูตรมาตรฐาน 3+7 เพื่อให้โรคสงบนั้นต้องให้ถึง 2 ครั้ง เนื่องจากการศึกษานี้ศึกษาเฉพาะการได้รับยาเคมีบำบัด ครั้งแรกเท่านั้น แต่สามารถระบุถึงอัตราการเสียชีวิตได้ โดยพบว่า ภายหลังการรักษาผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งสิ้น 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.6 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่มีอัตราการเสียชีวิตหลังให้ยาเคมีบำบัด 6-30% (Giamarellou and Antoniadou, 2001)(ชุมชน สวนกระต่าย, 2548) ทั้งนี้มีสาเหตุที่สำคัญ คือ การติดเชื้อในกระแสเลือด อันเนื่องมาจากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และมีเลือดออกเนื่องจากภาวะเกล็ดเลือดต่ำ โดยพบว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิต 12 ราย มีการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว คิดเป็น ร้อยละ 92.3 (12/13) สอดคล้องกับที่ Huang (2011) กล่าวว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตภายหลังได้รับยาเคมีบำบัด มีระยะเวลาสั้นนับตั้งแต่เริ่มให้ยาเคมีบำบัด จนถึงวันที่เริ่มมีไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำครั้งแรกน้อยกว่า หรือเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวได้เร็วกว่ากลุ่มที่รอดชีพ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.046$)

ข้อเสนอแนะ

ผลการศึกษาครั้งนี้อาจนำข้อมูลไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไม่อีลอยด์ที่ได้รับยาเคมีบำบัดเพื่อชักนำให้โรคสงบสมบูรณ์เพื่อป้องกันการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ โดยเฉพาะการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว ทั้งนี้เนื่องมาจาก

การเสียชีวิตของผู้ป่วยส่วนใหญ่ภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดเกิดในผู้ป่วยที่มีการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเร็ว ดังนั้นจึงควรมีการส่งเสริมภาวะโภชนาการให้ผู้ป่วยมีระดับอัลบูมินในกระแสเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัม/ดล. หรือเฝ้าระวังการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินในกระแสเลือดน้อยกว่า 4 กรัม/ดล. อีโมโกลบิน น้อยกว่า 10 กรัม/ดล. และพิจารณาการการให้ยาต้านจุลชีพหรือยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว ในรายที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ สำหรับการศึกษาครั้งต่อไปควรเพิ่มขนาดของกลุ่มตัวอย่างและศึกษาในรูปแบบ ไปข้างหน้า (prospective) เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในช่วงต่างๆ

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี เนื่องจากผู้วิจัยได้รับความช่วยเหลือ ดูแลเอาใจใส่เป็นอย่างดีจากอาจารย์ที่ปรึกษา คือ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นพ.ธีระ ฤชตระกูล, อาจารย์ เรือเอก ดร. กิตติพงษ์ หาญเจริญ และอาจารย์ ดร.สุคนธา ศิริ ในการแนะนำตรวจแก้ไข ให้ข้อเสนอแนะ ติดตามความก้าวหน้าในการดำเนินการวิจัย

ขอขอบคุณหัวหน้าหอผู้ป่วยตึก 84 ปีชั้น 9 ตะวันออก ที่สนับสนุนในเรื่องการเรียน และเพื่อนร่วมงานทุกท่านที่คอยช่วยเหลือเป็นอย่างดี นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้รับการช่วยเหลือและกำลังใจจากคุณพ่อ คุณแม่ พี่น้องและเพื่อนๆ ตลอดจนบุคคลต่างๆ ที่ให้ความช่วยเหลืออีกมาก ที่ผู้วิจัยไม่สามารถกล่าวนามได้หมดในที่นี้

เอกสารอ้างอิง

- หุยณะ สวณกระต่าย. 2548. กวาะไขแะเม็ดเลือดขาวต่ำ. ใน: พรรณทิพย์ ฉายากุล, ชัยณู พันธุ์เจริญ และ คณะ. บรรณาธิการ. ตำราโรคติดเชื้อ. กรุงเทพฯ: โฮลิ สติค.
- พิจิตรา เล็กคำรงกุล, คณินิจ พงศ์ถาวรรกมล, ชูชื่น ชีวพูน ผล, นพดล ศิริธนารัตนกุล. 2552. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดไขในภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ในผู้ป่วยโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันที่ได้รับยาเคมี บำบัด. J Nurs Sci. 27(2): 58-68.
- วราภรณ์ สุวรรณกฤษ, สุจิตรา เขียวพฤษชัย. 2545. การศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิด febrile neutropenia ของผู้ป่วยอายุรกรรมที่ได้รับการรักษาด้วยยาเคมี บำบัด โรงพยาบาลศิริราช. โครงการพิเศษนี้เป็น ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เก ศ ษ ส ต ร บั ณ ฑิต ค ณ ะ เก ศ ษ ส ต ร ์ มหาวิทยาลัยมหิดล
- อิสรารักษ์ นุชประยูร. 2547 ข. Overview of leukemia. ใน: พรเทพ เทียนสีวาทกุล, บรรณาธิการ. โลหิตวิทยา ขั้นสูง. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- Al-Ahwal SM. 2005. Pattern of febrile neutropenia in solid tumors-a hospital based study. Pakistan Journal of Medical Sciences. 21(3):249-52.
- Asal T. 2007. Constipation: Does it increase morbidity and mortality in critical ill patients?. Critical Care Medicine. 35(12):2861-62.
- Alexandre, C., Christy, C., Joen, C., Sze, H.T., and Raymond, N. 2012. Incidence of febrile neutropenia among early-stage breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. Support Care Cancer. 20:1525-32.
- Crichton, M., Puppione A. 2006. neutrophils: Implications for older adult. Semin Oncol Nursing. 22: 3-9.
- Freifeld, AG., Bow, EJ., and Sepkowitz, KA. 2011. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer : 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 52: 56-93.
- Gee, C.W., and Ban, H.T. 2008. Use of Antibiotics in a Haematology Ward. Ann Acad Med Singapore. 37: 21-6.
- Giamarellou, H., and Antoniadou, A. 2001. Infectious complications of febrile leukopenia. Infect Dis Clinics of N. Am. 15: 457-82
- Huang, K.P., Wang, T.F., Chu, S.C., Wu, Y.F., Wang, R.Y., and Kao, R.H. 2011. Analysis of pathogens and susceptibility in cancer patients with febrile neutropenia and bacteremia: Experience in a single institution in eastern Taiwan. Tzu Chi Medical Journal. 23: 115-8.
- Lalami, Y., Paesmans, M., Muanza, F., Barette, M., Plehiers, B., Dubreucq, L., et al. 2005. Can we predict the duration of chemotherapy-induced neutropenia in febrile neutropenic patients, focusing on regimen-specific risk factor? a retrospective analysis. European Society for Medical Oncology. 1: 1-8.
- Lyman, GH., Morrison, VA., Dale, DC., Crawford, J., Delgado, DJ., and Fridman, M. 2003. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. Leuk Lymphoma. 44: 2069-76.

- Lyman, GH., and Delgado, DJ. 2003. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-hodgkin lymphoma. American Cancer Society. 98(11): 2402-9.
- Morrison, VA., Picozzi, V., and Scott, S. 2001. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy : a risk factor analysis. Clinical Lymphoma & Myeloma. 2(1): 47-56.
- Morrison, VA., Caggiano, V., and Fridman, M. 2004. A model to predict chemotherapy-related severe or febrile neutropenia in cycle one among breast cancer and lymphoma patients. Proc Am Soc Clin Oncol. 23: 742.
- Moreau, M., Klastersky, J., and Schwarzbald, A. 2009. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. Annals of Oncology. 20: 513-9.
- Nenova, IS., Ananostev, NH., and Goranov, SE. 2001. Fluoroquinolone Prophylaxis for Bacterial Infections in Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies. . Folia Med (Plovdiv). 43: 40-5.
- Wilkes, GM. 2001. Potential toxicities and nursing management. In: Barton-Burke, M., Wilkes, GM., and Ingwersen, KC., editors. Cancer chemotherapy nursing process approach. 3ed. Massachusetts: Jones & Barlett.