

นิพนธ์ต้นฉบับ

Risk factors of severe sepsis in pediatric patients with febrile neutropenia in Lampang Hospital

Watinee Sanpote, Pakawadi Vuttipittayamongkol, Anavat Bupphachareonsuk

Department of Pediatrics, Lampang Hospital

Received June 28, 2025 Revised September 17, 2025 Accepted September 26, 2025

Abstract

Background: Febrile neutropenia is a common issue in pediatric patients receiving chemotherapy. High risk patients are more susceptible to severe disease with high morbidity and mortality rates. Identifying the risk factors of severe sepsis in pediatric patients with febrile neutropenia can help in making treatment decisions.

Objectives: Study the risk factors associated with severe sepsis in pediatric patients with febrile neutropenia in Lampang hospital.

Methods: A retrospective study was conducted between January 1, 2015 and May 31, 2024. Patients between 0-15 years old were enrolled through review of medical records and divided into severe sepsis and non-severe sepsis group. Sample size calculation was based on a pilot study by comparing two population proportion method.

Results: There were 197 episodes of febrile neutropenia, 116 (58.8%) were female. The average ages were 11 years. There were 32 episodes in the severe sepsis group. The significant risk factors included female (OR 3.62, 95%CI 1.40, 9.37), temperature $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (OR 15.04, 95%CI 1.43, 158.02) and abnormal CT scan (OR 5.49, 95%CI 1.38, 21.74).

Conclusion: Timely monitoring and treatment are crucial in pediatric cancer patients, particularly in females, those presenting with a body temperature of 40°C or higher, and those with abnormal CT findings, to prevent complications and reduce mortality rates.

Keywords: Febrile neutropenia, Severe sepsis, Risk factors

ปัจจัยที่มีผลของการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ในโรงพยาบาลลำปาง

วาทีณี แสนโกชนัน, ภกวดิ วุฒิพิทยามงคล, อนวัช บุญผาเจริญสุข
กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลลำปาง

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยกลุ่มความเสี่ยงสูงมีโอกาสเกิดการติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงเกิดภาวะแทรกซ้อนและเสียชีวิตได้ จึงได้ทำการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเพื่อนำผลการศึกษาวินิจฉัยไปใช้ในการให้การรักษาผู้ป่วย

วัตถุประสงค์: ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง ใน ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในโรงพยาบาลลำปาง

วิธีการศึกษา: เป็นแบบ retrospective study เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนโรงพยาบาลลำปาง ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 0 ถึง 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ระหว่างปี พ.ศ.2559-2567 คำนวณขนาดตัวอย่างโดยการศึกษานำร่อง เปรียบเทียบสัดส่วนที่สนใจระหว่างประชากรสองกลุ่ม วิเคราะห์ผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำและผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อรุนแรง

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจำนวน 197 ครั้ง เป็นหญิงจำนวน 116 คน (ร้อยละ 58.8) อายุเฉลี่ย 11 ปี แบ่งเป็นกลุ่มติดเชื้อรุนแรง 32 ครั้ง ปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ได้แก่ เพศหญิง (OR 3.62, 95%CI 1.40, 9.37) ระดับอุณหภูมิมากกว่าหรือเท่ากับ 40 องศาเซลเซียส (OR 15.04, 95%CI 1.43, 158.02) และผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ผิดปกติ (OR 5.49, 95%CI 1.38, 21.74)

สรุป: การเฝ้าระวังและให้การรักษาอย่างทันที่ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง โดยเฉพาะเพศหญิงเด็กที่มีอุณหภูมิมากกว่าหรือเท่ากับ 40 องศาเซลเซียส และเด็กที่มีผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ผิดปกติ อาจทำให้ป้องกันภาวะแทรกซ้อน และลดอัตราการเสียชีวิตได้

คำสำคัญ: ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ, การติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง, ปัจจัยเสี่ยง

บทนำ

ในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในเด็กมีความก้าวหน้ามากขึ้นและมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงขึ้นจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ในขณะที่ยาคีโมบำบัดทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการติดเชื้อรุนแรง ต้องได้รับการดูแลในหอผู้ป่วยวิกฤต และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคมะเร็งในเด็ก พบอัตราการเสียชีวิตจากภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ อยู่ที่ร้อยละ 3.1¹

ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) คือ ภาวะไข้ ≥ 38.3 องศาเซลเซียส หรือ ≥ 38 องศาเซลเซียส ติดต่อกันมากกว่า 1 ชั่วโมง ร่วมกับมีจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลทั้งหมด (absolute neutrophil count; ANC) น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลบ.มม. หรือ มีแนวโน้มที่จะต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อลบ.มม. ใน 48 ชั่วโมง^{2,3} โดยจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่ต่ำส่งผลต่อการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากลดความสามารถในการต่อต้านเชื้อโรค นอกจากนี้การอักเสบของเยื่อจากยาเคมีบำบัด ส่งผลให้เชื้อจากผิวหนังหรือลำไส้เข้าสู่ร่างกาย เกิดกระบวนการอักเสบตามมา แม้จะไม่พบเชื้อในกระแสเลือด⁴ ทั้งนี้หากพบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือดและการติดเชื้อราแบบแพร่กระจาย จะทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต⁵

มีการศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยเด็กหลายการศึกษา⁶⁻¹² ได้แก่ ชนิดของโรค มะเร็ง ตำแหน่งของการติดเชื้อ อาการแสดงทางคลินิก อุนหภูมิภาย สุนทรยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ค่าฮีโมโกลบิน จำนวนเม็ดเลือดขาว ระดับเกล็ดเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล ค่า C-reactive protein ภาพถ่ายทางรังสีทรวงอกผิดปกติ ระยะเวลาไข้ ประวัติเคยติดเชื้อภายใน 6 เดือนก่อนหน้า

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเด็กในโรงพยาบาลลำปางที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเป็นระยะเวลา 5 ปี ระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 พบว่า เกิดการติดเชื้อรุนแรง (severe sepsis) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ร้อยละ 13.1 โดยพบว่ากลุ่มที่มีการติดเชื้อรุนแรงมีภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ การหายใจล้มเหลว (acute respiratory distress syndrome) การแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดแบบแพร่กระจาย (disseminated intravascular coagulation) ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอ (adrenal insufficiency) โรคลมชัก ภาวะไตอักเสบเฉียบพลัน และเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน โดยพบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 20.1 ในกลุ่มติดเชื้อรุนแรงและไม่พบการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยอาการไม่รุนแรง ผู้วิจัยจึงมีความสนใจต่อการศึกษายปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเพื่อนำผลการศึกษายปัจจัยไปใช้ในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนและลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนั้นการศึกษ้อัตราการเสียชีวิตและเชื้อก่อโรคทำให้ทราบถึงชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุนำไปสู่การวางแผนการดูแลผู้ป่วยเพื่อลดอัตราการติดเชื้อซึ่งนำไปสู่การเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่มาจากข้อมูลจากประเทศทางตะวันตก ส่วนการศึกษาในประเทศไทยรวมถึงประเทศในทวีปเอเชียยังมีจำนวนจำกัดทำให้เกิดความแตกต่างด้านชีวภาพ รูปแบบการให้ยาเคมีบำบัดและเชื้อก่อโรค ทำให้ข้อมูลที่มีอยู่อาจไม่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในประเทศไทยได้อย่างมีประสิทธิภาพจึงทำให้ผู้วิจัยมีความสนใจในการทำงานวิจัยนี้เพิ่มเติม

วัตถุประสงค์

ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในโรงพยาบาลลำปาง

คำนิยาม

ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อไม่รุนแรง (non severe febrile neutropenia) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยการติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง

ภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อรุนแรง (severe febrile neutropenia) หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ ร่วมกับมีอาการเข้าเกณฑ์การติดเชื้อในกระแสเลือดที่รุนแรง

การติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง (severe sepsis)^{13,14}

ผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมกับมีความผิดปกติอย่างน้อยหนึ่งข้อ ดังต่อไปนี้

1. Cardiovascular dysfunction
2. Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
3. การทำงานของอวัยวะผิดปกติ (organ dysfunction) อย่างน้อย 2 อวัยวะ ได้แก่ ระบบไหลเวียนโลหิตทาง

เดินหายใจ ประสาท โลหิต ไต และตับ

Cardiovascular dysfunction^{13,14}

การได้รับสารน้ำอย่างน้อย 40 มล./กก. ใน 1 ชั่วโมง ร่วมกับ 1 ใน 3 ข้อต่อไปนี้

1. ความดันเลือดต่ำ (<5th percentile หรือ systolic BP <2 SD ตามอายุนั้น ๆ)
2. จำเป็นต้องได้รับ vasoactive drug (dopamine 5 มกก./กก./นาที หรือ dobutamine, epinephrine, norepinephrine ที่ปริมาณใดก็ได้)
3. มีความผิดปกติดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อ
 - Unexplained metabolic acidosis
 - serum lactate >2 เท่าของค่าปกติ
 - ปัสสาวะ <0.5 มล./กก./ชม.
 - Capillary refill >5 วินาที
 - มีความแตกต่างระหว่างอุณหภูมิกายกับปลายมือปลายเท้า

Acute respiratory distress syndrome (ARDS)^{15,16} คือ

1. มีอาการทางระบบหายใจที่เกิดขึ้นใหม่ หรือ อาการเลวลงภายใน 1 สัปดาห์
2. ปอดทั้งสองข้างมีฝ้าขาว (bilateral opacities) จากภาพถ่ายรังสี ซึ่งไม่ได้มีสาเหตุมาจากพยาธิสภาพอื่นในปอด เช่น น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด (pleural effusion) ปอดแฟบ (lung collapse) หรือรอยโรคในเนื้อปอด
3. มีภาวะหายใจล้มเหลว ที่ไม่ได้มีสาเหตุมาจาก ภาวะหัวใจล้มเหลวหรือภาวะน้ำเกิน โดยในรายที่ไม่พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด ARDS อาจพิจารณาตรวจค้นเพิ่มเติม เช่น การทำ echocardiography
4. ความรุนแรงของโรคแบ่งตามระดับการพร่องออกซิเจนในเลือด ดังนี้ รุนแรงน้อย (Mild): $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ with PEEP or CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, รุนแรงปานกลาง (Moderate): $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ และรุนแรงมาก (Severe): $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ with PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

การทำงานของอวัยวะผิดปกติ (organ dysfunction criteria)^{13,14}

1. Cardiovascular dysfunction ดังแสดงด้านล่าง
2. Respiratory system
 - a. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ (โดยไม่ใช่ cyanotic heart disease หรือมีโรคปอดเรื้อรังเดิม)
 - b. $\text{PaCO}_2 > 65$ มม.ปรอท หรือเพิ่มขึ้นมากกว่า 20 มม.ปรอทจาก baseline เดิม
 - c. ต้องการ FiO_2 มากกว่าร้อยละ 50 เพื่อให้ได้ SpO_2 มากกว่าร้อยละ 92
 - d. จำเป็นต้องได้รับ invasive หรือ noninvasive mechanical ventilation
3. Neurological system
 - a. Glasgow Coma Score (GCS) น้อยกว่า 11
 - b. มีการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัวหรือมีการลดลงของ GCS มากกว่า 3 จาก baseline
4. Hematologic system
 - a. เกล็ดเลือดลดลงจากค่าที่สูงที่สุดใน 3 วันก่อนหน้ามากกว่าร้อยละ 50 (สำหรับผู้ป่วยโรคเลือดและมะเร็ง)
 - b. International normalized ratio (INR) > 2
5. Renal system
 - a. Serum creatinine > 2 เท่าของค่าปกติตามอายุ หรือเพิ่มขึ้น 2 เท่าจาก baseline
6. Hepatobiliary system
 - a. Total bilirubin > 4 มก./ดล.
 - b. ALT มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติตามอายุ

ภาวะเลี้ยงไม่โต (failure to thrive)¹⁷ หมายถึง

1. น้ำหนักตามเกณฑ์อายุน้อยกว่า -2SD หรือน้อยกว่า เปอร์เซ็นไทล์ที่ 3
2. น้ำหนักตกลงข้ามเส้นเปอร์เซ็นไทล์มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ช่องในช่วงเวลาอันสั้นหรือมีการชะลอของน้ำหนักต่อส่วนสูงหรือน้ำหนักต่ออายุต่อเนื่อง
3. ไม่สามารถรักษาการเจริญเติบโตให้สอดคล้องกับศักยภาพทางพันธุกรรม (genetic potential) แม้มีโภชนาการเพียงพอ

เคยได้รับยาปฏิชีวนะภายใน 3 เดือน หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำมีประวัติการได้รับยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อภายใน 3 เดือนก่อนหน้า

วิธีการดำเนินงานวิจัย

การศึกษาแบบ retrospective study ศึกษากลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่มีภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลลำปาง โดยมีระยะเวลาศึกษาตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 เปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อรุนแรงและผู้ป่วยที่มีภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อไม่รุนแรง เกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลลำปางทุกราย เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ข้อมูลจากบันทึกเวชระเบียนไม่สมบูรณ์ ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคองก่อนได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ และผู้ป่วยขาดการติดตามอาการหรือเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น สำหรับการขาดหายของข้อมูลในเวชระเบียนผู้ป่วยมีน้อยมากเนื่องจากทางโรงพยาบาลพัฒนาการเก็บข้อมูลเวชระเบียนแบบดิจิทัลแทนการใช้กระดาษ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size)

ประมาณขนาดการศึกษาโดยการเก็บข้อมูลนำร่อง (pilot data) สัดส่วนของผู้ป่วยเด็กชายร้อยละ 43.33 เด็กหญิงร้อยละ 72.73 กำหนดอำนาจทางสถิติ 80% Alpha error 0.05 และสัดส่วนของผู้ป่วยอาการรุนแรงต่ออาการไม่รุนแรง 0.15 จะต้องใช้ผู้ป่วยเข้ามาในการศึกษากลุ่มที่มีการติดเชื้อรุนแรง 25 ราย กลุ่มที่มีการติดเชื้อไม่รุนแรง 163 ราย รวมทั้งสิ้น 188 ราย

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ค้นหาจากข้อมูลเวชระเบียนย้อนหลังของโรงพยาบาลลำปาง ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2567 โดยค้นหาผู้ป่วยจากบันทึกเวชระเบียน โดยใช้รหัส ICD-10 ค้นหาจากหน่วยข้อมูลสารสนเทศของโรงพยาบาล ระเบียนผู้ป่วยโรคมะเร็งในหอผู้ป่วย และระเบียนผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก

ข้อมูลที่เก็บรวบรวม ประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง อุณหภูมิร่างกาย สัญญาณชีพ การทำงานของอวัยวะผิดปกติ ระดับฮีโมโกลบิน จำนวนเม็ดเลือดขาว จำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล จำนวนเกล็ดเลือด ผลเพาะเชื้อ ผลตรวจทางรังสีวิทยา ระยะเวลาในการนอนหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตและในโรงพยาบาล โรคประจำตัว ชนิดของโรคมะเร็ง ชนิดและขนาดยาเคมีบำบัดที่ได้รับ การได้รับยา G-CSF ยาปฏิชีวนะและยาต้านเชื้อรา

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลต่ำโดยใช้สถิติวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป STATA version 17 ข้อมูลพื้นฐาน แสดงเป็นค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐานหรือความถี่ร้อยละ ตามความเหมาะสมของข้อมูล หากความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำและปัจจัยเสี่ยงทางชีวภาพ กรณีข้อมูลตัวแปรเดียว (univariable data) กรณี continuous variable ใช้ independent t-test, Mann-Whitney U test กรณี categorical variable ใช้ Chi-square, Fisher exact test หากความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำและปัจจัยต่าง ๆ (multivariable) ใช้ multivariable odds ratio regression analysis ใช้นัยสำคัญทางสถิติที่ p value <0.05

จริยธรรมงานวิจัย

งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติให้ดำเนินงานวิจัยได้ตามความเห็นของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ในโรงพยาบาลลำปาง ตามหนังสือรับรองเลขที่ EC144/67 รับรองวันที่ 20 พฤศจิกายน 2567-20 พฤศจิกายน 2568

ผลการศึกษา

ระยะเวลาที่เก็บรวบรวมข้อมูลตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ.2567 มีผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ มีเวชระเบียนที่เข้าได้กับเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการศึกษา 204 ครั้ง และมีเวชระเบียนที่ถูกคัดออกจากการศึกษา 7 ครั้ง เนื่องจากข้อมูลไม่สมบูรณ์ 5 ครั้ง และผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคองก่อนได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ 2 ครั้ง ดังนั้นจึงมีเวชระเบียนที่ใช้วิเคราะห์ในการศึกษาทั้งหมด 197 ครั้ง เป็นกลุ่มที่มีการติดเชื้อรุนแรง (severe febrile neutropenia) 32 ครั้ง (ร้อยละ 16.2) และกลุ่มที่มีการติดเชื้อไม่รุนแรง (non-severe febrile neutropenia) จำนวน 165 ครั้ง (ร้อยละ 83.8)

จากข้อมูลพื้นฐานประชากรผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ เทียบกับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อรุนแรง พบเพศหญิง ร้อยละ 63.6 และ 34.3 ตามลำดับ อายุเฉลี่ย 11.5 ปี และ 11.4 ปีตามลำดับ ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่มีความแตกต่างกัน ได้แก่ เพศหญิง โรคที่เป็นสาเหตุหลัก การได้รับปฏิชีวนะภายใน 48 ชั่วโมง ก่อนการวินิจฉัยภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ระยะเวลาการรักษาตัวในแผนกผู้ป่วยหนัก ส่วนข้อมูลพื้นฐานของประชากรอื่นๆ ไม่มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากร

ข้อมูลทั่วไป	Non severe sepsis จำนวน (ร้อยละ) N=165	Severe sepsis จำนวน (ร้อยละ) N=32	p value
เพศหญิง	105 (63.6)	11 (34.3)	0.003
อายุ, median [IQR] (non-causal)	11.5 [7.6, 13.8]	11.4 [4.1, 13.5]	0.429
ภาวะเลี้ยงไม่โต	37 (22.4)	5 (15.6)	0.484
โรคที่เป็นสาเหตุหลัก			0.015
มะเร็งเม็ดเลือดขาว	117 (70.9)	20 (62.5)	
มะเร็งของอวัยวะที่เป็นก้อน	15 (9.1)	4 (12.5)	
มะเร็งสมอง	7 (4.2)	1 (3.1)	
แพ้งูมิตัวเอง	2 (1.2)	3 (9.3)	
ภาวะไขกระดูกฝ่อ	22 (13.4)	2 (6.3)	
มะเร็งกระดูก	2 (1.2)	0 (0)	
ติดเชื้อ	0 (0)	2 (6.3)	
มีการกลับเป็นซ้ำ	26 (15.7)	6 (18.7)	0.611
ได้รับยาเคมีบำบัดระยะ induction	26 (15.7)	5 (15.6)	1.000
โรคร่วม			1.000
เบาหวาน	2 (1.2)	0 (0)	
ธาลัสซีเมีย	2 (1.2)	0 (0)	
เบาจืด	1 (0.6)	0 (0)	
ได้รับยาปฏิชีวนะใน 48 ชั่วโมง ก่อนเป็น FN	33 (20.0)	15 (46.8)	0.003
เคยได้รับยาฆ่าเชื้อใน 3 เดือน	99 (60.0)	17 (53.1)	0.557
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล, median [IQR] (non-causal)	21 [9, 35]	36.5 [21, 49]	0.015
ระยะเวลาการรักษาตัวในแผนก ผู้ป่วยหนัก, median [IQR] (non- causal)	0 [0, 0]	6 [1, 10]	<0.001

อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อรุนแรงที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อุณหภูมิร่างกายสูงสุด อุณหภูมิร่างกายหลังได้รับการรักษา 72 ชั่วโมง มีอาการระบบทางเดินหายใจ มีอาการระบบทางเดินอาหาร ภาพเอกซเรย์ปอดผิดปกติ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ผิดปกติ ระดับความเป็นกรดในเลือด ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	Non severe sepsis จำนวน (ร้อยละ) N=165	Severe sepsis จำนวน (ร้อยละ) N=32	p value
อุณหภูมิร่างกายสูงสุด, mean±SD	38.8±0.6	39.3±0.7	<0.001
อุณหภูมิร่างกายหลังได้รับการรักษา 72 ชั่วโมง, mean±SD	37.5±0.7	38.2±1.0	<0.001
เยื่อช่องปากอักเสบ	38 (23.0)	9 (28.1)	0.506
อาการทางระบบทางเดินหายใจ	28 (16.9)	15 (46.8)	0.001
อาการทางระบบทางเดินอาหาร	55 (33.3)	18 (56.2)	0.017
ผื่น	13 (7.8)	3 (9.3)	0.728
ต่อมน้ำเหลืองอักเสบ	1 (0.6)	0 (0)	1.000
เนื้อเยื่ออักเสบ	4 (2.4)	3 (9.3)	0.086
ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ	1 (0.6)	0 (0)	1.000
เอกซเรย์ปอดผิดปกติ	14 (8.5)	17 (53.1)	<0.001
เอกซเรย์คอมพิวเตอร์			<0.001
ฝีในปอด	1 (0.6)	3 (9.4)	
เชื้อราที่ปอดแบบรุกราน	1 (0.6)	3 (9.4)	
การติดเชื้อของอวัยวะในช่องท้อง	1 (0.6)	0 (0)	
Hb, mean±SD	8.4±1.6	8.4±1.5	0.954
WBC, median [IQR] (non-causal)	800 [300, 1400]	300 [150, 1050]	0.431
ANC, median [IQR] (non-causal)	0 [0, 12]	0 [0, 6]	0.894
ระยะเวลาที่ ANC > 500 (วัน), median [IQR] (non-causal)	6 [2, 12]	7 [1, 13.5]	0.639

อาการแสดงและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	Non severe sepsis จำนวน (ร้อยละ) N=165	Severe sepsis จำนวน (ร้อยละ) N=32	p value
Platelet, median [IQR] (non-causal)	38000 [15000, 93000]	24500 [15000, 60000]	0.128
Metabolic acidosis, mean±SD	23.3±3.7	21.5±4.9	0.024

การทำงานของระบบอวัยวะที่มีความผิดปกติระหว่างผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อรุนแรงที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบทางเดินหายใจ ระบบประสาท ระบบโลหิตวิทยา ระบบทางเดินปัสสาวะ และตับ ส่วนกลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน ไม่พบว่ามีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงการทำงานของระบบอวัยวะที่มีความผิดปกติ

การทำงานของอวัยวะที่มีความผิดปกติ	Non severe sepsis จำนวน (ร้อยละ) N=165	Severe sepsis จำนวน (ร้อยละ) N=32	p value
ระบบหัวใจและหลอดเลือด	0 (0)	19 (59.3)	<0.001
กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน	0 (0)	1 (3.1)	0.162
ระบบทางเดินหายใจ	0 (0)	18 (56.2)	<0.001
ระบบประสาท	0 (0)	4 (12.5)	0.001
ระบบโลหิตวิทยา	79 (47.8)	27 (84.3)	<0.001
ระบบทางเดินปัสสาวะ	0 (0)	10 (31.2)	<0.001
ตับ	10 (6.0)	15 (46.8)	<0.001

จากข้อมูลเบื้องต้นได้กำหนดปัจจัยเพื่อวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว (univariable odds ratio regression analysis) ตรวจสอบแต่ละปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อรุนแรง ได้แก่ เพศหญิง มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟблаตติกแบบเฉียบพลันความเสี่ยงสูง อุณหภูมิร่างกาย 38.5-39.9 องศาเซลเซียสและมากกว่าหรือเท่ากับ

40 องศาเซลเซียส และผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ผิดปกติ เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariable odds ratio regression analysis) พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ได้แก่ เพศหญิง (OR 3.62, 95%CI 1.40, 9.37) ระดับอุณหภูมิกายมากกว่าหรือเท่ากับ 40 องศาเซลเซียส (OR 15.04, 95%CI 1.43, 158.02) และผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ผิดปกติ (OR 5.49, 95%CI 1.38, 21.74) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำเมื่อวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียวและพหุตัวแปร

ปัจจัย	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	Odds ratio	95%CI	p value	Adjusted odds ratio	95%CI	p value
เพศหญิง	3.26	1.49-7.13	0.003*	3.62	1.40-9.37	0.008*
ภาวะเสี่ยงไม่โต	0.68	0.25-1.83	0.452	0.78	0.23-2.60	0.686
มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟblastิกแบบเฉียบพลันความเสี่ยงสูง	0.39	0.16-0.95	0.038*	0.43	0.14-1.27	0.128
การกลับเป็นซ้ำของโรค	1.29	0.49-3.34	0.599	0.93	0.27-3.11	0.907
มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟblastิกแบบเฉียบพลันรับยา induction phase	1.05	0.38-2.87	0.920	0.75	0.22-2.57	0.656
ฮีโมโกลบิน < 8 กรัม/ดล.	1.20	0.56-2.55	0.632	0.84	0.33-2.17	0.773
เกล็ดเลือด						
>100,000	1	-	-	1	-	-
20,000-100,00	2.83	0.85-9.45	0.090	2.39	0.57-9.94	0.227
<20,000	2.63	0.74-9.34	0.134	2.57	0.55-11.85	0.225
อุณหภูมิกาย						
38-38.4°C	1	-	-	1	-	-
38.5-39.9°C	6.93	1.28-37.26	0.024*	6.55	0.75-54.06	0.080
≥ 40°C	16.85	2.63-107.74	0.003*	15.04	1.43-158.02	0.024*

ปัจจัย	Univariable analysis			Multivariable analysis		
	Odds ratio	95%CI	p value	Adjusted odds ratio	95%CI	p value
Abnormal CT scan	8.51	2.81-25.73	<0.001*	5.49	1.38-21.74	0.015*
Length of stay (day)						
≤ 7	1.	-		1	-	-
8-14	0.43	0.08-2.19	0.313	0.41	0.06-2.72	0.357
>14	1.65	0.56-4.88	0.362	1.32	0.34-5.07	0.677

เชื้อก่อโรคที่พบจากการตรวจพบเชื้อจากทางเดินหายใจ 11 ครั้ง ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ จำนวน 6 ครั้ง (ร้อยละ 3.4) และผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อรุนแรง จำนวน 5 ครั้ง (ร้อยละ 3.0) เชื้อก่อโรคที่พบบ่อย ได้แก่ *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* ตามลำดับ ตรวจพบเชื้อทางเดินปัสสาวะจำนวน 11 ครั้ง ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ จำนวน 10 ครั้ง (ร้อยละ 6.1) และผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อรุนแรง จำนวน 1 ครั้ง (ร้อยละ 0.6) เชื้อที่พบบ่อย ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* และ *Escherichia coli* ตรวจพบเชื้อจากการเพาะเชื้อในกระแสเลือด 12 ครั้ง ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำ จำนวน 8 ครั้ง (ร้อยละ 4.8) และผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำที่มีการติดเชื้อรุนแรง จำนวน 4 ครั้ง (ร้อยละ 12.5) เชื้อที่พบบ่อย ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *corynebacterium species* ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงเชื้อก่อโรคที่พบจากการเพาะเชื้อ

ตำแหน่งที่พบ	เชื้อก่อโรคที่พบ	Non severe sepsis จำนวน (ร้อยละ) N=165	Severe sepsis จำนวน (ร้อยละ) N=32
ทางเดินหายใจ	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (1.8)	1 (3.1)
	Human pneumococcal virus	1 (0.6)	0 (0)
	Parainfluenza virus	1 (0.6)	0 (0)
	Influenza virus	1 (0.6)	0 (0)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0)	2 (6.3)

ตำแหน่งที่พบ	เชื้อก่อโรคที่พบ	Non severe sepsis จำนวน (ร้อยละ) N=165	Severe sepsis จำนวน (ร้อยละ) N=32
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0 (0)	2 (6.3)
ทางเดิน ปัสสาวะ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (1.8)	0 (0)
	<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (1.2)	0 (0)
	<i>Escherichia coli</i>	2 (1.2)	1 (3.1)
	<i>Salmonella species</i>	2 (1.2)	0 (0)
	<i>Proteus mirabilis</i>	1 (0.6)	0 (0)
กระแสเลือด	<i>Escherichia coli</i>	2 (1.2)	1 (3.1)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0.6)	1 (3.1)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (1.2)	1 (3.1)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (0.6)	0 (0)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	0 (0)	1 (3.1)
	<i>corynebacterium species</i>	2 (1.2)	0 (0)

จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยเสียชีวิต 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.1 ทั้งหมดมีภาวะติดเชื้อรุนแรงก่อนเสียชีวิต เป็นเพศหญิง 9 ราย อายุระหว่าง 2 ปี 6 เดือนถึง 15 ปี 5 เดือน วินิจฉัยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสติกแบบเฉียบพลันที่กลับเป็นซ้ำ 4 ราย มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสติกแบบเฉียบพลันความเสี่ยงสูงที่ได้รับยา induction 1 ราย โรคแพ้ภูมิตัวเอง (systemic lupus erythematosus) 3 ราย โรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรงมากหลังได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน antithymocyte globulin 2 ราย โรคมะเร็งต่อมหมวกไตชนิดความเสี่ยงสูง 1 ราย มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin 1 ราย โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin 1 ราย โรค Hemophagocytic lymphohistiocytosis 1 ราย พบเชื้อก่อโรคจากการเพาะเชื้อในกระแสเลือด 3 ราย ได้แก่ *Acinetobacter baumannii* 1 ราย *Pseudomonas aeruginosa* 1 ราย และ *Klebsiella pneumoniae* 1 ราย พบการติดเชื้อราชนิด aspergillosis บริเวณทางเดินหายใจจำนวน 6 ราย และติดเชื้อราชนิด mucormycosis แบบแพร่กระจาย 1 ราย การทำงานของอวัยวะที่มีความผิดปกติ ได้แก่ ระบบทางเดินหายใจ 12 ราย ระบบหัวใจและหลอดเลือด 8 ราย ระบบโลหิตวิทยา 9 ราย ตับ 3 ราย และระบบทางเดินปัสสาวะ 1 ราย

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาเวชระเบียนพบผู้ป่วยเข้าทำการศึกษา 204 ครั้ง มีเวชระเบียนที่ถูกคัดออกจากการศึกษา 7 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 3.4 ซึ่งไม่ส่งผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูลเนื่องจากมีจากกลุ่มตัวอย่างเพียงพอ ดังนั้นจึงมีเวชระเบียนที่ใช้วิเคราะห์ในการศึกษาทั้งหมด 197 ครั้ง ของผู้ป่วยเด็กที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ พบผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อรุนแรง 32 ครั้ง (ร้อยละ 16.2) ต่ำกว่าการศึกษาในต่างประเทศของ Maria E. Santolaya และคณะ¹⁸ ที่ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยเด็กที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจำนวน 601 ครั้ง พบว่ามีผู้ป่วยที่อาการแย่ลงและเกิดภาวะติดเชื้อรุนแรงในเวลาต่อมา 151 ครั้ง (ร้อยละ 25) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 11 ปี และอัตราการนอนโรงพยาบาล 21 วันในกลุ่มติดเชื้อไม่รุนแรงและ 36.5 วันในกลุ่มติดเชื้อรุนแรง และสูงกว่าการศึกษาในต่างประเทศของ Aditaya Cabel และคณะ¹⁹ ที่พบอายุเฉลี่ย 6 ปี และอัตราการนอนโรงพยาบาล 10 วันในการศึกษานี้พบกลุ่มมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันมีอัตราการเกิดภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำโดยพบร้อยละ 70.9 และ 62.5 ในกลุ่มติดเชื้อไม่รุนแรงและรุนแรงตามลำดับอธิบายจากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ได้ว่าโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวส่งผลให้ไขกระดูกไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดได้ปกติ ได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดชนิดเข้มข้นจึงมีโอกาสดังกล่าวได้มากกว่า และมีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องจึงมีโอกาสดังกล่าวได้มากกว่า²⁰⁻²²

จากการวิเคราะห์ปัจจัยแบบตัวแปรเดียวที่อาจมีผลต่อการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ เพศหญิง มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสติคแบบเฉียบพลันความเสี่ยงสูง อุณหภูมิกายมากกว่า 38.5-39.9 องศาเซลเซียสและมากกว่าหรือเท่ากับ 40 องศาเซลเซียส ผลเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ผิดปกติ ซึ่งในงานวิจัยของ Martha Aviles-Robles และคณะ²³ ได้ทำการศึกษาปัจจัยทำนายภาวะช็อคจากการติดเชื้อหรือติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดพบปัจจัยที่ส่งผลได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือด การกลับเป็นซ้ำของโรค ระดับเกล็ดเลือด การศึกษาของ Prasad M และคณะ¹² พบปัจจัยต่อการเกิดผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ได้แก่ การติดเชื้อภายใน 6 เดือนก่อนหน้านี้ พบตำแหน่งติดเชื้อ ระดับเม็ดเลือดขาว phagocyte ต่ำน้อยกว่า 100 ตัว/ลบ.มม. ระดับไข้สูงสุดมากกว่า 39 องศาเซลเซียส ใช้นานมากกว่า 5 วัน

เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบพหุปัจจัยพบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่มีการติดเชื้อรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญ คือ เพศหญิง อุณหภูมิกายมากกว่าหรือเท่ากับ 40 องศาเซลเซียสและผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ผิดปกติ พบว่าอุณหภูมิที่สูงเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Prasad M และคณะ¹² การศึกษาของ Haessler GM²⁴ และคณะ และการศึกษาของ Rackoff และคณะ²⁵ ที่ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยเด็กที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ พบว่ามีปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผลลัพธ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ มีไข้มากกว่า 39 องศาเซลเซียส เช่นกัน จากการศึกษาของ Agymen PKA และ

คณะ²⁶ และการศึกษาของ Pizzo PA²⁷ พบว่าไข้สูงกว่า 40 องศาเซลเซียส เป็นตัวบ่งชี้สำคัญของการติดเชื้อรุนแรง ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่ผ่านมา โดยไข้สูงมักสัมพันธ์กับภาวะการติดเชื้อแบคทีเรียที่รุนแรงและการตอบสนองการอักเสบทั่วร่างกายในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ การที่ร่างกายมีภาวะไข้สูงสัมพันธ์กับการหลั่ง IL-1, TNF- α , IL-6 ในปริมาณมากหรือจากการติดเชื้อที่มีความรุนแรงสูง เช่น การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เนื่องจากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลไม่สามารถควบคุมการแพร่กระจายของเชื้อได้ ภาวะไข้ที่สูงมากจึงเป็นสัญญาณทางคลินิกที่สะท้อนถึงการติดเชื้อที่รุนแรงและต้องได้รับการประเมินรักษาอย่างเร่งด่วน

จากการศึกษานี้พบว่าเพศหญิงเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Mariana Antunes Faria Lima และคณะ²⁸ ที่ทำการศึกษายปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดจากการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว ซึ่งในด้านความแตกต่างทางเพศ (sex differences) การศึกษาของ Klein SL และคณะ²⁹ รายงานว่าเพศหญิงอาจมีความไวต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อมากกว่าเพศชายโดยกลไกอาจอธิบายได้จาก ฮอร์โมนเพศและพันธุกรรมที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน เอสโตรเจนสามารถกระตุ้นการสร้าง cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น IL-6 และ TNF- α ทำให้เกิดการตอบสนองแบบ systemic inflammatory response ได้รุนแรงขึ้น ดังนั้นในภาวะที่ผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ อาจทำให้ผู้ป่วยเพศหญิงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรงมากขึ้น

นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ผิดปกติมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อทุกราย โดยพบฝีในปอด การติดเชื้อราในปอดแบบรุกราน และการอักเสบของอวัยวะในช่องท้อง เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ สอดคล้องกับการศึกษาของ EF Azerefege และคณะ³⁰ รายงานว่าผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่บ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อรา *Aspergillus* แบบรุกรานในปอดสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตภายใน 30 วันในผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

จากการศึกษานี้ พบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำแต่มื่อนำวิเคราะห์แบบพหุปัจจัยแล้วไม่มีความสัมพันธ์ทางสถิติ ได้แก่ การกลับเป็นซ้ำของโรค มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสติคแบบเฉียบพลันความเสี่ยงสูง มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสติคแบบเฉียบพลันรักษาอยู่ในระยะ induction ระดับฮีโมโกลบินที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 8 กรัม/เดซิลิตร ระดับเกล็ดเลือดที่ต่ำ อุณหภูมิภายใน 38.5-39.9 องศาเซลเซียส ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลมากกว่า 7 วัน ซึ่งต้องทำการศึกษาและเก็บข้อมูลเพิ่มเติมต่อไปอาจเกิดจากจำนวนประชากรที่เข้ารับการศึกษาไม่เพียงพอสำหรับปัจจัยดังกล่าวข้างต้น

เชื้อก่อโรคที่พบจากการตรวจพบเชื้อจากทางเดินหายใจ 11 ครั้ง ทางเดินปัสสาวะ 11 ครั้ง และในกระแสเลือด 13 ครั้ง โดยเชื้อก่อโรคที่พบบ่อย เชื้อก่อโรคที่พบส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียแกรมลบ 3 อันดับแรก ได้แก่ *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ตามลำดับ สอดคล้องกับ

การศึกษาของทวิวงศ์ ดันตราชีวรและคณะ³¹ ศึกษาการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่ได้รับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล สาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ ปอดติดเชื้อร้อยละ 14.6 และความชุกของการติดเชื้อแบคทีเรียร้อยละ 27.1 เป็นแบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 89.7 พบ *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* *Klebsiella pneumoniae* ตามลำดับ ซึ่งสะท้อนให้เห็นว่า แนวโน้มของเชื้อก่อโรคในผู้ป่วยเด็กที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำกำลังเปลี่ยนจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก มาสู่แบคทีเรียแกรมลบและเป็นกลุ่ม non-fementers ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีการดื้อยาสูง ผลของงานวิจัยนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Gudiol C และคณะ³² จากหลายประเทศที่ชี้ให้เห็นว่าการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายชนิด(multi-drug resistance)เป็นปัญหาหลักในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และสัมพันธ์กับการเกิดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตที่สูงขึ้น

จากการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวต่ำเสียชีวิตทั้งหมด 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.09 เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Swati K.Basu และคณะ³³ พบว่าในเด็กมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 3 ในประเทศไทยมีการศึกษาของทวิวงศ์ ดันตราชีวร³¹ ศึกษาการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่ได้รับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล พบผู้ป่วยเสียชีวิตร้อยละ 5.2 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้ ซึ่งจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยที่เสียชีวิตได้รับวินิจฉัยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสติคแบบเฉียบพลันที่กลับเป็นซ้ำ มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟบลาสติคแบบเฉียบพลันความเสี่ยงสูงที่ได้รับยา induction โรคแพ้ภูมิตัวเอง (systemic lupus erythematosus) โรคไขกระดูกฝ่อชนิดรุนแรงมากหลังได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน antithymocyte globulin โรคมะเร็งต่อมหมวกไตชนิดความเสี่ยงสูง มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Non-Hodgkin โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด Hodgkin และโรค Hemophagocytic lymphohistiocytosis ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยาเคมีบำบัดแบบ intensive ซึ่งส่งผลในกินภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำนานมากกว่า 7 วัน หรือได้รับยาที่กดภูมิคุ้มกัน ดังนั้นจึงควรพัฒนาแนวทางการป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ติดตามการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิดและให้การรักษาอย่างทันท่วงทีเพื่อลดอัตราการเสียชีวิต

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ เป็นการศึกษาย้อนหลัง จึงทำให้มีข้อมูลไม่ครบถ้วน คุณภาพและความถูกต้องของข้อมูล การควบคุมตัวแปรกวนทำได้จำกัดเพราะไม่ได้เก็บข้อมูลโดยตรงตั้งแต่ตั้งต้น อย่างไรก็ตาม จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาในงานวิจัยนี้เป็นจำนวนที่เพียงพอต่อการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยต่อไป ควรศึกษาแบบไปข้างหน้า เพิ่มกลุ่มตัวอย่างหรือเก็บกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด นอกจากนั้นศึกษาปัจจัยเสี่ยงเชิงลึกมากขึ้น เช่น สูตรของยาเคมีบำบัด ความถี่ในการให้ยาเคมีบำบัด การฉายรังสี การใช้ยาสเตียรอยด์ขนาดสูง การใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่ เป็นต้น เพื่อให้ผลของงานวิจัยน่าเชื่อถือมากขึ้นและสามารถเป็นตัวแทนของประชากรได้ดียิ่งขึ้น

การติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ นอกเหนือจะทำให้อัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นแล้ว ยังก่อให้เกิดผลกระทบในระยะยาว ได้แก่ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลและระยะเวลาการรักษาตัวในแผนกผู้ป่วยหนักนานขึ้น มีการใช้ยาปฏิชีวนะที่สามารถออก

ฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียได้หลายชนิดมากขึ้น และภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาว และมีการใช้ทรัพยากรที่มากขึ้น นอกจากนี้การติดเชื้อที่รุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาเคมีบำบัด อาจทำให้ต้องเลื่อนหรือหยุดให้การรักษาซึ่งอาจส่งผลต่อพยากรณ์โรคของผู้ป่วย และยังส่งผลทางด้านเศรษฐกิจและสังคม มีค่าใช้จ่ายที่สูงขึ้น มีผลกระทบต่อการเจริญเติบโต พัฒนาการตามวัย และการศึกษาของผู้ป่วยเด็ก การเฝ้าระวังการติดเชื้อและป้องกันปัจจัยเสี่ยงจึงเป็นสิ่งสำคัญ แต่จากการศึกษาพบว่า ปัจจัยเรื่องเพศและอุณหภูมิกายเป็นสิ่งที่ควบคุมยาก ดังนั้นการพัฒนาแนวทางป้องกันการติดเชื้อในเด็กโรคมะเร็งหรือเด็กที่ต้องได้รับยากดภูมิหรือยาเคมีบำบัดและการจัดการทรัพยากรทางการแพทย์อย่างเหมาะสมจึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง และในผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ผิดปกติควรมีแนวทางในการรักษา เฝ้าระวัง และให้การติดตามตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์อย่างต่อเนื่อง

บทสรุป

จากงานวิจัยปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในโรงพยาบาลต่าง ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ เพศหญิง อุณหภูมิกายมากกว่าหรือเท่ากับ 40 องศาเซลเซียส ผลการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ผิดปกติ พบเชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียแกรมลบและมีอัตราการเสียชีวิตคิดเป็นร้อยละ 6.09

เอกสารอ้างอิง

1. Thangthong J, Anugulruengkitt S, Lauhasurayothin S, Chiengthong K, Poparn H, Sosothikul, et al. Predictive factors of severe adverse events in pediatric oncologic patients with febrile neutropenia. Asian Pac J of Cancer Prev. 2020;21:3487-92.
2. จักรพันธุ์ ศิริบริรักษ์, เกษวดี ลาภพระ. คำแนะนำในการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งที่มีภาวะ febrile neutropenia เปรียบเทียบระหว่างสมาคมโรคมะเร็งและสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย. สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย [Cited 2020 Jun 20]; Available from: <https://www.pidst.or.th/A589.html>.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. 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. 2011;52:e56-93.
4. Keck JM, Wingler MJB, Cretella DA, Vijayvariya P, Wagner JL, Barber KE, et al. Approach to fever in patients with neutropenia: A review of diagnosis and management. Ther Adv Infect Dis. 2022;9:1-17.

5. Ariza-Heredia EJ, Roy F. Update on infection control practices in cancer hospitals. *J Cancer Clin.* 2018; 68:340-55.
6. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, Aebi C. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:61-7.
7. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy induced neutropenia: The prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol.* 2010;28:2008-14.
8. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:53-9.
9. Agyeman P, Aebi C, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy induced neutropenia: Results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:e114-9.
10. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:38-42.
11. Phillips RS, Sung L, Ammann RA, Riley RD, Castagnola E, Haeusler GM, et al. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable metaanalysis. *Br J Cancer Engl.* 2016:623-30.
12. Prasad M, Chinnaswamy G, Arora B, Vora T, Hawadar R, Banavali S. Risk predictors for adverse outcome in pediatric febrile neutropenia: Single center experience from a low and middle-income country. *Indian Journal of cancer.* 2014;51:432-7.
13. คณะอนุกรรมการกุมารเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อ ในกระแสเลือดแบบรุนแรงและแบบที่มีภาวะช็อก พ.ศ. 2561. สมาคมโรคระบบหายใจและเวชบำบัดวิกฤตในเด็กแห่งประเทศไทย [Cited 2024 Aug 30]; Available from: <http://www.thaipediatrics.org/Media/media-20190417145929.pdf>
14. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International consensus conference on pediatric S. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2-8.
15. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307:2526-33.
16. จารุณี ทรงม่วง. การพยาบาลผู้ป่วย acute respiratory distress syndrome. เวชบัณฑิตกสิรราช พ.ศ. 2560;10:174-9.

17. MN Tang, Adolphe S, Rogers S, DA Frank. Failure to Thrive or Growth Faltering: Medical, Developmental/Behavioral, Nutritional, and Social Dimensions. *Pediatrics in Review*. 2021;42:590-603.
18. Santolaya M, Alvarez A, Aviles C, Becker A, King A, Mosso C, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:538-43.
19. Aditya D, Vagisha S, Amitabh S, Kushai K, Rajni G, Rani G. Factors associated with adverse outcome in pediatric oncology patients with febrile neutropenia: A prospective cohort study from India. *JCO Global Oncology*. 2023;9:117.
20. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile neutropenia in acute leukemia. epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12:1-19.
21. Sørsum ME, Boulund U, De Pietri S, Weischendorff S, Enevold C, Rathe M, et al. Changes in gut microbiota predict neutropenia after induction treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2025; 9:1508-21.
22. Carvalho AS, Lagana D, Catford J, Shaw D, Bak N. Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies. *Infect Dis Health*. 2020;25:22-9.
23. Aviles-Robles M, Jenifer JS, Dorantes-Acosta E, Maquez-Gonzalez H, Luis A, Ocampo-Ramirez. Predictors of septic shock or bacterial in children experiencing febrile neutropenia post-chemotherapy. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2022;11:498-503.
24. Haeusler GM, Thursky KA, Slavin MA, Babl FE, Lourenco RDA, Allaway Z, et al. Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: A national, prospective, multicenter validation of nine clinical decision rules. *E Clinical medicine*. 2020;18:1-9.
25. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 1996;14:919–24.
26. Agyeman P, Kontny U, Nadal D, Leibundgut K, Niggli F, Simon A, et al. A prospective multicenter study of predictors of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia: Swiss pediatric oncology group 2003 fever and neutropenia study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:e91–e7.
27. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1999;340:425–31.

28. Lima MAF, de Sá Rodrigues KE, Vanucci MF, da Silva PLL, Baeta T, Oliveira IP, et al. Blood stream infection in pediatric patients with febrile neutropenia induced by chemotherapy. *Hematol Transfus cell ther.* 2023;45:170-5.
29. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:626–38.
30. EF Azerefegne, Azibte GT, Bekele FS, Kotiso KS, Abera BM, Molla BA, et al. Clinical profile, treatment, and outcomes of febrile neutropenia in hematologic disorders: A look at 30-day mortality predictors. *Sci Rep.* 2025;15:23905.
31. ทวีวงศ์ ตันตราชีวรร, นิภารัตน์ นิมศรี. ภาวะไข้ร่วมกับนิวโตรฟิลในเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัดในคณะแพทยศาสตร์เวชวิทยบาล มหาวิทยาลัยขอนแก่น. *Vajira Med J.* 2019;63:247-62.
32. Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Cartón R, Carratalà J, et al. Executive summary of the consensus document of Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the spanish network for research in infectious disease (REIPI) and the spanish society of haematology and haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020;38:174-81.
33. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin B L, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7958-66.