

abies potentially associated with skin flora were collected from the patients and their medical records.

Procedures

Only patients who gave informed consent were included in the study. The skin at the forearm and the sternum were the culture sites for each patient. If the sternum was unavailable because of a surgical wound or skin lesion, for example, the skin at the upper portion of the back was cultured. The culture plate used was a contact plate (Rodac plate containing trypticase soy agar with 5% sheep blood, Becton Dickinson, Cockeysville, Md). All samples were obtained by 1 of 3 infection control nurses who were trained in a standardized technique. The plate was gently rolled a single time over the medial surface of the forearm and another plate was done at midsternum for each patient. The plates were sent to the microbiology laboratory within 1 hour. The plates were incubated at 35°C for 24 hours. The colony count was made visually under a magnifying glass. The organisms grown on the plates were identified by standard techniques.

Data analysis

The clinical information and microbiologic data were entered into Statistical Package for the Social Science program, and the data were analyzed by descriptive statistics, parametric *t* tests, nonparametric tests, and multivariate analysis where appropriate. All statistical tests were 2-sided and considered significant at $P < .05$.

RESULTS

A total of 850 patients were asked to participate in the study and all voluntarily agreed. The characteristics of the 350 outpatients and 500 inpatients are shown in Table 1. The prevalence of underlying diseases of cancer and valvular heart disease was significantly higher in patients who were hospitalized; whereas HIV/AIDS, stroke, and chronic renal failure were significantly more prevalent in outpatients. Antibiotic and corticosteroid therapy, and operation were more prevalent for inpatients. Only 2 patients had a culture taken from the skin of their upper back instead of their sternum. The colony-forming units (CFUs) of the organisms cultured from the skin of the patients are shown in Table 2. There is a significant correlation of CFUs between forearm and sternum for inpatients ($r = 0.6$; $P < .001$) and outpatients ($r = 0.5$; $P < .001$). The number of micro-organisms on the sternum was

Table 1. Characteristics of 350 outpatients and 500 inpatients

Characteristic	Outpatients (350)	Inpatients (500)	Total (850)
Sex			
Male	157 (44.9%)	276 (55.2%)	433 (50.9%)
Female	193 (55.1%)	224 (44.8%)	417 (49.1%)
Age, y			
Mean (SD)	50.8 (15.8)	56.4 (17.2)	54.1 (16.9)
Range	21-86	20-94	20-94
Height, cm			
Mean (SD)	158.8 (8.3)	161.1 (8.4)	160.2 (8.4)
Body weight, kg			
Mean (SD)	58.4 (10.8)	58.2 (12.3)	58.3 (11.7)
Ethnicity			
Thai	343 (98%)	476 (95.2)	819 (96.4%)
Chinese/other	7 (2%)	24 (4.8%)	31 (3.6%)
Service			
General medical clinics	99 (28.3%)		
Surgical clinics	76 (21.7%)		
Special clinics	175 (50%)		
General medical wards		125 (25%)	
General surgical wards		125 (25%)	
Medical ICU		125 (25%)	
Surgical ICU		125 (25%)	
Underlying diseases			
Absent	131 (37.4%)	218 (43.6%)	349 (41.1%)
Present	219 (62.6%)	282 (56.4%)	501 (58.9%)
Underlying disease types			
Diabetes mellitus	53 (15.1%)	66 (13.2%)	119 (14.0%)
Cancer*	46 (13.1%)	110 (22.0%)	156 (18.4%)
Ischemic heart	33 (9.4%)	66 (13.2%)	99 (11.6%)
Valvular heart*	13 (3.7%)	41 (8.2%)	54 (6.4%)
Chronic obstructive pulmonary	10 (2.9%)	25 (5.0%)	35 (4.1%)
Cirrhosis	11 (3.1%)	7 (1.4%)	18 (2.1%)
HIV/AIDS*	10 (2.9%)	2 (0.4%)	12 (1.4%)
Stroke*	10 (2.9%)	4 (0.8%)	14 (1.6%)
Chronic renal failure*	16 (4.6%)	8 (1.6%)	24 (2.8%)
Autoimmune	7 (2.0%)	5 (1.0%)	12 (1.4%)
Medications and procedures			
Antibiotics*	24 (6.9%)	383 (76.6%)	407 (47.9%)
Antineoplastic	22 (6.3%)	11 (2.2%)	33 (3.9%)
Corticosteroid*	14 (4.0%)	77 (15.4%)	91 (10.7%)
Operation*	2 (0.6%)	193 (38.6%)	195 (22.9%)

ICU, intensive care department.

* $P < .05$ between outpatients and inpatients.

significantly higher than that on the forearm for both outpatients and inpatients. The number of organisms on the forearm and sternum of inpatients was significantly higher than that of outpatients. Univariate analysis revealed that older age, higher body weight, hospitalization, ischemic heart disease, diabetes mellitus, autoimmune disease, chronic obstructive pulmonary disease, undergoing operation, and receiving antibiotics was significantly associated with high counts (CFUs > 600). The factors associated with high

Table 2. Colony counts of organisms cultured from skin of patients

	Site	Colony count				
		Mean	Median	Range	>200	>600
350 Outpatients	Forearm	180	123	3-1797	28.6%	3.4%
	Sternum	275	199	8-2008	49.7%	9.7%
500 Inpatients	Forearm	281	161	0-1600	43%	13.4%
	Sternum	351	231	0-1500	53.8%	20.4%
Total 850	Forearm	239	140	0-1797	37.1%	9.3%
	Sternum	320	217	0-2008	52.1%	16%

Table 3. Factors associated with high counts (CFU > 600) from multivariate analysis

Factor	Odds ratio	95% Confidence Interval
Hospitalization	2.4	1.6-3.9
Chronic pulmonary disease	3.4	1.7-7.5
Diabetes mellitus	1.9	1.2-3.2
Autoimmune disease	4.3	1.3-14.5
Operation	1.7	1.1-2.5
Antibiotic	2.3	1.6-3.3

counts from multivariate analysis are shown in Table 3. High counts were found more often in patients who were hospitalized; those with chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, and autoimmune diseases; those having undergone operation; and those receiving antibiotics. The types of organisms recovered from forearm and sternum of outpatients and inpatients are shown in Table 4. *Acinetobacter* spp were found in 335 (39.4%) of 850 patients. They were found in 239 (47.8%) of 500 inpatients and 96 (27.4%) of 350 outpatients. The prevalence of *Acinetobacter* spp colonized on the skin of inpatients was significantly higher than that of outpatients ($P < .001$). Of *Acinetobacter* spp, 62% were *A. baumannii* and the rest were *A. lwoffii*. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* was found significantly more often in patients who were hospitalized, whereas micrococci was found more often in outpatients. Univariate analysis revealed that hospitalization, chronic obstructive pulmonary disease, autoimmune disease, having operation, or receiving antibiotics or corticosteroid was significantly associated with *Acinetobacter* spp skin colonization. The factors associated with *Acinetobacter* spp skin colonization from multivariate analysis are shown in Table 5. The factors associated with *Acinetobacter* spp skin colonization were hospital-

ization, having chronic obstructive pulmonary or autoimmune disease, and receiving antibiotics.

DISCUSSION

The differences in several characteristics of the patients observed in the study, such as underlying diseases, may not be clinically meaningful because we used quota sampling in which some specialty clinics (eg, oncology, HIV/AIDS, renal, cardiology, and neurology) were purposely chosen to cover a variety of diseases. Comparing our results for patients in Thailand with the study of patients in the United States by Larson et al,¹⁰ which used the identical methodology, revealed the following similar findings: (1) mean CFUs on sternum were more than on forearm and (2) methicillin-resistant *S. aureus* was found significantly more often for inpatients, whereas micrococci was found more often in outpatients. The main differences between our study and that by Larson¹⁰ were (1) the mean CFUs of the organisms in patients in Thailand were higher than those of patients in the United States; (2) high count (CFU > 600) rate was higher for patients in the United States; (3) gram-negative bacilli were found more often in outpatients in the United States, whereas they were found more often in patients who were hospitalized in Thailand; (4) age, black race, diabetes, and medical intensive care department admission were found to be correlated with high counts in the United States, whereas the factors associated with high counts in Thailand were patients who were hospitalized, had chronic obstructive pulmonary disease, had diabetes mellitus, had autoimmune diseases, had undergone operation, and were receiving antibiotics; and (5) *Acinetobacter* spp. was observed in 12.3% of patients in the United States, whereas it was found in 17% of outpatients and 35% of inpatients in Thailand. The observation of high prevalence of *Acinetobacter* spp skin colonizers in patients in Thailand is worth exploring. *Acinetobacter* spp has been the common

Table 4. Types of organisms cultured from forearm and sternum of outpatients and inpatients

Organism	350 Outpatients		500 Inpatients	
	Forearm	Sternum	Forearm	Sternum
Gram-positive bacteria				
Coagulase negative Staphylococci	338 (96.6%)	340 (97.1%)	483 (96.6%)	484 (96.8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>				
MSSA	22 (6.3%)	17 (4.9%)	19 (3.8%)	17 (3.4%)
MRSA*	1 (0.3%)	1 (0.3%)	13 (2.6%)	16 (3.2%)
Enterococci (VRE)	1 (0.3%)	—	5 (1%)	3 (0.6%)
Micrococci*	123 (35.1%)	118 (33.7%)	70 (14%)	82 (16.4%)
Diphtheroides	36 (10.3%)	55 (15.7%)	68 (13.6%)	72 (14.4%)
<i>Bacillus</i> spp	102 (29.1%)	114 (32.6%)	143 (28.6%)	133 (26.6%)
<i>Streptococcus viridans</i>	21 (6%)	10 (2.9%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)
Other gram positives	332 (94.9%)	335 (95.7%)	463 (92.6%)	453 (90.6%)
Gram-negative Bacteria				
<i>Klebsiella</i> spp	5 (1.4%)	5 (1.4%)	10 (2%)	10 (2%)
<i>Acinetobacter</i> spp*	58 (16.6%)	60 (17.1%)	177 (35.4%)	178 (35.6%)
Nonfermentative GNR	18 (5.1%)	23 (6.6%)	20 (4%)	17 (3.4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (0.9%)	2 (0.6%)	5 (1%)	6 (1.2%)
<i>Proteus</i> spp	5 (1.4%)	2 (0.6%)	—	1 (0.2%)
<i>Enterobacter</i> spp	1 (2.8%)	2 (0.6%)	5 (1%)	—
Fungus				
Yeast	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)

MSSA, Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*; GNR, gram-negative rods.

*P < .05 between outpatients and inpatients

causative bacteria for hospital-acquired infections in Thailand and Hong Kong.¹⁵⁻¹⁷ At Siriraj Hospital, *A. baumannii* was isolated from blood culture in 86 patients in 1998 and 81 patients in 1999; it was isolated from sputum in 479 patients in 1998 and 461 patients in 1999. *Acinetobacter* spp could be cultured from the skin of healthy people, especially men, during the warmer months of the year and this could be a result of greater perspiration production in males particularly in hot weather that leads to greater colonization of the skin.^{9,18} *Acinetobacter* spp were also found on the skin of health care personnel and inpatients, which might lead to nosocomial infections.^{3,7-9,14,19-21} These observations indicate that human skin is frequently colonized by *Acinetobacter* spp. However, most *Acinetobacter* spp colonized on the skin reported in the literature is not *A. baumannii*. Because *A. baumannii* is the main species of *Acinetobacter* causing nosocomial infections, the natural reservoir of *A. baumannii* remains to be identified. More interestingly, most of *Acinetobacter* spp colonized on the skin of patients in Thailand was *A. baumannii*, which was the species responsible for hospital-acquired infections worldwide including Thailand. Therefore, our study demonstrated that *Acinetobacter* spp colonized on the skin of the patients is *A. baumannii*, which corresponded to the species causing bacteremia and pneumonia in the same hospital.

Table 5. Factors associated with *Acinetobacter* spp. skin colonization from multivariate analysis

Factor	Odds ratio	95% Confidence interval
Hospitalization	1.5	1.1-2.3
Chronic pulmonary disease	2.5	1.2-5.1
Autoimmune disease	4	1.1-13.8
Antibiotics	2	1.3-2.9

Unfortunately *A. baumannii* isolated from the skin and from the clinical specimens of the patients during the study period was not collected for further study. Therefore, we cannot be certain that they are the same strains. However, the study of *Acinetobacter* infections in Siriraj Hospital has been conducted since January 2002 and all strains of causative agents will be collected. Moreover, *Acinetobacter* spp isolated from environments or the skin of some patients will be collected and compared with clinical strains.

The authors would like to thank JH Co Ltd for supplying the Rodac plates.

References

1. Haki DG. Skin as a source of nosocomial infection: directions for future research. *Infect Control* 1986;7:113-8.
2. Noble W. Skin as a source for hospital infection. *Infect Control* 1986;7:111-2.

3. Barton AE, Anderson RL, Wedeger D, Atlas B. Nosocomial respiratory tract infection and colonization with *Acinetobacter calcoaceticus*: epidemiologic characteristics. *Am J Med* 1978;65:507-13.
4. Nobel WC. Skin microbiology: coming of age. *J Med Microbiol* 1984;17:1-12.
5. Leyden JJ, McGinley J, Nordstrom KM, Webster GF. Skin microflora. *J Invest Dermatol* 1987;88:565-72.
6. Larson EL, Norton Hughes CA, Pyrek ID, Sparks SM, Cagray EJ, Bartkus IM. Changes in bacterial flora associated with skin damage on hands of health care personnel. *Am J Infect Control* 1998;26:513-21.
7. Larson EL. Persistent carriage of gram-negative bacteria on hands. *Am J Infect Control* 1981;9:112-9.
8. Gunthner SH, Hendley JO, Wenzel R. Gram-negative bacilli as nontransient flora on the hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol* 1987;25:488-90.
9. Berlau J, Aulken H, Malnick H, Pitz T. Distribution of *Acinetobacter* species on skin of healthy humans. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1999;18:179-83.
10. Larson EL, Cronquist AB, Whittier S, Lai L, Lyle CT, Latta PD. Differences in skin flora between inpatients and chronically ill outpatients. *Heart Lung* 2000;29:298-305.
11. Taplin D, Rebell G, Zaines N. The human skin as a source of *Moraxella* infections. *JAMA* 1963;186:166-8.
12. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Amidt R, Peltzer N, Tjernberg I, Vanechoutte H. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. *J Clin Microbiol* 1997;35:2819-25.
13. Maysoon S, Khoja AL, Darrell JH. The skin as the source of *Acinetobacter* and *Moraxella* species occurring in blood cultures. *J Clin Pathol* 1979;32:497-99.
14. Chu YW, Leung CM, Housang ET, Leung CB, Leung HY, Cheng AE. Skin carriage of *Acinetobacter* in Hong Kong. *J Clin Microbiol* 1999;37:2962-7.
15. Thamlikitkul V, Jintanachaisorn D, Sathienathakul R, Vithayapichet S, Traakulsoomboon S, Danchavijit S. Bacterial infections in hospitalized patients in Thailand 1997 and 2000. *J Med Assoc Thai* 2001;84:664-72.
16. Ng TKC, Ling TM, Cheng FB, Norby SR. A retrospective study of clinical characteristics of *Acinetobacter* bacteremia. *Scand J Infect Dis* 1996;101:26-32.
17. Sau H, Yeun KY, Wong SSY, Ho PL, Luk WK. The epidemiology of *Acinetobacter* infection in Hong Kong. *J Med Microbiol* 1996;44:340-7.
18. Kloos WE, Bissetwhite MS. Distribution and persistence of *Staphylococcus* and *Micrococcus* species and other aerobic bacteria on human skin. *Appl Microbiol* 1975;30:381-5.
19. Retalliau HF, Hightower AW, Olson RE, Allen JR. *Acinetobacter calcoaceticus*: a nosocomial pathogen with an unusual seasonal pattern. *J Infect Dis* 1979;139:371-5.
20. Koljalg S, Sulta I, Raukas E, Truu J, Ustav M, Mikelsaar M. Distribution of *Acinetobacter baumannii* in a neurointensive care unit. *Scand J Infect Dis* 1999;31:145-50.
21. Schreckenbach H, Flori C, Dupont O, Dierich MP. *Acinetobacter* infections, intensive care units, and hand washing. *Lancet* 1995;345:121-2.

Receive tables of contents by E-mail

To receive the tables of contents by E-mail, sign up through our Web site at

<http://www.mosby.com/ajic>

Choose "E-mail Notification."

Simply type your E-mail address in the box and click the "Subscribe" button.

Alternatively, you may send an E-mail message to majordomo@mosby.com. Leave the subject line blank and type the following as the body of your message:

subscribe ajic_toc

You will receive an E-mail to confirm that you have been added to the mailing list. Note that table of contents E-mails will be sent out when a new issue is posted to the Web site.

Effect of Bupivacaine With Epinephrine Wound Instillation for Pain Relief After Pediatric Inguinal Herniorrhaphy and Hydrocelectomy

Suwannee Suraseranivongse, M.D., Sumitra Chowvanayotin, M.D.,
Sangsom Pirayavaraporn, M.D., Suneerat Kongsayreepong, M.D.,
Panidaporn Gunnaleka, B.Sc., Kanitha Kraiprasit, B.Sc.,
Suppat Petcharatana, B.Sc., and Thunyanit Montapaneewat, B.Sc.

Background and Objectives: To evaluate the effect of a 20- or 60-second instillation period using 0.5% bupivacaine with epinephrine for pain relief after pediatric inguinal herniorrhaphy and hydrocelectomy.

Methods: In a randomized, double-blind study, 103 children (aged 1 to 12 years, American Society of Anesthesiologists [ASA] physical status I or II) were allocated into 4 groups after induction of anesthesia. Group 1: normal saline 0.25 mL/kg instilled, which remained in the wound for 20 or 60 seconds before wound closure. Group 2: 0.25 mL/kg 0.5% bupivacaine with epinephrine 5 µg/mL, instilled, which remained in the wound for 20 seconds. Group 3: the same quantity and dose of drug 2 instilled as group, but remained in the wound for 60 seconds. Group 4: an ilioinguinal and iliohypogastric block performed before operation using 0.5 mL/kg 0.25% bupivacaine with epinephrine. The Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) and Aldrete-Kroulik recovery scores were used to monitor postoperative pain and recovery status. Analgesic was given when the CHEOPS score was ≥ 7 despite other supportive therapy.

Results: The number of patients requiring analgesics within 2 hours in group 1 (73.1%) was more than groups 2, 3, and 4 (23.1%, 20.8%, and 16%, respectively, $P < .001$). The median time to first analgesic in group 1 (50 minutes) was also less than groups 2, 3, and 4 (420, 525, and 425 minutes, respectively, $P < .0001$).

Conclusion: 0.5% Bupivacaine with epinephrine for as short an instillation period as 20 or 60 seconds can provide a good analgesic alternative after herniorrhaphy and hydrocelectomy in pediatric patients. All studied blocks had comparable duration of action. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:24-28.

Key Words: Bupivacaine, Epinephrine, Instillation, Herniorrhaphy, Hydrocelectomy.

Inguinal herniorrhaphy and hydrocelectomy are common ambulatory surgical procedures in pediatric patients. Various techniques of regional analgesia, such as caudal block, ilioinguinal and iliohypogastric (IG/IH) block, topical spray, and wound infiltration have been shown to provide effective postoperative analgesia without delaying discharge.¹⁻⁶ Instillation of 0.25% bupivacaine 0.25

mL/kg into the wound at the completion of surgery provides an analgesic effect comparable to IG/IH nerve block.⁴ This approach seems to be simple, but there is still a problem of compliance secondary to the 2-minute instillation time reportedly required for this technique. There has been no study investigating the effect of local anesthetic remaining for a shorter period (< 2 minutes). Theoretically, the therapeutic effects of local anesthetic depend on local disposition, which is influenced by bulk flow of the injected solution, diffusion, and binding of the agent.⁹ When a local anesthetic comes into contact with a peripheral nerve ending for a very short period, the analgesic effect may be insufficient to relieve pain. We hypothesized that if we increased the concentration of local anesthetic to increase the mass of drug and added epinephrine to reduce systemic absorption, we could accelerate the onset and quality of nerve block. Therefore, this study aimed to investigate the analgesic effect of

From the Departments of Anaesthesiology (S.S., S.C., S.P., S.K., K.K., S.P., T.M.) and Nursing (P.G.), Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand. Accepted for publication September 19, 2002.

Supported by Siriraj Research Development Fund and Thailand Research Fund.

Reprint requests: Suwannee Suraseranivongse, M.D., Department of Anaesthesiology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand. E-mail: ssur@mahidol.ac.th

© 2003 by the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine.

1098-7339/03/2801-0005\$35.00/0

doi:10.1053/rapm.2003.50010

instilling 0.5% bupivacaine with epinephrine 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ into the wound for only 20 to 60 seconds to determine its effectiveness as compared with placebo or IG/IH block.

Methods

The study was approved by the Institutional Ethics Committee, and written informed parental consent was obtained. Children aged 1 to 12 years with an American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status of I or II, undergoing ambulatory inguinal herniorrhaphy or hydrocelectomy, were enrolled in this prospective randomized, controlled trial. The patients, anesthesiologists, and evaluators were blinded to the treatment received. None of the children received preanesthetic medication.

After applying standard monitors, anesthesia was induced with 70% nitrous oxide, 30% oxygen and sevoflurane, then maintained with 70% nitrous oxide, 30% oxygen and halothane via a face mask. The inspired concentration of halothane was adjusted to maintain the systolic blood pressure within 25% of the baseline value. No intraoperative opioids were administered. Before the operations commenced, patients were randomized into 1 of 4 groups by using a random number table. Group 1 was further randomized into a 20-second or 60-second exposure group (to blind surgeons and anesthesiologists). The number of patients who received normal saline 20 and 60 seconds roughly proximate treatment group number, and they were defined as 1 control group because of the similar treatment effect. Groups were also stratified by age (< 5 years and ≥ 5 years) due to differences in ability to report pain and by type of surgery. Group 1 patients received an instillation of 0.25 mL/kg normal saline, which remained for either 20 or 60 seconds before wound closure. Group 2 patients received 0.25 mL/kg 0.5% bupivacaine with epinephrine 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, which remained for 20 seconds before wound closure (BE20). Group 3 patients received 0.25 mL/kg 0.5% bupivacaine with epinephrine 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, which remained for 60 seconds before wound closure (BE60). Group 4 patients received an ilioinguinal and iliohypogastric block (IG/IH block) with 0.5 mL/kg 0.25% bupivacaine with epinephrine 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁰ after induction of anesthesia.

The instillation block was performed by surgeons after ligation of the hernial sac. Bupivacaine or saline was instilled into the wound involving muscle and subcutaneous layers and allowed to remain for 20 or 60 seconds. The instilled fluid was swabbed before wound closure.

On arrival to the postanesthesia care unit (PACU), objective pain assessments were performed every 15 minutes by 1 of 2 research nurses blinded to the type of regional anesthetic technique employed, using CHBOPS (The Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale).¹¹ The research nurses were trained how to rate 30 pain behaviors with CHBOPS using a videotape and were tested for inter-rater reliability until intraclass correlation (ICC) of 0.8 was achieved. Intravenous fentanyl 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ was given to any patient who achieved a pain score of ≥ 7 points on 2 successive 5-minute observations¹² and failure of other supportive therapy (parental presence, relief of nausea, vomiting, thirst, or a full bladder). Patient recovery was assessed at 15-minute intervals and recorded using the Aldrete-Kroulik recovery scoring criteria.¹³ The time at which the recovery score reached 5 (recovery time) and the time at which all discharge criteria at our hospital were achieved (discharge time) were also recorded. Patients were kept in PACU for at least 2 hours or until the discharge criteria were fulfilled.

Parents were trained how to use CHBOPS rating of 10 pain behaviors from a videotape. Parent inter-rater reliability with research nurses was tested to determine their ability to rate their child's pain behaviors in the PACU. Further training for parents was required until an ICC of 0.8 was achieved.

If patients did not feel pain when discharge criteria were fulfilled, their parents provided pain assessment at home until the CHBOPS score was ≥ 7 despite other supportive therapy. Oral paracetamol 10 mg/kg would then be given and the time recorded as the first analgesic needed. Home data were sent to the researcher by phone or letter.

The sample size was calculated based on the proportion of patients who required analgesics in the placebo group = 0.73,^{2,8} in the IG/IH group = 0.03⁶ to 0.45⁸ (average proportion = 0.24), and in the instillation group = 0.03⁶ to 0.55⁷ (average proportion = 0.29). With a 2-sided type I error of 5% and study power at 80%, the number of patients required in each group to demonstrate a difference between the placebo group and the IG/IH group, or placebo group and instillation groups, was 24.

The demographic data of the groups was analyzed using either analysis of variance for parametric quantitative data or Kruskal-Wallis test for non-parametric quantitative data and χ^2 test for categorical data. The proportion of patients who required analgesic within 2, 4, and 6 hours was compared between the groups using the χ^2 test.

Table 1. Demographic Data

	NSS (n = 26)	BE20 (n = 26)	BE60 (n = 24)	IG/IH (n = 25)	P Value
Age (yr): median (IQR)	4 (3-6)	3 (2-5.6)	3.5 (2-5.5)	3 (2.5-6)	.52*
Weight (kg): median (IQR)	16.8 (15-22.5)	15 (11.5-17.5)	15.5 (12-21.5)	14 (12-20)	.26*
Male gender n (%)	23 (88)	22 (85)	22 (92)	23 (92)	.818†
Type of operation					
Hernia n (%)	17 (65)	18 (62)	15 (63)	16 (64)	.892‡
Hydrocele n (%)	9 (35)	10 (38)	9 (37)	9 (36)	

Abbreviations: IQR, interquartile range; NSS, 0.25 mL/kg normal saline instillation and remaining 20 or 60 seconds; BE20, 0.25 mL/kg 0.5% bupivacaine with epinephrine 5 µg/mL instillation and remaining 20 seconds; BE60, 0.25 mL/kg 0.5% bupivacaine with epinephrine 5 µg/mL instillation and remaining 60 seconds; IG/IH, 0.5 mL/kg 0.25% bupivacaine for ilioinguinal and iliohypogastric nerve block.

*Kruskal-Wallis test.

† χ^2 test.

Because not all patients required analgesic within 12 hours, Kaplan-Meier survival curve and Log-rank tests were applied to compare time to first analgesic between the 4 groups. A *P* value of < .05 was considered statistically significant. Two pairwise comparisons were performed by using Bonferroni method to adjust type I error due to multiple testing.

Results

A total of 103 patients were included in the study. One patient in group 2 and 1 patient in group 3 were eliminated from the study because their parents gave paracetamol for another reason (i.e., severe headache rather than wound pain). The ICC of pain scores rated by parents and research nurses was 0.977, and parents rated the ease of using CHBOPS as 3.43 ± 1.75 (0 = easiest, 10 = most difficult).

The patients in the 4 groups were comparable with regards to age, weight, sex, and type of

surgery (Table 1). Duration of surgery, anesthesia, recovery time, discharge time, and proportion of patients who were discharged within 4 hours were not different among groups (Table 2). One patient from group 1 and 1 patient from group 2 stayed in the hospital overnight because of severe vomiting. The need for analgesics within 2, 4, and 6 hours, including maximum CHBOPS scores in PACU, in groups 2, 3, and 4 were less than the placebo group, but not different from each other (Table 3). The median time to first analgesic of the placebo group was less than the other 3 groups (Table 3). There was no difference in the median time to first analgesic between groups 2, 3, and 4 (*P* = .5595). Five patients (20%) in the IG/IH group and 1 (4%) patient from the instillation BE20 group had a limping gait from a temporary ipsilateral femoral nerve palsy due to local anesthetic block. Nausea and vomiting were reported in 4 cases (15.4%) in group 1, 3 cases (11.5%) in group 2, 5 cases (20.8%) in group 3, and 2 cases (8%) in group 4.

Table 2. Duration of Surgery, Anesthesia, Recovery Time, Time to Discharge, and Proportion of Patients Who Were Discharged Within 4 Hours

	NSS (n = 26)	BE20 (n = 26)	BE60 (n = 24)	IG/IH (n = 25)	P Value
Operation time (min)					
Median (IQR)	35 (27.3-40)	32.5 (25-40)	35 (30-45)	35 (26.5-40)	.720*
Anesthesia time (min)					
Median (IQR)	45 (43.8-60)	45 (40-55)	50 (45-60)	50 (42.5-55)	.826*
Recovery time (min)					
Median (IQR)	27.5 (15-35)	35 (20-50)	30 (21.3-45)	35 (17.5-62.5)	.173*
Time to discharge (min)					
Mean (95% CI)	195 (179-211)	200.1 (187.3-214.3)	182.9 (164.5-201.3)	196.2 (183.1-209.3)	.4451†
Patients discharged within 4 hr n (%)	18 (68.2)	18 (68.2)	21 (87.5)	20 (80)	.350‡

Abbreviations: IQR, interquartile range; NSS, 0.25 mL/kg normal saline instillation and remaining 20 or 60 seconds; BE20, 0.25 mL/kg 0.5% bupivacaine with epinephrine 5 µg/mL instillation and remaining 20 seconds; BE60, 0.25 mL/kg 0.5% bupivacaine with epinephrine 5 µg/mL instillation and remaining 60 seconds; IG/IH, 0.5 mL/kg 0.25% bupivacaine for ilioinguinal and iliohypogastric nerve block; CI, confidence interval.

*Kruskal-Wallis test.

†Log rank test.

‡ χ^2 test.

Table 3. Number of Patients Requiring Analgesic, Time to First Analgesic, and Maximum CHEOPS Score in PACU

	NSS (n = 26)	BE20 (n = 26)	BE60 (n = 24)	IG/IH (n = 25)	P Value
Patients requiring analgesics					
within 2 hr, n (%)	19 (73.1)	6 (23.1)	5 (20.8)	4 (16)	<.001*
within 4 hr, n (%)	19 (73.1)	9 (34.6)	8 (33.3)	6 (24)	.003*
within 6 hr, n (%)	21 (80.8)	11 (42.3)	11 (45.8)	9 (36)	.008*
Time to first analgesic (min)					
Median (95%CI)	50 (25.0-75.0)	420 (297.6-542.4)	525 (134.9-915.1)	425 (310.8-539.2)	<.0001†
Maximum CHEOPS scores in PACU					
Median (IQR)	11.5 (5.75-12)	5.5 (5-10)	6 (5-7.75)	5 (5-7.5)	.001‡

Abbreviations: IQR, interquartile range; CHEOPS, The Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale; NSS, 0.25 mL/kg normal saline instillation and remaining 20 or 60 seconds; BE20, 0.25 mL/kg 0.5% bupivacaine with epinephrine 5 µg/mL instillation and remaining 20 seconds; BE60, 0.25 mL/kg 0.5% bupivacaine with epinephrine 5 µg/mL instillation and remaining 60 seconds; IG/IH, 0.5 mL/kg 0.25% bupivacaine for ilioinguinal and iliohypogastric nerve block; PACU, postanesthesia care unit.

* χ^2 test.

†Log rank test.

‡Kruskal-Wallis test.

Discussion

Instillation of 0.5% bupivacaine with epinephrine 5 µg/mL for only 20 or 60 seconds before wound closure provided postoperative analgesia in children undergoing herniorrhaphy and hydrocelectomy. The analgesic effect was equal to an ilioinguinal and iliohypogastric nerve block and clearly superior to the instillation of saline. The proportion of patients in the 20-second and 60-second instillation groups and the IG/IH group who required rescue analgesics within 2, 4, and 6 hours was one third to one half that required in the placebo group. The median time to first analgesic in the instillation groups and IG/IH group was about 8 to 10 times longer than the placebo group. The effectiveness of IG/IH was comparable to the instillation of bupivacaine and epinephrine.

The rate of rescue analgesic administration within 2, 4, and 6 hours in the placebo group was 73.1%, 73.1%, and 80.8%, respectively, which is similar to the results of previous studies (73%).^{7,8} The requirement for rescue analgesics in the IG/IH group within 2 hours (16%) was higher than reported by Casey et al.⁶ (3%). In addition, the proportion of patients in instillation groups who required analgesics within 2 hours (BE20 group, 23.1%; BE60 group, 20.8%) was also higher than in the study by Casey et al.⁶ (3%). These differences may be due to several reasons. Poor technique of IG/IH block in our study might have led to an incomplete block. We did not control the anesthesiologists who performed the block because we would like to apply the results to general anesthetic practice. Also, the longer time that local anesthetic solution remained in the muscle layer and in the subcutaneous layer in Casey's technique (2 minutes) might affect the quality of block. Moreover,

some children experiencing emergence delirium may have been misinterpreted as having pain and received rescue analgesia as a result.

To improve physician compliance with the instillation technique, this study demonstrated the feasibility of wound instillation involving muscle and subcutaneous layers for only 20 and 60 seconds. We provided effective analgesia by increasing the mass of bupivacaine from 0.25% solution to a 0.5% solution and adding epinephrine to reduce systemic absorption. Increasing the instillation time of the drug to 60 seconds before swabbing did not improve analgesia as compared with an instillation time of 20 seconds. It is unlikely that iliohypogastric and ilioinguinal nerves could be effectively blocked by the small amount of bupivacaine left surrounding them.

Ethical concerns regarding a placebo-controlled analgesic study were ameliorated by the ready availability of rescue analgesics to treat mild pain (CHEOPS ≥ 7). This format also allowed observations regarding the natural history of pain and analgesic requirements in children after herniorrhaphy and hydrocelectomy. About 20% of the children in the normal saline group did not require analgesics within 6 hours after surgery.

An ilioinguinal and iliohypogastric block is effective, but requires special training. This procedure may also cause unsatisfactory wound edema. An ipsilateral femoral nerve palsy was found in the IG/IH group more frequently because a larger volume of local anesthetic was injected into the plane between the transversus abdominis muscle and the transversalis fascia with this technique. This plane connects laterally with the tissue plane deep to the fascia iliaca, which contains the femoral nerve.¹⁴

Measurement of pain in children was difficult,

especially when most of them could not be assessed by the research nurses due to the prolonged pain-free period. Some patients went home before the first analgesic was required. Measurement bias was minimized by training parents to use a standard scale (CHEOPS), which has been cross-validated in our culture.¹² A test of parents' ability to use CHEOPS yielded high agreement with research nurses and ease in scoring. In addition, the results showed that the proportion of patients who required analgesic within 4 and 6 hours showed a similar trend to those within 2 hours, which were recorded by research nurses.

In summary, this study showed that wound instillation of 0.5% bupivacaine 0.25 mL/kg with epinephrine 5 µg/mL could provide effective postoperative pain relief after inguinal hernia repair and hydrocelectomy. A difference between instillation technique and ilioinguinal iliohypogastric block could not be demonstrated in this study. A short instillation time of 20 seconds is as effective as 60 seconds.

Acknowledgment

The authors thank the Siriraj Research Development Fund and Senior Research Scholar, the Thailand Research Fund for financial support. We also thank all staff and residents of the Pediatric Surgical Unit for their cooperation, Dr. Chulaluk Komoltri for statistical analysis, and Professor Shusee Visolyabutra and Professor Thara Tri-trakarn for their valuable suggestions.

References

1. Cross GD, Barrett RF. Comparison of two regional techniques for postoperative analgesia in children following herniotomy and orchidopexy. *Anaesthesia* 1987;42:845-849.
2. Hinkle AJ. Percutaneous inguinal block for the outpatient management of post-herniorrhaphy pain in children. *Anesthesiology* 1987;67:411-413.
3. Reid MF, Harris R, Phillips PD, Barker I, Pereira NH, Bennett NR. Day case herniotomy in children: A comparison of inguinal nerve block and wound infiltration for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1987;42:658-661.
4. Sinclair R, Cassuto J, Hogstrom S, Linden I, Faxen A, Hedner T, Ekman R. Topical anesthesia with lidocaine aerosol in control of postoperative pain. *Anesthesiology* 1988;68:895-901.
5. Hannallah RS, Broadman LM, Belman HA, Abramowitz MD, Epstein BS. Comparison of caudal and ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks for control of post orchidopexy pain in pediatric ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1987;66:832-834.
6. Casey WF, Rice LJ, Hannallah RS, Broadman L, Norden JM, Guzzetta P. A comparison between bupivacaine instillation versus ilioinguinal/iliohypogastric nerve block for postoperative analgesia following inguinal herniorrhaphy in children. *Anesthesiology* 1990;72:637-639.
7. Conroy JM, Othersen HB Jr, Dorman BH, Gottesman JD, Wallace CT, Brahen NH. A comparison of wound instillation and caudal block for analgesia following pediatric inguinal herniorrhaphy. *J Pediatr Surg* 1993;28:565-567.
8. Gunter JB, Gregg T, Varughese AM, Wittkugel EP, Berlin RE, Ness DA, Overbeck DE. Levobupivacaine for ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children. *Anesth Analg* 1999;89:647-649.
9. Covino BG, Wildsmith JAW. Clinical pharmacology of local anesthetic agent. In: Cousins MJ, Bridenbough PO, eds. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, (ed 3). Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998:97-128.
10. Stow PJ, Scott A, Phillips A, White JB. Plasma bupivacaine concentration during caudal analgesia and ilioinguinal/iliohypogastric nerve block in children. *Anaesthesia* 1988;43:650-653.
11. McGrath PJ. Behavioral measures of pain. In: Finley GA, McGrath PJ, eds. *Measurement of Pain in Infants and Children*. Seattle, WA: IASP; 1998:83-102.
12. Suraseranivongse S, Santawat U, Kraisrit K, Petcharatana S, Prakkamodom S, Muntraporn N. Cross-validation of a composite pain scale for preschool children within 24 hours of surgery. *Br J Anaesth* 2001;87:400-405.
13. Aldrete JA, Kroulik D. Postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970;49:924-934.
14. Rosario DJ, Jacob S, Luntley J, Skinner PP, Raftery AT. Mechanism of femoral nerve palsy complicating percutaneous ilioinguinal block. *Br J Anaesth* 1997;78:314-316.

were characterized as *stx2/stx2vh-a* by PCR-restriction fragment length polymorphism.

To our knowledge, this is the first HUS case in our country in which the source of infection was identified. No investigation was conducted to trace back the source of the ground beef. This study illustrates the importance of the surveillance of STEC infections and the usefulness of molecular subtyping techniques, such as PFGE and phage typing, to determine the relatedness of strains and assess epidemiologic associations.

The public should be made aware that hamburgers, even when prepared at home, can be a source of infection. A primary strategy for preventing infection with *E. coli* O157:H7 is reducing risk behaviors through consumer education (10).

Acknowledgments

We thank Patricia Griffin for her review and helpful comments on earlier draft.

This work was supported by grants from Centers for Disease Control and Prevention (USA) and Fundación Alberto J. Roemmers (Argentina).

Marta Rivas,* María Gracia Caletti,†
Isabel Chinen,* Stella Maris Refi,‡
Carlos Daniel Roldán,†
Germán Chillemi,*
Graciela Fiorilli,† Alicia Bertolotti,‡
Lorena Aguerre,*
and Sergio Sosa Estani§

*Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán," Buenos Aires, Argentina.; †Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan Garrahan," Buenos Aires, Argentina; ‡Laboratorio Central de Salud Pública, La Plata, Argentina; and §Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación en Endemio-epidemiología-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán," Buenos Aires, Argentina

References

1. Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Incidencia del síndrome urémico hemolítico (SUH) en la República Argentina. Arch Arg Pediatr 1995;93:409-11.
2. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Ratty A, Mendilaharsu J. The hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr 1964;64:478-91.
3. Spizzieri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscazo JD, Amoreo OR. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. Pediatr Nephrol 1997;11:156-60.
4. Milwitsky ES, Balbi L, Gomez D, Wainstein R, Cueto Ruiz M, Roldán C, et al. Síndrome urémico hemolítico en niños de Argentina: asociación con la infección por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga. Bioq Patol Clin 1999;63:113-21.
5. Griffin PM, Tauxe R. The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli* and the associated hemolytic uremic syndrome. Epidemiol Rev 1991;13:60-98.
6. Pollard DR, Johnson WM, Lior H, Tyler SD, Rozee KR. Rapid and specific detection of verotoxin genes in *Escherichia coli* by the polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1990;28:540-5.
7. Paton A, Paton J. Detection and characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* by using multiplex PCR assays for *stx1*, *stx2*, *eaeA*, enterohemorrhagic *E. coli* *hlyA*, *rfbO111*, and *rfbO157*. J Clin Microbiol 1998;36:598-602.
8. Heuvelink AE, Zwartkruis-Nahuis JTM, De Boer E. Evaluation of media and test kits for the detection and isolation of *Escherichia coli* O157 from minced beef. J Food Prot 1997;60:817-24.
9. Chinen I, Tanaro JD, Milwitsky E, Lound LH, Chillemi G, Ledri S, et al. Isolation and characterization of *Escherichia coli* O157:H7 from retail meats in Argentina. J Food Prot 2001;64:1346-51.
10. Griffin PM, Mead P, Sivapalasingam S. *Escherichia coli* O157:H7 and other enterohemorrhagic *Escherichia coli*. In: Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL, editors. Infections of the gastrointestinal tract, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 627-42.

Address for correspondence: Marta Rivas. Servicio Fisiopatología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán," Av. Vélez Sarsfield 563 (12811). Buenos Aires, Argentina; fax: +54-11-4303-1801; email: mrvivas@inlis.gov.ar

Q Fever in Thailand

To the Editor: *Coxiella burnetii*, a strict intracellular bacterium, is the etiologic agent of Q fever, a worldwide zoonosis. Humans are infected by inhaling contaminated aerosols from amniotic fluid or placenta or handling contaminated wool (1). The bacterium is highly infectious by the aerosol route. Two forms of the disease are typical: acute and chronic. Acute Q fever is the primary infection and in specific hosts may become chronic (1,2). The major clinical manifestations of acute Q fever are pneumonia and hepatitis. Less common clinical manifestations are aseptic meningitis and/or encephalitis, pancreatitis, lymphadenopathy that mimics lymphoma, erythema nodosum, bone marrow necrosis, hemolytic anemia, and splenic rupture (2). The main clinical manifestation of the chronic form is culture-negative endocarditis, but infection of vascular grafts or aneurysms, hepatitis, osteomyelitis, and prolonged fever have also been described (1,2). Fluoroquinolones, co-trimoxazole, and doxycycline are active against *C. burnetii* in vitro, and ceftriaxone has been shown to have a bacteriostatic effect and could be effective in the phagolysosome of *C. burnetii*-infected cells (3). However, the treatment of choice for Q fever is doxycycline.

The incidence of this disease is largely unknown, especially in Asia. Q fever has been reported from Japan and China (1). Seroepidemiologic surveys have shown that subclinical infection is common worldwide. Large outbreaks of Q fever have also been reported in many countries in Europe (4). A case series of acute Q fever was diagnosed in a prospective study in patients with acute febrile illness who were admitted to four hospitals in northeastern Thailand: Udonthani Hospital, Udonthani Province; Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhonratchasima Pro-

vince; Loei Hospital, Loei Province; and Banmai Chaiyapod Hospital, Bureerum Province. Two serum samples were taken from these patients, on admission and at a 2- to 4-week outpatient follow-up visit, and stored at -20°C until serologic tests were performed at the Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, and the National Research Institute of Health, Public Health Ministry of Thailand. All serum samples were tested for the serologic diagnosis of leptospirosis, scrub typhus, murine typhus, and dengue infection as previously described (5,6). After these serologic tests were performed, serum samples from patients with unknown diagnosis were sent for the serologic test for Q fever at Unité des Rickettsiales, Faculté de Médecine, Marseille, France. The microimmunofluorescent antibody test, using a panel antigen of *C. burnetii*, *Rickettsia honei*, *R. helvetica*, *R. japonica*, *R. felis*, *R. typhi*, *Bartonella henselae*, *B. quintana*, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Orientia tsutsugamushi*, was used as described previously (6).

A total of 1,171 serum specimens from 678 patients were tested for Q fever. Nine patients (1.3%, eight male and one female) fulfilled the diagnosis of acute Q fever. The median age was 42 (range 15-62) years. All patients were rice farmers, and their farm animals were chicken and cattle. The median duration of fever was 3 (range 1-7) days before admission into the hospital. When initially seen,

all patients had acute febrile illness, headache, and generalized myalgia (i.e., a flulike syndrome). Clinical manifestations of acute Q fever in these patients ranged from this flulike syndrome (three patients), pneumonitis (one patient), hepatitis (two patients), pneumonitis and renal dysfunction (one patient), hepatitis and renal dysfunction (one patient), to severe myocarditis and acute renal failure (one patient). An epidemic of leptospirosis has been occurring in Thailand since 1996 (7). All patients in this study received a diagnosis of either leptospirosis or acute fever of undefined cause; therefore, empirical therapy, including penicillin G sodium, doxycycline, and cefotaxime or ceftriaxone, was administered. The patient with hepatic and renal dysfunction was treated with co-trimoxazole. The patient who had severe myocarditis and acute renal failure was treated with a penicillin G sodium and doxycycline combination. He also received a dopamine infusion and hemodialysis. The median duration between admission and a reduction of fever was 3 days (range 1-7) in this case series.

Results of several seroprevalence studies, using the complement fixation test, conducted in both humans and animals suggest that *C. burnetii* infection has been widespread in Thailand since 1966 (8). The prevalence in asymptomatic persons varies from 0.4% to 2.6% (9), and studies in domestic animals show that the highest prevalence of this infection occurs

in dogs (28.1%). The prevalence in goats, sheep, and cattle varies from 2.3% to 6.1% (9). However, this clinical case series of acute Q fever is the first diagnosed in this country. The disease was diagnosed in patients in four hospitals, situated in various parts of the northeastern region of Thailand. These data confirmed that Q fever is widespread in this country. The disease had been unrecognized previously because the specific serologic test was not widely available in Thailand.

A self-limited course was suspected in four cases in this series. However, severe cases, especially those with myocarditis, could be fatal. Therefore, doxycycline should be an empirical therapy for patients with acute febrile illness in areas where leptospirosis, scrub typhus, and acute Q fever are suspected, such as in rural Thailand. Further studies to investigate the epidemiology of Q fever in this country are needed.

Acknowledgement

This work was part of research supported by grants from Thailand Research Fund, Thailand.

Yupin Suputtamongkol,*
Jean-Marc Rolain,†
Kitti Losuwanaruk,‡
Kanigar Niwatayakul,§
Chuanpit Suttinont,¶
Wirongrong Chierakul,*
Kriangsak Pimda,#
and Didier Raoult†

EMERGING INFECTIOUS DISEASES *online*

www.cdc.gov/eid

To receive tables of contents of new issues send an email to listserv@cdc.gov with subscribe eid-toc in the body of your message.

LETTERS

*Mahidol University, Bangkok, Thailand; †Faculté de Médecine, Marseille, France; ‡Banmai Chaiyapod Hospital, Bureerum Province, Thailand; §Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhonratchasima Province, Thailand; ¶Loei Hospital, Loei Province, Thailand; and #Udomthani Hospital, Udomthani Province, Thailand

References

1. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:518-53.
2. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvenet J, Fournier PE, Bernit E, et al. Q fever 1985-1998, clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine* 2000;79:109-22.
3. Torres H, Raoult D. In vitro activities of ceftriaxone and fusidic acid against 13 isolates of *Coxiella burnetii*, determined using the shell vial assay. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:491-4.
4. Dupuis G, Petite J, Peter O, Vouilleux M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Int J Epidemiol* 1987;16:282-7.
5. Apontakij H, Silpaopajukul K, Wamsit R, Woodtanyakorn J. Evaluation of the immunofluorescent antibody test for the diagnosis of human leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 1995;52:340-3.
6. La Scala B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsiosis: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997;35:2715-27.
7. Tangkanakul W, Tharmaphornpiti P, Plikaytis BD, Bragg S, Poonsuksombat D, Choomkasien P, et al. Risk factors associated with leptospirosis in northeastern Thailand, 1998. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:204-8.
8. Sangkasuwan V, Pongpradit P. SEATO Medical research study on rickettsial diseases in Thailand. Annual research progress report, US Army-SEATO Medical

Research Unit, Bangkok, Thailand: U.S. Army; 1967. p. 499-504.

9. Sangkasuwan V, Pongpradit P. SEATO Medical research study on rickettsial diseases in Thailand. Annual research progress report, US Army-SEATO Medical Research Unit, Bangkok, Thailand: U.S. Army; 1968. p. 444-8.

Address for correspondence: Yapiin Supattamongkol, Department of Medicine, Faculty of Medicine at Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand; fax: 66 2 412 5994; email: siyap@mahidol.ac.th

All material published in *Emerging Infectious Diseases* is in the public domain and may be used and reprinted without special permission; proper citation, however, is appreciated.

Correction, Vol. 9, No. 8

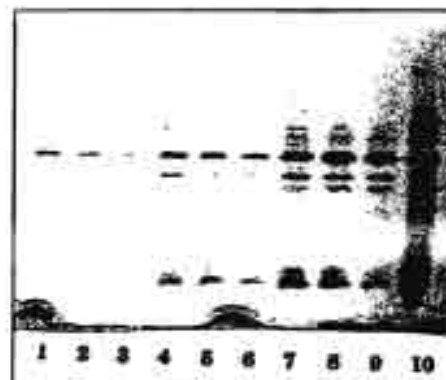
In "Emerging Pathogen of Wild Amphibians in Frogs (*Rana catesbeiana*) Farmed for International Trade," by Rolando Mazzoni et al., errors occurred in the figure legend on page 996.

The correct caption to the Figure appears below:

Figure. a and b, histopathologic findings from infected frogs. Characteristic sporangia (s) containing zoospores (z) are visible in the epidermis (asterisk, superficial epidermis; arrow, septum within an empty sporangium; bar, 10 μ m). c, Skin smear from infected frog, stained with 1:1 cotton blue and 10% aqueous potassium hydroxide (aq KOH) (D, developing stages of *Batrachochytrium dendrobatidis*; arrow, septum within a sporangium; bar, 10 μ m). d, Electron micrograph of an empty sporangium showing diagnostic septum (arrow) (bar, 2 μ m).

Correction, Vol. 9, No. 8

In the article "NmcA Carbapenem-hydrolyzing Enzyme in *Enterobacter cloacae* in North America," by Sudha Pottumrath et al., an error occurred the quality of the printing of Figure 3. A revised figure appears below. A color version is available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no8/03-0096-G3.htm>



We regret any confusion this error may have caused.

Emerging Infectious Diseases Policy on Corrections

The *Emerging Infectious Diseases* journal wishes error-free articles. To that end, we

1) Make corrections as quickly as we become aware of errors

2) Publish corrections online and in print. Online, we correct the error in the article it occurred with a note that the article was corrected and the date of correction. In print, we prominently publish a full correction, printing all needed information, and provide the URL of the corrected online article for reprints.

For additional information on corrections, send e-mail to cideditor@cdc.gov.

Original Article

นิพนธ์ต้นฉบับ

การให้บริการผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ประกันตน กับโรงพยาบาลศิริราช

วีรพรรณ พลขันธ์*

อนุวัฒน์ กิระสุนทรพงษ์**

วิษณุ ธรรมลิขิตกุล**

*งานประกันสังคม, **ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทคัดย่อ

คณะผู้วิจัยได้ศึกษาข้อมูลการมารับบริการและค่าใช้จ่ายของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ประกันตนกับโรงพยาบาลศิริราชและมารับบริการที่โรงพยาบาลศิริราชในช่วงวันที่ ๑ มกราคม ถึงวันที่ ๓๑ ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๔๔ จำนวน ๒๒๕ ราย โดยคิดเป็นร้อยละ ๑.๑ ของผู้มารับบริการ หรือร้อยละ ๐.๔๕ ของผู้ประกันตนกับโรงพยาบาลศิริราช การวิเคราะห์ภาวะเป็นของของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี จำนวน ๒๐๓ ราย (ร้อยละ ๙๐) พบเป็นผู้ป่วยชายร้อยละ ๖๕ และผู้ป่วยหญิงร้อยละ ๓๕ โดยมีอายุเฉลี่ย ๓๒.๔ ปี ผู้ป่วยร้อยละ ๔๖ มีข้อบ่งชี้ชัดเจนที่จะได้รับยาต้านเอชไอวี คือ มีจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว CD4 น้อยกว่า ๒๐๐, มีอาการของเอดส์, หรือมีการติดเชื้อฉวยโอกาส ผู้ป่วย ๑๓ ราย (ร้อยละ ๖.๔) ไม่มีข้อบ่งชี้ที่จะได้รับยาต้านเอชไอวี และผู้ป่วย ๑๕ ราย ไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะพิจารณาว่าควรจะได้รับยาต้านเอชไอวีหรือไม่ ผู้ป่วยมารับบริการแบบผู้ป่วยนอกรวม ๑,๖๕๒ ครั้ง คิดเป็นค่าเฉลี่ย ๘.๑ ครั้งต่อคนต่อปี โดยมีค่าใช้จ่ายในการรักษาทั้งหมด ๕๔๘,๑๔๑ บาท คิดเป็นค่าเฉลี่ยครั้งละ ๕๖๐ บาทหรือ ๔,๖๕๐ บาทต่อผู้ป่วย ๑ ราย ผู้ป่วย ๔๘ ราย (ร้อยละ ๒๓) ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลรวม ๖๔ ครั้ง คิดเป็น ๑.๔ ครั้งต่อผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาลต่อปี หรือ ๐.๓ ครั้งต่อผู้ป่วยทั้งหมดต่อปี ระยะเวลาการรักษานี้รวม ๖๕๘ วัน เฉลี่ย ๑๔.๔ วันต่อการอยู่ในโรงพยาบาล ๑ ครั้ง หรือ ๓.๓ วันต่อผู้ป่วย ๑ รายต่อปี ค่าใช้จ่ายในการรักษาทั้งหมด ๑,๐๐๐,๔๓๓ บาท โดยคิดเป็นค่าเฉลี่ย ๑๗,๑๕๔ บาทต่อการรักษาในโรงพยาบาล ๑ ครั้ง, หรือค่าเฉลี่ย ๒๓,๔๑๓ บาทต่อผู้ป่วยที่ต้องรักษาในโรงพยาบาล ๑ รายต่อปี ค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยทั้งหมดรวมเป็นเงิน ๒,๐๔๘,๕๗๒ บาทต่อปี เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยนี้กับค่าใช้จ่ายของการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านเอชไอวี ซึ่งมีปัจจุบันมีราคาถูกลงมากแล้ว พบว่าการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี น่าจะมีแนวโน้มคุ้มค่า ดังนั้นสำนักงานประกันสังคมควรพิจารณาารวมยาต้านเอชไอวี ไว้ในชุดสิทธิประโยชน์สำหรับผู้ประกันตนด้วย.

คำสำคัญ: การติดเชื้อเอชไอวี, เอดส์, ประกันสังคม, ยาต้านเอชไอวี

บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสก่อการพร่องภูมิคุ้มกันในมนุษย์ (Human Immunodeficiency Virus; HIV) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย โดยเป็นสาเหตุ

สำคัญของการป่วยและการตายของประชากรอายุ ๒๐ ถึง ๔๐ ปีซึ่งเป็นประชากรที่อยู่ในวัยทำงานและเป็นกำลังสำคัญของประเทศ ผู้ที่อยู่ในวัยดังกล่าวจำนวนมากเป็นผู้ประกันตนในระบบประกันสังคม. ในระยะ ๕

ปีที่ผ่านมามีการศึกษาที่แสดงว่าผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่เหมาะสมจะยืดอายุขัยของผู้ป่วย, สามารถลดอัตราการตาย, ลดอัตราการป่วยจากการติดเชื้อฉวยโอกาส, ลดการใช้ยารักษาและป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส, ลดโอกาสที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้^(๑-๓). ในระยะ ๑๐ ปีที่ผ่านมา ผู้ประกันตนที่มีการติดเชื้อเอชไอวี มักได้รับเฉพาะการป้องกันและการรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสเท่านั้น ไม่ได้รับยาด้านเอชไอวี เนื่องจากมีราคาแพงมาก. ระบบดังกล่าวจึงไม่เหมาะสมเพราะผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านเอชไอวี จะไม่สามารถมีภูมิคุ้มกันปรกติได้ จึงมักรักษาการติดเชื้อฉวยโอกาสบางชนิดไม่หายขาดและยังมีโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่ๆ ได้ตลอดเวลา. รวมทั้งการดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี ก็จะถูกหน่วงไปเรื่อยๆ และผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายใน ๕ ปีภายหลังเริ่มมีอาการ. นอกจากนี้การรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสบางชนิดมีค่าใช้จ่ายสูงมาก เช่น การติดเชื้อคอตีบคอตีบ, การติดเชื้อเอดส์, การติดเชื้อไวรัส, การติดเชื้อฉวยโอกาส, การติดเชื้อไวรัส, การติดเชื้อไวรัส, การติดเชื้อไวรัส, การติดเชื้อไวรัส เป็นต้น. โรคติดเชื้อฉวยโอกาสบางชนิดทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตอย่างรวดเร็วหรือพิการ เช่น ตาบอดจากการติดเชื้อไวรัส.

ในปัจจุบันยาด้านเอชไอวีมีราคาถูกลงมาก และประเทศไทยสามารถผลิตได้เอง. ดังนั้นกองทุนประกันสังคมน่าจะพิจารณาความร่วมมือด้านเอชไอวีไว้ในชุดสิทธิประโยชน์สำหรับผู้ประกันตนที่มีการติดเชื้อเอชไอวีด้วย แม้ว่าตั้งแต่ปี พ.ศ. ๒๕๔๔ สำนักงานประกันสังคมจะจัดสรรงบประมาณเพิ่มเติมให้กับสถานพยาบาลที่ลงทะเบียนผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งจัดเป็นโรคเรื้อรังโรคหนึ่งใน ๔ โรคที่ลงทะเบียนก็ตาม. งบประมาณที่สถานพยาบาลได้รับเพิ่มเติมก็ยังไม่เพียงพอต่อการให้การรักษาสังคมผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเกือบทั้งหมดไม่ได้รับยาด้านเอชไอวีจากสถานพยาบาลด้วยงบประมาณดังกล่าว. คณะผู้วิจัยจึงทำการศึกษาดูว่ามีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินจำนวนและค่าใช้จ่ายในการ

รักษาพยาบาลผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ประกันตนกับโรงพยาบาลศิริราช และเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายในการให้บริการโดยไม่ให้ยาด้านเอชไอวีกับการให้บริการโดยให้ยาด้านเอชไอวี เพื่อประกอบการพิจารณาความร่วมมือด้านเอชไอวีไว้ในชุดสิทธิประโยชน์ของกองทุนประกันสังคม.

วิธีการศึกษา

ศึกษาจากเวชระเบียนของผู้ประกันตนกับโรงพยาบาลศิริราช และรับบริการที่โรงพยาบาลศิริราช ระหว่างวันที่ ๑ มกราคม ถึงวันที่ ๓๐ ธันวาคม พ.ศ. ๒๕๔๔ เฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวี เท่านั้น ไม่รวมถึงความเจ็บป่วยอื่นๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวี เช่น อุบัติเหตุ เป็นต้น นำข้อมูล เพศ อายุ การมารับบริการ การรับยาด้านเอชไอวี และค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของผู้ป่วย มาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา.

ผลการศึกษา

ในรอบปี พ.ศ. ๒๕๔๔ มีผู้เอาประกันตนกับโรงพยาบาลศิริราชประมาณ ๕๐,๐๐๐ คน. และมีผู้มารับบริการประมาณ ๒๐,๐๐๐ คน. ซึ่งรวมผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ๒๒๕ ราย (ร้อยละ ๑.๑ ของผู้มารับบริการ หรือร้อยละ ๐.๔๕ ของผู้ประกันตนกับโรงพยาบาลศิริราช).

การวิเคราะห์เวชระเบียนของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี, ๒๐๓ ราย (ร้อยละ ๙๐) พบข้อมูล ดังนี้

๑. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยเป็นชาย ๑๓๒ ราย (ร้อยละ ๖๕) และเป็นหญิง ๗๑ ราย (ร้อยละ ๓๕). อายุเฉลี่ย ๓๒.๕ ปี (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ๗ ปี, ค่าต่ำสุด ๒๐ ปี, ค่าสูงสุด ๖๐ ปี).

๒. จำนวนผู้ป่วยที่ควรได้รับยาด้านเอชไอวี

ผู้ป่วย ๑๗๕ ราย (ร้อยละ ๘๖) มีข้อบ่งชี้ชัดเจนที่สมควรได้รับยาด้านเอชไอวี คือมีจำนวนเซลล์ CD4 น้อยกว่า ๒๐๐, มีอาการของเอดส์ หรือมีการติดเชื้อ

ฉวยโอกาส. ผู้ป่วย ๑๓ ราย (ร้อยละ ๖.๔) ไม่มีข้อบ่งชี้ว่าจำเป็นต้องได้รับยาต้านเอชไอวี. ผู้ป่วยอีก ๑๕ รายไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะพิจารณาได้ว่ามีข้อบ่งชี้ที่จะได้รับยาต้านเอชไอวีหรือไม่. หากรวมผู้ป่วยกลุ่มนี้ไว้ในกลุ่มที่ควรได้รับยาต้านเอชไอวี จะทำให้มีผู้ป่วยที่ควรได้รับยาต้านเอชไอวีจำนวนทั้งสิ้น ๑๕๐ ราย (ร้อยละ ๕๔).

๓. การมารับบริการและค่าใช้จ่ายของผู้ป่วย

การมารับบริการแบบผู้ป่วยนอกและค่าใช้จ่าย

ผู้ป่วยมารับบริการแบบผู้ป่วยนอกรวม ๑,๖๕๒ ครั้ง, เฉลี่ย ๔.๓ ครั้งต่อคนต่อปี. โดยมีค่าใช้จ่ายในการรักษาทั้งหมด ๕๔๔,๐๔๑ บาท คิดเป็นค่าเฉลี่ย ๕๖๐ บาทต่อครั้ง (ค่าต่ำสุด ๐ บาทและค่าสูงสุด ๕,๒๕๖ บาท) หรือคิดเป็นค่าเฉลี่ย ๕,๖๗๐ บาทต่อผู้ป่วย ๑ ราย.

การมารับบริการแบบผู้ป่วยในและค่าใช้จ่าย

ผู้ป่วยจำนวน ๑๗ ราย (ร้อยละ ๒๓) ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลโดยมีจำนวนครั้งของการอยู่ในโรงพยาบาลรวมทั้งสิ้น ๖๔ ครั้ง คิดเป็น ๑.๔ ครั้งต่อผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลต่อปี หรือ ๑.๓ ครั้งต่อผู้ป่วยทั้งหมดต่อปี. ระยะเวลาของการรักษาในโรงพยาบาลรวมทั้งสิ้น ๖๗๗ วัน โดยมีระยะเวลาเฉลี่ย ๑๔.๕ วันต่อการอยู่ในโรงพยาบาล ๑ ครั้ง หรือ ๓.๓ วันต่อผู้ป่วย ๑ รายต่อปี. ค่าใช้จ่ายในการรักษาทั้งหมด ๑,๑๐๐,๔๓๑ บาท โดยคิดเป็นค่าเฉลี่ย ๑๗,๐๔๔ บาทต่อการรักษาในโรงพยาบาล ๑ ครั้ง หรือคิดเป็นค่าเฉลี่ย ๒๓,๔๑๓ บาทต่อผู้ป่วยที่ต้องรักษาในโรงพยาบาล ๑ รายต่อปี.

ค่าใช้จ่ายรวม

ค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยทั้งหมดรวมเป็นเงิน ๒,๐๔๔,๔๗๒ บาทต่อปี.

วิจารณ์

ผู้ประกันตนกับโรงพยาบาลศิริราชรายที่มีการติดเชื้อเอชไอวี มีอัตราการมารับบริการและค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลสูงกว่าผู้ประกันตนทั่วไปที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี ในระยะเวลาเดียวกัน กล่าวคือ ผู้

ประกันตนทั่วไปของโรงพยาบาลศิริราชในปี พ.ศ. ๒๕๔๔ มารับบริการแบบผู้ป่วยนอกประมาณ ๑.๔ ครั้งต่อคนต่อปี โดยมีค่าใช้จ่ายเฉลี่ยประมาณ ๓๔๐ บาทต่อครั้ง. ผู้ประกันตนทั่วไปได้รับการรักษาในโรงพยาบาล โดยเฉลี่ยประมาณ ๑.๐๓ ครั้งต่อคนต่อปี หรือประมาณ ๑.๓ วันต่อคนต่อปี. โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยของการอยู่ในโรงพยาบาลประมาณ ๕ วัน, และค่าใช้จ่ายเฉลี่ยต่อครั้งของการรักษาในโรงพยาบาลประมาณ ๑๓,๕๐๕ บาท.^(๑๖)

ค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยประกันตนกับโรงพยาบาลศิริราชที่มีการติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมดรวมเป็นเงิน ๒,๐๔๔,๔๗๒ บาทต่อปี. ค่าใช้จ่ายดังกล่าวนี้เป็นค่าใช้จ่ายเฉพาะค่ารักษาพยาบาลโดยตรง (direct medical cost) เท่านั้น, ยังมีได้รวมค่าใช้จ่ายที่ไม่เกี่ยวกับการรักษาโดยตรง (เช่น ค่าเดินทาง ค่าอาหาร ค่าที่พักของผู้ป่วยและญาติจากการที่มารับบริการที่โรงพยาบาล). ค่าใช้จ่ายอื่นๆ ที่เป็น indirect cost เช่น ค่าสูญเสียที่เกิดจากการขาดงาน และจากการตายก่อนวัยอันควรซึ่งมีมูลค่ามากกว่า ๑ ล้านบาท และ intangible cost (ค่าใช้จ่ายที่เกิดจากความเจ็บป่วยทางจิตใจและทางสังคม รวมทั้งคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี) ดังนั้นค่าใช้จ่ายโดยรวมในการรักษาผู้ป่วยโดยไม่ให้ยาต้านเอชไอวี (direct medical cost + indirect cost) จะประมาณไม่ต่ำกว่าสามล้านบาท ซึ่งหากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีตั้งแต่ในระยะแรก น่าจะลดค่าใช้จ่ายจากการรักษาพยาบาลความเจ็บป่วยที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวี ลงได้อย่างน้อยร้อยละ ๕๐.

ค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพสูงคือ stavudine, lamivudine และ nevirapine โดยบริหารยาใน ๒ สัปดาห์แรกด้วยยา ๓ ชนิดดังกล่าวแยกกันคิดเป็นค่าใช้จ่ายประมาณ ๑,๕๐๐ บาท. หลังจากนั้นจะได้รับยา GPOVIR (Stavudine + Lamivudine + Nevirapine ในเม็ดเดียวกัน) กินวันละ ๒ ครั้ง คิดเป็นเงินประมาณ ๑,๒๐๐ บาท (ผู้ป่วยน้ำหนักตัวน้อยกว่า ๖๐ กิโลกรัม) ถึง ๑,๓๒๐ บาท (ผู้ป่วย

น้ำหนักตัวมากกว่า ๖๐ กิโลกรัม) ต่อเดือน ดังนั้นค่าใช้จ่ายด้านเอชไอวีต่อคนต่อปีประมาณ ๑๕,๓๐๐ บาทถึง ๑๖,๖๔๐ บาท หรือวันละประมาณ ๔๐ บาท ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเอชไอวี ควรได้รับการตรวจจำนวนเซลล์ CD4 ปีละ ๒ ครั้งคิดเป็นค่าใช้จ่ายประมาณ ๖,๐๐๐ บาท และควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ปีละ ๒-๔ ครั้งคิดเป็นค่าใช้จ่ายประมาณ ๖๐๐ บาท ดังนั้นค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ด้วยยาต้านไวรัสโดยผู้ป่วยไม่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากการรักษาด้วยยาดังกล่าว และไม่มีภาวะเชื้อค็อชยาจะประมาณปีละ ๑๖,๙๐๐ ถึง ๑๘,๒๔๐ บาท คิดเป็นค่าใช้จ่ายวันละ ๔๖ ถึง ๕๐ บาท ดังนั้น หากผู้ป่วยประกันตนกับโรงพยาบาลศิริราชในปีพ.ศ. ๒๕๔๔ ที่มีการติดเชื้อเอชไอวี ได้รับยาต้านเอชไอวีจะคิดเป็นค่าใช้จ่ายประมาณ ๒,๘๖๒,๓๐๐ บาท ซึ่งน่าจะคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยโดยไม่ได้ให้ยาต้านเอชไอวีรวมกับผลอื่นๆ ที่ไม่สามารถแปลงเป็นค่าใช้จ่ายโดยตรงได้ เช่น คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ขวัญและกำลังใจของผู้ประกันตน ผลผลิต (productivity) จากการทํางาน เป็นต้น.

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยาดังกล่าวได้เนื่องจากแพ้ยา (พบได้น้อย) หรือจากการติดเชื้อค็อชยาจะต้องได้รับยาอื่นที่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มมากขึ้น.

ดังนั้นสำนักงานประกันสังคมควรพิจารณาให้ผู้ประกันตนสามารถเบิกจ่ายยาต้านเอชไอวี จากกองทุนประกันสังคมได้ เนื่องจาก

๑. การรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีน่าจะคุ้มค่าจากข้อมูลเบื้องต้นในรายงานนี้.

๒. ค่าใช้จ่ายของการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีในปัจจุบันประมาณวันละ ๔๐ บาทเท่านั้น และมีแนวโน้มว่าจะลดลงอีก ซึ่งค่าใช้จ่ายดังกล่าวนี้ไม่ต่างจากค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคเรื้อรังอื่นๆ เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยมากกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยเหล่านี้ก็ต้องการการรักษาตลอดชีวิตเช่นกัน.

๓. ค่าใช้จ่ายของการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี น้อย

กว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยโรคอื่นๆ ที่สำนักงานประกันสังคมรับผิดชอบค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมอยู่ในปัจจุบัน เช่น การทำฮีมอดิอะลิสในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (ประมาณปีละ ๓๐๐,๐๐๐ บาท), การรักษาผู้ป่วยมะเร็งด้วยเคมีบำบัด (ประมาณปีละ ๒๐,๐๐๐ บาท) การเปลี่ยนไตและการปลูกถ่ายไขกระดูกซึ่งรวมค่ายากภูมิคุ้มกันตามด้วย เป็นต้น.

๔. คุณภาพชีวิตและผลผลิตของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี น่าจะดีกว่าผู้ป่วยโรคต่างๆ ที่กล่าวถึงในข้อ ๒ และ ๓ เนื่องจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี มักมีอายุน้อยกว่าผู้ป่วยโรคเรื้อรังอื่นๆ (อายุเฉลี่ยของผู้ติดเชื้อเอชไอวี ประมาณ ๓๒ ปี) และน่าจะทำประโยชน์ให้สังคมได้มากกว่าและนานกว่า.

๕. องค์การอนามัยโลกได้บรรจุยาต้านเอชไอวีทั้ง ๓ ชนิดที่กล่าวถึงไว้ในรายการบัญชียาหลัก (Essential Medicines Model List) เมื่อต้นปี พ.ศ. ๒๕๔๔ แล้ว.

๖. มีแนวโน้มว่ายาต้านเอชไอวีจะถูกบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติของประเทศไทย โดยกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขได้ขอให้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติเร่งบรรจุยาต้านเอชไอวีไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากต้องการให้สถานพยาบาลของกระทรวงสาธารณสุขสามารถใช้งบประมาณของรัฐมาซื้อยาดังกล่าวเพื่อให้บริการแก่ผู้ป่วยทั่วไปได้.

ข้อเสนอแนะ

หากสำนักงานประกันสังคมจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายของยาต้านเอชไอวีสำหรับผู้ป่วยประกันตน สำนักงานประกันสังคมควรพิจารณาและเตรียมระบบต่างๆ ดังนี้

๑. จำนวนผู้ประกันตนที่ติดเชื้อเอชไอวี

จากข้อมูลของสำนักงานประกันสังคมในรอบปี ๒๕๔๔ มีผู้ประกันตนกับสำนักงานประกันสังคมทั้งสิ้น ๔.๔ ล้านคน โดยมีผู้ลงทะเบียนผู้ป่วยโรคเรื้อรังว่ามีการติดเชื้อเอชไอวีประมาณ ๖,๐๐๐ ราย (ร้อยละ ๐.๑). อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ลงทะเบียนว่ามีการติดเชื้อเอชไอวี

เป็นจำนวนผู้ป่วยที่น้อยที่สุดเท่านั้น คงจะมีผู้ประกันตนและมีการติดเชื้อเอชไอวีอีกส่วนหนึ่งที่ไม่ได้มารับบริการจากสถานพยาบาลที่ขึ้นทะเบียนไว้ เนื่องจากปัจจัยต่างๆ เช่น ยาค้านเอชไอวีมีได้รวมอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์สำหรับผู้ประกันตน, ไม่ต้องการเปิดเผยว่าตนป่วยเป็นโรคนี้ เป็นต้น. หากสำนักงานประกันสังคมต้องการคาดประมาณค่าใช้จ่ายที่แน่นอนว่าจำเป็นต้องศึกษาว่าผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่มิได้มาลงทะเบียนโรคเรื้อรังมีมาก-น้อยเพียงใด ในการนี้คาดว่าจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมดไม่เกิน ๑๐,๐๐๐ ราย.

สำหรับจำนวนผู้ป่วยที่จะเพิ่มขึ้นในแต่ละปี ยังไม่ทราบได้ชัดเจน, แต่สำนักงานประกันสังคมสามารถทราบข้อมูลเบื้องต้นได้จากการเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ลงทะเบียนโรคเรื้อรังในปี พ.ศ. ๒๕๔๔ เทียบกับปี พ.ศ. ๒๕๔๕. สำหรับผู้ประกันตนกับโรงพยาบาลศิริราชและติดเชื้อเอชไอวีมีจำนวนเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ ๕ ในปี ๒๕๔๕.

๒. ขี้อุปสรรคของการให้ยาค้านเอชไอวี

ข้ออุปสรรคของการให้ยาค้านเอชไอวีได้แก่ ผู้ป่วยที่มีจำนวนเซลล์ CD4 น้อยกว่า ๒๐๐, หรือ ผู้ป่วยที่มีอาการของเอดส์, หรือผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อฉวยโอกาส. หากใช้ข้ออุปสรรคนี้ จะมีจำนวนผู้ที่ควรได้รับยาค้านเอชไอวีร้อยละ ๔๐ ถึง ๕๕ หรือประมาณ ๔,๐๐๐ หรือ ๔,๕๐๐

๓. ประเภทของยาที่อยู่ในชุดสิทธิประโยชน์

ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาด้วยยาร่วมกัน ๓ ชนิด. ยาพื้นฐานที่ควรอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ คือ, stavudine, lamivudine และ nevirapine เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง, ปลอดภัย, ราคาไม่แพง และสามารถ

ผลิตได้ในประเทศไทยโดยองค์การเภสัชกรรม. สำหรับผู้ป่วยที่แพ้ยา (โดยเฉพาะ, nevirapine ซึ่งพบการแพ้บ่อยกว่ายาอีก ๒ ชนิด) หรือติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาทั้ง ๓ ชนิด ก็จำเป็นต้องใช้ยารุ่นอื่น ซึ่งจะรักษาได้ยากกว่าและต้องใช้ยาที่มีราคาแพงมาก และควรได้รับการรักษาจากผู้เชี่ยวชาญ. สำนักงานประกันสังคมควรรับผิดชอบค่าใช้จ่ายเฉพาะยาพื้นฐาน ๓ ชนิดดังกล่าวและยา zidovudine ซึ่งใช้ในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีของทารกในครรภ์.

๔. งบประมาณที่ต้องใช้ และระบบการตอบแทนค่าใช้จ่ายให้กับสถานพยาบาล

สำนักงานประกันสังคมสามารถกำหนดการตอบแทนค่าใช้จ่ายของยาค้านเอชไอวีให้แก่สถานพยาบาลได้หลายวิธี. โดยหลักการทั่วไป สำนักงานประกันสังคมควรกำหนดการตอบแทนค่าใช้จ่ายของยาค้านเอชไอวี ให้แก่สถานพยาบาลในลักษณะของการจ่ายร่วมกันกับสถานพยาบาล มากกว่าการตอบแทนเพิ่มเติมสำหรับโรคเรื้อรัง เช่น กำหนดค่ายาค้านเอชไอวี ไม่เกินจำนวนหนึ่ง (เช่น ๑๐,๐๐๐ บาท หรือ ๑๕,๐๐๐ บาทต่อคนต่อปี) คล้ายกับระบบการเบิกจ่ายค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็ง. ดังนั้นหากผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยยาค้านเอชไอวีจะต้องใช้งบประมาณดังตารางที่ ๑

๕. การตรวจสอบและการติดตามประเมินผล

สำนักงานประกันสังคมจะต้องมีระบบให้สถานพยาบาลทุกแห่งที่รักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีระบบการบันทึกข้อมูลที่แม่นยำและครบถ้วนตามแบบบันทึกข้อมูลที่สำนักงานประกันสังคมจัดทำขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยจะต้องได้รับการรักษาด้วยยาที่ถูกต้องอย่างต่อเนื่อง

ตารางที่ ๑

เงื่อนไข	งบประมาณต่อปี (ล้านบาท)
รายละไม่เกิน ๑๐,๐๐๐ บาทต่อปี จำนวน ๕,๐๐๐ ราย	๕๐
รายละไม่เกิน ๑๕,๐๐๐ บาทต่อปี จำนวน ๕,๐๐๐ ราย	๑.๓๕

เนื่องและต้องได้รับการติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด มิฉะนั้นอาจเกิดปัญหาเชื้อื้อยาและผลข้างเคียงของการรักษาได้. นอกจากนี้ข้อมูลดังกล่าวยังเป็นฐานข้อมูลสำคัญที่จะใช้ในการประเมินผลกระทบจากการรวมค่ายาต้านเอชไอวีในชุดสิทธิประโยชน์ และการตรวจสอบคุณภาพและมาตรฐานของการรักษาผู้ป่วยในสถานพยาบาลต่างๆ ด้วย.

๖. การสนับสนุนและส่งเสริมการป้องกันโรคเชื้อเอชไอวี ในผู้ประกันตน

สำนักงานประกันสังคมจะต้องมีระบบการสื่อสารกับผู้ป่วยและผู้ประกันตนว่า การรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีไม่ได้เป็นการรักษาที่ทำให้โรคหายขาด; การรักษาดังกล่าวเป็นเพียงการยับยั้งไม่ให้เชื้อโรคเพิ่มจำนวนเท่านั้น. สำนักงานประกันสังคมจะต้องรณรงค์และให้ความรู้แก่ผู้ประกันตนในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี (เช่น การหลีกเลี่ยงพฤติกรรมเสี่ยง) ความรู้ไปด้วย เพื่อป้องกันมิให้ผู้เอาประกันตนจะเข้าใจว่าหากตนมีการติดเชื้อเอชไอวี ก็จะได้รับค่ารักษาพยาบาล จึงไม่ระมัดระวังตนจากพฤติกรรมเสี่ยง.

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการดำเนินงานประกันสังคมโรงพยาบาลศิริราชที่อนุญาตให้ดำเนินการศึกษานายแพทย์สมเกียรติ ฉายะศรีวงศ์ ที่ช่วยกระตุ้นให้ทำการศึกษา สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยที่สนับสนุนการวิจัย และเจ้าหน้าที่หน่วยเวชระเบียนประกันสังคมที่ช่วยประสานงาน.

เอกสารอ้างอิง

๑. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection: HIV outpatient study investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
๒. Keiser P, Nassar N, Kyhl MB, Turrer D, Smith JW, Skiest D. Long-term impact of highly active antiretroviral therapy on HIV-related health care costs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:14-9.
๓. Miners AH, Sabin CA, Trueman P, Yonke M, Mocroft A, Johnson M, et al. Assessing the cost-effectiveness of HAART for adults with HIV in England. *HIV Med* 2001; 2:82-8.
๔. Garattini L, Tediosi F, Di Cintio E, Yin D, Parazzini F. Resource utilization and hospital cost of HIV/AIDS care in Italy in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Care* 2001; 13:733-41.
๕. Le Pen C, Rozenbaum W, Downs A, Mairiel F, Lilliu H, Brun C. Effect of HAART on health status and hospital costs of severe HIV-infected patients: a modeling approach. *HIV Clin Trials* 2001; 2:136-45.
๖. Moore RD. Cost effectiveness of combination HIV therapy: 3 years later. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 325-30.
๗. Sendi P, Palmer AJ, Gafni A, Battagay M. Highly active antiretroviral therapy: pharmacoeconomic issues in the management of HIV infection. *Pharmacoeconomics* 2001; 19:709-13.
๘. Schackman BR, Goldie SJ, Weinstein MC, Losina E, Zhang H, Freedberg KA. Cost-effectiveness of earlier initiation of antiretroviral therapy for uninsured HIV-infected adults. *Am J Public Health* 2001; 91:1456-63.
๙. Valenti WM. HAART is cost-effective and improves outcomes. *AIDS Read* 2001; 11:280-2.
๑๐. Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Sarge GR, et al. The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med* 2001; 344:824-31.
๑๑. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ* 2002; 324:767-80.
๑๒. รายงานประจำปีการให้บริการผู้ป่วยประกันสังคม โรงพยาบาลศิริราช. กรุงเทพมหานคร: โรงพยาบาลศิริราช; ๒๕๔๔.

Abstract Social Security Service at Siriraj Hospital for HIV-Infected Patients.

Weeraphan Polpathapee*, Anuwat Keerasuntoung**, Visanu Thamlikitkul**

*Social Security Service, **Department of Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand.

Journal of Health Science 2003; 12:223-9.

There were 226 patients with HIV-infections who were in the social security system and registered in Siriraj Hospital in 2001. Medical records of 203 patients were reviewed. Sixty-five percent of the patients were males. An average age was 32.8 years. Eighty-six percent of the patients had indications for receiving antiretroviral agents. There were 1,692 out-patient visits. The total cost for out-patient treatment was 948,141 baht and the average cost per out-patient visit was 560 baht or 4,670 baht per patient per year. Forty-seven patients were hospitalized in 84 admissions. The total cost for all hospitalizations was 1,100,431 baht and the total duration was 677 days. An average cost per admission was 17,194 baht or 23,413 baht per patient per year. The total direct medical cost was 2,048,572 baht. If all aspects of cost (direct medical, direct non-medical, indirect and intangible costs) were taken into account, provision of appropriate anti-retroviral agents to the eligible patients could be cost-effective. The social security scheme should consider providing antiretroviral agents to registered HIV infected patients.

Key words: HIV infection, social security, anti-retroviral agents

Risk Index for Predicting Complications and Prognosis in Thai Patients with Neutropenia and Fever

**METHEE CHAYAKULKEEREE, MD*,
VISANU THAMLIKITKUL, MD***

Abstract

Background : New strategies in the treatment of febrile neutropenic patients have been proposed during the past decade. It is more and more widely accepted that febrile neutropenic patients are a heterogeneous population and they have varying risks for complications and death. However, most of the data have been collected from patients in Western countries. The purpose of the study was to identify types of infection and etiologic organisms in febrile neutropenic patients at Siriraj Hospital, Thailand, and also to develop a prediction model in order to identify patients who are expected to have a favorable outcome or a low-risk subset.

Method : The medical records of chemotherapy-induced neutropenic patients with fever hospitalized at Siriraj Hospital, Thailand, from January 1999 to December 2000 were analyzed. Data included patient characteristics, epidemiological data and the potential factors at the onset of fever for predicting patient outcome. A scoring system for predicting patients with favorable outcome was developed. The scoring system developed from this study was compared with a previously used scoring system.

Results : Of 220 patients with 267 febrile neutropenic episodes, 71.8 per cent had hematologic malignancies and 28.2 per cent had solid tumors. Bacteremia was found in 61 episodes (22.8%) and gram negative bacilli were the most common causative organism in bacteremia (88.6%). Overall mortality was 17.7 per cent. Multivariate analysis revealed that the factors predicting outcome were burden of illness, control of cancer, duration of neutropenia and dehydration. The scoring system developed from this set of data revealed that a score ≥ 16 identified patients with a favorable outcome with a specificity of 90.2 per cent, sensitivity of 76.6 per cent and positive predictive value of 85.4 per cent.

Conclusion : The causative organisms of bacterial infections in febrile neutropenic patients in Thailand are still gram negative bacteria. The locally developed risk index has a fair accuracy to identify patients with favorable outcome and may be used to identify patients suitable for less aggressive treatment strategies.

Key word : Agranulocytosis, Neutropenia, Febrile Neutropenia, Prognosis

CHAYAKULKEEREE M & THAMLIKITKUL V
J Med Assoc Thai 2003; 86: 212-223

* Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand.

Chemotherapy-induced neutropenia in cancer and hematologic malignancy patients is almost always associated with infections⁽¹⁾. This complication usually limits effective chemotherapeutic treatment in those patients. Neutropenic patients presenting with fever are usually treated empirically with broad-spectrum antimicrobials⁽²⁾. Despite such prompt treatment, the complications and mortality rate in febrile neutropenic patients remain high. In a large series, the mortality reported ranged from 4 per cent to 30 per cent of episodes⁽³⁻⁵⁾. In 1997, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) developed guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever⁽⁶⁾. The guideline recommendation is to treat all patients with a homogeneous regimen. In most of the febrile neutropenic episodes, the causative organisms were unknown and bacteremia was identified in only 22 per cent-32 per cent of the patients in most reports^(5,7-12). Over the past decade, there has been a clear shift in the infecting organisms from gram negative bacilli to gram positive cocci in the United States and Europe, and currently 60 per cent-70 per cent of the episodes of bacteremia are due to gram positive cocci^(13,14).

Recent investigations suggest that neutropenic patients with fever are a heterogeneous population, with subsets with varying risks regarding response to initial therapy, development of serious medi-

cal complications and mortality. An increased understanding of febrile neutropenia over the past decade has given clinicians the ability to identify patients with expected favorable outcome or, in other words, these patients with a lower risk of serious medical complications or mortality. Talcott et al have developed a clinical prediction classifying patients into four risk groups. They suggested that neutropenic patients with controlled cancer and no serious comorbidity who develop fever in an outpatient setting are at low risk, with an expected rate of serious medical complications of less than 5 per cent⁽¹⁵⁾. The ability to differentiate reliably between favorable and unfavorable outcome subsets was further developed by the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) by using a scoring system. The characteristics used in the MASCC scoring system were burden of illness, no hypotension, no chronic obstructive pulmonary disease, solid tumor or no previous fungal infection, no dehydration, outpatient status and age less than 60 years. A score ≥ 21 can identify low-risk patients with a positive predictive value of 91 per cent, specificity of 68 per cent and sensitivity of 71 per cent⁽¹⁶⁾.

Because of the changing situation and new knowledge concerning febrile neutropenia, it has now become possible to evaluate not only the nature of empirical antibiotic therapy for such patients, but

also the setting in which such therapy is delivered (17-19). Many studies have shown that patients in a low-risk subset can be treated safely with oral antibiotics and/or as an outpatient (20-26).

Although several studies in the United States and Europe have been performed to investigate the causative organism and outcome in febrile neutropenic patients, data in developing countries is lacking. Kanitsap et al reviewed 147 patients with hematologic malignancy with 64 episodes of febrile neutropenia at Siriraj Hospital, Thailand, from January to June 1998. They found that 22 per cent of the patients had bacteremia and the most common causative pathogens identified from blood were gram negative bacilli which accounted for 18 per cent of all episodes of febrile neutropenia (82% of all bacteremia). However, this study did not identify the potential factors for predicting favorable outcome (12).

The purpose of this study was to identify the types of infection and etiologic organisms in febrile neutropenic patients and also to develop a prediction model to identify patients who are expected to have favorable outcome or a low-risk subset.

MATERIAL AND METHOD

Patients

Patients with febrile neutropenic episodes who were admitted to Siriraj Hospital, Thailand from January 1999 to December 2000 were included in the study. All of the patients' records which were coded for agranulocytosis (D70) using ICD-10 were reviewed. Patients who met the following eligibility criteria were included in the analysis: neutropenia (absolute neutrophil count $< 500/\mu\text{l}$) that was related to chemotherapy for hematologic malignancy or solid tumor, temperature greater than 38°C and age older than 12 years. Patients who received antibiotics for treating febrile neutropenic episodes concurrently with chemotherapeutic agents, and patients who died within 24 hours of admission were excluded.

Data extraction

The following data were extracted from the patients' medical records: patient's age, gender, underlying cancer, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status, number of courses and regimens of chemotherapeutic agents, use of growth factors and antibiotic prophylaxis, onset of fever at presentation, duration since the first day of the last episode of chemotherapy to hospitalization, duration of neutropenia, temperature, blood pressure, pulse rate

and respiratory rate. Laboratory data included total leukocyte count, absolute neutrophil count, absolute monocyte count, absolute phagocyte count, platelets, hemoglobin, blood urea nitrogen, creatinine, electrolytes, alanine transaminase, aspartate transaminase, alkaline phosphatase, total bilirubin, albumin, globulin and chest radiograph. Microbiological results and susceptibility profiles were also recorded for further analysis.

Operational definitions

Control of cancer

Control of cancer was assessed using the diagnostic information available in the medical records. For patients with leukemia, uncontrolled cancer was defined as the absence of documented complete remission. For patients with lymphoma or solid tumors, uncontrolled cancer was defined as either development of new lesions, ≥ 25 per cent enlargement of a measurable lesion while receiving chemotherapy or other evidence of treatment failure such as progressive cancer symptoms.

Burden of illness

Burden of illness was categorized into three groups. No or mild symptoms included patients who had no or minimal clinical signs and symptoms. Moderate symptoms included patients who had moderate clinical signs and symptoms with stable vital signs. Severe symptoms and moribund included patients who arrived bed-bound with clinical sepsis or who had unstable vital signs and needed close monitoring or intensive care.

Occurrence of fever

Occurrence of fever was categorized into outpatient or inpatient. The inpatient setting was defined as a patient who developed fever during his/her hospitalization or within 72 hours of discharge.

Co-morbidity

Co-morbidity was defined as significant blood loss requiring blood transfusion, respiratory failure needing intubation, altered mental state, presence of mucositis, presence of superficial fungal infection, diarrhea, abdominal pain, nausea/vomiting, central intravenous catheter insertion, dehydration requiring intravenous treatment, suspected spinal cord compression, severe pre-existing cardiac diseases, chronic pulmonary diseases, diabetes, history of surgery within 6 weeks, previous febrile neutropenia, previous inva-

sive fungal infection, previous antifungal treatment within the last 6 months, previous antibiotic treatment within 7 days and other serious diseases.

Dehydration

Dehydration was defined as volume depletion, i.e. combined sodium and water deficit. Signs of volume depletion included one or more of the followings; reduced skin turgor, dry oral mucous membrane, decreased axillary sweating, postural hypotension, hypotension.

Classification of fever

Fever was classified into fever of unknown origin (FUO), clinically documented infection and microbiologically documented infection.

Outcome measure

Patients' final outcomes were categorized using the parameters of survival, serious complications, modification of initial treatment, relapse of fever within 5 days of resolution, and the time taken for the fever to resolve after starting antibiotics

Patients were classified into two groups according to the outcome :

- Favorable outcome : Patients whose fever resolved within 5 days of starting treatment and without serious medical complications.
- Unfavorable outcome : Death from any causes or development of serious medical complications or modification of initial antibiotic treatment or relapse of fever after resolution or fever not yet resolved after 5 days of treatment.

Statistical analysis

The data were analyzed using descriptive statistics. Student's *t*-test or Mann-whitney U test, Chi-square test or Fisher's exact test were used for univariate analysis. A multiple logistic regression model was used for multivariate analysis. All statistical tests were two-sided and $p < 0.05$ was considered significant. Based on the logistic model, a prediction score was calculated for each patient. Patients with scores higher than the threshold constituted the group with favorable outcome. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value

Table 1. Causative organisms isolated from the patients.

Organisms	All culture (N)	%	Blood cultures (N)	%
Gram negative bacteria	86	87.8	54	88.6
<i>Escherichia coli</i>	25	25.5	16	26.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24	24.5	17	27.9
<i>Klebsiella</i> spp	13	13.2	10	16.4
Nonfermentative gram negative rod	6	6.1	3	4.9
<i>Enterobacter</i> spp	5	5.1	2	3.3
<i>Salmonella</i> group D	3	3.1	2	3.3
<i>Aeromonas</i> spp	2	2.1	1	1.6
<i>Proteus</i> spp	2	2.1	0	0
<i>Vibrio cholera</i> non O1 non O139	2	2.1	2	3.3
<i>Salmonella</i> group B	1	1.0	1	1.6
<i>Morganella morganii</i>	1	1.0	0	0
<i>Vibrio fluvialis</i>	1	1.0	0	0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1.0	0	0
Gram positive bacteria	12	12.2	7	11.4
<i>Streptococcus</i> spp	4	4.0	3	4.9
<i>Enterococcus</i> spp	2	2.1	0	0
MSSA	2	2.1	2	3.3
MRSA	1	1.0	0	0
Coagulase Negative Staphylococcus	1	1.0	1	1.6
<i>Corynebacterium</i> spp	1	1.0	0	0
<i>Bacillus</i> spp	1	1.0	1	1.6
Total	98	100	61	100

of the system were computed. The data set in the present study was used to validate the scoring system developed by the Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index⁽¹⁶⁾. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of both sets were also compared.

RESULTS

The medical records of 433 episodes coded as D70 (agranulocytosis) during the 2 years from January 1999 to December 2000 were identified. 344 episodes met the criteria for febrile neutropenia. 77 episodes were excluded because of inadequate data (56 episodes), concurrent chemotherapy and antimicrobials (14 episodes) and death within 24 hours (7 episodes). Therefore, there were 267 episodes from 220 patients suitable for analysis.

Out of 267 episodes, 98.5 per cent of the cases were hospitalized on medical wards and 1.5 per cent were in the department of Surgery, Obstetrics & Gynecology, Orthopaedic Surgery and Radiation Therapy.

99 patients (45%) were male. Mean age was 44.7 years (SD = 18, range 13-91). 158 patients (71.8%) had hematologic malignancies, of which acute leukemia (101 patients or 45.9%) and lymphoma (42 patients or 19.1%) were the most common underlying diseases. The other 62 patients (28.2%) had solid tumors, 17 patients (7.7%) had breast cancer and 16 patients (7.3%) had sarcoma. 75 patients (28.1%) received growth factors and 6 patients (2.2%) received antibiotic prophylaxis.

The source of infection was unknown in 139 episodes (52.1%) and this group was classified as FUO, whereas, 38 episodes (14.2%) were classified as clinically documented infection, and 90 episodes (33.7%) which had culture proven data were classified as microbiologically documented infection. The common sites of infection of patients with clinically documented infection were lung (42.1%), perineum (21.1%) and soft tissue (18.4%). Most of the patients with microbiologically documented infection were classified as primary bacteremia (55.6%), whereas, urinary tract (17.8%) and soft tissue (10%) were the second and third most common source of infection.

There were 94 clinical specimens taken from patients with 267 episodes that had a positive culture (35.2%). 61 culture-positive specimens (22.8%) were taken from blood. There were 4 episodes that had 2 positive culture specimens. Two episodes had a positive culture with same organisms from pus and blood

specimens, one was *Escherichia coli* and another was *Vibrio cholerae*. *Streptococcus* spp was found in blood and urine from a patient. One patient with osteomyelitis had *Escherichia coli* in pus and group B streptococcus in blood. The other culture-positive specimens were urine (6%), pus (3.7%), sputum (1.5%), stool (0.4%), synovial fluid (0.4%) and urethral swab (0.4%).

98 organisms grew from the clinical specimens as shown in Table 1. Most of the causative organisms were gram negative bacteria that accounted for 86 specimens (87.8 %). Gram positive bacteria were found in 12.2 per cent. 8 episodes had polymicrobial infections. Two sets of blood grew two organisms each (*Escherichia coli* & *Klebsiella* spp, and *Aeromonas* spp & *Klebsiella* spp). One patient grew *Streptococcus* spp from blood culture and *Escherichia coli* from pus simultaneously as mentioned previously. Three pus specimens grew dual organisms which were *Escherichia coli* & *Pseudomonas aeruginosa*, nonfermentative gram negative rods & *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella* spp & *Enterococcus* spp. One urethral swab grew *Corynebacterium* spp & *Enterobacter* spp and one urine culture grew *Escherichia coli* & *Enterobacter* spp.

The antimicrobial drugs given to the patients are shown in Table 2. The most commonly used antimicrobial regimen was ceftazidime plus amikacin which was prescribed in 204 episodes (76.4%).

Out of 267 episodes, 159 episodes met the criteria for high-risk or unfavorable outcome and 108 episodes met the criteria for low-risk or favorable

Table 2. Antibiotics given to the patients with febrile neutropenia.

Antibiotic	Frequency of prescription	%
Amikacin	242	44.4
Ceftazidime	239	43.9
Metronidazole	17	3.1
Cefepime	11	2.0
Clindamycin	8	1.5
Cloxacillin	7	1.3
Ceftriaxone	5	0.9
Ciprofloxacin	4	0.7
Imipenem	4	0.7
Netilmicin	3	0.6
Ampicillin	1	0.2
Gentamicin	1	0.2
Cefpirom	1	0.2
Amoxicillin/clavulanic	1	0.2
Meropenem	1	0.2

outcome. The mortality rate in 220 neutropenic patients with fever was 17.7 per cent. The cause of death was due to infection in 97.4 per cent. Antimicrobial treatments were modified in 92 episodes (34.5%) because of poor response to treatment. Common complications that occurred during treatment of 267 episodes were hypotension (10.1%), respiratory failure (10.1%), serious bleeding (4.9%) and alteration of consciousness (4.1%).

Of 228 episodes in which patients survived, 17 (7.5%) episodes relapsed, 117 (51.3%) episodes subsided within 5 days and 111 (48.7%) episodes still

had fever for more than 5 days. All of these episodes and the patients who died during treatment were classified as unfavorable outcome.

Potential factors for predicting outcome of febrile neutropenic patients were analyzed by univariate analysis. The factors shown in Table 3 were observed to be statistically significant. Multivariate analysis revealed only 4 independent factors that had a statistically significant association with poorer outcome in the patients as shown in Table 4. They were burden of illness, control of cancer, duration of neutropenia and dehydration.

Table 3. Univariate analysis of potential factors for predicting outcome in febrile neutropenic patients.

Factors	Outcome				P
	Unfavorable N = 159	%	Favorable N = 108	%	
Male	83	52.2	38	35.2	0.009
Mean age (SD), year	44.7 (16.7)		45.0 (19.2)		0.875
Underlying diseases					
Acute leukemia	95	59.7	41	38.0	<0.001
Chronic leukemia	5	3.1	3	2.8	
Myeloma	5	3.1	1	0.9	
Lymphoma	26	16.4	21	19.4	
Other hematologic malignancies	0	0	1	0.9	
Breast cancer	10	6.3	8	7.4	
Lung cancer	4	2.5	5	4.6	
Sarcoma	1	0.6	17	15.7	
Other solid tumors	13	8.2	11	10.2	
Uncontrolled cancer	143	89.9	48	44.9	<0.001
Number of courses of chemotherapy, median (interquartile range)	3 (3)		3 (3)		
Number of regimens of chemotherapy, median (interquartile range)	2 (1)		2 (1)		
Burden of illness					
No or mild	19	11.9	79	69.4	<0.001
Moderate	85	53.5	31	28.7	
Severe	55	34.6	2	1.9	
ECOG performance status					
0	0	0	1	0.9	<0.001
1	21	13.2	68	63	
2	52	32.7	29	26.9	
3	43	27.0	9	8.3	
4	43	27.0	1	0.9	
Use of growth factor	42	26.4	33	30.6	0.548
Use of antibiotic prophylaxis	6	3.8	0	0	0.084
Mean duration from first day of last course of chemotherapy (SD), days	11.5 (13.7)		7.6 (6.6)		0.017
Mean duration of neutropenia (SD), days	11 (6.3)		8.3 (4.6)		<0.001
Onset of fever at presentation					
≤ 24 h	87	54.7	36	33.3	0.006
> 24-48 h	32	20.1	28	25.9	
> 48-72 h	19	11.9	23	21.3	
> 72 h	21	13.2	21	19.4	
Occurrence of fever in hospital	82	51.6	34	31.5	0.002
Temperature ≥ 39°C	83	52.2	48	44.4	0.263
Systolic blood pressure < 90 mmHg	17	10.7	1	0.9	0.004

Table 3. Univariate analysis of potential factors for predicting outcome in febrile neutropenic patients (Continue).

Factors	Outcome				P
	Unfavorable N = 159	%	Favorable N = 108	%	
Diastolic blood pressure < 60 mmHg	21	13.2	1	0.9	0.001
Pulse rate \geq 120/min	66	41.5	27	25	0.008
Respiratory rate $>$ 20/min	58	36.5	21	19.4	0.004
Significant blood loss	58	36.5	9	8.3	< 0.002
Respiratory failure	10	6.3	0	0	0.007
Altered mental state	27	17.0	5	4.6	0.004
Mucositis	57	36.1	16	14.8	< 0.001
Superficial fungal infection	44	27.8	16	14.8	0.019
Diarrhea	46	28.9	12	11.1	0.001
Abdominal pain	28	17.6	7	6.5	0.014
Nausea/vomiting	29	18.2	13	12.0	0.232
Diarrhea	46	28.9	12	11.1	0.001
Central intravenous catheter insertion	8	5.0	1	0.9	0.088
Dehydration	66	41.5	7	6.5	0.001
Spinal cord compression	3	1.9	0	0	0.275
Underlying heart diseases	2	1.3	0	0	0.516
Underlying pulmonary diseases	1	0.6	3	2.8	0.307
Diabetes mellitus	10	6.3	6	5.6	1
Surgery within 6 weeks	7	4.4	5	4.6	1
Previous febrile neutropenia	73	47.7	25	23.6	< 0.001
Previous fungal infection	1	0.6	5	4.7	0.042
Antifungal treatment within 6 months	12	7.7	6	5.6	0.668
Antibiotic treatment within 7 days	36	22.6	13	12.0	0.042
Co-morbid diseases	7	4.4	3	2.8	0.774
Hemoglobin < 8 g/dl	79	49.7	42	38.9	0.107
Median leukocytes (interquartile range), / μ l	600 (630)		750 (662.5)		0.037
Median absolute neutrophils (interquartile range), / μ l	92 (227)		145 (272.5)		0.057
Median absolute monocytes (interquartile range), / μ l	34 (71)		65.5 (109.5)		< 0.001
Median absolute polymorphonuclear leukocytes (interquartile range), / μ l	202 (336)		289 (377.5)		0.005
Median platelets (interquartile range), / μ l	32,000 (58,000)		68,500 (111,500)		< 0.001
Blood Urea Nitrogen \geq 20 mg/dl	43	27.2	13	12.5	0.007
Creatinine \geq 2 mg/dl	6	3.8	6	5.7	0.551
Sodium \geq 150 mmol/L	1	0.6	0	0	1
Potassium < 3.5 mmol/L	68	43.3	38	36.9	0.368
Bicarbonate < 24 mmol/L	77	49.0	57	55.3	0.386
Alanine Transaminase \geq 74 U/L	28	21.9	5	7.6	0.021
Aspartate Transaminase \geq 80 U/L	30	23.4	10	11.1	0.244
Alkaline phosphatase \geq 117 U/L	56	43.8	20	31.7	0.151
Bilirubin \geq 2 mg/dl	29	22.8	4	6.5	0.010
Albumin < 2.5 mg/dl	25	18.0	6	8.7	0.118
Globulin \geq 3.5 mg/dl	45	33.8	15	23.8	0.209
Abnormal chest radiograph	115	72.8	90	84.9	0.030
Classification of fever					
Fever of unknown origin	68	42.8	71	65.7	0.001
Clinically documented infection	26	16.4	14	13.0	
Microbiologically documented infection	65	40.9	23	21.3	
Antimicrobial susceptibility	56	35.2	21	19.5	0.632

The MASCC scoring system was used to validate this set of data and examine the trade-offs between sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (16). When using the threshold scores

of 21 and 22, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value was 88.8 per cent and 78.5 per cent, 45.5 per cent and 75 per cent, 52.8 per cent and 68.3 per cent, and 85.5 per

Table 4. Factors associated with the outcomes from the multivariate analysis.

Factors	OR (95% CI)	P
Burden of illness : moderate	3.94 (1.78, 8.73)	0.001
Burden of illness : severe	18.59 (3.55, 97.49)	0.001
Controlled cancer	0.21 (0.09, 0.50)	<0.001
Duration of neutropenia for 1 additional day	1.17 (1.08, 1.26)	<0.001
No dehydration	0.17 (0.05, 0.55)	0.003

Table 5. The scoring system developed from local data.

Characteristic	Weight
Burden of illness : no or mild symptoms	8
Burden of illness : moderate symptoms	4
Controlled cancer	5
Expected time of neutropenia (day) : 0-3	8
Expected time of neutropenia (day) : 4-10	4
Expected time of neutropenia (day) : 11-15	2
No dehydration	5

cent and 83.6 per cent respectively. A scoring system was also developed from this data set in order to identify the low-risk subgroup. The factors that were statistically significant in the multivariate model were used to create the scoring system as shown in Table 5. Then the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of this scoring system were also examined as shown in Table 6.

The MASCC scoring system was compared to the scoring system developed from this data set as determined by the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves as shown in Fig. 1. The scoring system locally developed had an area under the curve of 0.908 (95% CI 0.870-0.945), whereas, that of the MASCC scoring system was 0.803 (95% CI 0.748-0.858).

DISCUSSION

Although previous studies have demonstrated a shift of pathogenic bacteria in febrile neutropenic patients from gram negative organisms to gram positive organisms, the data observed in the present study did not show that shift. Gram negative bacteria remained the core organisms and were isolated in 87.8 per cent of microbiologically documented infections in febrile neutropenic patients in Siriraj Hos-

pital. Prior sets of data from Siriraj Hospital and the Royal Army Hospital, Thailand, also failed to demonstrate a shift from gram negative to gram positive bacteria (12,27). The increased use of central intravenous catheters may be responsible for the increase in gram positive pathogens found in Western countries. Only 9 patients in the present study had a central intravenous catheter in place.

In 267 episodes of febrile neutropenia, 61 episodes had a positive blood culture (22.8%) and 50 episodes of these were classified as primary bacteremia. This observation did not differ from the previous study in the same hospital which reported bacteremia in 22 per cent (12). Other studies have also reported bacteremia in febrile neutropenic patients ranging from 22 per cent to 32 per cent (5,7-12). Among gram negative bacteria, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* were the most common causative organisms in both bacteremia and overall infections, followed by *Klebsiella pneumoniae*. Most organisms were susceptible to antimicrobials prescribed by the physicians. The most common antimicrobials prescribed for treating febrile neutropenic patients were ceftazidime and amikacin which were active to all isolates of gram negative bacteria. So, the extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing organism was not the main problem. Only 7 episodes (11.4%) found gram positive bacteria in blood cultures. *Streptococcus* spp and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) were the most common causes of gram positive bacteremia in 3 and 2 episodes respectively. Thus, the most appropriate antimicrobials for treating febrile neutropenia should cover mainly gram negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*. Although there is controversy concerning the use of vancomycin for the initial treatment in febrile neutropenic patients, the data from the present study indicated that vancomycin is not necessary for initial

Table 6. Clinical prediction performance of the locally developed scoring system.

Score	Sensitivity	Specificity	PPV*	NPV**
12	91.6	64.3	63.8	91.1
13	82.2	81.8	77.2	86.0
14	81.3	83.9	79.1	85.7
15	76.6	89.5	84.3	83.7
16	76.6	90.2	83.4	83.8
17	60.7	93.8	91.5	76.5

* PPV = Positive Predictive Value

** NPV = Negative Predictive Value

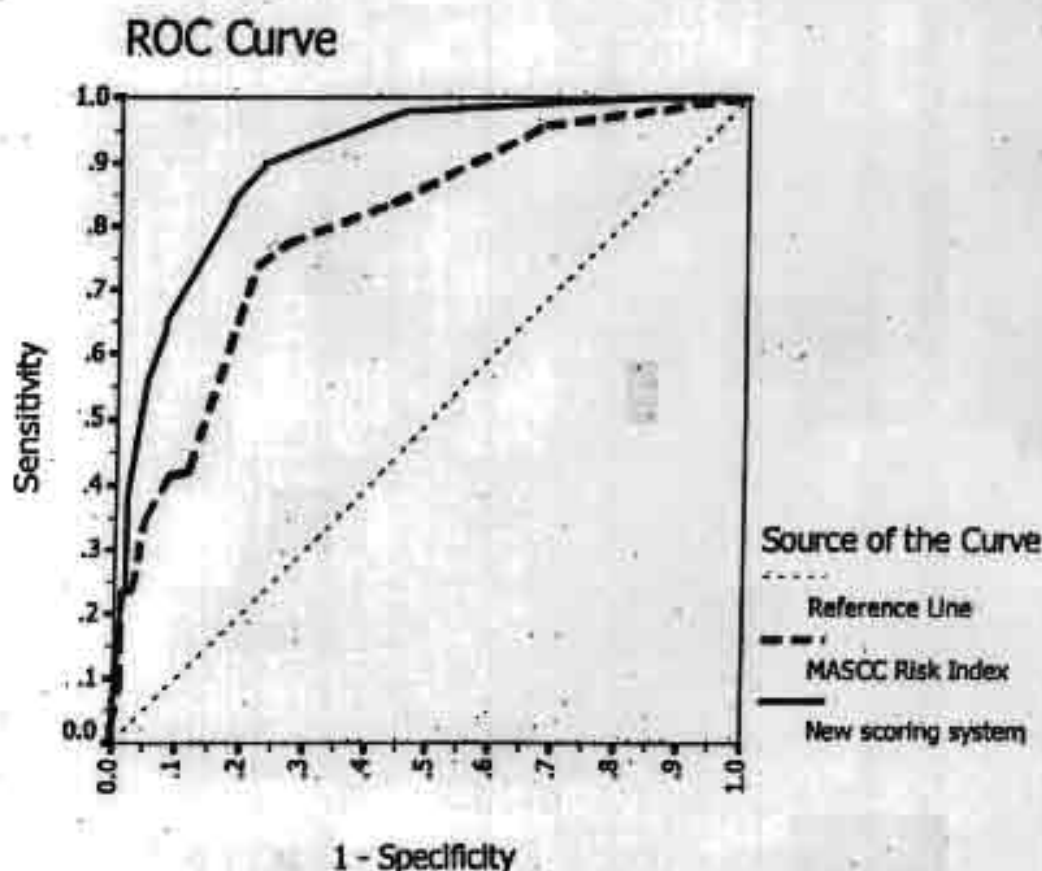


Fig. 1. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves for the MASCC Scoring System and the locally developed scoring system using local data.

empirical treatment but it could be considered in some specific patients with an increased risk for acquiring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)(28).

Appropriate treatments may vary for febrile neutropenic patients who are at substantially different risk. There is general acceptance that febrile neutropenic patients comprise a heterogeneous popu-

lation. The identification of these low-risk patients has led to changes in treatment regimens, including changes in antimicrobial therapy, mode of antibiotic administration and treatment setting. Several clinical trials have demonstrated the safety and efficacy of oral antibiotics for low-risk patients(24-26). Talcott et al demonstrated the factors defining the high-risk subgroup include in-patient status, or outpatient status with serious concurrent co-morbidity or patients with uncontrolled cancer(15). By using the scoring system, Klastersky et al demonstrated that weighting of the potential risk factors led to more precise identification of a low-risk subgroup. With a threshold score of 21, the prediction had sensitivity of 71 per cent, specificity of 68 per cent, positive predictive value of 99 per cent and negative predictive value of 36 per cent for patients with favorable outcome or low-risk subgroups(16).

Despite many studies which have demonstrated the ability of the scoring system to differentiate low-risk subgroup patients and have led to the development of new guidelines(29), data from developing countries with different epidemiological and socioeconomic backgrounds is lacking. The MASCC scoring system was used to validate this data set and the authors found that for a threshold score of 21, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value was 88.8 per cent, 45.5 per cent, 52.8 per cent and 85.5 per cent respectively. When using a threshold score of 22, the specificity became higher (75%). Therefore, if the MASCC scoring system is to be used in Thai patients, the threshold score of 22 is more accurate in predicting the outcome.

A scoring system to identify the low-risk subgroup was developed using the data from Thai patients. It was found that a threshold score of 16 had a low misclassification rate with a sensitivity of 76.6 per cent, specificity of 90.2 per cent, positive predic-

tive value of 85.5 per cent and negative predictive value of 83.8 per cent in predicting a favorable outcome. Looking at the ROC curve, the locally developed scoring system had an area under the curve greater than that of the MASCC scoring system and, is therefore, more accurate in predicting patient outcome.

Among the factors expected to be predictors for unfavorable outcome (underlying diseases, duration of neutropenia and co-morbidity), only the duration of neutropenia was included in the model. Underlying disease was shown to be statistically significant in the univariate analysis but was not in the multivariate model. This was due to the fact that patients with hematologic malignancies usually had a longer duration of neutropenia because of poor bone marrow recovery. Thus, duration of neutropenia was an independent risk factor for predicting patient outcome. Co-morbidity did not show a significant difference between the groups because of the small number of patients.

In conclusion, this retrospective study revealed that the epidemiology of causative organism in febrile neutropenic patients is different from Western countries. A locally developed scoring system with a threshold score of 16 can identify a low-risk subgroup accurately. However, the locally developed scoring system needs to be validated on another set of data collected during different periods and the data prospectively collected before it can be adopted for use in clinical practice.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors wish to thank Dr. Yingyong Chintammitr for his kind suggestions and Mr. Suthipol Udompuntharak for his help with statistical analysis. Dr. Visanu Thamlikitkul is a recipient of Senior Researcher Scholar of the Thailand Research Fund.

REFERENCES

1. Bodey GP, Buckley M, Sathre YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996; 64: 328-40.
2. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Eng J Med* 1971; 284: 1061-5.
3. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1998; 148: 2561-8.
4. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Eng J Med* 1986; 315: 552-8.
5. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 1978; 137: 14-29.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP. Guidelines from the infectious diseases society of America: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
7. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combination of amikacin and carbenicillin with or without ceftazidime as empirical treatment of febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 1983; 1: 597-603.
8. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Ceftazidime combination with short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Eng J Med* 1987; 317: 1692-8.
9. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Prospective randomized comparison of three antibiotic regimens for empirical therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 263-70.
10. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163: 951-8.
11. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119: 584-93.
12. Kanitsap N, Auewarakul C. Outcome of febrile neutropenia in patients with leukemia and lymphoma in Siriraj Hospital. *Siriraj Hosp Gaz* 1999; 51: 857-65.
13. Zimmer 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.
14. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 495-507.
15. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rules. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-22.
16. Klasterky J, Paesmans M, Rubenstein EB, 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.
17. Rolston KVI. New trends in patient management: Risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 515-21.
18. Rolston KVI, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenic patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 223-37.
19. Leong DCS, Kinlay S, Ackland S, et al. Low-risk febrile neutropenia in a medical oncology unit. *Aust NZ J Med* 1997; 27: 403-7.
20. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: A pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994; 12: 107-14.
21. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: Results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98: 224-31.
22. Rubinstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993; 71: 3640-6.
23. Uzun O, Anaissie EJ. Outpatient therapy for febrile neutropenia: Who when and how? *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 317-20.

24. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbrales C, et al. Out-patient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: A prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1999; 85: 213-9.
25. Kern WV, Comejta A, de Bock R, Langenack J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-8.
26. Freifeld 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.
27. Leelasuppari S. Febrile neutropenia. In: An update on infectious diseases V. Infectious Diseases Association of Thailand 1997: 230-45.
28. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: Pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 503-7.
29. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with fever. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.

ดัชนีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนและการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยไทยที่มีเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำและมีไข้

เมธี ขยะกุลศิริ, พบ*, วิทยุ อรรถลิขิตกุล, พบ*

บทนำ : แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำและมีไข้ได้เปลี่ยนแปลงไปในปัจจุบัน การศึกษาในต่างประเทศพบว่าระดับความรุนแรงของเชื้อก่อโรคได้เปลี่ยนจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และผู้ป่วยกลุ่มนี้มีลักษณะทางคลินิกแตกต่างกับมาและมีอาการพยากรณ์โรคที่หลากหลายจนมีการศึกษาปัจจัยที่ช่วยในการทำนายการพยากรณ์โรค แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาถึงปัจจัยดังกล่าวในคนไทย

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาระดับความรุนแรงของเชื้อก่อโรคและปัจจัยที่ช่วยทำนายการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยไทยที่มีเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำและมีไข้

วิธีการศึกษา : เก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลศิริราชที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการเกิดเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำจากยาเคมีบำบัดและมีไข้ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2542 ถึงเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2543

ผลการศึกษา : ผู้ป่วย 220 คนมีเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำและมีไข้จำนวน 267 ครั้ง โดยเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดร้อยละ 71.8 และผู้ป่วยโรคเนื้องอกอื่นร้อยละ 28.2, มีการติดเชื้อในกระแสเลือดร้อยละ 22.8 โดยพบเป็นแบคทีเรียแกรมลบร้อยละ 88.8, อัตราตายรวมร้อยละ 17.7 และปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคได้แก่ ความรุนแรงของการเจ็บป่วย, การตอบสนองของการรักษาด้วยเคมีบำบัด, ระยะเวลาของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและภาวะขาดน้ำ ระบบคะแนนที่สร้างขึ้นโดยใช้เกณฑ์แบ่งที่ 16 คะแนนสามารถคาดคะเนผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคได้ โดยมีความจำเพาะร้อยละ 90.2, ความไวร้อยละ 78.8 และคุณค่าการพยากรณ์ (positive predictive value) ร้อยละ 85.4

สรุป : เชื้อก่อโรคส่วนมากในผู้ป่วยไทยที่มีเม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำและมีไข้ ยังคงเป็นเชื้อแกรมลบ ปัจจัยพยากรณ์โรคโดยใช้ระบบคะแนน สามารถคาดคะเนการพยากรณ์โรคได้ดีและอาจนำไปสู่การพัฒนาแนวทางการรักษาคืบ

คำสำคัญ : อะนทราไซคลีน, เม็ดเลือดขาวในเลือดต่ำ, ไข้, พยากรณ์โรค

เมธี ขยะกุลศิริ, วิทยุ อรรถลิขิตกุล

จดหมายเหตุมหาแพทยฯ 2548; 86: 212-223

* สาขาวิชาโรคติดเชื้อและอวัยวะศาสตร์เขตร้อน, ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์, กรุงเทพฯ 10700

Breastfeeding and Its Relation to Child Nutrition in Rural Chiang Mai, Thailand

RATANA PANPANICH, MD*,
KANNIKA VITSUPAKORN, MPH*,
BERNARD BRABIN, MD**, ***

Abstract

A cross-sectional study was conducted to evaluate current breastfeeding practices among a population in a remote rural area of Chiang Mai, Thailand. Three hundred and ninety-five women with children aged less than 36 months were studied. Mothers were interviewed and anthropometric status of children was assessed. Seventy per cent of them were from a hill-tribe ethnic group and 30 per cent were Thai. The results showed that breastfeeding was highly prevalent amongst the hill-tribe population especially in uneducated multiparous women. Only 53.6 per cent of children were exclusively breastfed in the first six months of life. Breastfeeding tended to be continued until or beyond the age of one year but complemented with other foods. For children aged up to 6 months, the prevalence of undernutrition, wasting and stunting in the exclusively breastfed group was 0.0 per cent, 1.9 per cent and 7.7 per cent, respectively, compared to 2.1 per cent, 4.3 per cent and 8.5 per cent, respectively in partial/non-breastfed children ($p > 0.05$). For children aged between 7-12 months, the undernutrition, wasting, and stunting in the exclusively breastfed group was 23.1 per cent, 15.4 per cent and 7.7 per cent, respectively, compared to 13.4 per cent, 7.3 per cent and 9.8 per cent, respectively in partial/non-breastfed children ($p > 0.05$). For children older than one year ($n = 201$), 12 were exclusively breastfed and six of them were undernourished. In the partial/non-breastfed group, 70 of 189 were undernourished ($p > 0.05$). The results showed that children were more likely to be malnourished as age increases in either exclusively breastfed or partial/non-breastfed group. This may not be a breastfeeding issue but the weaning practices. Appropriate food supplementation and correct weaning practices are essential in order to maintain nutritional status in children beyond six months of age.

Key word : Breastfeeding, Child Nutrition, Ethnic Groups

PANPANICH R, VITSUPAKORN K, BRABIN B

J Med Assoc Thai 2003; 86: 415-419

* Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand.

** Tropical Child Health Group, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK.

*** Emma Kinderziekenhuis, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands.