นิพนธ์ต้นฉบับ | Original Article

ปัจจัยพยากรณ์ โอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสโรงพยาบาลศรีสะเกษ

Prognostic factors of non-survivor leptospirosis, Si Sa Ket Hospital

*ทวีวุฒิ เต็มเอี่ยม, พบ.**
*Tawevoot Tem-eiam, M.D.**
**กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีสะเกษ จังหวัดศรีสะเกษ ประเทศไทย 33000*
**Internal Medicine Department, Si Sa Ket Hospital, Si Sa Ket Province, Thailand, 33000*
Corresponding author. E-mail address: tawevoot@gamil.com
Received: 21 May 2020. Revised: 30 June 2020. Accepted: 3 August 2020

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : เลปโตสไปโรสิส เป็นโรคติดต่อจากสัตว์สู่คนที่สำคัญ จังหวัดศรีสะเกษมีอัตราป่วยด้วยโรคนี้สูงเป็นอันดับต้นๆ ของประเทศไทยและมีจำนวนผู้เสียชีวิตมากที่สุดของประเทศในปี พ.ศ. 2560

วัตถุประสงค์ : เพื่อทราบอัตราป่วยตาย ลักษณะทั่วไป อาการและอาการแสดงทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกรับและหาปัจจัยพยากรณ์โอกาสการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่วินิจฉัยสุดท้ายด้วยโรคเลปโตสไปโรสิส โรงพยาบาลศรีสะเกษ

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาแบบ prognostic retrospective cohort study ผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2560 ที่ได้รับการสรุปเวชระเบียนผู้ป่วยในโดยอายุรแพทย์ว่าเป็นโรคเลปโตสไปโรสิส คำนวณขนาดตัวอย่างได้อย่างน้อย 161 ราย วิเคราะห์และนำเสนอด้วย สถิติเชิง พรรณนา และเชิงวิเคราะห์ด้วย survival analysis (Cox-proportional hazard)

ผลการศึกษา : จำนวนผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสทั้งหมดในช่วงเวลาจำนวน 399 ราย เสียชีวิต 47 ราย (อัตราป่วยตายร้อยละ 11.8) ปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตที่ตรวจพบแรกรับ 4 ปัจจัย คือ อายุเกิน 45 ปี (aHR=2.3) หายใจเร็วเกิน 27 ครั้ง/นาที (aHR=4.2) ระดับอัลบูมินต่ำกว่า 2.5 g/dL (aHR=2.1) และ AST/ALT ratio ≥ 2 (aHR=2.0) ส่วนปัจจัยการดำเนินโรคที่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต คือ oliguria (HR=6.0), shock (HR=43.2), thrombocytopenia (HR=7.0), pulmonary hemorrhage (HR=5.0) และ respiratory failure (HR=112.1)

สรุป : การทราบปัจจัยพยากรณ์โอกาสการเสียชีวิตตั้งแต่แรกรับ รวมถึงการดำเนินโรคในระหว่างการรักษาตัวในโรงพยาบาล และนำไปปรับใช้เพื่อเฝ้าระวังผู้ป่วยเหล่านี้อย่างใกล้ชิดตั้งแต่ระดับโรงพยาบาลชุมชน จะสามารถช่วยพยากรณ์โรคได้รวดเร็ว และลดอัตราการตายด้วยโรคนี้ลงได้

คำสำคัญ : เลปโตสไปโรสิส ปัจจัยพยากรณ์ การเสียชีวิต การดำเนินโรค

วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ 2563;35(2): 393-404

ABSTRACT

Background : Leptospirosis is one of the most important zoo notic diseases with high incidence rates, especially in tropical countries. Si Sa Ket, one of Thailand's northeastern provinces, has been recognized with being in the top highest morbidity rates and had the highest number of death cases in 2017.

Objectives : To interpret the case fatality rates, characteristics, clinical signs and symptoms, the laboratory finding and determine the prognostic factors predicting the likelihood of death in patients diagnosed with Leptospirosis at Si Sa Ket Hospital

Methods : A prognostic retrospective cohort study practiced in diagnosed of leptospirosis on medical records in 2017. The calculated sample size was at least 161 people, analyzed with descriptive statistics and survival analysis.

Results : The total number of leptospirosis cases was 399. There were 47 death cases (CFR of 11.8%). The prognostic factors since the first admission comprised 4 factors which were (1) over 45 years old. (aHR = 2.3),(2) respiratory rate greater than 27 times / minute (aHR = 4.2), (3) albumin levels lower than 2.5 g / dL (aHR = 2.1) and (4) AST / ALT ratio ≥ 2 (aHR = 2.0,). The progression of the disease considered as raising the possibility of death were oliguria (HR = 6.0), shock (HR = 43.2,), thrombocytopenia (HR = 7.0), pulmonary hemorrhage (HR = 5.0) and respiratory failure (HR = 112.1).

Conclusion : Recognizing the prognostic factors predicting the likelihood of death since the first admission and the progression of the disease during hospitalization would be beneficial for adopting more efficient surveillance to enhance the monitoring of patients and be able to early management for reduce the mortality rate of the disease.

Keywords : Leptospirosis, Prognostic factors, Death, Disease progression

Med J Srisaket Surin Buriram Hosp 2020;35(2): 393-404

หลักการและเหตุผล

เลปโตสไปโรสิส เป็นโรคติดต่อจากสัตว์สู่คนที่สำคัญ อัตราการเกิดโรคสูงในประเทศเขตร้อน[1] ประเทศไทยเคยมีการระบาดใหญ่ของโรคเลปโตสไปโรสิสในปี พ.ศ. 2543 มีรายงานผู้ป่วย รวม 14,285 ราย เสียชีวิต 362 รายอัตราป่วย 23.1 ต่อประชากรแสนคน อัตราป่วยตายร้อยละ 2.5 เกิดมากในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ซึ่งมีรายงานผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตถึงร้อยละ 85.0[2] หลังจากนั้น อัตราป่วยของประเทศลดลงทุกปีเริ่มคงที่ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 อัตราป่วยอยู่ที่ 5-7 ต่อแสนประชากร[3] จังหวัดศรีสะเกษ เป็นจังหวัดที่มีอัตราการเกิดโรคสูง มีอัตราการเกิดโรคที่ 20-40 ต่อแสนประชากร ซึ่งสูงกว่าระดับประเทศ (3-5 ต่อแสนประชากร) ทุกปี[4] ในปี พ.ศ. 2560 สำนักระบาดวิทยา ได้รับรายงานผู้ป่วยโรค

เลปโตสไปโรสิส 3,508 ราย เสียชีวิต 69 ราย อัตราป่วย 5.3 ต่อประชากรแสนคนอัตราป่วยตาย ร้อยละ 2.0 จังหวัดที่มีอัตราป่วยสูงสุด ได้แก่ ศรีสะเกษ 52.8 ต่อประชากรแสนคนจังหวัดที่มีผู้เสียชีวิตสูงสุด ได้แก่ ศรีสะเกษ 16 ราย[5] แต่จากการสังเกต ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก ปี พ.ศ. 2560 พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยสุดท้ายเป็นเลปโตสไปโรสิส และเสียชีวิต มากกว่าปกติซึ่งน่าจะมากกว่าจำนวนที่มีการรายงานไปในเบื้องต้น จากการทบทวนงานวิจัยก่อนหน้านี้ เกี่ยวกับอัตราป่วยตาย และ ปัจจัยพยากรณ์การเสียชีวิตของผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส อัตราป่วยตายในการศึกษาอื่น พบร้อยละ 14-18[6-8] ส่วนปัจจัยพยากรณ์มีหลากหลายตัวแปรที่สำคัญ ซึ่งมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ตั้งแต่ อายุ[9,10] hemodynamic disturbance hypotension[7,11-13] ระดับ serum creatinine และระดับ serum potassium[7,9] ภาวะ oliguria[7-9,12,13] ตรวจร่างกายพบเสียงปอดผิดปกติ[7,12,13] และค่า AST/ALT ratio สูง[6] ดังนั้น ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาถึงอัตราป่วยตายของเลปโตสไปโรสิสในโรงพยาบาลศรีสะเกษ ปี พ.ศ. 2560 รวมถึงลักษณะต่างๆ ที่สามารถนำมาช่วยเป็นปัจจัยพยากรณ์ความรุนแรงของผู้ป่วยในพื้นที่ เพื่อจะได้นำไปช่วยในการดูแลรักษาผู้ป่วยตั้งแต่ระยะเริ่มต้นต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบอัตราป่วยตายของผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัยสุดท้ายเป็นเลปโตสไปโรสิส ปี พ.ศ. 2560 โรงพยาบาลศรีสะเกษ

2. เพื่อทราบลักษณะทั่วไป อาการและอาการแสดงทางคลินิก ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกรับในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยสุดท้ายเป็นเลปโตสไปโรสิส ปี พ.ศ. 2560 โรงพยาบาลศรีสะเกษ

3. เพื่อหาปัจจัยพยากรณ์โอกาสการเสียชีวิตของผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส โรงพยาบาลศรีสะเกษ ปี พ.ศ. 2560

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ prognostic retrospective cohort study

ประชากรที่ศึกษา คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยสุดท้ายเป็นเลปโตสไปโรสิสตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560-31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 โรงพยาบาลศรีสะเกษ

เก็บข้อมูล โดยการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในหลังการรักษาสิ้นสุดและจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลศรีสะเกษที่ได้รับการสรุปเวชระเบียนโดยอายุรแพทย์ว่าเป็นโรคเลปโตสไปโรสิสค้นแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยเหล่านั้นในขณะรับการรักษาในโรงพยาบาล นำมาบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (case record form) การคำนวณขนาดตัวอย่างใช้ การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย 2 กลุ่ม (Testing two independent means Formula)[14] แทนค่าด้วยค่าเฉลี่ยของ ค่าความเข้มข้นในเลือด (Hematocrit, Hct) และอัตราส่วนผู้ป่วยจากการศึกษาก่อนหน้านี้[7] แทนค่าด้วย ค่าเฉลี่ยของ Hct ในกลุ่มที่เสียชีวิต (mean1) =29.1 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (sd1) = 5.4 ค่าเฉลี่ยของ Hct ในกลุ่มที่รอดชีวิต (mean2) = 32.7 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (sd2) 6.6 อัตราส่วนของผู้ป่วยรอดชีวิตต่อผู้ป่วยเสียชีวิต (r) = 6 ค่าความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 (alpha) = 0.05 ค่าความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 2 (beta) = 0.2 ได้กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยรอดชีวิต (n1) = 138 ราย กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเสียชีวิต (n2) = 23 จำนวนขนาดตัวอย่างน้อยที่สุดที่ต้องการ คือ 138+23 = 161 ราย การศึกษานี้ต้องการศึกษาผู้ป่วยทั้งปี จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยสุดท้ายเป็นเลปโตสไปโรสิส ในปีพ.ศ. 2560 โรงพยาบาลศรีสะเกษทั้งหมด มีจำนวน 399 รายจึงจะใช้ข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมด 399 ราย

เกณฑ์การคัดออกคือ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถค้นเวชระเบียนผู้ป่วยในครั้งที่มารักษาด้วยการวินิจฉัยสุดท้ายเลปโตสไปโรสิสในปี พ.ศ. 2560 ได้

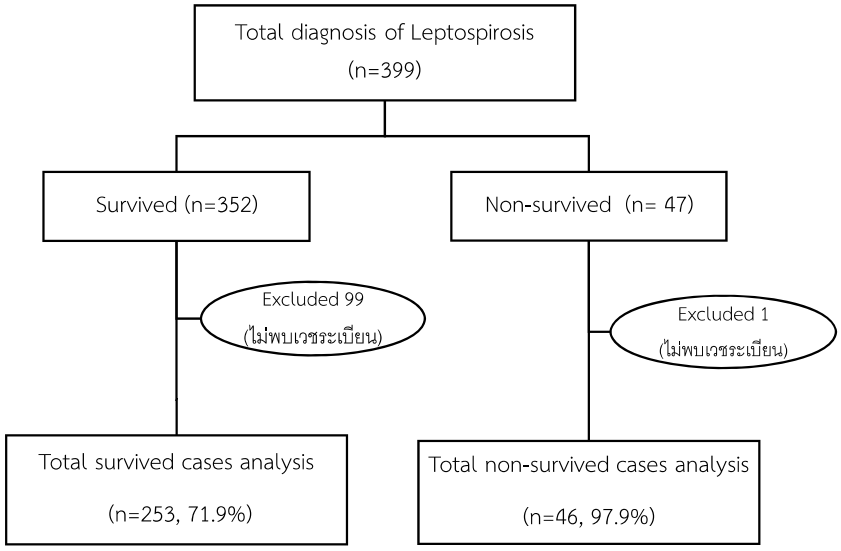
สถิติที่ใช้วิเคราะห์ ใช้สถิติ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean±sd) ค่ามัธยฐาน ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ที่ 1 และ 3 (median, IQR) ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล ทดสอบความแตกต่างของข้อมูลด้วย chi square test, exact probability test,

independent t-test, Wilcoxon sign rank test, survival analysis นำเสนอโดย Kaplan-Meier survival curve และหาปัจจัยพยากรณ์ด้วย Cox–proportional Hazard test

การศึกษานี้ ผ่านการรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลศรีสะเกษ หมายเลข COE No. 006/2563 เลขที่โครงการ 032/2563

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยในที่ได้รับการวินิจฉัยสุดท้ายเป็น leptospirosis โรงพยาบาลศรีสะเกษทั้งหมดตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 มีจำนวน 399 รายจำหน่ายด้วย เสียชีวิต 47 ราย และทุเลา 352 ราย คิดเป็นอัตราป่วยตาย ร้อยละ 11.8 ข้อมูลที่นำแฟ้มประวัติมาทบทวนได้จำนวน 299 ราย จำแนกเป็นเสียชีวิต 46 ราย ร้อยละ 97.9 และรอดชีพ 253 ราย ร้อยละ 71.9 เวลารวมทั้งสิ้น 1,622.4 วันนอน (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 Study flow diagram

ระยะเวลาการเสียชีวิตด้วยโรคเลปโตสไปโรสิสหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลศรีสะเกษพบมากที่สุดในช่วง 24 ชั่วโมงแรก จำนวน 27 ราย ร้อยละ 58.7 ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มมีอาการจนถึงวันที่มาโรงพยาบาล ในกลุ่มผู้เสียชีวิต 3.1±1.6 วัน ในกลุ่มรอดชีพ 3.4±2.0 (p=0.49) ระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาลศรีสะเกษ ในกลุ่มผู้เสียชีวิต 2.7±4.4 วัน (ต่ำสุด 5 ชั่วโมง สูงสุด 19 วัน) ในกลุ่มรอดชีพ 5.9±5.4 วัน (ต่ำสุด 6 ชั่วโมง สูงสุด 35 วัน)

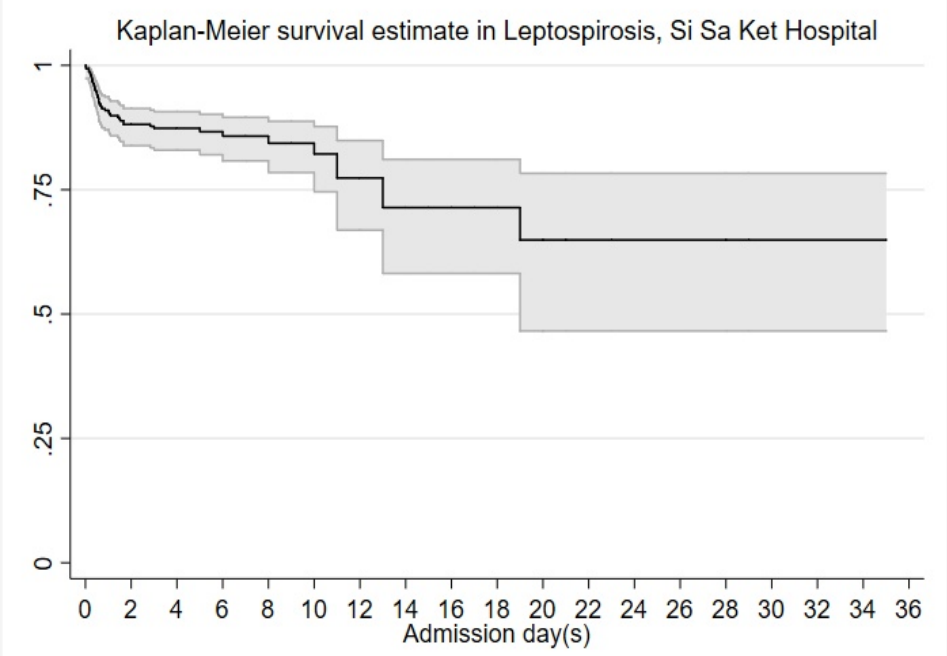
ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย สัดส่วนของผู้รอดชีวิตเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง ร้อยละ 85.8 และ 79.7 ตามลำดับ (p=0.24) อายุเฉลี่ยในผู้รอดชีวิตมีอายุที่น้อยกว่าผู้เสียชีวิต ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาชีพทำนา และไม่มีโรคประจำตัว ประวัติการดื่มสุรามีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (p=0.05) ในขณะที่ประวัติการสูบบุหรี่ ไม่แตกต่างกัน (p=0.52) ประเภทของการมารับการรักษาของผู้ป่วยในกลุ่มเสียชีวิต ส่วนใหญ่ถูกส่งต่อมาจากโรงพยาบาลชุมชน ส่วนที่ส่งตัวมาจากคลินิกหรือโรงพยาบาลเอกชน ไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิต (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสที่รักษาในโรงพยาบาลศรีสะเกษ จำแนกตามการรอดชีพ (n=299)

Characteristics	Survivors (n= 253)	Non-survivors (n= 46)	p-value
เพศ			0.24
ชาย	206(81.4%)	34(73.9%)	
หญิง	47(18.6%)	12(26.1%)	
อายุ (ปี) (mean±sd)	47±15.5	53±13.6	0.01
อายุ ≥ 45 ปี	146(57.9%)	37(80.4%)	0.004
อาชีพ			0.03[a]
ทำนา	162(65.6%)	37(84.1%)	
รับจ้าง	34(13.8%)	7(15.9%)	
สวนยางพารา	3(1.2%)	0(0.0%)	
อื่นๆ	48(19.4%)	0(0.0%)	
โรคประจำตัว			0.45
ไม่มี	174(73.7%)	30(68.2%)	
มี	62(26.27%)	14(31.82%)	
การดื่มสุรา			0.05
ไม่ดื่ม	90(37.7%)	15(33.3%)	
ดื่มประจำ	95(39.8%)	21(46.7%)	
ดื่มนานๆ ครั้ง	49(20.5%)	5(11.1%)	
เคยดื่ม(หยุดนานกว่า 1 เดือน)	5(2.1%)	4(8.9%)	
การสูบบุหรี่			0.52[a]
ไม่สูบ	120(50.6%)	27(61.4%)	
สูบประจำ	94(39.7%)	13(29.6%)	
สูบนานๆ ครั้ง	22(9.3%)	4(9.1%)	
เคยสูบ(หยุดนานกว่า 1 เดือน)	1(0.4%)	0(0.0%)	
ประเภทการเข้ารักษา			0.01
มาเอง	42(16.6%)	3(6.6%)	
ส่งต่อจากโรงพยาบาลชุมชน	188(74.3%)	43(93.5%)	
ส่งต่อจากคลินิกหรือเอกชน	23(9.1%)	0(0.0%)	

[a]exact probability test

กราฟแสดงอัตราการรอดชีพ ตามจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาล แสดงจำนวนผู้รอดชีวิตจะลดลงอย่างรวดเร็วตั้งแต่วันแรกที่รับรักษาและเริ่มชะลอเมื่อวันที่ 3 หลังจากวันที่ 19 จะไม่พบผู้เสียชีวิตอีก และจำหน่ายผู้ป่วยทั้งหมดได้ ภายหลังการรับการรักษาในโรงพยาบาลศรีสะเกษ 35 วัน (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 แผนภูมิการรอดชีพ Kaplan-Meier และแถบ 95% confidence interval ในผู้ป่วยวินิจฉัยสุดท้ายเป็นเลปโตสไปโรสิส ตามจำนวนวันที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลศรีสะเกษ

อาการและอาการแสดงแรกรับในทั้งสองกลุ่มพบความแตกต่างในอาการไข้ และปวดศีรษะ ซึ่งกลุ่มที่เสียชีวิตจะพบน้อยกว่า (p=0.05 และ p<0.001 ตามลำดับ) แต่จะพบอาการตาแดงและปวดท้องมากกว่า (p=0.015 และ p=0.028 ตามลำดับ) การตรวจร่างกายพบชีพจรเร็ว หายใจเร็ว และเสียงปอดผิดปกติ มากกว่าในกลุ่มเสียชีวิต (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงแรกรับในผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสที่รักษาในโรงพยาบาลศรีสะเกษ จำแนกตามการรอดชีพ (n=299)

Symptoms & Signs	Survivor (n=253)	Non-survivor (n=46)	p-value
อาการ			
ไข้	241(95.3%)	38(82.6%)	0.01
ปวดศีรษะ	142(58.4%)	7(15.2%)	<0.001
ตาแดง	21(8.5%)	10(21.7%)	0.02
ปวดน่อง	42(16.7%)	8(17.4%)	1.00
ปวดกล้ามเนื้อ	176(69.8%)	31(67.4%)	0.73
ไอ	91(36.0%)	14(30.4%)	0.51
น้ำมูลไหล	17(6.7%)	2(4.4%)	0.75
ท้องเสีย	62(24.9%)	16(34.8%)	0.20

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงแรกรับในผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสที่รักษาในโรงพยาบาลศรีสะเกษ จำแนกตามการรอดชีพ (n=299)(ต่อ)

Symptoms & Signs	Survivor (n=253)	Non-survivor (n=46)	p-value
ตรวจร่างกาย			
Body temperature (°C), (mean ± sd)	37.64±1.1	37.52±1.1	0.49
Systolic blood pressure (mmHg), (mean ± sd)	107.1±20.6	110.9±35.9	0.31
PR (/min), mean ± sd	98.0±19.6	113.0±25.7	<0.001
PR ≥ 100 (n, %)	118(46.6%)	34(73.9%)	0.001
RR (/min), mean ± sd	22.8±5.5	31.8±8.3	<0.001
RR ≥ 28 (n,%)	33(13.0%)	29(63.0%)	<0.001
Conjunctiva suffusion (n,%)	63(25.4%)	13(28.3%)	0.72
Jaundice (n,%)	97(38.5%)	24(52.2%)	0.10
Abnormal lung sound (n,%)	45(17.8%)	24(52.2%)	<0.001

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ที่พบว่ามีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มเมื่อแรกรับ ในกลุ่มของการตรวจ Complete blood count (CBC) พบ Hct, wbc และ platelet ในกลุ่มเสียชีวิตที่มีค่าเฉลี่ยที่ต่ำกว่า ($p<0.05$) ค่าการทำงานของไต BUN, Cr และ eGFR ในกลุ่มเสียชีวิตมีค่าเฉลี่ยที่สูงกว่า ($p<0.001$) ค่าการทำงานของตับ (liver function test) total protein และ serum albumin ในกลุ่มเสียชีวิตมีค่าเฉลี่ยต่ำกว่า ($p<0.001$) total bilirubin, direct bilirubin และค่า aspartate aminotransferase (AST) ในกลุ่มเสียชีวิตมีค่าเฉลี่ยที่สูงกว่า และ aminotransferase (AST) / alanine aminotransferase (ALT) ratio หรือค่า AAR ในกลุ่มที่เสียชีวิต ก็สูงกว่าเช่นกัน ส่วน electrolyte พบค่า Potassium (K) สูงกว่า และค่า HCO_3 ต่ำกว่า ในกลุ่มที่เสียชีวิตเมื่อทดสอบใช้คะแนนเพื่อทำนายความรุนแรงของโรคโดยใช้ The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) และ Sepsis-related organ failure assessment (SOFA) พบมีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มผู้เสียชีวิตมีคะแนนสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกรับในผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสที่รักษาในโรงพยาบาลศรีสะเกษ จำแนกตามการรอดชีพ (n=299)

Laboratory finding	Survivor (n=253)		Non-survivor (n=46)		p-value
	mean	±sd	mean	±sd	
Complete Blood Count					
Hematocrit (%)	33.4	6.6	29.3	6.3	<0.001
<30% (n, %)	71	28.2	24	53.3	0.001
White blood cell count(/uL) (median, IQR)	10,800	7,700, 13,800	7,700	3,400, 14,100	0.02[b]
WBC < 7,000 (n, %)	52	20.7	20	44.4	0.001
% Neutrophil	80.1	13.7	77.2	19.1	0.23

ตารางที่ 3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกรับในผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสที่รักษาในโรงพยาบาลศรีสะเกษ จำแนกตามการรอดชีพ (n=299)(ต่อ)

Laboratory finding	Survivor (n=253)		Non-survivor (n=46)		p-value
	mean	±sd	mean	±sd	
% Lymphocyte	13.4	12.4	14.4	17.0	0.63
Platelets (/uL)(median,IQR)	66,000	28,000, 126,000	23,000	17,000, 43,000	<0.001[b]
Platelets<100,000(n, %)	171	67.9%	42	93.3%	<0.001
BUN (mg/dL)(median,IQR)	32.9	18.2, 55.7	50.5	37.2, 74.4	<0.001[b]
Cr (mg/dL) (median, IQR)	2.2	1.1, 4.2	4.3	2.28, 5.66	<0.001[b]
Cr ≥ 2 (n, %)	130	51.8%	36	80.0%	<0.001
eGFR (median, IQR)	35	14, 78	13	9, 28	<0.001[b]
eGFR≤60	16	64.5	43	95.6	<0.001
Total Protein (g/dL)	5.8	0.9	5.2	1.0	<0.001
Albumin (g/dL)	3.0	0.6	2.5	0.5	<0.001
Albumin <2.5(n, %)	40	17.7%	21	46.7%	<0.001
Globulin (g/dL)	2.9	0.6	2.7	0.7	0.11
Total Bilirubin(mg/dL)(median, IQR)	2.3	1.1, 5.5	4.0	2.3, 10.4	0.001[b]
TB ≥ 3 (n, %)	95	41.9%	29	64.4%	0.005
Direct Bilirubin(mg/dL)(median, IQR)	1.4	0.4, 3.2	2.6	1.4, 6.8	<0.001[b]
Indirect Bilirubin(mg/dL) (median, IQR)	1.0	0.6,2.1	1.4	0.8, 3.2	0.33[b]
AST (U/L)(median, IQR)	77	47, 132	143.5	81, 432	<0.001[b]
ALT (U/L) (median, IQR)	48.5	34, 89	55	40.5, 111	0.09[b]
ALP (U/L) (median, IQR)	133	89, 191	121	81, 213	0.92[b]
ALP (U/L) (median, IQR)	133	89, 191	121	81, 213	0.92[b]
AST/ALT ratio (median, IQR)	1.6	1.1, 2.3	2.5	1.6, 3.9	< 0.001[b]
AST/ALT ratio ≥ 2 (n, %)	82	36.0%	29	65.9%	<0.001
Electrolyte					
Sodium (m Eq/L)	134.6	5.2	135.8	7.6	0.18
Potassium (m Eq/L)	3.5	0.6	4.1	1.0	<0.001
≥ 4.5 (n, %)	15	6.0%	12	26.7%	<0.001
Chloride (m Eq/L)	99.5	7.2	98.6	6.7	0.41
HCO3(m Eq/L)	20.3	4.5	15.0	5.8	<0.001
< 20 (n, %)	115	45.8%	37	82.2%	<0.001
APACHE Ⅱ score	9.4	9.7	15.2	4.3	<0.001[b]
SOFA score	4.5	2.5	6.5	2.0	<0.001[b]

[b] Wilcoxon sign-rank test

นำลักษณะตัวแปรที่พบความแตกต่างมาวิเคราะห์หาค่าความเสี่ยงทีละตัวแปรด้วย Cox-proportional hazard ค่าแสดงในตารางที่ 4 และนำมาใส่ในสมการเดียวกัน เพื่อที่จะหาตัวแปรพยากรณ์ที่จะช่วยในการพยากรณ์โอกาสของการเสียชีวิตตามปัจจัยแรกรับของผู้ป่วย ตัวแปรที่นำมาวิเคราะห์ร่วมกันหากเป็นตัวแปรที่เป็นค่าต่อเนื่องจะนำมาแบ่งชั้น เพื่อให้ง่ายต่อการนำไปใช้ในทางปฏิบัติ โดยการแบ่งจะใช้ตัวเลขจากงานวิจัยอื่นเพื่อให้มีการเปรียบเทียบได้ชัดเจน ตัวแปรที่มีความซ้ำซ้อนกันและตัวแปรที่เป็นประวัติหรืออาการที่ไม่สามารถวัดได้จะไม่ถูกนำมาใส่ในสมการด้วย ตัวแปรที่ใส่เริ่มต้นทั้งหมด 15 ตัวประกอบด้วย เพศ อายุ≥45 ปี PR≥100/min, RR≥28 / min, abnormal lung sound, Hematocrit (%) <30%White blood count<7,000 /uL, platelets<100,000/uL, Cr≥2 mg/dL, eGFR<60, albumin<2.5 g/dL, total Bilirubin≥3 mg/dL, AST/ALT ratio≥2, Potassium ≥4.5 m Eq/L และ HCO_3< 20m Eq/L แล้วใช้ stepwise method ในการคัดเลือกตัวแปรในสมการสุดท้ายใช้ค่า p<0.05 ได้ตัวแปรพยากรณ์ทั้งหมด 4 ตัวแปร คือ อายุ≥45 ปี RR ≥ 28 /min, albumin<2.5 g/dL, และ AST/ALT ratio ≥ 2 (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 Cox-proportional hazard analysis จำแนกรายตัวแปรและ ปัจจัยพยากรณ์การรอดชีพ

Variables	Hazard Ratio (HR) (95% CI)	AdjustedHarzard ratio (aHR)(95% CI)	p-value
Characteristics			
Male	0.6 (0.3-1.2)	-	-
Age ≥45 years	2.6 (1.3-5.5)	2.3 (1.1-4.9)	0.03
Physical examinations			
PR ≥ 100/min	2.4 (1.3-4.8)	-	-
RR ≥ 28/min	6.5 (3.5-12.0)	4.2(2.2-7.9)	<0.001
Abnormal lung sound	3.5(2.0-6.3)	-	-
Laboratory finding			
Hematocrit (%)<30%	2.2(1.2-4.0)	-	-
White blood count < 7,000/dL	2.5 (1.4-4.6)	-	-
Platelet<100,000/dl	5.2 (1.6-16.7)	-	-
Cr ≥ 2 mg/dL	2.9(1.4-6.0)	-	-
eGFR<60	9.0(2.2-37.0)	-	-
Albumin<2.5 g/dL	3.1 (1.7-5.6)	2.1(1.1-3.9)	0.02
Total Bilirubin ≥ 3 mg/dL	1.9 (1.0-3.6)	-	-
AST/ALT ratio ≥ 2	2.7(1.5-5.1)	2.0 (1.1-3.9)	0.03
Potassium≥ 4.5 mmol/L	3.8 (2.0-7.4)	-	-
HCO_3< 20 mmol/L	4.2 (1.9-9.5)	-	-

หลังรับการรักษาแล้วติดตามดูการดำเนินโรคระหว่างรักษา พบปัจจัยการดำเนินโรคที่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส สูงสุดคือ Respiratory failure (on respirator) รองลงมาคือ Shock (Received inotropic drug), thrombocytopenia (platelet<100,000/dL), oliguria (urine output<400 cc/day) และ pulmonary hemorrhage ตามลำดับ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 การดำเนินโรคและความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตระหว่างเข้ารับการรักษาของผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส ในโรงพยาบาลศรีสะเกษ

Progression of symptoms	Death/ survived (n)	Hazard Ratio	95% CI of Hazard ratio	p-value
Oliguria	22/19	6.0	3.2 - 11.2	< 0.001
Hemoptysis	6/20	1.2	0.5 - 2.9	0.69
Conscious change	8/17	1.7	0.8- 3.6	0.21
Convulsion	4/5	2.6	0.9 - 7.4	0.07
Shock (Received inotropic drug)	45/104	43.2	5.9 -313.9	< 0.001
Thrombocytopenia	43/173	7.0	1.7- 28.9	0.01
Abnormal PT/INR/PTT	14/43	0.9	0.4 - 2.0	0.87
Pulmonary hemorrhage	26/28	5.0	2.7 - 9.2	< 0.001
Receive blood component	17/60	1.0	0.5 –2.0	0.92
Hemodialysis	12/22	1.9	0.9 - 3.8	0.09
NI pneumonia	2/16	0.2	0.1 - 1.0	0.05
NI UTI	1/3	0.8	0.1 - 6.3	0.87
Respiratory failure (on respirator)	46/43	112.1	15.4– 816.6	<0.001

วิจารณ์

อัตราป่วยตายด้วยโรคเลปโตสไปโรสิสของโรงพยาบาลศรีสะเกษในปี พ.ศ. 2560 คือร้อยละ 11.8 เมื่อเทียบกับการรายงานโรคระดับประเทศในปี พ.ศ. 2560 คือ ร้อยละ 2.0 และมีรายงานผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสที่เสียชีวิตของจังหวัดศรีสะเกษในปี พ.ศ. 2560 มีจำนวน 16 ราย[5] แต่เมื่อดูจากการสรุปเวชระเบียนจากการสรุปสุดท้ายของอายุรแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษในปีเดียวกันนี้ พบเสียชีวิตทั้งหมด 47 ราย ซึ่งมากกว่าในระบบการรายงานโรคถึง 2.9 เท่า ซึ่งอาจจะเกิดจากความล่าช้าในการสรุปเวชระเบียน ร่วมกับการสรุปวินิจฉัยสุดท้ายอาจจะไม่ตรงกับวินิจฉัยแรกรับ ซึ่งทำให้การส่งต่อข้อมูลเข้าระบบรายงานมีข้อมูลที่ไม่ตรงกันได้ และเมื่อเทียบอัตราป่วยตายกับการศึกษาก่อนหน้านี้จะพบอยู่ที่ร้อยละ 14-18[6-8] จะเห็นว่าอัตราป่วยตายไม่มีความแตกต่างกันมากนัก

ปัจจัยจากลักษณะทั่วไป พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตโดยเฉพาะหากผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 45 ปี ขึ้นไป[9,10] ซึ่งพบคล้ายกันในหลายการศึกษา ปัจจัยการตรวจร่างกายพบเสียงปอดที่ผิดปกติพบว่าเป็นปัจจัยพยากรณ์ในหลายการศึกษาเช่นกัน[7,12,13] บ่งบอกถึงภาวะแทรกซ้อนของอาการรุนแรงที่ตรวจพบได้ โดยเฉพาะ pulmonary hemorrhage ซึ่งการดำเนินโรคนี้จะเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตได้ ผลทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น พบภาวะที่ส่งผลต่อการทำงานของตับและไตเป็นหลักตามการเกิดพยาธิสภาพของโรคนี้ที่เคยรู้จักกัน

ในชื่อของ Weil's disease[15] โดยเฉพาะ AST/ALT ratio (AAR) ≥ 2[12] ที่พบว่ามีความสำคัญ และบ่งบอกถึงภาวะการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหรือตับถูกทำลายแบบเฉียบพลัน[6,16]

การศึกษานี้ใช้ปัจจัยพยากรณ์ที่ได้มาจากการตรวจแรกรับของผู้ป่วย เพื่อให้สามารถนำมาใช้เพื่อการเฝ้าระวังผู้ป่วยที่เพิ่งเข้ารับการรักษาและสามารถพยากรณ์ได้อย่างรวดเร็ว ช่วยเป็นแนวทางการตัดสินใจดูแลผู้ป่วยในระยะต่อไป โดยเฉพาะในโรงพยาบาลชุมชนที่ไม่มีอายุรแพทย์ หากพบว่ามีปัจจัยพยากรณ์ดังแสดงในผลการศึกษา จะได้ตัดสินใจในการส่งต่อมารักษาในโรงพยาบาลที่มีศักยภาพมากกว่าได้เร็วขึ้น จะช่วยให้โอกาสในการรอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นด้วย ส่วนการดำเนินโรคสามารถนำมาปรับใช้ในโรงพยาบาลที่มีอายุรแพทย์หรือโรงพยาบาลที่รับการส่งต่อผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการหนักได้ คือ หากผู้ป่วยที่มีการอาการ Respiratory failure (on respirator),Shock (Received in otropic drug), thrombocytopenia (platelet<100,000 /dL), oliguria (urine output<400 cc/day) และ pulmonary hemorrhage ควรจะมีการติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในหอผู้ป่วยวิกฤต เพื่อให้สามารถดูแลรักษาผู้ป่วยได้ใกล้ชิดและมีโอกาสรอดมากยิ่งขึ้น

การพยากรณ์การเสียชีวิตของผู้ป่วยด้วยระบบคะแนน ที่มีการนิยมใช้ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตโดยเฉพาะในหอผู้ป่วยหนัก (ICU) คือ APACHE II และ ในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด คือ SOFA score[17] เนื่องจากการศึกษานี้เน้นการพยากรณ์ผู้ป่วยตั้งแต่แรกรับ ทำให้ตัวแปรที่นำมาคำนวณคะแนนไม่ครบตามเกณฑ์การให้คะแนน ทำให้คะแนนค่อนข้างต่ำไม่สามารถเทียบเคียงกับเกณฑ์คะแนนมาตรฐานได้ และไม่ได้มีการติดตามดูการเพิ่มของคะแนนในแต่ละวัน แต่จากผลการศึกษาพอจะเห็นได้ว่าในผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีคะแนนที่สูงกว่าผู้รอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง APACHE II และ SOFA score หากจะมีการนำไปปรับใช้อย่างจริงจัง ควรต้องมีการศึกษาเกณฑ์การตัดคะแนนในบางตัวแปรที่ทำได้ง่ายๆ ในบริบทของโรงพยาบาลแต่ละระดับด้วย

ระยะเวลาในการดูแลรักษาผู้ป่วยนั้นจากข้อมูลจะเห็นว่าหากพ้นระยะการรักษา 3 วันแรกไปแล้ว โอกาสในการเสียชีวิตจะลดลงอย่างมาก ดังนั้น หากพบว่าผู้ป่วยมีปัจจัยที่มีโอกาสจะเสียชีวิตมาก ควรจะให้การรักษาในช่วง 3 วันแรก โดยเฉพาะใน 24 ชั่วโมงแรกให้ดีที่สุด เพื่อเพิ่มโอกาสรอดชีพของผู้ป่วย

จุดเด่นของการศึกษานี้ คือ การทบทวนเวชระเบียนทั้งหมดในรอบหนึ่งปี ถึงแม้ว่าจะได้ข้อมูลไม่ครบถ้วนแต่ในผู้เสียชีวิตไม่พบข้อมูลเพียงรายเดียว และในกลุ่มรอดชีวิตได้ข้อมูลเกือบร้อยละ 80 ซึ่งถือว่าเป็นตัวแทนของผู้รอดชีวิตได้ และเป็นการวินิจฉัยสุดท้ายโดยอายุรแพทย์ที่ได้ทบทวนข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วยแล้วจึงให้การวินิจฉัย ซึ่งน่าเชื่อถือกว่าการวินิจฉัยเมื่อแรกรับซึ่งอาจจะมีโอกาสในการผิดพลาดมากกว่าและปัจจัยที่นำมาหาปัจจัยพยากรณ์เป็นปัจจัยแรกรับที่จะพบก่อนเกิดการดำเนินโรคที่รุนแรง

จุดด้อยของการศึกษานี้ คือ ไม่มีการส่งตัวอย่างจากผู้ป่วยเพื่อตรวจยืนยันการวินิจฉัยโรคเลปโตสไปโรสิส ซึ่งอาจทำให้มีผู้ป่วยบางรายอาจจะเป็นโรคอื่น เช่น scrub typhus หรือ tropical disease อื่น ที่ไม่ใช่ผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสจริง

สรุป

อัตราป่วยตายของผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสของจังหวัดศรีสะเกษปี พ.ศ. 2560 คือ ร้อยละ 11.8 มีลักษณะความแตกต่างที่สำคัญในผู้ป่วยที่รอดชีพและเสียชีวิต คือ อายุ อัตราการหายใจ ระดับอัลบูมินในเลือด และอัตราส่วนของ AST/ALT การดำเนินโรคที่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตคือ ภาวะหายใจล้มเหลว ความดันโลหิตต่ำ เกร็ดเลือดต่ำ และ ภาวะเลือดออกในปอด โรคเลปโตสไปโรสิสเป็นโรคที่สามารถลดอัตราตายและภาวะแทรกซ้อนได้ด้วยการวินิจฉัยและรักษาอย่างรวดเร็ว เมื่อได้รับการวินิจฉัยและเริ่มรักษาโรคแล้ว การทราบปัจจัยพยากรณ์โอกาสการเสียชีวิตตั้งแต่แรกรับ รวมถึงการดำเนินโรคในระหว่างการรักษาตัวในโรงพยาบาล และนำไปปรับใช้ในการเฝ้าระวังอาการผู้ป่วยเหล่านี้อย่างใกล้ชิด รวมถึงใช้วางแผนการจัดการผู้ป่วยตั้งแต่ระดับโรงพยาบาลชุมชนจะสามารถช่วยลดอัตราการตายด้วยโรคนี้ลงได้

กิตติกรรมประกาศ

- งานระบาดวิทยาและควบคุมโรค โรงพยาบาลศรีสะเกษ ในการประมวลผลจำนวนผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส และช่วยในการวิเคราะห์ข้อมูล

- งานเวชสถิติ โรงพยาบาลศรีสะเกษ ในการค้นเวชระเบียนผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้

เอกสารอ้างอิง

1. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. PLoS Negl Trop Dis 2015;9(9):e0003898.
2. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรคประจำปี 2553. นนทบุรี: สำนักระบาดวิทยา; 2553: 428.
3. เสาวพักตร์ ฮิ้นจ้อย. ระบาดวิทยาของโรคเลปโตสไปโรซิสจากรายงานในระบบเฝ้าระวังโรคแห่งชาติ ประเทศไทย พ.ศ 2546-2555. OSIR 2014; 7(2): 1-5.
4. สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดศรีสะเกษ. รายงานการเฝ้าระวังโรคระดับจังหวัด;เลปโรสไปโรสิส 2561. ศรีสะเกษ : สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดศรีสะเกษ; 2561.
5. สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรคประจำปี 2561. นนทบุรี: สำนักระบาดวิทยา; 2561:765.
6. Goswami RP, Goswami RP, Basu A, Tripathi SK, Chakrabarti S, Chattopadhyay I. Predictors of mortality in leptospirosis: an observational study from two hospitals in Kolkata, eastern India. Trans R Soc Trop Med Hyg 2014;108(12): 791-6.
7. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Thinkamrop B.Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen. Int J Infect Dis 2002;6(1):52-9.
8. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. Clin Infect Dis 1997;25(3): 720-4.
9. Spichler AS, Vilaça PJ, Athanazio DA, Albuquerque JO, Buzzar M, Castro B, et al. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. Am JTrop Med Hyg 2008;79(6):911-4.
10. Gancheva GI. Age as Prognostic Factor in Leptospirosis. Ann Infect Dis Epidemiol 2016; 1(2):1-6.
11. Marotto PCF, Nascimento CMR, Eluf-Neto J, Marotto MS, Andrade L, Sztajnbok J, et al. Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. Clin Infect Dis 1999;29(6):1561-3.
12. Tantitanawat S, Tanjatham S. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. J Med Assoc Thai 2003;86(10):925-31.
13. Smith S, Kennedy BJ, Dermedgoglou A, Poulgrain SS, Paavola MP, Minto TL,, et al. A simple score to predict severe leptospirosis. PLoSNegl Trop Dis 2019;13(2):e0007205.
14. Rosner B. Fundamentals of Biostatistics. 7th. ed. Boston: BROOKS/COLE; 2011.
15. Haake DA,Levett PN. Leptospirosis in humans. Curr Top Microbiol Immunol 2015;387:65-97.
16. Botros M,Sikaris KA. The de ritis ratio: the test of time. Clin Biochem Rev 2013;34(3): 117-30.
17. Desai N, Gross J. Scoring systems in the critically ill: uses, cautions, and future directions. BJA Education 2019;19(7):212-8.