

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

อาการแสดงและเกณฑ์การทำนายทางคลินิกเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคชิคุนกุนยา
และไข้เดงกีในเด็ก

Clinical Characteristics and Predictive Score of Chikungunya
Virus Disease versus Dengue Fever in Children

ณัฐ อารยะพงษ์, พ.บ.*

Natt Arayapong, M.D.*

* กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

* Department of Pediatric, Surin Hospital, Surin Province, Thailand, 32000

* corresponding author, E-mail address: natt_26884@hotmail.com

Received: 27 Jul2023 Revised: 03 Aug 2023 Accepted: 19 Aug 2023

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : โรคชิคุนกุนยาและไข้เดงกีมีอาการและอาการแสดงที่คล้ายกัน การใช้ประวัติและตรวจร่างกายอาจวินิจฉัยแยกโรคออกจากกันได้ยาก การรักษาเป็นการรักษาตามอาการ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยไข้เดงกีควรมีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิด การวินิจฉัยแยกโรคจึงมีความสำคัญ
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาถึงอาการแสดงที่ช่วยแยกความแตกต่างและสร้างเกณฑ์การทำนายทางคลินิกในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างโรคชิคุนกุนยาและไข้เดงกีในเด็ก
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาแบบ retrospective case-control study โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคชิคุนกุนยาหรือไข้เดงกี อายุ 1 เดือนถึงน้อยกว่า 15 ปี ที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน แผนกกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ.2561 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ.2565 โดยเก็บข้อมูลทั่วไป อาการ อาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น เพื่อหาตัวแปรและสร้างเกณฑ์ทำนายทางคลินิกในการช่วยวินิจฉัยแยกโรค
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วย 125 คน เป็นโรคชิคุนกุนยา 30 คน ไข้เดงกี 95 คน อาการที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวิเคราะห์แบบ multivariable analysis ประกอบไปด้วย มีอาการปวดข้อ (adjusted OR 1,150.44, 95% CI 23.73-55,785.3, p-value <0.001) มีผื่น (adjusted OR 33.03, 95% CI 4.17-261.93, p-value 0.001) tourniquet test เป็นลบ (adjusted OR 24.05, 95% CI 1.71-338.50, p-value 0.018) และ platelet count $\geq 180 \times 10^3/\mu\text{L}$ (adjusted OR 16.58, 95% CI 1.43-191.93, p-value 0.025) เมื่อนำตัวแปรดังกล่าวมาคำนวณเพื่อสร้างเกณฑ์ทำนายทางคลินิกในการช่วยวินิจฉัยแยกโรค พบว่า ค่าคะแนนรวมที่มากกว่า 3 มีค่า positive likelihood ratio (LHR+) 26.39 (95% CI 8.57-81.28, p-value <0.001) มีค่าความไวร้อยละ 83.3 และค่าความจำเพาะร้อยละ 96.8 ในการแยกโรคชิคุนกุนยาจากไข้เดงกี
- สรุป** : การใช้เกณฑ์การทำนายทางคลินิกจากการศึกษานี้อาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคชิคุนกุนยาและไข้เดงกีในเด็กโดยใช้ประวัติและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในระยะแรก เพื่อช่วยในการตัดสินใจให้การรักษาและติดตามอาการผู้ป่วยในเบื้องต้นได้
- คำสำคัญ** : โรคชิคุนกุนยา ไข้เดงกี อาการแสดง เกณฑ์การทำนายทางคลินิก เด็ก

ABSTRACT

- Background** : Clinical manifestations of chikungunya virus disease and dengue fever are comparable. It might be challenging to distinguish between these two illnesses in some situations based on clinical presentation and physical examination. Although supportive care is the mainstay of treatment for both illnesses, dengue infection necessitates continuous monitoring due to possibility of a potentially life-threatening event.
- Objective** : To compare the clinical variables that would help differentiate chikungunya virus disease from dengue fever in pediatric patients and to develop a clinical predictive score.
- Methods** : This was a retrospective case-control study that collected data from medical records of patients aged 1 month to less than 15 years who admitted in Surin Hospital between January 1st, 2018 and January 31st, 2022. Clinical and biological variables were compared, and a multivariable analysis was performed. A clinical predictive score was developed using the beta-coefficients to differentiate the diseases.
- Results** : A total of 125 patients were included in the study. Thirty cases were chikungunya virus disease and 95 cases were dengue fever. The clinical presentations that associated with chikungunya virus disease when using multivariable analysis were joint pain (adjusted OR 1,150.44, 95% CI 23.73-55,785.3, p-value <0.001), rash (adjusted OR 33.03, 95% CI 4.17-261.93, p-value 0.001), negative tourniquet test (adjusted OR 24.05, 95% CI 1.71-338.50, p-value 0.018) and platelet count $\geq 180 \times 10^3/\mu\text{L}$ (adjusted OR 16.58, 95% CI 1.43-191.93, p-value 0.025). The clinical predictive score was developed using all of these clinical variables. The score of more than 3 points had a positive likelihood ratio of 26.39 (95% CI 8.57-81.28, p-value <0.001), sensitivity of 83.3% and specificity of 96.8% for diagnosis chikungunya virus disease.
- Conclusion** : The use of the proposed clinical predictive score during the acute phase of the disease would help differentiate chikungunya virus disease from dengue fever in the pediatric population.
- Keywords** : chikungunya virus disease, dengue fever, clinical characteristics, clinical predictive score, children.

หลักการและเหตุผล

โรคติดเชื้อไวรัสที่มียุงเป็นพาหะ (arthropod-born viral disease) ทำให้เกิดอาการไข้ฉับพลัน มีการระบาดไปในประเทศต่างๆ ทั่วโลก⁽¹⁾ โดยเฉพาะโรคที่มียุงลาย (*Aedes aegypti*) เป็นพาหะ ซึ่งทำให้เกิดโรค ได้แก่ ไข้เดงกี (Dengue fever) และโรคชิคุนกุนยา (chikungunya virus disease)

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา ประเทศไทยมีการระบาดของโรคชิคุนกุนยา ได้แก่ ช่วงปี พ.ศ.2552 ที่พบผู้ป่วยมากถึง 52,057 ราย คิดเป็น 82.03 รายต่อแสนประชากร จนกระทั่งเริ่มมีการระบาดขึ้นอีกครั้งในปี พ.ศ.2561 ถึงพ.ศ.2564 ที่พบจำนวนผู้ป่วยสูงขึ้นเป็น 3,580 ราย

(5.40 รายต่อแสนประชากร) 7,054 ราย (10.68 รายต่อแสนประชากร) 11,331 ราย (17.06 รายต่อแสนประชากร) และ 633 ราย (0.95 รายต่อแสนประชากร) ตามลำดับ ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัดเมื่อเปรียบเทียบกับช่วงก่อนหน้านี้ในปี พ.ศ.2554-2560 ที่มีการรายงานโรคเพียง 10-190 รายต่อปีเท่านั้น⁽²⁾ ในขณะที่โรคไข้เด็งกีมีรายงานผู้ป่วยในปี พ.ศ.2563 และ พ.ศ.2564 จำนวน 50,911 ราย (76.66 รายต่อแสนประชากร) และ 7,180 ราย (10.81 รายต่อแสนประชากร) ตามลำดับ⁽³⁾

อาการแสดงของโรคชิคุนกุนยาที่พบบ่อย คือ ไข้สูงเฉียบพลัน ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ และผื่น อาจพบอาการเลือดออกผิดปกติ ได้แก่ เลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน เลือดออกในทางเดินอาหารร่วมด้วยได้^(4,5) โดยโรคชิคุนกุนยามักจะพบอาการปวดข้อ และผื่นได้มากกว่าไข้เด็งกี⁽⁶⁻⁸⁾ การรักษาเป็นการรักษาตามอาการ ถ้ามีอาการปวดข้ออาจพิจารณาให้ยา nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSIADs) แต่ในกรณีที่ยังไม่สามารถแยกโรคจากไข้เด็งกีได้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา NSIADs เนื่องจากอาจทำให้เกิดเลือดออกได้ง่ายขึ้น^(9,10) อย่างไรก็ตาม จากประวัติและตรวจร่างกายอาจวินิจฉัยแยกโรคชิคุนกุนยาและไข้เด็งกีออกจากกันได้ยาก การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ polymerase chain reaction (PCR) หรือ serology เพื่อยืนยันการวินิจฉัยจึงมีความจำเป็น⁽¹¹⁾ เนื่องจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวยังมีราคาแพง และไม่สามารถทำได้ในทุกโรงพยาบาล จึงมีการศึกษาในผู้ใหญ่เพื่อหาเกณฑ์การทำนายทางคลินิก (predictive score) โดยใช้ประวัติตรวจร่างกาย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค⁽¹²⁻¹⁴⁾ อย่างไรก็ตาม อาการแสดงของโรคชิคุนกุนยาในเด็กและผู้ใหญ่มิมีความแตกต่างกัน โดยพบว่า เด็กมีอาการปวดกล้ามเนื้อและปวดข้อร้อยละ 30-50 มีผื่นร้อยละ 33-60 ปวดศีรษะร้อยละ 15 และอาการทางระบบประสาทร้อยละ 14-32 ในขณะที่ผู้ใหญ่พบอาการปวดกล้ามเนื้อและปวดข้อมากกว่าร้อยละ 60-99 มีผื่นร้อยละ 35-50 ปวดศีรษะร้อยละ 40-81 และพบอาการทางระบบประสาทน้อยกว่า

ร้อยละ 0.1⁽⁵⁾ เกณฑ์การทำนายทางคลินิกในผู้ใหญ่จึงไม่สามารถใช้ในเด็กได้ การศึกษาถึงอาการแสดงและเกณฑ์การทำนายทางคลินิกเพื่อช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคชิคุนกุนยาและไข้เด็งกีในเด็กยังมีจำกัด จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาถึงอาการแสดงที่ช่วยแยกความแตกต่างและสร้างเกณฑ์การทำนายทางคลินิกในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างโรคชิคุนกุนยาและไข้เด็งกีในเด็ก

ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาแบบ retrospective case-control study

ประชากรที่ศึกษา ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคชิคุนกุนยาหรือไข้เด็งกี อายุ 1 เดือนถึงน้อยกว่า 15 ปี ที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน แผนกกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ โดยการสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนตามรหัส ICD-10 A90: Dengue fever (classical dengue) และ A92.0: Chikungunya virus disease ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ.2561 ถึงเดือน มกราคม พ.ศ.2565

เกณฑ์การคัดเลือก

1. ผู้ป่วยไข้เด็งกี (dengue fever) โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัย⁽¹⁵⁾ คือ

1) มีไข้ ร่วมกับอาการอย่างน้อย 2 ข้อ ดังต่อไปนี้คือ คลื่นไส้ อาเจียน มีผื่น ปวดกล้ามเนื้อ ปวดตามตัว ปวดข้อ Tourniquet test เป็นบวกหรือมีเลือดออกผิดปกติ Leukopenia และ

2) มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันการติดเชื้อ ได้แก่ positive NS1 Ag หรือ positive dengue IgM

2. ผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยา (chikungunya virus disease) โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัย⁽¹⁶⁾ คือ

1) มีไข้ ร่วมกับมีอาการอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้คือ ปวดกระดูกหรือข้อ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ ปวดกระบอกตา มีผื่น มีเลือดออกตามผิวหนัง และ

2) มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันการติดเชื้อ ได้แก่ positive chikungunya PCR หรือ positive chikungunya IgM

เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ออื่นๆ ร่วมด้วย (co-infection)
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนของโรคที่รุนแรง
3. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลได้

วิธีทำการศึกษา

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในจากเวชระเบียนที่เข้าตามการเกณฑ์การคัดเข้า โดยเก็บข้อมูลเกี่ยวกับ อายุ เพศ โรคประจำตัว อาการอาการแสดง ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการวินิจฉัยโรค

ตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรต้น ตัวแปรที่คาดว่าจะช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว อาการอาการแสดงที่พบ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตัวแปรตาม การวินิจฉัยโรคชิคุนกุนยา ไข้เด็งกี

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม STATA 15.1 ใช้สถิติในการวิเคราะห์ดังนี้

ข้อมูลลักษณะทางคลินิก ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา โดยข้อมูลที่เป็นเชิงจำนวนจะหาค่าแนวโน้มเข้าสู่ส่วนกลางใช้ค่าเฉลี่ย (mean) การบอกความผันแปรใช้ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) ในข้อมูลที่เป็น normal distribution และใช้ค่ากลาง (median) และค่าระหว่างเปอร์เซ็นต์ที่ 25 และ 75 (interquartile range, IQR) ในข้อมูลที่ไม่เป็น normal distribution ข้อมูลที่เป็นข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) แสดงผลเป็นร้อยละ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคชิคุนกุนยาพบอาการปวดข้อร้อยละ 62 และผู้ป่วยที่เป็นไข้เด็งกีพบอาการปวดข้อร้อยละ 29⁽¹⁷⁾ กำหนดการทดสอบเป็น one-side กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 และกำหนด power ที่ 0.8 สัดส่วน $N1/N2 = 2$ จึงคำนวณขนาดตัวอย่างได้ดังนี้ ผู้ป่วยที่เป็นโรคชิคุนกุนยา 26 ราย และผู้ป่วยที่เป็นไข้เด็งกี 52 ราย

การหาตัวแปรและสร้างเกณฑ์การทำนายทางคลินิก วิเคราะห์หาตัวแปรที่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เป็นโรคชิคุนกุนยาและกลุ่มที่เป็นไข้เด็งกีเบื้องต้นโดยใช้การวิเคราะห์ผลการทดสอบ Exact probability test, T-test โดยมีระดับนัยสำคัญที่ 0.05 (p-value < 0.05) ตัวแปรที่เป็นอาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันแรกที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลที่มีระดับนัยสำคัญน้อยกว่า 0.1 จะถูกนำเข้าการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเชิงพหุ (Multivariable logistic regression) แสดงผลด้วย adjusted OR ค่า beta-coefficients และ 95% CI โดยมีระดับนัยสำคัญที่ 0.05 (p-value < 0.05) ตัวแปรที่ไม่มีนัยสำคัญจะถูกคัดออก การกำหนดค่าคะแนนเพื่อสร้างเกณฑ์การทำนายทางคลินิกโดยการแปรค่า beta-coefficients ของตัวแปรที่มีนัยสำคัญ ค่าคะแนนรวมจะใช้ในการจำแนกผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยาและไข้เด็งกี โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ เป็นโรคชิคุนกุนยา อาจเป็นโรคชิคุนกุนยาหรือไข้เด็งกี และเป็นไข้เด็งกี ความสามารถในการจำแนกโรค (predictive abilities) ของเกณฑ์การทำนายทางคลินิกแสดงเป็น area under the receiver operating characteristic curve (AuROC) probability curve ค่าความไว (sensitivity) ค่าความจำเพาะ (specificity) และ positive likelihood ratio (LHR+)

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในมนุษย์ของโรงพยาบาลสุรินทร์ เลขที่ 08/2566 ลงวันที่ 7 เมษายน พ.ศ.2566

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคพิษุนกุนยาที่ได้จากการสืบค้นเวชระเบียนตามรหัส ICD-10 A92.0 จำนวน 51 คนและผู้ป่วยไข้แดงก็ได้จากการสืบค้นเวชระเบียนตามรหัส ICD-10 A90 จำนวน 1,012 คน เข้าในการศึกษาตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกจำนวน 30 คนและ 95 คนตามลำดับ

อาการแสดงที่ช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคระหว่างโรคพิษุนกุนยาและไข้แดง

อาการแสดงที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยโรคพิษุนกุนยาและไข้แดง

ได้แก่ อาการปวดข้อร้อยละ 66.7 เทียบกับร้อยละ 2.1 ($p\text{-value}<0.001$) ผื่นร้อยละ 66.7 เทียบกับร้อยละ 11.6 ($p\text{-value}<0.001$) ตาแดงร้อยละ 30 เทียบกับร้อยละ 9.5 ($p\text{-value}<0.013$) ผลตรวจ tourniquet test เป็นลบร้อยละ 83.3 เทียบกับร้อยละ 33.7 ($p\text{-value}<0.001$) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ผู้ป่วยโรคพิษุนกุนยามีค่า white blood cell count (WBC) และ platelet count ที่สูงกว่าผู้ป่วยไข้แดง และเมื่อติดตามค่า platelet count จะเห็นความแตกต่างกันมากขึ้นตั้งแต่วันที่สองของไข้เป็นต้นไป (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบอาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ป่วยโรคพิษุนกุนยาและไข้แดง

ลักษณะที่ศึกษา	ผู้ป่วยโรคพิษุนกุนยา (30 คน)	ผู้ป่วยไข้แดง (95 คน)	p-value
	จำนวน(%)	จำนวน(%)	
เพศชาย (คน) (ร้อยละ)	20 (66.7%)	53 (55.8%)	0.396
อายุ (ปี), mean ($\pm$ SD)	8 ($\pm$ 4.35)	8 ($\pm$ 4.11)	0.975
มีโรคประจำตัว (คน) (ร้อยละ)	2 (6.7%)	9 (9.5%)	1.000
อาการแสดง (คน) (ร้อยละ)			
ไข้	30 (100%)	95 (100%)	1.000
ปวดข้อ	20 (66.7%)	2 (2.1%)	<0.001
ปวดกล้ามเนื้อ	11 (36.7%)	31 (32.6%)	0.825
ปวดศีรษะ	10 (33.3%)	40 (42.1%)	0.522
ปวดกระบอกตา	2 (6.7%)	9 (9.5%)	1.000
ผื่น	20 (66.7%)	11 (11.6%)	<0.001
ตาแดง	9 (30%)	9 (9.5%)	0.013
คลื่นไส้ อาเจียน	12 (40%)	52 (54.7%)	0.209
ถ่ายเหลว	4 (13.3%)	19 (20%)	0.590
ปวดท้อง	4 (13.3%)	20 (21.1%)	0.433
เบื่ออาหาร	13 (43.3%)	60 (63.2%)	0.060
ไอ	2 (6.7%)	18 (19%)	0.154
น้ำมูก	1 (3.3%)	11 (11.6%)	0.291
เจ็บคอ	0 (0%)	6 (6.3%)	0.334
เลือดออกผิดปกติ	1 (3.3%)	17 (17.9%)	0.070
ชัก	1 (3.3%)	3 (3.2%)	1.000
อาการทางระบบประสาท	5 (16.7%)	6 (6.3%)	0.131
ตับโต	1 (3.3%)	6 (6.3%)	1.000
อุณหภูมิร่างกายสูงสุด (องศาเซลเซียส), mean ($\pm$ SD)	39.8 ($\pm$ 0.92)	39.7 ($\pm$ 0.79)	0.491
ระยะเวลาที่มีไข้ก่อนนอนโรงพยาบาล (วัน), mean ($\pm$ SD)	1.6 ($\pm$ 1.19)	2.8 ($\pm$ 1.40)	<0.001
ระยะเวลาที่มีไข้ก่อนนอนโรงพยาบาล < 3 วัน (คน) (ร้อยละ)	27 (90%)	41 (43.2%)	<0.001
ระยะเวลาที่มีไข้ทั้งหมด (วัน), mean ($\pm$ SD)	3.7 ($\pm$ 1.38)	5.2 ($\pm$ 1.09)	<0.001
Tourniquet test negative (คน) (ร้อยละ)	25 (83.3%)	32 (33.7%)	<0.001

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบอาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ป่วยโรคซิกุนกุนยาและไข้เดงกี (ต่อ)

ลักษณะที่ศึกษา	ผู้ป่วยโรคซิกุนกุนยา (30 คน)	ผู้ป่วยไข้เดงกี (95 คน)	p-value
	จำนวน(%)	จำนวน(%)	
CBC วันแรกที่นอนโรงพยาบาล			
Hb (g/dL), mean ($\pm$ SD)	11.6 ($\pm$ 1.65)	11.9 ($\pm$ 1.74)	0.379
Hct (%), mean ($\pm$ SD)	35.8 ($\pm$ 4.52)	36.3 ($\pm$ 5.14)	0.683
WBC ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	7.89 ($\pm$ 3.29)	5.25 ($\pm$ 3.12)	<0.001
WBC $\geq 5 \times 10^3/\mu$ L (คน) (ร้อยละ)	22 (73.3%)	44 (46.3%)	0.012
Platelet count ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	235.13 ($\pm$ 92.66)	162.22 ($\pm$ 78.26)	<0.001
Platelet count $\geq 180 \times 10^3/\mu$ L (คน) (ร้อยละ)	24 (80.0%)	28 (29.5%)	<0.001
ภาพรวม CBC			
Highest Hct (g/dL), mean ($\pm$ SD)	36.14 ($\pm$ 4.74)	37.76 ($\pm$ 4.24)	0.078
Lowest WBC ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	5.49 ($\pm$ 3.36)	3.12 ($\pm$ 2.71)	<0.001
Lowest platelet count ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	119.07 ($\pm$ 81.91)	98.95 ($\pm$ 46.98)	<0.001
CBC วันที่ 1 หลังเริ่มมีไข้	จำนวน 11 คน	จำนวน 23 คน	
WBC ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	7.28 ($\pm$ 3.01)	7.85 ($\pm$ 3.92)	0.677
Platelet count ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	236.09 ($\pm$ 76.20)	231.04 ($\pm$ 10.08)	0.884
CBC วันที่ 2 หลังเริ่มมีไข้	จำนวน 24 คน	จำนวน 44 คน	
WBC ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	8.63 ($\pm$ 3.09)	5.82 ($\pm$ 2.93)	<0.001
Platelet count ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	237.58 ($\pm$ 88.39)	183.70 ($\pm$ 72.51)	0.009
CBC วันที่ 3 หลังเริ่มมีไข้	จำนวน 16 คน	จำนวน 59 คน	
WBC ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	5.82 ($\pm$ 2.38)	3.71 ($\pm$ 1.74)	<0.001
Platelet count ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	188.25 ($\pm$ 97.84)	143.12 ($\pm$ 56.79)	0.020
CBC วันที่ 4 หลังเริ่มมีไข้	จำนวน 13 คน	จำนวน 75 คน	
WBC ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	3.88 ($\pm$ 1.74)	3.45 ($\pm$ 2.09)	0.488
Platelet count ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	168.15 ($\pm$ 52.23)	131.05 ($\pm$ 53.36)	0.023
CBC วันที่ 5 หลังเริ่มมีไข้	จำนวน 9 คน	จำนวน 63 คน	
WBC ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	4.39 ($\pm$ 3.10)	3.37 ($\pm$ 2.22)	0.224
Platelet count ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	160.67 ($\pm$ 33.89)	114.59 ($\pm$ 45.67)	0.005
CBC วันที่ 6 หลังเริ่มมีไข้	จำนวน 4 คน	จำนวน 45 คน	
WBC ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	4.58 ($\pm$ 2.99)	3.96 ($\pm$ 2.36)	0.624
Platelet count ($10^3/\mu$ L), mean ($\pm$ SD)	187.00 ($\pm$ 84.94)	101.13 ($\pm$ 46.53)	0.002
ESR (mm/hr)	จำนวน 9 คน	จำนวน 24 คน	
mean ($\pm$ SD)	35.44 ($\pm$ 33.68)	18.50 ($\pm$ 14.01)	0.047
>10 mm/hr (คน) (ร้อยละ)	7 (77.8%)	15 (62.5%)	0.681
AST (U/L)	จำนวน 14 คน	จำนวน 31 คน	
median (IQR)	62 (40-90)	79 (42-113)	0.220
>40 U/L (คน) (ร้อยละ)	10 (71.4%)	27 (87.1%)	0.231
ALT (U/L)	จำนวน 14 คน	จำนวน 31 คน	
median (IQR)	28.5 (18-46)	27 (18-38)	0.971
>35 U/L (คน) (ร้อยละ)	4 (28.6%)	9 (29.0%)	1.000

CBC: complete blood count, WBC: white blood cell count, ESR: erythrocyte sedimentation rate, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, SD: standard deviation, IQR: interquartile range.

การสร้างเกณฑ์การทำนายทางคลินิก

ตัวแปรที่นำเข้าวิเคราะห์แบบ multivariable analysis เพื่อหาเกณฑ์การทำนายทางคลินิกประกอบไปด้วย อาการปวดข้อ ผื่น ตาแดง เบื่ออาหาร เลือดออกผิดปกติ ผล tourniquet test เป็นลบ ค่า white blood cell count (WBC) $\geq 5 \times 10^3/\mu\text{L}$ และ platelet count $\geq 180 \times 10^3/\mu\text{L}$ โดยตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติหลังการวิเคราะห์แบบ multivariable analysis ประกอบ

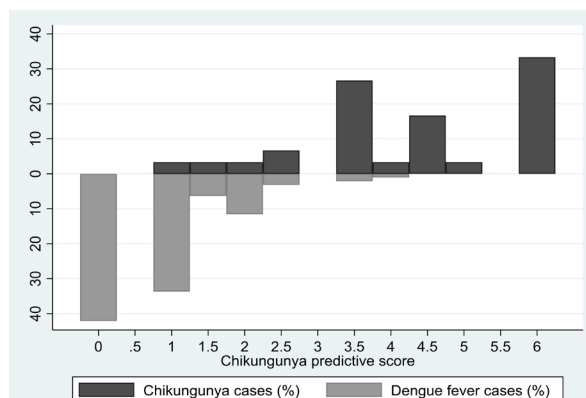
ไปด้วย มีอาการปวดข้อ (adjusted OR 1,150.44, 95% CI 23.73-55,785.3, p-value <0.001) มีผื่น (adjusted OR 33.03, 95% CI 4.17-261.93, p-value 0.001) tourniquet test เป็นลบ (adjusted OR 24.05, 95% CI 1.71-338.50, p-value 0.018) และ platelet count $\geq 180 \times 10^3/\mu\text{L}$ (adjusted OR 16.58, 95% CI 1.43-191.93, p-value 0.025) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ตัวแปรที่มีนัยสำคัญจากการวิเคราะห์แบบ multivariable analysis ค่า beta-coefficients และคะแนนที่ใช้ในเกณฑ์การทำนายทางคลินิก

ตัวแปรที่ใช้ทำนาย	Adjusted OR	95% CI	p-value	Beta-coefficients	คะแนน
ปวดข้อ					
ไม่มี	1	reference	-	-	0
มี	1,150.44	23.73-55,785.3	<0.001	7.05	2.5
ผื่น					
ไม่มี	1	reference	-	-	0
มี	33.03	4.17-261.93	0.001	3.50	1.5
Tourniquet test					
positive	1	reference	-	-	0
negative	24.05	1.71-338.50	0.018	3.18	1
Platelet count					
< $180 \times 10^3/\mu\text{L}$	1	reference	-	-	0
$\geq 180 \times 10^3/\mu\text{L}$	16.58	1.43-191.93	0.025	2.81	1

การกำหนดค่าคะแนนของตัวแปรทำโดยใช้ค่า beta-coefficient ที่ต่ำที่สุดของตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (2.81) หาค่า beta-coefficient ของตัวแปรที่เหลือ ผลหารที่ได้ปัดเป็นเลขทศนิยมจุด 0 หรือ จุด 5 โดยได้ค่าคะแนนระหว่าง 0-2.5 คะแนนรวมของเกณฑ์การทำนายทางคลินิกมีค่าระหว่าง 0-6 คะแนน (ตารางที่ 2)

ค่ามัธยฐานของคะแนนรวมในผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยาและไข้เดงกี คือ 4.5 (IQR 3.5-6) และ 1 (IQR 0-1) ตามลำดับ (ตารางที่ 3) คะแนนรวมสามารถจำแนกผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยาและไข้เดงกีออกจากกันได้ (แผนภูมิที่ 2) โดยมีค่า AuROC 0.9663 (95% CI 0.9335-0.9991)



แผนภูมิที่ 2 การกระจายของผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยาและไข้เดงกีเมื่อแบ่งตามคะแนนรวมของเกณฑ์การทำนายทางคลินิก

ค่าคะแนนรวมถูกแบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ คะแนนมากกว่า 3 เป็นโรคชิคุนกุนยา คะแนน 2-3 อาจเป็นโรคชิคุนกุนยาหรือไข้เด็งกี และคะแนนน้อยกว่า 2 เป็นไข้เด็งกี โดยค่าคะแนนรวมมากกว่า 3 พบว่าเป็นโรคชิคุนกุนยาจริง 25 คน (ร้อยละ 83.3) และเป็นไข้เด็งกี 3 คน (ร้อยละ 3.2) มีค่า positive likelihood ratio (LHR+) 26.39 (95%

CI 8.57-81.28, p-value <0.001) มีค่าความไวร้อยละ 83.3 และค่าความจำเพาะร้อยละ 96.8 ค่าคะแนนรวม 2-3 พบว่าเป็นโรคชิคุนกุนยา 3 คน (ร้อยละ 10) และไข้เด็งกี 14 คน (ร้อยละ 14.7) ค่าคะแนนรมน้อยกว่า 2 พบว่าเป็นโรคชิคุนกุนยา 2 คน (ร้อยละ 6.7) และไข้เด็งกี 78 คน (ร้อยละ 82.1) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 การกระจายตัวของผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยาและไข้เด็งกีเมื่อแบ่งตามช่วงคะแนนรวมของเกณฑ์การทำนายทางคลินิกและค่า positive likelihood ratio

Probability categories	score	Chikungunya virus disease (N=30)	Dengue fever (N=95)	LHR+	95% CI	p-value
Dengue fever	<2 (0-1.5)	2 (6.7%)	78 (82.1%)	0.08	0.02-0.31	<0.001
อาจจะเป็น Dengue fever or Chikungunya virus disease	2-3	3 (10%)	14 (14.7%)	0.68	0.21-2.20	0.376
Chikungunya virus disease	>3 (3.5-6)	25 (83.3%)	3 (3.2%)	26.39	8.57-81.28	<0.001
Median (IQR)		4.5 (3.5-6)	1 (0-1)			<0.001

LHR+: positive likelihood ratio

อภิปรายผล

ไข้เด็งกีเป็นโรคประจำถิ่น (endemic disease) ในประเทศไทย ในขณะที่โรคชิคุนกุนยาพบการระบาดมากขึ้นตั้งแต่ปี พ.ศ.2561 เป็นต้นมา⁽²⁾ การวินิจฉัยแยกโรคเพื่อการรักษาและติดตามอาการจึงมีความจำเป็น จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยามีอาการปวดข้อร้อยละ 66.7 ผื่นร้อยละ 66.7 ตาแดงร้อยละ 30 มากกว่าผู้ป่วยไข้เด็งกีอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเด็กที่เป็นโรคชิคุนกุนยา มีอาการปวดข้อร้อยละ 30-50⁽¹⁸⁾ ผื่นร้อยละ 33-60⁽⁵⁾ ตาแดงร้อยละ 30.2⁽¹⁹⁾ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้ ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยามีระยะเวลาที่มีไข้ก่อนนอนโรงพยาบาล และระยะเวลาที่มีไข้ทั้งหมดน้อยกว่าผู้ป่วยไข้เด็งกีซึ่งตรงกับการศึกษาที่ผ่านมา⁽²⁰⁾ จากการศึกษาพบว่าการตรวจ tourniquet test ในผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยาให้ผลบวกร้อยละ 16.7 ในขณะที่ผู้ป่วยไข้เด็งกีให้ผลบวกร้อยละ 66.3 ซึ่งการตรวจ tourniquet test อาจให้ผลบวกหลวง (false positive) หรือผลลบหลวง (false negative) ในการวินิจฉัยไข้เด็งกีได้⁽²¹⁻²³⁾ การตรวจทางห้องปฏิบัติการมักพบว่าผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยามีค่า WBC และ platelet

count ที่สูงกว่าผู้ป่วยไข้เด็งกี⁽¹⁷⁾ และเมื่อติดตามค่า platelet count พบว่าผู้ป่วยไข้เด็งกีมีค่า platelet count ที่ลดลงตามวันที่มีไข้มากกว่าผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยา⁽⁷⁾ ซึ่งตรงการศึกษานี้ที่พบว่าค่าเฉลี่ยของ platelet count ในผู้ป่วยไข้เด็งกีต่ำกว่าผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยา โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่วันที่สองของไข้เป็นต้นไป และผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยาร้อยละ 80 มีค่า platelet count ในวันแรกที่นอนโรงพยาบาล $\geq 180 \times 10^3/\mu\text{L}$ ในขณะที่ผู้ป่วยไข้เด็งกีมีเพียงร้อยละ 29.5 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่าความไวร้อยละ 80 ความจำเพาะร้อยละ 70.5 และมีค่า AuROC 0.75 ในการจำแนกโรคทั้งสอง การติดตามค่า platelet count จึงอาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรค อย่างไรก็ตามในบางการศึกษาพบว่าลักษณะอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นบางอย่างใดอย่างหนึ่งอาจไม่สามารถวินิจฉัยแยกโรคทั้งสองได้ชัดเจน⁽¹¹⁾

มีศึกษาเพื่อการสร้างเกณฑ์การทำนายทางคลินิกในการแยกผู้ป่วยโรคชิคุนกุนยาและไข้เลือดออกในผู้ใหญ่ เช่น การศึกษาของ Bonifay et al. (2019)⁽¹²⁾

โดยใช้อาการแสดง ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ ปวดหลัง คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว และเลือดออกผิดปกติ ค่าคะแนนที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 บอกว่าผู้ป่วยน่าจะเป็นไข้เดงกี มีค่าความไวร้อยละ 98 ความจำเพาะร้อยละ 63 หรือการศึกษาของ Lee et al.(2012)⁽¹³⁾ ใช้ decision tree ประกอบไปด้วย ระยะเวลาที่มีไข้ platelet count และอาการเลือดออกผิดปกติ มีค่าความไวร้อยละ 99 ความจำเพาะร้อยละ 52 ทั้งสองการศึกษามีค่าความไวสูงแต่ยังมีค่าความจำเพาะต่ำ การศึกษาที่ผ่านมาในเด็กพบว่าเมื่อใช้อาการแสดงร่วมกัน ได้แก่ ไข้ ปวดข้อ ผื่น มีค่าความไว และความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคชิคุนคุนยาร้อยละ 62.5 และร้อยละ 70.6 ตามลำดับ ถ้าใช้อาการใช้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 วัน ผื่น และค่า WBC มากกว่าหรือเท่ากับ $5 \times 10^3/\mu\text{L}$ จะมีค่าความจำเพาะร้อยละ 100 แต่มีค่าความไวร้อยละ 62.5⁽²⁴⁾ การศึกษาของ Laoprasopwattana et al.(2020)⁽²⁵⁾ ในเด็กอายุ 2-15 ปี ใช้ algorithm chart ในการแยกผู้ป่วยโรคชิคุนคุนยา ไข้เดงกีและไข้ไทฟอยด์ พบว่าอาการปวดข้อมีความไวร้อยละ 96 ความจำเพาะร้อยละ 97 ในการจำแนกผู้ป่วยโรคชิคุนคุนยา ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการปวดข้อแต่มีอาการปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อหรือ leukopenia มีแนวโน้มที่จะเป็นโรคไข้เดงกีมากกว่า โดยมีความไวร้อยละ 84 ความจำเพาะร้อยละ 76 การศึกษาที่ใช้อาการแสดงและผลตรวจ CBC แรกรับเพื่อให้เหมาะสมกับการใช้จริงในเวชปฏิบัติและสามารถใช้ได้ในโรงพยาบาลทั่วไป โดยเกณฑ์การทำนายทางคลินิกเพื่อแยกโรคชิคุนคุนยาออกจากไข้เดงกีประกอบไปด้วยมีอาการปวดข้อ 2.5 คะแนน มีผื่น 1.5 คะแนน ผลตรวจ tourniquet test เป็นลบ 1 คะแนน และ platelet count มากกว่าหรือเท่ากับ $180 \times 10^3/\mu\text{L}$ 1 คะแนน ค่าคะแนนรวมที่มากกว่า 3 ให้การวินิจฉัยว่าเป็นโรคชิคุนคุนยา มีค่าความไวร้อยละ 83.3 ความจำเพาะร้อยละ 96.8 ค่าคะแนนรวม 2-3 อาจจะเป็นโรคชิคุนคุนยาหรือไข้เลือดออก จึงควรใช้การติดตามอาการและตรวจติดตามค่า CBC ต่อเนื่อง หรือในผู้ป่วยที่ต้องการการวินิจฉัยที่แน่ชัดอาจพิจารณาเจาะ NS1 antigen หรือ Dengue IgM และ IgG ค่าคะแนนรวมน้อยกว่า 2 ให้การ

วินิจฉัยว่าเป็นไข้เดงกี การใช้เกณฑ์การทำนายทางคลินิกที่ได้จากการศึกษานี้จึงอาจช่วยลดการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมซึ่งในบางโรงพยาบาลยังไม่สามารถทำได้

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ประชากรที่ศึกษาจะต้องเข้าตามเกณฑ์การวินิจฉัยของโรคชิคุนคุนยาหรือไข้เดงกีและระยะเวลาที่ทำการศึกษาเป็นช่วงที่มีการระบาดของโรคทั้งสอง ดังนั้นการนำเกณฑ์การทำนายทางคลินิกไปใช้ ผู้ป่วยจึงควรเข้าตามเกณฑ์การวินิจฉัยเบื้องต้นของโรคชิคุนคุนยาหรือไข้เดงกีก่อน จึงใช้เกณฑ์การทำนายทางคลินิกจากการศึกษาเพื่อช่วยแยกโรคทั้งสองเพิ่มเติม และจากกลุ่มประชากรที่ศึกษา ผู้ป่วยโรคชิคุนคุนยามีไข้ก่อนนอนโรงพยาบาลโดยเฉลี่ย 1.6 วัน โดยร้อยละ 90 มีไข้มาไม่เกิน 3 วัน ในขณะที่ผู้ป่วยไข้เดงกีมีไข้ก่อนนอนโรงพยาบาลโดยเฉลี่ย 2.8 วัน โดยร้อยละ 43.2 มีไข้มาไม่เกิน 3 วัน ดังนั้นการใช้เกณฑ์การทำนายทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีไข้มาในช่วง 1-3 วันจึงน่าจะให้ผลใกล้เคียงกับการศึกษานี้มากที่สุด และเกณฑ์การทำนายทางคลินิกจากการศึกษานี้ไม่ได้รวมผู้ป่วยที่มีอาการไข้จากสาเหตุอื่นจึงไม่สามารถใช้แยกผู้ป่วยโรคชิคุนคุนยาจากการติดเชื้ออื่นนอกเหนือจากไข้เดงกีได้

ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อตรวจสอบการใช้ได้ (validation) ของเกณฑ์การทำนายทางคลินิกในกลุ่มประชากรที่เพิ่มมากขึ้นก่อนนำไปใช้จริงในเวชปฏิบัติ

สรุป

การใช้เกณฑ์การทำนายทางคลินิกจากการศึกษานี้อาจช่วยในการวินิจฉัยแยกโรคชิคุนคุนยาและไข้เดงกีในเด็กในพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคทั้งสอง โดยใช้ประวัติและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นในระยะแรก ซึ่งสามารถทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไปที่อาจมีข้อจำกัดในการส่งตรวจจำเพาะเพิ่มเติม เพื่อช่วยในตัดสินใจให้การรักษาและติดตามอาการผู้ป่วยในเบื้องต้นได้

เอกสารอ้างอิง

1. Mayer SV, Tesh RB, Vasilakis N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. *Acta Trop* 2017;166:155-63. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.11.020.
2. กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. ระบบรายงานการเฝ้าระวังโรค 506 chikungunya. [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 15 พฤษภาคม 2566]. ค้นได้จาก:URL:http://doe.moph.go.th/surdata/disease.php?ds=84.
3. กองระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. ระบบรายงานการเฝ้าระวังโรค 506 dengue fever. [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 15 พฤษภาคม 2566]. ค้นได้จาก:URL:http://doe.moph.go.th/surdata/disease.php?ds=66.
4. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(3):e1446. doi: 10.1371/journal.pntd.0001446.
5. Ritz N, Hufnagel M, Gérardin P. Chikungunya in Children. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(7): 789-91. doi:10.1097/INF.0000000000000716.
6. Beltrán-Silva SL, Chacón-Hernández S, Moreno-Palacios E, Pereyra-Molina J. Clinical and differential diagnosis: Dengue, chikungunya and Zika. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2018;81(3):146-53. doi: 10.1016/j.hgmx.2016.09.011.
7. Kularatne SA, Gihan MC, Weerasinghe SC, Gunasena S. Concurrent outbreaks of Chikungunya and Dengue fever in Kandy, Sri Lanka, 2006-07: a comparative analysis of clinical and laboratory features. *Postgrad Med J* 2009;85(1005):342-6. doi: 10.1136/pgmj.2007.066746.
8. Mohd Zim MA, Sam IC, Omar SF, Chan YF, AbuBakar S, Kamarulzaman A. Chikungunya infection in Malaysia: comparison with dengue infection in adults and predictors of persistent arthralgia. *J Clin Virol* 2013; 56(2):141-5. doi: 10.1016/j.jcv.2012.10.019.
9. Cunha RVD, Trinta KS. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017;112(8):523-31. doi: 10.1590/0074-02760170044.
10. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. *Med Mal Infect* 2015;45(7): 243-63. doi: 10.1016/j.medmal.2015.05.007.
11. Nkoghe D, Kassa RF, Bisvigou U, Caron M, Grard G, Leroy EM. No clinical or biological difference between Chikungunya and Dengue Fever during the 2010 Gabonese outbreak. *Infect Dis Rep* 2012;4(1):e5. doi: 10.4081/idr.2012.e5.
12. Bonifay T, Vesin G, Bidaud B, Bonnefoy C, Dueymes M, Nacher M, et al. Clinical characteristics and predictive score of dengue vs. chikungunya virus infections. *Med Mal Infect* 2019;49(4):250-6. doi: 10.1016/j.medmal.2018.09.010.
13. Lee VJ, Chow A, Zheng X, Carrasco LR, Cook AR, Lye DC, et al. Simple clinical and laboratory predictors of Chikungunya versus dengue infections in adults. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6(9):e1786. doi: 10.1371/journal.pntd.0001786.
14. Vellere I, Lagi F, Spinicci M, Mantella A, Mantengoli E, Corti G, et al. Arbo-Score: A Rapid Score for Early Identification of Patients with Imported Arbovirolosis Caused by Dengue, Chikungunya and Zika Virus. *Microorganisms* 2020;8(11):1731. doi: 10.3390/microorganisms8111731.

15. Hadinegoro SR. The revised WHO dengue case classification: does the system need to be modified? *Paediatr Int Child Health* 2012;32 Suppl 1(s1):33-8. doi: 10.1179/2046904712Z.00000000052.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Arboviral diseases, neuroinvasive and non-neuroinvasive 2015 case definition. [Internet]. [Cited 2023 May 15]. Available from: URL: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/arboviral-diseases-neuroinvasive-and-non-neuroinvasive-2015/>
17. Shahid U, Farooqi JQ, Barr KL, Mahmood SF, Jamil B, Imitaz K, et al. Comparison of clinical presentation and out-comes of Chikungunya and Dengue virus infections in patients with acute undifferentiated febrile illness from the Sindh region of Pakistan. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14(3):e0008086. doi: 10.1371/journal.pntd.0008086.
18. Sebastian MR, Lodha R, Kabra SK. Chikungunya infection in children. *Indian J Pediatr* 2009;76(2):185-9. doi: 10.1007/s12098-009-0049-6.
19. Ulloa-Padilla JP, Dávila PJ, Izquierdo NJ, García-Rodríguez O, Jiménez IZ. Ocular Symptoms and Signs of Chikungunya Fever in Puerto Rico. *P R Health Sci J* 2018;37(2): 83-87. PMID: 29905918
20. Chipwaza B, Mugasa JP, Selemani M, Amuri M, Mosha F, Ngatunga SD, et al. Dengue and Chikungunya fever among viral diseases in outpatient febrile children in Kilosa district hospital, Tanzania. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(11):e3335. doi: 10.1371/journal.pntd.0003335.
21. Narayanan M, Aravind MA, Thilothammal N, Prema R, Sargunam CS, Ramamurthy N. Dengue fever epidemic in Chennai--a study of clinical profile and outcome. *Indian Pediatr* 2002;39(11):1027-33. PMID: 12466573
22. Pothapregada S, Kamalakannan B, Thulasingham M, Sampath S. Clinically Profiling Pediatric Patients with Dengue. *J Glob Infect Dis* 2016;8(3):115-20. doi: 10.4103/0974-777X.188596.
23. Wali JP, Biswas A, Aggarwal P, Wig N, Handa R. Validity of tourniquet test in dengue haemorrhagic fever. *J Assoc Physicians India* 1999;47(2):203-4. PMID: 10999092
24. Laoprasopwattana K, Kaewjungwad L, Jarumanokul R, Geater A. Differential diagnosis of Chikungunya, dengue viral infection and other acute febrile illnesses in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(5): 459-63. doi: 10.1097/INF.0b013e31824bb06d.
25. Laoprasopwattana K, Limpitikul W, Geater A. Using Clinical Profiles and Complete Blood Counts to Differentiate Causes of Acute Febrile Illness during the 2009-11 Outbreak of Typhoid and Chikungunya in a Dengue Endemic Area. *J Trop Pediatr* 2020;66(5):504-10. doi: 10.1093/tropej/fmaa006.