

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Articles

ความสัมพันธ์และค่าจุดตัดของ Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)
ในการพยากรณ์โรคไข้เลือดออกในผู้ป่วยเด็ก โรงพยาบาลเทพรัตน นครราชสีมา
Association and Cut-off Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio
(NLR) for Predicting Dengue Infection in Pediatric Patients
at Debaratana Nakhon Ratchasima Hospital

พีรญา นิลชื่น, พ.บ., อนุสาขากุมารเวชศาสตร์โรคติดเชื้อ*

Peeraya Nilchuen, M.D., Diploma of the Thai Board of Pediatric Infectious Disease*

*กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลเทพรัตนนครราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา ประเทศไทย 30000

*Pediatric Infectious Disease Specialist Debaratana Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima Province, Thailand, 30000

Corresponding author, E-mail address: nuna_nupt2603@hotmail.com

Received : 14 Mar 2026. Revised : 09 Jun 2026. Accepted : 17 Jun 2026.

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : โรคไข้เด็งกียังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในเด็ก โดยเฉพาะการเกิด Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) ซึ่งสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนและความรุนแรงของโรค การค้นหาตัวชี้วัดทางห้องปฏิบัติการที่สามารถช่วยประเมินความรุนแรงของโรคได้ตั้งแต่ระยะแรกจึงมีความสำคัญ
- วัตถุประสงค์** : เพื่อหาค่าจุดตัดที่เหมาะสมและหาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR) ในการพยากรณ์ความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก
- วิธีการศึกษา** : เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยโรคไข้เด็งกี จำนวน 461 ราย เก็บรวบรวมข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการจากเวชระเบียน โดยค่า NLR คำนวณจากสัดส่วน neutrophil ต่อ total lymphocyte การวิเคราะห์ข้อมูลใช้ Mann-Whitney U test, Chi-square test และ logistic regression ประเมินประสิทธิภาพของ NLR ในการพยากรณ์โรค DHF ด้วย receiver operating characteristic (ROC) analysis
- ผลการศึกษา** : ผู้ป่วยกลุ่ม DHF มีอายุเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่ม DF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (10.20 ± 4.12 ปี เทียบกับ 8.50 ± 4.45 ปี) และพบสัดส่วนเพศหญิงสูงกว่า (ร้อยละ 50.0 เทียบกับ ร้อยละ 36.6) กลุ่ม DHF มีค่า median NLR สูงกว่ากลุ่ม DF [$1.5 (0.9-2.7)$ เทียบกับ $1.3 (0.7-2.3)$] และมีจำนวนเกล็ดเลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่า NLR ที่จุดตัด ≥ 1.46 มีค่า AUC เท่ากับ 0.57 โดยมี sensitivity เท่ากับ 0.56 และ specificity เท่ากับ 0.57 ในการทำนาย DHF จากการวิเคราะห์แบบ multivariable logistic regression พบว่า NLR ≥ 1.46 มีความสัมพันธ์กับการเกิด DHF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR 1.51, 95% CI: 1.01-2.26)
- สรุป** : ค่า NLR ที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิด DHF ในผู้ป่วยเด็กโรคไข้เด็งกี อย่างไรก็ตามความสามารถของ NLR ในการจำแนก DHF อยู่ในระดับต่ำ จึงอาจมีข้อจำกัดในการใช้เป็นตัวทำนายเพียงตัวเดียวในทางคลินิก การประเมินร่วมกับข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการประเมินความรุนแรงของโรคได้ดียิ่งขึ้น
- คำสำคัญ** : อัตราส่วนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ ความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก ค่าจุดตัดที่เหมาะสม

ABSTRACT

- Background** : Dengue infection remains a major public health problem in children, particularly Dengue Hemorrhagic Fever (DHF), which is associated with complications and disease severity. Therefore, identifying laboratory markers that may help assess disease severity during the early phase of illness is important.
- Objective** : To determine the optimal cut-off value and investigate the association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the prediction of DHF.
- Methods** : This retrospective study included 461 pediatric patients diagnosed with dengue infection. Clinical data and laboratory findings were collected from medical records. NLR was calculated as the ratio of neutrophils to total lymphocytes. Data were analyzed using the Mann-Whitney U test, Chi-square test, and logistic regression analysis to identify factors associated with DHF. In addition, the diagnostic performance of NLR for predicting DHF was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) analysis.
- Results** : Patients in the DHF group had a significantly higher mean age than those in the DF group (10.20 ± 4.12 years vs 8.50 ± 4.45 years), and a higher proportion of female sex was observed (50.0% vs 36.6%). Median NLR was significantly higher in the DHF group compared with the DF group [1.5 (0.9-2.7) vs 1.3 (0.7-2.3)], while platelet counts were significantly lower in the DHF group. An NLR cut-off value of ≥ 1.46 demonstrated an AUC of 0.57, with a sensitivity of 0.56 and specificity of 0.57 for predicting DHF. Multivariable logistic regression analysis demonstrated that $\text{NLR} \geq 1.46$ was significantly associated with DHF occurrence (Adjusted OR 1.51, 95% CI: 1.01-2.26).
- Conclusions** : Higher NLR values were associated with DHF among pediatric dengue patients. However, the discriminatory performance of NLR for predicting DHF was low, suggesting limited utility of NLR as a standalone clinical predictor. Combining NLR with clinical parameters and other laboratory findings may improve the assessment of dengue severity.
- Keywords** : Neutrophil-to-lymphocyte ratio, Dengue Infection Severity, Optimal cut-off value.

หลักการและเหตุผล

องค์การอนามัยโลก (WHO) รายงานว่าในแต่ละปีมีผู้ติดเชื้อไวรัสเดงกี ซึ่งก่อให้เกิดโรคไข้เลือดออกเฉลี่ย 390 ล้านคนทั่วโลก โดยมีอัตราการเสียชีวิตเฉลี่ยร้อยละ 2.5 ต่อปี และการแพร่ระบาดไปอย่างน้อย 129 ประเทศ โดยเฉพาะในภูมิภาคเอเชีย ทั้งนี้พบว่า

มีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นกว่า 8 เท่าในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา⁽¹⁾ สำหรับประเทศไทย ข้อมูลจากกองระบาดวิทยา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม - วันที่ 10 กรกฎาคม พ.ศ. 2567 พบผู้ป่วยสะสม 44,387 ราย (เพิ่มขึ้น 2,203 ราย) คิดเป็นอัตราป่วย 66.49 ต่อประชากรแสนคน⁽²⁾

จังหวัดที่มีอัตราป่วยสะสมสูงสุด 5 อันดับแรก ได้แก่ ภูเก็ต สุราษฎร์ธานี สงขลา ชลบุรี และพัทลุง โดยกลุ่มอายุที่พบการป่วยสูงสุดคือ 5-14 ปี รองลงมาคือ 15-24 ปี และ 0-4 ปี มีผู้ป่วยเสียชีวิตยืนยัน 40 ราย คิดเป็นอัตราป่วยตายน้อยละ 0.09 โดยปัจจัยเสี่ยงสำคัญคือการเข้ารับการรักษาช้า มีโรคประจำตัว และการติดตามผลการตรวจพบไวรัสเดงกีที่พบในผู้ป่วยเสียชีวิตมีทั้ง 4 สายพันธุ์ โดยพบ DENV-2 มากที่สุด รองลงมาคือ DENV-1, DENV-3 และ DENV-4 ตามลำดับ⁽²⁾

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) เป็นเครื่องมือที่ช่วยในการประเมินความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก รวมถึงการตอบสนองของร่างกายต่อการติดเชื้อไวรัสไข้เลือดออก ตัวบ่งชี้ที่สำคัญได้แก่ Platelet Count, Hematocrit (Hct), C-reactive (CRP), ระดับ D-dimer, ระดับ Lactate, Cytokines และระดับ Aspartate Transaminase (AST) และ Alanine Transaminase (ALT) ซึ่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยวินิจฉัยโรคไข้เลือดออก ประกอบด้วย WBC count, Platelet count, Hematocrit และ Tourniquet test⁽³⁻⁷⁾ ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยสนใจศึกษาค่าอัตราส่วนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; NLR) เนื่องจากเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่คำนวณได้ง่ายจากการตรวจ complete blood count มีต้นทุนต่ำ และสะท้อนสมดุลระหว่างการอักเสบจาก innate immunity ผ่าน neutrophil กับการตอบสนองของ adaptive immunity ผ่าน lymphocyte^(8,9) การศึกษาหลายฉบับรายงานว่า NLR มีความสัมพันธ์กับระดับการอักเสบและผลลัพธ์ทางคลินิกในโรคติดเชื้อ ภาวะวิกฤต โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคมะเร็ง จึงอาจนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดประกอบการประเมินความรุนแรงของโรคได้⁽⁸⁻¹⁰⁾

บทบาทของอัตราส่วนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR) ในการพยากรณ์ความรุนแรงโรคไข้เลือดออกพบว่า ค่า NLR สามารถเป็นตัวชี้วัดความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีค่า NLR ต่ำซึ่งมีแนวโน้มที่จะมีอาการรุนแรงมากขึ้น โดยผู้ป่วยที่มี NLR ต่ำกว่า 0.9 ส่วนใหญ่จะมีอาการเลือดออกในร่างกาย และในผู้ป่วยที่มี NLR ต่ำกว่า 1

จะมีความสัมพันธ์กับภาวะช็อกได้⁽¹¹⁾ และค่า NLR สามารถพยากรณ์ผลลัพธ์ในระยะแรกของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น ความสัมพันธ์ระหว่างค่าความผิดปกติของอวัยวะสำคัญ เช่น ค่าแลคเตตและค่าครีเอตินินกับการเสียชีวิตในกลุ่มผู้ป่วยไข้เลือดออกรุนแรง⁽¹²⁾ นอกจากนี้ การตรวจนับเม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ แสดงให้เห็นว่าลิมโฟไซต์เป็นชนิดที่พบมากที่สุด (ร้อยละ 65) รองลงมาคือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (ร้อยละ 30) และนิวโทรฟิลเสีย (ร้อยละ 11) ซึ่งข้อมูลเหล่านี้สามารถใช้ร่วมกับการตรวจทางซีรั่มวิทยาเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยโรคและประเมินความรุนแรงได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁽¹³⁾

ดังนั้น ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาค่าจุดตัดที่เหมาะสมของอัตราส่วนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR) ในการพยากรณ์ความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก เพื่อสามารถแยกแยะความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกในผู้ป่วยได้อย่างรวดเร็ว และดูแลผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงได้ทันทั่วถึง นอกจากนี้ยังสามารถคาดการณ์ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นและเตรียมพร้อมรับมือกับภาวะฉุกเฉิน ลดโอกาสของการเสียชีวิตในผู้ป่วยไข้เลือดออกได้

วัตถุประสงค์

1. เพื่อหาค่าจุดตัดที่เหมาะสมของอัตราส่วนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR) ในการพยากรณ์ความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก
2. เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR) ในการพยากรณ์ความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก

รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study

ประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยเด็กอายุ 0-15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไข้เลือดออก (Dengue Infection) และเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเทพรัตนนครราชสีมา

กลุ่มตัวอย่าง

คำนวณโดยใช้สูตร Buderer (1996)⁽¹⁴⁾ ความแม่นยำของการวินิจฉัยโรค (diagnostic test studies) โดยเฉพาะในการประเมิน sensitivity และ specificity ของตัวแปรเชิงพยากรณ์ เช่น ค่าดัชนี Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) สำหรับทำนายภาวะรุนแรงในโรคไข้เลือดออก จากงานวิจัยที่ผ่านมาของ Sachin Agrawal (2023)⁽¹⁵⁾ ได้ศึกษา Significance of Neutrophil-lymphocyte Ratio, Neutrophil-platelet Ratio, and Neutrophil-to-lymphocyte and Platelet Ratio in Predicting Outcomes in Dengue Patients on Admission in Wardha, Maharashtra, India: A Retrospective Cohort Study พบว่า NLR มีค่า Sensitivity (Sen) ร้อยละ 40 = 0.40, Specificity (Spec) ร้อยละ 75 = 0.75, ความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ (d) $\pm$ ร้อยละ 10 = 0.10, ค่าความชุกของกลุ่มโรครุนแรง (Prevalence, P) สมมุติว่าร้อยละ 20 = 0.20, Z score สำหรับระดับนัยสำคัญ 95% ($\alpha = 0.05$) = 1.9 เพื่อให้สามารถวิเคราะห์ประสิทธิภาพของค่า NLR ได้อย่างเพียงพอโดยเฉพาะการประเมิน sensitivity ที่ร้อยละ 40 ภายใต้อัตรา prevalence ร้อยละ 20 และค่าความคลาดเคลื่อน $\pm$ ร้อยละ 10 งานวิจัยนี้ต้องการขนาดตัวอย่างขั้นต่ำเท่ากับ 461 ราย

วิธีการสุ่มตัวอย่าง

ในการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) ที่ใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคไข้เลือดออกในช่วงเวลาที่กำหนดโดยใช้วิธีการสุ่มแบบเจาะจงตามเกณฑ์ (Consecutive Sampling) เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนในช่วงเวลาหนึ่ง ผู้วิจัยจะนำรายชื่อผู้ป่วยเด็กที่มีการวินิจฉัยโรคไข้เลือดออกตาม ICD-10 (A90, A91, A971, A972) ที่กำหนด ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2561 - ธันวาคม พ.ศ. 2566 มาตรวจสอบความครบถ้วนของข้อมูลผู้ป่วยทุกรายที่เข้าเงื่อนไขในการวิจัยและมีข้อมูลครบถ้วน เช่น มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้คำนวณค่า NLR ได้ จะถูกนำเข้ามาในการศึกษาตามลำดับ

เกณฑ์คัดเข้า

- 1) เป็นผู้ป่วยเด็กที่มีอายุตามเกณฑ์ที่กำหนด 0-15 ปี
- 2) ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไข้เลือดออก (Dengue Infection) ตาม ICD-10 ที่กำหนด (A90, A91, A971, A972) และ/หรือมีหลักฐานการวินิจฉัยตามแนวทางของ WHO⁽⁷⁾
- 3) มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ Complete Blood Count (CBC) ของระยะไข้วันที่ 3-4
- 4) มีข้อมูลเวชระเบียนครบถ้วน โดยเฉพาะผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นต่อการคำนวณค่า NLR การเก็บข้อมูลค่าดัชนี Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) จะใช้ ค่า NLR ที่ได้จาก CBC ครั้งแรกในช่วงวันที่ 3-4 นับจากวันแรกที่ผู้ป่วยเริ่มมีไข้ (อิงตามบันทึกเวชระเบียน) เนื่องจากเป็นช่วงที่มีโอกาสเข้าสู่ระยะ critical phase ตาม WHO SEARO 2011⁽¹⁷⁾ ซึ่งเหมาะสมในการใช้ NLR พยากรณ์ความรุนแรงของโรค
- 5) หากผู้ป่วย นอนรักษาที่โรงพยาบาลตั้งแต่วันแรกจะใช้ ค่า CBC ครั้งแรกในช่วง Day 3-4
- 6) หากผู้ป่วย refer มาจากที่อื่นจะใช้ CBC แรกที่ตรวจในโรงพยาบาลนี้ หากอยู่ในช่วง Day 3-4
- 7) กรณีไม่มี CBC ในช่วง Day 3-4 จะไม่รวมผู้ป่วยรายนั้นในการวิเคราะห์
- 8) ไม่ใช้ค่า CBC จากวันอื่น (Day 1-2 หรือ หลัง Day 5)

เกณฑ์คัดออก

- 1) ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวทางระบบเลือดเรื้อรัง หรือภาวะอื่น ๆ ที่ส่งผลต่อค่าจำนวนเม็ดเลือดขาวอย่างมีนัยสำคัญ (เช่น ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง มะเร็งเม็ดเลือดขาว)
- 2) เวชระเบียนของผู้ป่วยไม่ครบถ้วน
- 3) ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อร่วมอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อความรุนแรงของอาการหรือส่งผลต่อค่าจำนวนเม็ดเลือดขาว

เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

ผู้วิจัยได้จัดทำแบบบันทึกข้อมูล (Case Record Form; CRF) สำหรับรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย โดยประกอบด้วย 3 ส่วน ได้แก่

1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ประกอบด้วย อายุ เพศ และโรคร่วม/โรคประจำตัว

2) ข้อมูลทางคลินิก ประกอบด้วย อาการ และอาการแสดงที่สำคัญ ได้แก่ ไข้ อาเจียน ปวดท้อง ภาวะเลือดออกผิดปกติ ท้องเสีย รวมถึงภาวะแทรกซ้อนของโรค เช่น ภาวะช็อก น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และน้ำในช่องท้อง ตลอดจนจำนวนวันของไข้ ณ วันที่ตรวจ Complete Blood Count (CBC)

3) ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการจากการตรวจ Complete Blood Count (CBC) ประกอบด้วย จำนวนเม็ดเลือดขาวทั้งหมด (White Blood Cell Count; WBC) ร้อยละของนิวโทรฟิล (Neutrophil Percentage) ร้อยละของลิมโฟไซต์ (Lymphocyte Percentage) จำนวนเกล็ดเลือด (Platelet Count) ค่า Hematocrit และค่าอัตราส่วนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; NLR) ซึ่งคำนวณจากสัดส่วนของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่อจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์

จริยธรรมในการวิจัย

ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ดำเนินการให้รับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ที่เป็นมาตรฐานสากล เลขที่โครงการวิจัย 68093 ใบรับรองเลขที่ 089/2025 วันที่รับรอง 17 กรกฎาคม พ.ศ. 2568

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้โปรแกรม STATA สำหรับประมวลผลและวิเคราะห์ข้อมูล

1. ใช้สถิติพรรณนาข้อมูล กรณีที่ข้อมูลมีการแจกแจงปกติ นำเสนอค่าเฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และในกรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ นำเสนอค่ามัธยฐาน ค่า interquartile range ค่าสูงสุด และค่าต่ำสุด

2. โดยใช้สถิติอนุมาน chi-square test หรือ fisher exact ในตัวแปร categorical data และสถิติ independent t-test และ Mann-Whitney-U test ตัวแปรเชิงปริมาณที่มี การกระจายตัวปกติและไม่เป็นปกติ ตามลำดับ

3. การวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้ ROC Curve เพื่อประเมินประสิทธิภาพของค่า NLR ในการทำนายความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก โดยพิจารณาค่า AUC (Area Under the Curve) และหา ค่า cut-off ที่เหมาะสมที่สุดโดยใช้ Youden's Index นอกจากนี้ จะดำเนินการวิเคราะห์ logistic regression (ทั้งแบบ univariate และ multivariate) เพื่อประเมินค่าพยากรณ์ของ NLR ต่อความรุนแรงของโรค

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเด็กโรคไข้แดงทั้งหมด 461 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม DF 243 ราย และ DHF 218 ราย พบว่ากลุ่ม DHF มีอายุเฉลี่ยสูงกว่า มีสัดส่วนเพศหญิงมากกว่า และพบอาการอาเจียน รวมถึงภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่ากลุ่ม DF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ภาวะแทรกซ้อนจากการรั่วของพลาสมา ได้แก่ ช็อก น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด และน้ำในช่องท้อง พบเฉพาะในกลุ่ม DHF ขณะที่โรคประจำตัวพบในกลุ่ม DHF ต่ำกว่ากลุ่ม DF อย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มไข้เดงกี (DF) และไข้เลือดออกเดงกี (DHF)

ตัวแปร	DF (n=243)	DHF (n=218)	p-value
อายุ, ปี	8.5 ±4.45	10.20±4.12	<0.001
เพศหญิง	89 (36.6%)	109 (50.0%)	0.004
เพศชาย	154 (63.4%)	109 (50.0%)	
อาการสำคัญ (Chief complaints)			
- ไข้	243 (100.0%)	218 (100.0%)	-
- อาเจียน	108 (44.4%)	121 (55.5%)	0.018
- ปวดท้อง	53 (21.8%)	53 (24.3%)	0.524
- มีเลือดออกผิดปกติ	7 (2.9%)	33 (15.1%)	<0.001
- ท้องเสีย	49 (20.2%)	46 (21.1%)	0.804
ภาวะแทรกซ้อน			
- ภาวะช็อก	0 (0.0%)	4 (1.8%)	0.049
- น้ำในช่องเยื่อหุ้มปอด	0 (0.0%)	13 (6.0%)	<0.001
- น้ำในช่องท้อง	0 (0.0%)	11 (5.0%)	<0.001
โรคร่วมโรคประจำตัว (Underlying diseases)	18 (7.4%)	7 (3.2%)	0.047

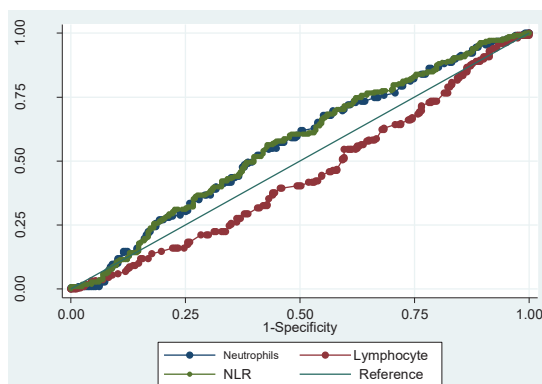
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่ากลุ่ม DHF มีจำนวนเม็ดเลือดขาว (WBC) ต่ำกว่ากลุ่ม DF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [3,155 (2,400–4,300) เทียบกับ 3,730 (2,820–5,370) cells/mm³, p<0.001] พบสัดส่วน neutrophil สูงกว่า และ total lymphocyte ต่ำกว่ากลุ่ม DF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.019 และ p=0.037 ตามลำดับ) ค่า median NLR ในกลุ่ม DHF สูงกว่ากลุ่ม DF [1.5 (0.9-2.7) เทียบกับ 1.3 (0.7-2.3), p=0.021] นอกจากนี้ กลุ่ม DHF ยังมีจำนวนเกล็ดเลือด ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [111,500 (88,000-147,000) เทียบกับ 164,000 (123,500-203,000) cells/mm³, p<0.001] และมีค่า hematocrit สูงกว่ากลุ่ม DF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [ร้อยละ 39.5 (36.3-42.3) เทียบกับ ร้อยละ 38.0 (34.7-40.8), p<0.001] (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม DF และ DHF

ตัวแปร	DF (n=243)	DHF (n=218)	p-value
Fever day at CBC	4.0 (3.0-4.0)	4.0 (4.0-4.0)	<0.001
WBC, cells/mm ³	3,730 (2,820-5,370)	3,155 (2,400-4,300)	<0.001
Neutrophils, %	51.0 (36.0-64.0)	55.0 (41.0-67.4)	0.019
Total lymphocyte, %	39.0 (27.4-52.0)	35.0 (25.0-45.0)	0.037
NLR	1.3 (0.7-2.3)	1.5 (0.9-2.7)	0.021
Platelet, cells/mm ³	164,000 (123,500-203,000)	111,500 (88,000-147,000)	<0.001
Hematocrit, %	38.0 (34.7-40.8)	39.5 (36.3-42.3)	<0.001

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพการวินิจฉัยของอัตราส่วนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR) ในการทำนายโรคไข้เลือดออกชนิดรุนแรง (DHF)

Marker	Cut-off	AUC (95% CI)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
NLR	1.46	0.57 (0.52-0.61)	56.4%	56.8%	53.9%	59.2%	1.31	0.77
Neutrophil (%)	52.9	0.56 (0.52-0.61)	57.3%	54.7%	53.2%	58.8%	1.27	0.78
Lymphocyte (%)	34.9	0.53 (0.49-0.58)	47.7%	58.8%	51.0%	55.6%	1.16	0.89



ภาพที่ 1 ประสิทธิภาพการวินิจฉัยของอัตราส่วนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (NLR) ในการทำนายโรคไข้เลือดออกชนิดรุนแรง (DHF)

จากการวิเคราะห์แบบ univariable logistic regression พบว่า NLR ≥ 1.46 มีความสัมพันธ์กับการเกิด DHF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Crude OR 1.70, 95% CI: 1.17-2.46, $p < 0.01$) เช่นเดียวกับอายุ ≥ 10 ปี เพศหญิง อาการอาเจียน และภาวะเลือดออกผิดปกติ ภายหลังการวิเคราะห์แบบ multivariable logistic regression พบว่า NLR ≥ 1.46 มีความสัมพันธ์กับการเกิด DHF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR 1.51, 95% CI: 1.01-2.26, $p = 0.04$) รวมถึงอายุ ≥ 10 ปี

(Adjusted OR 1.75, 95% CI: 1.17-2.62, $p < 0.01$) เพศหญิง (Adjusted OR 1.70, 95% CI: 1.14-2.52, $p < 0.01$) อาการอาเจียน (Adjusted OR 1.56, 95% CI: 1.02-2.38, $p = 0.03$) และภาวะเลือดออกผิดปกติ (Adjusted OR 5.10, 95% CI: 2.15-12.08, $p < 0.01$) ในทางตรงกันข้าม การมีโรคประจำตัวมีความสัมพันธ์เชิงผกผันกับการเกิด DHF (Adjusted OR 0.32, 95% CI: 0.12-0.84, $p = 0.02$) (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ Univariable logistic regression ที่มีผลต่อการเกิดโรค DHF

ตัวแปร	Crude OR	95% CI	p-value	Adjust OR	95% CI	p-value
NLR ≥ 1.46	1.70	1.17-2.46	< 0.01	1.51	1.01-2.26	0.04
อายุ ≥ 10 ปี	1.99	1.37-2.88	< 0.01	1.75	1.17-2.62	< 0.01
เพศหญิง	1.73	1.19-2.51	< 0.01	1.70	1.14-2.52	< 0.01
อาการสำคัญ (Chief Complaints)						
อาเจียน	1.55	1.07-2.25	0.01	1.56	1.02-2.38	0.03
ปวดท้อง	1.15	0.74-1.77	0.52	0.83	0.47-1.56	0.51
เลือดออกผิดปกติ	6.01	2.60-13.90	< 0.01	5.10	2.15-12.08	< 0.01
ท้องเสีย	1.05	0.67-1.66	0.804	1.22	0.70-2.15	0.47
โรคร่วม/โรคประจำตัว	0.41	0.16-1.01	0.05	0.32	0.12-0.84	0.02

อภิปรายผล

ผลการศึกษาครั้งนี้ พบว่าค่า NLR ที่จุดตัด ≥ 1.46 มีความสามารถในการจำแนกผู้ป่วย Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) ได้ในระดับต่ำ โดยมีค่า AUC เท่ากับ 0.57 (95% CI 0.52-0.61) มี sensitivity

ร้อยละ 56.4 specificity ร้อยละ 56.8 ค่า positive predictive value (PPV) ร้อยละ 53.9 และ negative predictive value (NPV) ร้อยละ 59.2 นอกจากนี้ ค่า positive likelihood ratio (LR+) และ negative

likelihood ratio (LR-) เท่ากับ 1.31 และ 0.77 ตามลำดับ ซึ่งสะท้อนว่าค่า NLR เพียงอย่างเดียวมีความสามารถในการเปลี่ยนแปลงความน่าจะเป็นของการเกิด DHF ได้ค่อนข้างจำกัดในทางคลินิก แม้ว่าจะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาที่พบว่า ค่า NLR ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคไข้เดงกี โดย Wazib และคณะ⁽¹⁶⁾ ศึกษาผู้ป่วย dengue infection ในประเทศบังกลาเทศ พบว่ากลุ่ม Dengue Shock Syndrome (DSS) มีค่า NLR สูงกว่ากลุ่ม non-DSS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [2.5 (1.7-3.0) เทียบกับ 1.4 (0.8-2.0)] และรายงานค่า NLR ≥ 2 ในวันที่ 3 ของการติดเชื้อสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด DSS เพิ่มขึ้นประมาณ 10 เท่า สะท้อนว่าค่า NLR ที่สูงในระยะต้นของโรคอาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ early inflammatory response ที่สัมพันธ์กับการดำเนินโรครุนแรงได้ นอกจากนี้ การศึกษาของ Amri และคณะ⁽¹⁷⁾ ในผู้ป่วยเด็กประเทศอินโดนีเซีย ยังพบว่ากลุ่ม DSS มีค่า NLR สูงกว่ากลุ่ม DHF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.07 เทียบกับ 1.28) ซึ่งสนับสนุนผลการศึกษาค้นคว้านี้ ที่พบว่าค่า NLR สูงสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค สอดคล้องกับการศึกษาของ Ashma และคณะ⁽¹⁸⁾ ที่ศึกษาบทบาทของ NLR ในกระบวนการ plasma leakage ของโรคไข้เดงกี พบว่า NLR มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับ hemoconcentration ($r = 0.314$, $p = 0.008$) และมีแนวโน้มสัมพันธ์กับ plasma leakage ซึ่งเป็นกลไกสำคัญของ DHF ผลดังกล่าวสนับสนุนแนวคิดที่ว่าค่า NLR ที่สูงขึ้นอาจสะท้อนระดับการอักเสบและ endothelial dysfunction ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรครุนแรง เป็นไปได้ว่าช่วงเวลาที่ตรวจ Complete Blood Count (CBC) ซึ่งมีผลต่อ dynamic change ของ neutrophil และ lymphocyte ในแต่ละ phase ของโรค โดยในช่วง early febrile phase หรือ early critical phase มักพบ neutrophil predominance ส่งผลให้ค่า NLR สูงขึ้น และสัมพันธ์กับ inflammatory response ที่รุนแรงมากขึ้น ขณะที่ในระยะ critical phase ระยะท้ายหรือช่วง Dengue Shock Syndrome (DSS) อาจเกิด

bone marrow suppression, neutrophil apoptosis และ reactive lymphocytosis ส่งผลให้ค่า NLR ลดลงได้ ดังนั้นบางการศึกษาจึงพบว่า NLR สูงสัมพันธ์กับ severe dengue ขณะที่บางการศึกษาพบว่า NLR ต่ำสัมพันธ์กับ shock หรือ DSS สำหรับการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยเลือกใช้ CBC ในช่วงวันที่ 3-4 ของไข้ ซึ่งเป็นช่วง early critical phase ตามแนวทาง WHO SEARO 2011 จึงอาจเป็นเหตุผลที่พบว่ากลุ่ม DHF มีค่า NLR สูงกว่ากลุ่ม DF และค่า NLR ≥ 1.46 มีความสัมพันธ์กับการเกิด DHF

การศึกษาค้นคว้านี้ พบว่าภายหลังการวิเคราะห์แบบ multivariable logistic regression พบว่าอายุ ≥ 10 ปี (Adjusted OR 1.75, 95% CI: 1.17-2.62, $p < 0.01$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Rasul และคณะ⁽¹⁹⁾ ที่ศึกษาปัจจัยทางระบาดวิทยาของ DHF ในประเทศบังกลาเทศ และพบว่าผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 10-14 ปี และรายงานโรคมีแนวโน้มพบได้บ่อยในเด็กโตมากกว่าเด็กเล็ก เป็นไปได้ว่าเด็กโตมีแนวโน้มเกิด secondary dengue infection ได้มากกว่า จึงมีโอกาสเกิดภาวะรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้นจากกลไก antibody-dependent enhancement (ADE)

ผลการศึกษาพบว่าเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับการเกิด DHF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR 1.70, 95% CI: 1.14-2.52, $p < 0.01$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Aung และคณะ⁽²⁰⁾ ที่ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับ severe clinical manifestation ของ dengue ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ชาวไทย และพบว่าเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับ severe dengue อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR 2.042; 95% CI 1.143-3.648) เป็นไปได้ว่าอาจเกี่ยวข้องกับความแตกต่างของ immune response ระหว่างเพศ โดยมีรายงานว่าเพศหญิงอาจมี cytokine response และ humoral immunity ที่สูงกว่าเพศชาย ส่งผลให้เกิด inflammatory response ที่รุนแรงกว่า อย่างไรก็ตาม กลไกดังกล่าวยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน และยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

สำหรับอาการทางคลินิก พบว่าอาการอาเจียน และภาวะเลือดออกผิดปกติมีความสัมพันธ์กับการเกิด DHF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการอาเจียน (Adj. OR 1.56, 95% CI: 1.02-2.38, $p=0.03$) และ ภาวะเลือดออกผิดปกติ (Adj. OR 5.10, 95% CI: 2.15-12.08, $p<0.01$) ซึ่งสอดคล้องกับ warning signs ตามแนวทาง WHO โดยอาการอาเจียนอาจสะท้อนภาวะ plasma leakage หรือ systemic inflammation ขณะที่ภาวะเลือดออกผิดปกติเกิดจาก thrombocytopenia และ endothelial dysfunction ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญของ DHF

ในทางตรงกันข้าม การมีโรคประจำตัวมีความสัมพันธ์เชิงผกผันกับการเกิด DHF (Adj. OR 0.32, 95% CI: 0.12-0.84, $p=0.02$) ผลการศึกษาพบว่า การมีโรคประจำตัวมีความสัมพันธ์เชิงผกผันกับการเกิด DHF ซึ่งอาจอธิบายได้จากข้อจำกัดของการศึกษา เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวมีค่อนข้างน้อย หรือผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจได้รับการติดตามอาการและเข้ารับการรักษาเร็วกว่า ทำให้ลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงได้ นอกจากนี้ retrospective study อาจมี selection bias และ residual confounding ที่ส่งผลต่อผลการวิเคราะห์ดังกล่าวได้เช่นกัน

สรุป

ผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า ค่าอัตราส่วนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio; NLR) มีความสัมพันธ์กับการเกิด Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) ในผู้ป่วยเด็กโรคไข้เด็งกี โดยผู้ป่วยกลุ่ม DHF มีค่า median NLR สูงกว่ากลุ่ม Dengue Fever (DF) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariable logistic regression พบว่า ค่า $NLR \geq 1.46$ มีความสัมพันธ์กับการเกิด DHF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามความสามารถในการจำแนกผู้ป่วย DHF อยู่ในระดับต่ำ (AUC 0.57) จึงยังไม่เหมาะสมสำหรับการใช้เป็นเครื่องมือพยากรณ์เดี่ยวทางคลินิก

การศึกษาต่อไปควรพัฒนาโมเดลที่รวม NLR ร่วมกับตัวแปรทางคลินิกและห้องปฏิบัติการอื่นๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการทำนาย

ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ที่ควรพิจารณา ประการแรก เป็นการศึกษาแบบ single center study โดยเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลเทพรัตน์นครราชสีมาเพียงแห่งเดียว ทำให้ผลการศึกษาอาจมีข้อจำกัดในการนำไปประยุกต์ใช้กับบริบทโรงพยาบาลอื่นหรือประชากรในพื้นที่ที่แตกต่างกัน ประการที่สอง รูปแบบการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective design) อาจมีข้อมูลจากเวชระเบียนซึ่งอาจมีความไม่สมบูรณ์ของข้อมูล (missing data) เช่น การขาดผล CBC ในช่วงวันที่ 3-4 ของไข้ ทำให้ผู้ป่วยบางรายถูกคัดออกจากการวิเคราะห์ ประการที่สาม การสุ่มตัวอย่างแบบเจาะจง (consecutive sampling) จากเวชระเบียนอาจก่อให้เกิด selection bias เนื่องจากผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่ครบถ้วนหรือไม่ได้รับการวินิจฉัยตาม ICD-10 ที่กำหนดจะไม่ถูกรวมอยู่ในการศึกษา ซึ่งอาจทำให้กลุ่มตัวอย่างไม่ได้เป็นตัวแทนของผู้ป่วยโรคไข้เด็งกีทั้งหมดได้อย่างสมบูรณ์ นอกจากนี้ retrospective design ยังมีข้อจำกัดในการควบคุมตัวแปรรบกวน (residual confounding) ที่ไม่ได้บันทึกไว้ในเวชระเบียน ซึ่งอาจส่งผลต่อความแม่นยำของผลการวิเคราะห์

ข้อเสนอแนะการวิจัย

เนื่องจากผลการศึกษาครั้งนี้พบว่าค่า NLR มีความสามารถในการจำแนกผู้ป่วย DHF ได้ในระดับต่ำ จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติม โดยเฉพาะการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Dengue Shock Syndrome (DSS) และกลุ่ม Non-DSS เพื่อประเมินศักยภาพของ NLR ในการพยากรณ์ความรุนแรงของโรค

เอกสารอ้างอิง

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013;496(7446):504-7. doi: 10.1038/nature12060.
2. สถาบันป้องกันควบคุมโรคเขตเมือง กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สรุปรายงานเหตุการณ์ที่สำคัญทางระบาดวิทยา. [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 3 ธันวาคม 2567]. ค้นได้จาก:URL:https://ddc.moph.go.th/uploads/publish/1587420240712031353.pdf.
3. John DV, Lin YS, Perng GC. Biomarkers of severe dengue disease - a review. *J Biomed Sci* 2015;22:83. doi: 10.1186/s12929-015-0191-6.
4. Pradeep SP, Hoovina Venkatesh P, Manchala NR, Vayal Veedu A, Basavaraju RK, Selvasundari L, et al. Innate Immune Cytokine Profiling and Biomarker Identification for Outcome in Dengue Patients. *Front Immunol* 2021;12:677874. doi: 10.3389/fimmu.2021.677874.
5. Soo KM, Khalid B, Ching SM, Tham CL, Basir R, Chee HY. Meta-analysis of biomarkers for severe dengue infections. *PeerJ* 2017;5:e3589. doi: 10.7717/peerj.3589.
6. กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. คำแนะนำการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับโรคไข้เลือดออก. [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 3 ธันวาคม 2567]. ค้นได้จาก:URL:https://www.dmsc.moph.go.th/th/download/2486/nw/1464.
7. World Health Organization. Comprehensive Guideline for Prevention and Control of Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Revised and expanded edition. [อินเทอร์เน็ต]. 2024 [สืบค้นเมื่อ 3 ธันวาคม 2024]. ค้นได้จาก:URL: https://iris.who.int/items/f3f4cbe8-1718-40d2-a750-c4d9480e707b.
8. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci* 2022;23(7):3636. doi: 10.3390/ijms23073636.
9. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* 2021;122(7):474-88. doi: 10.4149/BLL_2021_078.
10. Islam MM, Satıcı MO, Eroglu SE. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. *Turk J Emerg Med* 2024;24(1):8-19. doi: 10.4103/tjem.tjem_198_23.
11. Koundinya MA, Dasari D, Kumar SA, Manjula BSV, Vinaya D. Neutrophil To Lymphocyte Ratio As Prognostic And Predictor Factor For Severity Of Dengue Fever - A Retrospective Observational Study In A Tertiary Care Centre. *IAIM* 2021;8(12):46-52. http://iaimjournal.com/

12. Sachdev A, Pathak D, Gupta N, Simalti A, Gupta D, Gupta S, et al. Early Predictors of Mortality in Children with Severe Dengue Fever: A Prospective Study. *Pediatr Infect Dis J* 2021;40(9):797-801. doi: 10.1097/INF.0000000000003179.
13. Joshi AA, Gayathri BR, Muneer F. Dynamics of differential count in dengue. *Int J Adv Med* 2018;5(1):145-50. DOI: <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20180074>
14. Buderer NM. Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity. *Acad Emerg Med* 1996;3(9):895-900. doi: 10.1111/j.1553-2712.1996.tb03538.x.
15. Agrawal S, Kumar S, Talwar D, Patel M, Reddy H. Significance of neutrophil-lymphocyte ratio, neutrophil-platelet ratio, and neutrophil-to-lymphocyte and platelet ratio in predicting outcomes in dengue patients on admission in Wardha, Maharashtra, India: a retrospective cohort study. *J Clin Diagn Res* 2023;17(11):OC01-OC04. DOI: 10.7860/JCDR/2023/65292.18658.
16. Wazib A, Rahman S, Mamun KAA, Ahmed MR, Aman S, Babu MA, et al. Predicting the Risk of Dengue Shock Syndrome with Neutrophil-Lymphocyte Ratio on the Third Day of Dengue Infection. *EWMJ* 2025;13(1):50-3. DOI:10.3329/ewm.v13i1.77625
17. Amri I, Rahma R, Hutasoit GA, Putri ASD, Harun H, Rasyid R. Comparison of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Between Dengue Haemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome in Pediatric Patients at Anutapura Hospital. *J Health Nutr Res* 2025;4(1):162-71. doi:10.56303/jhnresearch.v4i1.360
18. Ashma AN, Susilo SB, Marwanta S, Harioputro DR. Neutrophil-lymphocyte Ratio and Platelet-lymphocyte Ratio as Early Sign Plasma Leakage Process in Dengue Infection. *JURNAL INFO KESEHATAN* 2023;21(4):749-57. <https://doi.org/10.31965/infokes.Vol21.Iss4.1382>
19. Rasul CH, Ahasan HA, Rasid AK, Khan MR. Epidemiological factors of dengue hemorrhagic fever in Bangladesh. *Indian Pediatr* 2002;39(4):369-72. PMID: 11976467.
20. Aung KL, Thanachartwet V, Desakorn V, Chamnanchanunt S, Sahassananda D, Chierakul W, et al. Factors associated with severe clinical manifestation of dengue among adults in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2013;44(4):602-12. PMID: 24050093.