วารสารวิจัยและพัฒนาระบบสุขภาพ ปีที่ ๑๖ ฉบับที่ ๒ เดือนพฤษภาคม - สิงหาคม ๒๕๖๖
Research and Development Health System Journal
Vol.๑๖ No.๒ May - Aug ๒๐๒๓

การใช้ Monocyte Distribution Width (MDW) เพื่อบ่งชี้การติดเชื้อในกระแสเลือด

MONOCYTE DISTRIBUTION WIDTH (MDW) FOR INDICATED IN PATIENT SEPSIS

Received: April 20, 2023
Revised: June 27, 2023
Accepted: July 26, 2023

วรวิทย์ ไชยชะอุ่ม[1*]
Voravith Chaichaum[1*]

บทคัดย่อ

การติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis) และภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (Septic shock) เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญในโรงพยาบาล การวินิจฉัย และให้การรักษาอย่างรวดเร็วสามารถลดอัตราตายของผู้ป่วย Biomarker ที่ใช้ในการวินิจฉัย Sepsis เช่น C-Reactive Protein (CRP) White blood cell count (WBC) และขนาดเซลล์โมโนไซต์ (Monocyte Distribution Width: MDW) ที่เพิ่มขึ้นใช้เป็นตัวชี้วัด Sepsis วัตถุประสงค์ของงานวิจัยครั้งนี้ เพื่อประเมินความสามารถ MDW ในการวินิจฉัย Sepsis โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มีการตรวจ CBC MDW CRP และ Hemoculture ระหว่างเดือนตุลาคม 2564 ถึงกันยายน 2565 วิเคราะห์ด้วยสถิติ Diagnostic test และพื้นที่ใต้กราฟ (AUROC)

ข้อมูลผู้ป่วย 508 ราย พบ Hemoculture ผลบวก 295 ราย ผลลบ 213 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.1 และ 41.9 กลุ่ม Hemoculture ผลบวกมีค่าเฉลี่ย CRP 138.4±135.9 mg/dl WBC 15,592.9±9,952.9 x10^3/ul MDW 30.7±10.9 AUROC ของ MDW CRP และ WBC เท่ากับ 0.910, 0.770 และ 0.762 ตามลำดับ Cut-off MDW 21.66 มีความไว ร้อยละ 87.46 ความจำเพาะ ร้อยละ 80.28 ค่าทำนายผลบวก ร้อยละ 86.00 และค่าทำนายผลลบ ร้อยละ 82.21 พื้นที่ใต้กราฟระหว่าง MDW และ WBC พบว่า MDW มีความไวในการวินิจฉัย Sepsis มากกว่า WBC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

MDW เป็นพารามิเตอร์ที่มีประโยชน์ใช้วินิจฉัย Sepsis ได้จากการตรวจวิเคราะห์พื้นฐานทางห้องปฏิบัติการ การนำค่า MDW ประเมินร่วมกับข้อมูลการประเมินผู้ป่วยทางคลินิกสามารถเพิ่มความไว และความแม่นยำในการวินิจฉัย Sepsis

คำสำคัญ: ติดเชื้อในกระแสเลือด, โมโนไซต์, ความไว, ความจำเพาะ

[1] กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก, โรงพยาบาลกาฬสินธุ์, กระรวงสาธารณสุข
Medical Technology and Clinical Pathology Department, Kalasin Hospital, Ministry of Public Health
*Corresponding author E-mail: voravith_chai@yahoo.com

Abstract

Sepsis and septic shock are the leading cause of in-hospital death. Early diagnosis and treatment of patients with sepsis reduce mortality significantly. C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC) and monocyte distribution width (MDW) were used as sepsis indicator. Increased MDW has been shown a reliable indicator of sepsis detection. This study aimed to evaluate MDW as a biomarker for sepsis. Cross-sectional study was performed between October 2021 and September 2022, medical records of IPD and ED were enrolled. Complete blood count (CBC), MDW, CRP and hemoculture were determined in all patients. Data was tested by using diagnostic statistics and area under the receiver operating characteristic curve (AUROC).

508 medical records were screened, hemoculture results presented positive 58.1% and negative 41.9 %. Biomarkers in hemoculture positive cases were CRP 138.4 ± 135.9 mg/dl, WBC 15,592.9 ± 9,952.9 x10^3/ul and MDW 30.7 ± 10.9. AUROC of MDW, CRP and WBC count were 0.910, 0.770, and 0.762 respectively. For diagnosis of the sepsis, the optimum MDW cut-off was 21.66 with sensitivity 87.46 %, specificity 80.28 %, positive predictive value 86.00 % and negative predictive value 82.21 %. The AUROC curve analysis for the prediction of sepsis between MDW and WBC count showed statistic significant precise and comparable diagnostic sensitivity of the MDW better than WBC count in sepsis cases ($p<0.001$).

Our data suggested that MDW reflected high performance diagnostic test and useful parameter comparable to conventional markers. The combination of MDW and clinical information improves the diagnostic performance for early sepsis.

Keywords: Sepsis, Monocyte distribution width, MDW, Sensitivity, Specificity

บทนำ

ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis) เป็นภาวะฉุกเฉินเร่งด่วน องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) รายงานสถิติผู้ป่วยที่มีภาวะ Sepsis มากกว่า 30 ล้าน ประชากรโลกในทุกปี และมีแนวโน้มการเสียชีวิตมากถึง 6 ล้านคน โดยพบการเสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสเลือดทั่วโลกประมาณ 5,760 ล้านคน (77.70/100,000 ประชากรต่อปี) ประชากรทั่วโลกเกิดภาวะ Sepsis และมีอัตราการตายสูงถึง 1 ใน 4 ราย [(1)] Sepsis จึงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ ในประเทศไทยพบผู้ป่วย Sepsis ประมาณ 175,000 รายต่อปี และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 45,000 รายต่อปี โดยพบอัตราการตายของผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดแบบรุนแรงจากชุมชน (Community-acquired Sepsis) ร้อยละ 34.79, 32.03, และ 34.65 ในปี 2559, 2560 และ 2561 ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าเกณฑ์เป้าหมายที่กำหนด คือ ร้อยละ 30 สำหรับปี พ.ศ.2562 พบผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดแบบรุนแรงชนิด Community-Acquired Sepsis จำนวน 68,142 คน มีอัตราตายร้อยละ 32.46 [(2)] ภาวะติดเชื้อร่วมกับมีการทำงานผิดปกติของอวัยวะต่างๆ หลายระบบ (Multiple Organ Dysfunction) อย่างรุนแรง เป็นผลมาจากร่างกายมีการตอบสนองต่อการติดเชื้อ [(3)] ซึ่งเรียกว่ากลุ่มอาการการตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกาย (Systemic inflammatory response syndrome: SIRS) การเลือกใช้เครื่องมือที่มีประสิทธิภาพเพื่อประเมินผู้ป่วยในการเป็นสัญญาณเตือนการติดเชื้อในกระแสเลือดในระยะแรกได้อย่างรวดเร็ว (Search Out Severity: SOS) ประกอบด้วย การประเมินความล้มเหลวอวัยวะด้วย qSOFA , SOFA, MEWS ซึ่งถ้าหากพบว่า SIRS มีคะแนนมากกว่า หรือเท่ากับ 2 ข้อ ร่วมกับการพบการทำงานของอวัยวะผิดปกติ 1 อวัยวะขึ้นไป SOS Score/MEWS Score มากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนนของ qSOFA, SOFA มากกว่าหรือเท่ากับ 2 แสดงว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงหรือสัมพันธ์ต่อภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis) ได้ [(4)]

ภาวะ Sepsis เป็นภาวะที่ร่างกายตอบสนองต่อการติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งไหลเวียนทั่วร่างกาย ทำให้สามารถพบความผิดปกติของระบบไหลเวียนโลหิต และเมตาบอลิซึมของเซลล์ในร่างกาย และมีความรุนแรงในระดับที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับพยาธิสภาพของผู้ป่วย โดยเฉพาะในรายที่มีความรุนแรงมากอาจเข้าสู่ภาวะช็อกจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (Septic Shock) นั้นได้ การดำเนินของโรคอาจเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว และรุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยเข้าภาวะวิกฤตทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ซึ่งส่วนมากจะเกิดจากภาวะที่การทำงานของอวัยวะหลายๆ ส่วนล้มเหลว [(5)] อาการที่พบส่วนมากมักจะพบ ไข้ หนาวสั่น หายใจลำบาก หายใจเร็ว ความดันโลหิตต่ำ เป็นต้น [(1)] การประเมินอาการของผู้ป่วย และการรักษาของแพทย์ต้องดำเนินไปด้วยความรวดเร็ว และถูกต้องแม่นยำจึงจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตลงได้

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัย Sepsis ประกอบด้วย จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว (WBC count), differential count, C-reactive protein (CRP), Procalcitonin (PCT) และการเพาะ

เชื้อจากเลือด (Hemoculture) การตรวจวิเคราะห์คัดกรองเบื้องต้น มีการใช้จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวและจำนวนสมบูรณ์ของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Absolute neutrophil count) ที่เพิ่มขึ้นมีประโยชน์ต่อการบ่งชี้ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด[6] ในปัจจุบันเครื่องตรวจวิเคราะห์ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดอัตโนมัติ (Complete blood count: CBC) ที่มีหลักการ VCS360 Technology (Volume Conductivity and Light scatter) สามารถตรวจวิเคราะห์เซลล์เม็ดเลือดโดยตรงไม่ไปทำลายหรือเปลี่ยนสภาพของเซลล์เม็ดเลือด (Near Native-State Cellular Characterization) ทำให้สามารถตรวจวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงขนาดและคุณสมบัติของเม็ดเลือดขาวโมโนไซต์ และสามารถตรวจวัดตัวอ่อนเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีกรานูโลไซต์ (Granulocyte) ได้[7] ต่อมามีการนำการเปลี่ยนแปลงของโมโนไซต์ โดยรายงานผลในรูปแบบของพารามิเตอร์ MDW (Monocyte Distribution Width) หรือการเปลี่ยนแปลงของโมโนไซต์ มาใช้เพื่อบ่งชี้ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มารับบริการที่ห้องฉุกเฉิน[8]

โมโนไซต์ (Monocyte) เป็นเม็ดเลือดขาวที่ทำหน้าที่ป้องกันการติดเชื้อ และเป็นส่วนหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันชนิดไม่จำเพาะของร่างกาย (Innate immune system) เซลล์ตัวอ่อนจะถูกสร้างจากไขกระดูกของร่างกาย และเติบโตเต็มวัย เมื่อเข้าสู่กระแสเลือด มีหน้าที่ป้องกันการติดเชื้อโดยการจับกินเชื้อโรค (Phagocytosis) การส่งสัญญาณบอกเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นๆ (Antigen presenting cell) และการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบนำไปสู่การรวมกลุ่มของเซลล์หรือสารต่างๆในบริเวณที่ต้องการกำจัดเชื้อโรค (Primarily proinflammatory function)[9] เมื่อมีการติดเชื้อ Monocyte จะเคลื่อนตัวไปบริเวณที่มีการติดเชื้อโดยขบวนการ Chemotaxis ด้วยการแทรกตัวออกจากเส้นเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อ จากนั้นเปลี่ยนเป็น Macrophage ซึ่งจะถูกกระตุ้นด้วยสารคัดหลั่ง Interferon-gamma (INF-γ) จากเม็ดเลือดขาวชนิด T cell ให้กลายเป็น Activate macrophage และจับกินเชื้อแปลกปลอม ซึ่งมีความสามารถในการจับกินและทำลายสูงขึ้น โมโนไซต์ที่ตอบสนองการติดเชื้อจะมีโครงสร้างภายในเซลล์และขนาดของเซลล์เปลี่ยนไป (MDW) รวมถึงมีจำนวนเพิ่มขึ้นเพื่อตอบสนองต่อการติดเชื้อ [10, 11] จากงานวิจัยของ Crouser ED และคณะ ศึกษาการใช้ MDW และจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวในผู้ป่วยเข้าข่ายติดเชื้อในกระแสเลือดที่มารักษา ณ ห้องฉุกเฉิน พบว่า มีค่า MDW สูงขึ้นและมีความไวกว่า PCT ร่วมกับ SIRS และค่า MDW มากกว่า 20 สามารถใช้ตรวจคัดกรองเบื้องต้นในผู้ป่วยที่ต้องการวินิจฉัย Sepsis ได้[8]

กรอบแนวคิดในการวิจัยในครั้งนี้ ปัจจัยการที่ส่งผลต่อการวินิจฉัยโรคการติดเชื้อในกระแสเลือดของแพทย์ผู้ทำการรักษา การประเมินภาวะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสโลหิตที่ถูกต้องแม่นยำ และรวดเร็ว ทันต่อการดูแลรักษาผู้ป่วย แพทย์จำเป็นต้องมีเครื่องมือในการวินิจฉัยโรค เช่น การประเมินอาการผู้ป่วย การใช้ qSOFA score SOS score SIRS การใช้เครื่องมือการประเมิน การใช้ผลตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ CRP PCT Lactate Hemoculture เป็นต้น การวินิจฉัยโรคได้อย่างถูกต้อง รวดเร็ว ของแพทย์นำพาสู่การรักษาโรค และสามารถลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้

วารสารวิจัยและพัฒนาระบบสุขภาพ ปีที่ ๑๖ ฉบับที่ ๒ เดือนพฤษภาคม - สิงหาคม ๒๕๖๖
Research and Development Health System Journal
Vol.๑๖ No.๒ May - Aug ๒๐๒๓

แต่ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการบางรายการต้องใช้เวลาในการตรวจวิเคราะห์ เช่น Hemoculture ซึ่งใช้เวลาตรวจ 2-5 วัน CRP Lactate Procalcitonin ใช้เวลา 1-3 ชั่วโมง ดังนั้น การตรวจวิเคราะห์ที่ง่าย สะดวก รวดเร็ว มีความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำและมีการทำนายผลบวกหรือลบที่สูงจะช่วยให้แพทย์มีข้อมูลในการตัดสินใจวินิจฉัยผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง การใช้ผลการตรวจวิเคราะห์ CBC และค่า MDW ที่ได้จากเครื่องนับเม็ดเลือดอัตโนมัติซึ่งใช้เวลา 15-30 นาที และเป็นการตรวจพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการ เป็นการเสริมกับข้อมูลการซักประวัติผู้ป่วย การวินิจฉัยด้านคลินิก และผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ จะทำให้การวินิจฉัยโรคของแพทย์ถูกต้องแม่นยำและรวดเร็วยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์การวิจัย

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินการทดสอบ (Diagnostic Performance) ของค่า MDW และหาค่า cut-off ที่เหมาะสมในการบ่งชี้ถึงความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเบื้องต้นในผู้ป่วยโรคติดเชื้อในกระแสเลือด

ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยแบบตัดขวาง (Cross-sectional study)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์ติดเชื้อในกระแสเลือดที่มีการส่งตรวจ Complete blood count (CBC) ที่มีผลตรวจ MDW และ Hemoculture ระหว่าง 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2565 เกณฑ์คัดเข้า คือ มีผลการตรวจทั้ง MDW และ Hemoculture

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

การวิจัยครั้งนี้คำนวณหาขนาดตัวอย่างจากสูตรของ Wayne W.Daniel and Chad L.Cross[12]

$$n = \frac{NZ^2_{1-\frac{\alpha}{2}}\, p(1-p)}{d^2(N-1)+Z^2_{1-\alpha/2}\, P(1-p)}$$

เมื่อ n คือ ขนาดตัวอย่างที่ต้องใช้ในการวิจัย

N คือ จำนวนผู้ป่วยที่ส่ง hemoculture ระหว่าง 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2565 จำนวน 1,115 ราย

d คือ ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ กำหนดเป็น 3.5% (0.035)

$Z_{1-\alpha/2}$ คือ ค่า Z-score for type I error กำหนด เป็น 0.05 มีค่าเท่ากับ 1.96

P คือ ค่าความชุกของการพบการติดเชื้อในเลือด จากข้อมูลรายละเอียดตัวชี้วัด

กระทรวงสาธารณสุข ประจำปีงบประมาณ 2566 ตัวชี้วัดที่ 29 อัตราการตายผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดแบบรุนแรงชนิด Community-acquired พ.ศ. 2565 พบอัตราการติดเชื้อ 35.73 กำหนดเป็น 35.73% (0.3573)

แทนค่า

$$n = \frac{1{,}115\ x\ (1.96)^2\ x\ 0.3573\ x\ (1 - 0.3573)}{(0.035)^2\ x\ (1{,}115 - 1) + (1.96)^2\ x\ 0.3573\ x\ (1 - 0.3573)}$$

$n = 438$

จากการคำนวณตามสูตรดังกล่าว จำนวนตัวอย่างที่ต้องใช้ในการวิจัยอย่างน้อย 438 ตัวอย่าง โดยกำหนดค่าคลาดเคลื่อน ร้อยละ 10 ดังนั้น เก็บข้อมูลอย่างน้อย 438+10% เท่ากับ 482 ตัวอย่าง ซึ่งในการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยเก็บรวบรวมได้ทั้งหมด จำนวน 508 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลจากระบบสารสนเทศทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory information system: LIS) และระบบสารสนเทศโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ (Hospital information system : HIS)

(1) ข้อมูลผู้ป่วย บันทึกข้อมูล อายุ เพศ หอผู้ป่วย

(2) ข้อมูลตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ประกอบด้วย ผลตรวจ CBC และ MDW ด้วยเครื่องตรวจนับเม็ดเลือดอัตโนมัติ (DXH900, Beckman Coulter, USA) ผลการตรวจ CRP (DXC700AU, Beckman Coulter, USA) ผลการตรวจเพาะเชื้อในเลือด (DL-Bt240, Zhuhai DL Biotech, China)

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม Statistics Package for Social Sciences (SPSS) ด้วยสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistic)

2. วิเคราะห์ข้อมูล Receiver Operating Characteristic curve (ROC) และ Area Under the Receiver Operating Characteristic curve (AUROC) ด้วยโปรแกรม Statistics Package for Social Sciences (SPSS) โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่น 95% และค่า p <0.05 เพื่อหาจุดตัดของความไวจาก ROC ที่ร้อยละ 80 ขึ้นไป

3. วิเคราะห์และประเมินข้อมูลด้าน Diagnostic test ร้อยละความถูกต้อง (Accuracy) ความไว (Sensitivity) ความจำเพาะ (Specificity) ค่าทำนายผลลบ (Negative predictive value: NPV) ค่าทำนายผลบวก (Positive predictive value: PPV) Positive LR Negative LR ด้วยโปรแกรม MedCalc online

(https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php) ร่วมกับการใช้โปรแกรม Microsoft Excel สูตรคำนวณดังนี้

Reference method x Index method		**Reference method**	
		Positive	**Negative**
Index method	**Positive**	TP	FP
	Negative	FN	TN
%Accuracy =		((TP+TN) / (TP+FP+TN+FN)) x 100	
%Sensitivity =		(TP / (TP+FN)) x 100	
%Specificity =		(TN / (TN+FP)) x 100	
Positive Predictive Value (PPV) =		(TP / (TP+FP)) x 100	
Negative Predictive Value (NPV) =		(TN / (TN+FN)) x 100	

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลกาฬสินธุ์ เลขที่ 003-2023 วันที่รับรอง 27 มีนาคม 2566 ถึง 26 มีนาคม 2567

ผลการวิจัย

ข้อมูลผู้ป่วยอยู่ในเกณฑ์ติดเชื้อในกระแสเลือดที่ส่งตรวจ Hemoculture ระหว่าง 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2565 จำนวนทั้งหมด 508 ราย เป็นเพศหญิง 237 คน เพศชาย 271 คน คิดเป็นร้อยละ 46.7 และ 53.3 ตามลำดับ พบอายุเฉลี่ย 60 ปี อายุน้อยที่สุด 1 เดือน ถึงสูงสุดอายุ 101 ปี ส่วนใหญ่พบในช่วงอายุ 71-80 ปี จำนวน 118 (23.2%) ราย แยกตามกลุ่มหอผู้ป่วยพบกลุ่มหอผู้ป่วยหนัก (ICU) 85 (16.7%) ราย กลุ่มผู้ป่วยใน (IPD) 253 ราย (49.8%) และกลุ่มผู้ป่วยฉุกเฉิน 170 ราย (33.5%) ผลการตรวจวิเคราะห์ Hemoculture ให้ผลบวก 295 ราย ผลลบ 213 คิดเป็นร้อยละ 58.1 และ 41.9 ตามลำดับ (ตารางที่ 1) ในกลุ่มผู้ที่ Hemoculture ให้ผลบวกมีผลการตรวจ Biomarker อื่นมีค่าเฉลี่ย (mean ± SD) CRP 138.4 ± 135.9 mg/dl, WBC 15,592.9 ± 9,953.0 $x10^3$/ul, MDW 30.7 ± 10.9 ขณะที่กลุ่ม Hemoculture ให้ผลลบมีผลการตรวจ CRP 50.1 ± 82.4 mg/dl, WBC 9,331.9 ± 4,789.6 $x10^3$/ul, MDW 20.3 ± 4.5 (ตารางที่ 2)

จากการคำนวณค่า ROC curve เพื่อคำนวณหาค่า Cut-off MDW ที่เหมาะสมวินิจฉัย Sepsis พบว่า ค่า MDW เท่ากับ 21.66 เป็นค่าที่เหมาะสมในการใช้ประกอบการวินิจฉัยติดเชื้อในกระแสเลือด โดยทำการประเมินค่าด้าน Diagnostic test พบค่าความถูกต้อง 84.45 % (81.00-87.49, 95%CI)

ความไว 87.46 % (83.13-91.01, 95%CI) ความจำเพาะ 80.28 % (74.30-85.40, 95%CI) ค่าทำนายผลบวก 86.00 % (81.55-89.72, 95%CI) และค่าทำนายผลลบ 82.21 % (76.32 -87.16, 95%CI) ซึ่งค่าแต่ละ parameter มากกว่าร้อยละ 80 เมื่อเทียบกับผลการเพาะเชื้อในเลือดโดยพื้นที่ใต้กราฟ AUROC curve ระหว่าง MDW กับ WBC count และ CRP พบว่า ค่า MDW มีความไวและความจำเพาะสูงกว่า WBC count อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) และ MDW มีความไว และความจำเพาะไม่แตกต่างกับ CRP (รูปที่ 1 และตารางที่ 3)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไป

		จำนวน	ร้อยละ
เพศ	ชาย	271	53.3
	หญิง	237	46.7
อายุ (ปี)	Mean ± SD (60±18)		
	ต่ำสุด 1 เดือน สูงสุด 101 ปี		
	<= 10	12	2.4
	11-20	3	0.6
	21-30	21	4.1
	31-40	31	6.1
	41-50	75	14.8
	51-60	86	16.9
	61-70	108	21.3
	71-80	118	23.2
	81-90	52	10.2
	>90	2	0.4
หอผู้ป่วย	ICU	85	16.7
	IPD	253	49.8
	OPD (ER)	170	33.5

วารสารวิจัยและพัฒนาระบบสุขภาพ ปีที่ ๑๖ ฉบับที่ ๒ เดือนพฤษภาคม - สิงหาคม ๒๕๖๖
Research and Development Health System Journal
Vol.๑๖ No.๒ May - Aug ๒๐๒๓

ตารางที่ 2 พารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่อยู่ในเกณฑ์ติดเชื้อในกระแสเลือด

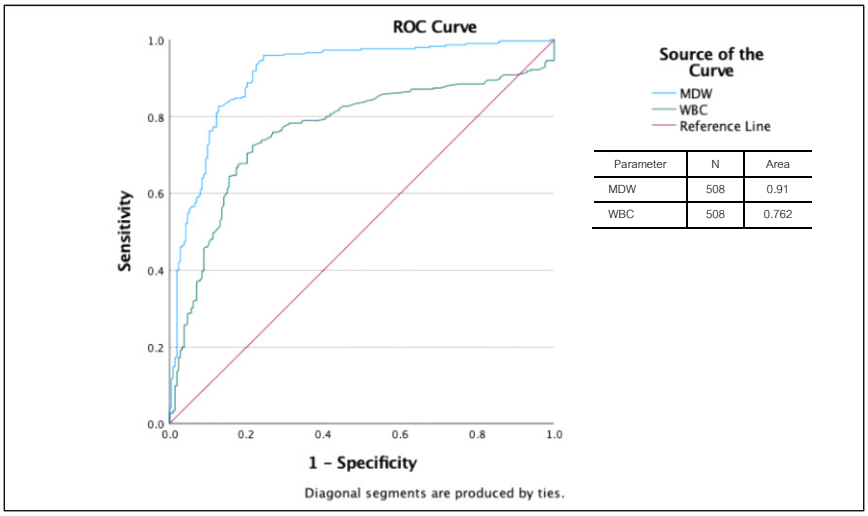
พารามิเตอร์	Hemoculture	
	Negative	Positive
Hemoculture result N (%)	213 (41.9)	295 (58.1)
CRP (mg/dl) mean ± SD	50.1 (82.4)	138.4 (135.9)
WBC (x10^3/ul) mean ± SD	9,331.9 (4,789.6)	15,592.9 (9,952.9)
MDW mean ± SD	20.3 (4.5)	30.7 (10.9)

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพการวินิจฉัยการติดเชื้อในกระแสเลือดด้วย WBC count, CRP และ MDW

ผลการคำนวณหาค่า Diagnostic test				
Parameter	**MDW**		**CRP**	**WBC count**
Cut-off value	21.66 [a]	20.5[b]	≥ 5.0 [c]	<4,000/ul or 12,000/ul [d]
Accuracy, % (95%CI)	84.45 (81.00-87.49)	87.40 (84.20 -90.16)	59.81 (49.89 – 69.18)	76.18 (72.23 – 79.82)
Sensitivity, % (95%CI)	87.46 (83.13-91.01)	95.53 (93.00-97.88)	97.92 (88.93 – 99.95)	72.88 (67.43 – 77.87)
Specificity, % (95%CI)	80.28 (74.30-85.40)	75.59 (69.25-81.20)	28.81 (17.76 – 42.08)	80.75 (74.81 – 85.82)
Positive predictive value, % (95%CI)	86.00 (81.55-89.72)	84.4 (80.15-88.18)	52.81 (41.94 – 63.43)	83.98 (78.91 – 88.26)
Negative predictive value, % (95%CI)	82.21 (76.32 -87.16)	93.06 (88.20 – 0.16)	94.44 (72.71 – 99.86)	68.25 (62.12 – 73.95)
Positive LR, % (95%CI)	4.44 (3.37-5.84)	3.93 (3.10 – 4.98)	1.38 (1.16 – 1.63)	3.79 (2.85 – 5.03)
Negative LR, % (95%CI)	0.16 (0.11 – 0.21)	0.05 (0.03 – 0.09)	0.07 (0.01 – 0.52)	0.34 (0.28 – 0.41)
AUC (95%CI)	0.910 (0.883-0.938)		0.770 (0.682-0.858)	0.762 * (0.719-0.805)

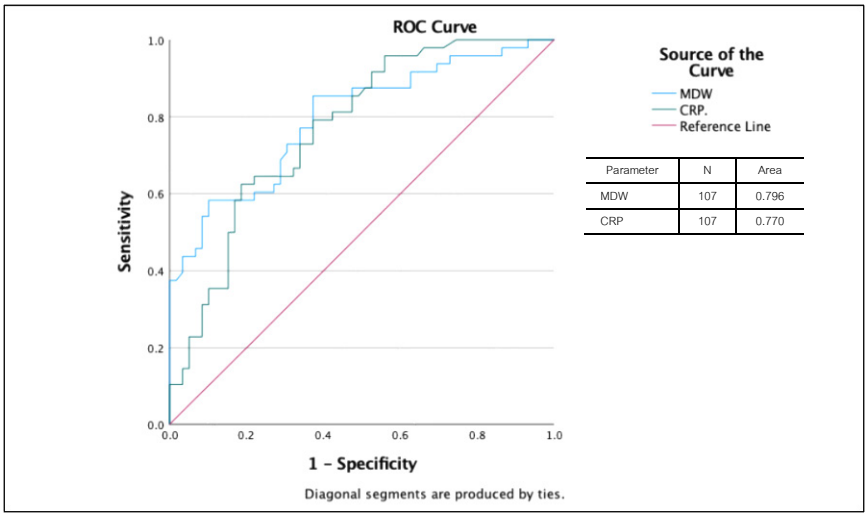
หมายเหตุ a =อ้างอิงจาก ค่าพื้นที่ใต้กราฟ AUROC ที่ MDW เท่ากับ 21.66, b = อ้างอิง Crouser ED et al.[8], c = อ้างอิง CRP Instructions For Use.[13]
d = อ้างอิงจากเกณฑ์ SIRS, * = ผลการเปรียบเทียบทางสถิติระหว่าง MDW 21.66 และ WBC count (P-value < 0.001)

A



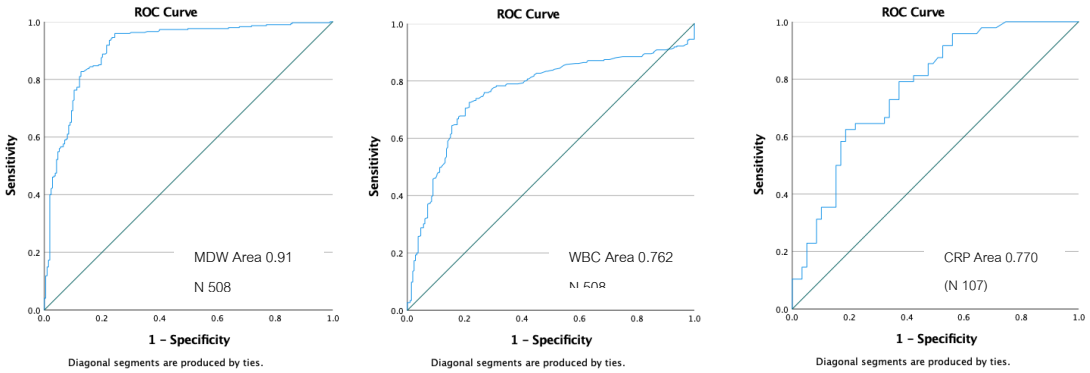
Parameter	N	Area
MDW	508	0.91
WBC	508	0.762

B



Parameter	N	Area
MDW	107	0.796
CRP	107	0.770

C



รูปที่ 1 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ (AUROC) A: เปรียบเทียบระหว่าง WBC count และ MDW, B: เปรียบเทียบระหว่าง CRP และ MDW **C:** AUROC MDW WBC CRP

สรุปผลการวิจัย

การประเมินการใช้ค่า MDW ที่เป็นพารามิเตอร์ได้จากผลการตรวจ CBC ด้วยเครื่องนับเม็ดเลือดอัตโนมัติหลักการ VCS เปรียบเทียบค่ากับผลการตรวจวิเคราะห์ Hemoculture ในผู้ป่วยที่สงสัยมีการติดเชื้อในกระแสเลือด จำนวนทั้งหมด 508 ราย ในช่วง 1 ตุลาคม 2564 ถึง 30 กันยายน 2565 พบว่าค่า cut-off ของ MDW ที่แตกต่างกันจะได้ความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำ ค่าทำนายผลบวก และค่าทำนายผลลบที่แตกต่างกัน ค่า MDW cut-off ที่ 20.5 ซึ่งเป็นค่าอ้างอิงจากชุดน้ำยาตรวจวิเคราะห์มีค่าความไวร้อยละ 95.93 ความจำเพาะร้อยละ 75.59 ความแม่นยำร้อยละ 87.40 ค่าทำนายผลบวกร้อยละ 84.48 และค่าทำนายผลลบ ร้อยละ 93.06 ซึ่งพบค่าจำเพาะต่ำกว่าร้อยละ 80 จากการเปรียบเทียบกับค่า MDW 21.66 ที่ให้ความไว ร้อยละ 87.46 ความจำเพาะ ร้อยละ 80.28 ความแม่นยำร้อยละ 84.45 ค่าทำนายผลบวก ร้อยละ 86.00 และค่าทำนายผลลบ ร้อยละ 82.21 ตามลำดับ ซึ่งค่าแต่ละ parameter มากกว่าร้อยละ 80 ดังนั้น ค่า MDW ที่ 21.66 จึงเป็นค่าที่เหมาะสมในการใช้ประกอบการวินิจฉัยภาวการณ์ติดเชื้อในกระแสเลือด สามารถนำมาเป็นการตรวจวิเคราะห์คัดกรองเบื้องต้นในผู้ป่วยกลุ่ม Sepsis ได้ เมื่อเปรียบเทียบความสามารถในการวินิจฉัย Sepsis กับ Biomarker อื่น เช่น WBC count และ CRP เมื่อเทียบกับผลการเพาะเชื้อในเลือดโดยวิเคราะห์พื้นที่ใต้กราฟ (AUROC curve) เปรียบเทียบระหว่าง MDW กับ WBC count และ CRP พบว่าค่า MDW มีความไว และความจำเพาะสูงกว่า WBC count อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) และ MDW มีความไวและความจำเพาะไม่แตกต่างกับ CRP (รูปที่ 1 และตารางที่ 3) ดังนั้น ค่า MDW จึงมีความเหมาะสมที่นำมาใช้ในการวินิจฉัยเบื้องต้นในผู้ป่วย Sepsis เนื่องจากเป็นค่าที่ได้จากการตรวจ CBC ด้วยเครื่องวิเคราะห์นับเม็ดเลือดอัตโนมัติหลักการ VCS ที่เป็นการตรวจพื้นฐานในห้องปฏิบัติการ ทำให้ได้รับผลการตรวจที่แม่นยำ รวดเร็ว และต้นทุนการตรวจวิเคราะห์ราคาถูกกว่า CRP

อภิปรายผลการวิจัย

มีรายงานวิจัยปี พ.ศ. 2560 ศึกษาค่า MDW เพื่อเป็นตัวชี้วัดในการติดเชื้อในกระแสเลือดครั้งแรก ในกลุ่มผู้ป่วยที่มารักษาที่ห้องฉุกเฉิน โดย Crouser ED และคณะ[8] พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่า MDW สูงขึ้น และมีความไวมากกว่า PCT ร่วมกับ SIRS ซึ่งโดยปกติการสั่งตรวจ PCT หรือ CRP จะไม่ใช่ Routine lab ในการวินิจฉัยโรคติดเชื้อ ซึ่งต้องสั่งโดยแพทย์ที่วิเคราะห์แล้วว่า อาการเข้าได้กับการติดเชื้อ การใช้ค่า MDW Cut-off ที่ 20.5 ที่ได้จากการตรวจ CBC สามารถใช้ตรวจคัดกรองเบื้องต้นในผู้ป่วยที่ต้องการวินิจฉัย Sepsis ได้ โดยค่า AUROC ของ MDW กับ WBC เท่ากับ 0.89 ค่า NPV เท่ากับ 98% สอดคล้องกับการศึกษาของ Alexandra M และคณะ[14] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยแผนกที่ส่งตรวจ MDW 4 กลุ่ม ประกอบด้วย กลุ่มควบคุม 6,597 ราย กลุ่ม infection 1,175 ราย กลุ่ม Sepsis 137 ราย และกลุ่ม Sepsis shock 43 ราย พบว่า ค่าเฉลี่ยของ MDW เท่ากับ 18.8, 18.6, 20.4, 23.9, 24.8 ตามลำดับ ค่า cut-off ของ

MDW เท่ากับ 20.0 หรือมากกว่า เหมาะสมในการคัดกรองผู้ป่วย Sepsis ในกลุ่มผู้ป่วยที่มารับบริการ ณ ห้องฉุกเฉิน ด้วยความไว ร้อยละ 77.8 ความจำเพาะ ร้อยละ 66.8 ค่า MDW สามารถนำมาเป็นรายการตรวจวิเคราะห์ เพื่อใช้คัดแยกผู้ป่วยที่มีผลบวกปลอมจากการเพาะเชื้อจากเลือดจากการศึกษาของ Sung JJ และคณะ[10] ใช้ค่า MDW cut-off value ที่ 21.7 วินิจฉัยภาวะ Sepsis ด้วยความไว 74% ความจำเพาะ 54% โดยค่า MDW ของผู้ป่วย Sepsis มีผล MDW สูงกว่าหรือเท่ากับ 21.7 จากการศึกษาดังกล่าวสอดคล้องกับผลการศึกษาครั้งนี้ซึ่ งได้ค่า cut-off ของ MDW เหมาะสมเท่ากับ 21.66 โดยมีความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก และค่าทำนายผลลบ มากกว่าร้อยละ 80 มีค่า Diagnostic Performance สูงกว่ารายงานวิจัยที่ใช้ค่า MDW 20.0 หรือ 20.5 ก่อนหน้า และค่า MDW มีความไวมากกว่าค่า WBC count

การนำค่า MDW ที่ 20.0 เพื่อวินิจฉัย Sepsis ในกลุ่มอายุช่วงต่างๆ มีรายงานของ Juehui Wu และคณะ[11] ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ และผู้ป่วยเด็กเปรียบเทียบใช้ MDW กับ Biomarkers คือ WBC count CRP และ PCT เพื่อวินิจฉัย Sepsis พบว่า MDW มีค่าสูงขึ้นทั้งสองกลุ่มอายุ เช่นเดียวกันกับ Biomarkers อื่น และการใช้ MDW ร่วมกับการประเมินความผิดปกติของอวัยวะโดยใช้ Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) ตั้งแต่ 2 คะแนนขึ้นไป และใช้เกณฑ์ SIRS ที่ประกอบด้วย จำนวนเม็ดเลือดขาว (WBC count) อัตราการเต้นของหัวใจ การหายใจเร็ว และมีไข้ร่วมกับคะแนนการประเมินความล้มเหลวของอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้ออย่างรวดเร็ว (qSOFA) เพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในแผนกฉุกเฉิน MDW จึงถูกใช้เพื่อการวินิจฉัยโรคอย่างรวดเร็วในการตรวจหาภาวะติดเชื้อในระยะเริ่มต้น และใช้เป็นส่วนสนับสนุนประกอบการการประเมินพารามิเตอร์ของ SIRS และ qSOFA ให้มีความแม่นยำขึ้น และการใช้ค่า MDW เริ่มต้นมากกว่า 20.0 โดยไม่คำนึงถึงตัวแปร SIRS หรือ qSOFA มีความสำคัญในการเพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะติดเชื้ออย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษาดังกล่าว พบว่า ค่า MDW ที่มากกว่า 20.0 สามารถวินิจฉัย Sepsis ได้รวดเร็วทันเวลา เป็นไปในทิศทางเดียวกันกับผลการศึกษาครั้งนี้

MDW จึงเป็น Biomarker ที่มีความสำคัญในการตรวจวินิจฉัยเบื้องต้น เพื่อทำนายภาวะ Sepsis และการอักเสบในผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน หอผู้ป่วยวิกฤต สามารถใช้ตรวจในกลุ่มผู้ป่วยเด็ก และผู้ป่วยทั่วไป เนื่องจากการตรวจวิเคราะห์ MDW ได้จากการตรวจ CBC ด้วยเครื่องนับเม็ดเลือดอัตโนมัติที่เป็นการตรวจพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการ ระยะเวลารอคอยผลการตรวจที่รวดเร็ว ต้นทุนค่าตรวจราคาถูก และสามารถเข้าถึงการตรวจได้ง่าย แม้ในห้องปฏิบัติการที่อยู่ในพื้นที่ที่มีทรัพยากรจำกัด เมื่อเปรียบเทียบกับ Biomarker อื่น เช่น CRP หรือ PCT ที่มีต้นทุนสูงกว่า และตรวจด้วยเครื่องอัตโนมัติทางด้านภูมิคุ้มกันวิทยาที่ไม่มีในทุกห้องปฏิบัติการ

ข้อเสนอแนะจากการวิจัย

จากการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ค่า Cut-off MDW ที่ 21.66 เหมาะสมสำหรับใช้วินิจฉัย Sepsis ในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยมีการติดเชื้อในกระแสเลือดมีค่าความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบมากกว่าร้อยละ 80 หากใช้ค่า MDW ที่ 20.5 ตามกำหนดในเอกสารกำกับน้ำยาแม้ว่ามีความไว ร้อยละ 95.59 แต่มีความจำเพาะ ร้อยละ 75.59 การเลือกใช้ค่า Cut-off MDW ขึ้นอยู่กับบริบทของการนำไปใช้งานของแพทย์ผู้รักษา และพิจารณาค่า Diagnostic Performance ไม่ควรน้อยกว่าร้อยละ 80 งานวิจัยนี้ศึกษาในกลุ่มโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดภาวะ Sepsis ดังนั้น การศึกษาที่นำค่า MDW ที่ได้จากการตรวจ CBC ไปใช้ประกอบกับข้อมูลทางคลินิก เช่น qSOFA SOS SIRS เพื่อทำให้การวินิจฉัยแม่นยำ รวดเร็ว มากขึ้นในแต่ละโรงพยาบาล ในกลุ่มโรคหรือเชื้ออื่นๆ เช่น ไวรัส เป็นต้น เพื่อนำไปใช้เป็นแนวทางการวินิจฉัย Sepsis ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ท่านผู้อำนวยการโรงพยาบาลกาฬสินธุ์ ท่านรองผู้อำนวยการฝ่ายการแพทย์ หัวหน้ากลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก ที่อนุญาตให้ใช้ข้อมูลในการดำเนินการวิจัย และขอบคุณเจ้าหน้าที่กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก ที่ให้ความร่วมมือ สนับสนุนและให้กำลังใจในการทำวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. WHO. [Internet]. Available from: https://www.who.int/health-topics/sepsis#tab=tab_1. Sepsis. 2023.
2. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน กระทรวงสาธารณสุข. รายละเอียดตัวชี้วัดกระทรวงสาธารณสุข ประจำปีงบประมาณ 2566. กรุงเทพมหานคร; 2566: 119–123.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016; 315(8):801–10.
4. Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management. Intern Med J. 2019;49(2): 160–70.
5. Makic MBF, Bridges E. Managing Sepsis and Septic Shock: Current Guidelines and Definitions. American Journal of Nursing. 2018;118(2): 34–9.
6. Wile MJ, Homer LD, Gaehler S, Phillips S, Millan J. Manual differential cell counts help predict bacterial infection: A multivariate analysis. Am J Clin Pathol. 2001;115(5): 644–9.

7. Beckman Coulter. Early Sepsis Indicator (ESId) Application Addendum [Internet]. 2020. Available from: www.beckmancoulter.com/techdocs.
8. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C, Angus DC, Bicking K, Tejidor L, et al. Improved Early Detection of Sepsis in the ED With a Novel Monocyte Distribution Width Biomarker. Chest [Internet]. 2017;152(3):518–26. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.039
9. Mukherjee R, Kanti Barman P, Kumar Thatoi P, Tripathy R, Kumar Das B, Ravindran B. Non-Classical monocytes display inflammatory features: Validation in Sepsis and Systemic Lupus Erythematous. Sci Rep. 2015; 5(July): 1–14.
10. Jo SJ, Kim SW, Choi JH, Choi SP, Lee J, Lim J. Monocyte distribution width (MDW) as a useful indicator for early screening of sepsis and discriminating false positive blood cultures. PLoS One. 2022; 17(12 December): 1–13.
11. Wu J, Li L, Luo J. Diagnostic and Prognostic Value of Monocyte Distribution Width in Sepsis. J Inflamm Res. 2022; 15(July): 4107–17.
12. Daniel WW. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences. Vol. 44, Biometrics. 1988. 317 p.
13. Beckman Coulter. CRP Instructions For Use. Vol. May 2017. 2017. 1–8 p.
14. Malinovska A, Hinson JS, Badaki-Makun O, Hernried B, Smith A, Debraine A, et al. Monocyte distribution width as part of a broad pragmatic sepsis screen in the emergency department. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2022; 3(2): 1–11.