

นิพนธ์ต้นฉบับ

ปัจจัยทำนาย เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคเลปโตสไปโรซิส ในกลุ่มผู้ป่วยสงสัยเลปโตสไปโรซิส

จังหวัดศรีสะเกษ

ทวีวุฒิ เต็มเอี่ยม, พบ, วว.สาขาอายุศาสตร์

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีสะเกษ

Received: May 22, 2020 Revised: June 10, 2020 Accepted: August 18, 2020

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: โรคเลปโตสไปโรซิส เป็นโรคติดต่อจากสัตว์สู่คนที่สำคัญ จังหวัดศรีสะเกษมีอัตราป่วยสูงติดอันดับหนึ่งในห้าของประเทศทุกปี การวินิจฉัยยืนยันโรคยังมีข้อจำกัดอยู่มาก จึงต้องอาศัยอาการทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและรักษาให้เร็วขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อจำแนกอาการ อาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นในผู้ป่วยที่สงสัยโรคเลปโตสไปโรซิส เปรียบเทียบกับผลตรวจยืนยัน และทราบปัจจัยทำนายสำคัญที่จะช่วยในการวินิจฉัยโรค

วัสดุและวิธีการ: เป็นการศึกษา Retrospective cohort study ใช้ข้อมูลส่วนของจังหวัดศรีสะเกษ จากโครงการวิจัย เรื่อง ซีโรอาร์กับความรุนแรงของโรคเลปโตสไปโรซิส ของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จำนวน 314 ราย ใช้นิยามผู้ป่วยยืนยันตามเกณฑ์ของ Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยสงสัย 314 ราย ผลยืนยัน 217 ราย (ร้อยละ 69.1) พบอาการ อาการแสดง การตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นที่แตกต่างกันทั้งหมด 16 ตัวแปร สุดท้ายได้ปัจจัยทำนายที่สำคัญ 3 ปัจจัย คือ Urine protein stripe $\geq 1^+$, Platelet count $< 100,000/\text{mm}^3$ และ Neutrophil count มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80.0

สรุป: การวินิจฉัยโดยใช้อาการ อาการแสดง และปัจจัยเสี่ยง ร่วมกับปัจจัยทำนายคือ Urine protein stripe $\geq 1^+$, Platelet count $< 100,000/\text{mm}^3$ และ Neutrophil count มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80.0 ที่สามารถทำได้ในบริบทของทุกโรงพยาบาล จะช่วยให้การวินิจฉัยและรักษาโรคได้อย่างถูกต้องและรวดเร็วขึ้น

คำสำคัญ: เลปโตสไปโรซิส, ตัวแปรทำนาย, การวินิจฉัย, โรคติดต่อจากสัตว์สู่คน

Original article

Predictive Factors to Diagnosis of Leptospirosis among suspected cases, Si Sa Ket Province

Tawevoot Tem-eiam, M.D., Dip., Thai Board of Internal Medicine

Internal Medicine Department, Si Sa Ket Hospital

Abstract

Background: Leptospirosis is an important zoonotic disease in many countries, including Thailand. Si Sa Ket Province has usually been ranked in the top five every year. However, confirmed diagnoses still present many limitations. Therefore, clinical manifestations and basic laboratory tests were utilized to enable earlier diagnosis and treatment.

Objectives: To determine the signs, symptoms, and basic laboratory results in suspected patients compared with confirmed laboratory results and identify the strong predictors that could assist in diagnosing leptospirosis.

Materials and methods: This retrospective cohort study used data from the research project 'Serovar and the severity of Leptospirosis' by the Faculty of Medicine at Chulalongkorn University. The project collected data from 314 suspected cases of Leptospirosis in Si Sa Ket Province according to the confirmed case definition from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Results: In 314 suspected patients, 217 patients were confirmed cases (69.1%). Sixteen different variables were discovered in the study from all signs, symptoms, clinical manifestations, and basic laboratory results, contributing to 3 strong predictors identified, which were urine protein stripe $\geq 1^+$, platelet count $<100,000 / \text{mm}^3$, and neutrophil count $\geq 80\%$.

Conclusion: There are still many limitations in submitting for laboratory examination to confirm the disease. Therefore, symptoms, clinical manifestations, and risk factors, together with the strong predictive factors that can be done practically in every hospital, will help to enable earlier diagnosis and treatment.

Keywords: Leptospirosis, Predictor, Diagnosis, Zoonotic disease

บทนำ

โรคเลปโตสไปโรซิส เป็นโรคติดต่อจากสัตว์สู่คนที่สำคัญ โดยเฉพาะในประเทศไทย ซึ่งจัดเป็นประเทศที่มีอัตราป่วยของโรคนี้ค่อนข้างสูง^{1,2} และเป็นหนึ่งในโรคที่เกิดจากการประกอบอาชีพและกระทบต่อกลุ่มอายุที่เป็นวัยทำงาน³ การใช้เครื่องป้องกันในการทำงานเพื่อป้องกันการเกิดโรค ปฏิบัติได้ยากหรือไม่สามารถทำได้ในบางบริบท โดยเฉพาะในเขตพื้นที่เกษตรกรรม ทำให้การวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องรวดเร็ว และการรักษาให้ทัน่วงที่ จึงเป็นมาตรการที่สำคัญที่จะสามารถช่วยลดความสูญเสียทั้งจากภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิตลงได้⁴ ในการวินิจฉัยโรคเลปโตสไปโรซิส โดยใช้การยืนยันผลทางห้องปฏิบัติการที่เชื่อถือได้ เช่น Microscopic Agglutination Test (MAT), Polymerase Chain Reaction (PCR) มีข้อจำกัดอยู่มาก โดยเฉพาะ MAT ที่เคยถือว่าเป็น Gold standard ในการวินิจฉัยโรค^{5,6} ซึ่งเป็นการวัดระดับของภูมิคุ้มกัน ทำให้ไม่สามารถตรวจพบโรคได้ในระยะเริ่มต้น และใช้เวลานานในการรอผล ส่วนการตรวจ PCR จะให้ผลที่รวดเร็วกว่า แต่มีค่าใช้จ่ายสูง ทำให้ในทางปฏิบัติแล้ว แพทย์ผู้ปฏิบัติงานในพื้นที่ที่มีความชุกของโรคสูง มักจะใช้อาการอาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ร่วมกับประวัติเสี่ยง ในการตัดสินใจวินิจฉัยโรคเพื่อเริ่มการรักษาให้เร็วที่สุด โดยไม่ได้มีการส่งยืนยันผลทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยโรค การส่งตรวจยืนยันจะทำให้ในกรณีการศึกษาวิจัย หรือเพื่อทราบลักษณะทางระบาดวิทยาเท่านั้น³

จังหวัดศรีสะเกษ มีอัตราป่วยด้วยโรคเลปโตสไปโรซิสสูงติดลำดับหนึ่งในห้าของประเทศทุกปี^{5,7-10} จากลักษณะการประกอบอาชีพของประชากรในพื้นที่เป็นการทำเกษตรกรรมถึงร้อยละ 70.0 คิดเป็นจำนวนประชากรเสี่ยงต่อการเกิดโรคประมาณล้านคน และส่วนใหญ่เป็นวัยทำงาน¹¹ ทำให้การวินิจฉัยและให้การรักษาอย่างรวดเร็วโดยไม่ต้องรอการยืนยันผลทางห้องปฏิบัติการมีความสำคัญมาก ดังนั้นการใช้เพียงประวัติเสี่ยง ร่วมกับอาการและอาการแสดงทางคลินิกร่วมกับปัจจัยทำนายที่สำคัญมาปรับใช้ในการวินิจฉัยให้มีความถูกต้องมากที่สุดจึงน่าจะเป็นหนึ่งในทางเลือกที่ดีในบริบทและข้อจำกัดของพื้นที่อัตราการเกิดโรคสูง

วัตถุประสงค์

1. เพื่อจำแนกอาการ อาการแสดง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นในผู้ป่วยที่สงสัยโรคเลปโตสไปโรซิส เปรียบเทียบกับผลตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการ
2. เพื่อทราบปัจจัยทำนายที่จะช่วยในการวินิจฉัยโรคเลปโตสไปโรซิส

วัสดุและวิธีการ

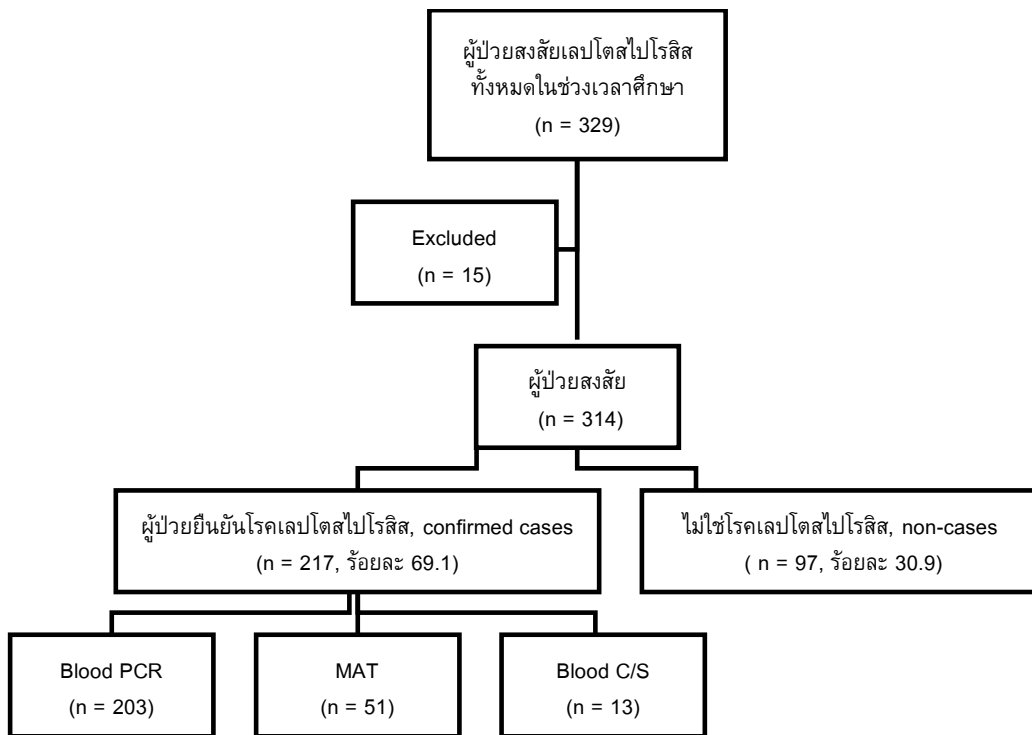
การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปผลโดยใช้ข้อมูลย้อนหลัง (retrospective cohort study) โดยใช้ข้อมูลเฉพาะในส่วนของจังหวัดศรีสะเกษ ที่เก็บเพื่อทำวิจัยในโครงการวิจัย เรื่อง ซีโรวาร์กับความรุนแรงของโรคเลปโตสไปโรซิส ของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ศึกษาในช่วงเดือน กันยายน พ.ศ. 2558 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2560 ซึ่งเก็บข้อมูลผู้ป่วยในที่สงสัยโรคเลปโตสไปโรซิสในหลายจังหวัด (multicenter research)

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา คือ ประชากรในจังหวัดศรีสะเกษ ที่มารับการรักษาใน โรงพยาบาลชุมชน 21 แห่ง และโรงพยาบาลจังหวัด 1 แห่ง กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยสงสัยโรคเลปโตสไปโรซิส ที่มีอาการทางคลินิกเข้าได้กับโรคเลปโตสไปโรซิสตาม WHO criteria¹² เข้ารับการรักษเป็นผู้ป่วยใน ของทั้ง 22 โรงพยาบาล และมีการส่งตรวจตัวอย่างเพื่อยืนยันผลการเกิดโรคทางห้องปฏิบัติการเกณฑ์การคัดออก คือ ข้อมูลผู้ป่วยไม่ครบถ้วนไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ได้ นิยามผู้ป่วย¹³ ประกอบด้วยผู้ป่วยยืนยันโรคเลปโตสไปโรซิส (confirmed case) คือ ผู้ป่วยสงสัยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ให้ผลบวก 1. พบเชื้อ Pathogenic leptospires ด้วยวิธีเพาะเชื้อในเลือด หรือ ปัสสาวะ 2. ตรวจพบเชื้อด้วยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR) ในเลือด 3. ผลการตรวจ Microscopic agglutination test (MAT) ครั้งที่ 1 ≥ 800 IU/L หรือ ตรวจ พบ Four fold raising จาก Paired serum และผู้ป่วยไม่ใช่เลปโตสไปโรซิส (non-case) คือ ผู้ป่วยสงสัยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันเป็นลบในทุกวิธีการตรวจการคำนวณขนาดตัวอย่าง โดยการเปรียบเทียบ

ค่าสัดส่วนของผู้ป่วยยืนยันโรคเลปโตสไปโรซิสและผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคเลปโตสไปโรซิส¹⁴ แทนค่าด้วย ค่าสัดส่วนจากผู้ป่วยยืนยันโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อร้อยละ 35.6 และผู้ป่วยไม่ใช่โรคเลปโตสไปโรซิสที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ ร้อยละ 19.6 จากการศึกษาก่อนหน้านี้¹⁵ จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณได้ คือ กลุ่มผู้ป่วยยืนยันโรคเลปโตสไปโรซิส 122 ราย กลุ่มผู้ป่วยไม่ใช่โรคเลปโตสไปโรซิส 122 ราย รวมทั้งสิ้นต้องการกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 244 ราย โดยจำนวนผู้ป่วยจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังมีจำนวนทั้งหมด 314 ราย จึงนำข้อมูลทั้งหมดมาใช้ในการวิเคราะห์ โดยใช้ สถิติเชิงพรรณนา จำนวน

ร้อยละ ค่าเฉลี่ยหรือค่ามัธยฐาน และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สถิติเชิงวิเคราะห์ Chi-square, Exact probability, Independent t-test ในตัวแปรที่มีการกระจายแบบปกติ, Wilcoxon signed rank test ในตัวแปรที่มีการกระจายแบบไม่ปกติ, Univariable logistic regression, Multivariable logistic regression และช่วงความเชื่อมั่นที่ 95 เปอร์เซนต์ (95% CI)

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยโรงพยาบาลศรีสะเกษ หมายเลข COE No. 005/2563 เลขที่โครงการวิจัย 028/2563



ภาพที่ 1 แผนภูมิการศึกษา (study flow diagram)

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ป่วยสงสัยโรคเลปโตสไปโรซิสที่เข้าร่วมโครงการทั้งหมดในช่วงเวลาทั้งหมด 329 ราย คัดออก 15 ราย เนื่องจากข้อมูลไม่สมบูรณ์ รวมจำนวนผู้ป่วยสงสัยที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้ 314 ราย ผลทางห้องปฏิบัติการยืนยันโรคเลปโตสไปโรซิสตามนิยาม 217 ราย (ร้อยละ 69.1) โดยมีผลบวกด้วยการตรวจวิธี PCR 203 ราย ด้วยวิธี MAT 51 ราย และวิธีเพาะเชื้อจากเลือด 13 ราย (ผู้ป่วยยืนยันบางรายจะมีผลบวกมากกว่าหนึ่งวิธีการ

ตรวจ) ดังแสดงในภาพที่ 1

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่ยืนยันโรคเลปโตสไปโรซิส เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ผลเป็นลบหรือไม่ใช่โรคเลปโตสไปโรซิส ส่วนใหญ่เป็นเพศชายประมาณร้อยละ 80.0 อายุเฉลี่ย อยู่ที่ 47.3 และ 49.2 ส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว และประกอบอาชีพเกษตรกรรมเป็นหลัก (ตารางที่ 1)

ระยะเวลาดังตั้งแต่วันเริ่มป่วยถึงมารับการรักษา ในกลุ่มเลปโตสไปโรซิสมีค่ากลางที่ 3 วัน (IQR 1,4) ในกลุ่ม

ไม่ใช้เลปโตสไปโรซิส 2 วัน (IQR 1,4) ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.23$) อาการมีไข้ในทุกราย อาการปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว ไอ ไม่มีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม มีอาการคลื่นไส้ที่พบว่ามี ความแตกต่างกัน ($p = 0.02$) อาการแสดงที่พบว่ามี ความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มคือ อุณหภูมิร่างกาย (BT) Systolic blood pressure (SBP) และ Mean arterial pressure (MAP) แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไป อาการ และอาการแสดง ของผู้ป่วยที่สงสัยโรคเลปโตสไปโรซิส จำแนกตามผลยืนยันทางห้องปฏิบัติการ (n = 314)

Characteristics	Confirmed cases (n = 217)		Non-cases (n = 97)		p-value
	N	%	n	%	
Gender					0.45
Male	182	83.9	78	80.4	
Female	35	16.1	19	19.6	
Age (year)(mean±sd)	47.3	±16.5	49.2	±16.8	0.34
BMI (kg/m²) (mean±sd)	22.0	±3.5	22.6	±4.4	0.24
Underlying					0.74
No	172	79.6	78	81.3	
At least one	44	20.4	18	18.8	
Occupation					0.34
Agriculture	156	73.6	63	65.6	
Employee	29	13.7	16	16.7	
Others	27	12.7	17	17.7	
Flood exposure	182	85.9	78	80.4	0.23
Animal exposure	41	19.3	13	13.4	0.20
Duration of chief complaint (day)					
(mean±sd)	3.0	2.0	2.8	2.2	0.56
Median, (Q ₁ , Q ₃)	3	1,4	2	1,4	0.23*
Symptoms					
Headache	144	66.4	68	70.1	0.51
Nausea	44	20.3	9	9.3	0.02
Vomiting	40	18.4	13	13.3	0.33
Malaise	139	64.1	62	63.3	0.90
Cough	68	31.3	35	35.7	0.44
Abdominal pain	28	12.9	14	14.3	0.72
Back pain	133	61.3	51	52.0	0.14
Signs and physical examination					
Body temperature (°C)					
(mean±sd)	38.2	1.2	38.5	1.2	0.10
Systolic blood pressure (mmHg)					
(mean±sd)	113.3	22.6	119.0	20.8	0.04
Diastolic blood pressure					
(mmHg) (mean±sd)	66.3	12.0	68.0	11.6	0.23
MAP (mmHg) (mean±sd)	82.0	14.5	85.0	13.4	0.08
Jaundice	28	13.1	11	11.3	0.72

* Wilcoxon signed rank test

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ซึ่งประกอบด้วย Complete Blood Count (CBC), Urine analysis (U/A), Blood Urea Nitrogen (BUN), Creatinine (Cr), estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR), Liver Function Test (LFT), และ Blood Electrolyte ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นของผู้ป่วยที่สงสัยโรคเลปโตสไปโรซิส จำแนกตามผลยืนยันทางห้องปฏิบัติการ (n = 314)

(E'lyte) ในทั้งสองกลุ่ม พบ %Neutrophil count, Platelet count, BUN, Cr, eGFR, ระดับ Sodium (Na), Bicarbonate (HCO_3), Urine protein stripe และ พบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ ที่มีความแตกต่างกัน ($p < 0.05$), ตารางที่ 2

Laboratory findings	Confirmed cases (n=217)		Non-cases (n=97)		p - value
	mean	±sd	mean	±sd	
Hct (%)	36.9	6.5	38.1	6.0	0.10
Wbc (cell/mm ³)	10,440	4,844	10,821	5,934	0.55
Neutrophil (%)	78.7	13.0	74.2	13.4	0.006
Lymphocyte (%)	13.3	9.7	15.3	9.5	0.08
Platelet (/mm ³)	139,459	113,914	179,457	95,572	<0.001*
Bun (mg/dL)	28.1	28.4	18.7	12.1	0.001*
Cr (mg/dL)	2.0	2.2	1.3	0.9	0.002
eGFR	68.7	36.8	78.8	30.4	0.02
Total bilirubin (mg/dL)	2.7	4.5	2.0	4.0	0.26*
Direct bilirubin (mg/dL)	1.7	3.1	1.2	2.1	0.19*
Total protein (g/L)	7.5	8.4	7.1	1.1	0.67*
Albumin (g/L)	3.6	2.4	3.7	0.7	0.69
SGOT (units/L)	258.5	1311.1	322.5	1626.3	0.36*
SGPT (units/L)	116.1	362.1	135.4	454.4	0.81*
ALP (units/L)	135.7	91.9	143.2	130.3	0.59*
Electrolyte					
Sodium, Na (mEq/L)	134.9	4.9	136.1	4.6	0.04
Potassium, K (mEq/L)	3.7	0.6	3.6	0.6	0.32
Chloride, Cl (mEq/L)	98.5	5.4	99.0	3.9	0.43
Bicarbonate, HCO_3 (mEq/L)	23.3	4.8	24.5	3.4	0.03
Urine protein stripe (n,%)					0.001
Negative and trace	69	39.9	52	69.3	
1 ⁺ - 4 ⁺	104	60.1	23	30.7	
Found white blood cell in Urine					0.04
≥ 5 cell / PF (n, %)	49	28.36	12	15.79	
Found red blood cell in Urine					0.01
≥ 5 cell / PF (n, %)	54	31.03	12	15.79	

*Wilcoxon signed rank test

เมื่อนำตัวแปรที่มีค่า $p < 0.2$ และตัวแปรที่มีความสำคัญทางคลินิกมาทำการวิเคราะห์ โดยตัวแปรที่มีค่าต่อเนื่อง ได้มีการกำหนดจุดตัดตามความสำคัญทางคลินิก

และลดบางตัวแปรที่มีความซ้ำซ้อนกัน วิเคราะห์แบบ Univariable logistic regression และ Multivariable logistic regression ทั้งหมด 16 ตัวแปร, ตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Univariable and multivariable logistic regression จำนวน 16 ตัวแปร

Predictors	Univariable (cOR)	Multivariable (aOR)	95% CI of aOR	p - value
Age	1.0	1.0	0.9 - 1.0	0.54
Male	1.3	1.1	0.4 - 3.0	0.81
Nausea	2.5	3.1	0.9 - 10.3	0.07
Back pain	1.3	2.0	0.9 - 4.1	0.07
Body temperature $\geq 40^{\circ}\text{C}$	1.0	1.1	0.3 - 3.9	0.86
MAP < 60 mmHg	2.5	2.2	0.2 - 21.2	0.48
Hct < 30 %	1.3	1.4	0.4 - 4.2	0.59
Neutrophil count $\geq 80\%$	2.2	2.0	1.0 - 4.0	0.06
Platelet < 100,000/mm ³	3.2	2.2	0.9 - 5.4	0.07
eGFR < 90	1.5	1.2	0.5 - 2.7	0.70
Direct bilirubin > 0.3 mg/dL	1.5	0.6	0.3 - 1.3	0.70
Na < 135 mEq/L	1.6	1.0	0.4 - 2.2	0.96
HCO ₃ < 20 mEq/L	2.7	0.7	0.2 - 2.4	0.54
Urine protein stripe 1 ⁺ to 4 ⁺	3.4	2.6	1.2 - 5.8	0.02
Found WBC in urine >5 cell/PF	2.1	1.5	0.6 - 4.0	0.44
Found RBC in urine >5 cell/PF	2.4	1.7	0.1 - 3.1	0.53

จากสมการเริ่มต้น 16 ตัวแปร และใช้ Backward technique เพื่อหาปัจจัยทำนายที่สำคัญ สุดท้ายได้ปัจจัยทำนายที่ดีที่สุด 3 ปัจจัย ที่สามารถนำมาใช้เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคเลปโตสไปโรซิส คือ Urine protein stripe $\geq 1^{+}$

ให้ค่า aOR 3.0 ($p < 0.001$), Platelet count < 100,000 /mm³ ให้ค่า aOR 2.4 ($p = 0.02$) และ Neutrophil count $\geq 80\%$ ให้ค่า aOR 1.9 ($p = 0.03$), ตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปัจจัยทำนายที่ดีที่สุด จากตัวแปรในสมการเริ่มต้น 16 ตัวแปรโดยใช้ Backward technique

Predictors	cOR	aOR	95% CI of aOR	p - value
Neutrophil count				
< 80%	(ref)			
$\geq 80\%$	2.2	1.9	1.1 - 3.5	0.03
Platelet (/mm ³)				
$\geq 100,000$	(ref)			
< 100,000	3.2	2.4	1.2 - 4.8	0.02
Urine protein stripe				
Negative or trace	(ref)			
1 ⁺ to 4 ⁺	3.4	3.0	1.6 - 5.5	< 0.001

อภิปรายผล

เลปโตสไปโรซิส เป็นหนึ่งในโรคประจำถิ่นของประเทศไทย ที่ต้องวินิจฉัยแยกโรคกับอีกหลายโรค เช่น ไข้เลือดออก ไข้รากสาดใหญ่⁴ เป็นต้น การศึกษานี้ พบผู้ป่วยยืนยันร้อยละ 69.1 พบมากในเพศชาย และเป็นวัย

ทำงาน ประกอบอาชีพเกษตรกรรม^{2,16} ซึ่งเป็นลักษณะที่พบเช่นเดียวกับการศึกษาอื่นๆ ส่วนปัจจัยเสี่ยงเรื่องการสัมผัสสัตว์เลี้ยงและน้ำขัง^{17,18} พบว่าในผู้ป่วยยืนยัน และผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเชื้อ ไม่มีความแตกต่างกัน เนื่องจาก การคัดผู้ป่วยเข้าในการศึกษาเป็นการเลือกผู้ป่วยที่แพทย์

สงสัยว่าจะป่วยด้วยเลปโตสไปโรซิส ซึ่งแพทย์มักจะซักประวัติปัจจัยเสี่ยงร่วมด้วยเสมอเพราะศรีสะเกษเป็นแหล่งที่มีความชุกของโรคสูง อาการแสดงที่เห็นความแตกต่างในทั้งสองกลุ่มคือ อุณหภูมิร่างกายที่สูง ความดันโลหิต (SBP) ที่ลดลง Mean arterial pressure (MAP) ที่ต่ำกว่า ซึ่งก็พบในการศึกษาอื่นเช่นกัน^{15,16} ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบความแตกต่างแบบมีนัยสำคัญ ประกอบไปด้วย %neutrophil count ที่จะสูงกว่าในกลุ่มที่ยืนยันผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.006$) ปริมาณเกล็ดเลือดที่ต่ำกว่า ($p = 0.005$) ค่า BUN และ Cr ที่สูงกว่า ($p = 0.002$) ค่า eGFR ที่ต่ำกว่า ($p = 0.02$) ค่า Sodium หรือ HCO_3 ที่ต่ำกว่า ($p = 0.04$ และ $p = 0.03$ ตามลำดับ) การตรวจพบโปรตีนและเม็ดเลือดขาว/แดงในปัสสาวะ ก็มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ($p < 0.05$)^{19,20} ซึ่งแสดงถึงการติดเชื้อแบคทีเรียที่การติดเชื้อส่งผลต่อการทำงานของไตร่วมด้วย

ตัวแปรทำนายสุดท้าย 3 ตัวที่จะสามารถนำมาช่วยในการวินิจฉัยโรคได้ ประกอบด้วย การตรวจ Urine protein stripe ที่อ่านผลตั้งแต่ 1+ ขึ้นไป มีค่า aOR 3.01 เท่า $p < 0.001$ ค่า Platelet $< 100,000 /\text{mm}^3$ มีค่า aOR 2.36 เท่า $p = 0.02$ และ Neutrophil count $\geq$ ร้อยละ 80.0 มีค่า aOR 1.92 เท่า $p = 0.03$ ซึ่งเป็นสามตัวแปรทำนายที่ให้ค่า ROC เท่ากับร้อยละ 71.6

การนำผลการศึกษานี้ไปปรับใช้ในพื้นที่ในการวินิจฉัยเลปโตสไปโรซิสนั้น ผู้ป่วยควรมีลักษณะเดียวกับการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยมีอาการและปัจจัยเสี่ยงที่แพทย์สงสัยว่าจะป่วยด้วยเลปโตสไปโรซิส แล้วส่งตรวจ CBC และ U/A ประกอบ และดูผลตามปัจจัยทำนายนี้ เพื่อเพิ่มความมั่นใจในการวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามการติดตามอาการผู้ป่วยหลังการวินิจฉัยและรักษาเป็นสิ่งที่ควรทำเสมอในการรักษาผู้ป่วย

ข้อจำกัด คือ การศึกษานี้ไม่ได้มีผลการตรวจยืนยันโรคอื่นร่วมด้วย ทำให้ไม่ทราบว่ามีกลุ่มผู้ป่วยสงสัยที่ตรวจไม่พบการติดเชื้อเลปโตสไปโรซิสป่วยด้วยสาเหตุใดหรือไม่ผู้ที่ตรวจพบเชื้อแล้วยังมีโรคอื่นร่วมด้วยหรือไม่ และ สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ ใช้ Logistic regression เนื่องจากเมื่อวิเคราะห์ด้วย Risk regression แล้วสมการไม่เสถียร ทำให้ไม่สามารถนำเสนอด้วยค่า Risk ratio ได้

อาจจะส่งผลให้ค่าที่ได้สูงเกินที่ควรจะเป็นได้

จุดเด่นของการศึกษานี้ คือ 1. มีการตรวจยืนยันผลทางห้องปฏิบัติการถึง 3 วิธี ทำให้การจำแนกกลุ่มผู้ป่วยมีความน่าเชื่อถือ 2. กลุ่มตัวอย่างมีทั้งผู้ป่วยในโรงพยาบาลชุมชนและโรงพยาบาลจังหวัด ทำให้สามารถนำผลไปใช้ได้ตั้งแต่ระดับโรงพยาบาลชุมชน จนถึงโรงพยาบาลจังหวัด 3. ขนาดของตัวอย่างมีจำนวนมากเพียงพอที่จะนำมาวิเคราะห์หาปัจจัยทำนายได้ 4. ตัวแปรทำนายที่สำคัญในผลการศึกษานี้ ทุกโรงพยาบาลมีศักยภาพที่จะทำได้และแปลผลง่าย สะดวกต่อการนำไปใช้

การวินิจฉัยโรคเลปโตสไปโรซิส ภายในจังหวัดศรีสะเกษ ยังคงต้องอาศัยปัจจัยเสี่ยง อาการ และอาการแสดงของผู้ป่วยเป็นหลัก โดยควรพิจารณาเพิ่มปัจจัยทำนายที่สำคัญ คือ %neutrophil count, Platelet count ในการตรวจ CBC ร่วมกับ ผลตรวจ Urine protein stripe ซึ่งสามารถทำได้ในโรงพยาบาลทุกแห่ง จะสามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคได้รวดเร็วและถูกต้องมากขึ้น โดยเฉพาะในบริบทของโรงพยาบาลชุมชน และในกรณีที่มีการส่งตรวจยืนยันผลยังมีข้อจำกัดอยู่มาก

กิตติกรรมประกาศ

ข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์ ได้มาจาก โครงการวิจัยเรื่อง ซีโรวาร์กับความรุนแรงของโรคเลปโตสไปโรซิส ของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่เก็บข้อมูลในหลายจังหวัด ขอขอบคุณ รศ.ดร.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ หัวหน้าโครงการและทีมงาน ที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลของจังหวัดศรีสะเกษเพื่อนำมาใช้ในการศึกษานี้ ขอขอบคุณ ศ.ดร.นพ.ชยันตร์ธร ปทุมานนท์ ที่ช่วยให้ความรู้ทางสถิติและคำแนะนำในการออกแบบการศึกษาและการวิเคราะห์ข้อมูล และขอขอบคุณ ดร.พญ.นิธิกุล เต็มเอี่ยม งานระบาดวิทยาและควบคุมโรค โรงพยาบาลศรีสะเกษที่ช่วยในการวิเคราะห์ข้อมูล

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 [Internet]. 2015 [cited 2019 July 10];9(9):e0003898.

- Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0003898&type=printable>
2. Hinjoy S. Epidemiology of leptospirosis from Thai national disease surveillance system, 2003-2012. *OSIR* 2014; 7(2) : 1-5.
 3. Tangkanakul W, Smits HL, Jatanasen S, Ashford DA. Leptospirosis: an emerging health problem in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36:281-8.
 4. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. In: Adler B, editor. *Leptospira and leptospirosis*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 65-97.
 5. Musso D, La Scola B. Laboratory diagnosis of leptospirosis: a challenge. *J Microbiol Immunol Infect* 2013;46:245-52.
 6. Guerra MA. Leptospirosis: public health perspectives. *Biologicals* 2013;41:295-7.
 7. Department of Disease Control. Annual epidemiology surveillance report 2013: leptospirosis [Internet]. Nonthaburi: Bureau of Epidemiology; 2013 [cited 2017 Apr 5]. Available from: <http://www.boe.moph.go.th/Annual/AESR2013/annual/Leptospirosis.pdf>.
 8. Department of Disease Control. Annual epidemiology surveillance report 2014: leptospirosis [Internet]. Nonthaburi: Bureau of Epidemiology; 2014 [cited 2017 Apr 5]. Available from: <http://www.boe.moph.go.th/Annual/AESR2014/aesr2557/Part%201/1-4/leptospirosis.pdf>.
 9. Department of Disease Control. Annual epidemiology surveillance report 2015: leptospirosis [Internet]. Nonthaburi: Bureau of Epidemiology; 2015 [cited 2017 Apr 5]. Available from: <http://www.boe.moph.go.th/Annual/AESR2015/aesr2558/Part%201/04/leptospirosis.pdf>.
 10. Department of Disease Control. Annual epidemiology surveillance report 2018: leptospirosis [Internet]. Nonthaburi: Bureau of Epidemiology; 2018 [cited 2017 Apr 5]. Available from: https://apps.doe.moph.go.th/boeeng/download/AW_Annual_Mix6212_23.pdf
 11. Si Sa Ket Provincial Health Office. Provincial disease passive surveillance report; leptospirosis 2017. Si Sa Ket: Si Sa Ket Provincial Health Office; 2017.
 12. Faine S. Guidelines for the control of leptospirosis. Geneva: World Health Organization; 1982.
 13. National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). Leptospirosis (Leptospira interrogans) 2013 case definition [Internet]. 2013 [cited 2019 Oct 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/leptospirosis/case-definition/2013/>
 14. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 2003.
 15. Sukmark T, Lumlertgul N, Peerapomratana S, Khositrang-sikun K, Tungsanga K, Sitprija V, et al. Thai-Lepto-on-admission probability (THAI-LEPTO) score as an early tool for initial diagnosis of leptospirosis: Result from Thai-Lepto AKI study group. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2018 [cited 2019 July 10];12(3):e0006319. Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0006319&type=printable>
 16. Thipmontree W, Suputtamongkol Y, Tantibhedhyangkul W, Suttinont C, Wongswat E, Silpasakorn S. Human leptospirosis trends: northeast Thailand, 2001-2012. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:8542-51.
 17. Tangkanakul W, Tharmaphornpil P, Plikaytis BD, Bragg S, Poonsuksombat D, Choomkasien P, et al. Risk factors associated with leptospirosis in northeastern Thailand, 1998. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63 : 204-8.
 18. Mwachui MA, Crump L, Hartskeerl R, Zinsstag J, Hattendorf J. Environmental and behavioural determinants of leptospirosis transmission: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015 [cited 2019 July 10];9(9):e0003843. Available from: <https://journals.plos.org/plosntds/article/file?id=10.1371/journal.pntd.0003843&type=printable>
 19. Strasinger SK, Di Lorenzo MS. Urinalysis and body fluids. 6th ed. Philadelphia : F. A. Davis Company; 2014.
 20. De Silva NL, Niloofa M, Fernando N, Karunanayake L, Rodrigo C, De Silva HJ, et al. Changes in full blood count parameters in leptospirosis: a prospective study. *Int Arch Med* 2014 ;7:31.