

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ความรุนแรงของการติดเชื้อเด็งกี: ตัวชี้วัดพยากรณ์ เกณฑ์การทำนายทาง
คลินิกและการตรวจสอบ

ผู้เขียน นางสาวศุภรางค์รัตน์ พ้องพาน

ปริญญา วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (ระบาดวิทยาคลินิก)

คณะกรรมการที่ปรึกษา

รศ.ดร.พญ.ศิริอนงค์ นามวงศ์พรหม	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
รศ.พญ.รมณีชัย ชัยวานิช	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
นพ.อภิชาติ วิสิทธิ์วงษ์	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

เชื้อไวรัสเด็งกียังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขในระดับนานาชาติ ปัจจุบันเกือบครึ่งหนึ่งของประชากรโลกเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสเด็งกี โดยพบผู้ติดเชื้อประมาณ 50-100 ล้านรายต่อปี และยังพบว่ามีประชากรประมาณ 500,000 รายต่อปี ที่ป่วยรุนแรงและเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยเด็ก ในจำนวนนี้ เสียชีวิตประมาณ 2.5% ในปัจจุบันยังไม่มียาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสเด็งกีโดยเฉพาะ การรักษาหลักจึงเป็นการรักษาตามอาการ ซึ่งได้ผลดีถ้าให้การวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ระยะแรก

การใช้อาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างง่ายมาใช้ทำนายความรุนแรงของโรค จะทำให้มีการวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่แรกเริ่ม ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ทันเวลา และเมื่อมีการติดตามเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงของโรคอย่างใกล้ชิด จะสามารถป้องกันภาวะช็อกหรือลดความรุนแรงที่จะมีเลือดออกมาก ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงของโรคได้

ดุษฎีนิพนธ์นี้ศึกษาการทำนายความรุนแรงของการติดเชื้อเด็งกี โดยศึกษาตัวชี้วัดการทำนาย เกณฑ์การทำนายทางคลินิกและความถูกต้องของเกณฑ์การทำนายทางคลินิก ศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุ 1-15 ปีที่ติดเชื้อไวรัสเด็งกี ณ โรงพยาบาลในเขตภาคเหนือทั้งหมดจำนวน 6 แห่ง ผลการศึกษาพบว่าลักษณะที่เพิ่มความเสี่ยงของไข้เลือดออกคือ อายุมากกว่า 6 ปี, ตับโต, อาการเลือดออก, เม็ดเลือดขาวมากกว่า

5000/ μ L และเกล็ดเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ μ L ส่วนลักษณะที่เพิ่มความเสี่ยงของ ไข้เลือดออกช็อกคือ ตับโต, อาการเลือดออก, pulse pressure น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20 มิลลิเมตรปรอท, ความดันโลหิต systolic น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท, ความเข้มข้นของเลือดมากกว่า 40%, เม็ดเลือดขาวมากกว่า 5000/ μ L และเกล็ดเลือดน้อยกว่า 100,000/ μ L ผลการศึกษานี้แสดงว่า ความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเด็งกีที่มีลักษณะที่ระบุได้ ซึ่งลักษณะดังกล่าวสามารถนำมาใช้เพื่อให้การวินิจฉัยได้ ตั้งแต่แรกและดูแลผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม และนำมาทำเป็นระบบให้คะแนน เพื่อทำนายระดับความรุนแรงของโรคได้

มีการศึกษาระบบคะแนน มาช่วยในการทำนายผู้ป่วย ส่วนใหญ่จะมุ่งเน้นผลลัพธ์ของโรค การศึกษานี้ ได้พัฒนาระบบคะแนน ที่พัฒนาจากตัวแปรทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ที่สามารถทำนายผู้ป่วยตามความรุนแรงของโรคได้ โดยใช้หลักการของเกณฑ์การทำนายทางคลินิก พบ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความรุนแรงของการติดเชื้อเด็งกีได้แก่ อายุมากกว่า 6 ปี, ภาวะตับโต, ความเข้มข้นของเลือดมากกว่า 40% ความดัน systolic น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท, เม็ดเลือดขาวมากกว่า 5,000/ μ L และเกล็ดเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 50,000 / μ L คะแนนรวมมีค่าตั้งแต่ 0 ถึง 18 คะแนน แบ่งกลุ่มเสี่ยง ต่อความรุนแรงของโรคเป็น ต่ำ (ไข้เด็งกี) ปานกลาง (ไข้เลือดออก) สูง (ไข้เลือดออกช็อก) ประสิทธิภาพในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยไข้เลือดออกช็อกและไข้เลือดออกออกจากไข้เด็งกี อยู่ในระดับ ปานกลาง (พื้นที่ใต้โค้งเท่ากับร้อยละ 74.17) ประสิทธิภาพในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยไข้เลือดออกช็อก ออกจากไข้เลือดออกและไข้เด็งกี อยู่ในระดับที่สูงกว่า (พื้นที่ใต้โค้งเท่ากับร้อยละ 88.77) โดยผู้ป่วยที่มีคะแนนเสี่ยงสูง มีโอกาสอยู่ในกลุ่มไข้เลือดออกช็อกมากที่สุด คะแนนที่ได้ช่วยในการระบุและคัด แยกผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของโรคแตกต่างกัน ซึ่งมีประโยชน์เพื่อช่วยให้แพทย์สามารถ ตัดสินใจในการพิจารณาการรับผู้ป่วยไว้นอนโรงพยาบาล วางแผนการรักษาอย่างเหมาะสมและ ทันทีทันใด ในผู้ป่วยที่มีคะแนนเสี่ยงปานกลางและสูง ในขณะที่เดียวกันช่วยลดการเข้ารับการรักษาที่ไม่ จำเป็นในผู้ป่วยที่มีคะแนนเสี่ยงต่ำ ในโรงพยาบาลทั่วไปที่มีทรัพยากรอย่างจำกัด

ระบบคะแนนที่ใช้ สร้างมาจากข้อมูลผู้ติดเชื้อไวรัสเด็งกี และต้องมีการตรวจสอบความถูกต้องก่อน นำไปใช้ในเวชปฏิบัติ การศึกษานี้ระบบคะแนนที่ได้ มาตรวจสอบในผู้ป่วยชุดใหม่ที่ต่างไปจาก ผู้ป่วยชุดเดิม คะแนนที่ได้ทำนายความรุนแรงทุกระดับได้ถูกต้องลดลง (ร้อยละ 50.8 เทียบกับร้อยละ 60.7) ประสิทธิภาพในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยไข้เลือดออกช็อกและไข้เลือดออกออกจากไข้เด็งกี ต่ำกว่า ในชุดพัฒนา (พื้นที่ใต้โค้งเท่ากับร้อยละ 70.76 เทียบกับร้อยละ 74.17) ประสิทธิภาพในการจำแนก กลุ่มผู้ป่วยไข้เลือดออกช็อกออกจากไข้เลือดออกและไข้เด็งกี ต่ำกว่าเช่นเดียวกัน (พื้นที่ใต้โค้งเท่ากับ

ร้อยละ 75.91 เทียบกับร้อยละ 88.77) ระบบการให้คะแนนนี้อาจใช้ได้ไม่ดีเท่าที่ควร การที่คะแนนมีความสามารถในการจำแนกผู้ป่วย ในกลุ่ม development set และ validation set ได้แตกต่างกันนั้นอาจเป็นเพราะความรุนแรงของโรคทั้ง 2 กลุ่มประชากรมีความแตกต่างกัน ดังนั้นควรมีตรวจสอบความถูกต้องและพิจารณาก่อนนำไปปรับใช้

จากผลการศึกษาข้างต้นพบว่า การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มนั้นส่งผลทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มไข้เด็งกีและไข้เลือดออก คะแนนที่จัดสร้างขึ้นเกือบจะเหมือนกันค่อนข้างสูง ซึ่งไม่สามารถสรุปได้ว่าคะแนนนี้จะคัดแยกผู้ป่วย 2 กลุ่มนี้ได้อย่างชัดเจน ทำให้มีการทำนายผู้ป่วยในกลุ่มที่มีอาการเล็กน้อยและอาการปานกลางได้ไม่ดีเท่าที่ควร และนอกจากนี้การปฏิบัติงานประจำในคลินิกนั้น การคัดแยกผู้ป่วยไข้เลือดออกเป็นความรุนแรงระดับต่างๆ มีประโยชน์เพื่อช่วยให้แพทย์สามารถตัดสินใจในการคัดกรองและรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม ดังนั้นจึงได้ศึกษาเพิ่มเติมโดยจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มอาการไม่รุนแรงและกลุ่มอาการรุนแรง ผลการศึกษาพบว่าการจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวสามารถจำแนกผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้อย่างชัดเจนโดยผู้ป่วยที่มีคะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6.5 คะแนน จัดอยู่ในกลุ่มอาการไม่รุนแรง ส่วนผู้ป่วยที่มีคะแนนมากกว่า 6.5 คะแนน จัดอยู่ในกลุ่มอาการรุนแรง ประสิทธิภาพในการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวอยู่ในระดับที่ดีกว่าโดยมีพื้นที่ใต้โค้งเท่ากับร้อยละ 78.76

ในมุมมองของผู้ใช้ระบบการให้คะแนนแบบนี้ ระบบนี้จะสามารถนำไปใช้ในการปฏิบัติได้จริงเนื่องจากข้อมูลที่ต้องการใช้มาจากอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ง่ายและมีผลรายงานที่ใช้โดยทั่วไปไม่สลับซับซ้อนและสามารถใช้ได้ในโรงพยาบาลทุกระดับตั้งแต่โรงพยาบาลชุมชน โรงพยาบาลทั่วไป จนถึงโรงพยาบาลศูนย์

ผลที่ได้จากการนำระบบคะแนนดังกล่าวไปใช้จะช่วยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงและเพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลผู้ติดเชื้อไวรัสเด็งกี คือในผู้ป่วยกลุ่มไข้เด็งกี จะได้รับการดูแลที่เหมาะสม สามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ ส่วนในกลุ่มไข้เลือดออก สามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยใน และในกลุ่มไข้เลือดออกช็อก จะได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดหรือรับไว้ในหอผู้ป่วยหนัก

Thesis Title Dengue Infection Severity: Prognostic Indicators, Clinical Prediction Rule, and Validation

Author Mrs. Surangrat Pongpan

Degree Doctor of Philosophy (Clinical Epidemiology)

Advisory Committee

Assoc. Prof. Dr. Sirianong Namwongprom, M.D.	Advisor
Assoc. Prof. Romanee Chaiwarith, M.D.	Co-advisor
Mr. Apichart Wisitwong, M.D.	Co-advisor

ABSTRACT

Dengue virus infection is still an international public health problem. Currently, almost half of the population in the world is at risk of infecting with dengue virus. An estimate of 50-100 million people were infected with the virus, and 500,000 people were found serious and admitted in hospitals annually. Most of the patients are children and about 2.5% of them died. Presently, there is no specific medicine to cure those who infected with dengue virus. The treatment, therefore, is mainly symptomatic treatment; and early diagnosis is the key for effective treatment.

Clinical profiles and simple laboratory data which can be obtained routinely could be used to forecast dengue infection severity. These indicators may be used to early detection, surveillance, close attention, and help clinicians encounter to patients to be aware of disease severity progression. Shock and severe bleeding can be prevented, and then reduce severe complications in patients with dengue viral infection.

Studies in this thesis were conducted to explore prognostic indicators, developed and validate a simple scoring system to classify dengue viral infection severity. Patients with dengue viral infection aged 1-15 years were included in this study from six hospitals, which located in the northern region of Thailand. The characteristics that

increased the risk of dengue hemorrhagic fever (DHF) were age >6 years, hepatomegaly, any bleeding episodes, white blood cell count >5000/ μ L, and platelet count $\leq$ 100,000/ μ L. The characteristics that increase the risk of dengue shock syndrome (DSS) were hepatomegaly, any bleeding episodes, pulse pressure $\leq$ 20mmHg, systolic blood pressure <90mmHg, hematocrit >40%, white blood cell count >5000/ μ L, and platelet $\leq$ 100,000/ μ L. The severity of dengue infection is significantly associated with some routine clinical parameters. These parameters may be used to early recognition and appropriate treatment in the course of illness, and to develop a scoring system to predict severe dengue infection.

Previous studies applied scoring system, most of the prediction systems focused on clinical outcomes of the disease. This study developed a simple scoring system, based on patient clinical characteristics and routine laboratory investigations to predict dengue infection severity, by using clinical prediction rule. The clinical characteristics with significant predictive ability for dengue severity including age >6 years, hepatomegaly, hematocrit $\geq$ 40%, systolic blood pressure <90 mmHg, white blood cell count >5000/ μ L. and platelet count $\leq$ 50000/ μ L. The total score ranged from 0 to 18, categorized dengue patients into low risk (dengue fever;DF), moderate risk (DHF), and high risk (DSS). The scoring system discriminated DSS and DHF from DF with moderate level (area under receiver operating characteristic curve (AuROC)=74.17%) and discriminated DSS from DHF and DF higher than those (AuROC=88.77%). Patients with high scores, predicted DSS most correctly. The scores may be used to identify and discriminate dengue patients with different severity levels. This will help clinicians make decision when to admit the patients to hospital. The patients with moderate and high risk scores should be admitted to hospital for case management and prompt treatment, on the other hand, application of this scoring system into routine patient care may help reducing unnecessary admission for low risk patients in general hospitals with limited resource.

The scoring system was developed from clinical profile of patients with dengue infection. Before adopting a prediction rule, clinicians must validate it. This study externally validate to patients in different settings. The scoring system was less accurate when validated to the new patients (50.8% vs 60.7%). The ability of the score to discriminate DSS and DHF from DF was lower than the development data (AuROC=70.76% vs 74.17%), and the ability to discriminate DSS from DHF and DF was also lower (AuROC=75.91% vs 88.77). This scoring system is not as good, disparity of population in percentage of severe cases in both dataset may explain the poor performance of the score from the development set. Therefore, before adoption of score system to other settings, they have to be validated and may need adjustment.

From the previous three studies, there was an overlapping of the prediction score between DF and DHF leading to poor prediction in mild and moderate patients. In routine clinical practice, the classification will effect the management of patients, therefore further analysis divided the patients into two groups, non-severe dengue and severe dengue. Patients scoring ≤ 6.5 were classified as non-severe group, while scoring > 6.5 classified as severe group. The derived scores discriminated non-severe from severe group with a higher AuROC of 78.76%.

However, in clinical perspectives this scoring system would be useful in routine practice, as it required only simple clinical data which can be obtained in routine. Such information are normally available in all levels of patient care centers.

When implied to clinical practice, patients with low score who are likely to have DF might be treated as out-patients, while those with higher score who are likely to have DHF might be admitted, and those with the highest score who are likely to have DSS should be admitted for close monitoring, such as in an intensive care unit.