

ISSN 0857-5630

ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 เมษายน-มิถุนายน 2561

- ☐ การศึกษาโรคติดเชื้อ *Streptococcus suis* ผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล
จังหวัดสระแก้ว

เพลิน โทณสระน้อย

- ☐ การตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือดในโรคติดเชื้อเดงกี (Responses to
platelet transfusion in dengue infections)

ชามา ปัญจพลพงศ์/พลภัทร โรจน์นครินทร์

- ☐ Journal club

ธนินทร์ อัสววิเชียรจินดา/วิทวัส แนววงศ์

- ☐ EKG quiz

อนุรุธ อันตระกูล/ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย

- ☐ Spot diagnosis

จักกพัฒน์ วณิชานันท์/ณัฏชา โชติถาวรศักดิ์/ภาวิณี ฤกษ์นิมิต

- ☐ CME credit

ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

จุฬารายการศาสตร์

เจ้าของ

ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์

ศ.นพ.ธีระพงษ์ คันทวีเชียร

กองบรรณาธิการที่ปรึกษา

ศ.นพ.กัมมันต์ พันธุมจินดา
ศ.นพ.จิตร สิทธีอมร
รศ.นพ.วิทยา ศรีดามา
ศ.ดร.นพ.ชัชวาล สอนกระต่าย

บรรณาธิการ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

ผู้ช่วยบรรณาธิการ

อ.นพ.จกพัฒน์ วนิชานันท์
ผศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
ผศ.นพ.ไพโรจน์ นัตราณกุลชัย
รศ.พญ.ภาวณี อุทัยนิมิตร

กองบรรณาธิการ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม
อ.นพ.จกพัฒน์ วนิชานันท์
ผศ.นพ.ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์
อ.นพ.นริศร ลักขณานุรักษ์
รศ.นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ
อ.พญ.นภา ปริญญาณิติกุล
อ.ดร.นพ.นพ.ประสิทธิ์ เผ่าทองคำ
ผศ.นพ.ไพโรจน์ นัตราณกุลชัย
รศ.พญ.ภาวณี อุทัยนิมิตร
อ.ดร.พญ.รุ่งฤดี ชัยศิริกิจ
ผศ. พญ.ลลิตา วัฒนะจรรยา
ผศ. พญ.อรอุมา ชุตินทร
ผศ.ดร.นพ.ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา
อ.นพ.วิทวัส แนววงศ์

ฝ่ายศิลป์

พรวิภา เวทประเสริฐวงศ์

สำนักงาน

ตึกภูมิสิริ มังคลานุสรณ์ ชั้น 2 ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
โทรศัพท์ 0 2256 4246
แฟกซ์ 0 2252 7858
E-mail: nattapong.j@chula.ac.th

กำหนดออก ปีละ 4 ฉบับ

“จุฬารายการศาสตร์” เป็นวารสารทางวิชาการของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สามารถ Download วารสารจุฬารายการศาสตร์ได้ที่
<http://www.cumedicine.org/home/category/journal>

นโยบาย และการส่งเสริมเรื่องดีพิมพ์ในวารสารจุฬาอายุรศาสตร์

จุดประสงค์

1. เพื่อเผยแพร่ความรู้ทางอายุรศาสตร์แก่แพทย์ผู้สนใจ โดยใช้บทความส่วนใหญ่เป็นภาษาไทย โดยเสนอความรู้จากกิจกรรมทางวิชาการของภาควิชา ที่นำมาเสนอโดยแพทย์ประจำบ้าน และอาจารย์ในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. เพื่อให้แพทย์ประจำบ้านที่ฝึกอบรมอยู่ได้ทบทวนความรู้จากการอ่านบทความในวารสารนี้ อีกทั้งยังมีโอกาสฝึกเขียนบทความทางวิชาการ
3. เพื่อให้ศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ได้ทบทวนความรู้เปรียบเสมือนว่าได้ร่วมประชุมวิชาการฟื้นฟูความรู้ต่อไป เป็นการส่งเสริมการศึกษาต่อเนื่อง
4. เพื่อเป็นสื่อกลางระหว่างภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยกับศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ อายุรแพทย์และแพทย์ทั่วไป

สมาชิก

1. อาจารย์แพทย์ประจำบ้าน และศิษย์เก่าแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
2. แพทย์ทุกท่านที่สนใจเขียนใบสมัครมา
3. บุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ รวมทั้งนิสิตแพทย์ที่คิดว่าบทความในวารสารนี้จะมีประโยชน์

ตัวอย่างการเขียนเอกสารอ้างอิง

บทความ

Suankratay C, Suan D, Auzt E, Somt D, Xan F, Ton A, et al. Study of diabetes mellitus treatment in patients with glipizide. Clin Infect Dis 2005;10:206-8.

บทในหนังสือ

Hughes IA. Congenital adrenal hyperplasia. In: Hall R, Bassar M, eds. Fundamentals of Clinical Endocrinology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989:197-204.

จดหมายจากบรรณาธิการ

สวัสดีสมาชิกวารสารจุฬาราศาสตร์

วารสารฉบับนี้เป็นฉบับที่ 2 ของปี พ.ศ. 2561 สำหรับเนื้อหาประกอบด้วย Topic review 2 เรื่อง Jorunal club, EKG quiz และ Spot diagnosis หวังว่าท่านสมาชิกและผู้อ่านวารสารฯ ทุกท่านคงได้รับประโยชน์บ้างพอสมควร

สุดท้ายนี้ผู้ใดสนใจจะเสนอรายงานผู้ป่วยหรือเนื้อหาในคอลัมน์ใดๆ สามารถส่งมาที่กองบรรณาธิการ หรือ email: nattapong.j@chula.ac.th ตลอดจนปัญหาหรือข้อวิจารณ์ใดๆ ทางกองบรรณาธิการยินดีเสมอในการรับไว้พิจารณาครับ

รศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม
บรรณาธิการ

สารบัญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 เมษายน-มิถุนายน 2561

หน้า

การศึกษาโรคติดเชื้อ <i>Streptococcus suis</i> ผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล จังหวัดสระแก้ว เพลิน โทณสระน้อย	50
การตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือดในโรคติดเชื้อเดงกี (Responses to platelet transfusion in dengue infections) ชามา ปัญจพลพงศ์/พลภัทร โรจน์นครินทร์	66
Jorunal club ธนินทร์ อัสววิเชียรจินดา/วิฑวัส แนววงศ์	83
EKG quiz อนุรุธ อันตระกูลไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย	88
Spot diagnosis จกัฒน์ วนิชนันท์/ณัฏชา โชติถาวรศักดิ์/ภาวิณี ฤกษ์นิมิต	92
CME credit ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม	97

Topic review

การศึกษาโรคติดเชื้อ *Streptococcus suis* ผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล จังหวัดสระแก้ว

เฟลีน โทนสระน้อย*

บทคัดย่อ

ที่มาและความสำคัญ (Background and rationale)

จังหวัดสระแก้ว ตั้งอยู่ในภาคตะวันออกเป็นจังหวัดชายแดนที่ติดกับประเทศกัมพูชาและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มีวัฒนธรรมการรับประทานอาหารสุกๆ ดิบๆ โดยเฉพาะเนื้อหมู ทำให้มีรายงานการติดเชื้อ *Streptococcus suis* อยู่เรื่อยๆ หลังจากจังหวัดสระแก้วสามารถเพาะเชื้อและระบุเชื้อชนิดนี้ได้ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2559 เป็นต้นมา พบผู้ป่วยที่ติดเชื้อชนิดนี้มีอาการทางคลินิกและภาวะแทรกซ้อนที่หลากหลายและมีการเกิดภาวะทุบได้บ่อยๆ วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสหมูกับการติดเชื้อ ลักษณะอาการทางคลินิกและภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในแถบภูมิภาคนี้มาก่อน การศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษาในภาคเหนือและภาคกลางเป็นส่วนใหญ่ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการป้องกันการติดเชื้อและรักษาโรคนี้ต่อไป

วิธีการศึกษา (Methodology)

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังทำการเก็บรวบรวมข้อมูลกลุ่มตัวอย่างที่ติดเชื้อ *S. suis* จากทะเบียนการเพาะเชื้อของห้องปฏิบัติการ ใบรายงานการสอบสวนโรค รศ 502 และสืบค้นรหัสโรคจาก ICD – 10 ของผู้ป่วยในที่มานอนโรงพยาบาลในช่วงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2559 ถึงมกราคม พ.ศ. 2561 และทำการศึกษาเวชระเบียนผู้ป่วยในเฉพาะที่มีการติดเชื้อจริงทั้งข้อมูลเชิงระบาดวิทยา ข้อมูลทางคลินิก ภาวะแทรกซ้อน ผลการรักษาและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ความไวของยาปฏิชีวนะที่มีต่อเชื้อ

* โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสระแก้ว

ผลการศึกษา (Results)

พบผู้ป่วยติดเชื้อ *S. suis* จำนวน 44 ราย อายุเฉลี่ย 56 ปี เป็นเพศชาย 34 ราย (77.3%) พบอุบัติการณ์สูงสุดในเดือนมิถุนายน ส่วนใหญ่ประกอบอาชีพรับจ้าง (43.2%) ทำอาชีพที่เกี่ยวข้องกับสุกร 5 ราย (11.4%) และไม่มีโรคประจำตัว 27 ราย (62.4%) เป็นโรคความดันโลหิตสูงมากที่สุด (31.9%) มีประวัติสัมผัสหมูที่เลี้ยงภายใน 7 วันก่อนมีอาการ 33 ราย (89.2%) ส่วนใหญ่รับประทานเนื้อหมูดิบปรุงไม่สุก 28 ราย (75.7%) มีประวัติมีบาดแผลที่มือขณะสัมผัสหมู 4 ราย (9.5%) มีการติดเชื้อได้หลายระบบ ส่วนใหญ่มีการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมอง 26 ราย (59.1%) รองลงมาเป็นติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจและการติดเชื้อในกระแสเลือดปฐมภูมิ (primary bacteremia) อย่างละ 5 ราย (11.4%) พบ septic shock และระบบการหายใจล้มเหลว อย่างละ 10 ราย (25%) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด ภาวะหูดับพบเฉพาะในผู้ป่วยติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบเท่านั้น 7 ราย (29.17%) เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยได้รับยาสเตียรอยด์ในภาวะนี้ 13 ราย (29.5%) ผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบพบความดันแรกเปิดน้ำไขสันหลังสูง, leukocytosis, neutrophil เค้น โปรตีนสูง และมีน้ำตาลต่ำเป็นส่วนใหญ่ ตรวจพบเชื้อจากการย้อมแกรมได้ 16% และจากการเพาะเชื้อได้หนึ่งในสี่ของผู้ป่วย พบเชื้อ serotype 2 มากที่สุด 31 ราย (75.61%) การทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะพบว่ายังตอบสนองต่อยา penicillin และ ampicillin สูงถึง 42 ราย (97.67%) ด้วย MIC ต่อยา penicillin $\leq 0.06 - 0.12$ ไมโครกรัม/มล (65.7%) และต่อยา ampicillin ≤ 0.25 ไมโครกรัม/มล (92.6%) ตามลำดับ พบว่าหลังให้ยาปฏิชีวนะไข้จะลงภายใน 2 วันและระยะเวลาอนโรงพยาบาล 14 วันถึง 1 ใน 4 ของผู้ป่วย พบผู้ป่วยที่เสียชีวิต 6 ราย (13.6%) เป็นกลุ่ม multi-organ dysfunction syndrome ตั้งแต่แรกและกลุ่มเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ กิ่งเฉียบพลันที่ติดเชื้อบริเวณลิ้นหัวใจ aortic ที่เสียชีวิตหลัง 2 สัปดาห์ไปแล้วอย่างละครึ่ง

บทสรุป (Conclusion)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ *S. suis* ที่สำคัญ คือ การสัมผัสหมูไม่ว่าจะโดยการรับประทาน หรือโดยการสัมผัสผ่านผิวหนังที่มีแผลสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อได้หลายระบบ แต่ยังคงที่สามารถใช้ยากลุ่มเพนนิซิลลินได้เนื่องจากมีความไวไม่ต่ำยมีการดื้อยาการรณรงค์ให้ประชาชนมีสุขลักษณะที่ดีในการรับประทานและปรุงอาหาร เช่น รับประทานอาหารที่ปรุงสุกสะอาด การป้องกันการสัมผัสผลิตภัณฑ์จากหมูบริเวณที่มีบาดแผลและการล้างมือที่ถูกต้อง รวมถึงการส่งเสริมการเลี้ยงหมูในระบบสุขาภิบาลที่ดีเพื่อลดหมูเกิดโรค การสอบสวนโรคที่รวดเร็ว ถ้ามีการติดเชื้อ น่าจะเป็นมาตรการการป้องกันการติดเชื้อและการระบาดของเชื้อชนิดนี้ได้เป็นอย่างดี

บทนำ

ความสำคัญ ที่มาของปัญหา (background and rationale) และทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (review of the related literature)

จังหวัดสระแก้ว ตั้งอยู่ในภาคตะวันออกของประเทศไทยเป็นจังหวัดชายแดนที่ติดกับประเทศกัมพูชา

มีวัฒนธรรมการรับประทานอาหารสุกๆดิบๆ คล้ายชาวอีสานเป็นเพราะมีประชากรบางส่วนได้อพยพมาจากภาคอีสานและเป็นจังหวัดที่ติดกับภาคภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คือ จังหวัดบุรีรัมย์ โดยเฉพาะการรับประทานเนื้อหมูดิบหรือปรุงไม่สุกดี ทำให้มีการติดเชื้อที่นำโรคจากสัตว์สู่คนที่สำคัญ คือ การติดเชื้อ *Streptococcus suis* เป็น

แบคทีเรียแกรมบวก (gram positive cocci, alpha - or gamma - hemolytic streptococcus) ซึ่งเชื้อมีชีวิตอยู่ในช่องจมูกหรือต่อมทอนซิลของหมู มีระยะฟักตัวหลังสัมผัสเชื้อแบคทีเรียจากหมูประมาณ 1 – 14 วัน สามารถทำให้มีการติดเชื้อก่อโรคในคนได้หลายอย่าง อาทิเช่น เชื้อหุ้มสมองอักเสบ ติดเชื้อในกระแสเลือด ลื่นหัวใจอักเสบ ภาวะ toxic shock syndrome ภาวะโรคข้ออักเสบ เป็นต้น ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญและอาจช่วยให้สงสัยการติดเชื้อนี้เพิ่มมากขึ้น ได้แก่ การติดเชื้อของผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อนร่วมด้วย และมีความผิดปกติของการตรวจการได้ยิน หรือหน้าที่อื่นของเส้นประสาทสมองคู่ที่ 8 เช่น nystagmus และการทรงตัวที่ผิดปกติ เป็นต้น โดยอาจเกิดขณะที่มีหรือไม่มีอาการของเชื้อหุ้มสมองอักเสบก็ได้¹ และนำไปสู่การเสียชีวิตได้ในอดีตที่ผ่านมาหลายๆ โรงพยาบาล รวมทั้งโรงพยาบาลในจังหวัดสระแก้ว ไม่สามารถแยกเชื้อนี้ได้มาก่อน เนื่องจากใช้วิธี conventional biochemical test ที่มีความสามารถที่จำกัด ไม่สามารถระบุการติดเชื้อนี้ได้ รพร. สระแก้วก่อนเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2559 ระบุการติดเชื้อได้แค่ว่าเป็น *Streptococcus* group D, non enterococci หรือ *Streptococcus* spp, *S. pneumonia*, other Streptococci group หรือ species ทำให้ไม่ได้มีการรายงานอุบัติการณ์ที่แท้จริง ดังตัวอย่างของการศึกษาในจังหวัดลำพูนพบว่า 70% ที่วินิจฉัยกลุ่ม *Streptococci* viridans ตรวจยืนยันภายหลังว่าเป็น *S. suis* ทำให้การวินิจฉัยการติดเชื้อ *S. suis* ผิดนำไปสู่การรักษาที่ไม่เพียงพอ เป็นต้น^{2,3,4}

การติดเชื้อ *S. suis* สามารถติดต่อโรคได้ 3 ทาง ดังนี้ 1) ทางผิวหนัง ผ่านทางบาดแผล รอยถลอก 2) ทางกรกิน เนื้อหมูหรือผลิตภัณฑ์จากหมูที่ดิบหรือปรุงไม่สุก ซึ่งผู้ป่วยคนไทยส่วนใหญ่มักได้รับเชื้อโดยวิธีนี้ 3) ทางเยื่อปอด ยังไม่มีการรายงานการติดต่อจากมนุษย์สู่มนุษย์ ส่วนใหญ่พบรายงานในพื้นที่ที่มีการเลี้ยงหรือรับประทานหมูเป็นจำนวนมาก อย่างไรก็ตาม มีความเป็นไปได้ว่าการประเมินขนาดของปัญหาและการแพร่กระจาย

ของโรคนี้ น่าจะต่ำกว่าความเป็นจริง รายงานการเกิดโรคนี้รายแรกในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2535 เกิดการระบาดขึ้นในจังหวัดลำพูน พบผู้ป่วยจำนวน 10 รายที่มีผลยืนยันการติดเชื้อ *S. suis* และปัจจัยเสี่ยงเกิดจากการรับประทานเนื้อและเลือดหมูดิบ และมีรายงานผู้ป่วยโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่เกิดจากเชื้อนี้ จำนวน 41 รายในภาคเหนือของประเทศไทยช่วงเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2517⁵ การระบาดของโรคติดเชื้อ *S. suis* ครั้งใหญ่ที่สุดที่มีการรายงานเกิดขึ้นในมณฑลเสฉวน สาธารณรัฐประชาชนจีน มีผู้ป่วยจำนวน 215 ราย ในช่วงเดือนกรกฎาคม - สิงหาคม พ.ศ. 2548 การระบาดครั้งนี้เกิดขึ้นหลังจากการตายของหมู โดยมีอัตราการป่วยด้วยภาวะ toxic shock syndrome จากการติดเชื้อถึงร้อยละ 28 และอัตราการป่วยตายสูงถึงร้อยละ 18 ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ในการระบาดในครั้งนี้ พบว่าเกิดจากการชำแหละหมูที่ป่วย หรือสัมผัสกับซากหมูที่ป่วยตายโดยไม่ทราบสาเหตุเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย (ร้อยละ 48) มีประวัติมีบาดแผลบริเวณมือในขณะที่ชำแหละหมู หรือสัมผัสซากหมู หลังจากการรายงานการระบาดใหญ่ในประเทศจีนในครั้งนั้น เชื้อ *S. suis* เริ่มเป็นที่สนใจในวงกว้างทั่วโลก การศึกษาทางระบาดวิทยาของ Huong VT และคณะ² ทำการรวบรวมผู้ป่วยจนถึงปี พ.ศ. 2555 ทั้งหมด 1,584 ราย (เป็นการระบาด 3 ครั้ง จำนวน 189 ราย) และส่วนใหญ่พบผู้ป่วยในประเทศไทย (36%) รองลงมาเป็นเวียดนาม (30%) และจีน (22%) ตามลำดับ พบว่าอัตราความชุกสะสมสูงสุดอยู่ในประเทศไทย คือ 8.21 รายต่อล้านประชากร รองลงคือ ประเทศเวียดนาม (5.40 รายต่อล้านประชากร) และประเทศเนเธอร์แลนด์ (2.52 รายต่อล้านประชากร) อายุเฉลี่ย 51.4 ปี และเป็นผู้ชาย 76.6% ส่วนใหญ่เป็นผู้ใหญ่มีเพียง 1 รายเป็นเด็กทารกเพศหญิงที่รายงานในประเทศไทยผู้ป่วยมีอาชีพที่สัมผัสโรค 38.1% ความสัมพันธ์เกี่ยวกับการสัมผัสหมูกับการติดเชื้อจากการวิเคราะห์แบบ meta-analysis พบ 33.9% ประวัติการกินเนื้อหมุก่อนการป่วยส่วนใหญ่รายงานใน

เอเชีย โดยเฉพาะเวียดนามและไทย (37.3%) ส่วนใหญ่พบในประเทศไทย (55.8%) ในประเทศอื่นๆ มีรายงานน้อยผู้ป่วยที่ติดเชื้อมีบาดแผลที่ผิวหนังก่อนมีอาการป่วยพบได้หนึ่งในสี่ของผู้ป่วยและประวัติสัมผัสแอลกอฮอล์พบได้หนึ่งในสามของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามจาก case-control study ในประเทศเวียดนาม หลังจากตัดปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ และตัวแปรก่อกวนออกไปแล้ว พบว่าการใช้เครื่องดัดแอลกอฮอล์ไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่เป็นอิสระของการติดเชื้อชนิดนี้ โรคประจำตัวที่พบบ่อยที่สุดคือ โรคเบาหวาน โรคอื่นๆ คือ โรคหัวใจ ความดันโลหิตสูง ตับแข็ง และโรคมะเร็ง เชื้อหุ้มสมองอักเสบเป็นกลุ่มอาการของโรคที่บ่อยที่สุด (68%) ตามมาด้วย sepsis (25%) ข้ออักเสบ (12.9%) ติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ (12.4%) และ endophthalmitis (4.6%) มีการรายงานอัตราตายอยู่ที่ 12.8% ภาวะ toxic shock syndrome (TSS) เป็นลักษณะที่รุนแรงของการติดเชื้อชนิดนี้ จากการระบาด 2 ครั้งที่ยื่นพบอัตราการตายด้วยภาวะนี้อยู่ที่ 64.0% และ 28.9% ตามลำดับ และการศึกษาที่จังหวัดลำพูน³ พบว่าอัตราการตายด้วย TSS อยู่ที่ 80% นอกจากนี้การติดเชื้อ *S. suis* ยังทำให้เกิด bilaterally sensori-neural hearing loss 39.1% และ vestibular dysfunction 22.7% ตามมาได้บ่อย ซึ่งเป็นการรายงานในประเทศไทยเป็นส่วนใหญ่⁴

เนื่องจากในจังหวัดสระแก้วเพิ่งสามารถเพาะเชื้อและระบุเชื้อชนิดนี้ได้ตั้งแต่พฤษภาคม พ.ศ. 2559 เป็นต้นมา ทำให้มีรายงานผู้ป่วยติดเชื้อชนิดนี้เป็นระยะ ซึ่งมีลักษณะอาการทางคลินิกและภาวะแทรกซ้อนที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ครั้งนี้ได้ทำการศึกษายปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ประวัติการสัมผัส หรือรับประทานหมูหรือผลิตภัณฑ์หมูก่อนมีการติดเชื้อ และลักษณะอาการทางคลินิกและภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ ความไวของเชื้อและค่า minimal inhibitory concentration ของยาปฏิชีวนะเพื่อเป็นแนวทางในการป้องกันการติดเชื้อและรักษาโรคนี้ต่อไปเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในแถบภูมิภาค

นี้มาก่อน การศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษาในภาคเหนือและภาคกลางเป็นส่วนใหญ่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (research objectives)

วัตถุประสงค์หลัก

1. เพื่อศึกษาลักษณะประชากร ระยะเวลาการเจ็บป่วยก่อนมารับการรักษา ประวัติสัมผัสโรค ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ *S. suis*
2. เพื่อศึกษาลักษณะอาการทางคลินิก อวัยวะที่มีการติดเชื้อ ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการตายจากการติดเชื้อ *S. suis*

วัตถุประสงค์รอง

1. ศึกษาความไว และค่า minimal inhibitory concentration, MIC ของยาปฏิชีวนะต่อเชื้อ *S. suis*

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (inclusion criteria): ผู้ที่วินิจฉัยติดเชื้อติดเชื้อ *S. suis* ในจังหวัดสระแก้วทั้งหมดที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาลในจังหวัดสระแก้ว มีประวัติพักอาศัยอยู่ในจังหวัดสระแก้ว มากกว่า 1 เดือนก่อนป่วย ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2559 จนถึงเดือนมกราคม 2561

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ออก (exclusion criteria): ผู้ที่วินิจฉัยติดเชื้อติดเชื้อ *S. suis* แต่ไม่มีข้อมูลเนื่องจากหาซาร์ทไม่เจอ หรือข้อมูลที่สำคัญไม่ครบ หรือไม่ได้รักษาตัวในโรงพยาบาลในจังหวัดสระแก้ว ไม่ได้พักอาศัยอยู่ในจังหวัดสระแก้วในช่วง 1 เดือนก่อนป่วย

คำนิยามศัพท์ที่ใช้ในการศึกษา

1. **Septicemia** หมายถึง การตรวจพบเชื้อ *S. suis* ในกระแสโลหิตจากการเพาะเชื้อ

2. **Septic shock** หมายถึง ผู้ป่วย sepsis ที่มี hypotension ต้องใช้ vasopressors ในการ maintain MAP ≥ 65 mmHg และหรือ มีค่า serum lactate level > 2 mmol/L (18 mg/dL) แม้ว่าจะได้สารน้ำเพียงพอแล้วก็ตาม
3. **Infective endocarditis** คือ ภาวะติดเชื้อที่เกิดขึ้นภายในหัวใจและเส้นเลือดในช่องอก พยาธิสภาพ ส่วนใหญ่มักเกิดที่ลิ้นหัวใจ อาจตรวจพบพยาธิสภาพ ได้แก่ vegetation ขนาดต่างๆ โพรงหนอง รวมถึงโครงสร้างของหัวใจที่ถูกทำลาย การวินิจฉัยเป็นไปตาม modified criteria⁶
4. **Spondylitis** คือ การติดเชื้อ osteomyelitis ของ spinal column ร่วมกับมีการทำลายของ vertebral bodies เริ่มจาก endplates แต่อาจมีการลุกลามไปที่ intervertebral discs ด้วย ส่วน “Spondylodiscitis” คือ การติดเชื้อที่เริ่มจาก intervertebral disc และมีการลุกลามไปที่ vertebral bodies ใกล้เคียง แต่เวลาวินิจฉัยอาจพบว่าการติดเชื้อหรือทำลายทั้ง vertebral bodies และ intervertebral discs ที่พบในภาพถ่ายทางรังสี ทำให้ไม่ทราบว่าจะเริ่มต้นของการติดเชื้อแบคทีเรียเริ่มที่จุดไหนก่อน
5. Disseminated intravascular clotting, DIC หมายถึง ภาวะลิ่มเลือดกระจายทั่วไปในหลอดเลือดทำให้เกิดพยาธิสภาพที่รุนแรง 2 ประการคือ ทำให้อวัยวะต่างๆ ทำงานผิดปกติ และมีเลือดออกรุนแรง โดยมีการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการดังนี้ 1) เกร็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia) 2) screening coagulogram (PTT, PT, TT) นานกว่าปกติ 3) มี fibrin degradation product (FDP) เกิดขึ้น

6. **Minimal inhibitory concentration, MIC** หมายถึง ความเข้มข้นยาต่ำสุดที่ป้องกันไม่ให้เชื้อแบคทีเรียเจริญในหลอดทดลอง
7. **Acute kidney injury** หมายถึง ผู้ป่วยที่มีระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 mg/dL ภายใน 48 ชั่วโมง หรือ serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าจากของเดิม หรือ มีปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 0.5 mL/kg/hr ภายใน 6 ชั่วโมง

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

แบบบันทึกที่ผู้ศึกษาสร้างขึ้นมา (case record form) โดยแบ่งเป็น 1) ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง 2) ข้อมูลทางด้านคลินิก เช่น ประวัติการสัมผัสหมูหรือสัตว์กลุ่มเสี่ยงก่อนมีอาการ สัญญาณชีพ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ การทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ และ discharge status ของผู้ป่วย

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

หลังจากผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลแล้วทำการเก็บรวบรวมข้อมูลกลุ่มตัวอย่างที่ติดเชื้อติดเชื้อ *S. suis* จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก ชาร์ตผู้ป่วยและจากใบสอบสวนโรค 502 ที่มีการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ *S. suis* โดยค้นหารายชื่อผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *S. suis* จากสมุดรายงานการเพาะเชื้อจากห้องปฏิบัติการทุกสิ่งส่งตรวจ ที่ใช้เครื่อง Vitek2 compact automate identification/sensitivity bioMérieux's product เพื่อแยกวินิจฉัยเชื้อและการตรวจความไวยาปฏิชีวนะต่อเชื้อ, MIC) ค้นจากการสืบค้นจาก ICD – 10 รหัสที่ค้น คือ A 40.8 (other streptococcus sepsis), A 40.9 (streptococcal sepsis, unspecified), 41.9 sepsis, unspecified, B95.2 Streptococcus group D, B 95.4 Other Streptococcus ตรวจสอบแล้วเป็นเชื้อ *S. suis* และไป

รายงานการสอบสวนโรค รง 502 โดยผู้ทำวิจัยเป็นผู้บันทึกข้อมูล ค้นข้อมูลทั้งหมดที่พบว่ามีโรคติดเชื้อตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2559 เป็นต้นไปจนถึงมกราคม พ.ศ. 2561 ข้อมูลที่เก็บเป็นข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ข้อมูลทางคลินิก และชนิด serotype ของเชื้อและความไวต่อยาปฏิชีวนะของยาที่มีต่อเชื้อ

- 1) ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ วัน ที่นอนโรงพยาบาล และกลับบ้านหรือเสียชีวิต เพศ อาชีพ โรคประจำตัว ประวัติการดื่มเครื่องดื่มที่ผสมแอลกอฮอล์ ประวัติการสัมผัส หรือรับประทานหมู เลือด เนื้อ หรือผลิตภัณฑ์จากหมูดิบ การชำแหละ หรือประกอบอาหารจากหมูที่ป่วย ประวัติการมีบาดแผลที่มือก่อนป่วย ระยะเวลาตั้งแต่มีอาการจนมาเข้ารับการรักษาพยาบาล
- 2) ลักษณะอาการทางคลินิก ได้แก่ สัญญาณชีพ วันที่เข้ารับการรักษ การตรวจทางห้อง

ปฏิบัติการ (CBC, BUN, Cr, ผลการตรวจน้ำไขสันหลังเฉพาะในกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการวินิจฉัยเชื้อหุ้มสมองอักเสบ ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ ยาปฏิชีวนะที่ใช้ และระยะเวลาที่รักษา ภาวะแทรกซ้อน status at discharge จำนวนที่นอนโรงพยาบาล

- 3) ข้อมูลเกี่ยวกับตัวเชื้อ *S. suis* ได้แก่ serotype การทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะโดยเฉพาะ penicillins และ ampicillin

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

วิเคราะห์ข้อมูลเชิงพรรณนาสำหรับข้อมูลจากตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) ผู้วิจัยจะแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุดและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานหรือค่ามัธยฐานและค่าพิสัยตามความเหมาะสมของการกระจายตัวของข้อมูล สำหรับข้อมูลจากตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (discrete variable) ผู้วิจัยจะแสดงผลเป็นสัดส่วน ร้อยละ

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1. ข้อมูลระบาดวิทยาของการติดเชื้อ *S. suis* ในผู้ป่วยที่นอน รักษาตัวในโรงพยาบาล 44 ราย จังหวัดสระแก้ว ช่วงเดือน พฤษภาคม 2559 – มกราคม 2561

ข้อมูลทั่วไป	ผลการศึกษา
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	44 ราย
อายุ (มัธยฐาน $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่าเฉลี่ย, พิสัย), ปี, N = 44	56 $\pm$ 14, 56, 27- 88 ปี
เพศชาย (ชาย:หญิง)	34 (77.3%) (3.4:1)
เดือนที่มีการติดเชื้อสูงสุด n (%), N = 44	มิถุนายน (9, 20.5%)
อาชีพ, n (%), N = 44	
- รับจ้าง	19 (43.2%)
- เกษตรกรรม	10 (22.7 %)
อาชีพที่เกี่ยวข้องกับสุกร n (%), N = 44	5 (11.4 %)

ข้อมูลทั่วไป	ผลการศึกษา
โรคประจำตัว, n (%), N = 44	
- ไม่มีโรคประจำตัว	27 (62.4%)
- ความดันโลหิตสูง	10 (31.9%)
ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์, n (%), N = 43	23 (53.5%)
ประวัติสัมผัสหมู 7 วันก่อนมีอาการ, n (%), N = 37	
- รับประทานเนื้อ เลือด ผลิตภัณฑ์สุกรดิบหรือปรุงไม่สุก หรือ รับ ประทานสุกรที่ป่วย	28 (75.7%)
- เลี้ยงสุกร	4 (9.1%)
- ฆ่าหรือชำแหละสุกร	1 (2.3%)
ประวัติบาดแผลที่มือ, n (%), N = 42	4 (9.5%)

ตารางที่ 2. ลักษณะอาการทางคลินิก และ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Streptococcus suis*

ตัวแปร	ผลการศึกษา
จำนวนวันที่ป่วยก่อนรับไว้ในโรงพยาบาล (มัธยฐาน $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่าเฉลี่ย, พิสัย)	1.5 $\pm$ 7.9, 4.66, 1 - 30
อาการและอาการแสดงที่มาพบแพทย์, N = 44	
ไข้	40 (90.9%)
หนาวสั่น	18 (40.9%)
ปวดศีรษะ	22 (50%)
คอแข็ง ตรวจ neck stiffness ได้ผลบวก	11 (25%)
คลื่นไส้ อาเจียน	18 (40.9%)
ปวดท้อง ถ่ายเหลว	16 (36.4%)
ปวดหลังอย่างรุนแรง	7 (15.9%)
ซึม ไม่รู้สึกตัว การรับรู้สติสัมปชัญญะเปลี่ยนไป	16 (36.4%)
เหนื่อย	5 (11.4%)
การได้ยินลดลง	4 (9.1%)
วิงเวียน เค้นเซ การทรงตัวผิดปกติ	3 (6.8%)
อ่อนแรง	5 (11.4%)
ชัก	5 (11.4%)
ปวดเมื่อย ปวดกล้ามเนื้อ	15 (34.1%)

ตัวแปร	ผลการศึกษา
สัญญาณชีพวันแรกรับ (มัธยฐาน $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่าเฉลี่ย, พิสัย) , N = 43 อุณหภูมิ ($^{\circ}\text{C}$) อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้งต่อนาที) ความดันซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท) ความดันไดแอสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	38.7 ± 1.1, 38.8, 35.5-40.9 105 ± 20, 102, 68-154 131 ± 32, 134, 76-199 78 ± 20, 77, 32-120
ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ, n (%), N = 44 ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ ภาวะหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน ภาวะไตวายเฉียบพลัน ภาวะไคยีนลดลง หรือหุนวก Disseminated intravascular coagulation n (%), N = 44 ภาวะอัมพาต, n (%), N = 44	11 (25%) 11 (25%) 10 (22.7%) 7 (15.9%) จากทั้งหมด, 26.9% (7/26) จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบ 4 (9.1%) 3 (6.8%)
การติดเชื้อในอวัยวะต่างๆ, n (%), N = 44 เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) การติดเชื้อในกระแสเลือดปฐมภูมิ (primary bacteremia) การติดเชื้อที่เยื่อบุลิ้นหัวใจ (endocarditis) ปอดอักเสบ การติดเชื้อที่กระดูกและหมอนรองกระดูกสันหลัง ท้องเสีย ถุงน้ำคิอักเสบ การติดเชื้อของผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (cellulitis) การติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบและข้ออักเสบพร้อมกัน	26 (59.1%) 5 (11.4%) 5 (11.4%) 2 (4.5%) 2 (4.5%) 1 (2.3%) 1 (2.3%) 1 (2.3%) 1 (2.3%)
ผลการตรวจเลือด, N = 44	
ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (มัธยฐาน $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, เฉลี่ย, พิสัย) ฮีโมโกลบิน (g/dL) ฮีมาโตคริต (%) เม็ดเลือดขาว (เซลล์/ไมโครลิตร) Leukocytosis, WBC > 12,000 Leukopenia, WBC < 4000	12.8 ± 2.1, 12.7, 8.3 – 16.3 39.0 ± 6.1, 37.8, 23 – 49 $16,150 \pm 7,263$, 15,790, 3,200 – 35,770 30 (68.2%) 2 (4.5%)

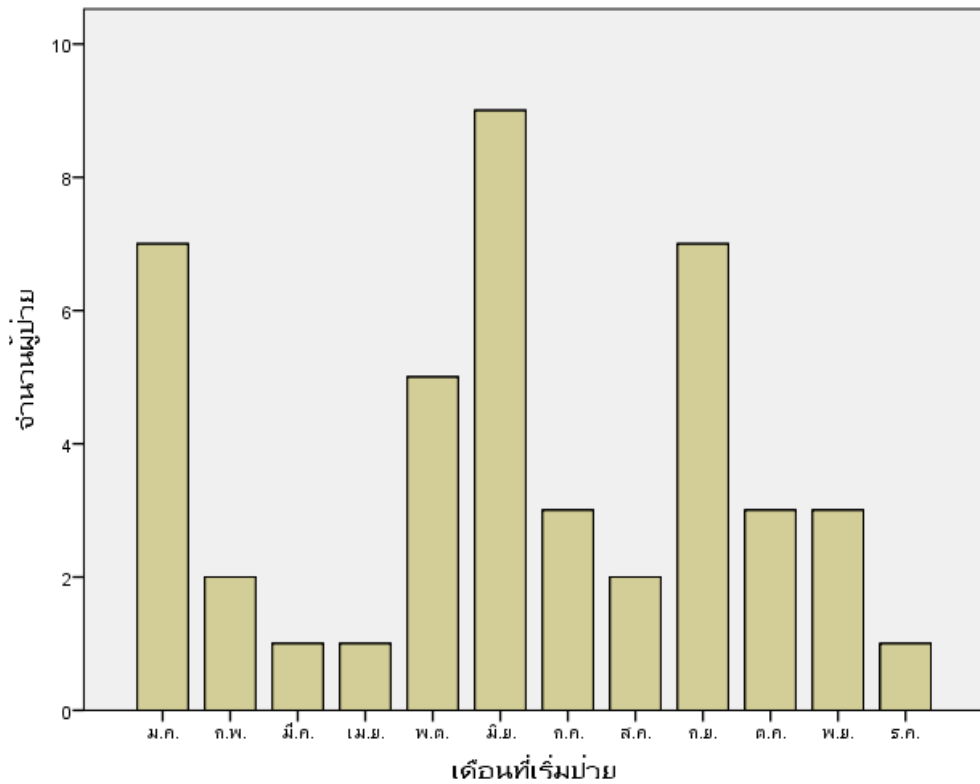
ตัวแปร	ผลการศึกษา
นิวโทรฟิล (%)	88.5 ± 7.8 , 86.9, 54 – 99
Left shift (neutrophil > 75%)	42 (95.5%)
เกร็ดเลือด, (เซลล์/ไมโครลิตร)]	$211,809 \pm 139,597$, 211,809, 15,000 – 789,000
ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (platelet < 100,000)	5 (11.4%)
BUN (mg/dL)	17 ± 16 , 21, 8 – 88
Creatinine (mg/dL)	0.86 ± 1.31 , 13.2, 0.5 – 6.64
พบเชื้อจากการเพาะเชื้อในเลือด, n (%), N = 44	42 (95.5%)
Serotype of <i>Streptococcus suis</i> , n = (%), N = 44	
Serotype 1	10 (24.39%)
Serotype 2	31 (75.61%)
ความไวของเชื้อต่อยาเพนิซิลลิน ($MIC \leq 0.06$ ไมโครกรัม/มล, N = 43)	29 (67.44%)
ความไวของเชื้อต่อยาเพนิซิลลินหรือแอมพิซิลลิน, N = 43	42 (97.67%)
MIC ต่อยาเพนิซิลลิน (ไมโครกรัม/มล), N = 32	
≤ 0.064 (S)	14 (43.8%)
0.12 (S)	7 (21.9%)
0.25 (I)	7 (21.9%)
1 (I)	3 (9.4%)
2 (I)	1 (3.1%)
MIC ต่อยาแอมพิซิลลิน (ไมโครกรัม/มล), N = 27	
≤ 0.25 (S)	25 (92.6%)
2 (I)	2 (7.4%)
MIC ต่อยา ceftriaxone หรือ cefotaxime (ไมโครกรัม/มล), N = 28	
≤ 0.12 (S)	5 (17.9%)
0.25 (S)	19 (67.9%)
1 (S)	1 (3.6%)
2 (I)	1 (3.6%)
4 (R)	2 (7.1%)

ตัวแปร	ผลการศึกษา
ลักษณะของน้ำไขสันหลัง (มัธยฐาน $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, เฉลี่ย, พิสัย) Open pressure, mean $\pm$ SD, cmH ₂ O, N = 21 เม็ดเลือดขาว (เซลล์/ไมโครลิตร), N = 23	20 $\pm$ 10, 23, 12 – 57 680 $\pm$ 1884, 1647, 5 – 6080
นิวโทรฟิล, N = 20 โปรตีน (กรัม/ลิตร), N = 23	80.5 $\pm$ 12.7, 80.7, 54 – 99 257.9 $\pm$ 187.8, 293.2, 15.7 – 852.7
น้ำตาล (มก./ดล.), N = 23 ย้อมพบเชื้อจากการย้อมแกรม, N = 25 ขึ้นเชื้อจากการเพาะเชื้อ, N = 25	27 $\pm$ 24.9, 28.9, 0.1 – 81.0 4 (16%) 10 (25%)
ชนิดของยาปฏิชีวนะที่ผู้ป่วยได้รับจริง, N = 44 Ceftriaxone Ampicillin Ampicillin ร่วมกับ gentamicin Ceftriaxone ร่วมกับ penicillin G	29 (65.91%) 3 (6.8%) 4 (9.1%) 3 (6.8%)
ได้รับยาสเตียรอยด์ร่วมด้วย, N = 44	13 (29.5%)
การรักษา (มัธยฐาน $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน, เฉลี่ย, ฐานนิยม (%), พิสัย) ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล, N = 44 จำนวนวันที่ไขลงหลังรักษา, N = 40	3 $\pm$ 3.9, 4.2, 2 (25%), (1-15)
ผลลัพธ์ อัตราการตาย, N = 44	6/44 (13.6%)

ผลการศึกษา

จากการศึกษาผู้ป่วยที่นอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ในจังหวัดสระแก้ว ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2559 ถึง เดือน มกราคม พ.ศ. 2561 เป็นเวลา 21 เดือน พบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อ *S. suis* จำนวน 44 ราย อายุเฉลี่ย 56 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 77.3% (ชาย:หญิง = 3.4 : 1) พบรายงานการติดเชื้อทั้งปี แต่ในช่วงเดือน มิถุนายน พบอุบัติการณ์สูงสุด คิดเป็น 1 ใน 5 (20.5%) ของผู้ป่วยทั้งหมด (รูปที่ 1) ส่วนใหญ่ประกอบอาชีพ

รับจ้าง (43.2%) ประกอบอาชีพที่เกี่ยวกับหมู 11.4% (เลี้ยงหมู 4 รายและฆ่าหรือชำแหละหมู 1 ราย) และไม่มีโรคประจำตัว (62.4%) เป็นส่วนใหญ่ มีประวัติดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ถึงครั้งหนึ่ง (53.5%) มีประวัติสัมผัสหมูที่เสี่ยงภายใน 7 วันก่อนมีอาการสูงถึง 89.2% ส่วนใหญ่รับประทานเนื้อหมูที่ดิบหรือปรุงไม่สุกหรือนำสุกรที่ป่วยมาปรุงอาหาร คิดเป็น 75.7% และพบว่า มีประวัติมีบาดแผลที่มือ 9.5% ขณะที่สัมผัสหมู (ตารางที่ 1)



รูปที่ 1. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *S. suis* ในจังหวัดสระแก้ว ช่วงเดือน พฤษภาคม 2559 – มกราคม 2561 แยกตามเดือนที่มีการติดเชื้อ

ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งจะมาพบแพทย์หลังมีอาการภายใน 1 วัน มีไข้เป็นส่วนใหญ่ 40 ราย (90.9%) มีอาการหนาวสั่นได้ 18 ราย (40.9%) พบว่ามีอาการปวดศีรษะถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน 18 ราย (40.9%) ปวดท้องหรือมีถ่ายเหลว 16 ราย (36.4%) และมีปวดหลังอย่างรุนแรง 7 ราย (15.9%) มาด้วยซึม สับสน 16 ราย (36.4%) มีการได้ยินลดลง 4 ราย (9.1%) และมีอาการวิงเวียน ทรงตัวลำบาก หรือเดินเซ 3 ราย (6.8%) มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ถึงหนึ่งในสาม (34.1%) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อมาด้วยอาการชักและอ่อนแรง 5 ราย (11.4%) ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจทั้งหมดมาด้วยอาการเหนื่อย และในกลุ่มที่เป็นเชื้อหูสมองอักเสบจะมีคอแข็ง (neck stiffness) 11 ราย (42 %) (ตารางที่ 2)

พบภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (septic shock) และระบบการหายใจล้มเหลวอย่างละ 11 ราย (25%) เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อที่พบมากที่สุด มีภาวะไตวายเฉียบพลัน 10 ราย (22.7%) และภาวะ DIC 4 ราย (9.1%) และภาวะหูดับ (hearing loss) 7 ราย (15.9%) จากผู้ป่วยทั้งหมด แต่ภาวะหูดับพบเฉพาะในผู้ป่วยติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบเท่านั้น คิดเป็น 26.9 % ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยได้รับยาสเตียรอยด์ในภาวะนี้ถึง 13 ราย (29.5%) (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *S. suis* ส่วนใหญ่พบว่า เป็น serotype 2 31 ราย (75.61%) สามารถทำให้มีการติดเชื้อได้หลายระบบ ตรวจพบมีการติดเชื้อที่กระแสเลือด 42 ราย (95.5%) ส่วนใหญ่มีการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมอง 26 ราย

(59.1%) รองลงมาเป็นการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจและการติดเชื้อในกระแสเลือดปฐมภูมิ (Primary bacteremia) อย่างละ 5 ราย (11.4%) ปอดติดเชื้อและการติดเชื้อที่กระดูกสันหลังอย่างละ 2 ราย (4.5%) และนอกจากนี้ยังทำให้เกิดถุงน้ำดีอักเสบ การติดเชื้อทางเดินอาหาร การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน อย่างละ 1 ราย (2.3%) มีรายงานการติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบและข้ออักเสบพร้อมกัน 1 ราย (2.3%) (ตารางที่ 2)

ผลการตรวจภาวะความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) พบ leukocytosis (เม็ดเลือดขาว มากกว่า 12,000 เซลล์/ไมโครลิตร) 30 ราย (68.2%) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia, เม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 4,000 เซลล์/ไมโครลิตร) 2 ราย (4.5%), Neutrophilia (นิวโทรฟิลส์ มากกว่า 75%) 42 ราย (95.5% และภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (เกร็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ไมโครลิตร) 5 ราย (11.4%) (ตารางที่ 2)

ผลการวิเคราะห์น้ำไขสันหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ พบว่าความดันแรกเปิดน้ำไขสันหลังสูง เฉลี่ย 20 เซนติเมตรน้ำ พบเม็ดเลือดขาวเฉลี่ย 1,647 เซลล์/ไมโครลิตร (พิสัย 5 – 6800) ค่าเซลล์นิวโทรฟิลล์ เฉลี่ย 80.7 % (พิสัย 54 - 99%) มีโปรตีน 257.9 กรัมต่อลิตร (พิสัย 15.7 – 852.7) และมีน้ำตาลต่ำเฉลี่ย 28.9 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ (พิสัย 0.1 – 81.0) ผู้ป่วยที่วินิจฉัยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ สามารถตรวจพบเชื้อจากการย้อมแกรมได้ 4 ราย (16%) และจากการเพาะเชื้อ 10 ราย (25%) (ตารางที่ 2)

การทดสอบความไวต่อยาปฏิชีวนะ พบว่าเชื้อ *S. suis* ยังตอบสนองต่อยา penicillin และ ampicillin สูงถึง 97.67% ด้วย MIC ต่อ penicillin $\leq 0.06 - 0.12$ ไมโครกรัม/มล (65.7%) และ MIC to ampicillin ≤ 0.25 ไมโครกรัม/มล (92.6%) ตามลำดับ แต่มีอยู่ 2 ราย (7.1%) ที่เชื้อมีความไวต่อยา ceftriaxone ด้วย MIC 4 ไมโครกรัม/มล แต่ 2 รายนี้ก็ยังไวต่อยา ampicillin ยาที่ใช้ในการศึกษานี้มาก

ที่สุด คือ ceftriaxone (65.91%) ซึ่งมีความไวต่อเชื้อดี (89.3%) (ตารางที่ 2)

ผู้ป่วยติดเชื้อ *S. suis* พบว่าหลังให้ยาปฏิชีวนะ ไข่จะลงภายใน 2 วัน มากที่สุด ถึงหนึ่งในสี่ของผู้ป่วย ระยะเวลานอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 16 วัน ส่วนใหญ่นอนโรงพยาบาล 14 วัน (ฐานนิยมเท่ากับมัธยฐาน) ถึง 25 % ใน การศึกษานี้พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตถึง 6 ราย (13.6%) โดยพบ ผู้เสียชีวิตภายใน 72 ชั่วโมง 3 ราย (6.82%) เป็นกลุ่มที่มี อวัยวะหลายระบบล้มเหลวตั้งแต่แรกรับและอีก 3 ราย (6.82%) เป็นกลุ่มเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบที่ติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจ aortic เสียชีวิตภายหลังจากนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล ไปแล้ว 2 สัปดาห์ (15, 18 และ 22 วัน) (ตารางที่ 2)

บทวิจารณ์

การศึกษาระบาดวิทยาของ Houng VTL และคณะได้ศึกษาทางระบาดวิทยาการติดเชื้อ *S. suis* จนถึงปี พ.ศ. 2555 จำนวน 1,584 รายทั่วโลก พบว่าประเทศไทยมีจำนวนผู้ป่วยสูงสุด (36%) และอัตราความชุกสะสมสูงสุด โดยมีอัตราความชุกสะสมอยู่ที่ 0.82 รายต่อแสนประชากร² จากการศึกษาในจังหวัดลำพูนช่วงปี พ.ศ. 2543 – 2545 และ 2448 - 2550 จำนวน 53 ราย (มีระบาดในปี 2543 จำนวน 10 ราย) พบอุบัติการณ์ 6.2 รายต่อแสนประชากร³ และล่าสุดการศึกษาในจังหวัดนครปฐมช่วงปีพ.ศ. 2549 – 2555 จำนวน 38 รายพบอุบัติการณ์ผู้ป่วยต่อปีอยู่ระหว่าง 0.1 – 2.2 ต่อแสนประชากร อุบัติการณ์สูงสุดในปีพ.ศ. 2555 อยู่ที่ 3.2 รายต่อแสนประชากร⁴ จากการศึกษาใน จังหวัดสระแก้วครั้งนี้ช่วงเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2559 ถึง เดือน มกราคม พ.ศ. 2561 เป็นเวลา 21 เดือน พบผู้ป่วย จำนวน 44 ราย ถ้าคิดเฉพาะปีพ.ศ. 2560 จำนวนผู้ป่วย 28 ราย ซึ่งคิดเป็นอุบัติการณ์ 4.98 ต่อแสนประชากร (ประชากรในจังหวัดสระแก้ว ณ วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2560 จำนวน 561,938 คน) ซึ่งเป็นอุบัติการณ์ที่สูงกว่า ของประเทศและโลกค่อนข้างมากและยังไม่มีรายงานการ

ศึกษาในภูมิภาคตะวันออกมาก่อน อาจเป็นเพราะว่า จังหวัดสระแก้ว มีวัฒนธรรมการรับประทานอาหารสุกๆ ดิบๆ โดยเฉพาะเนื้อหมู ร่วมกับการเลี้ยงหมูที่ไม่ถูกสุขลักษณะ และการนำหมูที่ป่วยมารับประทานแทนที่จะทำลาย นอกจากนี้การที่พบรายงานมากกว่าที่อื่นนอกจากมีอุบัติการณ์สูงจริงดังกล่าแล้ว อาจเกิดจากมีการนำเครื่องตรวจ Vitek2_compact automate identification/sensitivity bioMérieux's product มาใช้แทนการตรวจด้วยวิธีดั้งเดิมที่สามารถวินิจฉัยเชื้อได้มากขึ้น ไวขึ้นด้วย ซึ่งวิธีดั้งเดิมไม่สามารถวิเคราะห์แยกเชื้อได้ สามารถระบุแยกเชื้อได้แค่ *Streptococcus* group D non enterococci หรือ *Streptococcus* spp, *S. pneumonia*, other *Streptococci* group หรือ species ทำให้ไม่ได้มีการรายงานอุบัติการณ์ที่แท้จริง ดังตัวอย่างของการศึกษาในจังหวัดลำพูนพบว่า 70% ที่วินิจฉัยกลุ่ม *Streptococci* viridans ตรวจยืนยันภายหลังว่าเป็น *S. suis* ทำให้การวินิจฉัยการติดเชื้อ *S. suis* ผิดนำไปสู่การรักษาที่ไม่เพียงพอเป็นต้น นอกจากนี้มีการศึกษาที่ผ่านมาผู้ป่วย *S. suis* ประมาณ 62.5 % ในประเทศไทยและ 20% ในประเทศเนเธอร์แลนด์ถูกวินิจฉัยเบื้องต้นว่าเป็น viridans *Streptococci* ^{2,3,7,8} เช่นเดียวกัน

อายุเฉลี่ยผู้ป่วยอยู่ที่ 56 ปี (พิสัย 27 – 88 ปี) ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (77.3%) อัตราส่วน ชาย:หญิง คือ 3:1 คล้ายกับการศึกษาที่ผ่านมา ^{1,9} พบรายงานการติดเชื้อทั้งปี แต่ในช่วงเดือนมิถุนายน พบอุบัติการณ์สูงสุด (20.5%) ของผู้ป่วยทั้งหมด เหมือนกับการศึกษาที่ผ่านมา (Kay และคณะ ปี 2538; Ma และคณะปี 2551) ต่างจากการศึกษาในจังหวัดนครปฐมพบอุบัติการณ์สูงสุดอยู่ในช่วงเดือนเมษายน (23.7%) ⁴

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว (62.4%) พบว่ามีโรคประจำตัวเพียง 17 ราย (38.6%) เหมือนกับการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์¹ และ การศึกษาในต่างประเทศที่ผ่านมา^{7, 10, 14} แต่ต่างจากการศึกษาที่จังหวัดลำพูนที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว (83%)³

โรคที่พบส่วนใหญ่ในการศึกษาที่ผ่านเป็นโรคเบาหวาน ^{2,3,9} ต่างจากการศึกษาที่พบโรคความดันโลหิตเป็นส่วนใหญ่

ส่วนใหญ่ประกอบอาชีพรับจ้าง (43.2%) เหมือนกับการศึกษาในจังหวัดลำพูนที่พบในผู้ใช้แรงงานมากที่สุด³ ต่างจากการศึกษาในจังหวัดนครปฐมที่มีอาชีพเกษตรกรรมมากที่สุด (87%)⁴ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ การสัมผัสหมูหรือเนื้อหมูที่เสี่ยง⁴ การศึกษานี้มีผู้ป่วย 5 คน (11.4%) ที่มีอาชีพสัมผัสกับหมูหรือเนื้อหมูโดยตรง (เลี้ยงสุกร 4 ราย และฆ่าชำแหละสุกร 1 ราย) มีผู้ป่วย 33 ราย (89.2%) ที่มีประวัติชัดเจนว่าสัมผัสหมูที่เสี่ยงก่อนมีอาการ ส่วนใหญ่รับประทานเนื้อหมูที่ดิบหรือปรุงไม่สุก หรือนำหมูที่ป่วยมาปรุงอาหาร (75.7%) และพบว่า มีประวัติมีบาดแผลที่มีโอกาสที่สัมผัสหมู 4 ราย (9.5%) ต่ำกว่าการศึกษาของ van Samkar A และคณะพบ 20% (78/384)⁹ คล้ายกับการศึกษาในจังหวัดลำพูนพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (88.7%) มีประวัติกินเนื้อหมูหรือเลือดหมูที่ดิบก่อนมีอาการ แต่ต่างกันว่าในจังหวัดลำพูนผู้ป่วยเป็นโรคติดเชื้อจากการกิน ไม่มีประวัติสัมผัสทางผิวหนังโดยไม่มีประวัติกินเนื้อหมูเหมือนการศึกษาในครั้งนี้³ และการศึกษาในฮ่องกง (Key และคณะปี 2538) พบผู้ป่วยที่สัมผัสหมูเสี่ยง 62% ก่อนมีอาการ ต่างจากการศึกษาระบาดวิทยาของ Huong VT และคณะ พบผู้ป่วยมีอาชีพที่สัมผัสหมู 38.1% และมีประวัติกินอาหารที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ 37.3%² ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการสัมผัสกับหมูที่เป็นโรค ไม่จะเป็นการรับประทานเนื้อหมู หรือผลิตภัณฑ์ที่ทำจากหมูที่ปรุงไม่สุกพอ หรือรับประทานหมูที่ป่วยเลี้ยงสุกรที่ป่วยหรือแม้กระทั่งการฆ่าหรือชำแหละสุกร การประกอบอาหารจากสุกรที่เป็นโรคและการสัมผัสเนื้อหมูที่เสี่ยงผ่านทางผิวหนังที่เป็นแผล ก็สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อชนิดนี้ได้

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยไข้ (90.9%) เหมือนกับการศึกษาที่ผ่านมา (van Samkar A และคณะ พบไข้ถึง 97%)⁹ ในกลุ่มผู้ป่วยเชื้อหุ้มสมองอักเสบจะมีคอแข็ง

(stiffneck positive) 42 % (11 จาก 26 ราย) พบต่ำกว่า การศึกษาที่ผ่านมา 93% (462 จาก 496 ราย)⁹ ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ลิ้นหัวใจทั้งหมดมาด้วยอาการเหนื่อยจำนวนวันที่มีอาการป่วยจนเข้ามารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล 1 วัน พบได้ถึง 50% (พิสัย 1- 30 วัน) คล้ายๆ กับการศึกษาที่ผ่านมา¹ จำนวนวันตั้งแต่ 2 สัปดาห์ขึ้นไปก่อนมาอนโรง พยาบาลมี 5 ราย (14, 22 วัน อย่างละราย และ 30 วัน 3 ราย) เป็นกลุ่มเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ แสดงให้เห็นว่ากลุ่มนี้มีการดำเนินโรคที่นานก่อนเข้ามารับการรักษาตัว

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *S. suis* ส่วนใหญ่พบว่าเป็น serotype 2 31 ราย (75.61%) คล้ายกับการศึกษาที่ผ่านมา^{2,4} มีอาการแสดงทางคลินิกที่หลากหลาย เช่น การติดเชื้อใน กระแสเลือดอย่างเดียว การติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบ การติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ การติดเชื้อที่กระดูกและหมอน รongกระดูกสันหลัง ข้ออักเสบ เป็นต้น แต่เยื่อหุ้มสมอง อักเสบพบอุบัติการณ์สูงสุด (59.1%) รองลงมาเป็นเยื่อ หุ้มหัวใจอักเสบและการติดเชื้อในกระแสเลือดปฐมภูมิ (primary bacteremia) (11.4%) เหมือนกับในการศึกษาที่ ผ่านมา² ต่างจากรายงานการศึกษาในโรงพยาบาล มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบถึง เจียบพลันมากที่สุด¹² ต่างจากการศึกษาในจังหวัด นครปฐมที่พบข้ออักเสบเป็นอันดับสองไม่พบการติดเชื้อ ที่ลิ้นหัวใจเลย และการศึกษาที่พบกลุ่มอาการที่หลากหลายมากกว่าการติดเชื้อที่จังหวัดลำพูนและนครปฐม จังหวัดลำพูนพบเพียง 5 กลุ่มอาการ (เยื่อหุ้มสมองอักเสบ การติดเชื้อในกระแสเลือดแบบปฐมภูมิ toxic shock syndrome เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบและ การติดเชื้อที่กระดูก สันหลัง) การศึกษาที่จังหวัดนครปฐมพบ 2 กลุ่มอาการ เท่านั้น (เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ข้ออักเสบ)^{3,4}

ภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ พบภาวะช็อค จากการติดเชื้อ (septic shock) และ ระบบการหายใจล้ม เหลวสูงสุดอย่างละ 25 % มีภาวะไตวายเฉียบพลัน 22.7% และภาวะ DIC 9.1% สูงกว่าการศึกษาการศึกษาที่ผ่านมา

(ชุมชน และคณะ พบภาวะช็อค 16.7%; การศึกษาระบาด วิทยาของ Huong VT และคณะ พบภาวะช็อคจากการติด เชื้อ ระบบการหายใจล้มเหลวภาวะไตวายเฉียบพลัน 11.9, 16.7 และ 7.1% ตามลำดับ แต่ภาวะ DIC ใกล้เคียงกัน 10.3%) และการศึกษาพบภาวะหูดับ (hearing loss) 15.9% จากผู้ป่วยทั้งหมดแต่ภาวะหูดับพบเฉพาะในผู้ป่วยติดเชื้อ เยื่อหุ้มสมองอักเสบเท่านั้น คิดเป็น 29.17 % ของผู้ป่วย ต่ำกว่าการศึกษาที่ผ่านมา การศึกษาในจังหวัดนครปฐม และลำพูนพบประมาณครึ่งหนึ่ง (50 - 55.3%) ของผู้ป่วย ติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบ^{2,3,4,9} ซึ่งภาวะหูดับนี้เราได้ตรวจ ยืนยันด้วย audiogram พบว่าเป็น bilateral high tone sensori-neural hearing loss ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยได้ รับยาสเตียรอยด์ในภาวะนี้ 13 ราย (29.5%) เพราะมีการ ศึกษาที่ผ่านมาพบว่าช่วยลดความรุนแรงของภาวะหูดับ ได้^{13,14}

ผลการตรวจภาวะความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (CBC) พบ leukocytosis 68.2% ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) 4.5% แต่พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อมีภาวะ neutrophilia (นิวโทรฟิลล์มากกว่า 75%) ถึง 95.5% (42 ใน 44 ราย) (มัธยฐาน 88.5 % พิสัย 54 – 99%) และ ภาวะ เกร็ดเลือดต่ำ (เกร็ดเลือดน้อยกว่า 100,000 เซลล์/ ไมโครลิตร) พบได้ 11.4% ผลการศึกษาค้นคว้าการศึกษา ที่ผ่านมา^{1,2,4}

ผลการวิเคราะห์น้ำไขสันหลังในผู้ป่วยที่ได้รับการ วินิจฉัยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ พบว่าความดันแรกเปิด น้ำไขสันหลังสูง (มัธยฐาน 20 เซนติเมตรน้ำ) พบเม็ดเลือด ขาวสูง (leukocytosis) (มัธยฐาน 680, พิสัย 5 – 6,800 เซลล์/ไมโครลิตร) Neutrophilia (มัธยฐาน 80.5 %, พิสัย 54 - 99%) มีระดับโปรตีนที่สูง (มัธยฐาน 257.9 กรัมต่อ ลิตร, พิสัย 15.7 – 852.7) และมีระดับน้ำตาลต่ำ (มัธยฐาน 27, พิสัย 0.1 – 81.0 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์) แนวโน้มคล้าย กับการศึกษาที่ผ่านมา^{1,2,3,4,9} ผู้ป่วยที่วินิจฉัยเยื่อหุ้มสมอง อักเสบ สามารถตรวจพบเชื้อจากการย้อมแกรมเพียง 16%

ต่ำกว่าการศึกษาในประเทศไทยที่ผ่านมาที่พบถึง 56%¹ และจากการเพาะเชื้อได้ 25% (10 ใน 25) สูงกว่าการศึกษาในจังหวัดนครปฐมพบเพียง 16.7% (6 ใน 24)⁴ ต่ำกว่าการศึกษาในจังหวัดลำพูนที่พบถึง 93.8% (15 ใน 16) และ van Samkar A และคณะ 83% (758 ใน 913)⁹ ที่น้อยเพราะว่ามีหลายรายที่ทำการศึกษาตรวจน้ำไขสันหลังหลังจากที่พบว่ามีเชื้อ *S. suis* ขึ้นในกระแสเลือดแล้วเพื่อตรวจหาแหล่งติดเชื้อเพิ่มซึ่งเป็นการตรวจหลังให้ปฏิชีวนะไปแล้วมากกว่า 24 ชั่วโมง

การทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะพบว่ายังตอบสนองต่อยา penicillin และ ampicillin ที่สูง (97.7%) ด้วยมีขั้วฐานและพิสัย MIC ต่อยา penicillin, ampicillin และ ceftriaxone ได้แก่ ≤ 0.06 , $\leq 0.06 - 2$; ≤ 0.25 , $\leq 0.25 - 2$ และ ≤ 0.12 , $\leq 0.12 - 4$ ไมโครกรัม/มล ตามลำดับ ต่างจากการศึกษาในอดีตที่ไม่มีรายงานเชื้อที่ต่อยา penicillins หรือมีการดื้อที่น้อยมาก และ พิสัยของ MIC ก็แนวโน้มสูงขึ้น^{1,2,4,9} มีผลทดสอบความไวของยา 2 ราย (7.1%) ที่เชื้อดื้อต่อยา ceftriaxone ด้วย MIC 4 ไมโครกรัม/มล แต่ 2 รายนี้ก็ยังไวต่อยา ampicillin มี 1 รายที่ยังให้ยา ceftriaxone ต่อได้เนื่องจากไขสันหลังอักเสบผู้ป่วยดีขึ้นจึงให้ยาต่อจนครบ 14 วันโดยไม่ได้เปลี่ยนยา ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย ceftriaxone ทันทีตั้งแต่แรกรับที่นอนโรงพยาบาลหลังเพาะเชื้อในเลือดเป็นยาที่ใช้ในการศึกษานี้มากที่สุด (65.91%) เนื่องจากแพทย์ทั่วไปนิยมใช้เนื่องจากความครอบคลุมเชื้อที่กว้าง บริหารยาที่ง่ายและมีความไวต่อเชื้อดี

ระยะเวลาที่ใช้หลังรักษาภายใน 48 ชั่วโมงพบมากที่สุด (25%) ระยะเวลาในนอนโรงพยาบาล 14 วัน (ฐานนิยมเท่ากับมัธยฐาน) ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ให้อาปฏิชีวนะครบ 14 วันพอดี พบมากที่สุด (25%) ในการศึกษาที่ผู้ป่วยเสียชีวิต 6 ราย (13.6%) ใกล้เกี่ยวกับการศึกษาระบาดวิทยาของ Huong VT และคณะพบอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ 12.8%² สูงกว่าการศึกษาในอดีตที่มีรายงาน

อยู่ระหว่าง 7–12 % (Kay และคณะ, 2538; Arends และ Zanen, 2541) และการศึกษาของ van Samkar A และคณะ¹³ พบอัตราการตายของผู้ป่วยด้วยเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากการติดเชื้อ *S. suis* อยู่ที่ 2.9% และต่างจากการศึกษาในจังหวัดนครปฐมไม่พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตเลย⁴ การศึกษาครั้งนี้พบผู้เสียชีวิตภายใน 72 ชั่วโมง เนื่องจากการติดเชื้อที่รุนแรง ซึ่งเกิดการทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวหลายระบบพร้อมกันตามมา ตั้งแต่แรกรับ 3 ราย (6.82%) และอีก 3 ราย (6.82%) เสียชีวิตภายหลังจากนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลไปแล้วนานกว่า 2 สัปดาห์ (15, 18 และ 22 วัน) พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเชื้อหุ้มหัวใจอักเสบ (3 ใน 5 รายของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเชื้อหุ้มหัวใจอักเสบ) ที่ติดเชื้อบริเวณลิ้นหัวใจ aortic เนื่องจากภาวะหัวใจวายที่ควบคุมยากจากตัวโรคที่รุนแรง ร่วมกับมีภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งเกิดจากยาปฏิชีวนะที่ใช้คือ gentamicin และหรือ จาก over-diuresis จากยาขับปัสสาวะในการรักษาภาวะหัวใจวายเฉียบพลัน ซึ่งใกล้เคียงอัตราการเสียชีวิตในจังหวัดลำพูนด้วยเชื้อหุ้มหัวใจอักเสบถึงเฉียบพลันอยู่ที่ 50 % ต่างจากการระบาดในจีน พบสาเหตุการเสียชีวิตหลักๆ คือ ภาวะ toxic shock syndrome (Tang และคณะ, 2549) และการศึกษาในจังหวัดลำพูนพบว่าอัตราการเสียชีวิตสูงสุดในในกลุ่ม TSS (80%) ซึ่งเสียชีวิตภายใน 48 ชั่วโมงหลังนอนโรงพยาบาล เนื่องจากภาวะ TSS ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะ sepsis และการทำงานของอวัยวะต่างๆ ล้มเหลวหลายระบบพร้อมกันตามมา กลุ่มที่เสียชีวิตรองลงมาคือ ภาวะติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจถึงเฉียบพลัน (50%)³

ประโยชน์ที่ได้จากการศึกษานี้ นอกจากข้อมูลที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ยังเป็นแนวทางในการรณรงค์ป้องกันการติดเชื้อในประชาชนเรื่องพฤติกรรมมารับประทานเพื่อป้องกันการติดเชื้อ *S. suis* รวมถึงการศึกษาต่อไปในอนาคต อาจทำวิจัยร่วมกับปศุสัตว์เกี่ยวกับการเลี้ยงหมูให้ปลอดเชื้อ *S. suis* ขึ้นต้นอาจศึกษาพาหะนำโรคของหมูในพื้นที่ทั้งที่เป็นฟาร์มที่เลี้ยงในฟาร์มปิดของบริษัทใหญ่และ

ของชาวบ้านเลี้ยง เพื่อเป็นแนวทางและหามาตรการ
การเลี้ยงหมูที่ถูกต้องลักษณะต่อไป

บทสรุป

การติดเชื้อ *S. suis* ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่สำคัญ คือ การสัมผัสหมูเสี่ยงไม่ว่าจะโดยการรับประทานหรือโดยการสัมผัสผ่านผิวหนังที่มีแผลสามารถทำให้เกิดการติดเชื้อได้หลายระบบ แต่ยั้งดีที่สามารถใช้ยา กลุ่มเพนนิซิลินได้ อยู่เนื่องจากมีความไว ไม่ค่อยมีการดื้อยา การรณรงค์ให้ประชาชนมีสุขลักษณะที่ดีในการรับประทานและปรุงอาหาร เช่น รับประทานอาหารที่ปรุงสุกสะอาด การป้องกันการสัมผัสผลิตภัณฑ์จากหมูบริเวณที่มีบาดแผลและการล้างมือที่ถูกต้อง รวมถึงการส่งเสริมการเลี้ยงหมูในระบบสุขาภิบาลที่ดีเพื่อลดหมูเกิดโรค การสอบสวนโรคที่รวดเร็วถ้ามีการติดเชื้อ น่าจะเป็นมาตรการป้องกันการติดเชื้อและการระบาดของเชื้อชนิดนี้ได้เป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Suankratay C, Intalapaporn P, Nunthapisud P, Arunyingmongkol K, Wilde H. *Streptococcus suis* meningitis in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2004;35:868-76.
2. Huong VT, Huy NH, Huy NT, Horby P, Nghia HD, Thiem VD, et al. Epidemiology, Clinical Manifestations, and Outcomes of *Streptococcus suis* Infection in Humans Emerging Infectious Diseases. 2014;20:1105-14.
3. Fongcom A, Pruksakorn S, Netsirisawan P, Pongprasert R, Onsibud P. *Streptococcus suis* infection: a prospective study in northern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2009;40:511-7.
4. Praphasiri P, Owusu JT, Thammatitawat S, Ditsungnoen D, Boonmongkon P, Sangwichian O, et al. *Streptococcus suis* Infection in Hospitalized Patients, Nakhon Phanom, Thailand. Emerging Infectious Diseases. 2015;21:345-8.
5. Rummeechan S, Sribusara P. *Streptococcus suis* meningitis: the newest serious Infectious disease. J Med Assoc Thai. 2008 May;91(5):654-8.
6. Gilbert Habib G, Lancellotti G, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Zotti FD, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. European Heart Journal. 2015;36:3075-123.
7. Arends JP, Zanen HC. Meningitis caused by *Streptococcus suis* in humans. Rev Infect Dis;10:131-7.
8. Donsakul K, Dejthavaporn C, Witoonpanich R. *Streptococcus suis* infection: clinical features and diagnostic pitfalls. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003;34:154-8.
9. van Samkar AV, Brouwer MC, Schultz C, van der Ende A, van de Beek D. *Streptococcus suis* Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9(10): e0004191. Doi:10.1371/journal.pntd.004191.
10. Lutticken R, Temme N, Hahn G, Barthelheimer EW. Meningitis caused by *Streptococcus suis*: case report and review of the literature.
11. Kay R, Cheng AF, Tse Cy. *Streptococcus suis* in Hong. Q J Med 1995;88:63-8.
12. Wangkaew S, Chaiwarith R, Tharavichitkul P, Supparatpinoy K. *Streptococcus suis*: a series of 41 cases from Chiang Mai University Hospital. J Infect 2006; 52: 455-60.
13. van Samkar A, Brouwer MC, Schultz C, vander Ende A, vande Beek D. *Streptococcus suis* meningitis in the Netherlands. J Infect. 2015. doi:10.1016/j.jinf.2015.07.001 PMID:26165610.
14. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, Ly VC, Dinh XS, Ho Dang TN, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2007; 357: 2431-40. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070852

Topic review

การตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือดในโรคติดเชื้อเดงกี (Responses to platelet transfusion in dengue infections)

ชามา ปัญจพลพงศ์*
พลภัทร โรจน์นครินทร์**

บทคัดย่อ

ที่มาและความสำคัญ

การติดเชื้อเดงกีเป็นโรคติดเชื้อที่พบได้บ่อย และเกิดทั่วทุกภูมิภาคในโลกอ้างอิงตามการศึกษาของ William J.H. McBride, et al.¹ โดยความเจ็บป่วยอันเนื่องมาจากโรคติดเชื้อเดงกีทำให้เกิดผลเสียหลายประการ ไม่ว่าจะเป็นด้านเศรษฐกิจ หรือด้านสาธารณสุข โดยอาจเกิดภาวะทุพพลภาพ หรือเสียชีวิต รวมถึงการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว การมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ การมีภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยกลไกการเกิดเลือดออกผิดปกติส่วนหนึ่งสัมพันธ์กับการมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำการรักษาส่วนหนึ่งในผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำและ/หรือมีภาวะเลือดออกผิดปกติร่วมด้วย คือการให้เกล็ดเลือดแก่ผู้ป่วย งานวิจัยนี้ทำเพื่อศึกษาการตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเดงกีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

วิธีการศึกษา

ศึกษาเป็นเชิงวิเคราะห์โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคว่าเป็นโรคไข้เลือดออกเดงกีที่เข้ารับรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 โดยมีช่วงอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป และมีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 30,000/ml แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดและไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดศึกษาความแตกต่างของระดับเกล็ดเลือดและระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติเปรียบเทียบกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการศึกษา

เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานเมื่อแรกเข้าการศึกษาระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อเดงกีระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด ($N = 28$) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด ($N = 27$) พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีอาการรุนแรงกว่า ($P=0.003$), ค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือด 16,000/ μ l และ 22,000/ μ l ($P=0.023$) และการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ ณ วันที่เข้าสู่อการศึกษาเป็น 75% และ 48.1% ตามลำดับ ($P=0.042$)

การเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดของวันที่ 1 หลังเข้าสู่อการศึกษาเมื่อเทียบกับวันที่เข้าสู่อการศึกษา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดและกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่าเท่ากับ -3,000/ μ l และ -5,000/ μ l ตามลำดับ ($P=0.231$) ส่วนการเปลี่ยนแปลงของวันที่ 3 เท่ากับ 17,000/ μ l และ 11,000/ μ l ตามลำดับ ($P=0.686$) ในวันที่ 1 หลังการรักษาด้วยเกล็ดเลือด ผู้ป่วย 60.71% ไม่มีเลือดออกเทียบกับ 74.07% ในกลุ่มควบคุม

สรุป

การวิจัยนี้ไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนของการให้เกล็ดเลือดในผู้ป่วยไข้เลือดออกที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 30,000/ml อย่างไรก็ตาม กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเกล็ดเลือดเป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับเกล็ดเลือด เมื่อแรกเข้าการศึกษา ทำให้มีข้อจำกัดในการแปลผล

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

DHFI	Dengue hemorrhagic fever grade I
DHF II	Dengue hemorrhagic fever grade II
DSS	Dengue shock syndrome
P0	Baseline platelet count at the day of enrollment
CCI	Corrected count increment
PPIday1	Post-transfusion platelet increment of the first day after the enrollment
PPIday3	Post-transfusion platelet increment of the third day after the enrollment
WHO	World Health Organization
No.	Number of cases
SLE	Systemic lupus erythematosus
ITP	Immune thrombocytopenic purpura
Hr	hour
NSAIDs	Non-steroid anti-inflammatory drugs
P	P-value

ที่มาและความสำคัญ

การติดเชื้อเดงกีถือเป็นโรคติดเชื้อที่พบได้บ่อย และเกิดทั่วทุกภูมิภาคในโลกทั้งแถบเอเชียและภูมิภาคอื่น โดยความเจ็บป่วยอันเนื่องจากโรคติดเชื้อเดงกีทำให้เกิด

ผลเสียหลายประการ ไม่ว่าจะเป็นด้านเศรษฐกิจ หรือ ด้านสาธารณสุข โดยอาจเกิดภาวะทุพพลภาพ หรือเสียชีวิต รวมถึงการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น ระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลว การมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ การมีภาวะเลือดออก

ผิดปกติ ดังได้มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเดงกีในประเทศเวียดนามก็พบว่ามีความรุนแรงทั้งในแง่ของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ และการมีระบบไหลเวียนโลหิตล้มเหลวโดยอ้างอิงการศึกษาจาก Bridget A. Wills, et al.² โดยกลไกการเกิดเลือดออกผิดปกติส่วนหนึ่งสัมพันธ์กับการมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ³ โดยพบว่าพยาธิวิทยาการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำส่วนหนึ่งนั้นมาจากการมีภาวะกดไขกระดูก อีกส่วนคือการที่เกล็ดเลือดในกระแสเลือดถูกทำลายมากขึ้น การรักษาส่วนหนึ่งในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดออกที่แพทย์ให้การรักษาแก่ผู้ป่วยคือการให้เกล็ดเลือดแก่ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่า มีระดับเกล็ดเลือดต่ำเนื่องจากมีความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติทั้งที่รุนแรงน้อยไปถึงมากกับการมีระดับเกล็ดเลือดต่ำ⁴ แต่ในทางปฏิบัติยังมีความแตกต่างกันในหลายประเทศในการตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำในโรคหรือภาวะต่างๆ รวมถึงในโรคติดเชื้อเดงกีด้วยเช่นกัน การศึกษาเร็วๆ นี้พบว่า การให้เกล็ดเลือดแบบป้องกันไม่สามารถลดภาวะเลือดออกได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม⁶

เนื่องจากการทำลายเกล็ดเลือดมากขึ้น จึงมีคำถามว่าการให้เกล็ดเลือดแก่ผู้ป่วยเหล่านี้สามารถทำให้มีเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นได้หรือไม่ และ สามารถทำให้เลือดหยุดได้หรือไม่ งานวิจัยนี้จึงทำเพื่อการศึกษาการตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเดงกี โดยศึกษาความแตกต่างของระดับเกล็ดเลือดก่อนและหลังการให้เกล็ดเลือดในผู้ป่วยเดงกี และการหยุดของภาวะเลือดออกผิดปกติหลังการให้เกล็ดเลือดในผู้ป่วยเดงกี

การหาขนาดตัวอย่างประชากรและวิธีการวิจัย

การหาขนาดตัวอย่างประชากร

อ้างอิงการคำนวณขนาดตัวอย่างจากการศึกษาหัวข้อเรื่อง “Effectiveness of Platelet Transfusion in Dengue Fever: A Randomized Controlled Trial” เป็นการศึกษาที่ทำขึ้นในประเทศปากีสถานโดย Muhammad

Zaman Khan Assir, et al.⁷

ในการศึกษาดังกล่าวทำการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อเดงกีที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า 30,000/ μ l ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาก็จะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดและกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด โดยมีวัตถุประสงค์หลักในการศึกษา คือ ระดับการเปลี่ยนแปลงของเกล็ดเลือดที่ 24 และ 72 ชั่วโมง (platelet count increments at 24 and 72 hr) โดยคำนวณจาก Corrected count increment (CCI) มีสูตรดังนี้

$$CCI = (PPI \times BSA(m^2)) \times 10^{11} / \text{number of platelets transfused}$$

ซึ่ง post-transfusion platelet increment (PPI) คำนวณจากสูตรข้างล่างและ body surface area (BSA) ใช้สูตรของ Mosteller Formula

$$PPI = \text{post-transfusion platelet count} - \text{pre-transfusion platelet count}$$

โดยใช้ค่า Mean และ S.D. ของ PPI ที่ 24 ชั่วโมงของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดแทนด้วย μ_1 และ σ_1 มีค่าเท่ากับ 34,780/ μ l และ 43,820/ μ l ตามลำดับและของกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดแทนด้วย μ_2 และ σ_2 มีค่าเท่ากับ 4,280/ μ l และ 10,360/ μ l ตามลำดับ โดยใช้ค่า ratio = 1, Alpha (α) = 0.05 และค่า Beta (β) = 0.2 นำมาคำนวณขนาดตัวอย่างได้กลุ่มละ 18 คน จากสูตรต่อไปนี้

$$n_1 = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 [\sigma_1^2 + \frac{\sigma_2^2}{r}]}{\Delta^2}$$

$$r = \frac{n_2}{n_1}, \Delta = \mu_1 - \mu_2$$

และเมื่อคำนวณขนาดตัวอย่างของการศึกษา PPI ที่ 72 ชั่วโมง สามารถคำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตรข้างต้นเช่นกัน โดยแทนค่า Mean และ S.D. ของ PPI ที่ 72 ชั่วโมงของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย μ_1 และ σ_1 มีค่าเท่ากับ 75,430/ μ l และ 69,465/ μ l ตามลำดับ และของกลุ่มที่ไม่ได้

รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดแทนด้วย $\mu 2$ และ $\sigma 2$ มีค่าเท่ากับ 32,840/ μ l และ 30,900/ μ l โดยใช้ค่า ratio (r) = 1, Alpha (α) = 0.05 และค่า Beta (β) = 0.2 นำมาคำนวณขนาดตัวอย่างได้กลุ่มละ 26 คน แต่เนื่องจากในการศึกษานี้ต่างกับการศึกษาที่นำมาอ้างอิง เนื่องจากเป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ไม่ได้มีการบันทึกข้อมูลน้ำหนักและส่วนสูงอย่างครบถ้วน จึงทำให้ไม่สามารถคำนวณ body surface area ได้ในการศึกษานี้จึงแทนการติดตามระดับเกล็ดเลือดที่ 24 ชั่วโมงด้วยระดับเกล็ดเลือดที่ 1 วัน และระดับเกล็ดเลือดที่ 72 ชั่วโมงด้วยระดับเกล็ดเลือดที่ 3 โดยบันทึกและคำนวณการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดวันที่ 1 หลังเข้าสู่วิจัยการศึกษาเทียบกับวันที่เข้าสู่วิจัยการศึกษา (Post-transfusion platelet increment of the first day after the enrollment: PPIday1) และการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดวันที่ 3 หลังเข้าสู่วิจัยการศึกษาเทียบกับวันที่เข้าสู่วิจัยการศึกษา (Post-transfusion platelet increment of the third day after the enrollment: PPIday3) โดยมีสูตรการคำนวณ PPIday1 และ PPIday3 ดังนี้

PPIday1 = platelet count of the first day – platelet count at baseline

PPIday3 = platelet count of the third day – platelet count at baseline

วิธีการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ Retrospective Cohort Study โดยศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่นอนรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 โดยทำการสุ่มประชากรจากสองกลุ่มคือผู้ป่วยไข้เลือดออกและผู้ป่วยกลุ่มอาการเดงกีซ็อกที่เป็นผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปรวมทั้งสิ้น 225 คน

มีเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าสู่วิจัย (Inclusion Criteria) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไข้เลือด

ออกเดงกีและกลุ่มอาการเดงกีซ็อกที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป โดยต้องมีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่าหรือเท่ากับ 30,000/ μ l ในวันที่เข้าสู่วิจัยการศึกษาและสามารถติดตามผลการตรวจของระดับเกล็ดเลือดในวันที่ 1 และวันที่ 3 หลังเข้าสู่วิจัยการศึกษาได้ โดยยึดแนวทางการวินิจฉัยตามแนวทางการวินิจฉัยและรักษาไข้เดงกีและไข้เลือดออกเดงกีในผู้ใหญ่ ปี พ.ศ.2556 (ตามเกณฑ์ข้างล่าง)

เกณฑ์การวินิจฉัยไข้เลือดออกเดงกี

ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกข้อ 1 และ 2 ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงทางห้องปฏิบัติการทั้ง 2 ข้อ คือ

1. ไข้เฉียบพลันและสูงลอย 2-7 วัน
2. ภาวะเลือดออกอย่างน้อยมี Tourniquet test ให้ผลบวกร่วมกับอาการเลือดออกอื่นๆ
3. จำนวนเกล็ดเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100,000/ μ l หรือตรวจพบใน blood smear น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6 ตัว/oil field
4. มีหลักฐานการรั่วของพลาสมาเช่นเลือดขึ้นขึ้นจากการเพิ่มขึ้นของค่า Hematocrit มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับ Hematocrit เดิม หรือมีน้ำในช่องปอดหรือมีน้ำในช่องท้อง หรือมีระดับโปรตีนหรืออัลบูมินในเลือดต่ำ

นอกจากนี้ยังอาจมีอาการและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

อาการทางคลินิก :

- ตับโต มักกดเจ็บ
- มีการเปลี่ยนแปลงในระบบไหลเวียนโลหิต หรือมีภาวะซ็อก

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ :

- ตรวจ CBC พบมีเม็ดเลือดขาวต่ำ จำนวนนิวโตรฟิลต่ำและตรวจพบ atypical lymphocyte

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นไข้เลือดออกเดงกีในระยะวิกฤต (Critical stage) มีความรุนแรงของโรคแบ่งเป็น 4 ระดับ (grade)** คือ

Grade I ไม่มีภาวะช็อก มีแต่การตรวจพบ tourniquet test ให้ผลบวก และ/หรือ easy bruising

Grade II ไม่มีภาวะช็อก แต่มีภาวะเลือดออก เช่น มีจุดเลือดออกตามตัว มีเลือดกำเดาหรืออาเจียน/ ถ่ายอุจจาระเป็นเลือด/ สีดำน

Grade III มีภาวะช็อก โดยมีชีพจรเบาเร็ว pulse pressure แคบ หรือความดันโลหิตต่ำ หรือมีตัวเย็น เหงื่อออก กระสับกระส่าย

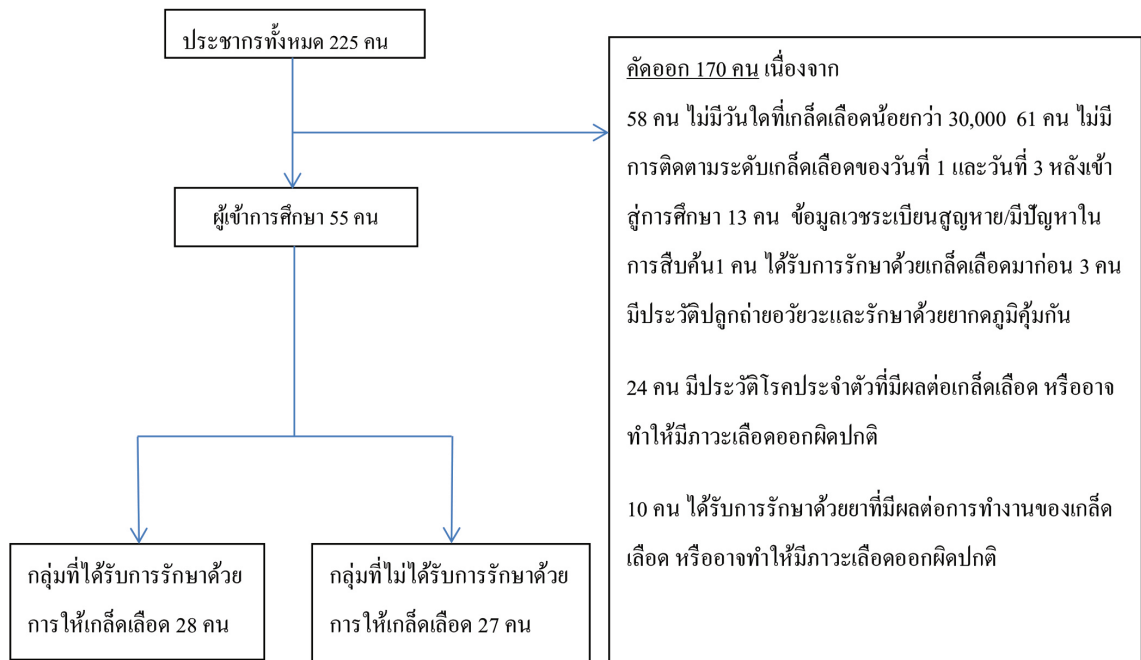
Grade IV มีภาวะช็อกรุนแรง วัดความดันโลหิตและ/หรือ จับชีพจรไม่ได้

** ไข้เลือดออกเดงกีที่มีระดับความรุนแรงเป็น grade III และ grade IV ถือเป็น dengue shock syndrome (DSS)

ส่วนเกณฑ์ในการคัดเลือกรออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria) คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมาก่อนเข้าสู่วิจัย, ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรคอื่นร่วมที่ทำให้มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำอยู่แล้ว หรือโรคอื่นที่มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ เช่น โรค ITP, โรคตับแข็งและโรคอื่นๆ, ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรคอื่นร่วมที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะช็อค การเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่ายมากกว่าประชากรปกติที่อาจได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือดเร็วกว่าและปริมาณมากกว่าประชากรปกติ ทำให้การจัดระดับความรุนแรงของภาวะการมีเลือดออกผิดปกติสูงกว่าประชากรปกติ เนื่องจากการแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะที่มีเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดจะจัดอยู่ในระดับความรุนแรงๆ ระดับสาม เช่น ผู้ป่วยกลุ่มโรคธาลัสซีเมีย, โรค G6PD, โรคเม็ดเลือดแดงแตกจากยา, SLE ฯลฯ, ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรค

ร่วมอื่นๆ ที่อาจมีผลหรือความเกี่ยวเนื่องต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดเช่น โรคมะเร็ง หรือโรคที่เกี่ยวกับ Autoimmune disease เช่น SLE, autoimmune thyroiditis, AIHA ซึ่งอาจมีกลไกด้านภูมิคุ้มกันที่อาจมีผลต่อระดับเกล็ดเลือดที่ต่ำลงได้ หรือผู้ป่วยที่มีโรคบางอย่างที่ต้องใช้ยากกดภูมิคุ้มกันเช่น Steroids ดังที่ได้มีการศึกษาการนำยา Steroids มาใช้ในการรักษาเกล็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยเดงกี⁸⁻¹¹ หรือยาที่มีผลต่อการมีเลือดออกผิดปกติ เช่น ยาด้านเกล็ดเลือด หรือยาละลายลิ่มเลือดเช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะมาก่อน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย NSAIDs, antiplatelet หรือ anticoagulants มาก่อน เป็นต้น

โดยการศึกษาสามารถรวบรวมผู้เข้าการศึกษาได้ 225 คน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2550 – วันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 การเก็บรวบรวมข้อมูลต้องคัดออก 170 คน เนื่องจาก 58 คน ไม่มีวันใดในช่วงเวลาการศึกษาที่มีเกล็ดเลือดน้อยกว่า 30,000/ μ l, 61 คน ไม่มีการติดตามระดับเกล็ดเลือดของวันที่ 1 และวันที่ 3 หลังเข้าสู่วิจัย, 13 คน ข้อมูลเวชระเบียนสูญหายหรือมีปัญหาในการสืบค้น, 1 คน ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดก่อนเข้าสู่วิจัย, 3 คน มีประวัติปลูกถ่ายอวัยวะและรักษาด้วยยากกดภูมิคุ้มกัน, 24 คน มีประวัติโรคประจำตัวที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำผิดปกติ, เป็นโรคที่อาจมีผลต่อระดับเกล็ดเลือด หรืออาจทำให้มีภาวะเลือดออกผิดปกติ, 10 คน ได้รับการรักษาด้วยยาที่มีผลต่อการทำงานของเกล็ดเลือด หรืออาจทำให้มีภาวะเลือดออกผิดปกติ เหลือผู้ป่วยที่เข้าสู่วิจัยทั้งสิ้น 55 คน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่ 1 คือ กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดหลังเข้าสู่วิจัย โดยจะต้องได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดนับตั้งแต่เริ่มเข้าสู่วิจัยจนถึงก่อนเจาะเลือดเพื่อวัดระดับเกล็ดเลือดวันที่ 3 หลังเข้าสู่วิจัย รวมทั้งสิ้นเป็นจำนวน 28 คน และกลุ่มที่สอง คือ กลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดเลยตลอดช่วงวันที่เข้าสู่วิจัยถึงวันที่ 3 หลังเข้าสู่วิจัย รวมทั้งสิ้นเป็นจำนวน 27 คน ดังแผนภูมิที่ 1



แผนภูมิที่ 1. จำนวนผู้เข้าการศึกษา

การบันทึกข้อมูล

บันทึกข้อมูลพื้นฐานประชากร ได้แก่ อายุ, เพศ, การวินิจฉัยโรคไข้เลือดออกเดงกีหรือโรคเดงกีช็อค แบ่งระดับโรคตาม WHO, ระดับเกล็ดเลือด, การมีหรือไม่มีเลือดออกผิดปกติ, ตำแหน่งของการมีเลือดออกผิดปกติ และระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ ในวันที่เข้าสู่การศึกษา

บันทึกระดับเกล็ดเลือดวันที่ 1 และวันที่ 3 หลังผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา (โดยนับวันที่เข้าสู่การศึกษาเป็นวันที่ 0 แทนด้วยสัญลักษณ์ P0) รวมถึงผลต่างของระดับเกล็ดเลือดของวันที่ 1 และวันที่ 3 เทียบกับระดับเกล็ดเลือดในวันเข้าสู่การศึกษา ทั้งในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดแทนด้วย PPIday1 และ PPIday3 (Post-transfusion platelet increment of the first and the third day) โดยคำนวณจาก

$$PPI_{day1} = \text{platelet count of day 1} - \text{platelet count of day 0}$$

$$PPI_{day3} = \text{platelet count of day 3} - \text{platelet count of day 0}$$

นอกจากนี้สำหรับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดจะมีการบันทึกระดับเกล็ดเลือดก่อนและหลังการให้เกล็ดเลือด (pre-treatment platelet count and post-treatment platelet count) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดจะมีการบันทึกระดับเกล็ดเลือดวันที่มีระดับต่ำสุดและอีกหนึ่งวันถัดมา (Nadir platelet count and post-Nadir platelet count) จากนั้นนำคำนวณตามสูตรต่อไปนี้

$$\text{Post-Treatment platelet increment}/\mu\text{l} = \text{post-treatment platelet count}/\mu\text{l} - \text{pre-treatment platelet count}/\mu\text{l}$$

Post-Nadir-1d-platelet increment/ μ l = Post-Nadir-1d platelet count/ μ l – Nadir platelet count / μ l

จากนั้นนำข้อมูลผู้ป่วยมาวิเคราะห์

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ส่วนแรกเป็นการบรรยายลักษณะพื้นฐานข้อมูลผู้ป่วยที่ศึกษา สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่มจะใช้ ร้อยละ ในการบรรยาย สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณใช้สถิติค่ามัธยฐาน, ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานในการบรรยายระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดและไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด

ส่วนต่อมาคือการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดวันที่ 1 และวันที่ 3 หลังเข้าสู่การศึกษา เทียบกับวันที่เข้าสู่การศึกษา (วันที่ 0) ทั้งในกลุ่มที่ได้และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดตามลำดับ

- การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างระดับเกล็ดเลือดก่อนให้การรักษาด้วยเกล็ดเลือดจากกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดเปรียบเทียบกับระดับเกล็ดเลือดในวันที่มีระดับต่ำที่สุดจากกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด

- การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างระดับเกล็ดเลือดหลังให้การรักษาด้วยเกล็ดเลือดเทียบกับระดับเกล็ดเลือด 1 วันหลังวันที่ผู้ป่วยมีระดับเกล็ดเลือดต่ำที่สุดจากกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดตามลำดับ

- การวิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างการเปลี่ยนแปลงระดับเกล็ดเลือดในวันหลังเทียบกับวันก่อนให้การรักษาด้วยเกล็ดเลือด กับความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงระดับเกล็ดเลือดของ 1 วันหลังวันที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำที่สุดเทียบกับวันที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำที่สุดจากกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดตามลำดับ

- การวิเคราะห์ระดับความรุนแรงของภาวะเลือด

ออกผิดปกติในวันก่อนและหลังให้เกล็ดเลือดในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด

- การวิเคราะห์ระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติในวันที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำที่สุดและ 1 วันหลังวันที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำที่สุดในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด

- การวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด โดยเทียบจากการ Bleeding score change โดยคำนวณจาก

“Bleeding score change of treatment group”

= (Bleeding score of post-treatment date) - (Bleeding score of pre-treatment date)

“Bleeding score change of control group”

= (Bleeding score of 1d-post-nadir date) – (Bleeding score of nadir date)

- ใช้ Mann-Whitney U test ใช้ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (P <0.05) การวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมดทำในโปรแกรม SPSS statistic 22.0

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานประชากร (ตารางที่ 1)

ประชากรที่ศึกษา 225 คน มีผู้เข้าเกณฑ์การศึกษา 55 คน มีค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 27+/-13.14 ปี เป็นเพศชาย 31 คน คิดเป็น 56.36% เป็นเพศหญิง 24 คน คิดเป็น 43.63% โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดในช่วงที่เข้าสู่การศึกษาทั้งหมด 28 คน คิดเป็น 50.90% มีค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 23±10.71 ปี เป็นเพศชาย 19 คน คิดเป็น 68.85% เป็นเพศหญิง 9 คน คิดเป็น 32.14% และแบ่งเป็นกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ด

เลือดในช่วงที่เข้าสู่การศึกษาทั้งหมด 27 คน คิดเป็น 49.09% มีค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 36 ± 13.90 ปี เป็นเพศชาย 12 คน คิดเป็น 44.44% เป็นเพศหญิง 15 คน คิดเป็น 55.55% โดยพบว่าอายุและเพศระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดและไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P\text{-value} = 0.090$ และ $P\text{-value} = 0.083$ ตามลำดับ)

ผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าสู่การศึกษาถูกวินิจฉัยว่าเป็นไข้เลือดออกระดับหนึ่งทั้งหมด 24 คน คิดเป็น 43.63% ของผู้ป่วยที่เข้าสู่การศึกษาทั้งหมด, ถูกวินิจฉัยว่าเป็นไข้เลือดออกระดับสองทั้งหมด 29 คน คิดเป็น 52.72% ของผู้ป่วยที่เข้าสู่การศึกษาทั้งหมด และถูกวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการเดงกีซ็อกทั้งหมด 2 คน คิดเป็น 3.63% ของผู้ป่วยทั้งหมด สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดในช่วงที่เข้าสู่การศึกษาถูกวินิจฉัยว่าเป็นไข้เลือดออกระดับหนึ่ง 7 คน คิดเป็น 25.00% ของผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด ถูกวินิจฉัยว่าเป็นไข้เลือดออกระดับสอง 19 คน คิดเป็น 67.85% ของผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด ถูกวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการเดงกีซ็อก 2 คน คิดเป็น 7.14% ของผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด ส่วนอีกกลุ่มคือผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดในช่วงที่เข้าสู่การศึกษาถูกวินิจฉัยว่าเป็นไข้เลือดออกระดับหนึ่ง 17 คน คิดเป็น 62.96% ของผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดถูกวินิจฉัยว่าเป็นไข้เลือดออกระดับสอง 10 คน คิดเป็น 37.03% ของผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดถูกวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการเดงกีซ็อก 0 คน คิดเป็น 0.00% ของผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดพบว่าวินิจฉัยครั้งแรกที่ผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P\text{-value}=0.003$)

นอกจากนี้ยังพบว่าค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือด ณ วันที่เข้าสู่การศึกษาในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่าเท่ากับ 16,000/ μL และมีค่า Interquartile range เท่ากับ 7,366.55 - 24,633.46/ μL ส่วนค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือด ณ วันที่เข้าสู่การศึกษาในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่าเท่ากับ 22,000/ μL และมีค่า Interquartile range เท่ากับ 14,813.83 - 29,186.46/ μL พบว่าค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือด ณ วันที่เข้าสู่การศึกษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P\text{-value}=0.023$)

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าสู่การศึกษามีภาวะเลือดออกผิดปกติ ณ วันที่เริ่มเข้าสู่การศึกษา (day0) ทั้งหมด 34 คน คิดเป็น 61.81% ของผู้ป่วยที่เข้าสู่การศึกษาทั้งหมด โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ 21 คน คิดเป็น 75.00% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด และแบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ 13 คน คิดเป็น 48.41% ของผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ ณ วันที่เข้าสู่การศึกษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P\text{-value}=0.042$)

เมื่อทำการศึกษาดำเนินการของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ ณ วันที่เข้าสู่การศึกษา พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดตรวจไม่พบภาวะเลือดออกผิดปกติ 21 คน คิดเป็น 38.18% ของผู้ป่วยทั้งหมด แต่ตรวจพบภาวะเลือดออกผิดปกติในช่องปากและจมูก 7 คน คิดเป็น 12.72% ทางเดินอาหาร 2 คน คิดเป็น 3.63%, ทางเดินปัสสาวะ 4 คน คิดเป็น 7.27%, ทางผิวหนัง 14 คน คิดเป็น 25.45% และตรวจพบว่าภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่าหรือเท่ากับสองตำแหน่งขึ้นไปทั้งหมด 8 คน คิดเป็น 14.54%

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแบ่งตามกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด

Characteristics	Treatment group N=28 (50.90%)	Control group N=27 (49.09%)	Total N=55 (100.00%)
Age, years			P-value = 0.090
Median	23	36	27
Range	12.29 – 33.71	22.10 – 49.90	13.86 – 40.14
Sex, no.(%)			P-value = 0.083
Male	19(68.85)	12(44.44)	31(56.36)
Female	9(32.14)	15 (55.55)	24(43.63)
Diagnosis at the time of enrollment, no.(%)			P-value = 0.003
DHF gr I	7(25.00)	17 (62.96)	24(43.63)
DHF gr II	19 (67.85)	10(37.03)	29(52.72)
DSS	2(7.14)	0 (0.00)	2(3.63)
Baseline platelet count at the time of enrollment/μl; P0			P-value = 0.023
Median	16,000	22,000	
Interquartile range	7,366.55 - 24,633.46	14,813.83 - 29,186.46	
Bleeding at the time of enrollment, no.(%)			P-value = 0.042
Yes	21(75.00)	13(48.14)	34(61.81)
Site of bleeding, no.(%)			P-value = 0.183
None	7(25.00)	14(51.85)	21 (38.18)
Oral and nasal	6(21.42)	0(0.00)	6 (10.90)
Gastrointestinal	2(7.14)	0(0.00)	2 (3.63)
Genitourinary	2(7.14)	2(7.40)	4 (7.27)
Pulmonary	0(0.00)	0(0.00)	0 (0.00)
Dermatology	6(21.42)	8(29.63)	14 (25.45)
Multiple sites	5(17.86)	3(11.11)	8 (14.54)
WHO grade of bleeding, no.(%)			P-value = 0.036
No any bleeding	7 (25.00)	14 (51.85)	21 (38.18)
WHO grade I	16 (57.14)	10 (37.03)	26 (47.27)
WHO grade II	5 (17.85)	3 (11.11)	8 (14.54)

DHF = Dengue hemorrhagic fever, DSS = Dengue shock syndrome, WHO = World Health Organization

สำหรับตำแหน่งของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ วันที่เข้าสู่วินิจฉัย พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดตรวจพบว่ามีภาวะเลือดออกผิดปกติ วันที่เข้าสู่วินิจฉัย ดังนี้ คือ ในช่องปากและจมูก 6 คน คิดเป็น 21.42%, ทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะกลุ่มละ 2 คน คิดเป็นกลุ่มละ 7.14%, ทางผิวหนัง 6 คน คิดเป็น 21.42%, พบมากกว่าหรือเท่ากับสองตำแหน่งอีก 5 คน คิดเป็น 17.86%, และไม่พบมีภาวะเลือดออกผิดปกติที่ใดอีก 7 คน คิดเป็น 25.00%

ส่วนตำแหน่งของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ วันที่เข้าสู่วินิจฉัย พบว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดตรวจพบว่ามีภาวะเลือดออกผิดปกติ วันที่เข้าสู่วินิจฉัย ดังนี้ คือ ในช่องปากและจมูก 1 คน คิดเป็น 3.70%, ทางเดินปัสสาวะ 2 คน คิดเป็น 7.40%, ทางผิวหนัง 8 คน คิดเป็น 29.63%, พบว่ามีภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่าหรือเท่ากับสองตำแหน่งขึ้นไป 3 คน คิดเป็น 11.11%, และไม่พบว่ามีภาวะเลือดออกผิดปกติอีก 14 คน คิดเป็น 51.85% พบว่าตำแหน่งของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดและ

กลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P\text{-value}=0.183$)

จากการศึกษาความระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติตามการแบ่งของ WHO ณ วันที่เข้าสู่วินิจฉัย พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดมีความรุนแรง ระดับหนึ่ง 26 คน คิดเป็น 47.27%, มีความรุนแรง ระดับสอง 8 คน คิดเป็น 14.54%, และไม่พบว่ามีเลือดออกตำแหน่งใด 21 คน คิดเป็น 38.18% โดยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดพบว่ามีความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติ ที่ระดับหนึ่ง 16 คน คิดเป็น 57.14%, มีความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติ ที่ระดับสอง 5 คน คิดเป็น 17.85%, และตรวจพบว่ามีภาวะเลือดออกผิดปกติอีก 7 คน คิดเป็น 25.00% ส่วนในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดพบว่ามีความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติ ที่ระดับหนึ่ง 10 คน คิดเป็น 37.03%, มีความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติ ที่ระดับสอง 3 คน คิดเป็น 11.11%, และตรวจพบว่ามีภาวะเลือดออกผิดปกติอีก 14 คน คิดเป็น 51.85% พบว่าระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติแบ่งตาม WHO มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 2. ตารางเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดของวันที่ 1 หลังเข้าสู่วินิจฉัยเทียบกับวันที่เข้าสู่วินิจฉัยและการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดของวันที่ 3 หลังเข้าสู่วินิจฉัยเทียบกับวันที่เข้าสู่วินิจฉัยระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด

PPI/ μ l	Treatment group (N=28)	Control group (N=27)	P-value
PPI d1/μl			0.231
Median	-3,000	-5,000	
Interquartile range	10,000	7,000	
PPI d3/μl			0.686
Median	17,000	11,000	
Interquartile range	-12,751.50 - 46,751.59	-21,471.59 - 43,471.59	
PPI d1 = PPI at the first day after the enrollment of the patient			
PPI d3 = PPI at the third day after the enrollment of the patient			

อย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดและกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด (P-value=0.036)

จากการศึกษาเปรียบเทียบระดับเกล็ดเลือดที่เปลี่ยนแปลง ณ วันที่หนึ่งหลังเข้าสู่วิจัย (Post-transfusion platelet increment of the first day; PPI d1) จำนวนจากผลต่างของระดับเกล็ดเลือดของวันที่หนึ่งหลังเข้าสู่วิจัย (platelet count at the first day after the enrollment) กับวันที่เข้าสู่วิจัย (platelet count at the day of enrollment) ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดและกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าระดับเกล็ดเลือดที่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือดที่เท่ากับ -3,000/ μ l โดยมีค่า Interquartile range เท่ากับ 10,000/ μ l

ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าระดับเกล็ดเลือดที่เปลี่ยนแปลงมีค่ามัธยฐานเท่ากับ -5,000/ μ l โดยมีค่า Interquartile range เท่ากับ 7,000/ μ l พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดฯ ดังกล่าวข้างต้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P-value=0.231)

จากการศึกษาเปรียบเทียบระดับเกล็ดเลือดที่เปลี่ยนแปลง ณ วันที่สามหลังเข้าสู่วิจัย (Post-transfusion platelet increment of the third day; PPI d3) จำนวนจากผลต่างของระดับเกล็ดเลือดของวันที่สามหลังเข้าสู่วิจัย (platelet count at the third day after the enrollment) กับวันที่เข้าสู่วิจัย (platelet count at the day of enrollment) ของผู้ป่วยคือกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดและกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าระดับเกล็ดเลือดที่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับการรักษา

ตารางที่ 3. ตารางเปรียบเทียบระดับเกล็ดเลือด Pre-treatment หรือ Nadir-platelet count, เปรียบเทียบระดับเกล็ดเลือด Post-treatment หรือ Post-Nadir-1d-platelet count และเปรียบเทียบ Post-Tx platelet increment หรือ Post-Nadir-1d-platelet increment ระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด

Platelet count/ μ l	Treatment group (N=28)	Control group (N=27)	P-value
Pre-treatment platelet count or Nadir platelet count/μl			0.033
Median	8,000	13,000	
S.D.	+/- 7,281.63	+/- 6,617.98	
Post-treatment platelet count or Post-Nadir-1d-platelet count/μl			0.833
Median	20,000	19,000	
S.D.	+/- 13,881.01	+/- 12,178.98	
Post-Treatment platelet increment or Post-Nadir-1d-platelet increment/μl			0.262
Median	10,500	6,000	
S.D.	+/- 12,864.22	+/- 9,233.44	
S.D. = Standard deviation			

ด้วยเกล็ดเลือดมีค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือดที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 17,000/ μ l โดยมีค่า Interquartile range เท่ากับ -12,751.50 ถึง 46,751.59/ μ l ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าระดับเกล็ดเลือดที่เปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นเช่นกัน โดยมีค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือดที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 10,000/ μ l โดยมีค่า Interquartile range เท่ากับ -21,471.59 ถึง 43,471.59/ μ l พบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดฯ ดังกล่าวข้างต้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P-value=0.68)

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือดก่อนให้การรักษาด้วยเกล็ดเลือดเท่ากับ 8,000/ μ l มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 7,281.63/ μ l เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือดในวันที่ค่าต่ำที่สุดเท่ากับ 13,000/ μ l และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 6,617.98/ μ l โดยเมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือดจากทั้งสองกลุ่ม พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.033)

ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่ามีค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือดของวันหลังจากได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดเท่ากับ 20,000/ μ l และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 13,881.01/ μ l เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดที่มีค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือด 1 วันหลังจากวันที่มีค่าต่ำที่สุดเท่ากับ 19,000/ μ l และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 12,178.98/ μ l โดยเมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือดจากทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P-value=0.833)

และผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดในวันหลังเทียบกับวันก่อนให้การรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่าเท่ากับ 10,500/ μ l และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 12,864.22/ μ l ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือด 1 วันหลังวันที่มีค่าต่ำที่สุดเทียบกับวันที่มีค่าต่ำที่สุดมีค่าเท่ากับ 6,000/ μ l และมีค่าของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 9,233.44/ μ l โดยเมื่อ

ตารางที่ 4. แสดงจำนวนและเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยในวันก่อนให้เกล็ดเลือดและวันหลังจากให้เกล็ดเลือดในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด และแสดงจำนวนและเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยในวันที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำที่สุดเทียบกับ 1 วันหลังจากมีระดับเกล็ดเลือดต่ำที่สุดในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด แบ่งตามระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ

Bleeding grade of WHO	Treatment group		Control group	
	Pre-treatment date N=28 (%)	Post-treatment date N=28 (%)	Nadir date N=27 (%)	1d-post-nadir date N=27 (%)
Grade 0	6 (21.42)	17 (60.71)	20 (74.07)	25 (92.59)
Grade 1	16 (57.14)	9 (32.14)	5 (18.51)	0 (0.00)
Grade 2	4 (14.28)	1 (3.57)	2 (7.40)	2 (7.40)
Grade 3	2 (7.14)	1 (3.57)	0 (0.00)	0 (0.00)

WHO = World Health Organization

เปรียบเทียบค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลงระดับเกล็ดเลือดจากทั้งสองกลุ่มข้างต้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P-value=0.262)

ผลการศึกษพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าในวันก่อนการรักษาด้วยการให้เกล็ดเลือดมีจำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติทั้งหมด 6 คน คิดเป็น 21.42% มีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติอยู่ในระดับที่ 1 ทั้งหมด 16 คน คิดเป็น 57.14% มีระดับความรุนแรงอยู่ในระดับที่ 2 ทั้งหมด 4 คน คิดเป็น 14.28% มีระดับความรุนแรงอยู่ในระดับที่ 3 ทั้งหมด 2 คน คิดเป็น 7.14%

นอกจากนี้ยังพบว่าในวันหลังการให้การรักษาด้วยการให้เกล็ดเลือดมีจำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติทั้งหมด 17 คน คิดเป็น 60.71% มีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติอยู่ในระดับที่ 1 ทั้งหมด 9 คน คิดเป็น 32.14% มีระดับความรุนแรงอยู่ในระดับที่ 2 ทั้งหมด 1 คน คิดเป็น 3.57% และมีระดับความรุนแรงอยู่ในระดับที่ 3 ทั้งหมด 1 คน คิดเป็น 3.57%

ส่วนผลการศึกษาของผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าในวันที่มีระดับของเกล็ดเลือดต่ำที่สุดมีจำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ

ตารางที่ 5. ตารางเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติวันก่อนและหลังให้เกล็ดเลือดในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด, ระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติวันที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำที่สุด และ 1 วันหลังวันที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำที่สุด และการเปลี่ยนแปลงระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติของวันหลังเทียบกับวันก่อนให้การรักษาด้วยเกล็ดเลือด และของ 1 วันหลังวันที่มีค่าต่ำที่สุดเทียบกับวันที่มีค่าต่ำที่สุดของผู้ป่วยจากกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด

	Treatment group	Control group	P-value
Pre-treatment or Nadir-date bleeding grade			0.000
Median	1.00	0.00	
Means	1.03	0.33	
S.D.	0.80	0.62	
Post-treatment or 1d-post nadir date bleeding grade			0.011
Median	0.00	0.00	
Means	0.75	0.14	
S.D.	0.51	0.53	
Bleeding score change			0.038
Median	0.00	0.00	
Means	-0.15	-0.18	
S.D.	0.75	0.55	
S.D. = Standard deviation			

ทั้งหมด 20 คน คิดเป็น 74.07% มีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติอยู่ในระดับที่ 1 ทั้งหมด 5 คน คิดเป็น 18.51% มีระดับความรุนแรงอยู่ในระดับที่ 2 ทั้งหมด 2 คน คิดเป็น 7.40% และมีผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงอยู่ในระดับที่ 3 เลยคิดเป็น 0.00%

นอกจากนั้นยังพบว่า 1 วันหลังวันที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำที่สุด ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีจำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติทั้งหมด 25 คน คิดเป็น 92.59% ไม่พบมีผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงฯ ระดับที่ 1 และระดับที่ 3 คิดเป็นระดับละ 0.00% และพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับความรุนแรงฯ ระดับที่ 2 ทั้งหมด 2 คน คิดเป็น 7.40%

ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติก่อนให้การรักษาด้วยเกล็ดเลือดเท่ากับ 1.03 มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.80 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติในวันที่ค่าต่ำที่สุดเท่ากับ 0.33 และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.62 โดยเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติจากทั้งสองกลุ่ม พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.000$)

ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่ามีค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงการมีภาวะเลือดออกผิดปกติของวันหลังจากได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดเท่ากับ 0.51 และค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.75 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดที่มีค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ 1 วันหลังจากวันที่มีค่าต่ำที่สุดเท่ากับ 0.14 และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.53 โดยเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติจากทั้งสองกลุ่ม พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P\text{-value}=0.011$)

และผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ด

เลือด พบว่าค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติในวันหลังเทียบกับวันก่อนให้การรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่าเท่ากับ -0.51 และมีค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.75 ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ 1 วันหลังวันที่มีค่าต่ำที่สุดเทียบกับวันที่มีค่าต่ำที่สุดมีค่าเท่ากับ -0.18 และมีค่าของส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.55 โดยเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติจากทั้งสองกลุ่มข้างต้น พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P\text{-value}=0.038$)

อภิปรายผลการศึกษา

เมื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อมีทั้งระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดและกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแง่ของวินิจฉัยครั้งแรกที่ผู้ป่วยเข้าสู่การศึกษา ($P\text{-value}=0.003$), ค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือด ณ วันที่เข้าสู่การศึกษา ($P\text{-value}=0.023$), การมีภาวะเลือดออกผิดปกติ ณ วันที่เข้าสู่การศึกษา ($P\text{-value}=0.042$), ระดับความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติแบ่งตาม WHO ($P\text{-value}=0.036$) ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางในเวชปฏิบัติของแพทย์ที่มีแนวโน้มจะทำการรักษาโดยการให้เกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำ, มีภาวะเลือดออกผิดปกติ หรือมีความรุนแรงของภาวะเลือดออกผิดปกติมากกว่า

ในขณะที่ข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อมีทั้งระหว่างสองกลุ่มข้างต้น ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในแง่ของอายุ ($P\text{-value}=0.090$), เพศ ($P\text{-value}=0.083$), และตำแหน่งของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ ($P\text{-value}=0.183$) ซึ่งก็เป็นเหตุเป็นผล เนื่องจากในแง่ของอายุ, เพศ, หรือตำแหน่งของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติก็ไม่ได้มีผลโดยตรงกับการตัดสินใจรักษาผู้ป่วยที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำ หรือมีภาวะเลือดออกผิดปกติ

แต่อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติ

แต่สำหรับการศึกษาความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดของวันที่ 1 และวันที่ 3 หลังเข้าสู่การศึกษาเมื่อเทียบกับวันที่เข้าสู่การศึกษา (PPI day1 and PPI day3) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด (Treatment group) และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด (Control group) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P\text{-value}=0.231$) ซึ่งจากการบันทึกข้อมูลและการวิเคราะห์พบว่า ความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดของวันที่ 1 หลังเข้าสู่การศึกษาเทียบกับวันที่เข้าสู่การศึกษา (PPI day1) พบว่าอาจนำผลการศึกษามาอ้างอิงไม่ได้ เนื่องจากการเก็บข้อมูลระดับเกล็ดเลือดของผู้ป่วยในกลุ่มที่ต้องได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดยังมีสัดส่วนของผู้ป่วยจำนวนมากที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด แต่กลับได้รับการรักษาดังกล่าวในวันถัดไป ดังนั้นการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดในวันที่ 1 หลังเข้าสู่การศึกษาจึงไม่สามารถนำมาอ้างอิงได้ เพราะจะมีผู้ป่วยบางรายยังไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด

สำหรับความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดของวันที่ 3 หลังเข้าสู่การศึกษาเมื่อเทียบกับวันที่เข้าสู่การศึกษา (PPI day3) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาและไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด ก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P\text{-value}=0.686$) ก็สอดคล้องกับผลการศึกษาของหลายการศึกษา^{7,11,12} แต่อาจไม่แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดอย่างแท้จริง เนื่องจากผู้ป่วยบางคนได้รับเกล็ดเลือดหลังเข้าสู่การศึกษาแล้ว 1 วัน บางคนได้รับเมื่อเข้าสู่การศึกษาแล้ว 2 วัน ดังนั้นเมื่อวิเคราะห์เกล็ดเลือดหลังให้การรักษาไปในระยะเวลาที่ไม่เท่ากัน จึงอาจทำให้ไม่แสดงถึงค่าการเปลี่ยนแปลงระดับเกล็ดเลือดหลังการรักษาอย่างแท้จริง ซึ่งน่าจะต้องนำไปปรับปรุงรูปแบบการเก็บข้อมูลในการศึกษาเรื่องเดียวกันนี้ในอนาคตต่อไป

สำหรับผลการศึกษาค้นพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือดวันก่อนให้การรักษาด้วยเกล็ดเลือดเท่ากับ $8,000/\mu\text{l}$ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีของระดับเกล็ดเลือดในวันที่ค่าต่ำที่สุดเท่ากับ $13,000/\mu\text{l}$ โดยเมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือดจากทั้งสองกลุ่ม พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.033$) เช่นเดียวกับส่วนผลการเปรียบเทียบการมีภาวะเลือดออกผิดปกติระหว่างผู้ป่วยสองกลุ่ม พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติก่อนให้การรักษาด้วยเกล็ดเลือดเท่ากับ 1.03 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติในวันที่ค่าต่ำที่สุดเท่ากับ 0.33 พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.000$) ซึ่งก็สอดคล้องกับเวชปฏิบัติจริงของแพทย์ผู้ปฏิบัติงาน เนื่องจากผู้ป่วยที่มีแนวโน้มก่อนต่ำหรือมีระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติที่มากกว่าก็มีโอกาสที่แพทย์จะตัดสินใจให้การรักษาด้วยเกล็ดเลือดสูงกว่า ทำให้ผลการวิเคราะห์ระดับเกล็ดเลือดในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดจึงมีระดับต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด

ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือดของวันหลังจากได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดเท่ากับ $20,000/\mu\text{l}$ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดที่มีค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือด 1 วันหลังจากวันที่มีค่าต่ำที่สุดเท่ากับ $19,000/\mu\text{l}$ โดยเมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับเกล็ดเลือดจากทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P\text{-value}=0.833$) และผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือดในวันหลังเทียบกับวันก่อนให้การรักษาด้วยเกล็ดเลือดมีค่าเท่ากับ $10,500/\mu\text{l}$ ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าค่ามัธยฐานของการ

เปลี่ยนแปลงของระดับเกล็ดเลือด 1 วันหลังวันที่มีค่าต่ำที่สุดเทียบกับวันที่มีค่าต่ำที่สุดมีค่าเท่ากับ 6,000/ μ l โดยเมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลงระดับเกล็ดเลือดจากทั้งสองกลุ่มข้างต้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P -value=0.262) ซึ่งเป็นที่น่าสังเกตว่าอาจมีเหตุปัจจัยอื่นๆ อีกที่ทำให้ระดับเกล็ดเลือดในสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน และเป็นข้อตระหนักว่าเราควรให้การรักษามือผู้ป่วยติดเชื้อเด็งกีด้วยเกล็ดเลือดเฉพาะกรณีที่มีข้อบ่งชี้เท่านั้น เพราะหากให้โดยไม่มีข้อบ่งชี้และเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษายังอาจเกิดผลเสียกับผู้ป่วยได้

ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่ามีค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงการมีภาวะเลือดออกผิดปกติของวันหลังจากได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดเท่ากับ 0.51 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดที่มีค่าเฉลี่ยของระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ 1 วันหลังจากวันที่มีค่าต่ำที่สุดเท่ากับ 0.14 พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P -value=0.011) ในข้อนี้จึงเป็นข้อสนับสนุนว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเกล็ดเลือดในผู้ป่วยติดเชื้อเด็งกีกลุ่มที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติในระดับที่มีความรุนแรงมากกว่า จึงอาจนำมาใช้อ้างอิงในการปฏิบัติงานจริงได้

สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด พบว่าค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติในวันหลังเทียบกับวันก่อนให้การรักษาดูเหมือนมีค่าเท่ากับ -0.15 ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดพบว่ามีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติ 1 วันหลังวันที่มีค่าต่ำที่สุดเทียบกับวันที่มีค่าต่ำที่สุดมีค่าเท่ากับ -0.18 พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (P -value=0.038) แสดงให้เห็นว่าการตอบสนองต่อการรักษาดูเหมือนมีค่าต่ำกว่าในผู้ป่วยติดเชื้อเด็งกีที่มีการตอบสนองต่อการรักษา ถึงแม้ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงระดับความรุนแรงของการมี

ภาวะเลือดออกผิดปกติจะมีค่าเท่ากัน คือ 0.00 แต่เมื่อคำนวณทางสถิติแล้วแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นจึงอาจนำมาใช้อ้างอิงได้ในกรณีที่ผู้ป่วยติดเชื้อเด็งกีที่มีระดับความรุนแรงของการมีภาวะเลือดออกผิดปกติตั้งแต่ระดับ 1 ขึ้นไปและมีข้อบ่งชี้จึงควรพิจารณาการรักษาด้วยเกล็ดเลือดร่วมด้วย

ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษานี้ได้มุ่งประเด็นการศึกษาในหัวข้อเรื่องการตอบสนองต่อการให้เกล็ดเลือดในผู้ป่วยติดเชื้อเด็งกีของประชากรกลุ่มเป้าหมายคือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลฉุกเฉิน สภากาชาดไทย โดยวัตถุประสงค์หลักในการศึกษา (Primary outcome) โดยประชากรเกือบทั้งหมดเป็นประชากรเชื้อชาติไทยและเอเชียอาคเนย์ในช่วงสปีชย้อนหลัง จึงน่าจะเป็นประโยชน์ในแง่ผลการศึกษาในประชากรที่ใกล้เคียงกับประชากรในภูมิภาคเอเชียมากกว่าการนำผลมาจากต่างประเทศในภูมิภาคอื่น ซึ่งอาจมีปัจจัยอื่นที่อาจส่งผลทำให้ผลการศึกษาดังกล่าวได้หากศึกษาในผู้ป่วยต่างเชื้อชาติกัน โดยมีการเปรียบเทียบการศึกษาในหัวข้อเรื่องดังกล่าวที่มีพบว่าการทำการศึกษาในภูมิภาคอื่นๆ ของโลก^{12, 13} แต่เนื่องด้วยการศึกษาเป็นการสืบค้นข้อมูลย้อนหลังจากการสืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วยในซึ่งจะค่อนข้างมีข้อจำกัดในการศึกษาต่างกับรูปแบบของการศึกษาไปข้างหน้าหลายประการ ไม่ว่าจะเป็นข้อมูลสูญหายบางส่วน หรือการมีข้อจำกัดในการรวบรวมประชากรที่เข้าเกณฑ์การศึกษาให้ได้จำนวนมากพอในการศึกษาซึ่งเริ่มต้นการศึกษาด้วยการสุ่มประชากรตัวอย่างมาจากแต่ละกลุ่มคือกลุ่มผู้ป่วยไข้เลือดออกและกลุ่มอาการเด็งกีซัฟต์ที่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด และกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือด จากนั้นจึงคัดเลือกผู้ป่วยเข้าตาม Inclusion Criteria และคัดออกตาม Exclusion Criteria ซึ่งอาจทำให้เกิดอคติที่เกิดจากทั้งในขั้นตอนการเลือกประชากร สุ่มตัวอย่างทำให้ไม่เป็นตัวแทนประชากร (Sampling bias) เพราะประชากรมีคุณลักษณะที่หลากหลาย (heterogeneous) หรืออคติที่เกิดจากการเลือกตัวอย่างหรือความเอนเอียงโดยการคัดเลือก (Selection bias) นอกจากนี้ยังพบปัญหาของ Confounding

factors อื่นๆ เพิ่มเติมได้อีก ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะใช้จำนวนประชากรในการศึกษาที่มากขึ้นกว่านี้ และอาจต้องศึกษาในรูปแบบ Randomized control trial ต่อไปในอนาคตเพื่อสามารถกำหนดตัวแปรต่างๆ ได้ชัดเจน และลดข้อจำกัดบางอย่างลง

ส่วนในเหตุผลในแง่ของเกณฑ์การคัดเลือกประชากรที่เข้าสู่วิจัยครั้งนี้ข้อหนึ่ง ผู้ศึกษาได้ตั้งเกณฑ์ให้ผู้ป่วยไข้เลือดออกเด็งกีหรือผู้ป่วยกลุ่มอาการเด็งกีช็อกที่มีระดับเกล็ดเลือดวันที่เข้าสู่วิจัยต่ำกว่าหรือเท่ากับ 30,000 เนื่องจากมีแนวโน้มจะสืบค้นประชากรที่เป็นผู้ป่วยที่จะได้รับการรักษาด้วยเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น เนื่องจากจำนวนประชากรย้อนหลังสิบปีใน ร.พ.จุฬาลงกรณ์ที่ได้รับการศึกษาด้วยเกล็ดเลือดก็มีจำนวนไม่ได้นักหลังจากที่ได้คัดผู้ป่วยบางคนออกจากการศึกษาไปแล้ว โดยเกณฑ์ดังกล่าวจะสูงกว่า Platelet Transfusion Protocol เล็กน้อย โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ GmurJ, et al.¹⁴ นอกจากนี้จากระดับเกล็ดเลือดดังกล่าวอยู่ในเกณฑ์ที่แพทย์มีโอกาสจะตัดสินใจทั้งให้และไม่ให้เกล็ดเลือดในการรักษาทั้งในกรณีที่มีหรือไม่มีภาวะเลือดออกผิดปกติทางผู้ศึกษาคาดหมายก่อนทำการศึกษานี้ไว้ว่าจะทำให้ได้ประชากรทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกันได้เพียงพอจึงเป็นเหตุผลในการนำเกณฑ์ดังกล่าวมาใช้ในการศึกษา

สรุปผลการศึกษา

การวิจัยนี้ไม่พบประโยชน์ที่ชัดเจนของการให้เกล็ดเลือดในผู้ป่วยไข้เลือดออกที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า 30000/ml คือการมีเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น และ อาการเลือดออกหลังได้เกล็ดเลือดแล้ว ไม่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เกล็ดเลือด อย่างไรก็ตาม กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเกล็ดเลือดเป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับเกล็ดเลือดเมื่อแรกเข้าการศึกษา และขนาดตัวอย่างค่อนข้างน้อย ทำให้มีข้อจำกัดในการแปลผล

เอกสารอ้างอิง

1. McBride WJ, Bielefeldt-Ohmann H. Dengue viral infections; pathogenesis and epidemiology. *Microbes and infection*. 2000;2(9):1041-50.
2. Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, Daramola OA, Dung NM, Loan HT, et al. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with dengue shock syndrome. *Clinical infectious diseases*. 2002;35(3):277-85.
3. Srichaikul T, Nimmannitya S. Haematology in dengue and dengue haemorrhagic fever. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2000;13(2):261-76.
4. Slichter SJ. Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfusion medicine reviews*. 2004;18(3):153-67.
5. Verma A, Agarwal P. Platelet utilization in the developing world: strategies to optimize platelet transfusion practices. *Transfusion and Apheresis Science*. 2009;41(2):145-9.
6. Lye DC, Archuleta S, Syed-Omar SF, Low JG, Oh HM, Wei Y, et al. Prophylactic platelet transfusion plus supportive care versus supportive care alone in adults with dengue and thrombocytopenia: a multicentre, open-label, randomised, superiority trial. *The Lancet*. 2017.
7. Assir MZK, Kamran U, Ahmad HI, Bashir S, Mansoor H, Anees SB. Effectiveness of platelet transfusion in dengue Fever: a randomized controlled trial. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2013;40(5):362-8.
8. Leong K, Srinivas P. Corticosteroid-responsive prolonged thrombocytopenia following dengue haemorrhagic fever. *MEDICAL JOURNAL OF MALAYSIA*. 1993;48:369-.
9. Martínez RA. Treatment of acute phase of dengue fever: a systematic review. *Infectio*. 2008;12(4):277-86.
10. Kularatne S. Survey on the management of dengue infection in Sri Lanka: opinions of physicians and pediatricians. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2005;36(5):1198.
11. Chikkaveeraiah SK, Reddy R, Kumar A. A prospective observational study of dengue fever with thrombocytopenia with reference to treatment. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2016;4(3):902-7.
12. Chaudhary R, Khetan D, Sinha S, Sinha P, Sonker A, Pandey P, et al. Transfusion support to Dengue patients in a hospital based blood transfusion service in north India. *Transfusion and apheresis science*. 2006;35(3):239-44.
13. Fujimoto DE, Koifman S. Clinical and laboratory characteristics of patients with dengue hemorrhagic fever manifestations and their transfusion profile. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2014;36(2):115-20.
14. Gmur J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner A. Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *The Lancet*. 1991;338(8777):1223-6.

Journal club

Full text links



Osteoporos Int. 2016 Jun;27(6):1989-98. doi: 10.1007/s00198-015-3476-4. Epub 2016 Jan 18.

Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis.

Amiche MA¹, Albaum JM², Tadrous M^{2,3}, Pechlivanoglou P², Lévesque LE⁴, Adachi JD⁵, Cadarette SM².

Author information

Abstract

Efficacy of osteoporosis medication is not well-established among patients taking oral glucocorticoids. We assessed the efficacy of approved osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture by combining data from randomized controlled trials. Teriparatide, risedronate, and etidronate were associated with decreased vertebral fracture risk.

INTRODUCTION: Several osteoporosis drugs are approved for the prevention and treatment of glucocorticoid (GC)-induced osteoporosis. However, the efficacy of these treatments among oral GC users is still limited. We aimed to examine the comparative efficacy of osteoporosis treatments among oral GC users.

METHODS: We updated a systematic review through to March 2015 to identify all double-blinded randomized controlled trials (RCTs) that examined osteoporosis treatment among oral GC users. We used a network meta-analysis with informative priors to derive comparative risk ratios (RRs) and 95 % credible intervals (95 % CrI) for vertebral and non-vertebral fracture and mean differences in lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) bone mineral density (BMD). Treatment ranking was estimated using the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) statistic. A meta-regression was completed to assess a subgroup effect between patients with prior GC exposures and GC initiators.

RESULTS: We identified 27 eligible RCTs examining nine active comparators. Etidronate (RR, 0.41; 95%CrI = 0.17-0.90), risedronate (RR = 0.30, 95%CrI = 0.14-0.61), and teriparatide (RR = 0.07, 95%CrI = 0.001-0.48) showed greater efficacy than placebo in preventing vertebral fractures; yet, no treatment effects were statistically significant in reducing non-vertebral fractures. Alendronate, risedronate, and etidronate increased LS BMD while alendronate and raloxifene increased FN BMD. In preventing vertebral fractures, teriparatide was ranked as the best treatment (SUCRA: 77 %), followed by risedronate (77 %) and zoledronic acid (76 %). For non-vertebral fractures, teriparatide also had the highest SUCRA (69 %), followed by risedronate (64 %). No subgroup effect was identified with regards to prior GC exposure.

CONCLUSIONS: Despite weak trial evidence available for fracture prevention among GC users, we identified several drugs that are likely to prevent osteoporotic fracture. Teriparatide, risedronate, and etidronate were associated with decreased vertebral fracture risk.

KEYWORDS: Glucocorticoid-induced osteoporosis; Network meta-analysis; Treatment efficacy

วิจารณ์วารสารเรื่อง Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis
ตีพิมพ์ในวารสาร Osteoporosis International ปี 2016 ปีที่ 27 หน้า 1989-98
โดย ผศ. ดร. นพ.ธนินทร์ อัสววิเชียรจินดา

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ตรวจสอบการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาภาวะ osteoporosis ระหว่างผู้ใช้ยาในกลุ่ม glucocorticoids ชนิดรับประทานกับยาหลอก โดยการทำการ systematic review แบบที่เรียกว่า network meta-analysis เนื่องจากประสิทธิภาพของยาที่ใช้รักษา osteoporosis ยังไม่เป็นที่ยอมรับกันดีสำหรับการรับประทานยาในกลุ่ม glucocorticoids ด้วยการรวบรวมข้อมูลการศึกษาแบบสุ่มทดลองเปรียบเทียบของยาที่ได้รับการรับรองว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันกระดูกหัก แดกรั่ว ในภาวะ osteoporosis ได้แก่ calcitonin, zoledronic acid, teriparatide, alendronate, risedronate, etidronate, ibandronate, denosumab, และ raloxifene

การทำ network meta-analysis ในบทความนี้ใช้ Bayesian random effects framework และใช้ Poisson models สำหรับผลลัพธ์กระดูกหัก แดกรั่ว และใช้ linear models ที่เหมาะสมกับข้อมูล bone material density มีการคาดคะเนความต่างแบบกัน (heterogeneity) ของ network meta-analysis โดยใช้ทั้งแบบ vague และ informative prior distribution โดย informative prior distribution สำหรับความต่างแบบกันระหว่างการศึกษากันพบมาจากการใช้ Cochrane meta-analyses of similar trial designs และตรวจสอบความต่างแบบกัน โดยใช้ between-trial variance มีการทดสอบการคาดคะเนความไม่สอดคล้องกัน (inconsistency) โดยถูกประเมินด้วยการเปรียบเทียบแบบ consistency versus inconsistency model methods หลังจากนั้น มีการจัดลำดับประสิทธิภาพการรักษาโดยใช้ Surface under the cumulative ranking curve หรือที่เรียกว่า SUCRA statistics การวิเคราะห์ทำโดยใช้โปรแกรม Markov Chain Monte Carlo simulation ในชุดคำสั่ง WINBUGS

วิจารณ์

การวิจัยโดยเฉพาะที่เกี่ยวกับการรักษาการจะนำผลการวิจัยมาใช้กับผู้ป่วยในเวชปฏิบัติ มีความจำเป็นจะต้องนำผลการวิจัยของแต่ละการศึกษาที่เกี่ยวข้องมารวบรวมเพื่อหาผลลัพธ์รวม เนื่องจากการอ้างอิงผลการวิจัยเพียงการศึกษาเดียวมีข้อจำกัด ได้แก่ ผลลัพธ์ของการรักษาหรือที่เรียกว่า treatment effect จะแตกต่างกันระหว่างการศึกษา แม้ว่าจะทำการวิจัยในประชากรที่มีลักษณะเหมือนกัน (identical) ด้วยกฎเกณฑ์และข้อตกลงเดียวกัน (same protocol)¹ การรวบรวมผลการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่มีอยู่อย่างเป็นระบบหรือเรียกว่า systematic review จึงมีความจำเป็น สามารถลดอคติที่จะเกิดขึ้นจากสาเหตุต่าง ๆ ได้¹ และการสรุปผลลัพธ์รวมเป็นข้อมูลเชิงปริมาณเรียกว่า meta-analysis ทำให้บอกถึงขนาดของผลลัพธ์รวมได้ว่ามีผลมากน้อยเพียงใด¹ ข้อดีของการทำ meta-analysis ได้แก่ การเพิ่มความแม่นยำ (precision) ของผลลัพธ์ของการรักษา การลดโอกาสสรุปผลลัพธ์ของการรักษาว่าไม่แตกต่างปลอม (false negative) การเพิ่มโอกาสการเป็นตัวแทนประชากรเป้าหมายของประชากรที่นำมาศึกษาสามารถประเมินความแปรปรวนหรือความแตกต่างกัน (heterogeneity) ของผลลัพธ์ของการรักษาระหว่างการศึกษาและเพิ่มโอกาสการสรุปผลถูกต้อง (power) เมื่อทำการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (subgroup analyses)^{1,2}

การทำ meta-analysis ตามธรรมเนียมปฏิบัติเป็นการหาปริมาณประสิทธิภาพ (efficacy) หรือประสิทธิผล (effectiveness) สัมพัทธ์ (relative) ของการรักษา 2 สิ่งสอดแทรก (intervention) ที่มีการศึกษาเปรียบเทียบกันโดยตรง (direct หรือ head-to-head comparison) เปรียบเทียบกันเป็นคู่ๆ ซึ่งเรียกว่า pair-wise meta-analysis อย่างไรก็ตาม การทำ pair-wise meta-analysis จะต้องมีการ

การศึกษาเปรียบเทียบที่เป็นแบบเปรียบเทียบกันโดยตรง เป็นคู่ๆ แต่ในความเป็นจริง มีทางเลือกในการรักษา มากมายที่มีอยู่แต่ไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบกันโดยตรงซึ่ง กันและกันเป็นคู่ ๆ จึงไม่สามารถทำ meta-analysis ตาม ธรรมเนียมปฏิบัติได้² มีการคิดค้นวิธีการวิเคราะห์ขึ้นมา ที่เรียกว่า network meta-analysis เพื่อใช้ในการเปรียบเทียบ วิธีการรักษาที่มีการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบกันทั้งทางตรง เป็นคู่ ๆ และทางอ้อมและเปรียบเทียบระหว่างการรักษา มากกว่า 2 วิธีไปพร้อม ๆ กัน โดยการสร้างเป็นเครือข่าย การรักษา หาปริมาณประสิทธิภาพ/ประสิทธิผลสัมพัทธ์² ข้อดีของการทำ network meta-analysis ได้แก่ การเพิ่มความแม่นยำ (precision) ในผลการรักษาจากการเพิ่มขนาด ตัวอย่าง และสามารถจัดลำดับประสิทธิภาพ/ประสิทธิผล ระหว่างวิธีการรักษาได้² สำหรับการเปรียบเทียบการรักษา ทางอ้อมมี 3 วิธี ได้แก่ การเปรียบเทียบแบบง่าย ๆ (simple comparison) ที่มีการศึกษาเปรียบเทียบกันเป็นคู่ ๆ เช่น มี วิธีการรักษาเพียง 3 วิธีการรักษา หรือเป็นแบบที่เรียกว่า รังแหวดวงดาว (star network) ที่มีการรักษาหลายๆ วิธีการ รักษา แต่ทุกวิธีการรักษามีการศึกษาเปรียบเทียบเป็นคู่ โดยตรงกับ 1 วิธีการรักษาเท่านั้น และการศึกษาเปรียบเทียบกันเป็นคู่ ๆ แบบร่างแหสลับซับซ้อน (complex network) หมายถึงการศึกษาเปรียบเทียบกันเป็นคู่ ๆ ไขว้ กันไปมาระหว่างการรักษา อย่างเช่นในบทความนี้

การใช้ network meta-analysis³ ได้ก็ต่อเมื่อมีการทดสอบและผ่านการทดสอบทั้ง 3 การคาดคะเนหลัก (main assumptions) ได้แก่ 1. การทดสอบความคล้ายคลึงกัน (assumption of similarity) การศึกษาที่รวบรวมมาต้อง มีความคล้ายคลึงกัน ทั้งในเรื่องระเบียบวิธีการวิจัยและ ลักษณะทางคลินิกของผู้ที่เข้าร่วมโครงการ ได้แก่ ข้อมูล พื้นฐานของผู้ป่วย โดยเฉพาะตัวแปรที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษา การกำหนดผลลัพธ์และวิธีการวัดผลลัพธ์ (outcomes) การรักษาร่วม (co-treatment) และระยะเวลา การติดตามการรักษา⁴ เพราะถ้ามีความแตกต่างกันระหว่างการ ศึกษาจะส่งผลกระทบต่อเปรียบเทียบผลการรักษา แบบทางอ้อม ที่อาจจะสรุปได้ไม่ถูกต้อง^{5,6} ซึ่งบทความนี้

ไม่ได้กล่าวถึง 2. การทดสอบความต่างแบบกัน (assumption of heterogeneity) เพราะถ้ามีความต่างแบบ กันระหว่างการศึกษาก็จะส่งผลการเปรียบเทียบผลการ รักษาทางอ้อมได้^{3,5,6} การทดสอบความต่างแบบกันใช้ informative prior distribution ด้วยการหา meta-analysis ที่คล้ายคลึงกัน ที่มีผู้อื่นทำไว้ก่อนแล้ว มาหาลักษณะพื้น ฐานของผู้ป่วยว่าลักษณะพื้นฐานอะไรมีผลต่อความต่าง แบบกันระหว่างการศึกษานี้ เพื่อนำมาทำ predictive distribution และดูว่าการศึกษาของเรามีความต่างแบบกัน หรือไม่⁷ ซึ่งบทความนี้ได้ใช้ทั้งแบบ vague หรือบางครั้ง ใช้คำว่า uninformative และแบบ informative prior distribution และ 3. การทดสอบความสอดคล้องกัน (assumption of consistency) โดยที่ผลลัพธ์จากการเปรียบเทียบทางอ้อมต้องสอดคล้องหรือเท่ากับผลลัพธ์จากการ ศึกษาเปรียบเทียบโดยตรง ตามสมการที่ว่า ผลลัพธ์จาก การศึกษาโดยตรงระหว่าง B กับ C ต้องเท่ากับผลลัพธ์จาก การศึกษาโดยอ้อมระหว่าง B กับ C ซึ่งเท่ากับผลลัพธ์จาก การศึกษาโดยตรงระหว่าง A กับ B ลบด้วย ผลลัพธ์จาก การศึกษาโดยตรงระหว่าง A กับ C^{3,5,8} เพราะถ้าไม่ สอดคล้องกันจะทำให้การสรุปผลการรักษาผิดได้⁹ ซึ่ง ทดสอบโดยใช้วิธี consistency model¹⁰, unrelated mean effects model, variance measures of inconsistency⁶, inconsistency model^{10,11} หรือ node splitting^{9,12} หรือ Net heat plot¹³ ซึ่งบทความนี้มีการทดสอบโดยใช้ consistency versus inconsistency model methods

หลังจากการทดสอบการคาดคะเนหลักทั้ง 3 ข้อแล้ว จะมาพิจารณาเรื่อง ต้นแบบการวิเคราะห์ (model)⁵ ซึ่งมีทั้งหมด 3 วิธี ได้แก่ fixed-effect, random-effect และ meta-regression model ซึ่งบทความนี้เลือกใช้ random-effect ต่อมาเป็นการพิจารณาเรื่อง กรอบการวิเคราะห์ (analysis framework)⁵ ซึ่งมี 2 แนวทาง ได้แก่ frequentist approach และ Bayesian approach สำหรับ frequentist approach เป็นวิธีทางสถิติตามประเพณีปฏิบัติ ด้วยการหา เป็นค่าเฉลี่ยน้ำหนักและช่วงความเชื่อมั่น (confidence intervals) โดยการประมาณค่าและอ้างอิงซึ่งขึ้นอยู่กับ

โอกาสที่จะเป็นไปได้มากที่สุด และโอกาสการเกิดเหตุการณ์จะแปรตามจำนวนของการศึกษา สำหรับ Bayesian approach เป็นการหาโอกาสที่จะเป็นไปได้ภายหลังจากการเก็บข้อมูลจากการประมาณค่าโอกาสเป็นไปได้ก่อนที่จะได้ข้อมูลมา ซึ่งบทความนี้เลือกแบบ Bayesian framework หลังจากนั้นจะมาวิเคราะห์ผลลัพธ์รวมของการศึกษาโดยขึ้นอยู่กับชนิดข้อมูลผลลัพธ์ว่าเป็นชนิดใด ถ้าเป็นข้อมูลจำนวนนับที่ไม่ต่อเนื่อง (discrete data) จะใช้ Poisson models ซึ่งผลลัพธ์กระดูกหักแตกร้าวเป็นข้อมูลจำนวนนับที่ไม่ต่อเนื่องและถ้าเป็นข้อมูลจำนวนนับต่อเนื่องที่มีศูนย์แท้ (ratio data) ที่มีการกระจายแบบปกติ จะใช้ linear model ซึ่งผลลัพธ์ bone material density เป็นข้อมูลแบบ ratio data เมื่อได้ทำการวิเคราะห์ผลลัพธ์รวมระหว่างการรักษาแต่ละชนิดแล้ว จะนำมาจัดลำดับประสิทธิภาพของการรักษาแต่ละชนิดด้วยวิธี SUCRA statistics¹⁴ ตามบทความนี้ และใช้โปรแกรมการวิเคราะห์ที่เรียกว่า Markov Chain Monte Carlo simulation เนื่องจากมี parameter จำนวนมากที่จะต้องนำมาวิเคราะห์ผสมผสานกัน

โดยสรุป บทความนี้ไม่ได้กล่าวถึงเพียง assumption of similarity ซึ่งเป็นหนึ่งใน main assumptions ที่จะต้องทดสอบและผ่านการทดสอบ อาจจะต้องเขียนไปถามผู้เขียนบทความ หรือถ้ามีเวลาผู้อ่านอาจจะลองค้นหาคำบทความที่ถูกรวบรวมมาทำ network meta-analysis นี้และนำมาพิจารณาในเรื่องของระเบียบวิธีวิจัยและลักษณะทางคลินิกของผู้ที่เข้าร่วมโครงการ โดยเฉพาะตัวแปรที่มีผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษาและประเมินว่าผ่านการทดสอบ assumption of similarity หรือไม่ เพื่อที่จะนำไปใช้ประโยชน์ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Zwahlen M, Renahan A, Egger M. Meta-analysis in medical research: potentials and limitations. *Urol Oncol*. 2008;26:320-9.
2. Foote CJ, Chaudhry H, Bhandari M, Thabane L, Furukawa TA, Petrisor B, et al. Network Meta-analysis: Users' Guide for Surgeons: Part I - Credibility. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473:2166-71.
3. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112:803-8.
4. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011;14:417-28.
5. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health*. 2011;14:429-37.
6. Lee AW. Review of mixed treatment comparisons in published systematic reviews shows marked increase since 2009. *J Clin Epidemiol*. 2014;67:138-43.
7. Turner RM, Davey J, Clarke MJ, Thompson SG, Higgins JP. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Epidemiol*. 2012;41:818-27.
8. Mavridis D, Giannatsi M, Cipriani A, Salanti G. A primer on network meta-analysis with emphasis on mental health. *Evid Based Ment Health*. 2015;18:40-6.
9. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 4: inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. *Med Decis Making*. 2013;33:641-56.
10. Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res*. 2008;17:279-301.
11. Lu G, Ades A. Assessing evidence consistency in mixed treatment comparisons. *J Am Stat Assoc*. 2006;101:447-459.
12. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med*. 2010;29:932-44.
13. Krahn U, Binder H, König J. A graphical tool for locating inconsistency in network meta-analyses. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:35.
14. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:163-71.

วิจารณ์วารสารเรื่อง Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis
ตีพิมพ์ในวารสาร Osteoporosis International ปี 2016 ปีที่ 27 หน้า 1989–1998
โดย อ. นพ.วิวัฒน์ แนววงศ์

วิจารณ์

- Objective ของ paper นี้เพื่อ assess fracture risk (primary objective คือ vertebral fracture) ในกลุ่ม steroid induced osteoporosis ที่ใช้ยากกลุ่มต่างๆ เพื่อนำมาจัดลำดับยาที่ประสิทธิภาพดีที่สุดในการรักษาภาวะนี้

- RCTs ที่นำมาวิเคราะห์ส่วนใหญ่ใช้ BMD เป็น primary endpoint ซึ่งเป็น surrogate marker ที่มีข้อจำกัดในกลุ่ม steroid induced osteoporosis เพราะในกลุ่มนี้กระดูกจะหักที่ BMD สูงกว่าในกลุ่มกระดูกพรุนที่ไม่ได้ใช้ glucocorticoids

- Baseline characteristic รวบรวมคนไข้ที่ใช้ GCs ในหลาย indication ซึ่งเป็นข้อดี แต่อย่างไรก็ตามจำนวนคนที่เข้าร่วมการศึกษาที่เป็น premenopausal และผู้ชายมีน้อย อีกทั้งยังมี BMD T-score ที่แตกต่างกันในแต่ละ RCTs (T score -2.71 ถึง 0.71)

- การศึกษาส่วนใหญ่เทียบกับ placebo ซึ่งปัจจุบันการศึกษาเรื่อง osteoporosis มักจะเป็น head to head comparison มากกว่าและมีการศึกษาของยาบางตัวน้อย เช่น denosumab, ibandronate

- สรุปการศึกษานี้ได้จัดลำดับยาที่ใช้รักษาภาวะ steroid induced osteoporosis โดยใช้ SUCRA values ได้แก่ teriparatide, risedronate, zoledronate etidronate อย่างไรก็ตามมียาบางตัวที่มีหลักฐานว่าได้ผลดีในภาวะนี้แต่ไม่ได้นำข้อมูลมารวมใน network meta-analysis เช่น denosumab เป็นต้น

- ยา teriparatide ยังสรุปไม่ได้ว่าดีกว่าตัวอื่น เพราะนำ paper มาวิเคราะห์เพียง 1 study คือ direct comparison กับ alendronate เท่านั้น

- ส่วนข้อมูลของยา etidronate ต้องแปลผลด้วยความระมัดระวังเพราะ baseline BMD มี heterogeneity สูง อีกทั้ง etidronate เป็นยาที่ไม่นิยมใช้ได้ปัจจุบัน

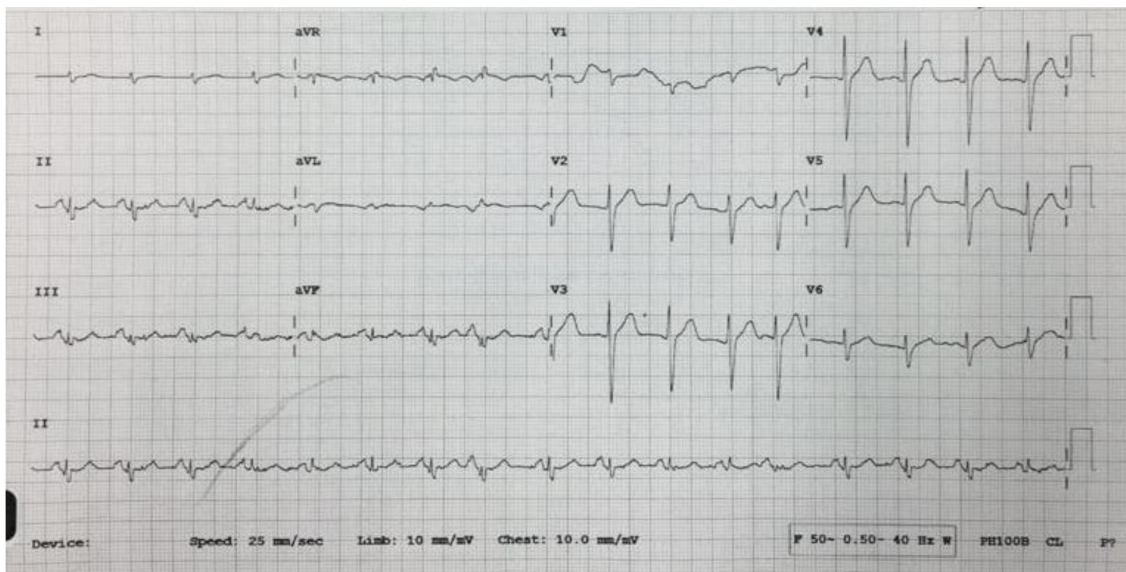
- การศึกษาออกมาก่อน guideline ของ ACR 2017 ซึ่งปัจจุบันในหญิงวัยเจริญพันธุ์แนะนำ first line therapy คือ oral bisphosphonate และ second line therapy คือ teriparatide ส่วนในผู้ชายหรือผู้หญิงที่ไม่ใช่วัยเจริญพันธุ์แนะนำ iv bisphosphonate, teriparatide, denosumab ตามลำดับ

EKG quiz

อนุวัธ สันตระกูล*
ไพโรจน์ จัตุรานุกุลชัย**

จงอ่านและแปลผล 12-lead ECG ของผู้ป่วยรายนี้อย่างเป็นระบบ

รูปที่ 1.



* แพทย์ประจำบ้านคณบดีหน่วยอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เฉลย

จาก 12-lead ECG แผ่นนี้ เครื่องวัดด้วยความเร็วปกติ คือ 25 มม.ต่อวินาที ความสูงของ คลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นไปตามมาตรฐาน คือ 10 มม.ต่อ 1 มิลลิโวลต์

1. Rhythm เป็น normal sinus rhythm rate 75 bpm มี premature atrial contraction beat ใน beat ที่ 8 และ 13 (แสดงในรูปที่ 2) สังเกตจากการที่ P wave มาเร็วขึ้นและ morphology ของ P wave เปลี่ยนไปจาก P wave ตัวอื่นๆ

2. P wave axis and morphology : axis ของ P wave อยู่ที่ประมาณ +90 องศา (normal P wave axis จะอยู่ที่ 0 ถึง +75 องศา) เนื่องจากเห็น isoelectric P wave ใน lead I, negative P wave ใน lead aVL และเห็น prominent positive P wave ใน lead II, III, aVF ซึ่งทั้ง 2 ภาวะอาจเกิดจากการที่มี right atrial enlargement หรือจากการวางตัวที่อยู่ในแนว vertical มากกว่าปกติของ heart เช่นในภาวะ COPD

3. PR interval อยู่ที่ 120 msec ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติ

4. QRS axis and morphology:

4.1. Axis ของ QRS complex อยู่ที่ประมาณ +120 องศา จากการที่ QRS complex ใน lead I เป็น negative lead II เป็น biphasic และ ใน lead aVF เป็น positive ซึ่งถือว่ามีความ right axis deviation

4.2. QRS amplitude ใน limb leads มีลักษณะ low voltage

4.3. ใน QRS complex ใน chest leads จะเห็นว่ามี persistent S wave ใน leads V1-6 และ rS pattern ใน lead V 5,6 ซึ่งเมื่อรวมกับการที่มี right axis deviation ด้วยแล้วนั้น จะบ่งถึงภาวะ RV hypertrophy แต่เป็นที่น่าสนใจว่าในภาวะ RV hypertrophy ทั่วไป (anterior loop displacement ใน horizontal plane (รูปที่ 3) มักจะเห็น prominent R wave หรือ R/S ratio > 1 ใน lead V1 เพราะเป็น lead ที่อยู่ฝั่งขวาของทรวงอกและใกล้กับ right ventricle มากที่สุด ซึ่งไม่พบ morphology ดังกล่าวจาก 12-lead ECG ของผู้ป่วยรายนี้ แต่กลับเห็นเป็น rS pattern ใน lead V1 แทน ทำให้ในคิดถึงภาวะ RV hypertrophy ในรายนี้เป็นลักษณะ posterior loop displacement ใน horizontal plane ซึ่งจะพบในภาวะ COPD

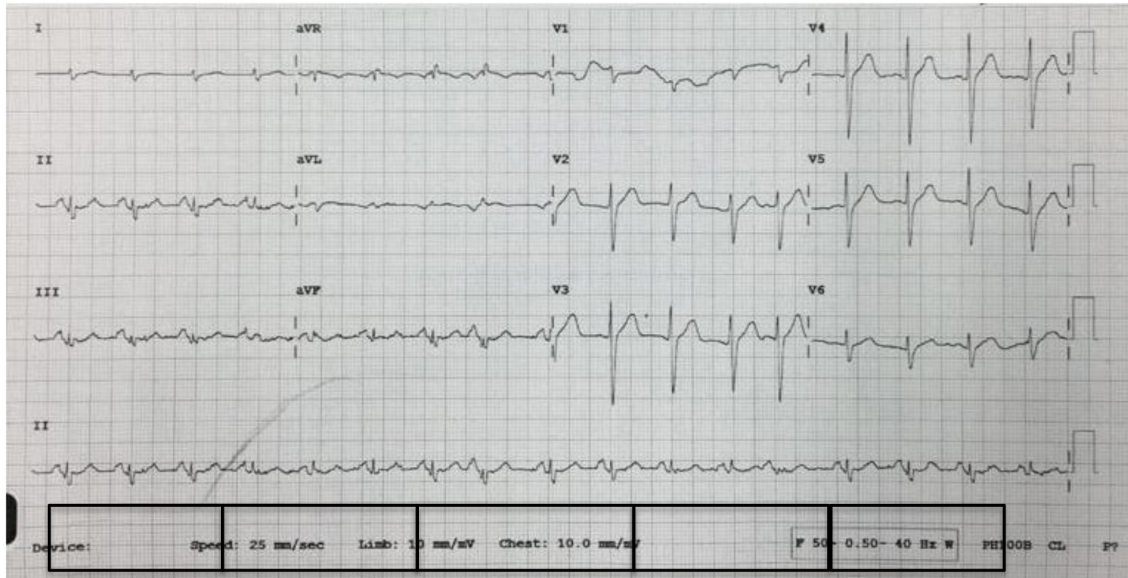
4.4. QRS complex ที่ตามหลังมาจาก PACs (beat ที่ 8, 13) มี morphology และ axis ที่เปลี่ยนไป คือ more negative ใน lead II, aVF และ more positive ใน lead aVL และ aVR ซึ่งอาจเป็นได้ทั้ง left axis และ superior axis deviation และน่าจะเข้าได้กับภาวะ aberrant conduction ที่เกิดจาก left anterior fascicle refractoriness มากที่สุด

5. ST segment และ T wave: อยู่ในเกณฑ์ปกติ QTc interval อยู่ที่ 413 msec

6. สุดท้ายหากสังเกตอย่างละเอียดจะพบว่า QRS morphology และ axis ใน 12-lead ECG แผ่นนี้มีอยู่ 2 กลุ่มหลัก (แสดงในรูปที่ 2) การเปลี่ยนแปลงไปมาดังกล่าวเกิดทุก 3-4 beats (คิดเป็นทุก 2-3 วินาที) และจะเห็นว่า P wave morphology ก็เปลี่ยนไปเล็กน้อยด้วย ตาม QRS morphology ที่เปลี่ยนไป ทำให้คิดถึงการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวน่าจะเป็นผลมาจากการหายใจ กล่าวคือ การมี chest wall movement แล้วทำให้ position ของทั้ง atria และ ventricles เคลื่อนไปมามากที่สุด โดยมีข้อสนับสนุนเพิ่มเติมคือการเห็น baseline ECG เคลื่อนที่ขึ้นลงไปมา ใน chest leads โดยเฉพาะ lead V1 และ V6 แต่ไม่เห็นใน limb leads

โดยสรุปจาก 12-lead ECG แผ่นนี้ถึงผู้ป่วยมีอาจมีโรค COPD with cor- pulmonale ส่งผลให้เห็นมี RV hypertrophy และ findings ต่างๆ ข้างต้นมากที่สุด

รูปที่ 2.



การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจในโรค COPD เกิดจาก 1. การเพิ่มขึ้นของ lung volume ทำให้หัวใจถูกกดและหมุนไปด้านหลังซ้าย (clockwise rotation (มองจากเท้าคนไข้)) (รูปที่ 5) ทำให้ left ventricle หมุนไปอยู่ด้านหลัง และ right ventricle หมุนมาอยู่ทางด้านหน้าซ้ายมากขึ้น อีกทั้งการเพิ่มขึ้นของ lung volume ทำให้กระบังลมอยู่ต่ำลง และทำให้หัวใจวางตัวในแนว vertical มากขึ้น 2. ภาวะ chronic hypoxia ทำให้เกิด hypoxic vasoconstriction ของ pulmonary artery และเกิด pulmonary hypertension ส่งผลให้ RV pressure load สูงขึ้น จนเกิด RV hypertrophy และ RA enlargement ตามมา

การเปลี่ยนแปลงของ ECG ที่สามารถพบได้ได้แก่

1. P wave: P wave axis จะมาทางขวา เนื่องจาก heart วางตัวในแนว vertical และมี RA enlargement ทำให้เห็น low-voltage P wave ใน lead V1 และ lead I, high voltage ใน lead II, III และ aVF ($P \geq 2.5$ mm) และอาจเป็น negative ใน lead aVL

2. Right axis deviation

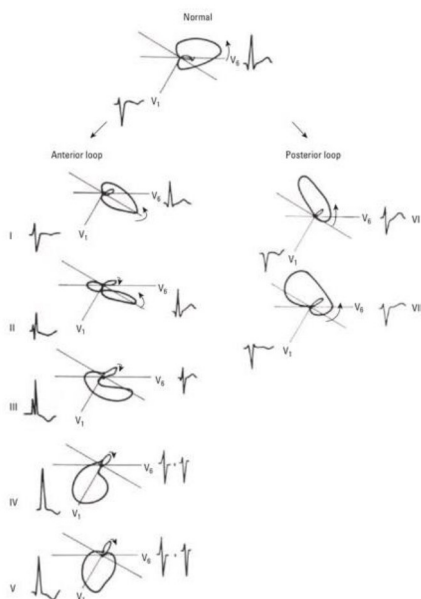
3. Clockwise rotation คือ R/S ratio ใน lead V5 ≤ 1

4. Low voltage QRS complexes (limbs leads and/or chest leads)

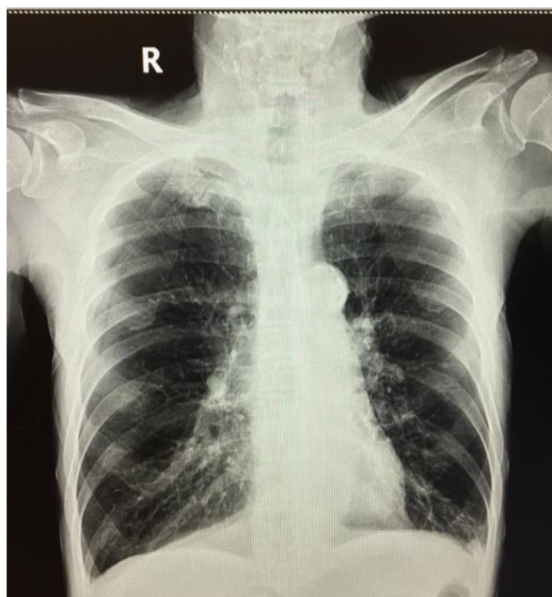
5. S1 S2 S3 pattern คือเห็น dominant S ใน lead I, II, III ทุก lead ซึ่งสามารถเห็นได้ใน ECG ของผู้ป่วยรายนี้ด้วย

6. RV hypertrophy ซึ่งกรณีที่พบร่วมกับ COPD จะวินิจฉัยว่ามี true RV hypertrophy ก็ต่อเมื่อพบ 1. Marked right axis deviation (>110 องศา) 2. Deep S waves ใน lateral chest leads 3. พบ S1 Q3 T3 pattern

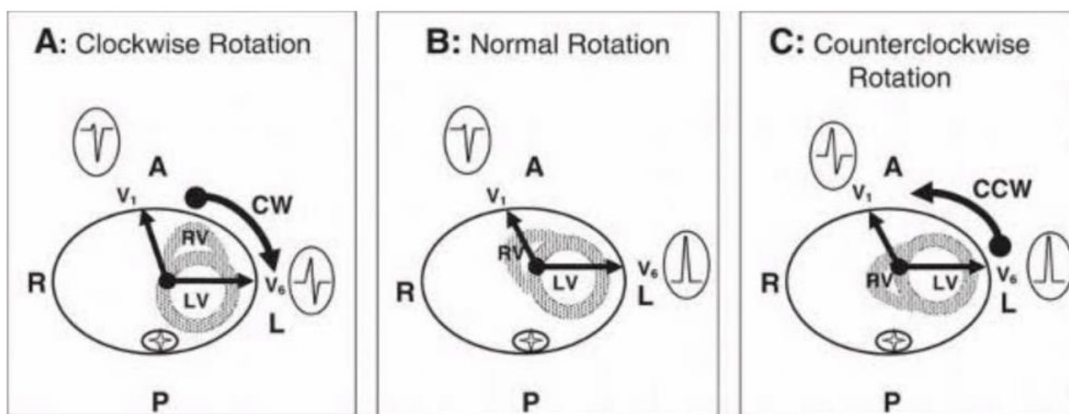
7. Multifocal atrial tachycardia



รูปที่ 3. แสดงการหมุนของหัวใจในภาวะ RV hypertrophy



รูปที่ 4. Chest x-ray ของผู้ป่วย



รูปที่ 5. แสดงการหมุนของแกนหัวใจแบบ clockwise และ counterclockwise

Suggest readings:

1. Larssen MS, Steine K, Hilde JM, et al Mechanisms of ECG signs in chronic obstructive pulmonary disease Open Heart 2017;4: e000552. doi: 10.1136/openhrt-2016-000552
2. Antoni Bayes De Luna. Chapter 10. Clinical electrocardiography, 4th edition, John Wiley and Sons;2012: 123-157
3. David M. Mirvis and Ary L. Goldberger. Chapter 12. Braunwald's heart disease. 10th edition, Elsevier; 2015: 114-154

Spot diagnosis

จักกพัฒน์ วนิชานันท์*

ผู้ป่วยรายที่ 1

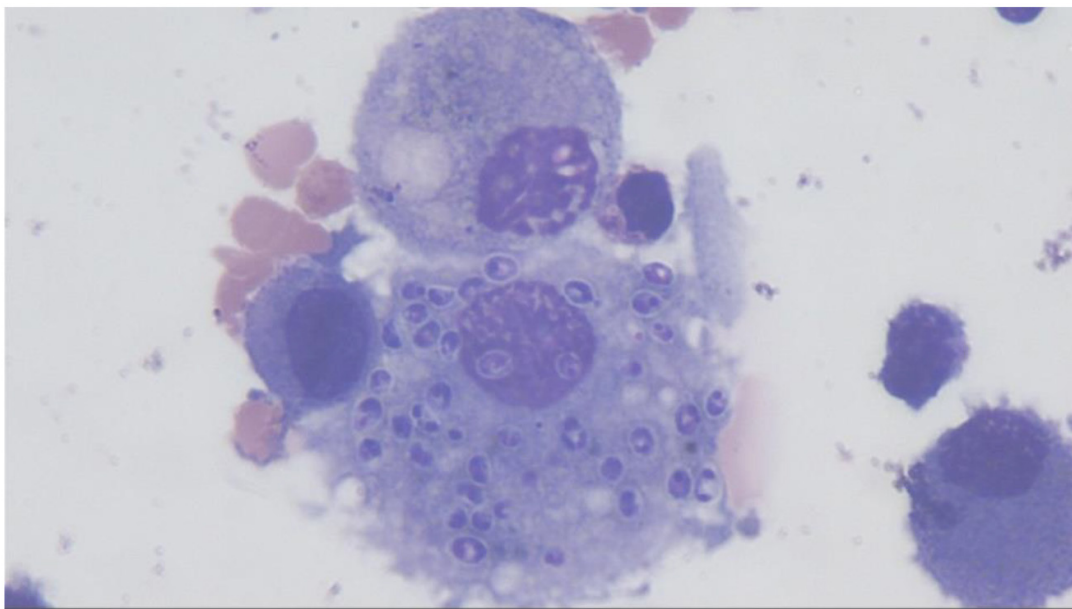
ผู้ป่วยชายอายุ 43 ปีมาโรงพยาบาลด้วยไข้ ไอแห้งๆ และปวดเมื่อยตามตัวเป็นเวลา 10 วัน คนไข้มีประวัติ end-stage kidney disease และได้ทำ kidney transplant เมื่อ 6 เดือนก่อน ปัจจุบันได้รับประทานยา tacrolimus 10 มก. ต่อวัน, mycophenolate mofetil 2,000 มก.ต่อวันและ prednisolone 10 มก. ต่อวัน ตรวจร่างกายพบมีไข้ 38.7°C โดยไม่มีความผิดปกติอย่างอื่น

CT chest พบมี lung nodule ที่ right middle lung ดังรูปที่ 1 และ Wright's stain ของ bronchoalveolar lavage พบความผิดปกติดังรูปที่ 2 จึงให้การวินิจฉัย



รูปที่ 1.

*สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 2.

เฉลยผู้ป่วย

ผู้ป่วยรายนี้มีภาวะ pulmonary histoplasmosis โดยจากรูป Wright's stain ของ bronchoalveolar lavage พบว่ามี intracellular narrow-base budding yeast อยู่เป็นจำนวนมากลักษณะเข้าได้กับ *Histoplasma capsulatum* โดยปกติ ราชินีจะไม่มี capsule ล้อมรอบแต่ในรูปจะเห็น clear zone เล็กๆ รอบ yeast cell ซึ่งเกิดจากการหดตัวหลัง process specimen ทำให้อาจสับสนกับ *Cryptococcus* ซึ่งมี capsule หนาได้ *Histoplasma capsulatum* เป็นเชื้อราในกลุ่ม dimorphic fungi ซึ่งจะปรากฏเป็น yeast form ในร่างกายมนุษย์ เนื่องจาก *Histoplasma* เป็น intracellular organism ภูมิคุ้มกันที่สำคัญในการควบคุมการติดเชื้อได้แก่ cellular-mediated immunity โดยเฉพาะอย่างยิ่ง T-lymphocyte ดังนั้น ผู้ที่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันเช่น ผู้ติดเชื้อ HIV, ผู้ป่วยโรคมะเร็งทางระบบโลหิตวิทยา, ผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน หรือ ผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะจึงมีความเสี่ยงในการติดเชื้อมากกว่า

จากกรณีศึกษาดังกล่าวเห็นได้ว่าการย้อม specimen ด้วยตนเองโดยไม่ต้องรอผลจากห้องปฏิบัติการนั้นมีความสำคัญเนื่องจากสามารถเห็นผลและวินิจฉัยได้ทันทีรวมถึงให้ยาเพื่อรักษาอย่างรวดเร็ว ส่วนใหญ่การย้อม Wright's stain จาก respiratory specimen ต้องแปลผลอย่างระมัดระวังเมื่อเห็น yeast cell เพราะ *Candida* ซึ่งเป็นเชื้อประจำถิ่นนั้นไม่เป็นเชื้อก่อโรคโดยลักษณะที่ช่วยแยกจาก *Histoplasma* (2 – 4 micron) ได้แก่ขนาดที่ใหญ่กว่า (10 – 12 micron) ยกเว้น *Candida glabrata* หรือการมี pseudohyphae เป็นต้น ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาด้วย liposomal amphotericin B เป็นเวลา 14 วันและเปลี่ยนเป็น itraconazole หลังจากนั้น อาการของผู้ป่วยดีขึ้นและ lung nodule หายไปหลังการ follow up CT

เอกสารอ้างอิง

Kauffman C. Histoplasmosis: a Clinical and Laboratory Update. Clin Microbiol Rev 2007; 20(1): 115–132.

Spot diagnosis

นัชชา โชติถาวรศักดิ์*

ภาวณิ ฤกษ์นิมิต**

Case 1

ผู้ป่วยชายไทยคู่อายุ 45 ปี มาด้วยอาการผื่นคันขึ้นตามตัว 1 สัปดาห์ ผื่นขึ้นมากบริเวณหลังมือ ข้อศอก หลังส่วนล่าง ก้น โดยผื่นขึ้นอย่างรวดเร็ว มีอาการคันร่วมด้วย ผู้ป่วยปฏิเสธประวัติไข้ หนาวสั่น ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ผู้ป่วยปฏิเสธประวัติโรคประจำตัวและไม่มีคนในครอบครัวมีอาการเช่นเดียวกัน ตรวจร่างกาย skin: generalized multiple skin-colored to yellowish papules, some with erythematous halo, concentrated on the extensor surfaces of forearms, elbows, lower back and knees ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ Total cholesterol 1,050 mg/dL, Triglycerides 2,356 mg/dL, Fasting blood glucose 441 mg/dL, Hemoglobin A1c 12.6% รูปการตรวจร่างกาย ดังรูปที่ 1 จงให้การวินิจฉัย



รูปที่ 1.

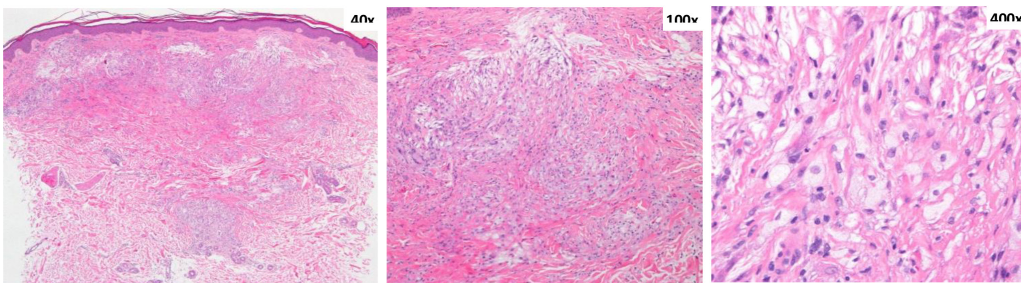
*แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เฉลย

Eruptive xanthoma เป็นหนึ่งในอาการแสดงทางผิวหนังที่พบได้บ่อย ผื่นมีลักษณะ small yellowish to red papules 1 to 5 mm in diameter with waxy centers on erythematous bases. โดยมักขึ้นเป็นกลุ่ม (crops) บริเวณ extensor surfaces ของแขนและขา รวมทั้งบริเวณอื่น xanthoma ชนิดนี้อาจมีอาการคันหรือกดเจ็บได้ซึ่งแตกต่างจาก xanthoma ชนิดอื่นๆ สาเหตุการเกิดมักสัมพันธ์กับภาวะ hyper-triglyceridemia และ uncontrolled diabetes mellitus, ภาวะ alcohol dependence, ยาบางประเภท เช่น isotretinoin และ familial hyperlipidemias (Frederickson types I, IV, and V)¹ นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับโรคอื่นๆ ที่ก่อให้เกิดภาวะ Secondary hypertriglyceridemia เช่น hypothyroidism, end-stage renal disease, และ nephrotic syndrome² ผลตรวจชิ้นเนื้อ (Histopathology) จะพบลักษณะ foamy macrophages in the superficial dermis with lymphocytic infiltrate ดังรูปที่ 2.

การวินิจฉัยโรคเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากผื่นอาจเป็นอาการแสดงแรกของโรคเบาหวานที่ยังไม่ได้รับการรักษา หรือโรคไขมันในเลือดสูง การวินิจฉัยและการให้การรักษาอย่างทันต่วงที่อาจช่วยป้องกัน/ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สามารถพบร่วมได้ เช่น ภาวะตับอ่อนอักเสบ³ มีรายงานว่าในผู้ป่วยที่มีระดับ serum triglyceride > 1,000 mg/dL มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบประมาณ 5% ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีระดับ serum triglyceride > 2,000 mg/dL มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะตับอ่อนอักเสบสูงถึง 10 – 20%⁴ การรักษาโรคประกอบด้วย การควบคุมอาหาร (strict low-fat diet), การออกกำลังกาย และการให้ยาควบคุมระดับไขมันในเลือด เช่น ยาในกลุ่ม fibrates และ nicotinic acid รวมทั้งการให้ยาควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด⁵ โดยปกติมักจะคุมระดับไขมันและน้ำตาลในเลือดให้ลดลงอย่างรวดเร็ว เพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน โดยภายหลังการรักษา xanthoma จะหายได้เองในระยะเวลาไม่กี่สัปดาห์ โดยไม่ทิ้งรอยแผลเป็น⁵ นอกจากนี้ eruptive xanthoma เมื่อพิจารณาจากลักษณะทางคลินิก ยังพบ xanthoma ประเภทอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับภาวะไขมันในเลือดสูงเช่นกัน เช่น tuberous xanthoma, tendinous xanthoma, plane xanthoma และ xanthoma disseminatum



รูปที่ 2. Both intracellular and extracellular lipid deposition (H&E; original magnifications 40x, 100x, and 400x).

เอกสารอ้างอิง

1. Durrington P. Dyslipidaemia. Lancet 2003;362:717-31.
2. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 2007;357:1009-17.
3. Leaf DA. Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. Am J Med 2008;121:10-2.
4. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. J Clin Gastroenterol 2014;48:195-203.
5. Kreitzer T, Wright A, Shulbrook J. A 47-year-old man with eruptions on his trunk. J Fam Pract 2006;55:597-9.

CME credit

การอ่านวารสารจุฬาอายุรศาสตร์ สามารถขอ CME credit ได้ฉบับละ 3 เครดิตชั่วโมง เป็นสื่อการศึกษาต่อเนื่อง สำหรับแพทย์กิจกรรมกลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษด้วยตนเอง) โดยโครงการการศึกษาต่อเนื่อง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แพทยสภา โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ส่งมายัง

นายแพทย์ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม

วารสารจุฬาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กรุงเทพฯ 10330

โดยกรอกชื่อที่อยู่และเลขที่ไปประกอบวิชาชีพเวชกรรม ภาควิชาอายุรศาสตร์ จะได้นับทีกเครดิตให้ท่านโดยสามารถตรวจสอบข้อมูลข่าวสารจากศูนย์การศึกษาต่อเนื่อง <http://www.ccme.or.th> หรือ (02) 9386794 ต่อ 13

คำถาม

- จากการศึกษาโรคติดเชื้อ *Streptococcus suis* พบอุบัติการณ์สูงในช่วงใด
 - มกราคม
 - มีนาคม
 - มิถุนายน
 - กันยายน
 - ธันวาคม
- จากการศึกษาโรคติดเชื้อ *Streptococcus suis* ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการติดเชื้อ คือ
 - รับประทานเนื้อหมูดิบ
 - โรคความดันโลหิตสูง
 - อาชีพรับจ้าง
 - มีประวัติสัมผัสเนื้อหมูดิบ
 - ใช้ยาปฏิชีวนะเป็นประจำ
- จากการศึกษาโรคติดเชื้อ *Streptococcus suis* ผู้ป่วยมักจะมีการติดเชื้อที่อวัยวะใดมากที่สุด
 - เยื่อหุ้มสมอง
 - กระดูกและข้อ
 - ปอด
 - ทางเดินปัสสาวะ
 - ติดเชื้อในกระแสเลือดปฏุนภูมิ

4. Network meta-analysis เหมาะกับการศึกษาวิจัยแบบใด

- ก. การศึกษาที่มีการเปรียบเทียบการรักษา 2 สิ่งสอดแทรก (intervention) ที่มีการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรง (head-to-head comparison)
- ข. การศึกษาเปรียบเทียบ การรักษาที่มีอยู่มากมาย และไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบกันโดยตรงมาก่อน
- ค. การศึกษาหาความเสี่ยงของการเกิดโรค
- ง. การศึกษาเพื่อหาประสิทธิภาพของการรักษาเทียบกับการรักษาหลอก
- จ. ถูกทุกข้อ

5. ข้อใดเป็นลักษณะคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่พบได้ในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพอง

- ก. Right axis deviation
- ข. Counterclockwise rotation
- ค. High voltage QRS complex
- ง. LV hypertrophy
- จ. Atrial fibrillation

6. Eruptive xanthoma พบบ่อยในผู้ป่วยโรคต่อไปนี้ ยกเว้น

- ก. Hypertriglyceridemia
- ข. Uncontrolled diabetes mellitus
- ค. Hyperthyroidism
- ง. ESRD
- จ. Nephrotic syndrome

7. *Histoplasma capsulatum* เป็นเชื้อในกลุ่มใด

- ก. Yeast
- ข. Mold
- ค. Dimorphic fungi
- ง. Fungus-like organism
- จ. Higher bacteria

8. ภูมิคุ้มกันที่สำคัญในการควบคุมการติดเชื้อ *Histoplasma* คือ

- ก. Cellular-mediated immunity
- ข. Humoral-mediated immunity
- ค. Anatomical barriers
- ง. Complement system
- จ. ถูกทุกข้อ

9. จากการศึกษา Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis (ตีพิมพ์ในวารสาร Osteoporosis International ปี 2016 ปีที่ 27 หน้า 1989-98) พบข้อมูลว่ายาใดใช้รักษาภาวะ steroid induced osteoporosis ได้ ยกเว้น ยาใดที่ยังไม่สามารถสรุปได้

- ก. Risedronate
- ข. Zoledronate
- ค. Teriparatide
- ง. Denosumab
- จ. Etidronate

10. การศึกษา Responses to platelet transfusion in Dengue infections เป็นลักษณะการวิจัยแบบใด

- ก. Retrospective cohort study
- ข. Prospective cohort study
- ค. Retrospective study
- ง. Experimental study
- จ. Cross-sectional study

ตอบคำถามวารสารจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 เม.ย.-มิ.ย. 2561 (CME credit 3 เครดิต)

คำตอบ	1.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	2.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	3.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	4.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	5.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ. (เขียนเครื่องหมาย X ในคำตอบที่ถูกต้อง)
	6.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	7.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	8.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	9.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.
	10.	ก.	ข.	ค.	ง.	จ.

ชื่อผู้ขอ CME credit

ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่

ที่อยู่

.....

ใบสั่งซื้อตำราโครงการตำราอายุรศาสตร์

ตำราอายุรศาสตร์ เล่ม 1 และ 2	ราคาปก 1,300 บาท/ชุด	จำนวน.....เล่ม
การสัมภาษณ์ประวัติและตรวจร่างกาย	ราคาปก 350 บาท	จำนวน.....เล่ม
ตำราอายุรศาสตร์สำหรับทันตแพทย์	ราคาปก 350 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Diagnosis (หมด)	ราคาปก 150 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Therapeutics (หมด)	ราคาปก 200 บาท	จำนวน.....เล่ม
Manual of Medical Investigations	ราคาปก 300 บาท	จำนวน.....เล่ม
Clinical Practice Guideline 2010	ราคาปก 300 บาท	จำนวน.....เล่ม
Internal Medicine Core Content for Medical Students	ราคาปก 320 บาท	จำนวน.....เล่ม
BEAT THE OSCE	ราคาปก 120 บาท	จำนวน.....เล่ม
Emergency in medicine	ราคาปก 400 บาท	จำนวน.....เล่ม

ทั้งหมด จำนวน.....เล่ม ราคา.....บาท

กรุณาส่งจ่ายเช็คในนาม วารสารจุฬารายรศาสตร์ (เช็คต่างจังหวัด บวกเพิ่มอีก 10 บาท ต่อ 1 เช็ค)

ส่งมาที่ วารสารจุฬารายรศาสตร์
 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

สถานที่จัดส่ง (กรุณาเขียนตัวบรรจงให้ชัดเจน)

ชื่อ

ที่อยู่

.....

.....