

Evaluation of the Immature Reticulocyte Fraction (IRF) and Immature Platelet Fraction (IPF) for Differentiation of Fever Symptoms in Patients with Dengue Fever and with Influenza

Jinapat Phucharoentum^{1*} and Pilaiwan Siripurkpong²

¹*Department of Medical Technology, Taksin Hospital,*

Medical Service Department Bangkok Metropolitan Administration, Bangkok, Thailand

²*Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University,
Rangsit Campus, Pathum Thani Province, Thailand*

Abstract

Dengue fever is caused by dengue virus, transmitted by female mosquitoes. One of the pathological mechanisms following viral infection is bone marrow suppression, which perturbs erythropoiesis and thrombopoiesis. The immature reticulocyte fraction (IRF) and the immature platelet fraction (IPF) indicate the functions of bone marrow. IRF is commonly used to monitor bone marrow transplantation patients and anemic individuals, while IPF can be used to evaluate platelet recovery following platelet transfusion. In this study, collective data from 122 subjects aged between 18-34 years old were divided into control, influenza, and dengue fever groups. Moreover, patients with dengue fever were categorized into the febrile, critical and recovery phases. General characteristics such as age, body temperature, blood pressure and pulse as well as all complete blood count (CBC) parameters were collected and statistically analyzed. The average IRF and IPF of control, influenza and dengue fever groups were 9.65%, 8.33%, 11.87% and 1.77%, 2.46%, 4.82%, respectively. There were significant differences among these three groups for IPF values ($p < 0.001$), but not for IRF values. For dengue fever with febrile, critical and recovery phases, the averages IRF were 10.96%, 10.66% and 13.99% and the average IPF were 3.01%, 7.95% and 3.50%, respectively. There were significant differences among the three groups for IPF values ($p = 0.001$), but not for IRF values. For comparison of IRF and IPF values in patients with fever ($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$), IRF was not significantly different ($p = 0.970$) between influenza and dengue fever groups whereas IPF in dengue fever group (5.48%) was significantly higher than that of the influenza group (2.46%) ($p < 0.001$). To evaluate the

*Corresponding author E-mail address: jinapat.jp@gmail.com

Received: 4 April 2023

Revised: 18 May 2023

Accepted: 22 May 2023

efficiency of IPF, ROC curve analysis was used, and the results showed that the AUC of the IPF was 0.777 (95% CI 0.668-0.886). At the cut-off value of 2.15%, the sensitivity and specificity of IPF were 85.7% and 50.0%, respectively. These suggest that IPF can be used in combination with other parameters along with patient symptoms for screening dengue fever from influenza for early diagnosis and optimal treatment.

Keywords: Immature reticulocyte fraction (IRF), Immature platelet fraction (IPF), Dengue fever

การประเมินค่าตัวอ่อนของเรติคูลोไซต์ (IRF) และค่าตัวอ่อนของเกล็ดเลือด (IPF) เพื่อจำแนกอาการไว้ในผู้ป่วยโรคไข้แดงที่ออกจากโรคไข้หวัดใหญ่

จินาภักดิ์ ภูเจริญธรรม^{1*} และ พิไลวรรณ ศิริพฤกษ์พงษ์²

¹กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลตากสิน สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร

²ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต จังหวัดปทุมธานี

บทคัดย่อ

โรคไข้แดงก็เกิดจากการติดเชื้อไวรัสแดงที่มีอยู่หลายเพศเมียเป็นพาหะนำโรค หนึ่งในพยาธิสภาพของโรคคือการกดการทำงานของไขกระดูกที่ส่งผลต่อการสร้างเซลล์เม็ดเลือดและเกล็ดเลือด ค่าตัวอ่อนของเรติคูลอไซต์ (immature reticulocyte fraction; IRF) และค่าตัวอ่อนของเกล็ดเลือด (immature platelet fraction; IPF) เป็นพารามิเตอร์ที่บ่งชี้การทำงานของไขกระดูก โดยค่า IRF ใช้ในการประเมินและติดตามการรักษาผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไขกระดูกและผู้ป่วยที่มีภาวะชิต ในขณะที่ค่า IPF ใช้ประเมินการให้เกล็ดเลือดแก่ผู้ป่วยที่ได้เปลี่ยนถ่ายเกล็ดเลือด งานวิจัยนี้ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มีอายุ 18-34 ปี จำนวน 122 คน โดยแบ่งเป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มโรคไข้หวัดใหญ่ และกลุ่มโรคไข้แดงที่แบ่งเป็นระยะไข้ระยะวิกฤต และระยะฟื้นตัว มีการเก็บข้อมูลเพศ อายุ อุณหภูมิร่างกาย ความดันโลหิต ซีฟจอร์ร่วมกับผลตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood counts; CBC) พบว่ากลุ่มควบคุม กลุ่มโรคไข้หวัดใหญ่ และกลุ่มโรคไข้แดง มีค่า IRF เฉลี่ยร้อยละ 9.65, 8.33 และ 11.87 และค่า IPF เฉลี่ยร้อยละ 1.77, 2.46 และ 4.82 ตามลำดับ ค่า IPF มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ในขณะที่ค่า IRF ไม่มีความแตกต่างกัน ส่วนผู้ป่วยโรคไข้แดงที่ระยะไข้ระยะวิกฤต และระยะฟื้นตัว มีค่า IRF ร้อยละ 10.96, 10.66 และ 13.99 และค่า IPF ร้อยละ 3.01, 7.95 และ 3.50 ตามลำดับ ค่า IPF มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.001$) ในขณะที่ค่า IRF ไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบค่า IRF และ IPF ในผู้ป่วยที่มีไข้ (อุณหภูมิร่างกาย ≥ 37.5 องศาเซลเซียส) ระหว่างกลุ่มโรคไข้หวัดใหญ่และกลุ่มโรคไข้แดง พบว่าค่า IRF ไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 0.970$) ในขณะที่ค่า IPF ในกลุ่มโรคไข้แดง (ร้อยละ 5.48) มีค่าสูงกว่าในกลุ่มโรคไข้หวัดใหญ่ (ร้อยละ 2.45) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ผล ROC curve ของค่า IPF ที่จุดตัด (cut-off) ร้อยละ 2.15 พื้นที่ใต้กราฟ 0.777 (0.668-0.886 ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95) มีความไวร้อยละ 85.7 ความจำเพาะร้อยละ 50.0 บ่งชี้ว่าค่า IPF น่าจะนำมาใช้ร่วมกับค่าพารามิเตอร์อื่น และอาการของผู้ป่วยในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีไข้จากโรคไข้แดงที่ออกจากผู้ป่วยที่มีไข้จากโรคไข้หวัดใหญ่ได้ เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยและการรักษาโรคไข้แดงได้ทันที่

คำสำคัญ: ตัวอ่อนของเรติคูลอไซต์ ตัวอ่อนของเกล็ดเลือด ไข้แดง

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: jinapat.jp@gmail.com

รับบทความ: 4 เมษายน 2566

แก้ไขบทความ: 18 พฤษภาคม 2566

รับตีพิมพ์บทความ: 22 พฤษภาคม 2566

บทนำ

โรคไข้เลือดออกเด็งกี/ไข้เด็งกีเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในหลายประเทศทั่วโลก โดยพบมากในประเทศเขตร้อนและเขตอบอุ่นในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ปัจจุบันประเทศไทยมีการระบาดของโรคแพร่กระจายไปทั่วประเทศ ในแต่ละปีจำนวนผู้ป่วยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น และมีอัตราการตายสูงขึ้น⁽¹⁾ มักพบอัตราป่วยสูงสุดในช่วงฤดูฝน เนื่องจากมียุงลาย (*Aedes aegypti*) เพลิดเพลินเป็นพาหะนำโรค ปัจจุบันพบว่า ยุงลายสวน (*Aedes albopictus*) ก็เป็นพาหะนำโรคได้เช่นกัน⁽²⁾ ไวรัสเด็งกีที่ก่อโรคในคนมี 4 ซีโรไทป์ ซึ่งทำให้เกิดอาการได้หลากหลาย ตั้งแต่มีอาการไข้เล็กน้อย หรือไข้เด็งกี (dengue fever) ไข้เลือดออกเด็งกี (dengue hemorrhagic fever) จนถึงไข้เด็งกีช็อก (dengue shock syndrome) และนำไปสู่การเสียชีวิตได้⁽³⁾ ซึ่งปัจจัยเสี่ยงที่พบในผู้ป่วยโรคไข้เด็งกีที่เสียชีวิต ได้แก่ ผู้ป่วยช็อกยาเกินขนาด ได้รับยาฉีดชนิด NSAIDs และสเตียรอยด์ หรือได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคอื่น⁽⁴⁾ เนื่องจากอาการของโรคไข้เด็งกีมีความคล้ายคลึงกับโรคไข้หวัด (common cold) หรือไข้หวัดใหญ่ (influenza) โดยในระยะแรกมีอาการที่ไม่จำเพาะคือ มีไข้ ปวดเมื่อยตามตัว ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย ซึ่งอาจทำให้การวินิจฉัยโรคคลาดเคลื่อน ทำให้ไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องในทันที แม้ปัจจุบันจะมีการทดสอบทางห้องปฏิบัติการหลายวิธี ที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัย เช่น การตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (complete blood counts; CBC) การตรวจหาแอนติเจนของเชื้อไวรัสเด็งกี (dengue NS1 Ag) การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเด็งกี (dengue IgM และ dengue IgG) แต่ยังคงพบปัญหาการตรวจวินิจฉัยโรคคลาดเคลื่อนในระยะแรกที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ เนื่องจากผู้ป่วยมีความดันปกติ หรือมีค่าเกล็ดเลือดมากกว่า 100×10^3 ต่อไมโครลิตรซึ่งแพทย์อาจให้ผู้ป่วยกลับบ้านโดยไม่ได้

นัดตรวจติดตาม หรือแนะนำให้สังเกตอาการที่ต้องรีบกลับมาโรงพยาบาลอีกครั้ง⁽⁴⁾ ดังนั้นการมีตัวบ่งชี้ (biomarker) ที่ช่วยในการตรวจคัดกรองเพื่อวินิจฉัยเบื้องต้นเพิ่มขึ้น จะทำให้สามารถให้การรักษาโรคได้ทันทั่วทั้งที่ จากการศึกษาพบว่า ความรุนแรงของโรคไข้เด็งกีขึ้นกับ 2 ปัจจัยหลัก คือจากเชื้อไวรัสโดยตรง และความสมบูรณ์ของร่างกายผู้ที่ได้รับเชื้อ หนึ่งในพยาธิสรีรวิทยาหลักที่พบในผู้ป่วยโรคไข้เด็งกี คือการกดการสร้างเซลล์ในไขกระดูก (bone marrow suppression)⁽⁵⁾ เมื่อผู้ป่วยได้รับเชื้อไวรัสเด็งกีจะมีการเพิ่มจำนวนของเชื้อ (replication) ที่มีผลต่อการปฏิสัมพันธ์ (interaction) ระหว่างไขกระดูกกับเชื้อไวรัส ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการผลิตไซโตไคน์ต่างๆ ซึ่งมีผลยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ต้นกำเนิด (progenitor cell) ในไขกระดูก การผลิตเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด⁽⁶⁾ ทำให้ผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง และเกล็ดเลือดต่ำ ดังนั้นการพิจารณาตัวบ่งชี้ที่มีความเกี่ยวข้องกับกลไกการทำงานของไขกระดูกร่วมกับผลตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด และอาการของผู้ป่วย น่าจะเป็นประโยชน์ต่อการตรวจวินิจฉัยโรคไข้เด็งกี และช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาทันทั่วทั้งที่ อีกทั้งยังช่วยลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้

ค่าตัวอ่อนของเรติคูลโลไซต์ (immature reticulocyte fraction; IRF) และค่าตัวอ่อนของเกล็ดเลือด (immature platelet fraction; IPF) เป็นพารามิเตอร์ในการติดตามการทำงานของไขกระดูก ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าค่า IRF เป็นพารามิเตอร์ที่มีการรายงานจากเครื่องตรวจวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติในการศึกษาการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoietic activity)⁽⁷⁾ ค่า IRF มักใช้ตรวจติดตามการทำงานของไขกระดูก การตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด/ปลูกถ่ายไขกระดูก หรือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยธาตุเหล็กหรือ

ฮอริโมนอีริโทรพอยติน⁽⁸⁾ ใช้จำแนกโรคไขกระดูกฝ่อ (aplastic anemia) ออกจากโรคโลหิตจางที่เกิดจากสาเหตุอื่น⁽⁹⁾ และใช้ในการประเมินการให้เลือดกับผู้ป่วยที่มีภาวะซีด⁽¹⁰⁾ Oehadian และคณะ⁽¹¹⁾ ได้ศึกษาระดับ IRF ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อ และพบการเปลี่ยนแปลงการสร้างเซลล์เม็ดเลือดในแต่ละระยะของโรค ได้แก่ ระยะไข ระยะวิกฤต และระยะฟื้นตัว โดยการกดการทำงานของไขกระดูกมักเกิดขึ้นในระยะไข และเริ่มฟื้นฟู (restore) การสร้างเซลล์อีกครั้งในระยะวิกฤต⁽⁶⁾ จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า IPF สามารถใช้เป็นตัวประเมินการฟื้นฟู (recovery) ของเกล็ดเลือด และการให้เกล็ดเลือดแก่ผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อ โดย Briggs และคณะ⁽¹²⁾ พบว่า IPF สามารถใช้ประเมินสภาวะเกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกหรือผู้ป่วยที่ได้รับเคมีบำบัด ระดับ IPF ที่เพิ่มขึ้น สอดคล้องกับระดับเกล็ดเลือดที่เพิ่มขึ้นตามภายใน 1-2 วัน ในขณะที่ Dadu และคณะ⁽¹³⁾ พบว่าระดับของ IPF ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการฟื้นฟูของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อ โดยพบ IPF เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 10 ในร้อยละ 93.75 ของผู้ป่วยที่มีการฟื้นฟูของเกล็ดเลือดภายใน 24-48 ชั่วโมง

ผลการศึกษาดังกล่าว แสดงว่าค่า IRF และ IPF น่าจะสามารถนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ในการพิจารณา ร่วมกับปัจจัยอื่นๆ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคไขกระดูกฝ่อ และเนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีศึกษาระดับ IRF และ IPF ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อ ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์และเปรียบเทียบค่า IRF และค่า IPF ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อในระยะไข ระยะวิกฤต และระยะฟื้นตัว และกลุ่มผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อ รวมทั้งประเมินค่า IRF และ IPF ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการไขเพื่อจำแนกผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อออกจากผู้ป่วยโรคไขกระดูก

วัสดุและวิธีการ

1. ตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา

กลุ่มผู้ป่วยในโรงพยาบาลตากสินจำนวน 122 คน แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 40 คน กลุ่มผู้ป่วยโรคไขกระดูกฝ่อ 40 คน กลุ่มผู้ป่วยโรคไขกระดูก 42 คน ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยโรคไขกระดูกแบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยระยะไข 14 คน ระยะวิกฤต 14 คน และระยะฟื้นตัว 14 คน โดยในแต่ละกลุ่มมีเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria) ของกลุ่มตัวอย่าง

1. กลุ่มควบคุม เป็นบุคคลสัญชาติไทย อายุระหว่าง 18-34 ปี หรือเป็นผู้ที่มารับตรวจสุขภาพประจำปี ไม่มีอาการไข (อุณหภูมิร่างกาย < 37.5 องศาเซลเซียส) มีผลการตรวจ CBC อยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่พบเอทีพีเซลล์เม็ดเลือดขาว และไม่มีพบการเปลี่ยนแปลงของค่าเกล็ดเลือด และค่าฮีมาโตคริต

2. กลุ่มผู้ป่วยโรคไขกระดูก 1) ผู้ป่วยมีอาการไข (อุณหภูมิร่างกาย ≥ 37.5 องศาเซลเซียส) อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ NS1 Ag ให้ผลบวกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม (white blood cells) คือ 1. ระยะไข ผู้ป่วยมีอาการไข (อุณหภูมิร่างกาย ≥ 37.5 องศาเซลเซียส) และมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้ 1) ค่าเม็ดเลือดขาว $< 5.0 \times 10^3$ ต่อไมโครลิตร 2) ค่าฮีมาโตคริตในเพศชายและเพศหญิงอยู่ในช่วงร้อยละ 45-52 และร้อยละ 37-48 ตามลำดับ 3) ค่าเกล็ดเลือดอยู่ในช่วง $100-150 \times 10^3$ ต่อไมโครลิตร และ 4) พบเอทีพีเซลล์เม็ดเลือด โดยส่วนใหญ่มักพบเป็นเซลล์พลาสมาไซโตยด์เซลล์เม็ดเลือด⁽¹⁴⁾ 2. ระยะวิกฤต ผู้ป่วยมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้ 1) ค่าเม็ดเลือดขาว $< 5.0 \times 10^3$ ต่อไมโครลิตร 2) ค่าฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมร้อยละ 10-20 3) ค่าเกล็ดเลือด $< 100 \times 10^3$

ต่อไมโครลิตร และ 4) พบเอทีพีเคิลิมโฟไซต์

3. ระยะฟื้นตัว ผู้ป่วยมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดังนี้ 1) ผล Dengue IgG Ab เป็นบวก 2) เม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วง $5.0-10.0 \times 10^3$ ต่อไมโครลิตร และ 3) ค่าเกล็ดเลือดอยู่ในช่วง $140-400 \times 10^3$ ต่อไมโครลิตร

โดยอาการทางคลินิก และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นไปตามเกณฑ์อ้างอิงจากกระทรวงสาธารณสุข⁽¹⁵⁾ รวมถึงพิจารณาจากผลการวินิจฉัยของแพทย์ร่วมด้วย

3. กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ ผู้ป่วยมีอาการไข้ (อุณหภูมิ ≥ 37.5 องศาเซลเซียส) อาจพบอาการ ไอ เจ็บคอ น้ำมูกไหล อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัวร่วมด้วย (influenza-like illness)⁽¹⁶⁾ และผลตรวจ influenza A/B Ag เป็นบวก โดยอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ พิจารณาจากผลการวินิจฉัยของแพทย์ร่วมด้วย

เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria) ของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างทั้งสามกลุ่มใช้เกณฑ์เดียวกัน ดังนี้ 1) ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกภายใน 2 ปี⁽¹⁷⁾ 2) ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดภายใน 2 ปี⁽¹⁷⁾ 3) ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย 4) ผู้ป่วยที่เคยได้รับเลือดภายใน 3 เดือน 5) ผู้ป่วยที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และภาวะเกล็ดเลือดสูง (thrombocytosis)

งานวิจัยนี้ได้รับการพิจารณารับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 3 รหัสโครงการ 155/2563 และจากสำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน กรุงเทพมหานคร รหัสโครงการ U006h/64_EXP

2. วิธีการศึกษา

1. เก็บข้อมูลทั่วไปจากเวชระเบียนของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ อุณหภูมิร่างกาย ความดันโลหิต ชีพจร อาการทางคลินิก ผลการวินิจฉัยโรคจากแพทย์ เก็บข้อมูลผลตรวจวิเคราะห์ CBC โดยเก็บข้อมูลเม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดแดง ฮีโมโกลบิน ฮีมาโตคริต เกล็ดเลือด เอทีพีเคิลิมโฟไซต์ และร้อยละ IPF ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

2. ใช้สิ่งส่งตรวจที่เหลือจากการตรวจวินิจฉัยในงานประจำ (leftover specimen) คือ EDTA blood ปริมาตร 1 มิลลิลิตร จากกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาเพื่อตรวจวิเคราะห์ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (ในกรณีที่ไม่มีผลวิเคราะห์จากงานประจำมาก่อน) วิเคราะห์ค่าเรติคูลูไลต์ และร้อยละ IRF เพิ่มเติมในทุกตัวอย่าง เนื่องจากผลตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดโดยทั่วไป ยังไม่มีการวิเคราะห์ค่าดังกล่าวโดยวิเคราะห์ค่าทั้งหมดภายใน 8 ชั่วโมง⁽¹⁸⁾ ที่อุณหภูมิห้อง หลังจากเก็บตัวอย่างเลือด และผลวิเคราะห์ทั้งหมดใช้ตัวอย่างเลือดที่มาจากการเก็บครั้งเดียวกัน

3. ตรวจวิเคราะห์ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดและตรวจวิเคราะห์ค่าร้อยละของเรติคูลูไลต์ ร้อยละ IPF และร้อยละ IRF โดยใช้เครื่องตรวจวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติ Mindray รุ่น CAL 6000 หลักการ SF cube cell analysis technology การตรวจวิเคราะห์ค่าร้อยละ IRF และร้อยละ IPF ใช้โหมดของช่องการตรวจวิเคราะห์ค่าเรติคูลูไลต์ ซึ่งจะผสมเม็ดเลือดแดงกับน้ำยาเรติคูลูไลต์ไดลูเอนต์เพื่อเจือจางเลือดและรักษาสภาพเซลล์เม็ดเลือดแดงกับเกล็ดเลือดให้มีรูปร่างเหมือนที่อยู่ในกระแสเลือด (near native state) ก่อนถูกส่งไปยังช่องนับเม็ดเลือดแดงและเกล็ดเลือด (RBC/Plt detection channel) หลังจากนั้นย่อขนาดนิวเคลียสในเม็ดเลือดแดง และเกล็ดเลือดด้วยสียฟลูออเรสเซนต์แล้วตรวจวิเคราะห์

เรติคูลโลไซต์ก่อนนำมาคำนวณเป็นร้อยละ IRF และ ร้อยละ IPF รวบรวมข้อมูลผลตรวจวิเคราะห์ทั้งหมด เพื่อวิเคราะห์ผลโดยใช้สถิติ

3. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมทางสถิติ SPSS for Windows version 22.0 โดยเลือกใช้สถิติ Chi-square เปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ ใช้สถิติ Kruskal-Wallis ในการเปรียบเทียบค่า IRF และ IPF ระหว่างกลุ่มควบคุม กลุ่มผู้ป่วยโรค ไข้หวัดใหญ่ และกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกี และเปรียบเทียบ ค่า IRF และ IPF ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีในแต่ละระยะของโรค (ระยะไข้ ระยะวิกฤต และระยะฟื้นตัว) กรณีที่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ใช้ Dunn's test ในการเปรียบเทียบค่าคู่ใดที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ใช้สถิติ Mann-Whitney U ในการเปรียบเทียบค่า IRF และ IPF ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีและกลุ่มผู้ป่วยโรค ไข้หวัดใหญ่ และใช้ receiver operating characteristic (ROC) curve ในการประเมินการจำแนกอาการ ไข้ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคไข้เดงกีออกจากผู้ป่วยโรค ไข้หวัดใหญ่ และกำหนดค่าจุดตัด ของค่า IRF และ IPF เพื่อแสดงค่าความไว และความจำเพาะ ผลการ วิเคราะห์ทางสถิติพิจารณาว่ามีความสำคัญเมื่อค่า $p < 0.05$

ผลการวิจัย

ข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มประชากรที่ศึกษาทั้งหมด

ข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างจำนวน 122 คน แบ่ง เป็นกลุ่มควบคุม 40 คน กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ 40 คน และกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกี 42 คน จากข้อมูล ทัวไปและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Table 1) พบ ว่าอายุของกลุ่มตัวอย่างมีความแตกต่างกันอย่างมีนัย สำคัญทางสถิติ ($p = 0.014$) โดยพบว่ากลุ่มควบคุม มีอายุนานกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ ($p < 0.05$) อุณหภูมิร่างกายมีความแตกต่าง กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มควบคุมและ กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ ($p < 0.001$) ระหว่างกลุ่ม ควบคุมและกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกี ($p < 0.001$) และ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่และกลุ่มผู้ป่วยโรค ไข้เดงกี ($p = 0.049$) โดยในกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ มีอุณหภูมิร่างกายสูงกว่ากลุ่มควบคุมและกลุ่มผู้ป่วย โรคไข้เดงกี ส่วนค่าความดันโลหิต และชีพจรของ ทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ ผลตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดพบว่า 1) มีความแตกต่างกันของค่าเม็ดเลือดขาวระหว่าง กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีและกลุ่มควบคุม ($p = 0.008$) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีและกลุ่มผู้ป่วยโรค ไข้หวัดใหญ่ ($p < 0.001$) 2) มีความแตกต่างกันของ ค่าฮีโมโกลบินระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีและกลุ่ม ควบคุม ($p = 0.015$) และระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรค ไข้เดงกีและกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ ($p = 0.013$) 3) มีความแตกต่างกันของค่าฮีมาโตคริตระหว่างกลุ่ม ผู้ป่วยโรคไข้เดงกีและกลุ่มควบคุม ($p = 0.020$) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีและกลุ่มผู้ป่วยโรค ไข้หวัดใหญ่ ($p = 0.036$) 4) มีความแตกต่างกันของ ค่าเกล็ดเลือดระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีและกลุ่ม ควบคุม ($p < 0.001$) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกี และกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ ($p = 0.002$) 5) มีความ แตกต่างกันของเรติคูลโลไซต์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรค ไข้เดงกีและกลุ่มควบคุม ($p < 0.001$) และระหว่าง กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีและกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ ($p < 0.001$) 6) มีความแตกต่างกันของ IPF ระหว่าง กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีและกลุ่มควบคุม ($p < 0.001$) และระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีและกลุ่มผู้ป่วยโรค ไข้หวัดใหญ่ ($p < 0.001$) กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีมีค่า เม็ดเลือดขาว ค่าเรติคูลโลไซต์ และค่าเกล็ดเลือดต่ำกว่า กลุ่มควบคุมและกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ ในขณะที่ ค่าฮีโมโกลบิน ค่าฮีมาโตคริต และค่า IPF มีค่าสูงกว่า

Table 1 Comparison of patient characteristics among control, influenza and dengue fever groups.

Parameters	Patient's groups (n = 122)			p-value
	Control (n = 40)	Influenza (n = 40)	Dengue fever (n = 42)	
Age (years)	28.88±4.55	26.75±4.89	25.90±4.91	0.014; b (<0.05)
Body temperature (°C)	36.16±0.50	38.05±0.46	37.45±1.08	<0.001; a (<0.001), b (<0.001), c (0.049)
Systolic blood pressure (mmHg)	116.43±7.11	117.00±7.09	120.81±14.50	0.889
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.33±7.91	72.80±7.78	72.52±7.74	0.435
Pulse (times/min)	89.05±18.15	89.43±17.90	89.48±17.57	0.997
White blood cells (10 ³ /μL)	6.56±2.11	8.14±3.87	4.90±1.85	<0.001; b (0.008), c (<0.001),
Red blood cells (10 ⁶ /μL)	4.89±0.79	4.84±0.73	5.04±1.08	0.573
Hemoglobin (g/dL)	12.43±2.13	12.51±1.53	13.87±2.28	0.005; b (0.036), c (0.013)
Hematocrit (%)	37.50±6.03	37.99±4.58	41.58±6.74	0.010; b (0.020), c (0.036)
Platelets (10 ³ /μL)	284.08±65.70	268.18±66.03	154.59±88.72	<0.001; b (<0.001), c (0.002)
Reticulocyte (%)	2.03±0.97	1.80±0.64	1.35±1.27	<0.001; b (<0.001), c (<0.001)
IRF (%)	9.65±2.46	8.33±3.70	11.87±9.05	0.075
IPF (%)	1.77±0.82	2.46±1.32	4.82±3.54	<0.001; b (<0.001), c (<0.001)
Atypical lymphocytes	0.7±0.76	2.18±1.01	7.09±5.47	<0.001; a (<0.001), b (<0.001), c (<0.001)

Note: Data were expressed as Mean±SD and all three groups compared with Kruskal-Wallis test, $p < 0.05$ was considered statistical significance. Post-test analysis by Dunn's test as shown; **a:** significant difference between control and influenza (p -value), **b:** significant difference between control and dengue fever (p -value), **c:** significant difference between influenza and dengue fever (p -value)

กลุ่มควบคุมและกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างกันของจำนวนเอทิลปีเคิลลิโมโฟไซท์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่งและกลุ่มควบคุม ($p < 0.001$) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่และกลุ่มควบคุม ($p < 0.001$) และระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่งและกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ ($p < 0.001$) โดยกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่งมีจำนวนเอทิลปีเคิลลิโมโฟไซท์สูงกว่ากลุ่มควบคุมและกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่

ข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มประชากรโรคไข้แดงกึ่ง

ข้อมูลของกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่งจำนวน 42 คน แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้ 14 คน ระยะวิกฤต 14 คน และระยะฟื้นตัว 14 คน โดยข้อมูลทั่วไปและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (Table 2) เป็นดังนี้ อุณหภูมิร่างกายของกลุ่มผู้ป่วยแต่ละระยะมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้และกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว ($p = 0.001$) และระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตและกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว ($p < 0.001$) โดยกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้และกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตมีอุณหภูมิสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว ส่วนข้อมูลอายุ ความดันโลหิต และชีพจรของกลุ่มผู้ป่วยทั้งสามระยะไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลตรวจค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดของกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่งพบว่า 1) มีความแตกต่างกันของค่าเม็ดเลือดขาวระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้และกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว ($p = 0.006$) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตและกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว ($p = 0.047$) 2) มีความแตกต่างกันของค่าเม็ดเลือดแดงระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้และกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤต ($p = 0.022$) 3) มีความแตกต่างกันของค่าฮีโมโกลบินระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้และกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤต ($p = 0.002$) 4) มีความแตกต่างกันของค่าฮีมาโตคริตระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้และกลุ่มผู้ป่วย

ระยะวิกฤต ($p = 0.004$) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตและกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว ($p = 0.031$) 5) มีความแตกต่างกันของค่าเกล็ดเลือดระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้และกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤต ($p < 0.001$) และระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตและกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว ($p < 0.001$) 6) มีความแตกต่างกันของค่า IPF ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้และกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤต ($p = 0.002$) และระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตและกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว ($p = 0.010$) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยระยะไข้มีค่าเม็ดเลือดขาว ค่าเม็ดเลือดแดง ค่าฮีโมโกลบิน และค่าฮีมาโตคริตต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตและกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตมีค่าเกล็ดเลือดต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยระยะไข้และกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของจำนวนเอทิลปีเคิลลิโมโฟไซท์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้และกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤต ($p < 0.001$) และระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตและกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว ($p < 0.001$) โดยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตมีจำนวนเอทิลปีเคิลลิโมโฟไซท์สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยระยะไข้และกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว

การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่า IRF และค่า IPF ระหว่างกลุ่มควบคุม กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ และกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่ง

จากค่า IRF และค่า IPF ของกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด (Table 1) เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Kruskal-Wallis test พบว่าค่า IPF ระหว่างกลุ่มควบคุม ($n = 40$) กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ ($n = 40$) และกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่ง ($n = 42$) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยค่าเฉลี่ยของ IPF ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่งมีค่ามากกว่ากลุ่มควบคุมและกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ และเมื่อทดสอบด้วยสถิติ Dunn's test พบว่ามีความแตกต่าง

Table 2 Comparison of patient characteristics among febrile, critical and recovery phases in dengue fever

Parameters	Patients with dengue fever (n = 42)			p-value
	Febrile (n = 14)	Critical (n = 14)	Recovery (n = 14)	
Age (years)	26.57±5.46	24.86±4.40	26.29±4.99	0.569
Body temperature (°C)	37.88±0.34	38.26±0.69	36.22±0.77	<0.001; e (0.001), f (<0.001)
Systolic blood pressure (mmHg)	119.43±14.38	121.50±15.05	127.50±13.06	1.000
Diastolic blood pressure (mmHg)	72.79±7.72	72.57±7.84	72.21±8.23	0.965
Pulse (times/min)	89.00±16.50	91.00±18.70	88.43±18.63	0.907
White blood cells (10 ³ /μL)	4.04±1.58	4.36±1.20	6.30±1.92	0.005; e (0.006), f (0.047)
Red blood cells (10 ⁶ /μL)	4.63±0.50	5.78±1.28	4.72±0.95	0.018; d (0.022)
Hemoglobin (g/dL)	12.64±1.40	15.51±2.15	13.45±2.27	0.003; d (0.002)
Hematocrit (%)	38.15±4.12	46.50±6.26	40.08±6.79	0.003; d (0.004), f (0.031)
Platelets (10 ³ /μL)	196.43±35.26	52.21±23.24	215.14±76.93	<0.001; d (<0.001), f (<0.001)
Reticulocyte (%)	0.94±0.31	1.35±1.29	1.76±1.72	0.226
IRF (%)	10.96±9.03	10.66±8.49	13.99±9.89	0.522
IPF (%)	3.01±1.31	7.95±4.24	3.50±2.03	0.001; d (0.002), f (0.010)
Atypical lymphocytes	3.36±1.45	13.50±4.86	4.43±1.28	<0.001; d (<0.001), f (<0.001)

Note: Data were expressed as Mean±SD and all three groups compared with Kruskal-Wallis test, $p < 0.05$ was considered statistical significance. Post-analysis by Dunn's test as shown; **d**: significant difference between febrile and critical (p-value), **e**: significant difference between febrile and recovery (p-value), **f**: significant difference between critical and recovery (p-value)

กันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีกับกลุ่มควบคุม ($p < 0.001$) และระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีและกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ ($p < 0.001$) ในขณะที่ค่า IRF ของกลุ่มควบคุม กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ และกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเปรียบเทียบความแตกต่างของค่า IRF และค่า IPF ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีระยะไข้ระยะวิกฤต และระยะฟื้นตัว

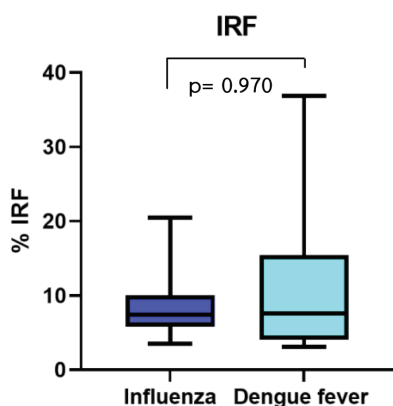
จากค่า IRF และค่า IPF ของกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกี (Table 2) เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Kruskal-Wallis test เปรียบเทียบค่า IPF ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้ ($n = 14$) ระยะวิกฤต ($n = 14$) และระยะฟื้นตัว ($n = 14$) พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.001$) โดยกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตมีค่าเฉลี่ยของค่า IPF มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยระยะไข้และกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว และเมื่อใช้สถิติ Dunn's test ทดสอบ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้กับกลุ่มผู้ป่วย

ระยะวิกฤต ($p = 0.002$) และกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตกับกลุ่มผู้ป่วยระยะฟื้นตัว ($p = 0.010$) ในขณะที่ค่า IRF ของกลุ่มผู้ป่วยระยะไข้ ระยะวิกฤต และระยะฟื้นตัวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างค่า IPF ของกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการไข้จากโรคไข้เดงกีและโรคไข้หวัดใหญ่

จากข้อมูลอุณหภูมิร่างกายของผู้ป่วย (Table 1 และ Table 2) แสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีระยะไข้และระยะวิกฤตมีอุณหภูมิร่างกายสูงกว่าหรือเท่ากับ 37.5 องศาเซลเซียส จึงได้ศึกษาค่า IRF และค่า IPF ในผู้ป่วยที่มีอาการไข้ (อุณหภูมิร่างกาย ≥ 37.5 องศาเซลเซียส) จากโรคไข้เดงกีและโรคไข้หวัดใหญ่ โดยเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าทั้งสอง ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้เดงกีที่มีอาการไข้ 28 ราย กับกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ที่มีอาการไข้ 40 ราย โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test (Fig. 1) พบว่าค่า IPF มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

(A)



(B)

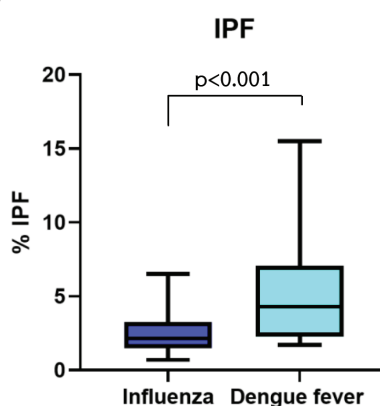


Fig. 1 Whisker plot showing the comparison of IRF (A) and IPF (B) in patients with fever ($\geq 37.5^\circ\text{C}$) between influenza ($n = 40$) and dengue fever ($n = 28$). Data were analyzed by Mann-Whitney U test, $p < 0.05$ was considered statistical significance.

โดยมีค่า IPF เฉลี่ยในกลุ่มโรคไข้หวัดใหญ่เท่ากับ ร้อยละ 2.45 ± 1.32 และกลุ่มโรคไข้แดงก็เท่ากับ ร้อยละ 5.48 ± 3.97 ในขณะที่ค่า IRF ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.970$) โดยมีค่า IRF เฉลี่ยในกลุ่มโรคไข้หวัดใหญ่เท่ากับ ร้อยละ 8.33 ± 3.70 และกลุ่มโรคไข้แดงก็เท่ากับ ร้อยละ 10.81 ± 8.60 เมื่อศึกษาค่า IPF ในการจำแนกอาการไข้ที่เกิดจากโรคไข้แดงที่ออกจากโรคไข้หวัดใหญ่ โดยใช้ ROC curve ในการวิเคราะห์ (Fig. 2) พบว่า

พื้นที่ภายใต้ส่วนโค้งของกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความไว และอัตราผลบวกปลอม (1-specificity) มีค่าเท่ากับ 0.777 (0.668-0.886 ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95) ซึ่งค่า IPF ที่จุดตัดเท่ากับร้อยละ 2.15 มีความสามารถในการจำแนกอาการไข้ในผู้ป่วยโรคไข้แดงที่ออกจากโรคไข้หวัดใหญ่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ที่ความไวร้อยละ 85.7 และมีความจำเพาะร้อยละ 50

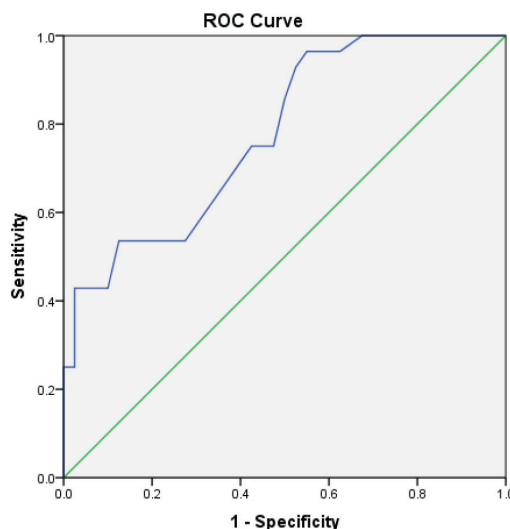


Fig. 2 Receiver operating characteristic (ROC) curve of IPF in patients with fever ($n = 68$)

วิจารณ์

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 122 คน อายุระหว่าง 18-34 ปี แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่ และกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงก็พบว่าอายุของกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.014$) แต่ผลวิจัยทางคลินิกที่ผ่านมาพบว่า อายุของกลุ่มตัวอย่างไม่ได้เป็นปัจจัยในการเกิดโรคไข้แดง⁽¹⁹⁾ และงานวิจัยนี้พบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่มีอุณหภูมิร่างกายสูงกว่า

กลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงก็ ทั้งนี้เกิดจากกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงก็ประกอบด้วยผู้ป่วย 3 ระยะ คือ ระยะไข้ ระยะวิกฤต และระยะฟื้นตัว ซึ่งระยะฟื้นตัวผู้ป่วยมีอุณหภูมิร่างกายปกติ จึงทำให้อุณหภูมิร่างกายเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงก็โดยรวมต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หวัดใหญ่

ในแต่ละระยะของโรคติดเชื้อไวรัสแดงก็มีลักษณะทางคลินิกและผลตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดเปลี่ยนไปตามการดำเนินของโรค⁽²⁰⁾ ผลการ

ศึกษาครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยในแต่ละระยะของโรคไข้แดงกึ่งมีลักษณะที่สอดคล้องตามเกณฑ์ของกระทรวงสาธารณสุขและองค์การอนามัยโลก (WHO)^(15, 21) ผู้ป่วยระยะไข้พบค่า WBC เท่ากับ $4.04 \pm 1.58 \times 10^3$ ต่อไมโครลิตร ซึ่งสอดคล้องตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคไข้แดงกึ่งของ WHO ที่พบค่า WBC $\leq 5.0 \times 10^3$ ต่อไมโครลิตร⁽²¹⁾ แสดงถึงภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) ในขณะที่ผู้ป่วยระยะวิกฤตพบค่าฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้นจากเดิม (ร้อยละ 38.15 ± 4.12 เป็นร้อยละ 46.50 ± 6.26) ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 21 และพบค่าเกล็ดเลือดลดลง มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 52.21×10^3 ต่อไมโครลิตร ซึ่งสอดคล้องตามเกณฑ์ของกระทรวงสาธารณสุขและองค์การอนามัยโลกที่พบค่าฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้นจากเดิมร้อยละ 10-20 แสดงถึงภาวะเลือดเข้มข้น (hemoconcentration) และมีค่าเกล็ดเลือด $< 100 \times 10^3$ ต่อไมโครลิตร^(15, 21) ซึ่งแสดงถึงภาวะเกล็ดเลือดต่ำ นอกจากนี้ยังพบค่าเอทีพีบีเคิลลิโมโฟไซท์ร้อยละ 13.50 ± 4.86 ที่สอดคล้องกับการพบค่าเอทีพีบีเคิลลิโมโฟไซท์ร้อยละ 5-15 ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งที่เข้าสู่ระยะวิกฤต⁽²²⁾

งานวิจัยครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่งระยะวิกฤต มีค่า IPF (ร้อยละ 7.95) สูงกว่าระยะฟื้นตัว (ร้อยละ 3.5) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Dadu และคณะ⁽¹³⁾ ที่พบว่า IPF เป็นตัวบ่งชี้การฟื้นฟูของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่ง โดยได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสแดงกึ่ง 32 คน เก็บข้อมูลทุกวัน จนกว่าค่าเกล็ดเลือดจะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น พบว่า IPF มีค่าสูงสุดในระยะวิกฤตและมีแนวโน้มลดลง ในขณะที่พบค่าเกล็ดเลือดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น แสดงว่าค่า IPF มีความสัมพันธ์กับการฟื้นฟูของเกล็ดเลือด และสอดคล้องกับผลการศึกษาของ อำไพวรรณ และคณะ⁽²³⁾ ที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่ง อายุเฉลี่ย 11 ปี จำนวน 64 คน ซึ่งพบว่าถ้าผู้ป่วยมีค่า IPF > ร้อยละ 10 หลังจากติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งสามารถคาดการณ์ได้ว่า

จะมีการฟื้นฟูของเกล็ดเลือด โดยจะมีค่าเกล็ดเลือด $\geq 60 \times 10^3$ ต่อไมโครลิตร ภายใน 72 ชั่วโมง ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษานี้ที่พบว่าผู้ป่วยระยะวิกฤตมีค่า IPF มากที่สุดและมีเกล็ดเลือดต่ำที่สุดในขณะที่ระยะฟื้นตัว ค่า IPF จะลดลงและมีค่าเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น แสดงว่าค่า IPF มีความสัมพันธ์กับการฟื้นฟูเกล็ดเลือดของผู้ป่วย และยังสอดคล้องกับงานของ Madhusudan และคณะ⁽²⁴⁾ ที่ได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่ง 100 คน อายุเฉลี่ย 43 ปี ตรวจติดตามค่า IPF และค่าเกล็ดเลือดเป็นระยะตั้งแต่ 24 ถึง 72 ชั่วโมง พบว่าผู้ป่วยไข้แดงกึ่งมีแนวโน้มของค่า IPF ที่เพิ่มขึ้นร่วมกับมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำในสัปดาห์แรก หลังจากนั้นแนวโน้มของทั้งสองพารามิเตอร์ตรงข้ามกัน เมื่อพิจารณาผลเกล็ดเลือด พบว่าร้อยละ 98.11 ของผู้ป่วยมีค่าเกล็ดเลือด $< 50,000 \times 10^3$ ต่อไมโครลิตร ซึ่งกลไกที่มีผลทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่ง มีหลายสาเหตุ ได้แก่ 1) มีการใช้เกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นจากการบาดเจ็บของเซลล์เอนโดทีเลียมที่หลอดเลือดขนาดเล็กและหลอดเลือดฝอย ทำให้ tissue factor, von Willebrand factor (vWF) และ platelet-activating factor บนเซลล์เอนโดทีเลียม กระตุ้นกระบวนการสร้างลิ่มเลือด ส่งผลให้เกิดเลือดเกาะกลุ่มกันตรงตำแหน่งที่เซลล์เอนโดทีเลียมบาดเจ็บ⁽²⁰⁾ เพื่อยับยั้งการไหลของเลือด 2) anti-platelet antibody จับกับเกล็ดเลือดกลายเป็น antigen-antibody complex ซึ่งจะถูกทำลายที่ตับและม้าม นอกจากนี้ antigen-antibody complex ยังกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์อย่างต่อเนื่องจนเกิดรูที่ผิวเกล็ดเลือดและถูกทำลาย^(25, 26) 3) อายุของเกล็ดเลือดสั้นลงโดยการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า เกล็ดเลือดของผู้ป่วยแดงกึ่งมีอายุสั้นกว่าเกล็ดเลือดของคนปกติ เนื่องจากการทำงานผิดปกติของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial dysfunction) ทำให้เกิดการตายของเซลล์ (apoptosis)⁽²⁷⁾ 4) ไชกระดูก

ถูกกดให้สร้างเกล็ดเลือดได้ลดลง⁽²⁸⁾ โดยไขกระดูกของผู้ป่วยโรคไข้แดงก็ถูกกดตั้งแต่ระยะไข้ นอกจากนี้ยังพบเชื้อไวรัสแดงกึ่งปริมาณมากในเซลล์เมกาคาริโอไซต์ จึงส่งผลให้เซลล์สร้างเกล็ดเลือดได้ลดลง⁽²⁹⁾

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าค่า IPF มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงเลือกศึกษาประสิทธิภาพของระดับ IPF ในการจำแนกอาการไข้ที่เกิดจากโรคไข้แดงกึ่งออกจากโรคไข้หัดใหญ่ โดยได้เลือกผู้ป่วยที่มีอุณหภูมิร่างกาย ≥ 37.5 องศาเซลเซียส เป็นกลุ่มที่มีอาการไข้ซึ่งอิงตามข้อมูลขององค์การอนามัยโลก และ Infectious Disease Society of America (IDSA) ที่กำหนดว่าวัยเด็กและวัยผู้ใหญ่เมื่อมีไข้จะมีอุณหภูมิร่างกายมากกว่าหรือเท่ากับ 37.5 องศาเซลเซียส^(30, 31) และเมื่อทดสอบการจำแนกผู้ป่วยที่มีอาการไข้ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่ง ออกจากผู้ป่วยโรคไข้หัดใหญ่ด้วยค่า IPF โดยใช้ ROC curve พบว่าพื้นที่ภายใต้ส่วนโค้งของกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าความไวและอัตราผลบวกปลอมเท่ากับ 0.777 (0.668–0.886 ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95) ซึ่งแสดงว่าค่า IPF มีความสามารถในการแยกอาการไข้ในผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่งออกจากโรคไข้หัดใหญ่ได้ระดับดีปานกลาง และ ณ จุดตัดของค่า IPF ที่เท่ากับร้อยละ 2.15 จะให้ความไวร้อยละ 85.7 และความจำเพาะร้อยละ 50.0 ดังนั้น จึงเหมาะกับการนำไปใช้ในการตรวจคัดกรองเบื้องต้น แต่การนำค่า IPF มาใช้เพียงตัวเดียวอาจยังไม่เพียงพอ จึงควรพิจารณาร่วมกับอาการทางคลินิกและตัวบ่งชี้อื่นๆ เช่น ผลตรวจความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด การพบเอธิปปีเคิลลิมโฟไซต์ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการจำแนกอาการไข้ที่เกิดจากโรคไข้แดงกึ่งออกจากโรคไข้หัดใหญ่ อย่างไรก็ตามในการศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดเรื่องกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อยไม่ครอบคลุมทุกช่วงอายุ จึงควรเพิ่มจำนวนตัวอย่าง

โดยเพิ่มระยะเวลาการเก็บตัวอย่าง รวมถึงเพิ่มช่วงอายุของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาให้ครอบคลุมทุกช่วงอายุ ซึ่งน่าจะทำได้ค่าจุดตัดของ IPF ที่ให้ผลความไวและความจำเพาะที่เหมาะสม และสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการจำแนกผู้ป่วยไข้แดงกึ่งออกจากโรคไข้หัดใหญ่ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น

สรุปผลการศึกษา

ปัจจุบันได้มีการศึกษาค่า IPF และนำมาใช้ประโยชน์ในทางคลินิกมากขึ้น โดยเฉพาะการใช้ค่า IPF เป็นตัวบ่งชี้การฟื้นฟูของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่ง^(13, 23, 32, 33) ใช้เป็นแนวทางการประเมินการให้เกล็ดเลือดแก่ผู้ป่วย⁽¹²⁾ ใช้ประเมินและติดตามภาวะเกล็ดเลือดต่ำในผู้ป่วยที่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าค่า IPF มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่งและกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้หัดใหญ่ รวมถึงในกลุ่มผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่งระยะไข้ ระยะวิกฤต และระยะฟื้นตัว และมีความสัมพันธ์กับแนวโน้มระดับเกล็ดเลือดของผู้ป่วย โดยพบว่าค่า IPF มีความสามารถในการจำแนกผู้ป่วยโรคไข้แดงกึ่งออกจากโรคไข้หัดใหญ่ได้ในระดับดีปานกลาง มีความไวดี แต่ยังมี ความจำเพาะต่ำ ดังนั้น จึงเหมาะที่จะนำไปใช้เป็นตัวคัดกรองร่วมกับอาการและผลตรวจอื่นๆ เช่น ค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด เพื่อประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วยที่อาจติดเชื้อไวรัสแดงกึ่ง และนำไปสู่การตรวจวินิจฉัยโรคไข้แดงกึ่งในขั้นตอนต่อไป ทำให้ช่วยลดเวลาในการวินิจฉัย ช่วยให้ได้รับการรักษาได้ทันทั่วถึง และลดอัตราการเสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัด จากกลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อย เป็นข้อมูลเฉพาะกลุ่มที่ศึกษา จึงควรเพิ่มจำนวนตัวอย่าง โดยการเพิ่มระยะเวลาการเก็บตัวอย่าง รวมถึงควรเพิ่มช่วงอายุของกลุ่มตัวอย่างให้มีความหลากหลายมากขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่งานโลหิตวิทยา โรงพยาบาลตากสิน ที่อำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลของการศึกษานี้ ขอขอบพระคุณอาจารย์ ดร.สว่าง เพชรวิเศษ ศาสตราจารย์ ดร.พรณี บุตรเทพ รองศาสตราจารย์ ดร.ปานทิพย์ วัฒนินบูล และเจ้าหน้าที่ฝ่ายบัณฑิตศึกษา สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่ให้คำแนะนำและข้อมูลที่เป็นประโยชน์ทำให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Siriyasatien P, Phumee A, *et al.* Analysis of significant factors for dengue fever incidence prediction. BMC Bioinform 2016; 17: 1-9.
2. Khetarpal N, Khanna I. Dengue fever: causes, complications, and vaccine strategies. J Immunol Res 2016, Article ID 6803098, 14 pages. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6803098>.
3. Murphy BR, Whitehead SS. Immune response to dengue virus and prospects for a vaccine. Annual Rev Immunol 2011; 29: 587-619.
4. Department of Disease Control, Ministry of Public Health. Situation of dengue fever in the 23rd week, 2019. Office of the Permanent Secretary Ministry of Public Health 2019. (in Thai)
5. Kanoktip T, Sukathida U, Chantapong W. Dengue fever, dengue hemorrhagic fever: virology, immunopathogenesis, diagnosis, vaccine, prevention and control. 2006. Available from: <https://repository.li.mahidol.ac.th/handle/123456789/57117> (in Thai)
6. La Russa VF, Innis BL. Mechanisms of dengue virus-induced bone marrow suppression. Baillieres Clin Haematol 1995; 8: 249-70.
7. Butthep P. Advanced technology in automated blood cell analyzer. Hemato Transfus Med 2009; 19: 13-9.
8. Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. Int J Lab hematomol 2009; 31: 277-97.
9. Sindhu R, Behera S, Mishra D. Role of immature reticulocyte fraction in evaluation of aplastic anemia in cases of pancytopenia. Indian J Basic Appl Med Res 2016; 5: 619-24.
10. Yesmin M, Nesa A, Sultana T, *et al.* Haematopoietic recovery on induction therapy in acute lymphoblastic leukaemia by automated reticulocyte analysis. Bangladesh J Patho 2011; 26: 10-3.
11. Oehadian A, Vidyaniati P, Candra JM, *et al.* Erythropoiesis differences in various clinical phases of dengue fever using immature reticulocyte fraction parameter. IJIHS 2021; 9: 7-12.

12. Briggs C, Hart D, Kunka S, *et al.* Immature platelet fraction measurement: a future guide to platelet transfusion requirement after haematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med* 2006; 16: 101-9.
13. Dadu T, Sehgal K, Joshi M, *et al.* Evaluation of the immature platelet fraction as an indicator of platelet recovery in dengue patients. *Int J Lab hemato* 2014; 36: 499-504.
14. Tanaka Y. Plasmacytoid lymphocytes: a diagnostic clue for dengue fever. *Internal Med* 2018; 57: 2917.
15. Department of Medical Services, Ministry of Public Health. Guidelines for diagnosis and treatment of dengue hemorrhagic fever in central and general hospitals, Bangkok: The Agricultural Co-operative Federation of Thailand, Ltd; 2005; 1: 8-33.
16. Department of Medical Services, Ministry of Public Health. Clinical practice guideline for influenza, 3rd reu. ed:2011.
17. Ramathibodi Hospital, Mahidol University. Follow up pediatric patients treatment. Guidelines for caring pediatric patients after bone marrow transplantation. Bangkok: Swichan Press Ltd., 2004: 16.
18. Naz A, Mukry SN, Shaikh MR, *et al.* Importance of immature platelet fraction as predictor of immune thrombocytopenic purpura. *Paki J Med Sci* 2016; 32: 575-9.
19. Khormi HM, Kumar L. Modeling dengue fever risk based on socioeconomic parameters, nationality and age groups: GIS and remote sensing based case study. *Sci Total Environ* 2011; 409: 4713-9.
20. Laoprasopwattana K. The theory into practice of dengue virus infection. Songkla: Faculty of Medicine, Prince of Songkla University; 2017.
21. World Health Organization. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 2009.
22. Jampangern W, Vongthoung K, Jittmittraphap A, *et al.* Characterization of atypical lymphocytes and immunophenotypes of lymphocytes in patients with dengue virus infection. *Asian Pac J Allergy Immuno* 2007; 25: 27.
23. Chuansumrit A, Apiwattanakul N, Sirachainan N, *et al.* The use of immature platelet fraction to predict time to platelet recovery in patients with dengue infection. *Paediatr and Int Child Health* 2020; 40: 124-8.
24. Madhusudan S, Prabhavathi R, Ranganath K, *et al.* Study of immature platelet fraction as a predictor of platelet recovery in pediatric dengue patients. *J Cardiovas Dis Res* 2022; 13: 1655-9.
25. Lin CF, Lei HY, Liu CC, *et al.* Generation of IgM anti-platelet autoantibody in dengue patients. *Med Virol* 2001; 63: 143-9.

26. Sun DS, King CC, Huang HS, *et al.* Antiplatelet autoantibodies elicited by dengue virus non-structural protein 1 cause thrombocytopenia and mortality in mice. *Thromb and Haemost* 2007; 5: 2291-9.
27. Hottz ED, Oliveira MF, Nunes PC, *et al.* Dengue induces platelet activation, mitochondrial dysfunction and cell death through mechanisms that involve DC-SIGN and caspases. *Thromb and Haemost* 2013; 11: 951-62.
28. Azeredo ELd, Monteiro RQ, de-Oliveira Pinto LM. Thrombocytopenia in dengue: interrelationship between virus and the imbalance between coagulation and fibrinolysis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm* 2015, Article ID 313842, 16 pages. Available from: <http://dx.doi.org/10.115/2015/313842>
29. Clark KB, Noisakran S, Onlamoon N, *et al.* Multiploid CD61+ cells are the pre-dominant cell lineage infected during acute dengue virus infection in bone marrow. *Plos One* 2012; 7: e52902.
30. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, Switzerland, 2006.
31. World Health Organization. Integrated management of childhood illness. 2008.
32. Looi KW, Matsui Y, Kono M, *et al.* Evaluation of immature platelet fraction as a marker of dengue fever progression. *Intern J of Infect Dis* 2021; 110: 187-94.
33. Yasuda I, Saito N, Suzuki M, *et al.* Unique characteristics of new complete blood count parameters, the immature platelet fraction and the immature platelet fraction count, in dengue patients. *Plos One* 2021; 16: e0258936.