

ปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส:  
การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

Clinical Factors Associated with Mortality among  
Patients with Leptospirosis: A Systematic Review

ละมุน แสงสุวรรณ<sup>1\*</sup>, บุญญพัฒน์ ไชยเมธ<sup>2</sup> และ สมเกียรติยศ วรเดช<sup>2</sup>

Lamoon Saengsuwan<sup>1\*</sup>, Bhunyabhadh Chaimay<sup>2</sup> and Somkiattiyos Woradet<sup>2</sup>

นิสิตหลักสูตร ส.ม. สาธารณสุขศาสตร์ คณะวิทยาการสุขภาพและการกีฬา มหาวิทยาลัยทักษิณ<sup>1\*</sup>,

สาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์ คณะวิทยาการสุขภาพและการกีฬา มหาวิทยาลัยทักษิณ<sup>2</sup>

Student in Master of Public Health Program, Faculty of Health and Sports Science, Thaksin University<sup>1\*</sup>,

Department of Public Health, Faculty of Health and Sports Science, Thaksin University<sup>2</sup>

(Received: August 01, 2021; Revised: September 05, 2021; Accepted: September 27, 2021)

**บทคัดย่อ**

โรคเลปโตสไปโรสิสเป็นโรคติดต่อจากสัตว์สู่คนที่ต้องเฝ้าระวังและยังคงเป็นปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสที่มีอาการและอาการแสดงและภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่รุนแรงมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิต บทความวิชาการครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส โดยทำการทบทวนบทความวิจัยที่เผยแพร่ตีพิมพ์ในฐานข้อมูลทั้งในระดับชาติและนานาชาติ ได้แก่ PubMed, Google, Google Scholar, ThaiJo และ Web of Science พบบทความวิจัยที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกและการประเมินคุณภาพบทความวิจัย จำนวน 14 บทความ ซึ่งผลการทบทวนปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส นำเสนอด้วยแผนภูมิต้นไม้ (Forest Plot) โดยการกำหนดจากค่าขนาดของผลกระทบ (Effect Size) ประกอบด้วย ค่าอัตราส่วนความเสี่ยงของปัจจัย (Odds Ratio (OR) และ Risk Ratio (RR)) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95.00 (95% Confidence Interval: 95%CI) จากผลการทบทวนบทความวิจัยดังกล่าวสามารถสรุปและจำแนกปัจจัยออกเป็น 1) ปัจจัยด้านอาการและอาการแสดงทางคลินิก และ 2) ปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส ปัจจัยด้านอาการและอาการแสดงทางคลินิก ประกอบด้วย อาการดีซ่าน และเยื่อหุ้มสมองอักเสบ สำหรับปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก ประกอบด้วย ปัสสาวะออกน้อย ความดันโลหิตต่ำ หายใจลำบาก ไอเป็นเลือด ปอดผิวดกตี ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ปริมาณเม็ดเลือดขาวสูง ภาวะโพแทสเซียมสูง การตกเลือด ภาวะช็อก และภาวะตับแข็ง ปัจจัยดังกล่าวที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขควรเฝ้าระวังปัจจัยอาการและอาการแสดง และปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกอย่างเข้มงวด เพื่อป้องกันการเจ็บป่วยที่รุนแรงและอาจนำไปสู่การเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสต่อไป

**คำสำคัญ:** โรคเลปโตสไปโรสิส, อาการและอาการแสดงทางคลินิก, ภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก, การเสียชีวิต, การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

\*ผู้ให้การติดต่อ (Corresponding: e-mail: iamlamoon07@gmail.com เบอร์โทรศัพท์ 093-8854852)

## Abstract

Leptospirosis is a blood infection caused by a bacteria. It is a zoonotic communicable disease that needs surveillance and that is a global health burden. Patients with leptospirosis who have severe clinical signs and symptoms and complication factors are more likely to die. This article aimed to review clinical factors associated with mortality among patients with leptospirosis. The published research articles were reviewed in national and international databases such as PubMed, Google Scholar, and ThaiJo Web of Science. There were 14 articles that were compatible with selection criteria and article quality assessment. Those were presented by forest plots which determined by effect size (Odds Ratio (OR) and Risk Ratio (RR)) and 95% confidence Interval (95%CI). The results of this review were classified into 2 factors associated with mortality consisting of 1) clinical sign and symptom factors, and 2) clinical complication factors. The clinical sign and symptom factors were jaundice and meningism. The clinical complication factors included oliguria, hypotension, dyspnea, hemoptysis, pulmonary disorder, thrombocytopenia, leukocytosis, hyperkalemia, hemorrhage, septic shock, and cirrhosis. Of those factors associated with mortality among patients with leptospirosis, medical and health professionals should implement the surveillance intensively for the clinical signs, symptom and complication factors in order to prevent severity and risk of mortality among patients with leptospirosis.

**Keywords:** Leptospirosis, Clinical Signs and Symptoms, Clinical Complications, Mortality, Systematic Review

## บทนำ

โรคเลปโตสไปโรสิสเป็นโรคติดต่อจากสัตว์สู่คนที่ต้องเฝ้าระวังอย่างต่อเนื่อง (Bureau of General Communicable Diseases, Thailand, 2015) และยังคงเป็นปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุขที่สำคัญ โรคเลปโตสไปโรสิสเกิดจากเชื้อแบคทีเรียสายพันธุ์ก่อโรคชนิดสไปโรเช็ต (Spirochete) ใน Genus Leptospira มีสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมตระกูลฟันแทะ (Rodent) เป็นสัตว์รังโรค (Reservoir) และสามารถแพร่เชื้อทางปัสสาวะได้ตลอดชีวิต (Janwitthayanan, 2015) บุคคลทั่วไปสามารถติดเชื้อโรคได้โดยตรงจากการสัมผัสเชื้อโรค หรือการสัมผัสดินและน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อโรค (World Health Organization, 2009) และคนเป็นแหล่งสุดท้ายของการติดเชื้อ (Zetun, Hoffmann, Silva, Souza, & Langoni, 2009) เชื้อโรคเลปโตสไปโรสิสจำแนกด้วยวิธีการตรวจทางน้ำเหลืองวิทยา (Serology) ได้ 24 ซีโรกรุป (Serogroups) และมากกว่า 250 ซีโรวาร (Serovars) (Bureau of General Communicable Diseases, Thailand, 2015) โรคเลปโตสไปโรสิสถูกรายงานครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2429 โดยนายแพทย์ชาวเยอรมัน (Pottha & Panitaumpon, 1970) โรคเลปโตสไปโรสิสพบได้ทั่วโลก และพบมากในเขตร้อน (Terpstra, 2003) อาการทางคลินิกของโรคปรากฏได้หลากหลายขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของเชื้อโรค และชนิดของสัตว์ที่เป็นรังโรค ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสอาจไม่ปรากฏอาการทางคลินิก จนกระทั่งปรากฏอาการขั้นรุนแรงและขั้นเสียชีวิต (Bureau of General Communicable Diseases, Thailand, 2015) การระบาดของโรคมักเกิดในช่วงฤดูฝนที่มีแหล่งน้ำขังหรือท่วม (Thipmontree, Suputtamongkol, Antibhedhyangkul, Suttinont, Wongswat & Silpasakorn, 2014) ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยและหายป่วยจากโรคเลปโตสไปโรสิสมีโอกาสกลับเป็นซ้ำได้อีก โรคเลปโตสไปโรสิสเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายได้ด้วยการใช้ยาปฏิชีวนะ (Krairochananan, 2017; Saraya, 2015)

จากการคาดการณ์ทั่วโลกพบว่าในแต่ละปีมีผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสมากกว่า 1 ล้านราย และมีผู้เสียชีวิตประมาณ 59,000 ราย การระบาดส่วนใหญ่เกิดขึ้นในประเทศกำลังพัฒนา โดยเฉพาะในเขตภูมิภาค

อเมริกาใต้ แอฟริกา เอเชีย และประเทศหมู่เกาะ สำหรับในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โรคเลปโตสไปโรสิส กลายเป็นโรคประจำถิ่น (Endemic Disease) (Department of Disease Control, Thailand, 2017) ในประเทศไทย มีรายงานผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสครั้งแรกในกรุงเทพมหานคร หลังจากนั้นน้ำท่วมใหญ่ เมื่อปี พ.ศ. 2485 จากนั้นมีการระบาดเรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน ในแต่ละปีมีผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสเฉลี่ยปีละ 2,500-3,000 ราย อัตราผู้ป่วยตาย (Case Fatality Rate: CFR) สูงถึงร้อยละ 15.00-40.00 และผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกขั้นรุนแรงมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่สูงขึ้น (Thipmontree, Suputtamongkol, Antibhedhyangkul, Suttinont, Wongswat, & Silpasakorn, 2014) โรคเลปโตสไปโรสิสพบในทุกภาคของประเทศไทย จากข้อมูลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557-2561 ภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีอัตราป่วยสูงสุด ส่วนอัตราป่วยและอัตรายตายด้วยโรคเลปโตสไปโรสิสมีแนวโน้มไม่คงที่ (อัตราป่วยเท่ากับ 3.47, 3.30, 3.51, 5.31 และ 4.47 และมีรายงานผู้เสียชีวิตทุกปีโดยมีอัตราตายเท่ากับ 1.07, 2.37, 1.57, 1.97 และ 1.25 ต่อแสนประชากร ตามลำดับ) (Bureau of Epidemiology, Thailand, 2019)

ปัจจุบันโรคเลปโตสไปโรสิสยังไม่มีวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความไวและความจำเพาะพอที่จะสามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยเบื้องต้นได้ (Hartskeerl, Pereira, & Ellis, 2011) และยังไม่มีความชัดเจนในการป้องกันในมนุษย์ (Wilairat, 2008) ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสอาจมีอาการทางคลินิกและการดำเนินโรคแตกต่างกัน อาจมีอาการไม่รุนแรงจนถึงเสียชีวิต หรืออาการและอาการแสดงทางคลินิกที่คล้ายคลึงกับโรคติดเชื้อทั่วไป โรคไข้เลือดออก หรือโรคสคริปไทเฟส เป็นต้น (Bureau of General Communicable Diseases, Thailand, 2015) การวินิจฉัยโรคเบื้องต้นจำเป็นต้องมีการแยกโรคจากการติดเชื้อชนิดอื่น เนื่องจากผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส ประมาณ 1 ใน 2 มีอาการทางคลินิกที่รุนแรงและส่งผลกระทบต่อความยุ่งยากและซับซ้อนในการวินิจฉัย และส่งผลกระทบต่ออัตราการเสียชีวิตในที่สุด ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาล่าช้ามากกว่า 3 วันหลังวันเริ่มป่วยอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ ประมาณ 2 เท่า (Hinjoy, 2014) จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นบทความวิชาการครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส เพื่อนำข้อค้นพบจากการทบทวนวรรณกรรมไปประยุกต์ใช้ในงานเฝ้าระวัง ให้ข้อชี้แนะในการวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส และเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสต่อไป

## ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้ เป็นการทบทวนเอกสารงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยทางคลินิกกับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส โดยการทบทวนบทความงานวิจัยที่ได้รับการเผยแพร่ตีพิมพ์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 - 2561 บนฐานข้อมูล Google Scholar ([www.scholar.google.com](http://www.scholar.google.com)) PubMed ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) หรือ [www.ncbi.nlm.gov](http://www.ncbi.nlm.gov)) และ ThaiJo ([www.tci-thaijo.org](http://www.tci-thaijo.org)) โดยใช้คำค้นหรือคำสำคัญทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ คือ “Leptospirosis” “Severe” “Sign” “Symptom” “Clinical” “Complication” “Fatal” “Death” และ “Mortality” และใช้คำค้นภาษาไทย คือ “โรคเลปโตสไปโรสิส” “ระยะรุนแรง” “อาการ” “อาการแสดง” “อาการทางคลินิก” “ภาวะแทรกซ้อน” “การเสียชีวิต” และ “การตาย” นอกจากนี้ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมหรือสืบค้นเอกสารที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติมจากเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้อง

ผลการสืบค้นบทความวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส พบว่า มีบทความวิจัยที่สืบค้นปรากฏเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส จำนวน 105 บทความ ทั้งนี้ นำกรอบ PICO โดย Population (P) กำหนดกลุ่มตัวอย่างที่เราต้องการค้นคว้าคือ ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสที่เสียชีวิต Intervention (I) คือปรากฏการณ์ที่เราต้องการ คืออาการทางคลินิก ภาวะแทรกซ้อนต่อการเสียชีวิต เมื่อป่วยด้วยโรคเลปโตสไปโรสิส Comparison Group (C) คือ ผู้ป่วยด้วยโรคเลปโตสไปโรสิส ส่วน Outcome of Interest (O) คือ อาการทางคลินิกและภาวะแทรกซ้อนขณะป่วยหรือรักษาแล้วส่งผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิต โดยที่การใช้กรอบ PICO ถือเป็นปัจจัยสำคัญ เพื่อให้สามารถกำหนดทิศทางการค้นคว้า และมีความสอดคล้องกับการทบทวนวรรณกรรม เมื่อใช้กระบวนการ PICO พิจารณาตามเป็นเกณฑ์การคัดเข้า (Inclusion Criteria) ดังกล่าว

และประเมินคุณภาพบทความวิจัยโดยแบบประเมินคุณภาพงานวิจัยตามประเภทของงานวิจัย จากสถาบันโจแอนนาบริกส์ (The Joanna Briggs Institute, 2017) และคัดเลือกรายบทความตามเกณฑ์คัดออก (Exclusion Criteria) คือ ไม่นำเสนอค่าสถิติของปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตด้วยโรคเลปโตสไปโรสิส จึงได้มาซึ่งบทความที่เกี่ยวข้องในการทบทวนวรรณกรรม จำนวน 14 บทความ

บทความครั้งนี้นำเสนอผลการทบทวนวรรณกรรมปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตด้วยโรคเลปโตสไปโรสิสด้วยแผนภูมิต้นไม้ (Forest plot) จากการกำหนดค่าขนาดของผลกระทบ (Effect size) ประกอบด้วย ค่าอัตราส่วนความเสี่ยงของปัจจัย (Odds Ratio (OR) และ Risk Ratio (RR)) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95.00 (95% Confidence interval: 95%CI) เพื่ออธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยทางคลินิกกับการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส

### ผลการวิจัย

จากการทบทวนวรรณกรรมปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส พบว่า มีการศึกษาทางวิทยาการระบาดที่เกี่ยวข้องจำนวน 14 บทความ จำแนกเป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ชนิด Retrospective Study จำนวน 9 บทความ Case Control Study จำนวน 3 บทความ และ Prospective Cohort Study จำนวน 2 บทความ การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในประเทศบราซิล อินเดีย ฟิลิปปินส์ ไต้หวัน ตุรกี ฝรั่งเศส และไทย ดังแสดงในตาราง 1

**ตาราง 1** ข้อมูลเอกสารงานวิจัยจากการทบทวนวรรณกรรม

ลำดับที่	ชื่อผู้แต่ง, พ.ศ. หรือปีที่เผยแพร่	ชื่อการศึกษา/งานวิจัย	รูปแบบการวิจัย	พื้นที่ศึกษา
1.	Thanachai Panaphut, Somnuek Domrongkitchaiporn and Bandit Thinkamrop, 2002	Prognostic Factors of Death in Leptospirosis	Case Control Study (N : 17-104)	ไทย
2.	Herve´ Dupont, De´ Borah Dupont-Perdrizet, Jean Luc Perie, et al, 1997	Leptospirosis: Prognostic Factors Associated with Mortality	Retrospective Study (N: 68)	ฝรั่งเศส
3.	Elizabeth Daher, Dirce M. Trevisan Zanetta, Marcelo Borges Cavalcante, et al, 1999	RISK FACTORS FOR DEATH AND CHANGING PATTERNS IN LEPTOSPIROSIS ACUTE RENAL FAILURE	Retrospective Study (N: 110)	บราซิล
4.	Paulo C. F. Marotto, Cristiane M. R. Nascimento, Jose Eluf-Neto, Marcia S. Marotto, et al, 1999	Acute Lung Injury in Leptospirosis: Clinical and Laboratory Features, Outcome, and Factors Associated with Mortality	Prospective Cohort Study (N: 42)	บราซิล
5.	M. J. Pappachan, Sheela Mathew, K. P. Aravindan, et al, 2004	Risk Factors for Mortality in Patients with Leptospirosis During an Epidemic in Northern Kerala	Retrospective Study (N : 282)	อินเดีย
6.	Al-shere T. Amilasan, Mugen Ujiie, Motoi Suzuki, et al, 2012	Outbreak of Leptospirosis After Flood, the Philippines, 2009	Retrospective Study (N : 471)	ฟิลิปปินส์

ตาราง 1 (ต่อ)

ลำดับที่	ชื่อผู้แต่ง, พ.ศ. หรือปีที่เผยแพร่	ชื่อการศึกษา/งานวิจัย	รูปแบบการวิจัย	พื้นที่ศึกษา
7.	Hua-Kung Wang, Mong-Hong Lee , Yee-Chun Chen, et al, 2018	Factors Associated with Severity and Mortality in Patients with Confirmed Leptospirosis at a Regional Hospital in Northern Taiwan	Retrospective Study (N : 57)	ไต้หวัน
8.	Omesh Goyal, Deepinder Kaur, Perna Goyal, et al, 2016	Hepatic Dysfunction and Predictors of Mortality in Leptospirosis: A Reemerging Tropical Disease in Northern India	Retrospective Study (N : 275)	อินเดีย
9.	Elizabeth F. Daher, Geraldo B. Silva Junior, Charles O. Silveira, et al, 2014	Factors Associated with Thrombocytopenia in Severe Leptospirosis (Weil's Disease)	Retrospective Study (N : 374)	บราซิล
10.	Antonio Alberto LOPES, Everaldo COSTA, Yara Aragão COSTA, et al, 2004	Comparative Study of The In-Hospital Case Fatality Rate of Leptospirosis Between Pediatric and Adult Patients of Different Age Groups	Retrospective Study (N : 840)	บราซิล
11.	Gabriela Studart Galdino, Geraldo Bezerra da Silva Junior, Hermano Alexandre Lima Rocha, et al, 2016	Predictors of Acute Kidney Injury and Mortality in Severe Leptospirosis (Weil's Disease)	Retrospective Study (N : 511)	บราซิล
12.	Paulo C.F.Marotto, Albert I.Ko, CristianeMurta-Nascimento, 2010	Early Identification of Leptospirosis-Associated Pulmonary Hemorrhage Syndrome by Use of a Validated Prediction Model	Prospective cohort study (N : 203)	บราซิล
13.	Anne S. Spichler, Pedro J. Vilaça, Daniel A. Athanazio, 2008	Predictors of Lethality in Severe Leptospirosis in Urban Brazil	Case - Control Study (N : 89-289)	บราซิล
14.	Saban Esen, Mustafa Sunbul, Hakan Leblebicioglu, 2004	Impact of Clinical and Laboratory Findings on Prognosis in Leptospirosis	Case - Control Study (N : 72)	ตุรกี

จากบทความวิจัยดังกล่าวสามารถสรุปและจำแนกปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตออกเป็น 1) ปัจจัยด้านอาการและอาการแสดงทางคลินิก และ 2) ปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก โดยมีรายละเอียด ดังนี้

### 1. ปัจจัยอาการและอาการแสดงทางคลินิก

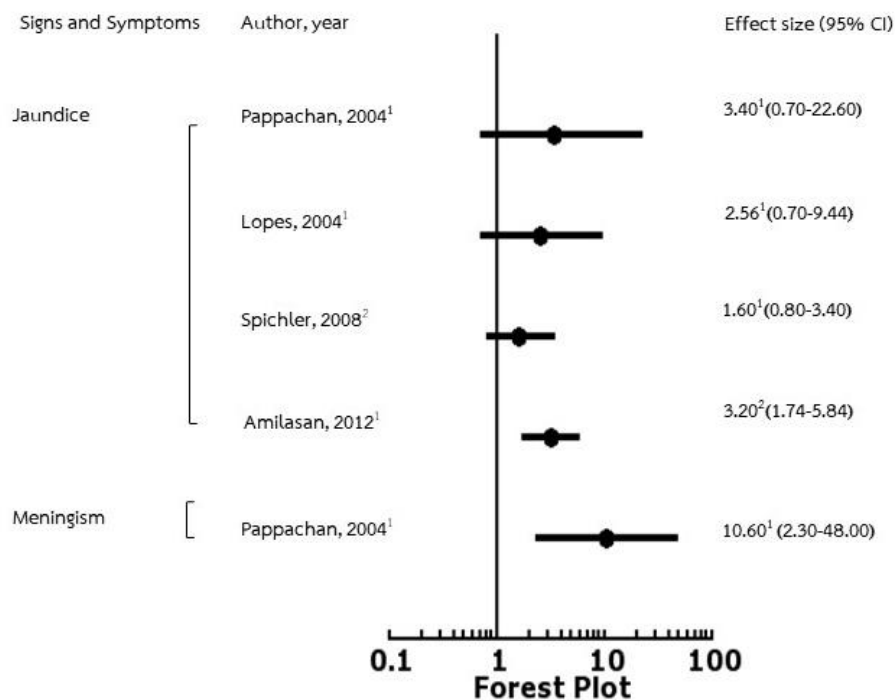
จากการทบทวนวรรณกรรมปัจจัยอาการและอาการแสดงทางคลินิก (Clinical Signs and Symptom Factors) ที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส พบว่า อาการดีซ่านและภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบมีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพที่ 1 และมีรายละเอียด ดังนี้

### อาการดีซ่าน

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า อาการดีซ่าน (Jaundice or Icterus) มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีอาการดีซ่านมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 3 เท่า ( $OR_{crude} = 3.20$ ; 95%CI: 1.74-5.84) (Amilasan, Ujiie, Suzuki, Salva, Belo, Koizumi et al., 2012) นอกจากนี้มีอีก 3 การศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีอาการดีซ่านมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ประมาณ 1.60 – 3.40 เท่า ( $OR_{crude} = 1.60$ ; 95%CI: 0.80-3.40,  $OR_{Adjusted} = 2.56$ ; 95%CI: 0.70-9.44 และ  $OR_{crude} = 3.40$ ; 95%CI: 0.70-22.60) (Spichler, Vilaca, Athanzio, Albuquerque, Buzzar, Castro et al., 2008; Lopes, Costa, Sacramento, & Oliveira, 2004; Pappachan, Mathew, Aravindan, Khader, Bharghavan, Kareem et al., 2004) อย่างไรก็ตามผลการศึกษาทั้ง 3 เรื่องนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

### ภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ

สำหรับการศึกษาภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (Meningism) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส ซึ่งการศึกษาของ Pappachan, Mathew, Aravindan, Khader, Bharghavan, Kareem et al. (2004) พบว่าผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 10 เท่า ( $OR_{crude} = 10.60$ ; 95%CI: 2.30-48.00)



หมายเหตุ Effect size = <sup>1</sup>Odds Ratio : OR, <sup>2</sup>Risk Ratio : RR, 95 percent confidence interval : 95%CI and Author, year  
 = <sup>1</sup>retrospective study, <sup>2</sup>case control study, <sup>3</sup> prospective cohort study

ภาพ 1 ปัจจัยด้านอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส

### 2. ปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก

จากการทบทวนวรรณกรรมปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส พบว่า ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีภาวะแทรกซ้อนทางคลินิก ได้แก่ ภาวะปัสสาวะออกน้อย ความดันโลหิตต่ำ ภาวะหายใจลำบาก อาการไอเป็นเลือด ภาวะผิดปกติเกี่ยวกับปอด ระดับเกล็ดเลือดต่ำ ปริมาณ

เม็ดเลือดขาวสูง ภาวะโพแทสเซียมสูง การตกเลือด ภาวะช็อกและภาวะดับแข็ง มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ดังแสดงในภาพ 2 และมีรายละเอียดดังนี้

#### ภาวะปัสสาวะออกน้อย

ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสที่มีภาวะปัสสาวะออกน้อย (Oliguria) มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสที่มีภาวะปัสสาวะออกน้อย มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 1.24-9.00 เท่า ( $OR_{Adjusted} = 1.24, 95\%CI: 1.17-1.32$ ), ( $OR_{Adjusted} = 3.00, 95\%CI: 1.20-9.00$ ), ( $OR_{Adjusted} = 5.40, 95\%CI: 1.60-18.00$ ), ( $OR_{Crude} = 8.20, 95\%CI: 2.50-28.60$ ), ( $RR_{Adjusted} = 8.80, 95\%CI: 2.40-31.80$ ) ( $OR_{Adjusted} = 8.98, 95\%CI: 1.81-44.60$ ) และ ( $OR_{Adjusted} = 9.00, 95\%CI: 2.10-37.90$ ) (Lopes, Costa, Sacramento & Oliveira, 2004; Spichler, Vilaca, Athanzio, Albuquerque, Buzzar, Castro et al., 2008; Daher, Silva, Silveira, Falcao, Alves, Mota et al. 2014; Pappachan, Mathew, Aravindan, Khader, Bharghavan, Kareem et al., 2004; Panaphut, Domrongkitchaiporn, & Thinkamrop, 2002; Daher, Zanetta, Avalcante & Abdulkader, 1999; Dupont, Perdrizet, Perie, Hansen, Jarrige, & Daijardin, 1997) ในขณะที่การศึกษาของ (Amilasan, Ujiie, Suzuki, Salva, Belo, Koizumi et al. (2012) พบว่าผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสที่มีภาวะปัสสาวะออกน้อยมีโอกาสเสียชีวิตลดลงร้อยละ 27 ( $RR_{Crude} = 0.73, 95\%CI: 0.43-1.22$ ) อย่างไรก็ตามการศึกษาของ (Amilasan, Ujiie, Suzuki, Salva, Belo, Koizumi et al. (2012) ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

#### ระดับความดันโลหิตต่ำ

การศึกษาระดับความดันโลหิตต่ำ (Hypotension) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส พบว่า ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสที่มีระดับความดันโลหิตต่ำมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสที่มีระดับความดันโลหิตต่ำมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงถึง 10.30 เท่า ( $RR_{Adjusted} = 10.30; 95\%CI: 1.30-83.20$ ) (Panaphut, Domrongkitchaiporn, & Thinkamrop, 2002) ในขณะที่การศึกษาทางวิทยาการระบาด พบว่า ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส ที่มีระดับความดันโลหิตต่ำมีโอกาสเสียชีวิตลดลงร้อยละ 47 ( $RR_{Crude} = 0.63; 95\%CI: 0.35-1.13$ ) (Amilasan, Ujiie, Suzuki, Salva, Belo, Koizumi et al., 2012) อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

#### ภาวะหายใจลำบาก

ในส่วนของปัจจัยการมีภาวะหายใจลำบาก (Dyspnea) พบว่า มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการศึกษาของ Dupont, Perdrizet, Perie, Hansen, Jarrige, & Daijardin (1997) รายงานว่าผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสที่มีภาวะหายใจลำบากมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 11.70 เท่า ( $OR_{Adjusted} = 11.70; 95\%CI: 2.80-48.50$ )

#### อาการไอเป็นเลือด

การศึกษาทางวิทยาการระบาดของอาการไอเป็นเลือด (Hemoptysis) ที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส โดยพบว่า ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสที่มีอาการไอเป็นเลือดมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 4.84-5.40 เท่า ( $RR_{Crude} = 4.84; 95\%CI: 2.63-8.90$ ), ( $OR_{Crude} = 5.40; 95\%CI: 1.26-24.69$ ) (Amilasan, Ujiie, Suzuki, Salva, Belo, Koizumi et al., 2012; Pappachan, Mathew, Aravindan, Khader, Bharghavan, Kareem et al., 2004) ตามลำดับ

#### ภาวะผิดปกติเกี่ยวกับปอด

จากการศึกษาทางวิทยาการระบาดที่เกี่ยวข้องกับภาวะผิดปกติเกี่ยวกับปอด (Pulmonary Involvement, Alveolar, Rales or Creptitations) กับการเสียชีวิต พบว่า ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 5.20-7.30 เท่า ( $RR_{Adjusted} = 5.20; 95\%CI: 1.40-19.90$ ), ( $OR_{Adjusted} = 6.00; 95\%CI: 3.00-12.00$ ), ( $OR_{Adjusted} = 7.30; 95\%CI: 1.70-31.70$ ) (Panaphut, Domrongkitchaiporn, & Thinkamrop,

2002; Spichler, Vilaca, Athanazio, Albuquerque, Buzzar, Castro et al., 2008; Dupont, Perdrizet, Perie, Hansen, Jarrige, & Daijardin, 1997) ตามลำดับ

#### ระดับเกล็ดเลือดต่ำ

ในส่วนการศึกษาในระดับเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส พบว่า ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 3.76 เท่า ( $RR_{crude} = 3.76$ ; 95%CI: 1.87-7.57) (Amilasan, Ujiie, Suzuki, Salva, Belo, Koizumi et al., 2012) และการศึกษาของ Galdino, Silva Junior, Rocha, Mendes, Guimaraes, Miranda et al. (2016) พบว่า ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีปัจจัยระดับเกล็ดเลือดต่ำมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ และมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงถึง 11.59 เท่า ( $OR_{crude} = 11.59$ ; 95%CI: 2.39-56.12)

#### ปริมาณเม็ดเลือดขาวสูง

การศึกษาทางวิทยาการระบาดของการมีปริมาณเม็ดเลือดขาวสูง (Leukocytosis, WBC count or neutrophils) กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส พบว่า ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีปริมาณเม็ดเลือดขาวสูงมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 2.10 – 5.29 เท่า ( $RR_{crude} = 2.10$ ; 95%CI: 1.05-4.17), ( $OR_{Adjusted} = 2.50$ ; 95%CI: 1.80-3.50), ( $OR_{crude} = 5.29$ ; 95%CI: 1.70-21.00) (Amilasan, Ujiie, Suzuki, Salva, Belo, Koizumi et al., 2012; Dupont, Perdrizet, Perie, Hansen, Jarrige, & Daijardin, 1997; Galdino, Silva Junior, Rocha, Mendes, Guimaraes, Miranda et al., 2016) ตามลำดับ

#### ภาวะโพแทสเซียมสูง

สำหรับปัจจัยการมีภาวะโพแทสเซียมสูง (Hyperkalemia, potassium levels) มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส พบว่า ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีภาวะโพแทสเซียมสูงมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 2.60 – 19.90 เท่า ( $OR_{Adjusted} = 2.60$ ; 95%CI: 1.10-5.90), ( $OR_{crude} = 4.20$ ; 95%CI: 1.40-13.10), ( $RR_{Adjusted} = 5.90$ ; 95%CI: 1.70-21.00) และ ( $OR_{Adjusted} = 19.90$ ; 95%CI: 1.20-342.80) (Marotto, I.Ko, Nascimento, Seguro, Prado, Barbosa et al., 2010; Esen, Sunbul, Leblebicioglu, Eroglu, & Turan, 2004; Panaphut, Domrongkitchaiporn & Thinkamrop, 2002; Marotto, Nascimento, Eluf-Neto, Andrade, Sztajn bok, & Seguro, 1999) ตามลำดับ

#### การตกเลือด

การตกเลือด (Hemorrhage) มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาของ Wang, Lee, Chen, Hsueh, & Chang (2018) พบว่า ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีการตกเลือดมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงถึง 70 เท่า ( $OR_{Adjusted} = 71.17$ ; 95%CI: 4.94-999.99) ตามลำดับ

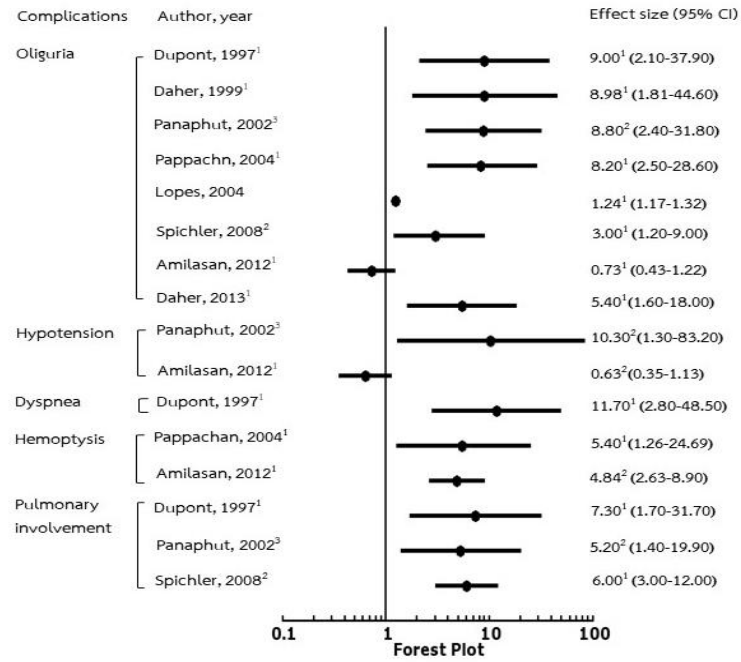
#### ภาวะช็อก

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อ (Septic shock) มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาของ Marotto, Ko, Nascimento, Seguro, Prado, Barbosa et al. (2010) รายงานว่าผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีภาวะช็อกมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 60 เท่า ( $OR_{Adjusted} = 69.90$ ; 95%CI: 20.10-236.40) ซึ่งต่างจากการศึกษาเมื่อปี 1999 ( $OR_{Adjusted} = 6.0$ ; 95%CI: 0.9-38.80) (Marotto, Nascimento, Eluf-Neto, Andrade, Sztajn bok, & Seguro, 1999) ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

#### ภาวะตับแข็ง

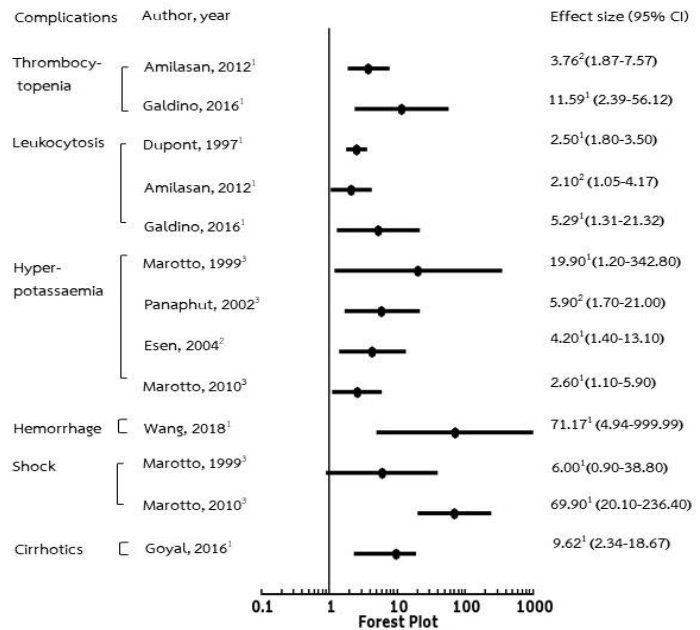
จากการศึกษาการมีภาวะตับแข็ง (Cirrhosis) มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่า ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีภาวะตับแข็งมีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตประมาณ 9 เท่า ( $OR_{Adjusted} = 9.62$ ; 95%CI: 2.34-18.67) (Goyal, Kaur, & Chhina, 2016)





หมายเหตุ Effect size = <sup>1</sup>Odds Ratio : OR, <sup>2</sup>Risk Ratio : RR, 95 percent confidence interval : 95%CI and Author, year = <sup>1</sup>retrospective study<sup>2</sup> case control study<sup>3</sup> prospective cohort study

ภาพ 2 ปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส



หมายเหตุ Effect size = <sup>1</sup>Odds Ratio : OR, <sup>2</sup>Risk Ratio : RR, 95 percent confidence interval : 95%CI and Author, year = <sup>1</sup>retrospective study<sup>2</sup> case control study<sup>3</sup> prospective cohort study

ภาพ 2 ปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส (ต่อ)

### อภิปรายผล

โดยสรุป ปัจจัยทางคลินิกที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ คือ 1) ปัจจัยด้านอาการและอาการแสดง และ 2) ปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทาง

คลินิกที่มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส ปัจจัยด้านอาการและอาการแสดงทางคลินิก ประกอบด้วย อาการดีซ่าน และเยื่อหุ้มสมองอักเสบ สำหรับปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกประกอบด้วย ปัสสาวะออกน้อย ความดันโลหิตต่ำ หายใจลำบาก ไอเป็นเลือด ปอดผิดปกติ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ปริมาณเม็ดเลือดขาวสูง ภาวะโพแทสเซียมสูง การตกเลือด ภาวะช็อกและภาวะตับแข็ง

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในกลุ่มประเทศอเมริกาใต้ และประมาณร้อยละ 50.00 เป็นบทความวิจัยในประเทศบราซิล นอกจากนี้ส่วนที่เหลือเป็นบทความวิจัยในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และมีบทความวิจัยที่ทำการศึกษาในประเทศไทยเพียง 1 บทความ ซึ่งจากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในประเทศเขตร้อนชื้น ซึ่งสภาพภูมิอากาศเหมาะสำหรับการแพร่กระจายเชื้อโรค และเป็นประเทศที่พบผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสได้ตลอดทั้งปี (Bureau of General Communicable Diseases, Thailand, 2015) เมื่อพิจารณาจากบทความวิจัย พบว่า การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ที่มีรูปแบบการศึกษาชนิด Retrospective study และ Case Control Study ซึ่งการศึกษาทางวิทยาการระบาดเชิงวิเคราะห์ดังกล่าว เป็นรูปแบบการวิจัยเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสปัจจัยที่ก่อให้เกิดโรคและผลลัพธ์ทางคลินิก (Outcome) และนำเสนอค่า Odds Ratio (OR) (Saokaew & Samsamisri, 2014) เป็นรูปแบบการวิจัยที่เหมาะสมสำหรับการตอบคำถามในกรณีที่เกิดผลลัพธ์ (Outcome) ของการศึกษามีน้อยหรือเป็นโรคที่หายาก (Rare Disease) (Surasak, & Nathapol, 2014) ซึ่งการศึกษาโดยภาพรวมปัจจัยทางคลินิกพบมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส แต่อย่างไรก็ตามในบางการศึกษามีค่าช่วงความเชื่อมั่นค่อนข้างกว้างบ่งชี้ให้เห็นว่า จำนวนกลุ่มตัวอย่างของการศึกษาอาจจะน้อยหรือเจาะจงกลุ่มตัวอย่างเป็นพิเศษ โดยศึกษาในสถานพยาบาลเพียงแห่งเดียว หรือเฉพาะกลุ่มที่มีอาการรุนแรงหรือ Weil's Disease หรือแม้แต่เลือกศึกษาในบางช่วงเวลาเท่านั้นคือ หลังการเกิดอุทกภัย จึงยังคงเป็นข้อจำกัดสำหรับการศึกษาที่ผ่านมา

จากอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสที่มีความหลากหลาย ตั้งแต่ไม่ปรากฏอาการ จนกระทั่งปรากฏอาการรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต โรคเลปโตสไปโรซิสมีอาการคล้ายคลึงกับโรคติดเชื้อประเภทอื่นหรือกลุ่มอาการไข้ไม่ทราบสาเหตุ (Petchkanchanaphong, 2019) นอกจากนี้ ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสอาจมีภาวะแทรกซ้อนได้หลากหลายรูปแบบ (Bureau of General Communicable Diseases, Thailand, 2015) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่สำคัญ คือ ไข้ (Fever) (ร้อยละ 100.00) รวมถึงอาการดีซ่าน (Jaundice) และเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (Meningism) (ร้อยละ 64.50 และ 25.80) ตามลำดับ (Tangkanakul, Tharmaphompil, Plikaytis, Bragg, Poonuksombat, Choomkasien et al., 2000) ซึ่งกลุ่มปัจจัยด้านอาการ และอาการแสดงทางคลินิกมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามปัจจัยอาการและอาการแสดงนี้จะไม่ค่อยพบความสัมพันธ์จากการทบทวนวรรณกรรมมากนักเนื่องจากเป็น 2 อาการพื้นฐานของโรคอื่น ๆ หลายโรค เช่น สตรีปไทฟัส เมลิออยโดสิส ไข้เลือดออก เป็นต้น จึงไม่ค่อยพบหลักฐานที่เชื่อมโยงมายังสาเหตุการเสียชีวิต

ในส่วนภาวะแทรกซ้อนที่พบที่มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส มักเป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวกับการทำงานของไต คือ การมีภาวะปัสสาวะออกน้อย ซึ่งเชื้อเลปโตสไปราทำให้เกิดพยาธิสภาพที่ไตมากกว่าในอวัยวะอื่น (Bureau of General Communicable Diseases, Thailand, 2015) และการมีระดับความดันโลหิตต่ำสามารถพบในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิสได้ถึงร้อยละ 60.00 และส่งผลต่อภาวะแทรกซ้อนทางไตและปอดภายหลังภาวะความดันโลหิตต่ำ (Siriwanij, 2005) นอกจากนี้ อาการทางระบบทางเดินหายใจ โดยเฉพาะอาการไอเป็นเลือดพบได้มากถึงร้อยละ 20.00-70.00 (Dolhnikoff, Mauad, Bethlem, & Carvalho, 2007) ซึ่งภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกเป็นอาการที่ทำให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเลปโตสไปรามีอาการรุนแรง ต้องได้รับการรักษาภายใต้การดูแลของแพทย์ และอาการของโรคคล้ายกับการติดเชื้อชนิดอื่น เช่น การติดเชื้อไวรัสเดงกีในโรคไข้เลือดออก การติดเชื้อแบคทีเรียในโรคเมลิออยโดสิสหรือโรคสเตรปโทค็อกคัส เป็นต้น ดังนั้น การวินิจฉัยโรคได้อย่างรวดเร็วจึงเป็นวิธีการลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรซิส

## ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

จากการทบทวนวรรณกรรมบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขควรเฝ้าระวังปัจจัยด้านอาการและอาการแสดงทางคลินิก และปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสอย่างใกล้ชิด และควรวางแผนการรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติโรคเลปโตสไปโรสิส เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต นอกจากนี้ ควรมีการศึกษาปัจจัยด้านอาการและอาการแสดงทางคลินิก และปัจจัยภาวะแทรกซ้อนทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสดังกล่าว ปัจจัยส่วนบุคคล เช่น โรคประจำตัว ดัชนีมวลกาย ปัจจัยความซ้ำเร็วของการรักษาทางการแพทย์ เพื่อเป็นการยืนยันความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส ต่อไป

## References

- Amilasan, A. T., Ujiie, M., Suzuki, M., Salva, E., Belo, M. C.P., Koizumi et al. (2012). Outbreak of Leptospirosis after Flood, the Philippines, 2009. *Emerging Infectious Diseases*, 18, 1.
- Bureau of General Communicable Disease, Department of Disease Control, Ministry of Public Health. (2015). *Handbook for Leptospirosis Disease; Agricultural Cooperative Assembly of Thailand*. ISBN: 978-616-11-2536-3. (in Thai)
- Daher, E., Zanetta, D., Avalcante, M., & Abdulkader, R. (1999). Risk Factors For Death And Changing Patterns in Leptospirosis Acute renal Failure. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 61(4), 630-634.
- Daher, E. F., Silva Junior, G. B., Silveira, C. O., Falcao, F.S., Alves, M. P., Mota, J. A., et al., (2014). Factors Associated with Thrombocytopenia in Severe Leptospirosis (Weil's disease). *Clinics*, 69(2), 106-110.
- Department of Disease Control, Bureau of Epidemiology. (2015). *Surveillance Database*. Retrieved June 30, 2019 from <https://apps.boe.moph.go.th/> (in Thai).
- Department of Disease Control, Ministry of Public Health. (2017). Document for Leptospirosis Symposium 2017. (pp. 14). *Nakhon Si Thammarat. Graphics and design font*. (in Thai)
- Dolhnikoff, M., Mauad, T., Bethlem, E., & Carvalho, C. (2007). Pathology and Pathophysiology of Pulmonary Manifestations in Leptospirosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 11, 142-8.
- Dupont, H., Perdrizet, D., Zehner, J., Jarrige, B., & Daijardin, J. (1997). Leptospirosis: Prognostic Factors Associated with Mortality. French. *Clinical Infectious Diseases*, 25, 720-4.
- Esen, S., Sunbul, M., Leblebicioglu, H., Eroglu, C., & Turan, D. (2004). Impact of Clinical and Laboratory Findings on Prognosis in Leptospirosis. *Swiss Medical Weekly*, 134, 347-352.
- Galdino, G., Silva G., Rocha, H., Mendes, M., Guimaraes, M., Miranda, T., et al. (2016). Predictors of Acute Kidney Injury and Mortality in Severe Leptospirosis (Weil Disease). *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31, 151.
- Goyal, O., Kaur, D., Goyal, P., & Chhina, R. (2016). Hepatic Dysfunction and Predictors of Mortality in Leptospirosis: A Re-Emerging Tropical Disease in Northern India. *Tropical Gastroenterology*, 37(4), 248-257.
- Hartskeerl, R. A., Collares-Pereira, M., & Ellis, W. A. (2011) Emergence, Control and Re-Emerging Leptospirosis: Dynamics of Infection in the Changing World. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(4), 494-501.

- Hinjoy, S. (2014) Epidemiology of Leptospirosis from Thai National Disease Surveillance System, 2003-2012. *Outbreak, Surveillance, Investigation & Response*, 7(2), 1-5.
- Janwitthayan, W. (2015). *Leptospira Collagenase Gene Cloning and Protein Production for Enzymatic Activity and Immunoreactivity Study*. Chulalongkorn University Intellectual Repository. Retrieved June 30, 2019 from <http://cuir.car.chula.ac.th/handle/123456789/50245>. (in thai)
- Krairochananan, P., (2017). “*Leptospirosis (LEPTOSPIROSIS)*.” In Khunchoo N., Sanhea P.” Document for Leptospirosis Symposium 2017. (pp. 20). Bangkok: *Aksorn Graphic and Design Company*. (in thai)
- Lopes, A., Costa, E., Costa, Y., Sacramento, E., Oliveira, A., Lopes, M. et al. (2004). Comparative Study of the in-Hospital Case-Fatality Rate of Leptospirosis Between Pediatric and Adult Patients of Different Age Groups. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 46(1), 19-24
- Marotto, P., Ko, A., Nascimento, C., Seguro, A., Prado, R., Barbosa, et al., (2010). Early Identification of Leptospirosis-Associated Pulmonary Hemorrhage Syndrome by Use of a Validated Prediction Model. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 60(3), 218-223
- Marotto, P., Nascimento, C., Neto, J., Marotto, M., Andrade, L., Sztajn bok, J., et al. (1999). Acute Lung Injury in Leptospirosis: Clinical and Laboratory Features, Outcome, and Factors Associated with Mortality. Brazil. The Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 29, 1561-3
- Panaphut, T., Domrongkitchaiporn, S., & Thinkamrop, B. (2002). Prognostic Factors of Death in Leptospirosis: a Prospective cohort Study in Khon Kaen, Thailand. *International Journal of Infectious Diseases*, 6, 52-59.
- Pappachan, M., Mathew, S., Aravindan, K., Khader, A., Bharghavan, P., Kareem, M., et al. (2004). Risk Factors for Mortality in Patients with Leptospirosis During an Epidemic in Northern Kerala. *The National Medical Journal of India*, 17, 240–243
- Petchkanchanaphong, W. (2019). *General Knowledge about Infectious Diseases and Carriers Leptospirosis (Leptospirosis)*. Infectious and Carrier Disease Information Center. Retrieved July 5, 2019 from [http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc\\_nih/a\\_nih\\_1\\_001c.asp?info\\_id=214](http://webdb.dmsc.moph.go.th/ifc_nih/a_nih_1_001c.asp?info_id=214) (in Thai)
- Pottha, U., & Amphon, K. (1970). Leptospirosis in Thailand. *Journal of Medical Technology Chiang Mai*, 3, 1 (in Thai)
- Saokaew, S., & Sumsivan, N. (2014). Critical Reading of Health Research. *Naresuan Phayao Journal*, 7(3), 286-297. (in Thai)
- Saraya, S. (2015). *Disease During the Flood (Part 3) Leptospirosis*. Retrieved September 3, 2019 from [www.pharmacy.mahidol.ac.th](http://www.pharmacy.mahidol.ac.th). (in thai)
- Siriwanij, T., Suttinont, C., Tantawichien, T., Chusil, S., Kanjanabuch, T., & Sitprija, V. (2005). Haemodynamics in Leptospirosis: Effects of Plasmapheresis and Continuous Venovenoushaemofiltration. *Nephrology (Carlton)*, 10, 1-6

- Spichler, A. S., Vilaca, P. J., Athanzio, D. A., Albuquerque, J. O., Buzzar, M., Castro, B., et al., (2008). Predictors of Lethality in Severe Leptospirosis in Urban Brazil. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 79, 911-914
- Surasak, S., & Nathapol, S. (2014). Critical Appraisal for Health Research Articles. *Naresuan Phayao Journal*, 7(1), 286-297. (in Thai)
- Tangkanakul, W., Tharmaphornpil, P., Plikaytis, B., Bragg, S., Boonsuksombat, D., Choomkasien, P. (2000). Risk with Leptospirosis in Northeastern Thailand. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 63(3, 4), 204-208.
- Terpstra, W. J. (2003). *Human Leptospirosis: Guildance for Diagnosis, Surveillance and Control*. World Health Organization. Retrieved June 30, 2019 from <http://whqlibdoc.who.int>
- The Joanna Briggs Institute. (2017). *Critical Appraisal Tools*. Retrieved July 5, 2019 from <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>.
- Thipmontree, W., Suputtamonkul, Y., Tantibhedhyangkul, W., Suttinont, C., Wongswat, E., & Silpasakorn, S. (2014). Human Leptospirosis Trends: Northeast Thailand, 2001-20012. *International Journal of Environmental and Public Health*, 11, 8542-8551.
- Wang, H., Lee, M., Chen, Y., Hsueh, P., & Chang, S. (2018). Factors Associated with Severity and Mortality in Patients with Confirmed Leptospirosis at a Regional Hospital in Northern Taiwan, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 1-8.
- Wilairat, P. (2008). *Leptospirosis*. Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University. Retrieved July 5, 2019 from <https://www.tm.mahidol.ac.th/clinic/?Q=th%2FLepto>. (in Thai)
- World Health Organization (WHO). (2009). *Estimating the Global Burden of Human Leptospirosis*. Retrieved June 30, 2019 from [https://www.who.int/zoonoses/diseases/Lerg\\_brochure.pdf](https://www.who.int/zoonoses/diseases/Lerg_brochure.pdf).
- Zetun, C., Hoffmann, J., Silva, R., Souza, L., & Langoni, H. (2009). Leptospira spp. And Toxoplasma Gondii Antibodies in Vampire bats (Desmodus rotundus) in Botucatu Region, SP, Brazil. *International Journal of Medical Microbiology and Tropical Diseases*, 15, 546-552.