

การวิเคราะห์อภิมานความถูกต้องของการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกี โดยใช้คะแนนความเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Dengue Risk Score for Dengue Virus Infection

พลากร พุทธรักษ์*

งานห้องปฏิบัติการเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ศูนย์รังสิต ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

มยุนา ศรีสุภานันต์

สาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์ คณะบัณฑิตวิทยาลัย
มหาวิทยาลัยเวสเทิร์น ตำบลลาดสวาย อำเภอลำลูกกา จังหวัดปทุมธานี 12150

Palakorn Puttaruk*

Department of Medical Technology Laboratory, Thammasat University Hospital, Thammasat University,
Rangsit Centre, Khlong Nueng, Khlong Luang, Pathum Thani 12120

Mayuna Srisuphanunt

Department of Public Health, Faculty of Graduate Studies, Western University,
Latsawai, Lamlukka, Pathum thani 12150

บทคัดย่อ

การติดเชื้อไวรัสเด็งกีเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขระดับโลก และจัดเป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุขของประเทศไทยในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ รวมทั้งประเทศไทยอีกด้วย ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ถ้าไม่ได้รับการรักษา อาจทำให้เกิดการเสียชีวิตตามมา ปัจจุบันการประยุกต์ใช้คะแนนความเสี่ยงเพื่อพยากรณ์หรือวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกีที่มีอาการรุนแรง โดยใช้อาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ เพื่อให้ง่ายต่อการแยกความแตกต่างของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี การศึกษานี้ต้องการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการนาระบบคะแนนมาใช้ วิธีดำเนินการวิจัย คือ สืบค้นข้อมูลงานวิจัยที่ถูกต้องพิมพ์จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ Pub med, Embase และ Science direct ที่มีการตีพิมพ์ ในช่วงเดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2550 จนถึงปัจจุบัน ผลการวิจัยพบว่างานวิจัยที่สอดคล้องกับเกณฑ์คัดเลือกทั้งหมด 5 เรื่อง เมื่อประเมินคุณภาพงานวิจัยพบว่ามีคุณภาพสูง ความเสี่ยงต่ออคติอยู่ในระดับต่ำ ตามเกณฑ์ของ Cochrane ใช้เครื่องมือ QUADAS-2 มีขนาดตัวอย่างขั้นต่ำ 84 ราย ส่วนใหญ่ศึกษาในประเทศแถบเอเชีย ค่าอัตราส่วนของความ

*ผู้รับผิดชอบบทความ : Palakorn@tu.ac.th

เสี่ยงในการพยากรณ์หรือวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ด้วย dengue risk score (Pooled RR; Random) เท่ากับ 0.910 (95 % CI: 0.678 ถึง 1.221) $p=0.528$ สำหรับ dengue score สามารถบ่งบอกความเสี่ยงต่ออาการรุนแรงได้ดีกว่าการใช้แนวทางปฏิบัติขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization guideline) อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.001$) (Pooled OR; Random 0.843 เท่า; 95 % CI: 0.285 ถึง 0.497 เท่า) การศึกษานี้เป็นข้อมูลสนับสนุนว่า dengue risk score มีประสิทธิภาพในการจำแนกอาการรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ได้ดีกว่าการใช้ WHO guideline อย่างมีนัยสำคัญ

คำสำคัญ : การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ; การวิเคราะห์อภิมาน; ระดับคะแนนของไวรัสเด็งกี่

Abstract

Dengue virus infection it is a global health problem. It is also a major public health issue in Southeast Asia, including Thailand. Untreated patients with severe infection may cause death. The application of dengue scoring to predict or diagnose dengue infection severity based on patient characteristics and routine clinical profiles and laboratory medical examination. Current application of scoring to predict or diagnose severe dengue infection is use of clinical signs and laboratory results. To make it easier to distinguish dengue infections, this study sought systematic review and systematic review of the efficacy of scoring systems in predicting or diagnosing dengue infection. Published articles were searched from accessible database such as Pub med, Embase and Science Direct. The studies published in January, 2007 to present, written in English or Thai. The results of the research were consistent with the 5 selected criteria when the quality of the research was high. The QUADAS-2 tool has a minimum sample size of 84. Most studies were conducted in Asian countries. Pooled relative risk (RR) value for predicting or diagnosing dengue infection using dengue score was 0.910 (95 % CI: 0.678 to 1.221, $p=0.528$). Dengue score was more effective for predicting the severity of the dengue than WHO guideline ($p<0.001$) (Pooled OR; Random 0.843; 95 % CI: 0.285 to 0.497 times). This meta-analysis revealed that dengue risk score is more effective in distinguishing severity of dengue infection than the WHO guideline.

Keywords: dengue score; meta-analysis; systematic review

1. บทนำ

การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่เป็นปัญหาด้านสาธารณสุขระดับโลก ปัจจุบันพบว่าครึ่งหนึ่งของประชากรโลกมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ มีรายงานโรคนี้ประมาณ 50-100 ล้านคนต่อปีที่ติดเชื้อ ในกลุ่มผู้ติด

เชื้อพบว่า 500,000 ราย มีผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรงและต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล โดยส่วนใหญ่เป็นเด็ก และมีการตายจากการติดเชื้อประมาณ 2.5 % [1] นอกจากนั้นโรคติดเชื้อไข้เลือดยังจัดเป็นปัญหาสำคัญด้านสาธารณสุขของประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียง

ออกเฉียงใต้รวมทั้งประเทศไทยด้วย ไวรัสเด็งกีจัดอยู่ในสกุล *flavivirus* มีการแบ่งแอนติเจนเป็น 4 ซีโรทัยป์ เป็น *arbovirus* ซึ่งส่วนใหญ่ถ่ายทอดโดยยุงลายที่เป็นพาหะนำโรค ได้แก่ *Aedes aegypti* [2]

ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี คือ มีอาการไข้สูง มีภาวะเลือดออก และอาจเกิดภาวะช็อก ซึ่งสองภาวะหลังอาจเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ โรคนี้จึงจัดเป็นเรื่องฉุกเฉินทางการแพทย์ที่ต้องได้รับการวินิจฉัยอย่างถูกต้องและรวดเร็ว ก่อนเกิดภาวะช็อกหรือเลือดออกอย่างรุนแรง จำเป็นต้องติดตามเฝ้าระวังการเปลี่ยนแปลงของโรคอย่างใกล้ชิด [3] ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้ออาการรุนแรง ถ้าไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เกิดการเสียชีวิตตามมา การตรวจหาการติดเชื้อในเบื้องต้นได้เร็วหรือการพยากรณ์โรคที่ถูกต้องอาจลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงดังกล่าว [4,5]

ระบบการให้คะแนน เช่น pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score และ disseminated intravascular coagulation (DIC) score ได้นำมาประยุกต์ใช้เพื่อพยากรณ์อัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกจากการติดเชื้อไวรัสเด็งกี [6] การศึกษาบางส่วนใช้ระบบการให้คะแนน DIC เพื่อวินิจฉัย DIC อย่างแม่นยำมากขึ้น โดยใช้อาการทางคลินิกและอาการและการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ เพื่อแยกความแตกต่างของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี (dengue hemorrhagic fever, DHF) จากการเป็นไข้เด็งกี (dengue fever, DF) [7]

ส่วนใหญ่ระบบการพยากรณ์โรคในอดีตเน้นผลลัพธ์ทางคลินิกของโรค พบว่ามีการศึกษาไม่มากที่มุ่งเน้นโดยตรงถึงความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี จึงได้มีการศึกษาอาการรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี โดยการนำระบบการให้คะแนนจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์และอาการทางคลินิกมา

ใช้ประกอบ เพื่อพยากรณ์หรือวินิจฉัยภาวะการติดเชื้อไวรัสเด็งกี ก่อนเข้าสู่อาการรุนแรงเพิ่มมากขึ้น การตรวจพบการติดเชื้อตั้งแต่ต้นหรือสามารถพยากรณ์การติดเชื้อได้ถูกต้องจะทำให้ลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน ก่อนเข้าสู่อาการรุนแรงได้ [8,9] การศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความเสี่ยงทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีบทบาทในการคาดการณ์ความรุนแรงของโรคไวรัสเด็งกี [10]

การวิเคราะห์ห่อภิมานเป็นการวิจัยเชิงปริมาณที่ใช้วิธีการทางสถิติ นำมาสังเคราะห์งานวิจัยที่ศึกษาปัญหาเดียวกันหลาย ๆ เรื่อง เพื่อลดค่าความลำเอียงและจัดระบบการวิเคราะห์ข้อมูล และเพื่อข้อสรุปที่มีความน่าเชื่อถือของแต่ละการศึกษา การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมานเป็นงานวิจัยที่น่าเชื่อถือเป็นอันดับแรกเมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยประเภทอื่น ๆ [11]

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ และวิเคราะห์ห่อภิมานเพื่อยืนยันความถูกต้องของการวินิจฉัยโรคสำหรับการติดเชื้อไวรัสเด็งกีอาการรุนแรง โดยการใช้ระบบการให้คะแนนเพื่อประเมินค่าโดยรวม และสรุปประสิทธิภาพของการวินิจฉัยในการตรวจจับการติดเชื้อไวรัสเด็งกี อาการรุนแรงและเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการศึกษาวิจัยในอนาคต

2. อุปกรณ์และวิธีดำเนินการศึกษา

2.1 วิธีการสืบค้นข้อมูล

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิเคราะห์ห่อภิมาน (meta-analysis) จากงานวิจัยเกี่ยวกับไวรัสเด็งกีภาวะช็อกจากไวรัสเด็งกี (dengue shock syndrome) หรือการติดเชื้อไวรัสเด็งกีที่มีอาการรุนแรง (severe dengue infection) ได้ดำเนินการตามหลักการทั่วไปที่แนะนำสำหรับการทบทวนเชิงระบบและการวิเคราะห์

ข้อมูลด้วยรูปแบบของ preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) และวิธีการที่ Cochrane เสนอร่วมกัน [12, 13] โดยรวบรวมจากงานวิจัยทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศที่ได้มีการตีพิมพ์เผยแพร่ โดยสืบค้นจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ ได้แก่

2.1.1 ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ สืบค้นจากฐานข้อมูลทางวิชาการที่น่าเชื่อถือ ได้แก่ Pub med, Embase และ Science direct

2.1.2 คำสืบค้นเป็นเครื่องมือที่ใช้ในการสืบค้นงานวิจัยจากฐานข้อมูลในแหล่งสืบค้นเป้าหมาย โดยรายการคำสำคัญประกอบด้วย “(Dengue OR Dengue virus) AND (Dengue diagnostic) AND (Severe dengue) AND (Dengue scores)”

2.2 เกณฑ์การคัดเลือกรงานวิจัยเข้าการศึกษา มีเกณฑ์ดังนี้

2.2.1 เป็นงานวิจัยที่ศึกษาถึงการวินิจฉัยหรือพยากรณ์การติดเชื้อไวรัสเด็งกี อาการรุนแรง โดยการนำคะแนนความเสี่ยงการติดเชื้อไวรัสเด็งกี (dengue risk score) ที่ได้จากการประยุกต์การนำผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์และอาการทางคลินิกมาใช้ร่วมกัน

2.2.2 เป็นงานวิจัยที่ศึกษาในประเทศใดก็ได้ ซึ่งตีพิมพ์เผยแพร่ในช่วงเดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2550 จนถึงปัจจุบัน

2.2.3 เป็นงานวิจัยที่ไม่มีข้อจำกัดของข้อมูล สำหรับการคำนวณความไวและความจำเพาะหรือเป็นข้อมูลประเภทบทความที่เฉพาะเจาะจงมีข้อจำกัดในการสืบค้นข้อมูล เช่น บทความ บทวิจารณ์ ข้อคิดเห็น บทบรรณาธิการ จดหมาย และบทคัดย่อการประชุม

2.2.4 เป็นงานวิจัยที่รายงานเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษเท่านั้น

2.3 การประเมินคุณภาพงานวิจัย

การศึกษารั้งนี้ได้ใช้แบบคัดย่อข้อมูล (data abstract form) เพื่อคัดย่อข้อมูลงานวิจัยที่ได้คัดเลือกให้อยู่ในรูปแบบเดียวกัน โดยกำหนดประเด็นที่พิจารณา ได้แก่ การนำระบบคะแนนมาใช้ในการวินิจฉัยหรือพยากรณ์การติดเชื้อไวรัสเด็งกีอาการรุนแรง มีการระบุจำนวนและลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง โดยงานวิจัยที่ผ่านการคัดเลือกทั้งหมดจะถูกนำมาประเมินคุณภาพด้วยแบบประเมินคุณภาพตามแนวทางของ Cochrane risk of bias [13] ด้วยเครื่องมือ QUADAS-2 เพื่อใช้ในการประเมินคุณภาพของการศึกษาความถูกต้องของการวินิจฉัยเบื้องต้นเพื่อใช้ในการทบทวน โดยเครื่องมือ QUADAS-2 ประกอบด้วยโดเมนหลัก 4 โดเมน ซึ่งกล่าวถึงการเลือกผู้ป่วย (patient selection) การทดสอบดัชนีมาตรฐานอ้างอิง (index test) การไหลของผู้ป่วยผ่านการศึกษาระยะเวลาของการทดสอบ (flow and timing) ดัชนีและมาตรฐานอ้างอิง (reference standard)

2.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

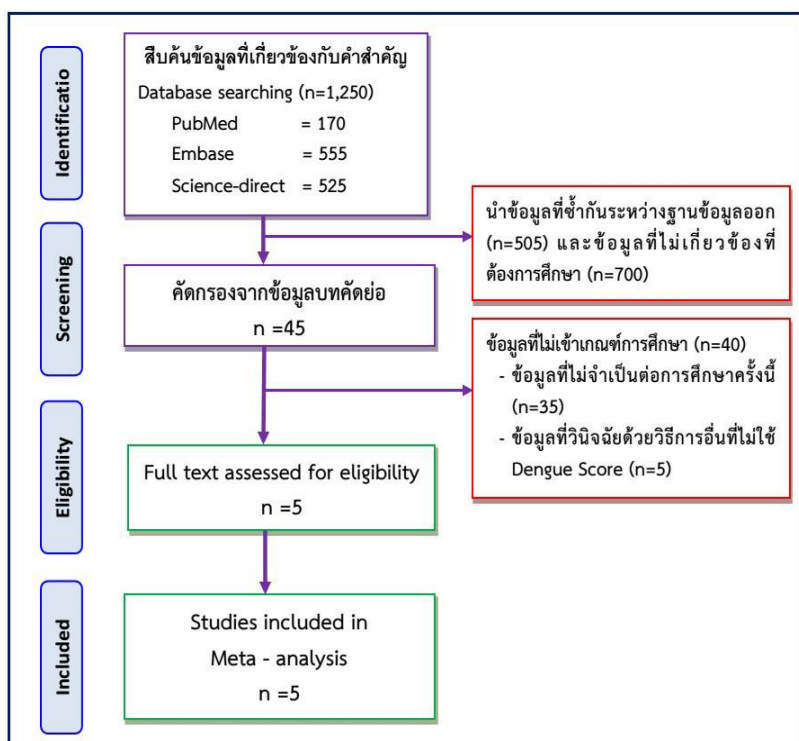
การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ได้ดำเนินการโดยโปรแกรมสำเร็จรูป Review Manager (RevMan) version 5.3 (Copenhagen) [14] การศึกษานี้จะนำเสนอผลการรวมข้อมูล (pooled estimate) ในรูปกราฟ forest plot ซึ่งจะแสดงค่า relative risk (RR) เป็นค่ากลาง และช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval, CI) เท่ากับร้อยละ 95 ใช้ค่า Cochrane statistic (Q-statistic) และค่า percentage of inconsistency index (I^2) เพื่อวัดความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) ของแต่ละงานวิจัยที่นำเข้ามาวิเคราะห์ค่า I^2 จะรายงานออกมาในรูปของร้อยละถ้ามีค่ามากแสดงว่าไม่สอดคล้องกันมาก โดยการกำหนดค่า I^2 ดังนี้ ร้อยละ 25 แสดงว่ามีความเป็นเอกพันธ์ในระดับสูง หากมีค่าร้อยละ 50 แสดงว่ามีความเป็นเอก

พันธ์ในระดับปานกลาง แต่ถ้ามีค่าร้อยละ 75 แสดงว่ามีความเป็นเอกพันธ์ในระดับต่ำหรือไม่เป็นเอกพันธ์ [15] สำหรับการทดสอบ publication bias ใช้ funnel plot แสดงผลการประเมิน

3. ผลการวิจัย

การสืบค้นจากฐานข้อมูลที่น่ามาใช้ในการศึกษาในครั้งนี้ผ่านฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์จากแหล่งข้อมูล 3 ชุด พบการการศึกษาเรื่องเดียวกัน 1,250 รายงานการวิจัย มีการตัดออกเพื่อให้เหลือ

รายงานที่ไม่ซ้ำกันและไม่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้า เหลือรายงานวิจัยที่เป็นไปตามเกณฑ์จำนวน 5 เรื่อง (รูปที่ 1) ซึ่งเกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ (1) งานวิจัยเป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) (2) งานวิจัยเป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) และ (3) รายงานวิจัยมีขนาดตัวอย่าง ระยะเวลาศึกษา อายุของกลุ่มตัวอย่าง และวิธีการที่ใช้ตรวจยืนยันการติดเชื้อไวรัสเด็งกี โดยแต่ละงานวิจัยที่นำมาศึกษาแสดงไว้ในตารางที่ 1



รูปที่ 1 Flowchart of the process in meta-analysis

ลักษณะของการศึกษาที่ใช้ในการวิเคราะห์แบบอภิมาน งานวิจัยทั้งหมด 5 เรื่อง ที่ถูกคัดเข้าพบว่ามีขนาดตัวอย่างที่มากที่สุด จำนวน 1,253 ตัวอย่าง และน้อยที่สุด จำนวน 84 ตัวอย่าง ซึ่งงานทั้งหมดเป็นงานที่มีการศึกษาในประเทศเขตเอเชีย ดังแสดงในตารางที่ 2 ซึ่งมีการสร้างระดับคะแนนเพื่อนำมาวินิจฉัยหรือ

พยากรณ์การติดเชื้อไวรัสเด็งกี ส่วนใหญ่การคัดเข้าตัวอย่าง ใช้การตรวจที่เป็นมาตรฐานในการยืนยัน มี 1 งานวิจัย ที่ใช้ผลการวินิจฉัยจาก ICD-10 และ 1 งานวิจัย ที่ใช้ชุดตรวจที่เป็น rapid test มาประยุกต์ใช้เพื่อให้่ายต่อการใช้งานและรวดเร็ว

นอกจากนี้ มีเครื่องมือการประเมินคุณภาพของ

การศึกษาในแง่ของความเสี่ยงของการมีอคติ (risk of bias) [21] โดยใช้เครื่องมือ QUADAS-2 ซึ่งประเมินใน 4 ประเด็นหลัก ได้แก่ การเลือกผู้ป่วย การทดสอบดัชนี

มาตรฐานอ้างอิง การไหลของผู้ป่วยผ่านการศึกษาและระยะเวลาของการทดสอบ การทดสอบดัชนีและมาตรฐานอ้างอิง สรุปได้ดังรูปที่ 3 ส่วนใหญ่ยังกล่าวถึง

ตารางที่ 1 Demographic profile I

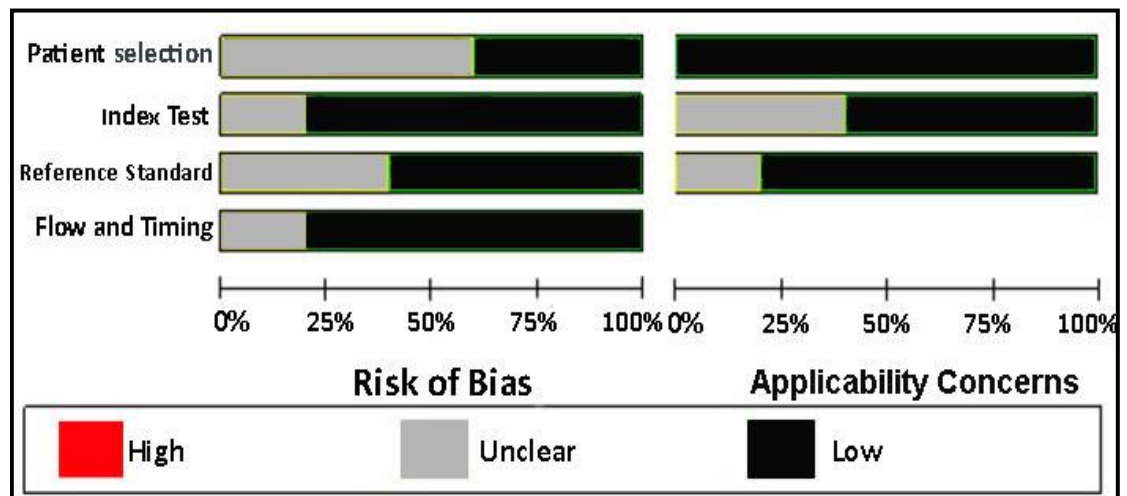
Ref.	Study design	Sample (n)	Location	collection year	Age (years)	Reference test (confirm)	WHO classification (year)
[16]	Prospective	84	Indonesia	2011-2012	15-60	NS-1 antigen detection and/or RT-PCR positive	1997, 2009, 2011
[17]	Retrospective	498	Southern Taiwan	2002-2005	31-66	Meeting one of the following criteria: (1) virus isolation, (2) positive of RT-PCR, (3) positive of dengue-titer, (4) positive seroconversion	2009
[18]	Retrospective	1253	Taiwan	2009-2011	Adult	- positive DENV-specific real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) - a fourfold increase in DENV-specific immunoglobulin G (IgG) antibody in the convalescent serum compared detection of DENV-specific nonstructural glycoprotein-1 antigen	1997, 2009
[19]	Retrospective	400	Thailand	2007-2010	1-15	ICD-10:	1997
[20]	prospective	172	Indonesia	2010-2015	Adult	Dengue infection was diagnosed when acute febrile patients with axillaries temperature above 37.5 °C were proven positive for dengue nonstructural protein (NS) 1 antigen test	1997

ตารางที่ 2 Demographic profile II

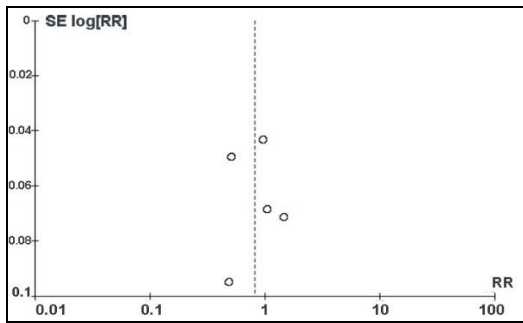
Ref.	Cut off Dengue Score	Variable		Sen %	Spec %	PPV %	NPV %	AuROC
[16]	≥ 7	- day of fever - nausea/vomiting/abdominal pain - positive tourniquet test - spontaneous bleeding - retro-orbita pain - myalgia - arthralgia - headache - hemoglobin (g/dL) - hematocrit (%)	- total WBC count (/mm³) - platelet count (/mm³) - band neutrophil count (%) - segment neutrophil count (%) - lymphocyte count (%) - monocyte count (%) - anti dengue IgM - anti dengue IgG - NS-1 antigen	79.70	68.0	NA	NA	0.860
[17]	> 6	(I) epidemiology - recent travel to Southeast Asia or endemic dengue fever in Taiwan within 1 week (II) clinical symptom - skin rash - bleeding sign - fever - headache, retrobulbar pain - bone pain, myalgia - GI symptomst - absence of cough and rhinorrhea (III) differential diagnosis - fever > 7 days - identified infection focus		88.10	94.90	95.70	86.10	0.958
[18]	> 1	Model 1 (dengue illness 4 days) - age (65, < 65 years) - minor gastrointestinal bleeding - leukocytosis (WBC > 10 × 10⁹ cells/L) - platelet count (100 × 10⁹ cells/L) Model 2 (dengue illness > 4 days) - age (65 years, < 65 years) - leukocytosis (WBC > 10 × 10⁹ cells/L)		100	76.1	NA	NA	0.917

ตารางที่ 2 (ต่อ)

Ref.	Cut off Dengue Score	Variable	Sen %	Spec %	PPV %	NPV %	AuROC
[19]	>11.5	- age (year) ($> 6, \leq 6$) - hepatomegaly hematocrit (%) ($\geq 40, < 40$) - SBP (mmHg) ($< 90, \geq 90$) - white cell count (/μL) ($> 5000, \leq 5000$) - platelet (/μL) ($\leq 50000, > 50000$)	NA	NA	NA	NA	0.7591
[20]	> 2	- sex - age (year) - dengue serotype - degree of hemoconcentration (%) - lowest albumin concentration at critical phase - degree of hypoalbuminemia (%) - lowest platelet count ($\times 1,000/\mu\text{L}$) - elevated ratio of AST - elevated ratio of ALT Sodium concentration at critical phase (mEq/L)	82.47	70.42	79.21	74.63	0.8536



รูปที่ 2 Risk of bias and applicability-concerns: A review of authors' judgments about each domain presented as percentages across the included studies. Proportions of studies rated as "yes", "no", or "unclear" for each QUADAS item

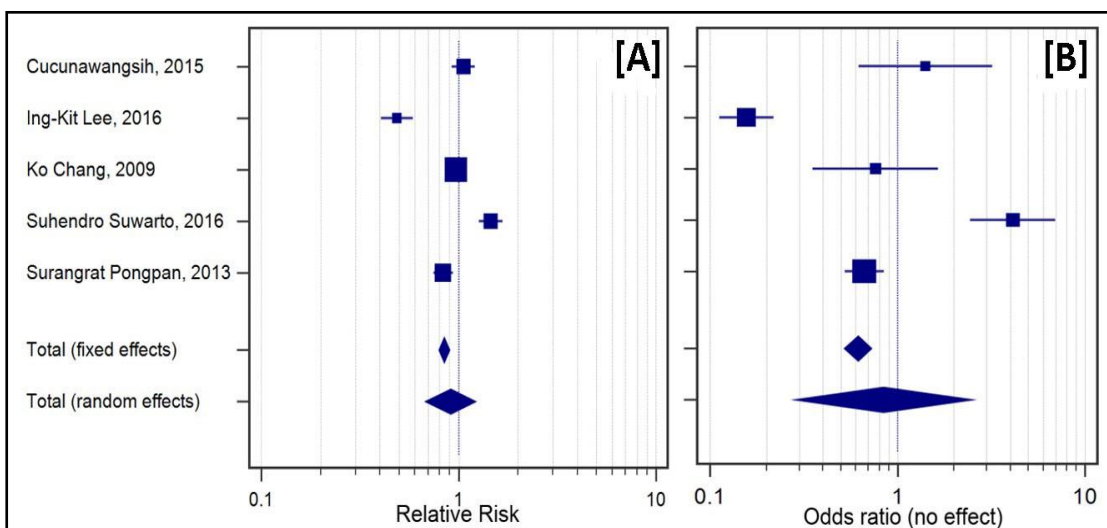


รูปที่ 3 Funnel plot แสดงการตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์

การคัดเลือกผู้ป่วยยังไม่ชัดเจน แต่มีความเสี่ยงในการดำเนินการในระดับต่ำ เนื่องจากเป็นการนำผลการทดสอบมาประยุกต์ใช้ การประเมินใน 4 ประเด็น งานวิจัยที่นำมาศึกษาไม่มีความเสี่ยงอยู่ในระดับสูงส่วนใหญ่มีความเสี่ยงอยู่ในระดับต่ำ มี 1 งาน ที่ยังไม่ชัดเจน ในด้านการใช้อ้างอิงที่เป็นมาตรฐานโดยทั่วไปในการยืนยันการติดเชื้อไวรัสเด็งกี มี 1 งานวิจัย ที่มีระดับของความกังวลเกี่ยวกับการบังคับใช้ในแง่ของการ

อ้างอิงการทดสอบที่เป็นมาตรฐาน น่าจะมีการศึกษาเพิ่มเติมในการนำชุดทดสอบมาใช้เทียบเคียงกับการทดสอบที่เป็นมาตรฐานในอนาคต จะเห็นว่าคติของรายงานวิจัยทั้ง 5 เรื่อง ส่วนใหญ่มีความเสี่ยงในการเกิดอคติต่ำ ดังรูปที่ 3

วิธีทดสอบโดยใช้ funnel plot [22] นำมาใช้ในการตรวจสอบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) วิเคราะห์ค่าขนาดอิทธิพล (effect size) พบว่าการกระจายของจุดบนกราฟไม่สมมาตร ดังรูปที่ 3 ดังนั้นการศึกษานี้มีอคติจากการตีพิมพ์ ค่า RR ในการพยากรณ์หรือวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกีอาการรุนแรงเท่ากับ 0.91 (95 % CI: 94.02 to 97.92) (รูปที่ 4A) อธิบายได้ว่าการใช้ WHO guideline ในการพยากรณ์หรือวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกีได้ดีกว่าการใช้ dengue score แต่ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ และผลการทดสอบ heterogeneity พบว่าไม่มีความเป็นเอกพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ($I^2 = 96.47\%$, $p < 0.001$)



รูปที่ 4 Forrest plot (A) แสดงผลความเสี่ยงต่ออคติของการใช้ dengue score ในการพยากรณ์หรือวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกีอาการรุนแรง และ (B) ผลของการใช้ dengue score กับ WHO guideline ในการพยากรณ์หรือวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกีอาการรุนแรง

งานวิจัยทั้ง 5 เรื่อง ที่คัดเข้ามาวิเคราะห์ในการศึกษาครั้งนี้ เป็นการใช้อยู่ระดับคะแนน โดยใช้ข้อมูลอาการทางคลินิกและข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมาใช้ร่วมกับเกณฑ์การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่อาการรุนแรง จาก funnel plot พบว่าการกระจายของจุดบนกราฟไม่สมมาตร ดังรูปที่ 3 ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้มีอคติจากการตีพิมพ์ ค่า RR ในการพยากรณ์หรือวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ด้วย dengue score (Pooled RR; Random เท่ากับ 0.910 (95 % CI: 0.678 to 1.221), $p=0.528$ อธิบายได้ว่าการใช้ dengue score สามารถบอกความเสี่ยงต่ออาการรุนแรงได้ดีกว่าการใช้ WHO guideline มีความ

แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ

รายงานวิจัย 5 เรื่อง มีจำนวนตัวอย่างรวม 3,314 คน พบค่าผลลัพธ์มีความแตกต่างกัน ไม่มีความเป็นเอกพันธ์ (Cochrane Q test, $p\text{-value} < 0.001$, I-square = 96.68, Tau-square = 4.24) กลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ด้วย dengue risk score สามารถบอกความเสี่ยงต่ออาการรุนแรงได้ดีกว่าการใช้ WHO guideline อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) (Pooled OR; Random 0.843 เท่า; 95 % CI: 0.285 ถึง 0.497 เท่า) ดังตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่างานวิจัยส่วนใหญ่ให้ผลต่ำกว่า OR = 1 (รูปที่ 4B)

ตารางที่ 3 Meta-analysis of odds ratio

Study	New Intervention (Dengue scoring)	Old Intervention (WHO Guideline)	Odds ratio (OR)	95% CI	z	P	Weight (%)	
							Fixed	Random
Cucunawangsih, 2015	73/85	69/85	1.411	0.623 to 3.195			4.57	18.92
Ing-Kit Lee, 2016	69/176	1008/1253	0.157	0.112 to 0.219			27.49	20.78
Ko Chang, 2009	89/101	175/193	0.763	0.352 to 1.654			5.10	19.13
Suhendro Suwanto, 2016	147/172	101/172	4.133	2.454 to 6.963			11.23	20.20
Surangrat Pongpan, 2013	203/400	472/777	0.666	0.522 to 0.849			51.61	20.97
Total (fixed effects)	581/934	1825/2480	0.616	0.522 to 0.728	-5.702	<0.001	100.00	100.00
Total (random effects)	581/934	1825/2480	0.843	0.285 to 2.497	-0.308	0.758	100.00	100.00
Test for heterogeneity								
Cochran Q test or Chi-square (χ^2) = 120.62 Tau ² = 4.24 DF = 4 Significance level = P < 0.0001								
I ² (inconsistency) = 96.68% 95% CI for I ² = 94.43 to 8.02								

4. อภิปรายผล

การทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการพยากรณ์หรือการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่อาการรุนแรง พบงานวิจัยเข้าเกณฑ์ 5 เรื่อง งานวิจัยทั้ง 5 เรื่อง มีความแตกต่างกันในหลายประเด็น ทั้งในเรื่องขนาดกลุ่มตัวอย่าง วิธีการดำเนินการวิจัย การประยุกต์ใช้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ และอาการทางคลินิก เมื่อประเมินคุณภาพโดยใช้เกณฑ์ของ

Cochrane [23] พบว่ามีคะแนนอยู่ในที่มีระดับความเสี่ยงจากการเกิดอคติต่ำ การศึกษาครั้งนี้สามารถสรุปผลการวิจัยได้ดังนี้ การพยากรณ์หรือการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่อาการรุนแรงโดยการใช้เกณฑ์ของ WHO ให้ผลที่ดีกว่าการใช้เกณฑ์ของ dengue score จากอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ เนื่องจากเกณฑ์ของ WHO เพียงอย่างเดียว มีความชัดเจนกว่าและเป็นแนวทางที่ถือปฏิบัติ

เหมือนกัน ในการจำแนกความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี สอดคล้องกับงานวิจัยของ Horstick และคณะ [24] ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการจัดประเภทไวรัสเด็งกีของ WHO guideline พบความแตกต่างของความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ dengue score กับเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยรุนแรง นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า การจัดจำแนกโรคไวรัสเด็งกีของ WHO ในปี ค.ศ. 2009 ดีกว่าที่แสดงถึงระดับความรุนแรงของโรค การศึกษาในครั้งนี้ยังพบว่าการศึกษาส่วนใหญ่การใช้ dengue score สามารถบ่งบอกความเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อไวรัสเด็งกีอาการรุนแรงได้ดีกว่าการใช้เกณฑ์ของ WHO ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Loïc Epelboin และคณะ [25] ที่กล่าวว่าคะแนนอย่างง่ายสำหรับการพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับเกณฑ์ทางคลินิกและทางชีววิทยา ที่ถูกสร้างขึ้นซึ่งน่าสนใจและง่ายต่อการใช้งานสำหรับแพทย์ในพื้นที่เขตร้อน และยังพบว่าการศึกษาเรื่องระดับของคะแนนที่นำมาใช้ในการพยากรณ์หรือวินิจฉัยการติดเชื้ออาการรุนแรง ตัวอย่างที่นำมาศึกษาก่อนเข้าสู่ภาวะช็อก ยังมีกลุ่มตัวอย่างที่น้อยด้วยส่วนมากผู้ป่วยจะได้รับการรักษาก่อนเข้าสู่ภาวะช็อก ซึ่งบางครั้งก็วินิจฉัยไม่ทันเวลาที่ ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตก่อน

สุรางค์รัตน์ และคณะ [19] ได้กล่าวไว้ว่าความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี ที่ได้รับการจัดกลุ่มผู้ป่วยแยกเป็น DF, DHF หรือ DSS อย่างถูกต้องโดยใช้ระดับความรุนแรงเดิมที่มีการประยุกต์ใช้ ควรได้มีการตรวจสอบความถูกต้องของคะแนนและควรได้รับการยืนยันก่อนที่จะใช้การปฏิบัติงานประจำ เพราะการศึกษาเพื่อให้ได้มา ซึ่งรูปแบบของระดับคะแนนนั้นมีช่วงเวลาและกลุ่มของผู้ที่นำมาศึกษามีความแตกต่างกัน อีกทั้งควรมีการศึกษารูปแบบที่ไม่มีความแตกต่างกันและนำมาประยุกต์ใช้เพื่อหาความถูกต้องแม่นยำจากการนำ dengue risk score ที่มีรูปแบบเดียวกัน

มาประเมินกับผู้ป่วย ซึ่งจะช่วยให้ง่ายต่อการนำไปใช้งาน อย่างไรก็ตาม คะแนนที่นำมาใช้ในการจำแนก DF และ DHF ยังมีการทับซ้อนกัน ทำให้ไม่สามารถจะใช้นำมาใช้เพื่อแยกความแตกต่าง DHF สำหรับ DF เพียงแค่นำมาทำนายหรือวินิจฉัยอาการเพื่อไม่ให้เข้าสู่ภาวะที่รุนแรงเกินกว่าที่จะทำการรักษาได้ เนื่องจากยังไม่มีรายการทดสอบหรือตัวทำนายที่เฉพาะสำหรับ DHF การใช้ระบบการให้คะแนนนี้เข้ากับการดูแลผู้ป่วยเป็นประจำ สามารถช่วยลดการเข้ารับการรักษาที่ไม่จำเป็น และลดโอกาสในกรณีร้ายแรงที่ได้รับการยอมรับตามคะแนนความเสี่ยงสูง

รายงานวิจัยที่ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบมีความหลากหลายของวิธีการซึ่งได้มาถึงระบบคะแนนที่จะนำมาในการพยากรณ์หรือวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกีอาการรุนแรง ด้วยปัจจัยของตัวแปรต่าง ๆ ทางห้องปฏิบัติการ ความเป็นไปได้ของผลการตรวจที่วิเคราะห์ที่มีความแตกต่างกันของห้องปฏิบัติการ น้ำยาทดสอบ หรือการควบคุมมาตรฐาน กลุ่มตัวอย่างตรวจก็มีความแตกต่างกันสำหรับเกณฑ์การคัดเข้าเพื่อนำมาวิจัย อย่างไรก็ตาม ระบบการให้คะแนนของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี มีค่าการพยากรณ์การไม่เป็นโรค (negative predictive value, NPV) สูงซึ่งอาจเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกีในระยะเริ่มแรกก่อนที่จะได้ข้อมูลการยืนยันผลจากข้อมูลห้องปฏิบัติการที่เป็นการทดสอบมาตรฐานต่อการติดเชื้อไวรัสเด็งกี ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Chang และคณะ [17]

4. สรุป

การศึกษานี้สนับสนุนว่าการใช้ระดับคะแนนในการประเมินการติดเชื้อไวรัสเด็งกี สามารถใช้ได้ดีกว่าการใช้เกณฑ์การจำแนกของ WHO แต่ถ้ามีการใช้ร่วมกันจะเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัยเพิ่มมากขึ้น

ซึ่งการใช้ระดับคะแนนในการประเมินการติดเชื้อไวรัสเด็งกีสามารถนำไปพิจารณาเป็นทางเลือกในการประเมินอาการของผู้ป่วยได้ และจะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคติดเชื้อไวรัสเด็งกีโดยแพทย์และทีมงานด้านสาธารณสุขที่มีประสบการณ์น้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีการตรวจวินิจฉัยสำหรับยืนยันการติดเชื้อไม่สามารถทำได้อย่างรวดเร็วหรือมีข้อจำกัดในการให้บริการในสถานพยาบาลของสังกัดกระทรวงสาธารณสุขหรือโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพ

5. ข้อเสนอแนะ

อย่างไรก็ตาม ควรมีการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled trials ที่มีการควบคุมตัวแปรที่นำมาประกอบในการพัฒนารูปแบบของระดับคะแนนการพยากรณ์หรือการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเด็งกีอาการรุนแรง ให้มีมาตรฐานใกล้เคียงกันหรือเหมือนกัน ไม่ว่าจะใช้สำหรับประเมินในสถานที่ที่ต่างกันก็ตาม ซึ่งจะมีประโยชน์ต่อการนำไปใช้เพื่อการวินิจฉัยอย่างเร่งด่วนสำหรับการแยกความแตกต่างของโรคไวรัสเด็งกีในผู้ป่วยมีไข้ในท้องฉุกเฉิน การรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน โรงพยาบาลโดยเฉพาะอย่างยิ่งการอ้างอิงจากแพทย์ อาจทำให้เกิดการนำเสนอที่มีอคติที่ส่งผลต่อความจำเพาะและความไวของระบบการให้คะแนน dengue risk score ได้

อีกทั้งการพัฒนาให้ระบบการใช้ dengue risk score สามารถเชื่อมโยงกับระบบสารสนเทศของโรงพยาบาลหรือระบบสารสนเทศของห้องปฏิบัติการในการดึงข้อมูลที่เป็นตัวแปรในการประเมินของรูปแบบ dengue risk score และสามารถคำนวณแปลผล จะช่วยลดภาระงานในการวิเคราะห์ระดับคะแนน จะส่งผลต่อการใช้งานและความรวดเร็วในการนำมาใช้ต่อไป

6. รายการอ้างอิง

- [1] World Health Organization 2008, Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever, Available Source: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en>, September 18, 2017.
- [2] Bhatt, S., Gething, P.W., Brady, O.J., Messina, J.P., Farlow, A.W., Moyes, C.L., Drake, J.M., Brownstein, J.S., Hoen, A.G., Sankoh, O., Myers, M.F., George, D.B., Jaenisch, T., Wint, G.R., Simmons, C.P., Scott, T.W., Farrar, J.J. and Hay, S.I., 2013, The global distribution and burden of dengue, *Nature* 496: 504-507.
- [3] ชิณ พันธ์เจริญ, 2546, โรคไข้เลือดออก, น. 215-238, ใน พรณพิศ สุวรรณกุล, ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร, ศศิธร ลิขิตนุกูล (บรรณาธิการ), *Current Practice in Common Infectious Diseases*, สวีชาญการพิมพ์, กรุงเทพฯ.
- [4] Guzman, M.G. and Kouri, G., 2004, Dengue diagnosis, advances and challenges, *J. Infect. Dis.* 8: 69-80.
- [5] Neeraja, M., Lakshmi, V., Teja, V.D., Umabala, P. and Subbalakshmi, M.V., 2006, Serodiagnosis of dengue virus infection in patients presenting to a tertiary care hospital, *Ind. J. Med. Microbiol.* 24: 280-282.
- [6] Dewi, L.P. and Nurfitri, E., 2012, Pediatric logistic organ dysfunction score as a predictive tool of dengue shock syndrome outcomes, *Paediatr. Indones.* 52: 72-77.
- [7] Carlos, C.C, Oishi, K., Cinco, M.T., Mapua,

- C.A., Inoue, S., Cruz, D.J., Pancho, M.A., Tanig, C.Z., Matias, R.R., Morita, K., Natividad, F.F., Igarashi, A. and Nagatake, T., 2005, Comparison of clinical features and hematologic abnormalities between dengue fever and dengue hemorrhagic fever among children in the Philippines, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 73: 435-440.
- [8] Chambers, T.J., Hahn, C.S., Galler, R. and Rice, C.M., 1990, Flavivirus genome organization, expression, and replication, *Ann. Rev. Microbiol.* 10: 649-688.
- [9] Phillips, M.L., 2008, Dengue reborn: Widespread resurgence of a resilient vector, *Environ. Health Perspect.* 116: 382-388.
- [10] Martina, B.E., Koraka, P. and Osterhaus, A.D., 2009, Dengue virus pathogenesis: An integrated view, *Clin. Microbiol.* 22: 564-568.
- [11] Cook, K.R., Murphy, T.D., Nguyen, T.C. and Karpen, G.H., 1997, Identification of trans-acting genes necessary for centromere function in *Drosophila melanogaster* using centromere-defective minichromosomes, *J. Genet.* 145: 737-747.
- [12] Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. and The PRISMA Group, 2009, Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement, *PLoS. Med.* 6: e1000097.
- [13] Higgins, J.P.T. and Green, S., 2011, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0:6.4.1, The Cochrane Collaboration, Available Source: <http://www.cochrane-handbook.org>, October 10, 2017.
- [14] The Cochrane Collaboration, 2014, Review Manager (RevMan) [Computer program] version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre.
- [15] Higgins, J.P.T., Thomson, S.G., Deeks, J.J. and Altman, D.G., 2003, Measuring inconsistency in meta-analyses, *BMJ* 327: 557-560.
- [16] Cucunawangsih, Beti, E.D., Veli S., Nata, P., Hardjo, L., Bambang, S., Herdiman, T.P., Agus, S., Djoko, W., Sudarto, R., Modastri, K.S., Cicilia W. and Mirawati, S., 2015, Scoring model to predict dengue infection in the early phase of illness in primary health care centre, *Arch. Clin. Microb.* 6: 1-8.
- [17] Chang, K., Lu, P. Chien, K.W., Tsai, J.J., Tsai, K.H., Chen, C.D., Chen, Y.H., Chen, T.C., Chen, H., Pan, C.Y. and Harn, M.R., 2009, Dengue fever scoring system: New strategy for the early detection of acute dengue virus infection in Taiwan, *J. Formos. Med. Assoc.* 108: 879-885.
- [18] Lee, L.K., Liu, J.W., Chen, Y.H., Chen, Y.C., Tsai, C.Y., Huang SY, Lin, C.Y. and Huang, C.H., 2016, Development of a simple clinical risk score for early prediction of severe dengue in adult patients, *PLoS ONE* 11: e0154772.

- [19] Pongpan, S., Wisitwong, A., Tawichasri, C. and Patumanond, J., 2013, Prognostic indicators for dengue infection severity, *Int. J. Clin. Pediatr.* 2: 12-18.
- [20] Suhendro, S., Leonard, N., Robert, S., Bonita, E., Eppy, I., Maulana, S. and Tedjo, S., 2016, Dengue score: A proposed diagnostic predictor for pleural effusion and/or ascites in adults with dengue infection, *BMC Infect. Dis.* 16: 322.
- [21] Higgins, J., Altman, D. and Sterne, J., 2009, Assessing risk of bias in included studies, In Higgins, J. and Green, S. (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: The Cochrane Collaboration*.
- [22] Ioannidis, J.P.A. and Trikalinos, T.A., 2007, The appropriateness of asymmetry tests for publication bias in meta-analyses: A large survey, *CMA. J.* 176: 1091-1096.
- [23] Whiting, P., Rutjes, A.W.S., Reitsma, J.B., Bossuyt, P.M.M. and Kleijnen, J., 2003, The development of QUADAS: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews, *BMC Med. Res. Methodol.* 3: 25.
- [24] Horstick, O. and Ranzinger, S., 2015, Progress on the use of the WHO 2009 dengue case classification: a review, *South East Asian J. Trop. Med. Public. Heal.* 46: 49-54.
- [25] Epelboin, L., Boulle, C., Ouar-Epelboin, S., Hanf, M., Dussart, P., Djossou, F., Nacher, M. and Carne, B., 2013, Discriminating malaria from dengue fever in endemic areas: Clinical and biological criteria, prognostic score and utility of the C-reactive protein: A retrospective matched-pair study in French Guiana, *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7: 1-9.