

Original Article

นิพนธ์ต้นฉบับ

การเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส ด้วยยาเพนนิซิลิน

วราลักษณ์ ตั้งคณะกุล*

สุเทพ วณิชผล**

*สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค

**โรงพยาบาลวิภาวดี กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

การศึกษาแบบภาคตัดขวางที่โรงพยาบาลยุพราชสว่างแดนดิน จังหวัดสกลนครครั้งนี้ เก็บข้อมูลระยะเวลาของอาการและอาการแสดงในผู้ป่วยสงสัยเลปโตสไปโรสิส โดยตรวจร่างกายและซักถามอาการของผู้ป่วยทุกวันเพื่อแสดงถึงผลการรักษาด้วยยาเพนนิซิลิน ๑.๕ ล้านยูนิต ทางหลอดเลือดดำทุก ๖ ชั่วโมง ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลกระหว่างเดือนกรกฎาคมถึงกันยายน ๒๕๕๔ มีผู้ป่วยสงสัยเป็นโรคนี้นำเข้ารวมการศึกษาทั้งสิ้น ๑๐๐ ราย ผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการโดยวิธีมาตรฐานสามารถยืนยันว่าเป็นผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส ๑๔ ราย ซีโรวาร์ที่ตรวจพบบ่อยครั้ง ๕ อันดับแรก ได้แก่ Australis (bratislava), Shermani (shermani), Cynopteri (cynopteri), Javanica (javanica) และ Louisiana (louisiana) อายุ อัตราส่วนเพศ อาชีพ ระยะเวลาก่อนมารับการรักษา รวมทั้งค่าเฉลี่ยระยะเวลาของอาการและอาการแสดงภายหลังได้รับการรักษาด้วยยาเพนนิซิลิน และระยะเวลาที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส และผู้ป่วยอื่น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบความชุกของการมีผลึกขนาดและสัมผัสกับโคลนหรือน้ำ ในผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสสูงกว่าผู้ป่วยอื่น ๆ ถึง ๕ เท่า และมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายาเพนนิซิลินสามารถให้การรักษาผู้ป่วยสงสัยเลปโตสไปโรสิสในพื้นที่ที่มีโรคนี้เป็นโรคประจำถิ่นได้ดี

คำสำคัญ: เลปโตสไปโรสิส, เพนนิซิลิน, สกลนคร

บทนำ

เลปโตสไปโรสิสเป็นโรคที่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกหลากหลาย อย่างไรก็ตามก็ยังสามารถที่จะแบ่งกลุ่มอาการทางคลินิกของผู้ป่วยตามอาการและอาการแสดงที่สำคัญได้ ๔ กลุ่ม^(๑) คือ กลุ่มที่มีอาการไม่รุนแรง และมี

อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ (a mild, influenza-like illness) กลุ่มอาการไวล์ (Weil's syndrome) ซึ่งมีอาการเหลืองไตวาย เลือดออก กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ และหัวใจเต้นผิดปกติ กลุ่มที่แสดงอาการอักเสบของเยื่อหุ้มสมองและ/หรือมีอาการอักเสบของเยื่อหุ้มสมองและเนื้อสมอง

(meningitis/meningoencephalitis) และกลุ่มที่มีอาการเลือดออกในปอดและระบบการหายใจล้มเหลว (pulmonary haemorrhage with respiratory failure) อาการทางคลินิกของทั้ง ๔ กลุ่มมีสาเหตุมาจากการทำลายเซลล์บุหลอดเลือดขนาดเล็ก อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มีข้อมูลถึงหลักฐานที่สามารถอธิบายกลไกการทำลายที่ชัดเจน นอกจากนี้ยังมีความเข้าใจน้อยมากถึงปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของโรค มีเพียงหลักฐานแสดงว่าเชื้อทุกชนิดสามารถทำให้เกิดอาการทางคลินิกที่แตกต่างกันไปของผู้ติดเชื้อ ตั้งแต่ไม่มีอาการ อาการน้อย จนถึงเสียชีวิตได้

องค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้แพทย์สงสัยผู้ป่วยที่มาด้วยอาการไข้เฉียบพลัน หนาวสั่น ตาแดง ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ และมีประวัติสัมผัสน้ำ และ/หรือสัตว์ที่มีเชื้อ ว่าอาจป่วยเป็นเลขโตสไปโรสิส หนึ่งในอาการแสดงที่สำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัยว่าเป็นเลขโตสไปโรสิส คือ ตาแดงทั้งสองข้าง และกดเจ็บกล้ามเนื้อ น่อง สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไอ หอบ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย ปวดตามข้อ และมีผื่น ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยเลขโตสไปโรสิส อย่างไรก็ตามก็ดีผู้ป่วยที่มีอาการเหล่านี้มักจะวินิจฉัยเป็นเลขโตสไปโรสิสได้ยากมาก ต้องอาศัยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันการวินิจฉัยเสมอ การตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการพบข้อจำกัดเช่นกัน เนื่องจากร่างกายผู้ติดเชื้อสร้างแอนติบอดีได้ช้า ต้องใช้เวลาอย่างน้อย ๑ สัปดาห์หลังจากเริ่มป่วยจึงมีระดับสูงพอที่จะตรวจพบ และการเพาะเชื้อต้องใช้เวลาลดหลายสัปดาห์^(๑)

เนื่องจากการวินิจฉัยเลขโตสไปโรสิสทำได้ยากและใช้เวลา และการให้ยาปฏิชีวนะ (ยามาตรฐานที่แนะนำ เพนนิซิลิน ๐.๕ ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำทุก ๖ ชั่วโมง เป็นเวลา ๗ วัน) ควรให้ภายใน ๔ วันแรกหลังจากมีอาการป่วย ซึ่งเชื่อว่าจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิต อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มีการพิสูจน์ถึงกลไกในการลดความรุนแรงดังกล่าว แต่ก็ไม่มีข้อมูลแสดงถึงผลเสียของการให้ยาปฏิชีวนะตั้งแต่สงสัยว่าป่วยเป็น

เลขโตสไปโรสิส รวมทั้งไม่พบหลักฐานการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อเลขโตสไปรา องค์การอนามัยโลกจึงแนะนำให้แพทย์ให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่สงสัยโดยไม่ต้องรอผลการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ^(๑)

การศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการไข้ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ และมารับการรักษาที่โรงพยาบาลสว่างแดนดิน ในครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้ป่วยโรคเลขโตสไปโรสิส และผลของการรักษาด้วยยาเพนนิซิลิน เพื่อยืนยันและประมวลอาการทางคลินิกของโรคเลขโตสไปโรสิสในประเทศไทยได้ดีขึ้น

วิธีการศึกษา

ทำการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) ที่โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี จังหวัดสุราษฎร์ธานี ขนาดตัวอย่างคำนวณใช้สูตร $n = Z^2 pq/d^2$ ที่ระดับ $\alpha = 0.05$ และความคลาดเคลื่อนของโอกาสที่จะพบโรคเป็น ๐.๑ โดยคาดประมาณความชุกของโรคเลขโตสไปโรสิสในโรคไข้ไม่ทราบสาเหตุในปี ๒๕๔๓ (ร้อยละ ๓๗)^(๒) ได้จำนวนตัวอย่าง ๘๙ ราย ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา เป็นผู้ป่วยในที่มีอาการต่อไปนี้อย่างน้อย ๑ อาการ ได้แก่ ไข้สูงเฉียบพลัน ปวดศีรษะอย่างรุนแรง ปวดกล้ามเนื้อ

• การเก็บข้อมูล

ใช้แบบสอบถามมาตรฐานเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย รวมทั้งพฤติกรรมเสี่ยงต่อการติดเชื้อเลขโตสไปรา ๑๕ วันก่อนป่วย เก็บข้อมูลอาการป่วยโดยการสัมภาษณ์ และการตรวจร่างกายผู้ป่วยแรกเริ่ม พร้อมทั้งส่งตรวจไขว้ขาวในปัสสาวะ จำนวนคะแนนตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกเพื่อให้การวินิจฉัยโรค^(๑) ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา และไม่แพ้ยาเพนนิซิลิน จะได้รับยานี้เข้าหลอดเลือด ขนาดสูง ๖ ล้านยูนิต/วัน โดยแบ่งให้ ๐.๕ ล้านยูนิต ทุก ๖ ชั่วโมง ซึ่งเป็นยาและขนาดมาตรฐานที่ใช้รักษาโรคเลขโตสไปโรสิส จนกว่าอาการดีขึ้น สามารถกลับบ้านได้ เก็บข้อมูลการ

เปลี่ยนแปลงอาการทางคลินิกของผู้ป่วยภายหลังการ รักษาด้วยยาเพนิซิลิน จากการสอบถามอาการ วัด อุณหภูมิและตรวจร่างกายผู้ป่วยทุกวัน โดยผู้วิจัยคือ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านอายุรกรรม

• การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เจาะเลือดผู้ป่วยครั้งแรก ๑๐ ซีซี ในวันที่เข้ารับ การรักษา และเจาะเลือดครั้งที่ ๒ ห่างจากครั้งแรก ๑๔ วัน เพื่อตรวจหาระดับของแอนติบอดีต่อเชื้อ *เลปโตสไปรา* โดยวิธีมาตรฐาน (microscopic agglutination test/ MAT) โดยใช้เชื้อ *เลปโตสไปรา* ในการตรวจทั้งสิ้น ๒๔ serogroups เป็นเชื้อ *L. interrogans* ๒๓ serogroups และ *L. biflexa* ซึ่งเป็นเชื้อที่ไม่ก่อโรค ๑ serogroup^(๔) ได้แก่ Serogroup Andaman, Australis, Autumnalis, Ballum, Bataviae, Canicola, Cellidoni, Cynopteri, Djasiman, Grippotyphosa, Hebdomadis, Icterohaemorrhagiae, Javanica, Louisiana, Manhao, Mini, Pomona, Pyrogenes, Ranarum, Sarmin, Sejroe, Shermani, Tarassovi และ Serogroup Semarang serovar patoc (*leptospira biflexa* sp. : non pathogenic) ตรวจโดยสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์ สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เกณฑ์การ ตัดสินถือว่าบวกและวินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วย *เลปโตสไปโรสิส* เมื่อตรวจพบแอนติบอดีต่อเชื้อ *เลปโตสไปรา* ในซีรัม ครั้งแรก และ/หรือครั้งที่สองในไตเตอร์ที่มากกว่าหรือ เท่ากับ ๑:๔๐๐ ต่อเชื้อชนิดใดชนิดหนึ่ง หรือระดับของ แอนติบอดีเพิ่มขึ้น ๔ เท่าในตัวอย่างซีรัมครั้งที่ ๒ ถือว่าลบที่ไตเตอร์ต่ำกว่าหรือเท่ากับ ๑:๕๐

• การวิเคราะห์ข้อมูล

เก็บข้อมูลโดยใช้แบบสอบถามมาตรฐาน คำนวณค่าเฉลี่ยเลขคณิต (mean) และส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน (SD) ของระยะเวลาของอาการและอาการ แสดงภายหลังจากรับเพนิซิลิน และเปรียบเทียบ ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยเลขคณิตของอายุ คะแนนที่ ได้จากการวินิจฉัย *เลปโตสไปโรสิส* ในแต่ละส่วนตาม หลักเกณฑ์องค์การอนามัยโลก ระยะเวลาก่อนมารับ

การรักษา ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล และระยะ เวลาที่มีอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย *เลปโตสไปโรสิส* และผู้ป่วยอื่น ๆ โดยใช้การทดสอบความ แตกต่างของค่าเฉลี่ยเป็นรายคู่ (paired t-test) รวมทั้ง เปรียบเทียบความชุกของการมีปัจจัยเสี่ยง (prevalence ratio) ที่ช่วงเชื้อมันร้อยละ ๕๕ หากความแตกต่างใน แต่ละปัจจัยระหว่างผู้ป่วย *เลปโตสไปโรสิส* และผู้ป่วย อื่น ๆ โดยใช้การทดสอบไคสแควร์ การเก็บและ วิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมสำเร็จรูป กำหนดความมี นัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ ๐.๐๕

ผลการศึกษา

ระหว่างเดือนกรกฎาคม ถึงกันยายน ๒๕๔๔ มี ผู้ป่วยสงสัยเป็น *เลปโตสไปโรสิส* เข้ารับการรักษาเป็น ผู้ป่วยในที่โรงพยาบาลสว่างแดนดิน จังหวัดสกลนคร และเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น ๑๐๐ ราย โดยมีคะแนน ตามหลักเกณฑ์การวินิจฉัยขององค์การอนามัยโลกเฉลี่ย ๒๓.๗ คะแนน (SD ๑๐.๒) ที่สัปดาห์ ๔ - ๖๔ คะแนน อายุ เฉลี่ยของผู้ป่วย เป็น ๔๐.๔ ปี (SD ๑๖.๔) ที่สัปดาห์ ๖ - ๘๒ ปี อัตราส่วนผู้ป่วยชาย : หญิง ๑.๗: ๑ (๖๒:๓๘) ผู้ป่วย ๘๖ ราย (๘๖%) เป็นชานา เก็บตัวอย่างซีรัมจากผู้ป่วย ได้ทั้งสิ้น ๑๒๔ ตัวอย่าง เป็นตัวอย่างเลือดครั้งแรก จำนวน ๘๙ ตัวอย่าง และตัวอย่างเลือดครั้งที่ ๒ จำนวน ๓๕ ตัวอย่าง ค่าเฉลี่ยเลขคณิต (SD) ของระยะเวลา เก็บตัวอย่างซีรัมครั้งแรก และครั้งที่ ๒ เป็น ๔.๔ (๒.๙) และ ๑๐.๙ (๔.๙) วันตามลำดับ

ผลการตรวจโดยวิธีมาตรฐาน (MAT) สามารถ ให้การวินิจฉัยผู้ป่วย *เลปโตสไปโรสิส* ๑๔ ราย พบ แอนติบอดีต่อเชื้อ ๑๒ Serogroups (๑๒ serovars) ได้แก่ Australis (bratislava), Autumnalis (autumnalis), Cynopteri (cynopteri), Hebdomadis (hebdomadis), Javanica (javanica), Louisiana (louisiana), Mini (mini), Panama (panama), Pomona (pomona), Sarmin (sarmin), Sejroe (sejroe), Shermani (shermani) ชนิดของแอนติบอดีที่ตรวจพบบ่อย ๕

อันดับแรก ได้แก่ Australis (bratislava) และ Shermani (shermani) ในผู้ป่วย ๙ ราย Cynopteri (cynopteri) ในผู้ป่วย ๕ ราย Javanica (javanica) และ Louisiana (louisiana) ในผู้ป่วย ๔ ราย พบแอนติบอดีต่อเชื้อ ๑, ๒ และ ๓ serogroups ในผู้ป่วย ๓, ๖ และ ๑ รายตามลำดับ ผู้ป่วย ๔ ราย พบแอนติบอดีต่อเชื้อมากกว่า ๗ serogroup ระดับแอนติบอดีสูงสุดที่ตรวจพบเป็น ๑:๑๒,๕๐๐ ต่อ Australis (bratislava) ในผู้ป่วย ๑ ราย และ ๑:๖,๕๐๐ ต่อ Mini (mini) และ Shermani (shermani) ในผู้ป่วยอีก ๑ ราย

ผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสทั้ง ๑๔ ราย มีอาชีพทำนา ส่วนผู้ป่วยโรคอื่น ๆ (๔๖ ราย) ประกอบอาชีพ ทำนา ๓๒ ราย (ร้อยละ ๘๓.๗) รับจ้าง ๕ ราย (ร้อยละ ๕.๔) รับราชการ ๓ ราย (ร้อยละ ๓.๕) ค้าขาย ๑ ราย (ร้อยละ ๑.๑) และไม่ทราบ ๕ ราย (ร้อยละ ๕.๔) อัตราส่วนชายต่อหญิงในผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสเป็น ๑.๘:๑ (๙:๕) ผู้ป่วยโรคอื่น ๆ เป็น ๑.๖:๑ (๕๓:๓๓) ผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มมีค่าเฉลี่ยเลขคณิตของอายุ ระยะเวลาป่วยก่อนมารับการ

รักษา และระยะเวลาที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล รวมทั้งคะแนนเฉลี่ยของอาการและอาการแสดง และคะแนนประวัติทางระบาดวิทยา ตามเกณฑ์การวินิจฉัยขององค์การอนามัยโลกไม่แตกต่างกัน แต่คะแนนทางห้องปฏิบัติการ และคะแนนรวมที่ค่าพี < ๐.๐๐๐ ทั้งหมดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ ๑) ผลการรักษา ผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสทุกรายหายและกลับบ้านได้ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ หาย ๔๒ ราย เสียชีวิต ๑ ราย และถูกส่งไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลอื่น ๓ ราย

ผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่ม ทุกรายมีอาการไข้ ปวดศีรษะ เจ็บพลงัน ปวดกล้ามเนื้อ เหนื่อย หดแรง แต่มีอาการไอเป็นเลือด มีผื่นตามผิวหนัง ท้องเสีย และมีเลือดออกที่อื่น ๆ ในสัดส่วนน้อย ผลการตรวจร่างกายโดยแพทย์ พบผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสมีอาการกดเจ็บกล้ามเนื้ออ่อน และตาแดง ในสัดส่วนที่มากกว่าผู้ป่วยโรคอื่น ๆ การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระยะเวลาของอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส และ

ตารางที่ ๑ เปรียบเทียบลักษณะทั่วไป (demographic data) และคะแนนตามหลักเกณฑ์องค์การอนามัยโลกในผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส กับผู้ป่วยอื่น ๆ

ปัจจัย	ค่าเฉลี่ยเลขคณิต (SD)		t	p-value
	เลปโตสไปโรสิส	โรคอื่น ๆ		
๑. อายุ (ปี)	๓๒.๕ (๑๓.๗๒)	๔๑.๗ (๑๖.๕๘)	๐.๘๗	๐.๓๕
๒. ระยะเวลาป่วยก่อนมาโรงพยาบาล (วัน)	๓.๕ (๑.๕๔)	๖.๐ (๓.๐๒)	๑.๒๓	๐.๒๔
๓. คะแนนตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก ส่วนที่ ๑ อาการและอาการแสดงทางคลินิก	๑๔.๕ (๖.๘๘)	๑๓.๐ (๕.๗๕)	-๐.๗๓	๐.๔๘
๔. คะแนนตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก ส่วนที่ ๒ ประวัติทางระบาดวิทยา	๕.๒๘ (๒.๖๗)	๗.๗๕ (๔.๑๗)	๑.๔๗	๐.๑๗
๕. คะแนนตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก ส่วนที่ ๓ ผลทางห้องปฏิบัติการ	๑๗.๕ (๗.๗๘)	๐	๘.๔๑	<๐.๐๐๑
๓. คะแนนรวมตามเกณฑ์องค์การอนามัยโลก ส่วนที่ ๑ + ๒ + ๓	๔๑.๒๘ (๑๐.๘๘)	๒๐.๘ (๖.๕๗)	๔.๘๘	<๐.๐๐๑
๔. ระยะเวลาที่เข้ารับรักษาในโรงพยาบาล	๖.๒ (๒.๖)	๔.๔ (๒.๕๕)	-๐.๓	๐.๗๑

หมายเหตุ: ทดสอบความแตกต่างทางสถิติของค่าเฉลี่ยเลขคณิตผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มโดย paired t-test

ตารางที่ ๒ เปรียบเทียบระยะเวลาที่มีอาการ (symptoms) ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส กับผู้ป่วยอื่น ๆ หลังการรักษา

อาการ	ผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส (n = ๑๔)		ผู้ป่วยอื่น ๆ (n = ๘๖)		p-value
	จำนวนผู้มีอาการ (ร้อยละ)	ระยะเวลาเฉลี่ย วันที่มีอาการ (SD)	จำนวนผู้มีอาการ (ร้อยละ)	ระยะเวลาเฉลี่ย วันที่มีอาการ (SD)	
มีไข้	๑๔ (๑๐๐)	๓.๖ (๒.๔)	๘๖ (๑๐๐)	๓.๓ (๒.๒)	๐.๑๒
ปวดศีรษะเฉียบพลัน	๑๔ (๑๐๐)	๓.๘ (๒.๒)	๘๖ (๑๐๐)	๓.๐ (๑.๕)	๐.๖๕
ปวดศีรษะรุนแรง	๑๓ (๙๒.๘)	๒.๕ (๒.๒)	๖๕ (๗๕.๖)	๒.๒ (๒.๑)	๐.๕๘
ปวดกล้ามเนื้อ (โดยเฉพาะกล้ามเนื้อน่อง)	๑๔ (๑๐๐)	๓.๓ (๒.๓)	๘๖ (๑๐๐)	๒.๗ (๒.๐)	๐.๔๕
มีอาการไอ	๘ (๕๗.๑)	๓.๐ (๒.๓)	๒๗ (๓๑.๔)	๒.๘ (๒.๑)	๐.๓๔
มีไอเป็นเลือด	๓ (๒๑.๔)	๔.๓ (๔.๒)	๑ (๑.๒)	๓.๐*	*
มีคลื่นตามคิวหนัง	๒ (๑๔.๓)	๖.๐ (๔.๒)	๒ (๒.๔)	๓.๕ (๐.๗)	*
ท้องเสีย	๓ (๒๑.๔)	๔.๗ (๔.๐)	๔ (๔.๘)	๒.๘ (๑.๕)	*
มีเลือดออกที่อื่น ๆ	๑ (๗.๑)	๕.๐ (*)	๔ (๔.๘)	๓.๗ (๒.๕)	*
มีอาการเหนื่อย หมดแรง (exhaustion)	๑๔ (๑๐๐)	๓.๕ (๒.๒)	๘๖ (๑๐๐)	๓.๒ (๒.๑)	๐.๕๔

หมายเหตุ: ทดสอบความแตกต่างทางสถิติของค่าเฉลี่ยเลขคณิตผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มโดย paired t-test
*หมายถึง ข้อมูลมีจำนวนไม่เพียงพอที่จะคำนวณค่าทางสถิติ

ตารางที่ ๓ เปรียบเทียบระยะเวลาของอาการแสดง (signs) ผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิส กับผู้ป่วยอื่น ๆ หลังการรักษา

อาการแสดง	ผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส (n = ๑๔)		ผู้ป่วยอื่น ๆ (n = ๘๖)		p-value
	จำนวนผู้มีอาการ (ร้อยละ)	ระยะเวลาเฉลี่ย วันที่มีอาการ (SD)	จำนวนผู้มีอาการ (ร้อยละ)	ระยะเวลาเฉลี่ย วันที่มีอาการ (SD)	
ไข้สูงกว่า ๓๘ องศาเซลเซียส	๗ (๕๐)	๓.๑ (๓.๒)	๕๓ (๖๑.๖)	๒.๔ (๒.๑)	๐.๒๔
กดเจ็บกล้ามเนื้อน่อง	๑๑ (๗๘.๖)	๒.๖ (๒.๔)	๓๓ (๓๘.๔)	๒.๑ (๑.๗)	๐.๔๐
ตาแดง	๗ (๕๐)	๓.๕ (๒.๖)	๒๑ (๒๔.๔)	๒.๔ (๑.๐)	๐.๔๗
คอแข็ง (meningismus)	๔ (๒๘.๖)	๔.๕ (๓.๓)	๒๒ (๒๕.๖)	๒.๓ (๑.๔)	*
คีชาน	๓ (๒๑.๔)	๕.๗ (๐.๖)	๑๗ (๑๙.๘)	๔.๗ (๓.๑)	*
Albuminuria หรือ BUN เพิ่มขึ้น	๖ (๔๒.๘)	๑.๓ (๐.๕)	๓๖ (๔๑.๕)	๑.๕ (๑.๑)	*
มีอาการทั้งสามอย่าง ได้แก่ ตาแดง ปวดกล้ามเนื้อ และคอแข็ง	๒ (๑๔.๓)	๖.๕ (๓.๕)	๘ (๙.๓)	๓.๐ (๒.๑)	*
ความดันเลือดต่ำ หรือช็อก	๒ (๑๔.๓)	๕.๐ (๕.๗)	๑๐ (๑๑.๖)	๑.๓ (๐.๕)	*
ตับโต	๓ (๒๑.๔)	๗.๐ (๔.๔)	๑๒ (๑๓.๕)	๔.๒ (๓.๑)	*
ม้ามโต	๑ (๗.๑)	๕.๐ (*)	๔ (๔.๗)	๔.๘ (๓.๑)	*

หมายเหตุ: ทดสอบความแตกต่างทางสถิติของค่าเฉลี่ยเลขคณิตผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มโดย paired t-test
*หมายถึง ข้อมูลมีจำนวนไม่เพียงพอที่จะคำนวณค่าทางสถิติ

การเปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิส ด้วยยาเพนนิซิลิน

ตารางที่ ๔ การเปรียบเทียบอัตราส่วนความชุก (prevalence ratio) ในแต่ละปัจจัยของผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิสและผู้ป่วยโรคอื่น ๆ

ปัจจัย		จำนวนผู้ป่วย เลปโตสไปโรซิส (๑๔ ราย)	จำนวนผู้ป่วย โรคอื่น (๘๖ ราย)	prevalence ratio (๕๕% CI)	p-value
ทำงานแช่น้ำ ข่าน้ำในนา หรือดินที่ชื้น ในนามากกว่า ๖ ชั่วโมงต่อวัน	- มี	๑๒	๕๘	๒.๖ (๐.๖ - ๑๐.๘)	๐.๒๓
	- ไม่มี	๒	๒๘		
ลงไปว่ายน้ำเล่น หรือหาปลาขณะน้ำท่วม	- มี	๑๐	๔๘	๑.๘ (๐.๘ - ๕.๕)	๐.๔๒
	- ไม่มี	๔	๓๘		
มีแผลฉีกขาดและสัมผัสกับโคลน หรือน้ำ	- มี	๒	๒	๔.๐ (๑.๓ - ๑๒.๒)	๐.๐๔
	- ไม่มี	๑๒	๘๔		
ทำงานในโรงฆ่าสัตว์ หรือในฟาร์ม เลี้ยงสัตว์ หรือมีอาชีพล่า หรือฆ่าแพะสัตว์	- มี	๑	๐	๓.๔ (๐.๘ - ๑๖.๗)	๐.๒๓
	- ไม่มี	๑๓	๘๖		
กินน้ำที่ไม่ได้ต้ม	- มี	๓	๑๓	๑.๔ (๐.๕ - ๔.๖)	๐.๖๔
	- ไม่มี	๑๑	๗๓		
เลี้ยงสัตว์ในบ้าน หรือสัมผัสโดยตรงกับสัตว์	- มี	๑	๑	๒.๒ (๐.๔ - ๑๑.๕)	๐.๓๕
	- ไม่มี	๑๓	๘๕		
กินอาหารค้างมือที่ไม่มีภาชนะปกปิด	- มี	๑	๑	๒.๒ (๐.๔ - ๑๑.๕)	๐.๓๕
	- ไม่มี	๑๓	๘๕		
ดื่มน้ำที่อยู่ในนา บ่อน้ำ แม่น้ำ ลำธาร หรือน้ำที่เก็บไว้โดยไม่มีภาชนะปกปิด	- มี	๑	๐	๓.๔ (๐.๘ - ๑๔.๗)	๐.๒๓
	- ไม่มี	๑๓	๘๖		

ผู้ป่วยอื่น ๆ ภายหลังได้รับการรักษาด้วยยาเพนนิซิลินพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ ๒ และ ๓) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิสยังมีอาการและอาการแสดงหลังจากได้รับเพนนิซิลินนานกว่าผู้ป่วยโรคอื่น ๆ และต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่า นอกจากนี้ผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิสมารับการรักษาที่โรงพยาบาลเร็วกว่าผู้ป่วยอื่น ๆ

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่ไม่ได้ทำงานในโรงฆ่าสัตว์ หรือในฟาร์มเลี้ยงสัตว์ หรือมีอาชีพล่า หรือฆ่าแพะสัตว์ รวมทั้งไม่ได้เลี้ยงสัตว์ในบ้าน และสัมผัสโดยตรงกับสัตว์ ผลการเปรียบเทียบการพบปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเลปโตสไปราในผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มไม่แตกต่างกันยกเว้นการมีแผลฉีกขาด และสัมผัสกับโคลน

หรือน้ำ ซึ่งพบความชุกในผู้ป่วยเลปโตสไปโรซิสสูงกว่าผู้ป่วยอื่น ๆ ๔ เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ ๔)

วิจารณ์

ความชุกของเลปโตสไปโรซิสในผู้ป่วยที่มีอาการไข้ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ ที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลสว่างแดนดิน เป็นร้อยละ ๑๔ จากการยืนยันทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งพบว่าต่ำกว่าการศึกษาความชุกของผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเช่นเดียวกันที่โรงพยาบาลสว่างแดนดิน (ร้อยละ ๔๖) ในช่วงฤดูฝน ปี ๒๕๔๓ เกิน ๓ เท่า^(๔) คาดว่าความชุกที่พบต่ำลง อาจเป็นเพราะประชาชนส่วนใหญ่มีภูมิคุ้มกันต่อการเป็นโรค ทำให้ไม่

ป่วย หนึ่งแอนติบอดีต่อเชื้อที่ตรวจพบในผู้ป่วยมีความคล้ายคลึงกับที่พบในปี ๒๕๔๓^(๑) แนวโน้มการพบความชุกที่ต่ำลง สอดคล้องกับการลดลงของอัตราป่วยโรคนี้ปี ๒๕๔๔ ในจังหวัดที่มีรายงานโรคสูง ในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ปี ๒๕๔๓^(๑)

อาการของผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสทั้ง ๑๔ ราย มีลักษณะเช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วยของอำเภอสว่างแดนดินในปีที่ผ่านมา^(๑) และสอดคล้องกับที่พบในผู้ป่วยจากจังหวัดหนองบัวลำภู อุดรธานีและมหาสารคาม^(๒) ซึ่งไม่พบว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ เช่นที่พบในผู้ป่วยจังหวัดเลย^(๓) และเชื่อว่าน่าจะอยู่ในกลุ่มที่มีอาการไม่รุนแรง และมีอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่^(๑) ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคนี้ น่าจะมีอาการที่รุนแรงกว่าผู้ป่วยอื่น เนื่องจากมาพบแพทย์และได้รับการรักษาเร็วหลังจากมีอาการ อีกทั้งการตรวจร่างกายแรกเริ่มพบว่า มีตาแดง กดเจ็บกล้ามเนื้ออ่อนในสัดส่วนที่มากกว่าผู้ป่วยอื่น จำนวนวันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า อาการและอาการแสดงทุเลาลงหลังได้รับยาเพนิซิลินอย่างช้า ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยอื่น ๆ แม้ว่าจะไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การรักษาดูแลด้วยยาเพนิซิลินในผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสยังได้ผลดี เพราะผู้ป่วยทุกรายหาย สามารถกลับบ้านได้ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาซึ่งพบว่าเสียชีวิตและต้องส่งต่อไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลอื่น เป็นผู้ป่วยโรคอื่น ๆ ทั้งสิ้น

ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกไม่ได้เน้นให้วินิจฉัยโรคโดยใช้คะแนนตามเกณฑ์การวินิจฉัยเลปโตสไปโรสิสอย่างเป็นทางการ^(๑) แต่แนวทางดังกล่าวก็มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยโรค แม้ว่าการให้คะแนนทางห้องปฏิบัติการอาจไม่สามารถทำได้ทุกพื้นที่ เนื่องจากไม่สามารถตรวจโดยวิธีมาตรฐาน (MAT) ครบทุกแห่งได้ นอกจากนี้ในภาพรวมแนวทางดังกล่าวอาจซับซ้อนเกินไป หนึ่งการให้คะแนนในส่วนประวัติทางระบาดวิทยา^(๒) ในประเทศที่ประชาชนกลุ่มเสี่ยงประกอบอาชีพเกษตรกรรมมักพบว่าไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่มาด้วย

อาการไข้ เพราะปัจจัยเสี่ยงส่วนใหญ่หลีกเลี่ยงได้ยากจากการประกอบอาชีพ ดังนั้นถ้ามีผู้ป่วยซึ่งประกอบอาชีพเกษตรกรรมมาด้วยอาการไข้ โดยมีภูมิลำเนาอยู่ในพื้นที่ที่มีรายงานโรคนี้ แพทย์ควรสงสัยว่าผู้ป่วยเป็นไว้ก่อน

การศึกษานี้ได้ใช้แนวทางการวินิจฉัยดังกล่าว^(๒) ผลการศึกษาพบว่าคะแนนตามเกณฑ์การวินิจฉัยเลปโตสไปโรสิสในส่วนอาการและอาการแสดงทางคลินิก และประวัติทางระบาดวิทยาของผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่มเมื่อแรกเริ่มไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ในส่วนของคะแนนทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งมีผลทำให้คะแนนรวมต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาสอดคล้องกับการที่องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการ แม้ว่าวิธี MAT ไม่สามารถระบุว่าเป็น serovar ที่ก่อโรคในผู้ป่วย เนื่องจากแอนติบอดีต่อ serogroup ต่าง ๆ ที่ตรวจพบอาจเกิดจากปฏิกิริยาเกาะกลุ่มที่ข้ามไขว้ (cross-react)^(๑)

การหาความแตกต่างของการมีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเลปโตสไปราในผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่ม พบว่าส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน และประวัติปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับสัตว์การดื่มน้ำสาธารณะ และการรับประทานอาหารค้างมือ พบว่ามีสัดส่วนน้อยในผู้ป่วยทั้ง ๒ กลุ่ม และไม่แตกต่างกัน สำหรับปัจจัยที่น่าจะมีผลมากต่อการติดเชื้อ คือ การมีแผลฉีกขาดและสัมผัสกับโคลนหรือน้ำ ซึ่งเชื่อว่าน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญต่อปริมาณของเชื้อที่เข้าสู่ร่างกายจำนวนมาก เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณเชื้อที่เข้าสู่ร่างกายจากการแช่น้ำหรือย่ำโคลน จึงทำให้ผู้ป่วยมีอาการป่วย สอดคล้องกับการระบาดเนื่องจากการขุดลอกสระเพื่อทำน้ำประปาที่จังหวัดบุรีรัมย์ ซึ่งได้ระบุว่า การมีแผลตามร่างกายมากกว่า ๒ แผลขึ้นไป เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรค (OR ๓.๙๗, ๙๕% CI ๑.๕๖ - ๑๐.๑)^(๑)

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสองกลุ่มมีจำนวนไม่มากนัก และไม่มีอาการและอาการแสดง ครบทุกอาการ เนื่องจากส่วนใหญ่อยู่

ในกลุ่มที่มีอาการไม่รุนแรง ดังนั้นการจะยืนยันว่ายา
มาตรฐาน (เพนนิซิลิน ๑.๕ ล้านยูนิตทางหลอดเลือดดำ
ทุก ๖ ชั่วโมง เป็นเวลา ๗ วัน) ได้ผลดีต่อผู้ป่วยเลป-
โตสไปโรสิสในทุกกลุ่มอาการ จำเป็นต้องศึกษาใน
โรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไปอีกครั้ง โดยเก็บ
ข้อมูลทุกวัน และถ้าจะให้ได้ข้อมูลที่เชื่อถือได้ จำเป็น
ต้องมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านอายุรกรรมที่สามารถตรวจ
ร่างกายผู้ป่วยได้ทุกวัน ๒ คนร่วมทำการเก็บข้อมูล
ผู้ป่วยรายเดียวกันทุกวัน และลดตัวกวน (confounder)
อื่น ๆ โดยการใช้มาตรฐานการรักษาพยาบาลสำหรับ
ผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิส เช่นที่โรงพยาบาลเลย^(๓) รวมไปถึง
การประเมินอาการและความเหมาะสมในการส่งต่อ
เช่นเดียวกับการศึกษาที่จังหวัดขอนแก่น^(๔) และทำการ
ศึกษาในหลาย ๆ สถาบัน ซึ่งจะมีประโยชน์ในการ
พัฒนาแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีมาตรฐานสำหรับ
ประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ นายแพทย์สุชาติ เจตนเสน ผู้สนับสนุน
การทำงานที่เกี่ยวกับโรคเลปโตสไปโรสิส นายแพทย์องอาจ
วชิรพันธ์สกุล ผู้อำนวยการสำนักงานโครงการควบคุม
โรคเลปโตสไปโรสิส ผู้สนับสนุนงบประมาณในการศึกษา
เจ้าหน้าที่โรงพยาบาลสว่างแดนดิน และเจ้าหน้าที่
สาธารณสุขอำเภอสว่างแดนดิน จังหวัดสกลนคร ผู้ช่วย
เก็บข้อมูลผู้ป่วย และเจ้าหน้าที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ที่ตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. WHO library cataloguing; 2003 [cited 2004 Nov 20]; Available from: URL: <http://www.med.monash.edu.au/microbiology/staff/adler/ilspage.html>
2. สมชาย ภาสอาจ, วราลักษณ์ ดังคณะกุล, สุเทพ วัฒนผล, สุภูมิตร ชุณหะสุทธีวัฒน์. เลปโตสไปโรสิส จังหวัดสกลนคร พ.ศ. ๒๕๔๓. วารสารวิชาการสาธารณสุข ๒๕๔๓; ๕:๕๓๘-๔๓.
3. Faine S. Guidelines for the control of leptospirosis. Geneva: World Health Organization; 1982. WHO Offset Publication No.67.
4. วราลักษณ์ ดังคณะกุล, สุเทพ วัฒนผล. การเปรียบเทียบชุดตรวจคัดกรอง Lepto Dipstick กับวิธีมาตรฐาน ในการวินิจฉัยเลปโตสไปโรสิส. วารสารวิชาการสาธารณสุข ๒๕๔๘; ๕:๖๒๓-๓๐.
5. วราลักษณ์ ดังคณะกุล, พงษ์สวัสดิ์ รัตนแสง. ระบาดวิทยาโรคที่มีหนูเป็นรังโรคจากฐานข้อมูลรายงาน ๕๐๖. วารสารวิชาการสาธารณสุข ๒๕๔๖; ๑๒:๑๐๐๒-๑๐.
6. อำนวย ทองชิต. เลปโตสไปโรสิสที่โรงพยาบาลหนองบัวลำภู. วารสารวิชาการสาธารณสุข ๒๕๔๖; ๑๒:๘๑-๘.
๗. สมศรี ไตรรอด, วรณศิริ โกมาสถิตย์, จิตรศิริ ชันเงิน. การพัฒนาและทดสอบมาตรฐานการพยาบาลผู้ป่วยเลปโตสไปโรสิสในโรงพยาบาลเลย. วารสารวิชาการสาธารณสุข ๒๕๔๔; ๑๐:๕๓๓-๔๑.
๘. Phraisuwan P, Whitney EA, Tharmaphompilas P, Guharat S, Thongkamsamut S, Aresagig S, et al. Leptospirosis: skin wounds and control strategies, Thailand, 1999. Emerg Infect Dis 2002; 8:1455-9.
๙. ธนชัย พนาพุดิ, วัฒนชัย สุแสงรัตน์, วรณา ปิยะเศวตกุล, ปรีศนา วงศ์วีรพันธ์, บัณฑิต ถิ่นคำรพ. ประสิทธิภาพและความเหมาะสมของการประเมิน LEPTO SCORE ในการลดความรุนแรงของผู้ป่วยโรคเลปโตสไปโรสิสที่ส่งรักษาต่อโรงพยาบาลขอนแก่น: การวิจัยแบบสุ่มชั้นภูมิและมีกลุ่มเปรียบเทียบในจังหวัดขอนแก่น. วารสารวิชาการสาธารณสุข ๒๕๔๗; ๑๓:๑๖-๒๖.

Abstract Comparison of Penicillin Therapy in Leptospirosis Patients

Waraluk Tangkanakul*, Suthep Wanichapol**

*Bureau of General Communicable Diseases, Department of Disease Control, **Vipavadee Hospital, Bangkok

Journal of Health Science 2006; 15:102-10.

A cross-sectional study was conducted in Sawang Daen Din Crowned Prince Hospital, Sakon Nakhon province. Data on duration of signs and symptoms of 100 patients suspected of having leptospirosis were collected after penicillin treatment during July to September 2001. Intravenous penicillin 1.5 million units every 6 hours are recommended by the World Health Organization as a standard treatment for leptospirosis. Investigator interviewed and examined all patients every day with the aim to document results of the penicillin therapy. Fourteen patients were confirmed leptospirosis cases by a standard laboratory method. Five most common serogroups (serovars) were Australis (bratislava), Shermani (shermani), Cynopteri (cynopteri), Javanica (javanica) and Louisiana (louisiana). Age, sex ratio, occupation, mean duration of signs and symptoms after penicillin treatment in leptospirosis patients were not any significantly different from those of other patients. However, leptospirosis patients had 4 times significantly higher prevalence of open wounds and coming into contact with water or mud than that of other patients ($p < 0.05$). It was shown that the penicillin treatment is appropriate for leptospirosis suspected cases.

Key words: leptospirosis, penicillin, Sakon Nakhon